

**Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**" Die Rolle des primären somatosensiblen Kortex für die multisensorische
Integration bei der Puppenhandillusion – eine tDCS-Studie "**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Hannah Hornburger

aus Straubing

Würzburg, den 23.10.2020

Referent:	Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Zeller
Korreferent bzw. Korreferentin:	Prof. Dr. med. Sarah Kittel-Schneider
Stellvertreterin:	Prof. Dr. rer. nat Grit Hein
Dekan:	Prof. Dr. Matthias Frosch
Tag der mündlichen Prüfung:	03.03.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie und Andrés

**Teile dieser Arbeit wurden bereits peer-reviewed in Neuropsychologia
08/2019 publiziert.**

“Modulation of the rubber hand illusion by transcranial direct current stimulation over the contralateral somatosensory cortex” Hornburger, H., Nguemeni, C., Odorfer, T., Zeller, D. Neuropsychologia, Vol. 131 August 2019, pp 353-359.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	8
2.1 Probanden.....	8
2.2 Methodik.....	9
2.2.1 Händigkeit.....	9
2.2.2 Extrapersonaler Neglect.....	9
2.2.3 Körperselbstgefühl.....	10
2.2.4 Puppenhandilusion (PHI).....	10
2.2.5 Intervention durch tDCS	13
2.2.6 Allgemeiner Versuchsablauf.....	16
2.2.7. Statistische Analyse.....	18
3. Ergebnisse	20
3.1 Händigkeit.....	20
3.2 Extrapersonaler Neglect.....	20
3.3 Körperselbstgefühl.....	21
3.4. Demographische Daten des Probandenkollektivs.....	21
3.5. Impedanzen und Nebenwirkungen.....	22
3.6 Puppenhandillusion.....	22
3.6.1 Puppenhandillusion vor tDCS	23
3.6.2 Vergleich der tDCS-Interventionen.....	24
3.6.3. Zielgrößen in Bezug auf demographische Aspekte.....	25
3.7 Propriozeptiver Drift.....	26
3.7.1. Propriozeptiver Drift vor tDCS	27
3.7.2 Vergleich der tDCS-Interventionen.....	27
3.8 Korrelation.....	28
3.9 Effektstärke.....	29
4. Diskussion	30
5. Zusammenfassung	39
6. Literatur- und Abbildungsverzeichnis	40
6.1. Literaturverzeichnis.....	40
6.2. Abbildungsverzeichnis.....	51
7. Anhang	52

1. Einleitung

„In diesem Augenblick, bei dieser ersten Begegnung, kannte ich mein Bein nicht. Es war mir ganz und gar fremd, es gehörte nicht mir, es war mir nicht vertraut. [...] Ich konnte dieses Ding nicht mehr als „mein“, als Teil von mir begreifen. Es schien in keiner Beziehung zu mir zu stehen, es war absolut nicht ich, und doch – es schien mir unmöglich – war es an mir befestigt.“ (Sacks, 2014).

Mit diesen Worten beschreibt der Neurologe Oliver Sacks in seinem Buch „Der Tag, an dem mein Bein fortging“ sein Erlebnis des Alien-Limb-Phänomens, bei dem man eines seiner Körperteile nicht als sein eigenes wahrnimmt. Dass wir unseren Körper als unseren eigenen identifizieren, die Grenzen unseres eigenen Körpers kennen, ist für uns so normal, dass man sich höchst selten damit befasst. Diese Selbstwahrnehmung des Körpers ist ein unterbewusster Prozess, der von vielen Variablen beeinflusst wird: taktile, visuelle und propriozeptive Faktoren spielen nicht nur jeder für sich eine Rolle, sondern auch in ihrer Verknüpfung untereinander (Meredith & Stein, 1968). Neueren Erkenntnissen zufolge spielt sich ein Teil dessen vermutlich schon im primären somatosensiblen Kortex (S1) ab (Zeller et al., 2015). Die Berührungswahrnehmung und das, was wir sehen, sind uns häufig viel präsenter als die Propriozeption, unser „Muskelsinn“. Sacks beschreibt sie als unseren „sechsten Sinn, durch den unser Körper sich selbst erkennt und mit vollkommener, automatischer und augenblicklicher Präzision die Positionen und Bewegungen aller beweglichen Körperteile, ihr Verhältnis zueinander und ihre Ausrichtung im Raum erfasst“ (Sacks, 2014). Doch wenn – wie oben beispielhaft beschrieben – unser Körper selbstgefühl beeinträchtigt ist, stellt es uns vor umso größere Probleme. Dies kommt zum Beispiel nach einem Schlaganfall, beim kortikobasalen Syndrom oder im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen vor (Shimohata & Nishizawa, 2013). Doch auch beim Gesunden ist die Körperselbstwahrnehmung ein wandelbarer Prozess. So scheinen Kinder zu jedem Zeitpunkt ihres Entwicklungsprozesses zu wissen, wo sich die Grenzen ihres Körpers befinden, obwohl diese vor allem in der Zeit der Wachstumsschübe sehr dynamisch sind. Aber auch Erwachsene, die ihr Körpergewicht und somit auch ihren Körperumfang

ändern, berichten über keinerlei Probleme in Bezug auf das Körperselbstgefühl. Ebenso scheint sich die Wahrnehmung der Körpergrenzen beim Benutzen von Werkzeugen, Besteck oder Sportgeräten, wie zum Beispiel Tennisschlägern, so anzupassen, dass man diese in sein Körperbild integriert, die Größe einschätzt und mit ihnen wie eine Verlängerung des Armes agiert (Cardinali et al., 2009). Diese Beobachtungen lassen darauf schließen, dass das Konzept der Körperselbstwahrnehmung, insbesondere das der Propriozeption, plastischen neuronalen Prozessen unterliegt.

Das menschliche Gehirn erhält jedoch nicht nur sensorische Daten, sondern kontinuierlich gleichzeitige Informationen unterschiedlicher Sinne – die Wahrnehmung unserer Umwelt ist multisensorisch (Stein & Stanford, 2008). Es existiert zunehmendes Wissen darüber, wie der Input eines einzigen Sinnes einen Teil der bewussten Wahrnehmung formt (Choi, Lee, & Lee, 2018; Meredith & Stein, 1986). Die Mechanismen, die der multisensorischen Integration in den unterschiedlichen Leveln der Verarbeitung im zentralen Nervensystem zugrunde liegen, sind jedoch weiterhin nur teilweise verstanden (Stein, op. 2012). Es gibt die Hypothese, dass das Gehirn ständig „Vorlagen“ basierend auf bisheriger Erfahrung kreiert. Bei jedem neuen Input erfolgt ein Abgleich zwischen dem errechneten Modell und der gerade wahrgenommenen Realität. Weicht diese von der „Vorlage“ ab, wird ein sogenannter Vorhersagefehler ausgelöst und die Hypothese auf Grundlage der neugewonnenen Information aktualisiert – in anderen Worten: Erwartungen werden an das „echte Leben“ angepasst (Rao & Ballard, 1999).

Ein Beispiel dafür findet man in visuellen Prozessen: Die Hypothese, dass Licht von oben einfällt, beeinflusst die retinale Bildgebung, um so dem Gehirn die Möglichkeit zu geben einen Objektumriss durch den Schattenwurf präziser zu erfassen (Adams, Graf, & Ernst, 2004; Kleffner & Ramachandran, 1992). Sich jedoch allein auf bisherige Erfahrungen zu verlassen hat den Nachteil, dass seltene physikalische Ereignisse, die nicht im Einklang mit der Erwartung stehen (z.B. eine von unten beleuchtete Szenerie) missinterpretiert werden. Ein Konzept, das die Realität missrepräsentiert – eine Illusion – ist dadurch sowohl

eine Konsequenz der neuronalen Erwartung an die Umwelt, als auch eine Chance deren Funktionsweise zu verstehen (Goldreich, 2007).

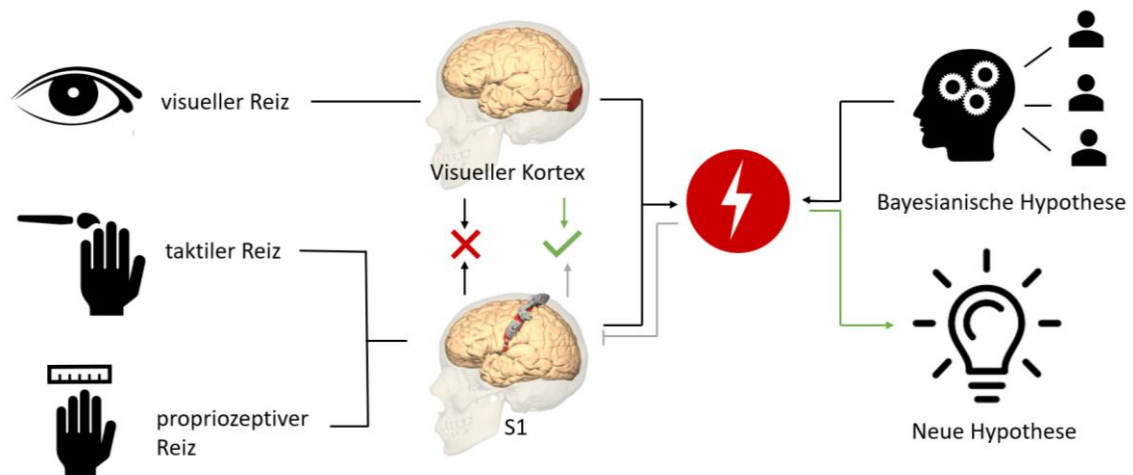


Abb. 1: Abläufe der multisensorischen Integration mit multisensorischem Konflikt **X** bis zum Vorhersagefehler. **⚡** grün/grau: Korrekturen im Rahmen des **✓** „predictive coding“: Suppression des primären somatosensiblen Kortex und Lösung des multisensorischen Konflikts

Bezogen auf die Situation der Puppenhandillusion bedeutet dies, dass die taktile Information („ein Pinsel berührt meine Hand“), die propriozeptive Wahrnehmung und der visuelle Reiz („ich sehe nur eine künstliche Hand, die mit einem Pinsel berührt wird“) sowohl untereinander als auch mit der errechneten Hypothese in Konflikt stehen. Um diesen multisensorischen Konflikt zu lösen, wird demzufolge der somatosensible Anteil aktiv zugunsten des Visuellen abgeschwächt.

Schon im 19. Jahrhundert legte Helmholtz im Rahmen der frühen Wahrnehmungsforschung die Grundsteine für die zentralen Konzepte des “predictive coding” (Helmholtz, 1995 [1868]). Diese stehen jedoch im Konflikt mit anderen weit verbreiteten Modellen der kortikalen Verarbeitung, bei denen Feedforward-Prozesse für die Integration essenzieller Informationen verantwortlich sind, und Feedbackward-Mechanismen allein der Modulation dienen (Dayan et al., 1995). Untersuchungen der letzten Jahre zu eben jenen Feedback-Schleifen und der Verarbeitung von Vorhersagefehlern konnten jedoch u.a. mittels kranialer Bild-

gebung das Konzept des „predictive coding“ unterstützen (u. a. Alink, Schwiedrzik, Kohler, Singer, & Muckli, 2010; den Ouden, Daunizeau, Roiser, Friston, & Stephan, 2010; Kveraga, Boshyan, & Bar, 2007; Rauss, Schwartz, & Pourtois, 2011; Summerfield et al., 2006; Todorovic, van Ede, Maris, & Lange, 2011). Friston beschreibt die Theorie des „predictive coding“ als „signifikanten Paradigmenwechsel der Neurowissenschaften, da sie jedes Level der kortikalen Verarbeitung betrifft und sich mit einer generalisierenden und vereinheitlichen Theorie des Gehirns identifiziert, auch wenn die Beweise bis dato relativ rar sind“ (Friston, 2010).

Dies könnte ein schnelles und effizientes Prozessieren der multisensorischen Information ermöglichen. Obwohl dieses Konzept generell von Vorteil für das Überleben sein mag, kommt es dort an seine Grenzen, wo sich ein intersensorischer Konflikt darstellt – hierbei entsteht ein Risiko der Missinterpretation (Knill, 2008). Diese Misskalkulation führt zu dem, was wir „Illusion“ nennen. Es ist jedoch wiederum genau diese Erfahrung der Illusion, die es uns ermöglicht, die zugrundeliegenden neuronalen Netzwerke der multisensorischen Integration zu erforschen.

Die sogenannte Puppenhandillusion (PHI) wird weithin für diesen Zweck genutzt (Botvinick & Cohen, 1998). In diesem simplen Experiment ist die tatsächliche Hand des Probanden versteckt, während eine lebensgroße Plastikhand sichtbar an deren Stelle gesetzt wird. Wenn die beiden Hände synchron und kongruent mit zwei kleinen Pinseln berührt werden, nimmt die Mehrzahl der Probanden die Plastikhand als ihre eigene wahr (Botvinick & Cohen, 1998). Die meisten Probanden sind von dem Gefühl überrascht, welches ohne wahrnehmbaren Aufwand entsteht. Als Voraussetzung, dass diese Illusion auftreten kann, muss jedoch der intersensorische Konflikt zwischen dem Visuellen („Ich sehe eine Hand und fühle gleichzeitig Pinselstriche, die diese Hand berühren) und der Propriozeption („Meine Handposition entspricht nicht der gesehenen Hand“) aufgelöst werden. Daten aus evozierten Potentialen (Zeller, Friston, & Classen, 2016; Zeller, Gross, Bartsch, Johansen-Berg, & Classen, 2011; Zeller, Litvak, Friston, & Classen, 2015) und funktioneller Bildgebung (Limanowski & Blanken-

burg, 2015) weisen darauf hin, dass der Input aus dem somatosensiblen Kortex zugunsten der visuellen Information unterdrückt wird.

Bis heute beruht diese Hypothese jedoch vor allem auf indirekten Belegen, welche streng genommen keine kausalen Rückschlüsse erlauben. Eine aktuelle Studie (Zeller et al., 2016) liefert Hinweise, dass der beschriebene intersensorische Konflikt schon in frühen Stadien der sensorischen Prozessierung aktiv bearbeitet wird. Vermutet wird, dass dies durch eine Abschwächung der somatosensiblen Präzision, das heißt eine Suppression der sensorischen Impulse erfolgt (Zeller et al., 2015). An diesen Ergebnissen soll die vorliegende Arbeit mittels nichtinvasiver Hirnstimulation anknüpfen.

Via transkranieller Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS), welche eine etablierte Form der nichtinvasiven Hirnstimulation darstellt, ist es möglich, neuronale Erregung abhängig von der Polarität der Stimulation zu modulieren (Buch et al., 2017). Der Hauptmechanismus von tDCS wird auf der Ebene neuronaler Membranpotentiale angenommen: Demnach induziert kathodale Stimulation eine Hyperpolarisation und eine daraus resultierende Reduktion der neuronalen Aktivität, wohingegen anodale Stimulation die Erregungsleistung erhöht (Bindman et al., 1964; Creutzfeldt, Fromm, & Kapp, 1962; Lang, Nitsche, Paulus, Rothwell, & Lemon, 2004; Nitsche et al., 2008; Pupura & McMurtry, 1965).

In der Mitte der 60er Jahre wurde tierexperimentell die Grundlage für die tDCS geschaffen. An anästhesierten Ratten oder Katzen wurde der Kortex freipräpariert und über eine Elektrode an der Kortexoberfläche Gleichstrom angelegt. Bei dieser Elektrode handelte es sich entweder um eine oberflächenpositive Elektrode (anodale Stimulation) oder eine oberflächennegative Elektrode (kathodale Stimulation). Eine Referenzelektrode dazu wurde zumeist an der Mark-Rindengrenze oder im Gesichtsschädel angebracht. Die Untersuchungen zeigten, dass die Auswirkungen des Gleichstroms auf die spontane neuronale Entladung abhängig von der Stromrichtung sind (Pupura & McMurtry, 1965). Dies lässt sich über die Verschiebung der Membranpotenziale erklären: die anodale Stimulation verursacht demnach eine Membrandepolarisation, was zur erleich-

terten Auslösung von Aktionspotentialen führt, und somit eine Aktivitätssteigerung des stimulierten Hirnareals bedingt. Der gegenteilige Effekt wird durch die kathodale Stimulation erreicht – die Hyperpolarisierung der Membran vermindert die neuronalen Aktivität (Nitsche et al., 2008).

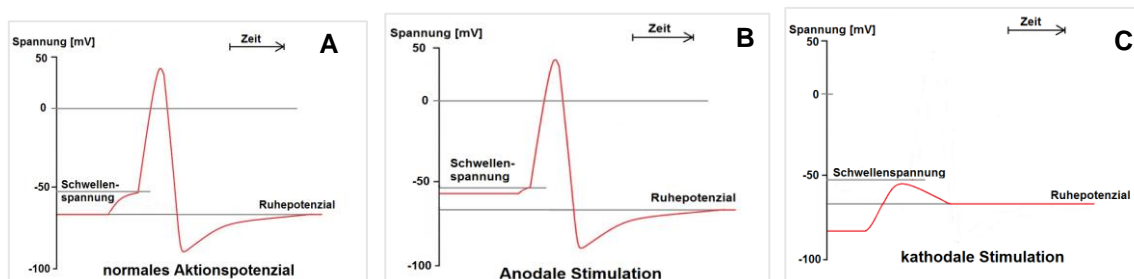


Abb. 2: Modulation der neuronalen Membranpotenziale durch tDCS. **A** normales Aktionspotential. **B** Anodale tDCS: Spannungsverschiebung ins Positive erleichtert Potenzial-Auslösung. **C** Kathodale tDCS: Auslenkung ins Negative verhindert Erreichen der Schwellenspannung; kein Aktionspotential wird ausgelöst.

Die Methodik am Menschen lehnt sich an das beschriebene Tierexperiment an. Auf der entfetteten Kopfhaut bzw. Stirn werden zwei Elektroden – eine Kathode und eine Anode – fixiert, welche mit einer Gleichstromquelle (z.B. Batterie) in Verbindung stehen. Somit entsteht keine direkte Stimulation des Kortexareals, sondern eine *transkranielle* Stimulation (durch die Schädelkalotte hindurch), welche dadurch bis zu 50% an Intensität verliert (Nitsche et al., 2007). Die Elektronen fließen ohne Richtungsänderung von der negativ geladenen Anode zur positiv geladenen Kathode. Dies bedeutet, dass die Stimulation an beiden Orten aktiv ist und sowohl eine anodale als auch eine kathodale Komponente hat; es handelt sich also um eine bipolare Stimulation. Studien zeigen, dass die Positionen der Elektroden für die Stimulationseffekte von Bedeutung sind (Miranda, Lomarev, & Hallett, 2006).

Wie schon bei den frühen tierexperimentellen Studien gezeigt (Pupura & McMurtry, 1965), ist die Stimulationsdauer eine der entscheidenden Variablen, ob und wie lange die kortikale Erregbarkeit durch tDCS modifiziert wird. Zahlreiche Studien (Nitsche et al., 2003; Nitsche & Paulus, 2000, 2001) zeigten, dass eine Stimulation von nur wenigen Sekunden gar keinen neuromodulatorischen

Effekt hat, sondern erst ab wenigen Minuten eine veränderte Erregbarkeit auch noch Stunden nach der Stimulation nachgewiesen werden kann. Neuere Studien deuten sogar darauf hin, dass Dauer, Intensität und Effekte der tDCS keinen linearen Zusammenhang haben, sondern dass, vor allem bei größeren Intensitäten ($\geq 2\text{mA}$) und längeren Stimulationszeiten von über 20 Minuten, sogar inverse Effekte auftreten können (Batsikadze, Moliadze, Paulus, Kuo, & Nitsche, 2013).

Die bis zu einige Stunden andauernden poststimulatorischen Effekte werden auf Mechanismen der Langzeitpotenzierung (engl. long term potentiation, LTP) zurückgeführt (Gartside, 1968a, 1968b). Biochemisch spielen hierbei vor allem eine durch Noradrenalin bedingte zelluläre Anreicherung von cAMP und Kalzium eine wichtige Rolle (Hattori, Moriwaki, Hayashi, & Hori, 1990; Islam, Aftabuddin, Moriwaki, Hattori, & Hori, 1995), aber auch der NMDA-Rezeptor ist für die synaptische Plastizität mitverantwortlich (Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002; Nitsche, Fricke et al., 2003).

Durch tDCS über dem primären somatosensiblen Kortex (S1) konnte eine Doppelpuls-Inhibition (engl. paired-pulse suppression, PPS) sensorisch evozierter Potenziale unterschiedlich moduliert werden. Dabei hatte die anodale Stimulation einen erregenden und die kathodale tDCS einen inhibitorischen Effekt (Rehmann et al., 2016). Daher scheint die kathodale tDCS zur Suppression des S1 gut geeignet zu sein.

Als Vorteil im Vergleich zu anderen Möglichkeiten einer transkraniellen zerebralen Stimulation, wie z.B. der transkraniellen Magnetstimulation (TMS), kann die tDCS leichter in verblindeter Form angewendet werden (Ambrus et al., 2012), auch wenn eine perfekte Doppelverblindung zuletzt angezweifelt wurde (Antal et al., 2017; Horvath, 2015; Palm et al., 2013). Als weiterer Vorteil wird die tDCS, abgesehen von einem kribbelnden Gefühl zu Beginn der Stimulation, nicht oder kaum wahrgenommen, was ihre Applikation während kognitiver Aufgaben ohne relevante Ablenkung des Probanden erlaubt (Kessler, Turkeltaub, Benson, & Hamilton, 2012).

In der vorliegenden Arbeit wird tDCS über dem primären somatosensiblen Kortex gesunder Individuen angewandt, um den Einfluss der Exzitabilität von S1 auf die Puppenhandillusion zu untersuchen. Basierend auf den Befunden vorhergehender Studien (Limanowski & Blankenburg, 2015; Zeller et al., 2011; Zeller et al., 2015) stellen wir die Hypothese auf, dass inhibitorische Stimulation über der S1-Region die Puppenhandillusion verstärkt. Hierfür soll die PHI nach vorübergehender Modulation der Exzitabilität von S1 mithilfe der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) untersucht werden. Als Kontrollbedingung kommt jeweils eine Sham-Stimulation zum Einsatz.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden

Es konnten gesunde erwachsene Probanden eingeschlossen werden. Ausschlusskriterien waren neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen, Schwangerschaft, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Drogenabusus, Alkoholkonsum innerhalb der letzten 24 Stunden, Metall- bzw. Geräteimplantate im Kopf- oder Halsbereich (insbesondere Herzschrittmacher, Defibrillator) sowie sensomotorische Funktionsbeeinträchtigungen der rechten Hand. Die Epilepsie stellt bei tDCS keine absolute Kontraindikation dar (Siebner & Ziemann, 2007). Um trotzdem das eventuelle Risiko eines epileptischen Anfalls bei neurologisch Gesunden zu minimieren, wurden die Probanden gebeten, für die Dauer der Studie auf ausreichende Hydratation zu achten und Alkohol zu meiden.

Die Studie entspricht den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (7. Revision) und wurde durch das Ethikkomitee der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt (AZ 4/17). Alle Probanden wurden umfassend aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis vor Beginn der Untersuchung. Alle Teilnehmer waren naiv in Bezug auf die Rationale der Experimente.

Die Fallzahlplanung erfolgte mithilfe des Monte-Carlo-Simulationstests. Bei Annahme eines lokalen Fehler 1. Art mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,005, einer Stichprobengröße von dreißig Probanden, einer Korrelationsstärke der Mess-

werte von 0,3 (das entspricht in etwa einer moderaten Korrelationsstärke nach "Cohen's Convention"), einer Standardabweichung von 1 und einer mittleren Veränderung der Einschätzung der kathodalen Stimulation im Vergleich zur sham- Stimulation und zur anodalen Stimulation um eine Einheit, erreichte der Test eine Power von ca. 72,7%.

31 Probanden im Alter von 19 bis 42 Jahren nahmen an drei Studientagen im Abstand von jeweils einer Woche teil, wobei ein Proband nach dem ersten Termin aus persönlichen Gründen ausschied. Deshalb erfolgte die Auswertung an n = 30 Probanden mit einem mittleren Alter von $24,3 \pm 4,2$ Jahren.

2.2 Methodik

2.2.1 Händigkeit

Die Händigkeit der Probanden wurde mit dem modifizierten Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) erfasst. Der Score reicht von -20 für starke Linkshändigkeit bis +20 für starke Rechtshändigkeit. Probanden mit Scores von -12 bis +12 werden als ambidexter klassifiziert. Folgende Tätigkeiten fließen mit ein: Schreiben, Zeichnen, Werfen, mit einer Schere schneiden, eine Zahnbürste benutzen, mit einem Messer schneiden, einen Löffel benutzen, einen Besen halten (obere Hand), ein Streichholz anzünden und eine Schachtel öffnen (s. Anhang, Bildanlage 1).

2.2.2 Extrapersonaler Neglect

Um eine mögliche vorbestehende Asymmetrie der visuellen räumlichen Wahrnehmung zu prüfen, erfolgte der Landmark-Test (Milner et al., 1993): zwanzig A4-Blätter sind zentral mit einer 20 cm langen, 1.5 mm breiten schwarzen Linie bedruckt. Diese ist auf zehn Blättern genau mittig, auf den übrigen zehn Blättern asymmetrisch (1, 2, 3, 4 oder 5 mm vom Zentrum nach rechts bzw. links) mittels einer zehn Millimeter langen „Landmark“-Linie geteilt, welche die Hauptlinie rechtwinklig schneidet. Die Präsentation der Blätter erfolgt in zufälliger Reihenfolge. Der Proband sitzt an einem Tisch, das jeweilige Blatt wird zentriert

und rechtwinklig ausgerichtet vor ihn gelegt, danach wird er aufgefordert, auf das Ende der Linie zu zeigen, welches ihm näher an der Trennlinie (also kürzer) erscheint. Nur eine Rechts-/Links-Auswahl ist möglich, im Zweifel muss geraten werden. Gewertet werden nur die zehn mittig geteilten Linien, da laut Milner die asymmetrischen Teilungen lediglich als Füllmaterial dienen, um den Eindruck zu erwecken, alle Linien wären asymmetrisch geteilt (Milner et al., 1993).

2.2.3 Körperselbstgefühl

Um eine vorbestehende Beeinträchtigung des Körperselbstgefühls (KSG) der Probanden auszuschließen, wurden Teile eines Fragebogens verwendet, der bereits in früheren Untersuchungen zum Einsatz gekommen war (Zeller et al., 2011; Zeller et al., 2016) (Fragebogen siehe Anhang, Bildanlage 3). Die Fragen sind mittels Multiple Choice zu beantworten, von "niemals", über "gelegentlich" bis "oft". Falls das erfragte Symptom vorliegt, wird die betroffene Körperseite notiert sowie der Zeitpunkt, seit wann es besteht. In der vierten Frage soll auf einer Prozentskala das aktuelle Gefühl angegeben werden, wie sehr die jeweilige Hand zum Probanden gehöre. Nur eine Angabe von 100% wurde als "normal", jede Abweichung davon als Störung des KSG im Augenblick der Untersuchung gewertet (Zeller et al., 2011; Zeller et al., 2016).

2.2.4 Puppenhandillusion (PHI)

Die zugrundeliegende Versuchsanordnung wurde erstmals 1998 beschrieben (Botvinick & Cohen, 1998). Proband und Untersucher sitzen sich in einem ruhigen Raum an einem Tisch gegenüber, auf welchem ein quaderförmiger Kasten steht (s. Abb. 3). Der Proband legt seine rechte Hand mit der Handfläche nach

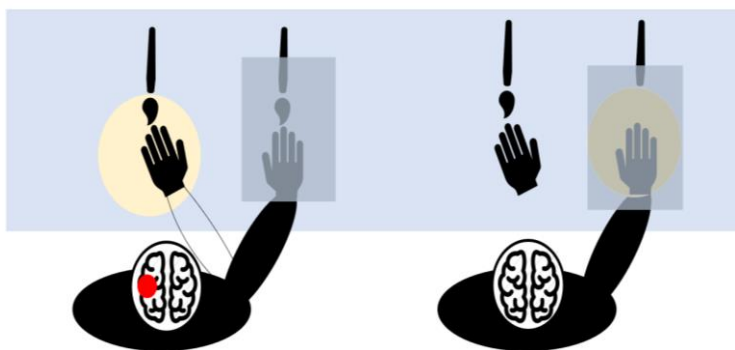


Abb. 3: Aufbau der Puppenhandillusion nach der Originalbeschreibung. Bei gleichzeitiger Stimulation der verdeckten echten und sichtbaren künstlichen Hand (rechts) entsteht das Gefühl der Körperzugehörigkeit der künstlichen Hand (links durch Verbindung zwischen Proband und künstl. Hand schematisiert dargestellt)

unten durch eine seitliche Öffnung in den Kasten, neben und in gleicher Ausrichtung zu einer Plastikhand. Während er die Puppenhand und ihre Finger gut sehen kann, ist die eigene Hand durch einen Deckel auf der betreffenden Kastenhälfte verdeckt. Ein Tuch stellt die Verbindung von der Puppenhand zum Arm des Probanden ohne Unterbrechung her. Zwischen Proband und Untersucher befindet sich eine ca. 100 x 70cm messende schwarze Trennwand. Der Proband wird aufgefordert, die eigene Hand nicht mehr zu bewegen und sich für die gesamte Zeit des Versuches auf die Puppenhand zu konzentrieren. Der Untersucher berührt nun mit zwei kleinen Pinseln für 90 Sekunden die Zeige- und Mittelfinger sowohl der Puppen- als auch der Probandenhand möglichst exakt ortssynchron und zeitsynchron. Die kurzen Berührungen erfolgen durchschnittlich ca. 1x/s.

Vor und unmittelbar nach Ablauf der Stimulationszeit gibt der Proband auf einem Maßband am Kastenrand an, wo er zu diesem Zeitpunkt seine im Kasten liegende Hand wahrnimmt; hierbei ist auch die Puppenhand verdeckt (Botvinick, 2004). Die ermittelte Distanz zwischen den geschätzten Werten wird als absolute propriozeptiver Drift (PD) bezeichnet. Für weiterführende Analysen wird der sogenannte relative propriozeptive Drift (RD) genutzt, der, angegeben in Prozent, die Distanz zwischen den Händen (17,5 cm bis 67,5 cm) berücksichtigt, z. B. $RD_{37,5\text{cm}} = (PD_{37,5\text{cm}} / 37,5 \text{ cm}) * 100$.

Danach beantwortet er einen „PHI-Fragebogen“, der Fragen zum Erleben der Puppenhandillusion quantifiziert (s. Anhang, Bildanlage 2). Es wurde eine deutsche Version des originalen Fragebogens von Botvinick & Cohen, 1998 benutzt, bei dem Frage 1 bis 3 auf spezifische Aspekte der PHI Bezug nehmen (z.B. „Es fühlte sich so an, als ob die Puppenhand meine eigene wäre.“), wohingegen die übrigen sechs Aussagen sich auf generellere Aspekte beziehen (z.B. „Meine Hand fühlte sich künstlich an.“). Diese insgesamt neun Aussagen werden auf einer numerischen Analogskala von -3 („Ich stimme damit absolut nicht überein“) bis +3 („Ich stimme vollständig damit überein“) bewertet. Für die erleichterte statistische Analyse (wie zum Beispiel zur Umgehung der Division durch 0) wurde diese auf eine Skala von minimal 1 bis maximal 7 Punkten übertragen. Der mittlere Score der Fragen 1 bis 3 wurde als subjektives Maß der PHI defi-

niert, Illusions-Score (IS) genannt, wohingegen der Mittelwert der Fragen 4-9 als sogenannter Foilscore (FS) dient. Als Kontrollbedingung zur PHI wird der Vorgang mit einer zeitlich asynchronen Fingerstimulation bei ansonsten identischem Ablauf wiederholt.

In diesem Projekt wurde die rechte Hand untersucht. Da unter den gebräuchlichen Standardbedingungen (Distanz Puppenhand zu Probandenhand ca. 20 cm) die Ausprägung der PHI bei der Mehrzahl gesunder Probanden relativ stark ist und bei dem Versuch einer interventionellen PHI-Verstärkung mit einem Ceiling-Effekt zu rechnen wäre, wurde eine „Abstands-Illusions-Kennlinie“ erhoben (Lloyd, 2007). Konkret wurden sechs verschiedene Distanzen untersucht: 17,5 cm (in Verlängerung der rechten Schulter); 27,5 cm (rechts der Körpermittellinie); 37,5 cm (links der Körpermittellinie); 47,5 cm (in Verlängerung der linken Schulter); 57,5 cm (links außen in Bezug auf den Körper); 67,5 cm (an der Grenze des Greifradius der rechten Hand nach links; s. Abb. 4).

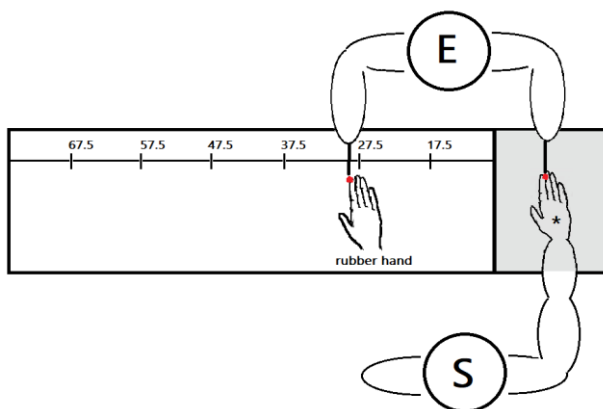


Abb. 4.: Abstands-Illusions-Kennlinie nach Lloyd, 2007. S = Subject (Proband), E = Experimentier (Untersucher). * verdeckte echte Hand des Probanden



Abb. 5A: Aufbau aus Sicht des Probanden; 1-6: Positionen der Puppenhand mit steigender Distanz zur verdeckten echten Hand (schematisiert dargestellt)



Abb. 5B: Aufbau aus Sicht des Untersuchers inkl. Pinsel

Die Versuche wurden jeweils zur gleichen Tageszeit durchgeführt. Im Abstand von je einer Woche erfolgte die durch eine dritte Person randomisierte Applikation von sham, anodaler oder kathodaler tDCS. Jede Versuchsperson unterlief jede der drei Stimulationsarten in randomisierter Reihenfolge (s. Abb. 9). Am ersten Versuchstag erfolgte primär die Erhebung der Händigkeit, des Körper selbstgefühls sowie des Extrapersonellen Neglects, um vorbestehende Implikationen auszuschließen. Anschließend wurde die PHI in den ersten zwei Distanzen, sowie der asynchronen Kontrolle durchgeführt. Daraufhin wurden die tDCS-Elektroden nach 10-20-EEG-Methode über C3' der Stimulationspolarität entsprechend angebracht (s. 2.2.5 Intervention durch tDCS). Nach fünfminütiger Vorlaufphase begann die Abstands-Illusionskurve in allen sechs Distanzen, sowie einer asynchronen Kontrolle bei 17,5 cm.

2.2.5 Intervention durch tDCS

Für die tDCS wurde der DC-Stimulator Plus der Firma neuroConn GmbH (Ilmenau, Deutschland) benutzt mit zwei 5 x 7 cm großen Schwammelektroden. Die stimulierende Elektrode wurde über dem linken somatosensiblen Kortex (S1) angebracht, die Referenzelektrode über der kontralateralen Orbita. Von anodaler Stimulation (a-tDCS) wird gesprochen, wenn die Anode über dem stimulierten Kortexareal liegt und die Kathode als Referenzelektrode dient, von kathodaler Stimulation (c-tDCS), wenn die Kathode den Kortex stimuliert und die Anode als Referenz angebracht ist.

Bei der sogenannten „sham-Stimulation“ (s-tDCS) werden die Elektroden wie beschrieben angebracht, die Stimulation erfolgt allerdings lediglich für 1/30 der gesamten Stimulationsdauer, um den wahrnehmbaren Effekt der normalen tDCS auf der Kopfhaut (Brennen, Jucken und Wärmegefühl) zu simulieren, welcher auch bei „echter“ tDCS nach kurzer Zeit wieder durch Gewöhnung abklingt. Für Potenzialverschiebungen im Bereich der Neuronen reicht diese Stimulation jedoch nicht aus, weshalb sie als Kontrolle dient. Die untenstehenden Grafiken (Abb. 6) verdeutlichen den Stromfluss bei „echter“ im Vergleich zur sham-Stimulation.

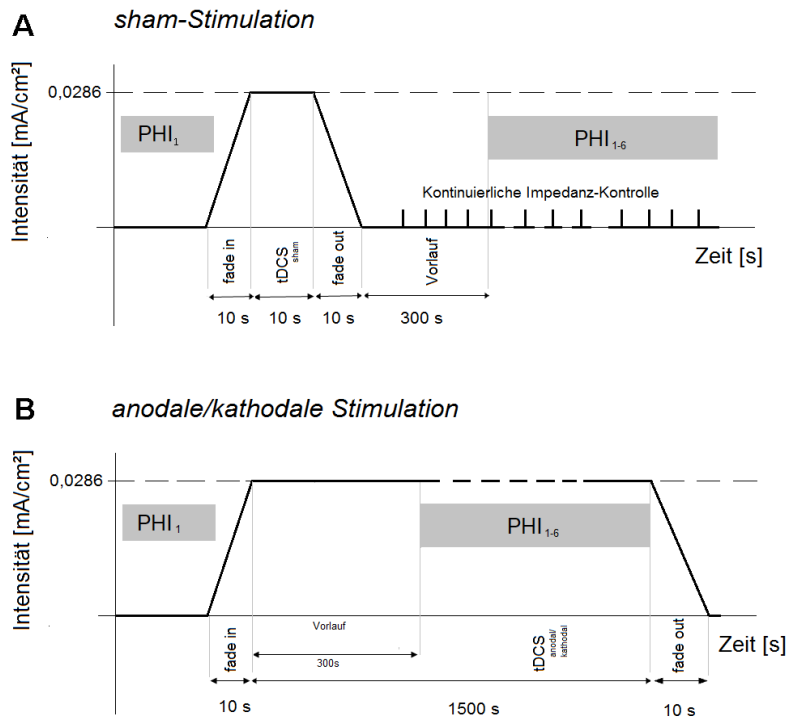


Abb. 6: Zeitlicher Ablauf von s-tDCS, c-tDCS und a-tDCS: nach Erhebung der Baseline (PHI_1) wurde die tDCS gestartet und die Spannung aufgebaut (fade in). **A** Während der s-tDCS erfolgten nach dem sofortigen Spannungsabbau (fade out) regelmäßige Impedanzkontrollen, dabei floß kein Strom. **B** Es erfolgte eine 5-minütige Vorlaufphase, nach der die Abstands-Illusions-Kennlinie (PHI_{1-6}) erhoben wird.

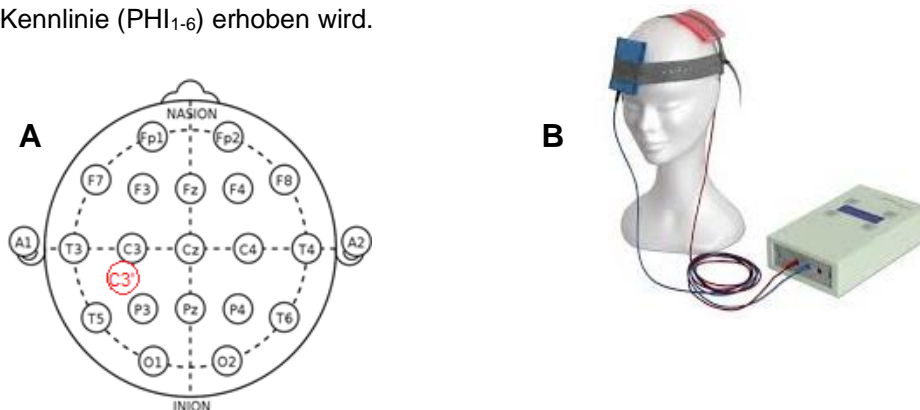


Abb. 7: **A** Positionierung der Elektroden via 10-20-System über $C3'$ und kontralateraler Orbita. **B** beispielhafte Darstellung der Fixierung der Elektroden mittels Gummiband und Anschluss an neuroConn DC-Stimulator Plus.

Das tDCS-Gerät wurde im Studienmodus benutzt, wodurch sowohl Proband als auch Untersucher in Bezug auf die Art der Stimulation geblindet waren. Ledig-

lich eine von einer dritten Person verschlüsselte Zahlenkombination für „verum“ oder sham-Stimulation musste zu Beginn eingegeben werden. Dadurch ist die Studie als doppelt verblindet und randomisiert einzustufen.

Als Elektroden wurden Schwammelektroden verwendet. Die Gummielektroden werden in Schwämme eingeführt, welche mit 0,9% NaCl-Lösung getränkt sind und mithilfe von Gummibändern auf der entfetteten Kopfhaut bzw. über der Stirn fixiert werden. Um die Impedanz (lat. impedire „hemmen“, „hindern“), auch Wechselstromwiderstand genannt, niedrig zu halten, sollten die Schwammelektroden gut getränkt sein und möglichst eng am Kopf anliegen. Die Impedanz gibt das Verhältnis von elektrischer Spannung an einem Verbraucher zur aufgenommenen Stromstärke an und hat die Einheit Ohm (Ω) (Scholze-Stubenrecht, 2011). Die gemessene Impedanz bei tDCS sollte laut Hersteller neuroConn (NeuroConn, 2017) für die Zeit der Stimulation kleiner gleich 5 k Ω sein. Dies verhindert, dass zu viel Strom durch eine trockene Schwammelektrode oder ungenügend Elektrodenkontakt zur Kopfoberfläche verloren geht, und somit die Intensität abfällt. Der tDCS-Stimulator DC PLUS kontrolliert im Sekundentakt die Impedanz. Diese wurde jeweils zu Beginn der tDCS und zum Zeitpunkt der einzelnen Untersuchungspositionen notiert.

Die Lokalisation von S1 erfolgte über das internationale 10-20-EEG-System nach Jasper 1958 (Klem et al., 1999) über C3' (s. Abb. 7A), zwei Zentimeter dorsal von C3. Unter den Elektroden bildet sich dann idealerweise ein homogenes Stromfeld, dessen Feldstärke mit zunehmender Distanz zu der Quelle exponentiell abnimmt.

Die wichtigsten Parameter der Neuromodulation durch tDCS sind Stromdichte, Flussrichtung und Stimulationsdauer (Nitsche & Paulus, 2000). Die Stromdichte oder Intensität wird durch die Elektrodengröße (meist 25 cm² bis 35 cm²) und Stromstärke (meist 1-2 mA) bestimmt. Die hier verwendeten Elektroden maßen 5 cm x 7 cm (Fläche von 35 cm²); stimuliert wurde nach dem Vorbild anderer Arbeiten (Antal et al., 2008; Labbé, Meftah, & Chapman, 2016; Rogalewski, Breitenstein, Nitsche, Paulus, & Knecht, 2004) mit 1 mA, wodurch sich eine Stromdichte von 0,0286 mA/cm² errechnet. Sie beeinflusst die Modulation des

Ruhemembranpotenzials und damit die Spontanaktivität bzw. den Erregungszustand der Neurone (Nitsche & Paulus, 2000). Außerdem determiniert sie die elektrische Feldstärke unterhalb der Elektroden und damit dessen Eindringtiefe (Creutzfeldt et al., 1962).

Die tDCS wurde als „On-line“-Intervention eingesetzt. Wie Abbildung 6 verdeutlicht, folgte auf den ersten Untersuchungsteil der Puppenhandillusion eine fünfminütige tDCS-Vorlaufphase. In dieser Zeit wurde mit den Probanden nicht gesprochen, die Versuchspersonen wurden gebeten ihrerseits nicht zu sprechen, sich möglichst wenig zu bewegen und auf eine schwarze Wand zu blicken, um so den Input so gering wie möglich zu halten. Hiernach wurden die weiteren Untersuchungsteile unter Stimulationseinfluss begonnen. Inklusive Vorlaufzeit, fade-in und fade-out von je zehn Sekunden dauerte die tDCS-Anwendung maximal 20 Minuten.

2.2.6. Allgemeiner Versuchsablauf

Je Proband fanden drei Termine im Abstand von einer Woche statt. Der Versuchsaufbau war jedes Mal identisch, der Unterschied lag dementsprechend nur in der Art der tDCS. Anodale, kathodale und sham Stimulation wurden von einer dritten Person randomisiert auf die Untersuchungstage verteilt und dann doppelt verblindet im Studienmodus durchgeführt. Am ersten Termin wurden zusätzlich noch die Händigkeit nach Oldfield (1971) bestimmt, das aktuelle Körper selbstgefühl eruiert sowie der Landmark-Test zur Untersuchung auf einen möglichen Neglect durchgeführt. Im Anschluss daran wurden die Elektrodenposition nach dem 10-20-EEG-System ausgemessen und die Schwammelektroden angebracht, die Stimulation aber noch nicht begonnen. Dieser Aufbau ermöglichte eine konstante Situation für den Probanden, so dass Einflüsse durch unspezifische Änderungen der Umgebung möglichst geringgehalten werden konnten. Vor allem für eine vergleichbare Wahrnehmung der Puppenhandillusion ist dies von großer Bedeutung, da Veränderungen der Umgebung Einfluss auf ihre Wahrnehmung haben können. Zum Beispiel wirkten sich während unserer Pilotstudien die Sitzposition des Probanden im Bezug zum Untersucher auf die Wahrnehmung der PHI aus. Der mechanische Vorgang des Anbringens

der Elektroden am Kopf könnte sich ähnlich auswirken, so dass die Schwammelektroden schon zu Beginn positioniert wurden, um die Illusion-Scores vor und nach der Intervention durch tDCS äquivalent bewerten zu können.

Nach der Fixation der getränkten Schwammelektroden erfolgte nun die Puppenhandillusion im Abstand von 17,5 cm mit synchroner Pinselführung, sowie eine Kontrolle im Abstand von 17,5 cm mit asynchroner Pinselführung. Im Anschluss daran wurde mit der tDCS begonnen, nach einer Vorlaufphase von fünf Minuten wurde die Puppenhandillusion im Rahmen der Abstands-Illusions-Kennlinie in allen sechs Distanzen untersucht, daraufhin noch eine Kontrolle mit asynchroner Pinselführung bei 17,5 cm Entfernung. Durchgehend wurde auf eine ausreichende Hydrierung der Schwammelektroden geachtet, und falls erforderlich, wurden sie mit NaCl 0,9% über eine Pipette nachbefeuchtet. Die untenstehenden Grafiken (Abb. 8 und 9) bilden den Versuchsablauf ab.

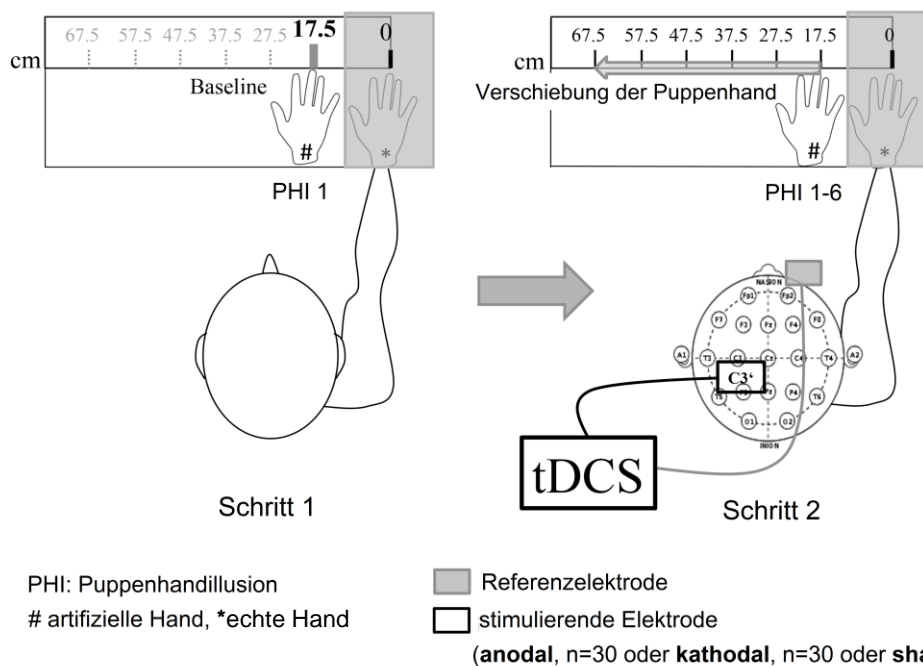


Abb. 8: Studienprotokoll tDCS: das PHI-Experiment wurde an der rechten Hand durchgeführt. Baseline-Untersuchung: ohne tDCS, Abstand 17,5 cm (Schritt 1, PHI1). Danach wurde das Experiment unter laufender tDCS in verschiedenen Distanzen wiederholt (Schritt 2, PHI1-6). Die Nummern kennzeichnen die Distanz in cm zwischen der versteckten „echten“ Hand (*) und der Puppenhand (#). Der Pfeil zeigt die Verschiebung der Puppenhand in Relation zur verdeckten echten Hand (in Anlehnung an Lloyd, 2007). tDCS wurde über dem linken primären somatosensiblen Kortex (S1) angewandt, mit der Referenzelektrode über der kontralateralen Orbita.

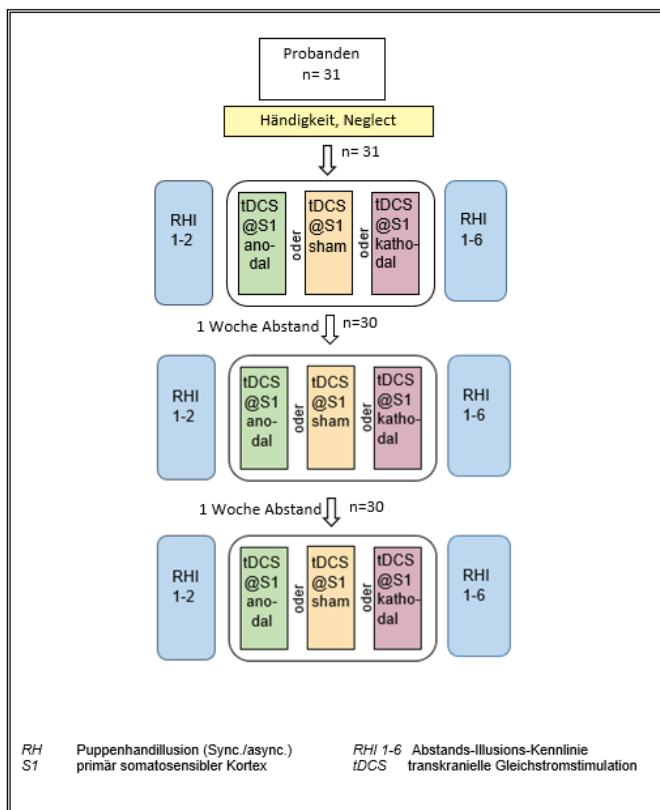


Abb. 9 Flowchart Diagramm zum Studienaufbau. Jeder Proband unterläuft anodaler, sham und kathodaler tDCS Stimulation in randomisierter Reihenfolge.

2.2.7. Statistische Analyse

IBM SPSS Statistics Version 22 und 23 sowie Excel und Graph Pad Prism wurden für die statistische Analyse genutzt.

Für zwei Probanden mussten die Werte des Relativen Drifts ausgeschlossen werden, da einer die Instruktionen falsch verstanden hatte und der andere als extremer Ausreißer definiert wurde.

Die Datensätze wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Da IS, FS und PD-Daten nicht normalverteilt waren, wurden nicht-parametrische Testverfahren angewandt. Der Wilcoxon matched pairs signed rank test wurde für Vergleiche zwischen synchroner und asynchroner Pinselführung verwendet, der Friedman-Test wurde genutzt, um zwischen den drei verschiedenen tDCS-Stimulationsmodi zu vergleichen. Effekte wurden als signifikant gewertet, wenn $p < 0,05$, und die Effektstärke wurde berechnet. Die Werte sind als Mediane (mit Interquartile Range [IQR] in Klammern) angegeben.

Vergleich zwischen den Interventionen: Im Hinblick auf wiederholte Messungen über Zeit und Distanz war eine Reduktion der Komplexität der Daten nötig, um globale Effekte zwischen den Interventionsgruppen (kathodale tDCS, anodale tDCS und sham tDCS) zu detektieren, anstatt punktuelle Vergleiche anzustellen. Daher wurde die Fläche unterhalb der Kurve (engl. Area under the curve, AUC) als globales Maß des PHI-Erlebens festgelegt. Da der Datensatz für AUC normalverteilt war, wurde eine One-way-ANOVA für wiederholte Messungen benutzt, um zwischen den Konditionen zu vergleichen, und Tukey's multiple comparisons test als post-hoc Analyse angewandt. Effekte wurden als signifikant gewertet, wenn $p < 0,05$, und die Effektgröße η^2 wurde berechnet. Die Werte sind als Mittelwert \pm SD angegeben.

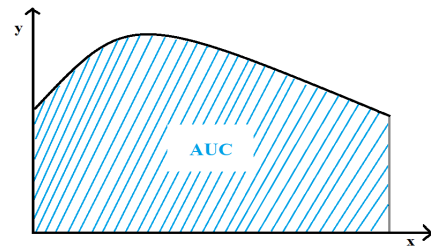


Abb. 10: Beispielhafte Darstellung der Fläche unter der Kurve (engl. Area under the curve, AUC), wie sie für die globale Auswertung verwendet wird.

3. Ergebnisse

3.1 Händigkeit

Von 30 eingeschlossenen Probanden waren 27 Rechtshänder (90%) und drei Linkshänder (10%).

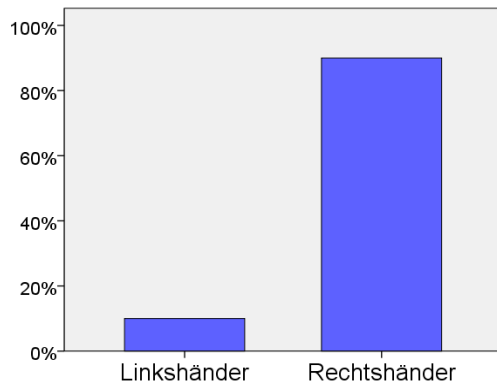


Abb. 11: Händigkeit der Probanden in Prozent

3.2 Extrapersonaler Neglect

Der extrapersonale Neglect (EPN) wurde über den Landmark-Test ermittelt. Hierbei wurden nur die zehn zentral geteilten Linien gewertet, im Mittel lagen die Werte bei 50,3% für eine links geteilte Linie (im Folgenden als „extrapersonaler Neglect rechts“ bezeichnet) und bei 49,7% für eine rechts geteilte Linie (im Folgenden als „extrapersonaler Neglect links“ bezeichnet; s. Abb. 12). Eine Asymmetrie der visuellen Objektwahrnehmung lag somit nicht vor.

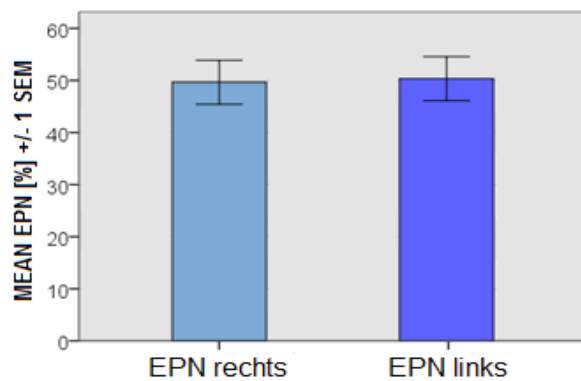


Abb. 12: Extrapersonaler Neglect (EPN)

3.3 Körperselbstgefühl

Keiner der Teilnehmer wies Auffälligkeiten bezüglich des per Fragebogen erfassten Körperselbstgefühls auf.

Frage	„nie	„gelegentlich“	„oft“	Links	rechts	Students-p
1	100%	0%	0%			
2	100%	0%	0%			
3	100%	0%	0%			
4				100%	100%	p= 1.000
Friedman-Test	p = 1.000					

Tabelle 1: *Frage 1:* „Zurzeit weiß ich manchmal nicht, wo sich einer meiner Arme befindet.“ *Frage 2:* „Eine Körperseite kommt mir momentan irgendwie fremd vor.“ *Frage 3:* „Neuerdings fühlt sich einer meiner Arme manchmal fremd an, als ob er nicht zu mir gehören würde.“ *Frage 4:* „Bitte markieren Sie auf der Skala Ihr momentanes Gefühl, wie sehr Ihre jeweilige Hand zu Ihnen gehört.“

3.4. Demographische Daten

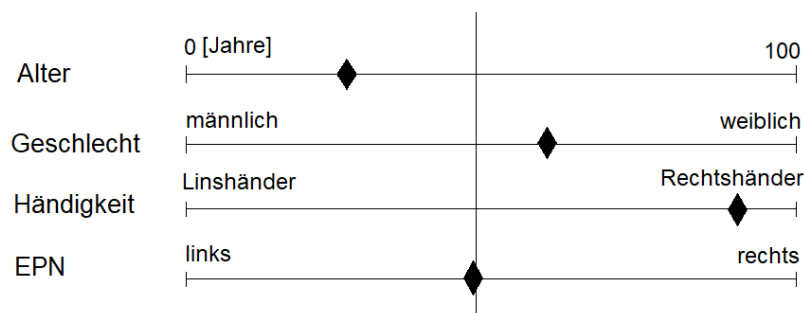


Tabelle 2: demographische Daten des Probandenkollektivs

Das Probandenkollektiv bestand aus 30 Personen. Diese waren zu 60% weiblich, zu 90% Rechtshänder, und im Mittel $24,3 \pm 4,2$ Jahre alt und zeigten keine Asymmetrie der räumlichen Wahrnehmung.

3.5 Impedanzen und Nebenwirkungen

Die folgende Grafik zeigt, dass sowohl bei a-tDCS als auch c-tDCS die angestrebten Impedanzwerte $\leq 5 \text{ k}\Omega$ eingehalten wurden. Bei s-tDCS schien die gemessene Impedanz generell höher zu liegen. Über die Ursache dafür lässt sich nur spekulieren. Eventuell liegt es daran, dass hier kein gleichmäßiger Stromfluss existiert. Da im sham-Modus allerdings kein neuromodulatorischer Effekt erzielt werden sollte, kommt diesem Befund keine weitere Bedeutung zu.

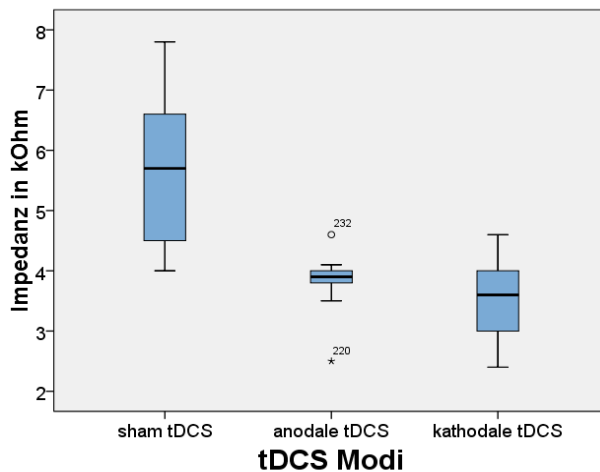


Abb. 13: Mittelwert der Impedanz in $\text{k}\Omega$ (waagrechte Linie) in 75%-Quartilen (blau hinterlegt) und 95%-Konfidenzintervall (Fehlerbalken) mit Ausreißern (Kreis bzw. Stern) für s-tDCS, a-tDCS und c-tDCS.

Die während dieser klinischen Studie aufgetretenen Nebenwirkungen waren äußerst geringfügig: In 100% der Fälle kam es zu Rötung und Erwärmung der Kopfhaut nach „echter“ tDCS. Bei drei von insgesamt 90 Messungen kam es zu transientem Kopfschmerz (Numerische Rating-Skala: 3, 5 und 7 von 10), in einem Fall trat kurzzeitiger Schwindel auf.

3.6 Puppenhandillusion

Für die Auswertung der Puppenhandillusion wurden die drei Fragen mit direktem Bezug zum Gefühl der Körperzugehörigkeit (Fragen 1, 2 und 3) zum Illusions-Score (IS) zusammengefasst (s. 2.2.4 Puppenhandillusion). Die Daten wurden zunächst auf *Normalverteilung* geprüft. Da die Signifikanz des Shapiro-Wilk-Tests für den IS und den FS mit jeweils $p < 0,0001$ unter $p \leq 0,050$ liegt, wurde angenommen, dass die Werte nicht normalverteilt sind. Entsprechend wurde ein nichtparametrischer Test (Wilcoxon matched-pairs signed rank test) angewandt. Die AUC-Daten für den IS erwiesen sich als normalverteilt, weshalb

eine ANOVA mit Messwiederholung benutzt wurde, um zwischen den drei tDCS-Konditionen zu vergleichen, und Tukey's multiple comparison Test für die post-hoc Analyse. Die AUC-Daten für den FS waren nicht normalverteilt, weshalb hier der Friedman-Test angewandt wurde.

3.6.1 Puppenhandillusion vor tDCS

Im Puppenhandexperiment (Abstand 17,5 cm) vor Beginn der tDCS zeigte sich, wie zu erwarten, ein signifikanter Unterschied zwischen synchroner und asynchroner Stimulation (Wilcoxon signed-rank test). Im Median aller Probanden (n=30) betrug der IS bei synchroner Pinselführung 5,0 (4,0-6,0) Punkte im Vergleich zu 3,0 (1,0-4,9) Punkten bei asynchroner Kontrollstimulation ($p < 0,0001$). Detaillierte Ergebnisse für die Untergruppen der späteren tDCS-Modi werden in Tabelle 3 aufgeführt.

Der Gruppenvergleich vor Beginn der tDCS zeigte, dass sich der IS nicht zwischen den tDCS-Stimulationsmodi unterschied ($p = 0,817$; Friedman-Test; Tab. 3). Dies weist darauf hin, dass die Ausgangslage der PHI vor tDCS vergleichbar war.

Der Foilscore bei 17,5 cm lag modusübergreifend im Median bei 2,4 (1,1-3,7) Punkten für synchrone Stimulation, im Vergleich zu 1,6 (1,0-2,9) bei asynchroner Kontrollstimulation ($p = 0,012$).

Modus		synchron	asynchron	Wilcoxon signed rank Test	Effektgröße r
s-tDCS	IS	5,0 (3,8-6,3)	2,8 (1,0-5,0)	$p < 0,001^*$	0,53
	FS	2,2 (1,0-3,9)	1,4 (1,0-3,6)	$p = 0,002^*$	0,40
a-tDCS	IS	5,0 (3,6-6,1)	3,0 (1,0-5,0)	$p < 0,001^*$	0,50
	FS	2,5 (1,0-3,6)	1,5 (1,0-2,9)	$p = 0,002^*$	0,39
c-tDCS	IS	5,2 (2,3-6,0)	2,7 (1,0-4,7)	$p < 0,001^*$	0,49
	FS	2,2 (1,0-3,1)	1,3 (1,0-2,7)	$p = 0,012^*$	0,32
Intermodaler Vergleich mit Friedman Test		$p = 0,817$ (IS)	$p = 0,163$ (IS)		
		$p = 0,957$ (FS)	$p = 0,354$ (FS)		

Tabelle 3: IS und FS vor tDCS. Vergleich zwischen Stimulationskonditionen und Untergruppen der späteren tDCS-Modi. Die Daten sind angegeben als Median (Interquartile Range). tDCS, transcranial direct current stimulation; s-, sham; a-, anodal; c-, kathodal; IS = Illusions-score (Maximum: 7); *signifikanter Unterschied.

3.6.2 Vergleich der tDCS-Interventionen

Wenn man den IS als eine Funktion der Distanz zwischen echter und künstlicher Hand plottete, zeigten die daraus resultierenden Kurven eine Abnahme des IS mit zunehmender Distanz für jede der drei Interventionen (Abb. 14A). Eine ANOVA mit Messwiederholung für die AUC zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($F[2,58]=3,393$, $p=0,040$). Die Post-hoc-Analyse wies darauf hin, dass der signifikante Effekt zwischen c-tDCS ($28,5\pm 7,6$, Mittelwert \pm SD) und a-tDCS ($25,6\pm 8,6$; $p=0,035$) besteht, wohingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen c-tDCS and s-tDCS ($26,6\pm 9,0$; $p=0,207$) oder a-tDCS und s-tDCS ($p=0,683$) zu sehen waren. (Abb. 14B).

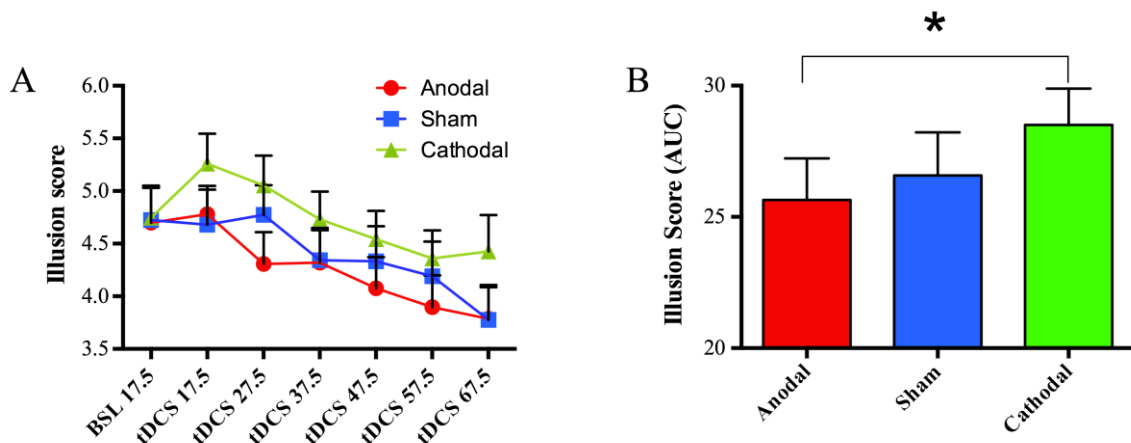


Abb. 14: Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) über dem kontralateralen S1-Areal auf den Illusionsscore (IS). A: Abstands-Illusionskurve, gemessen vor tDCS (baseline, BSL) und während tDCS. B: Mittlere Fläche unter der Kurve (BSL17,5 bis tDCS67,5) während tDCS. Die Fehlerbalken zeigen +1 SEM. * $p<0,05$. (Hornburger et al., 2019)

Für den Foilscore, welcher die Fragen beinhaltet, die nicht spezifisch mit der Wahrnehmung der Puppenhandillusion in Verbindung stehen, konnten mittels Friedman-Test des FS-AUC keine signifikanten Unterschiede zwischen kathodaler ($14,6\pm 7,4$, Mittelwert \pm SD), anodaler ($14,3\pm 8,1$) und sham tDCS ($14,5\pm 7,5$) gefunden werden ($p=0,424$).

3.6.3. Zielgrößen in Bezug auf demographische Aspekte

Alter: Die Altersverteilung ist, bis auf einen Ausreißer sehr homogen zwischen 19 und 27 Jahren, dass eine altersspezifische Analyse nicht sinnvoll angewendet werden kann.

Geschlecht: Für den weiblichen Probandenanteil zeigte eine ANOVA mit Messwiederholung mit Greenhouse-Geisser Korrektur bei fehlender Sphärizität keine Differenz zwischen der AUC des IS der verschiedenen Modalitäten ($F(1,50;25,59)= 3,56; p=0,055$). Für den männlichen Anteil zeigte eine ANOVA mit Messwiederholung bei angenommener Sphärizität ebenso keine Differenz zwischen der AUC des IS der verschiedenen Modalitäten ($F(2,22)= 0,25; p=0,78$). Für den FS und RD Es konnten ebenfalls keine geschlechterspezifischen Effekte nachgewiesen werden (s. Tab.5).

Im vergleichenden t-Test zwischen den Geschlechtern zeigte sich kein Unterschied im IS, FS oder RD im Ansprechen auf die tDCS-Stimulationsformen (s.Tab. 4). Bei erwarteter moderater Effektstärke schienen die geschlechtergetrennten Datensätze für eine aussagekräftige Analyse zu klein zu sein.

		Weiblich vs. männlich	p-Wert
IS	a	23,7±2,1 vs. 28,6±2,1	p=0,514
	c	27,7±2,1 vs. 29,6±1,6	p=0,131
	s	25,5±2,2 vs. 28,2±2,5	p=0,424
RD	a	21,6±8,9 vs. 15,2±6,6	p=0,613
	c	39,1±14,8 vs. 20,6±6,7	p=0,346
	s	19,6±7,6 vs. 16,9±6,0	p=0,800
FS	a	13,2±1,8 vs. 16,0±2,6	p=0,362
	c	13,9±1,8 vs. 15,7±2,2	p=0,535
	s	13,9±1,7 vs. 15,3±2,2	p=0,613

Tabelle 4: Vergleich des Mittelwerts der AUC zwischen männlicher und weiblicher Probandengruppe. Die Werte sind für den Illusion Score (IS), Relative Drift (RD) und Foilscore (FS) für die jeweilige Stimulationsform (a=anodal, c=cathodal, s=sham). Die Ergebnisse sind als Mittelwert ±1SEM angegeben.

	rmANOVA [FS]	rmANOVA [IS]	rmANOVA [RD]
Weiblich	F(2;34)=0,76; p=0,48	F(1,5;25,6)= 3,56;p=0,055	F(2;32)=2,45 p=1,0
Männlich	F(1,1;22)= 0,23 ; p=0,65	F(2;22)= 0,25; p=0,78	F(2;20)=0,42 p=0,66

Tabelle 5: ANOVA mit Messwiederholung in Bezug auf Foilscore (FS), Illusionscore (IS) und relativen Drift (RD) für das jeweils ausschließlich weibliche bzw. männliche Probandenkollektiv.

Händigkeit: Entsprechend der Geschlechteraufteilung lieferte auch hier die Fallzahlreduktion bei Aufteilung der Probanden keine aussagekräftige Analyse. Es konnten keine signifikanten Effekte gemessen werden,

	rmANOVA [FS]	rmANOVA [IS]	rmANOVA [RD]
Rechtshänder	F(1,4;36,5)=0,16 p=0,85	F(1,6;41,2)=3,08 p=0,07	F(1,6;39,0)=3,01 p=0,07
Linkshänder	F(2,4)=2,55 ; p=0,19	F(2,4)=1,11; p=0,414	F(2,2)=2,72; p=0,79
t-Test	Nicht möglich	Nicht möglich	Nicht möglich

Tabelle 6: ANOVA mit Messwiederholung in Bezug auf Foilscore (FS), Illusionscore (IS) und relativen Drift (RD) für jeweils ausschließlich Rechts- bzw. Linkshänder.

3.7 Propriozeptiver Drift

Der propriozeptive Drift gilt als Maß dafür, dass sich die (in erster Linie implizite) Positionswahrnehmung der eigenen Hand verändert hat. Positive Werte stehen für eine Annäherung zur Puppenhand hin, negative Werte für eine gefühlte Entfernung der eigenen Hand von der Plastikhand. Für eine detaillierte Beschreibung des Unterschieds zwischen propriozeptiven Drift PD und relativen Propriozeptiven Drift RD siehe Kapitel 2.2.4 Puppenhandillusion.

Die RD-Daten zweier Probanden mussten ausgeschlossen werden, da einer die Instruktionen nicht richtig verstanden hatte und der andere als extremer Ausreißer definiert wurde. Da die Werte des PD mit $p < 0,0001$ und RD mit $p < 0,0001$ laut Shapiro-Wilk nicht normalverteilt waren, wurde ein nichtparametrischer Test (Wilcoxon matched-pairs signed rank test) angewandt. Wie für den IS wurden

auch hier die weiteren Daten anhand des AUC beschrieben. Die AUC des RD gilt mit $p < 0,0001$ als nicht normalverteilt, weshalb zum Vergleich der Interventionsmodi der Friedman-Test benutzt wurde.

3.7.1. Propriozeptiver Drift vor tDCS

Im Puppenhandexperiment (Abstand 17,5 cm) vor Beginn der tDCS zeigte sich, wie zu erwarten, ein signifikanter Unterschied zwischen synchroner und asynchroner Stimulation. Im Median aller Probanden ($n=30$) betrug der PD bei synchroner Pinselführung 1,0 (0,0-3,5) cm im Vergleich zu 0,0 (0,0-1,0) cm bei asynchroner Kontrollstimulation ($p=0,004$). Für detaillierte Ergebnisse der jeweiligen tDCS-Modi siehe Tabelle 7.

Der Gruppenvergleich vor Beginn der tDCS zeigte keine PD-Unterschiede vor Intervention, was eine vergleichbare Ausgangslage impliziert.

Tabelle 7: PD vor tDCS. Vergleich zwischen Stimulationskonditionen und Untergruppen der späteren tDCS-Modi. Die Daten sind angegeben als Median (Interquartile Range).

Modus		synchron	asynchron	Wilcoxon signed rank Test	Effektgröße r
s-tDCS	PD	1,0 (0,0-4,5)	0,0 (0,0-1,0)	$p=0,048^*$	0,27
a-tDCS	PD	1,0 (0,0-3,5)	0,0 (0,0-1,0)	$p=0,112$	0,21
c-tDCS	PD	1,0 (0,0-3,5)	0,0 (0,0-1,0)	$p=0,022^*$	0,30
Intermodaler Vergleich mit Friedman Test		$p=0,751$	$p=0,390$		

tDCS, transcranial direct current stimulation; s-, sham; a-, anodal; c-, cathodal; PD = proprioceptive drift (in cm); * signifikanter Unterschied

3.7.2 Vergleich der t-DCS-Interventionen

Wenn man den RD als einer Funktion der Distanz zwischen den beiden Händen plottete, beschrieb die Kurve eine Abnahme des RD (in %) mit zunehmender Distanz für jede der drei Interventionen (s. Abb. 15A). Der Friedman-Test für das RD-AUC wies auf keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Gruppenmittelwerten hin ($p=0,725$; Abb. 15B).

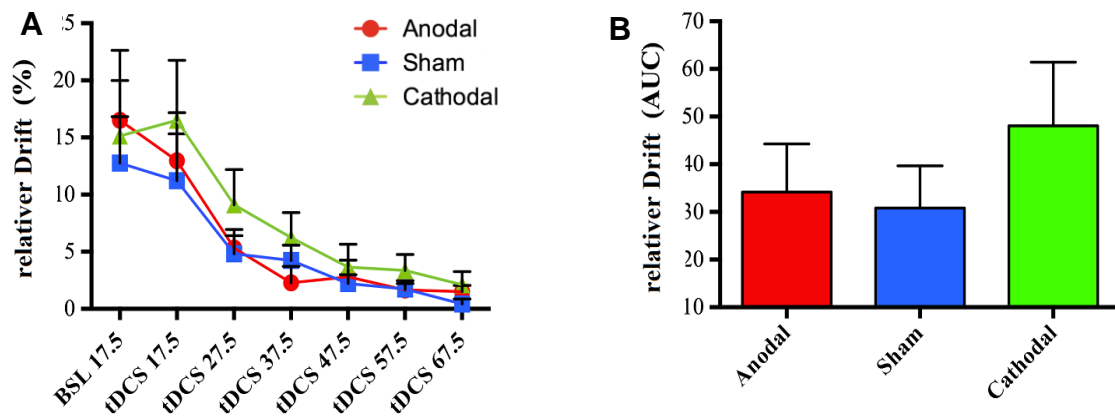


Abb. 15: Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) über dem kontralateralen S1-Areal auf den Relativen Drift (RD). A: Abstands-Drift-Kurve, gemessen vor (Baseline, BSL) und während tDCS. B: Mittlere Fläche unter der Kuve (area under the curve, AUC = BSL17,5 bis tDCS67,5) während tDCS. Die Fehlerbalken zeigen +1 SEM. * $p < 0,05$.

3.8. Korrelation

Da die AUC-Werte des RD nicht normalverteilt waren und grafisch per Streudiagramm keine monotone Beziehung zur AUC des IS nachweisbar war, wurde Kendall's Tau-b als Korrelationsmaßstab gewählt, der sich insbesondere für kleinere Stichproben gut eignet. Anhand der Daten von 28 Probanden zeigte sich ein Korrelationskoeffizient τ_b von 0,113, welcher statistisch nicht signifikant war ($p = 0,130$, Signifikanzniveau α von $p \leq 0,010$). Es konnte keine Korrelation zwischen IS und RD nachgewiesen werden.

3.9. Effektstärke

Um abzuschätzen, welche Effektstärke den gefundenen Unterschieden zugrunde liegt, wurde Cohen's d ermittelt. Der für den IS gefundene statistisch signifikante Unterschied zwischen anodaler und kathodaler tDCS wurde mit $d=0,351$ und $r = -0,173$ nach Cohen's Konventionen als kleiner Effekt interpretiert ($0,2 \leq |d| \leq 0,5$).

Tabelle 8: Effektstärke nach Cohen's d für den Illusionsscore (IS) und den relativen Drift (RD) im paarweisen Vergleich der Interventionsmodi.

		Cohen's d	Effektstärke r
IS	s-tDCS vs. a-tDCS	0,106	0,053
	s-tDCS vs. c-tDCS	0,231	-0,115
	a-tDCS vs. c-tDCS	0,351	-0,173
RD	s-tDCS vs. a-tDCS	0,018	-0,009
	s-tDCS vs. c-tDCS	0,332	-0,164
	a-tDCS vs. c-tDCS	0,307	-0,152

tDCS= transcranial direct current stimulation; s-, sham; a-, anodal; c-, kathodal

4. Diskussion

In dieser Studie wurde der Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) über dem primären somatosensiblen Kortex (S1) auf die Puppenhandillusion (PHI) getestet. Spezifischer wurde die Hypothese geprüft, dass eine Abschwächung der somatosensorischen Präzision durch kathodale tDCS über S1 die PHI verstärkt. Tatsächlich zeigte sich ein signifikant höherer Illusionsscore unter kathodaler Stimulation im Vergleich zu anodaler tDCS, während sich der Effekt im Vergleich mit der sham-Stimulation nicht nachweisen ließ. Dennoch sehen wir die Annahme unterstützt, dass der somatosensible Kortex eine wichtige Rolle bei der Entstehung der PHI spielt, wobei sich die lokale Exzitabilität von S1 auf die Wahrscheinlichkeit auswirkt, dass eine PHI auftritt.

Die nicht-invasive Hirnstimulation ist eine verbreitete Methode, um kortikale Prozesse während der Ausführung motorischer oder kognitiver Aufgaben zu untersuchen. Am häufigsten wird die transkranielle Magnetstimulation (TMS) genutzt, um die Funktion eines bestimmten Hirnareals zu modulieren und hierdurch seine Rolle bei einer bestimmten Aufgabe zu prüfen (Silvanto & Cattaneo, 2017). Auch die „Off-line“-Anwendung der TMS, z. B. in Form einer repetitiven kortikalen Stimulation vor der Durchführung eines behavioralen Tests, stellt ein bewährtes Verfahren dar. Jedoch ist über die Effektdauer von repetitiver TMS im Bereich des S1-Areals wenig bekannt, mit variierenden Angaben zwischen 15 und 60 Minuten (Thut & Pascual-Leone, 2010). Betrachtet man die Zeit für die Erhebung der hier angewendeten Abstands-Illusions-Kurve mit einer Dauer von ca. 20 Minuten, ist ein suffizienter kontinuierlicher TMS-Effekt höchst unwahrscheinlich. Eine „On-line“-Anwendung von TMS während der kognitiv fordernden PHI-Untersuchung scheint hingegen fast unmöglich. Diese würde durch das Klicken der Spule, die Berührung der Spule auf der Kopfhaut und ggf. die Wahrnehmungen, die das magnetische Feld oberflächlich hervorruft, deutlich gestört werden.

Die tDCS hingegen erlaubt eine „On-line“-Stimulation ohne relevante Störgrößen während des Versuchs. Zudem ermöglicht diese Interventionsmethode eine fast perfekte Sham-Stimulation als Voraussetzung für eine Doppelblindstudie

(Ambrus et al., 2012). Die auftretende Rötung und Erwärmung der echten Stimulation wird durch intermittierend applizierte abgeschwächte Stromapplikation bei der sham-Stimulation ebenfalls erreicht (s. S.13, Intervention durch tDCS). Die Studie wurde in einem randomisierten, doppelt verblindeten, sham-kontrollierten -Design durchgeführt, welches gut dazu geeignet ist, die intersubjektvariabilität zu reduzieren (Li, Uehara, & Hanakawa, 2015). Daher war der einzige systematische Unterschied zwischen den Sitzungen der Stimulationsmodus der tDCS. In diesem Fall ist auch ein Modus-spezifischer Effekt mit einer kleinen bis moderaten Effektgröße von großem Interesse und ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf andere unspezifische Faktoren oder Zufall zurückzuführen.

Für die tDCS wurde gezeigt, dass in einem gewissen Rahmen eine Effektsteigerung durch Änderungen der Stimulationsparameter möglich ist (Nitsche et al., 2007). Durch Intervention mit 2 mA und/oder durch eine kleinere Elektrodenfläche (z.B. 25 cm²) hätten demnach eventuell größere Effekte erzielt werden können. Um jedoch die Gefahr der inversen Effekte, die in vorausgehenden

Studien (Batsikadze et al., 2013); Abb. 16) vor allem bei Stimulationen mit 2 mA und über 20 Minuten beschrieben wurden, zu vermeiden, wurde die Stimulationsstärke bei 1 mA belassen.

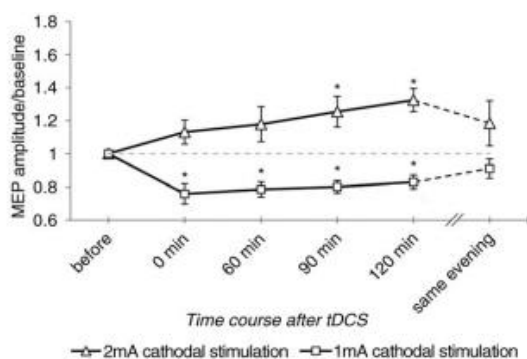


Abb. 16: Gegenläufige Effekte der c-tDCS bei Stimulation mit 1 mA im Vergleich zu 2 mA (Batsikadze et al., 2013).

In einer umfassenden Metaanalyse zum Effekt kathodaler Gleichstromstimulation auf die sensorische Wahrnehmung und Schmerz (Vaseghi, Zoghi, & Jaberzadeh, 2015) wurden die verwendeten tDCS-Parameter verglichen und deren Effekte analysiert (s. Tab. 9). Die Parameter „Elektrodengröße“ und „Stimulationsintensität“, die in der vorliegenden Studie verwendet wurden, nämlich eine Elektrodenoberfläche von 35 cm² und Stimulation mit 1 mA, entsprechen demnach der gängigen Praxis.

Tabelle 9: Metaanalyse zu den c-tDCS-Parametern „Elektrodengröße“ und „-position“ sowie „Stimulationsdauer“ und „-intensität“ bei gesunden Individuen (Vaseghi et al., 2015).

Included studies	Electrode size (cm ²)	Intensity (mA)	Current density (mA/cm ²)	Time (min)	Electrode Position
A: Healthy group					
Antal et al. 2008	35	1	0.029	15	2cm posterior to ADM ¹ hot spot
Bachmann et al. 2010	35	1	0.029	15	C3
Boggio et al. 2008	35	2	0.057	5	C3, F3, Oz
Csfcsak et al. 2009	35	1	0.029	10	C3
Grundmann et al. 2010	35	1	0.029	15	C3
Hansen et al. 2010	16	1	0.063	20	Cz, 1 cm above the supraorbital nerve
Rogalewski et al. 2004	35	1	0.029	7	C4
Terney et al. 2008	35	1	0.029	15	ADM ¹ hot spot
B: Patient group					
Antal et al. 2011 a					
Mendonca et al. 2011	16	1	0.063	20	C3
	16, 80	2	0.125, 0.0125	20	C3

1. Abductor digiti minimi

Es wurde bereits ausgiebig diskutiert, dass im Zentrum der PHI ein Konflikt zwischen visuellem und somatosensiblen (insbesondere propriozeptivem) Input steht (Apps & Tsakiris, 2014; Blanke, 2012; Hohwy, 2007; Limanowski & Blankenburg, 2013; Makin, Holmes, & Zohary, 2007; Tsakiris, 2010). Zusammengefasst weisen zahlreiche Befunde darauf hin, dass dieser Konflikt durch eine Unterdrückung der somatosensiblen Information gelöst wird. Eine frühe Studie verglich somatosensibel evozierte Potenziale über der Elektrode C4 (kontralateral zur berührten Hand) vor und nach der PHI und fand eine höhere Amplitude bei einer Latenz von 150 ms, sowie eine verminderte Amplitude bei 460 ms (Peled, Pressman, Geva, & Modai, 2003). Eine neuere Studie beschreibt eine Abschwächung der evozierten Potenziale bei 330 ms während der Illusion im Vergleich zu Episoden ohne Illusion (Rao & Kayser, 2017). Beide weisen darauf hin, dass diverse Enkodierungsvorgänge auf „höheren“ kognitiven Leveln stattfinden. Es gibt jedoch darüber hinaus Studien, die belegen, dass der beschriebene intersensorische Konflikt schon in früheren Stadien der sensorischen Prozessierung moduliert wird (Limanowski & Blankenburg, 2015; Zeller et al., 2015; Zeller et al., 2016). Hierbei wurden unter anderem evozierte Potenziale (EPs) über dem kontralateralen somatosensiblen Kortex während der PHI mit Episo-

den verglichen, während derer die PHI nicht präsent war. Es zeigte sich eine Reduktion der Amplituden früher EP-Komponenten während der PHI-Phase war (Zeller et al., 2015). Basierend darauf wurde ein Kausalitätsmodell erstellt, welches auf eine Abschwächung der neuronalen Aktivität in S1 während der Illusion hinweist (Zeller et al., 2016).

In Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt sich die Theorie aufstellen, dass der intersensorische Konflikt durch eine Suppression der somatosensiblen Information gelöst wird.

Die Verarbeitung der multisensorischen Information ist jedoch ein komplexer Prozess, in den neben S1 weitere neuroanatomische Strukturen eingebunden sind. Vor allem frontoparietale und occipitotemporale Areale scheinen dabei beteiligt zu sein, den multisensorischen Konflikt zu lösen. Welche genauen Mechanismen diesem Prozess zugrunde liegen, ist bisher nicht geklärt. Man geht davon aus, dass sich ein früher Teil der Informationsverarbeitung u.a. im sekundären somatosensiblen Kortex und lateralen occipitotemporalen Kortex (LOC) abspielt, während das „höhere“ Verarbeitungslevel vom intraparietalen Sulcus (IPS) (Limanowski, Lutti, & Blankenburg, 2014) und posterioren parietalen Kortex (PPC) gebildet wird (Limanowski & Blankenburg, 2015). Der IPS spielt eine große Rolle bei der Ausführung von Rechenvorgängen und der Schätzung von Mengenverhältnissen (Schel & Klingberg, 2017). Er erhält die aufsteigende Information des LOC und S2 (Limanowski & Blankenburg, 2015) und gleicht diese mit den errechneten Vorhersagen ab. Die im Falle der Puppenhandillusion auftretenden Vorhersagefehler werden hier detektiert. 2015 konnte mittels funktioneller Bildgebung während der PHI eine Verstärkte top-down Verbindung der höher liegenden Prozesse des IPS mit dem LOC und sekundären somatosensiblen Kortex (S2) gezeigt werden.

Dies wird als Antwort auf die im IPS entstandenen Vorhersagefehlern interpretiert. Diese verstärkte Verbindung zwischen IPS und den „niedrigeren“ Regionen könnte die neuronalen Prozesse der Herabregulierung repräsentieren, die ablaufen, um den intersensorischen Konflikt zugunsten des visuellen Inputs aufzulösen (Limanowski & Blankenburg, 2015).

Die oben beschriebene Abschwächung der somatosensorisch evozierten Potenziale schon bei frühen Latenzen würde auf eine schon viel frühere sensorische Enkodierung hinweisen (Zeller et al., 2015; Zeller et al., 2016). Doch auch wenn diese Studien eine enge Assoziation zwischen der Modulation des sensorischen Inputs und dem Auftreten der PHI nahelegen, lassen sie nur indirekte Schlussfolgerungen zu. Um den Verdacht zu erhärten, dass eine aktive Modulation schon früh – nämlich auf Ebene des S1 – mit ins Spiel kommt, wurde diese Studie durchgeführt.

Unsere Ergebnisse, dass die PHI unter „künstlicher“ S1-Suppression durch kathodale tDCS stärker ausgeprägt ist als bei Stimulation mittels anodaler tDCS, stimmen mit diesen Überlegungen überein.

Zusammenfassend gibt es gute Gründe anzunehmen, dass der Konflikt zwischen visuellen und propriozeptiven Input durch die Suppression der somatosensorischen Einheit bereits vor der PHI-Wahrnehmung gelöst wird (Limanski & Blankenburg, 2015; Zeller et al., 2015; Zeller et al., 2016). Dies führt vor allem zu einem internen Abwägungsprozess: visuelle Information gewinnt relativ an Bedeutung im Vergleich zum sensorischen Input der oberen Extremität. Es wird vermutet, dass dieser Mechanismus der „aktiven Inferenz“ durch den Prozess des „predictive coding“ in Gang gesetzt wird (Knill & Pouget, 2004). Diesem theoretischen Konstrukt zufolge generieren höhere kortikale Areale (IPS/PPC) basierend auf bisheriger Erfahrung beständig Vorhersagen zu künftigen Situationen. Diese Hypothesen werden nun an die weiter unten liegenden Areale weitergeleitet und mit der aufsteigend eingehenden Informationen der peripheren Rezeptoren abgeglichen. Jedwede Unstimmigkeit, als „prediction error“ (= Vorhersagefehler) bezeichnet, kann in einer Änderung der Theorie resultieren.

Diese entsteht als Antwort auf die aktuellen Informationen, was dem Gehirn die Möglichkeit eröffnet, seine Hypothese ständig auf dem neuesten Stand zu halten (Friston, 2010; Rao & Ballard, 1999).

Wie bereits angesprochen, ist es in Zusammenhang mit diesem Konzept wichtig anzumerken, dass der somatosensible Kortex Input aus diversen sensorischen Qualitäten erhält: Während der taktile Input verschiedene Qualitäten der

Berührung der Haut ausdrückt, überträgt der propriozeptive Input Informationen über die Lokalisierung der Körperteile in Bezug zueinander (Head & Holmes, 1911). Neuroanatomische Studien schlagen zwei somatosensible Prozessierungssysteme vor, welche diese unterschiedlichen Funktionen widerspiegeln: eine Route endet im posterioren parietalen Kortex (PPC), die andere projiziert in die Inselregion (Dijkerman & Haan, 2007). Wohingegen die Insel der perzeptiven Wiedererkennung und dem perzeptiven Lernen dient, stellt der PPC sowohl Wahrnehmung als auch Aktion dar (Dijkerman & Haan, 2007). Sowohl somatosensible als auch visuelle Bereiche des PPC sind eng mit dem ventralen Prämotorkortex (PMv) vernetzt, von welchem vermutet wird, dass er sowohl die gesehene als auch die gefühlte Position der Hand repräsentiert (Ehrsson, Holmes, & Passingham, 2005; Ehrsson, Spence, & Passingham, 2004). Es wird vermutet, dass die Mechanismen von aktiver Inferenz im Rahmen des predictive coding im PPC verankert sind (Lee & Chae, 2016; Limanowski & Blankenburg, 2015) und von dort aus weiter zum PMv geleitet werden. Dem inferioren parietalen Lappen (IPL) wird eine Rolle in der Relokalisierung des eigenen Körperteils zugeschrieben (Kammers et al., 2009). Eine dementsprechende Beteiligung des PPC, PMv, und IPL im Prozess der multisensorischen Integration wurde in zahlreichen fMRT Studien beschrieben (Bekrater-Bodmann, Foell, Diers, & Flor, 2012; Limanowski & Blankenburg, 2015; Petkova et al., 2011). Die Frage, wie genau die Komponenten der PHI in diesem Netzwerk repräsentiert werden, wird zurzeit jedoch noch diskutiert (Limanowski & Blankenburg, 2015; Tsakiris, 2010).

Der Einfluss von tDCS auf die PHI wurde in zwei kürzlich veröffentlichten Studien untersucht (Convento, Romano, Maravita, & Bolognini, 2018; Lira, Panta-leão, Souza Ramos, & Boggio, 2018). Convento et al. (2018) zeigte, dass anodale tDCS über dem rechten prämotorischen Kortex (PMC) und über dem rechten temporoparietalen Übergang (engl. temporo-parietal junction, TPJ) den sogenannten propriozeptiven Drift verstärkte. Zusammen mit der Inselregion spielt der TPJ eine elementare Rolle in den Prozessen, die der Erfahrung von Körperzugehörigkeit und Selbsterkennung dienen (Gentile, Petkova, & Ehrsson,

2011). Die alleinige tDCS über dem TPJ modulierte hierbei die PHI abhängig von der zeitlichen Kongruenz der visuo-taktilen Stimulation. Bei Stimulation des PMC alleine erfolgte jedoch eine eher generalisierete Rekalibrierung der Handkoordinaten (Convento et al., 2018). In Konkordanz zu unseren Daten demonstriert diese Studie signifikante Effekte der tDCS auf die Parameter der PHI. Jedoch ist ein direkter Vergleich schwierig, da die stimulierten Regionen nur teilweise mit unseren Zielarealen übereinstimmen.

Die Arbeitsgruppe um Lira et al. (2018) prüfte die Effekte anodaler, kathodaler und sham tDCS über dem posterioren parietalem Kortex (engl. posterior parietal cortex, PPC) und dem ventralen Prämotorkortex (PMv) auf die PHI. Hier zeigte sich, dass anodale tDCS über dem PPC die Zeit bis zum Auftreten der Illusion und die subjektive Wahrnehmung der Körperzugehörigkeit herabsetzte.

Auf den ersten Blick scheinen diese Ergebnisse unseren Befunden zu widersprechen, wo kathodale im Vergleich zu anodaler Stimulation die subjektive Illusion verstärkte. Man muss sich jedoch die räumlichen Verhältnisse vor Augen führen, in welchen die Stimulation Anwendung findet: Auch mit einer Schwammelektrodengröße von 5cm x 7cm ist nur mit einer marginalen Überlappung zu rechnen, wenn die Elektroden über C4'(als korrespondierender Punkt zu C3') oder P4 (Lira et al., 2018) angebracht wurden. Dies lässt Raum für Spekulationen zu unterschiedlichen ortsspezifischen Effekten der tDCS. Ohne eine präzise Messung des Stromflusses unter der Elektrode können wir jedoch eine potenzielle Ko-Stimulation zwischen den beiden Zielarealen nicht ausschließen. Basierend auf den Ergebnissen von Lira et al. (2018) können wir spekulieren, dass eine Ko-Stimulation von S1 und PPC durch die kathodale tDCS-Elektrode zu einer erhöhten subjektiven Illusion führen würde, wobei sich die Zeit bis zum Auftreten der PHI verlängern würde. Zur Objektivierung der Illusion könnte eine Messung dieser Zeit bis zum Auftreten der Illusion eine gute Basis bilden. Hierüber wäre die Möglichkeit gegeben, zusätzlich potenzielle Effekte einer Ko-Stimulation zerebraler Regionen auf das Erleben der Puppenhandillusion zu diskutieren.

Unsere Studienergebnisse zeigen, dass der Illusionsscore (IS) durch tDCS je nach Stimulation moduliert werden kann, während der relative Drift (RD) über sämtliche Stimulationsarten hinweg vergleichbare Werte zeigt. Generell wird der IS als subjektive Evaluation der PHI gesehen. Die gefühlte Abweichung der Handposition in cm ist dahingegen besser geeignet, um eine objektive Auswirkung der PHI auf die Propriozeption und das Körperschema zu quantifizieren. In Übereinstimmung mit zahlreichen früheren Studien der PHI haben wir keine signifikante Korrelation zwischen IS und RD gefunden. Dies weist darauf hin, dass der multisensorischen Integration von propriozeptivem Drift und dem Gefühl der Körperzugehörigkeit unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen. Deshalb dürfen Rückschlüsse über die Wahrnehmung eines Zugehörigkeitsgefühls nicht aufgrund des propriozeptiven Drifts allein getroffen werden (Rohde, Di Luca, & Ernst, 2011).

Eine potentielle Limitation dieser Studie könnte sein, dass tDCS im Vergleich zur neuronavigiertem TMS aufgrund der limitierten räumlichen Fokalität keine selektive Stimulation einer partikulären Region allein gewährleisten kann. Daher kann eine Ko-Stimulation von angrenzenden Regionen, wie z.B. M1 und dem rostralen Anteil des PPC, nicht ausgeschlossen werden. Kürzlich wurde gezeigt, dass TMS über M1 die Bereitschaft, eine Puppenhand als eigene zu werten, moduliert (Fossataro et al., 2018). Weitere Studien werden nötig sein, um den jeweiligen Beitrag dieser Regionen zu identifizieren, z.B. indem kleine maßgeschneiderte tDCS-Elektroden, dichte Anordnungsprotokolle von tDCS-Elektroden oder TMS-basierte Paradigmen zum Einsatz kommen.

Zudem war die Reihenfolge der Abstände zwischen echter und künstlicher Hand bei allen Probanden gleich, nämlich aufsteigend von 17,5 cm bis 67,5 cm. Somit kann eine Störgröße im Sinne der Reihenfolge innerhalb einer Sitzung nicht ausgeschlossen werden. Da dies jedoch für alle drei tDCS-Konditionen zutrifft, ist davon auszugehen, dass dies den Vergleich zwischen den verschiedenen tDCS-Modi nicht beeinflusst hat. Weitere Limitationen der transkraniellen Gleichstromstimulation im Allgemeinen werden in Horvath's Studie diskutiert. Diese Aspekte gilt es auch in unserer Studie genau zu betrachten: Zum einen ist dies die erwähnte Effektminderung der tDCS durch kognitive oder motori-

sche Interferenz. Diese wurde bestmöglich unterbunden, indem keine Gespräche und keine willkürlichen Bewegungen während der Stimulation zugelassen wurden. Zum anderen ist die Variabilität des homogenen elektrischen Felds durch interindividuelle Unterschiede bezüglich Haarstruktur, Kopfschwarte und Liquorraum ein Faktor, der die Reproduktion vergleichbarer Daten erschwert. Da jedoch die Messungen für anodale, kathodale und sham tDCS an der exakt gleichen Gruppe von Probanden durchgeführt wurde, ist die interindividuelle Varianz für jede Stimulationsart in dieser Studie exakt gleich verteilt. Auf die intraindividuellen Unterschiede (zirkadian, metabolisch und hormonell) kann selbstverständlich kaum Einfluss genommen werden. Um zumindest die zirkadiane Variabilität zu vermindern, wurden die Versuche zur gleichen Tageszeit durchgeführt. Horvath beklagt ebenso das häufige Fehlen von Kontrollgruppen. Es ist jedoch eine Stärke der vorliegenden Studie, dass sie randomisiert und doppelt verblindet durchgeführt wurde in vergleichbaren Gruppen, die neben anodaler und kathodaler Stimulation auch eine Sham-Stimulation erhielten. Des Weiteren können hier lediglich Effekte zwischen kathodaler und anodaler Stimulation belegt werden, wohingegen der Vergleich zur sham-Stimulation nicht signifikant ist. Dies ist, in Kombination mit der hohen Varianz, am wahrscheinlichsten auf die eher kleine Effektgröße der tDCS auf dieses komplexe Phänomen zurückzuführen. Die signifikanz besteht jedoch eben genau zwischen den Verum-Stimulationen, welche bezüglich der Polarität verblindet waren. Insgesamt sind größere Stimulationseffekte durch verbesserte tDCS-Protokolle z. B. durch passgenaue Elektroden und größere Fallzahlen die vielversprechendsten Maßnahmen, um diese potenziellen Limitationen zu überwinden.

5. Zusammenfassung

In der Puppenhandillusion (PHI) wird durch die synchrone Berührung der nicht-sichtbaren Hand des Probanden und einer sichtbaren Puppenhand ein illusoräres Körperzugehörigkeitsgefühl induziert. Dieses Paradigma erlaubt es zu untersuchen, wie das Gehirn widersprüchliche multisensorische Informationen während einer perzeptiven Inferenz auflöst.

Vorausgehende Studien weisen darauf hin, dass der Konflikt zwischen visueller und propriozeptiver Information vor der PHI durch eine Abschwächung des somatosensiblen Inputs behoben wird. Um herauszufinden, ob eine Exzitabilitäts-Minderung des primären somatosensiblen Kortex die PHI verstärken kann, kam die kathodale transkranielle Gleichstromstimulation (c-tDCS) zum Einsatz.

An dreißig gesunden Probanden wurde die PHI ohne (=baseline) und während tDCS untersucht. Jeder Proband erhielt kathodale, anodale und sham-Stimulation an drei unterschiedlichen Tagen im Abstand von je einer Woche. Das PHI-Paradigma wurde in sechs Distanzen (von 17,5 bis 67,5 cm) zwischen der eigenen Hand und der Puppenhand durchgeführt. Das Auftreten der PHI wurde anhand eines Fragebogens (Illusionsscore, IS) und der Abweichung der gefühlten Handposition in Bezug zur realen Position (relativer Drift, RD) evaluiert. Die kathodale Stimulation war mit einem signifikanten Anstieg des IS im Vergleich zur anodalen Stimulation assoziiert, wohingegen die RD-Werte über alle Stimulationsarten hinweg vergleichbar waren.

Die fehlende Signifikanz zwischen Verum und Sham-Stimulation wurde auf die geringe Effektstärke bei vergleichsweise kleinem Probandenkollektiv bezogen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen jedoch eine verstärkte Wahrnehmung der PHI unabhängig von demographischen Faktoren, wenn kathodale tDCS über dem kontralateralen primären somatosensiblen Kortex appliziert wurde. Dies unterstützt unsere Hypothese, dass eine Abschwächung der somatosensiblen Präzision den Weg für eine erleichterte Integration eines fremden Körperteils in das eigene Körperschema ebnet.

6. Literatur- und Abbildungsverzeichnis

6.1 Literaturverzeichnis

Adams, W. J., Graf, E. W., and Ernst, M. O. (2004). Experience can change the 'light-from-above' prior. *Nature Neuroscience*, 7(10), 1057–1058.

<https://doi.org/10.1038/nn1312>

Alink, A., Schwiedrzik, C. M., Kohler, A., Singer, W., and Muckli, L. (2010). Stimulus predictability reduces responses in primary visual cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(8), 2960–2966. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3730-10.2010>

Ambrus, G. G., Al-Moyed, H., Chaieb, L., Sarp, L., Antal, A. and Paulus, W. (2012). The fade-in--short stimulation--fade out approach to sham tDCS--reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimulation*, 5(4), 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.12.001>

Antal, A. , Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., . . . Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(9), 1774–1809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>.

Antal, A., Brepohl, N., Poreisz, C., Boros, K., Csifcsak, G., & Paulus, W. (2008). Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *The Clinical Journal of Pain*, 24(1), 56–63. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318157233b>

Apps, M. A. , & Tsakiris, M. (2014). The free-energy self: A predictive coding account of self-recognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 41, 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.029>

Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W. , Kuo, M.-F. and Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct

- current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 591(7), 1987–2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
- Bekrater-Bodmann, R., Foell, J., Diers, M., and Flor, H. (2012). The perceptual and neuronal stability of the rubber hand illusion across contexts and over time. *Brain Research*, 1452, 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.001>
- Bindman, L. J. et al. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat during current flow and the production of long-lasting after-effects. *The Journal of Physiology*, 172, 369–382. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007425>
- Blanke, O. (2012). Multisensory brain mechanisms of bodily self-consciousness. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(8), 556–571. <https://doi.org/10.1038/nrn3292>
- Botvinick, M. and Cohen, J. (1998). Rubber hands 'feel' touch that eyes see. *Nature*, 391(6669), 756. <https://doi.org/10.1038/35784>
- Botvinick, M. (2004). Neuroscience. Probing the neural basis of body ownership. *Science (New York, N. Y.)*, 305(5685), 782–783. <https://doi.org/10.1126/science.1101836>
- Buch, E. R., Santarnecchi, E., Antal, A., Born, J., Celnik, P. A., Classen, J., . . . Cohen, L. G. (2017). Effects of tDCS on motor learning and memory formation: A consensus and critical position paper. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(4), 589–603. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.004>
- Cardinali, L., Frassinetti, F., Brozzoli, C., Urquizar, C., Roy, A. C., and Farnè, A. (2009). Tool-use induces morphological updating of the body schema. *Current Biology : CB*, 19(12), R478-9. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.05.009>
- Choi, I., Lee, J.-Y., and Lee, S.-H. (2018). Bottom-up and top-down modulation of multisensory integration. *Current Opinion in Neurobiology*, 52, 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.05.002>

- Convento, S., Romano, D., Maravita, A., and Bolognini, N. (2018). Roles of the right temporo-parietal and premotor cortices in self-location and body ownership. *The European Journal of Neuroscience*, *47*(11), 1289–1302. <https://doi.org/10.1111/ejn.13937>.
- Creutzfeldt, O. D., Fromm, G. H., and Kapp, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*, *5*(6), 436–452. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(62\)90056-0](https://doi.org/10.1016/0014-4886(62)90056-0)
- Dayan, P., Hinton, G. E., Neal, R. M., and Zemel, R. S. (1995). The Helmholtz machine. *Neural Computation*, *7*(5), 889–904.
- Den Ouden, H. E. M., Daunizeau, J., Roiser, J., Friston, K. J., and Stephan, K. E. (2010). Striatal prediction error modulates cortical coupling. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(9), 3210–3219. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4458-09.2010>
- Dijkerman, H. C., and Haan, E. H. F. de (2007). Somatosensory processing subserving perception and action: Dissociations, interactions, and integration. *Behavioral and Brain Sciences*, *30*(2), 224–230. <https://doi.org/10.1017/S0140525x07001641>
- Ehrsson, H. H., Holmes, N. P., and Passingham, R. E. (2005). Touching a rubber hand: Feeling of body ownership is associated with activity in multisensory brain areas. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(45), 10564–10573. <https://doi.org/10.1523/Jneurosci.0800-05.2005>
- Ehrsson, H. H., Spence, C., and Passingham, R. E. (2004). That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science (New York, N.Y.)*, *305*(5685), 875–877. <https://doi.org/10.1126/science.1097011>
- Fossataro, C., Bruno, V., Giurgola, S., Bolognini, N., and Garbarini, F. (2018). Losing my hand. Body ownership attenuation after virtual lesion of the primary motor cortex. *The European Journal of Neuroscience*, *48*(6), 2272–2287. <https://doi.org/10.1111/ejn.14116>

- Friston, K. (2010). The free-energy principle: A unified brain theory? *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(2), 127–138. <https://doi.org/10.1038/nrn2787>
- Gartside, I. B. (1968a). Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: Role of protein synthesis. *Nature*, 220(5165), 383–384. <https://doi.org/10.1038/220383a0>
- Gartside, I. B. (1968b). Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: Reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature*, 220(5165), 382–383. <https://doi.org/10.1038/220382a0>
- Gentile, G., Petkova, V. I., and Ehrsson, H. H. (2011). Integration of visual and tactile signals from the hand in the human brain: an fMRI study. *Journal of Neurophysiology*, 105(2), 910–922. <https://doi.org/10.1152/jn.00840.2010>
- Goldreich, D. (2007). A Bayesian perceptual model replicates the cutaneous rabbit and other tactile spatiotemporal illusions. *PloS One*, 2(3), e333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000333>
- Hattori, Y., Moriwaki, A., Hayashi, Y., & Hori, Y. (1990). Regional difference in responsiveness of norepinephrine-sensitive cyclic AMP-generating systems of rat cerebral cortex with iron-induced epileptic activity. *Journal of Neurochemistry*, 54(2), 518–525. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1990.tb01902.x>
- Head, H., and Holmes, G. (1911). Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*, 34(2-3), 102–254. <https://doi.org/10.1093/brain/34.2-3.102>
- Hohwy, J. (2007). The Sense of Self in the Phenomenology of Agency and Perception. *Psyche*. (13/1), 1–20.
- Horvath, J. C. (2015). Are current blinding methods for transcranial direct current stimulation (tDCS) effective in healthy populations? *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2045–2046. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.04.001>

- Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A. Hattori, Y., and Hori, Y. (1995). Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Research*, 684(2), 206–208. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00434-R](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00434-R)
- Kammers, M. P. M., Verhagen, L., Dijkerman, H. C., Hogendoorn, H., Vignemont, F. de, and Schutter, D. J. L. G. (2009). Is this hand for real? Attenuation of the rubber hand illusion by transcranial magnetic stimulation over the inferior parietal lobule. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(7), 1311–1320. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21095>
- Kessler, S. K., Turkeltaub, P. E., Benson, J. G., and Hamilton, R. H. (2012). Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*, 5(2), 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.02.007>
- Kleffner, D. A., & Ramachandran, V. S. (1992). On the perception of shape from shading. *Perception & Psychophysics*, 52(1), 18–36.
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., and Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 3–6.
- Knill, D. C. (Ed.) (2008). *Perception as Bayesian inference* (Digital print., [Nachdr. der Ausg.] Cambridge 1996). Cambridge: Cambridge Univ. Press.
- Knill, D. C., and Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: The role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in Neurosciences*, 27(12), 712–719. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.10.007>
- Kveraga, K., Boshyan, J., and Bar, M. (2007). Magnocellular projections as the trigger of top-down facilitation in recognition. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(48), 13232–13240. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3481-07.2007>
- Labbé, S., Meftah, E.-M., and Chapman, C. E. (2016). Effects of transcranial direct current stimulation of primary somatosensory cortex on vibrotactile de-

- tection and discrimination. *Journal of Neurophysiology*, 115(4), 1978–1987.
<https://doi.org/10.1152/jn.00506.2015>
- Lang, N., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., & Lemon, R. N. (2004). Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Experimental Brain Research*, 156(4), 439–443. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1800-2>
- Lee, I.-S., and Chae, Y. (2016). Neural Network Underlying Recovery from Disowned Bodily States Induced by the Rubber Hand Illusion. *Neural Plasticity*, 2016, 8307175. <https://doi.org/10.1155/2016/8307175>
- Li, L. M., Uehara, K., and Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 181.
<https://doi.org/10.3389/Fncel.2015.00181>
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., and Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125, 2238–2247.
<https://doi.org/10.1093/brain/awf238>
- Limanowski, J., & Blankenburg, F. (2013). Minimal self-models and the free energy principle. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 547.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00547>
- Limanowski, J., and Blankenburg, F. (2015). Network activity underlying the illusory self-attribution of a dummy arm. *Human Brain Mapping*, 36(6), 2284–2304. <https://doi.org/10.1002/hbm.22770>
- Limanowski, J., Lutti, A., and Blankenburg, F. (2014). The extrastriate body area is involved in illusory limb ownership. *NeuroImage*, 86, 514–524.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.035>
- Lira, M., Pantaleão, F. N., Souza Ramos, C. G. de, and Boggio, P. S. (2018). Anodal transcranial direct current stimulation over the posterior parietal cortex reduces the onset time to the rubber hand illusion and increases the body

- ownership. *Experimental Brain Research*, 236(11), 2935–2943.
<https://doi.org/10.1007/s00221-018-5353-9>.
- Lloyd, D. M. (2007). Spatial limits on referred touch to an alien limb may reflect boundaries of visuo-tactile peripersonal space surrounding the hand. *Brain and Cognition*, 64(1), 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.09.013>
- Makin, T., Holmes, N., and Zohary, E. (2007). Is that near my hand? Multisensory representation of peripersonal space in human intraparietal sulcus. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(4), 731–740. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3653-06.2007>
- Meredith, M. A., and Stein, B. E. (1986). Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *Journal of Neurophysiology*, 56(3), 640–662.
<https://doi.org/10.1152/jn.1986.56.3.640>
- Milner, A. D., Harvey, M., Roberts, R. C., and Forster, S. V. (1993). Line bisection errors in visual neglect: Misguided action or size distortion? *Neuropsychologia*, 31(1), 39–49.
- Miranda, P. C., Lomarev, M., and Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(7), 1623–1629. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.009>
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karaköse, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., . . . Paulus, W. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 97(4), 3109–3117. <https://doi.org/10.1152/jn.01312.2006>
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., . . . Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, 553, 293–301.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>

- Nitsche, M. A., and Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527, 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, M. A., and Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., . . . Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., and Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(4), 600–604.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- Palm, U., Reisinger, E., Keeser, D., Kuo, M.-F., Pogarell, O., Leicht, G., . . . Padberg, F. (2013). Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimulation*, 6(4), 690–695. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.005>
- Peled, A., Pressman, A., Geva, A. B., and Modai, I. (2003). Somatosensory evoked potentials during a rubber-hand illusion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 64(2-3), 157–163.
- Petkova, V. I., Björnsdotter, M., Gentile, G., Jonsson, T., Li, T.-Q., and Ehrsson, H. H. (2011). From part- to whole-body ownership in the multisensory brain. *Current Biology* : 21(13), 1118–1122. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.022>

- Pupura, D.P. and McMurtry, J.G. (1965). Intercellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 28, 166–185. <https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.1.166>
- Rao, I. S., and Kayser, C. (2017). Neurophysiological Correlates of the Rubber Hand Illusion in Late Evoked and Alpha/Beta Band Activity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 377. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00377>
- Rao, R. P., and Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex: A functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nature Neuroscience*, 2(1), 79–87. <https://doi.org/10.1038/4580>
- Rauss, K., Schwartz, S., and Pourtois, G. (2011). Top-down effects on early visual processing in humans: A predictive coding framework. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1237–1253. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.011>
- Rehmann, R., Sczesny-Kaiser, M., Lenz, M., Gucia, T., Schliesing, A., Schwenkreis, P., . . . Höffken, O. (2016). Polarity-Specific Cortical Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Primary Somatosensory Cortex of Healthy Humans. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 208. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00208>
- Rogalewski, A., Breitenstein, C., Nitsche, M. A., Paulus, W., and Knecht, S. (2004). Transcranial direct current stimulation disrupts tactile perception. *The European Journal of Neuroscience*, 20(1), 313–316. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03450.x>
- Rohde, M., Di Luca, M., and Ernst, M. O. (2011). The Rubber Hand Illusion: Feeling of ownership and proprioceptive drift do not go hand in hand. *PloS One*, 6(6), e21659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021659>
- Sacks, O. W. (2014). *Der Tag, an dem mein Bein fortging* (19. Aufl.). *rororo-rororo-Sachbuch: Vol. 18884*. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt.

- Schel, M. A., & Klingberg, T. (2017). Specialization of the Right Intraparietal Sulcus for Processing Mathematics During Development. *Cerebral Cortex (New York: 1991)*, 27(9), 4436–4446. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw246>
- Scholze-Stubenrecht, W. (Ed.) (2011). *Duden - Deutsches Universalwörterbuch* (7., überarb. und erw. Aufl.). Berlin: Dudenverlag
- Shimohata, T., and Nishizawa, M. (2013). Clinical aspects of corticobasal syndrome. *Brain and nerve*, 65(1), 31–40.
- Siebner, H. R., and Ziemann, U. (2007). *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Retrieved from <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10210906>
<https://doi.org/10.1007/978-3-540-71905-2>
- Silvanto, J., and Cattaneo, Z. (2017). Common framework for "virtual lesion" and state-dependent TMS: The facilitatory/suppressive range model of online TMS effects on behavior. *Brain and Cognition*, 119, 32–38.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.09.007>
- Stein, B. E. (op. 2012). *The new handbook of multisensory processes*. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Stein, B. E., and Stanford, T. R. (2008). Multisensory integration: Current issues from the perspective of the single neuron. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(4), 255–266. <https://doi.org/10.1038/nrn2331>
- Summerfield, C., Egnér, T., Greene, M., Koechlin, E., Mangels, J., and Hirsch, J. (2006). Predictive codes for forthcoming perception in the frontal cortex. *Science (New York)*, 314(5803), 1311–1314.
<https://doi.org/10.1126/science.1132028>
- Thut, G., and Pascual-Leone, A. (2010). A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topography*, 22(4), 219–232. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0115-4>

- Todorovic, A., van Ede, F., Maris, E., and Lange, F. P. de (2011). Prior expectation mediates neural adaptation to repeated sounds in the auditory cortex: An MEG study. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(25), 9118–9123.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1425-11.2011>
- Tsakiris, M. (2010). My body in the brain: A neurocognitive model of body-ownership. *Neuropsychologia*, 48(3), 703–712.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.034>
- Vaseghi, B., Zoghi, M., and Jaberzadeh, S. (2015). A meta-analysis of site-specific effects of cathodal transcranial direct current stimulation on sensory perception and pain. *PloS One*, 10(5), e0123873.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123873>
- Zeller, D., Friston, K. J., and Classen, J. (2016). Dynamic causal modeling of touch-evoked potentials in the rubber hand illusion. *NeuroImage*, 138, 266–273. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.065>
- Zeller, D., Gross, C., Bartsch, A., Johansen-Berg, H., and Classen, J. (2011). Ventral premotor cortex may be required for dynamic changes in the feeling of limb ownership: A lesion study. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(13), 4852–4857.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5154-10.2011>
- Zeller, D., Litvak, V., Friston, K. J., and Classen, J. (2015). Sensory processing and the rubber hand illusion--an evoked potentials study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(3), 573–582. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00705

6.2 Abbildungsverzeichnis

1. **Abb. 4:** Lloyd, D. M. (2007). Spatial limits on referred touch to an alien limb may reflect boundaries of visuo-tactile peripersonal space surrounding the hand. *Brain and Cognition*, 64(1), 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.09.013>
2. **Abb. 7B:** <http://www.neurocaregroup.com/dc-stimulator-plus.html>, 18.03.2017
3. **Abb. 14/15.** “Modulation of the rubber hand illusion by transcranial direct current stimulation over the contra-lateral somatosensory cortex”. Hornburger, H., Nguemeni, C., Odorfer, T., Zeller, D. Elsevier, *Neuropsychologie*, Vol 131 August 2019, pp353-359.
4. **Abb. 16:** Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F. & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 591(7), 1987–2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
5. **Tabelle 9:** Vaseghi, B., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2015). A meta-analysis of site-specific effects of cathodal transcranial direct current stimulation on sensory perception and pain. *PloS One*, 10(5), e0123873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123873>

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung der jeweiligen Autoren oder Verlage.

Alle hier nicht aufgelisteten Abbildungen und Tabellen wurden selbst erstellt.

7. Anhang

Bildanlage 1: Edinburgh Handedness Inventory

Händigkeitsfragebogen nach Oldfield (1971)

Bitte geben Sie Ihre bevorzugte Hand für die folgenden Tätigkeiten an, indem Sie die passende Ziffer in der untenstehenden Tabelle einkreisen.

Bei Tätigkeiten, bei denen Ihre Bevorzugung einer Hand so ausgeprägt ist, dass Sie niemals die andere Hand einsetzen würden, es sei denn, es geht absolut nicht anders, kreuzen Sie bitte entsprechend die "-2" für links oder "2" für rechts an. Wenn Sie eine Hand der anderen ein wenig vorziehen, kreuzen Sie die "-1" oder "1" an. Wenn Sie wirklich beiden Hände gleichwertig einsetzen, wählen Sie bitte "0".

Für einige Tätigkeiten benötigt man beide Hände. In diesen Fällen ist der Teil der Aufgabe oder des Objektes, für den die Handpräferenz gefragt ist, in Klammern angegeben.

Tätigkeit	Bevorzugte Hand				
	Links		Rechts		
Schreiben	-2	-1	0	1	2
Zeichnen	-2	-1	0	1	2
Werfen	-2	-1	0	1	2
Mit einer Schere schneiden	-2	-1	0	1	2
Eine Zahnbürste benutzen	-2	-1	0	1	2
Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)	-2	-1	0	1	2
Einen Löffel benutzen	-2	-1	0	1	2
Einen Besen halten (die obere Hand)	-2	-1	0	1	2
Ein Streichholz anzünden (das Streichholz halten)	-2	-1	0	1	2
Eine Schachtel öffnen (Deckel)	-2	-1	0	1	2

Bildanlage 2: PHI-Fragebogen

Pro Untersuchungstag neunmal auszufüllen, die Reihenfolge der Fragen wurde randomisiert.

Bitte markieren Sie jeweils eine Antwort auf die folgenden Fragen:

--- = klare Verneinung bis zu +++ = deutliche Zustimmung

Während des Experimentes bemerkte ich zeitweise:

(1) Es schien so, als würde ich die Berührung des Pinsels dort fühlen, wo er sichtbar die Puppenhand berührte.	<p>--- -- - 0 + ++ +++</p>
(2) Es schien so, als ob die Berührung, die ich fühlte, durch den Pinsel hervorgerufen wurde, der die Puppenhand berührte.	<p>--- -- - 0 + ++ +++</p>
(3) Es fühlte sich so an, als ob die Puppenhand meine eigene wäre.	<p>--- -- - 0 + ++ +++</p>
(4) Meine (eigene) Hand fühlte sich zunehmend "künstlich" an.	<p>--- -- - 0 + ++ +++</p>
(5) Es fühlte sich so an, als würde sich meine eigene Hand zur Seite (zur Puppenhand hin) bewegen.	<p>--- -- - 0 + ++ +++</p>
(6) Es schien so, als ob ich auf dieser Seite mehr als eine Hand oder als einen Arm hätte.	<p>--- -- - 0 + ++ +++</p>
(7) Es fühlte sich so an, als ob ich die Berührung irgendwo zwischen meiner eigenen Hand und der Puppenhand fühlen würde.	<p>--- -- - 0 + ++ +++</p>
(8) Es sah so aus, als würde sich die Puppenhand zu meiner eigenen Hand hin bewegen.	<p>--- -- - 0 + ++ +++</p>
(9) Die Puppenhand begann meiner eigenen Hand immer ähnlicher zu werden, z.B. in Bezug auf Form, Hautfarbe, evtl. Sommersprossen oder andere Eigenschaften.	<p>--- -- - 0 + ++ +++</p>

Bildanlage 3: Fragebogen zum Körper selbstgefühl

Bitte kreuzen Sie im Folgenden jeweils eine Antwort an:

Zurzeit weiß ich manchmal nicht, wo sich einer meiner Arme befindet.

niemals

gelegentlich

oft

Falls ja: rechts links

Eine Körperseite kommt mir momentan irgendwie fremd vor.

niemals

gelegentlich

oft

Falls ja: rechts links

Neuerdings fühlt sich einer meiner Arme manchmal fremd an, als ob er nicht zu mir gehören würde.


niemals


gelegentlich

oft

Falls ja: rechts links

Bitte markieren Sie auf der Skala Ihr momentanes Gefühl, wie sehr Ihre jeweilige Hand zu Ihnen gehört.

Rechte Hand 0%  100%

Linke Hand 0%  100%

Tabellarische Anlage 1: tDCS-Probanden-Kollektiv

Proband	Geschlecht	Alter	Händig-keit ^a	KSG ^b	Neglect rechts [%]	Neglect links [%]
1	w	23	R	o.B.	40	60
2	m	27	L	o.B.	55	45
3	w	21	R	o.B.	55	45
4	w	21	R	o.B.	50	50
5	w	20	R	o.B.	70	30
6	m	24	R	o.B.	85	15
7	w	22	R	o.B.	40	60
8	w	23	R	o.B.	55	45
9	m	20	L	o.B.	50	50
10	m	24	R	o.B.	50	50
11	w	23	R	o.B.	80	20
12	w	25	R	o.B.	55	45
13	m	23	L	o.B.	60	40
14	w	21	R	o.B.	40	60
15	w	22	R	o.B.	35	65
16	w	19	R	o.B.	35	65
17	w	21	R	o.B.	50	50
18	w	20	R	o.B.	55	45
19	m	30	R	o.B.	55	45
20	m	21	R	o.B.	65	35
21	m	22	R	o.B.	55	45
22	m	23	R	o.B.	65	35
23	w	25	R	o.B.	60	40
24	w	27	R	o.B.	50	50
25	w	23	R	o.B.	40	60
26	m	24	R	o.B.	25	75
27	w	22	R	o.B.	60	40
28	m	41	R	o.B.	45	55
29	w	25	R	o.B.	25	75
30	m	19	R	o.B.	50	50
Gesamt summe	30	30	30	30	30	30

a. Händigkeit: R = Rechtshänder, L = Linkshänder

b. Körper selbstgefühl: o.B. = ohne Befund

Danksagung

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Daniel Zeller für die sehr freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die stets produktive Zusammenarbeit und die Vergabe des interessanten Themas.

Herrn Dr. med. Thorsten Odorfer sei aufrichtig gedankt, für die sehr gute Einweisung und Betreuung.

Meine besondere Wertschätzung gebührt Dr. Carine Nguemeni. Sie hat mich inspiriert und die Zusammenarbeit ist wirklich eine Freude.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei allen teilnehmenden Probanden für ihre Motivation mitzumachen und ihr Vertrauen in die Studie, da ohne deren Mitwirkung die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Mein tiefster Dank gilt meiner Familie, die mir meine Ausbildung ermöglicht und mir in allen Lebenssituationen liebevoll mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Andrés Schulze bedanken, der mich stets motiviert mein Bestes zu geben, und mich in allen Bereichen liebevoll und konstruktiv unterstützt!

