

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

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. J. Deckert

**Einfluss von transkranieller Gleichstromstimulation
auf den Verbal Fluency Task -
eine fNIRS-Studie**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sophia-Helena Löble

aus Tübingen

Würzburg, Januar 2018

Referent: Prof. Dr. Martin J. Herrmann

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Hermann Faller

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1) Einleitung	1
2) Theoretische Grundlagen	3
2.1) Nahinfrarotspektroskopie (NIRS).....	3
2.1.1) Entwicklung und Grundlagen	3
2.1.2) Grundlagen der Aktivitätsmessung	4
2.1.3) Anwendungsmöglichkeiten für NIRS	4
2.1.4) Fazit.....	6
2.2) Verbal Fluency Task (VFT).....	6
2.2.1) Entwicklung und Grundlagen	6
2.2.2) Neuronale Aktivität während des VFT	9
2.2.3) Fazit.....	10
2.3) Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS).....	10
2.3.1) Entwicklung und Grundlagen	10
2.3.2) Stimulationsparameter und Sicherheitsaspekte	12
2.3.3) Anwendungsmöglichkeiten für tDCS	13
2.3.4) Einflussmöglichkeiten der bilateralen tDCS über dem PFC auf psychische Erkrankungen	14
2.3.5) Fazit.....	15
3) Fragestellung	16
4) Probanden, Material und Methoden	17
4.1) Probanden	17
4.2) Versuchsablauf	19
4.3) Methoden	22
4.3.1) Modifizierter n-Back-Task.....	22
4.3.2) Verbal Fluency Task (VFT)	22
4.4) Fragebögen	23
4.4.1) Positive and Negative Affect Schedule (PANAS).....	23
4.4.2) Allgemeine Depressions Skala (ADS)	23
4.4.3) Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS).....	24
4.5) Material	24
4.5.1) Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	24
4.6) Statistische Analyse	32
5) Ergebnisteil	33

5.1) Ergebnisse NIRS	33
5.1.1) Signifikante Aktivierung in den einzelnen NIRS-Kanälen.....	33
5.1.2) Bildung von regions of interest (ROI).....	37
5.2) Ergebnisse VFT	40
5.3) Ergebnisse PANAS	41
6) Diskussion.....	44
6.1) Probandenkollektiv	44
6.2) Ergebnisdiskussion.....	45
6.2.1) Diskussion VFT-Ergebnisse.....	45
6.2.2) Diskussion NIRS-Ergebnisse.....	47
6.2.3) Diskussion tDCS-Einfluss.....	50
6.2.4) Diskussion PANAS-Ergebnisse	53
6.3) Methodendiskussion.....	55
6.3.1) fNIRS.....	55
6.3.2) VFT.....	56
6.3.3) tDCS.....	56
6.3.4) Studiendesign	58
7) Zusammenfassung	60
8) Literaturverzeichnis.....	63
9) Abkürzungsverzeichnis	76
10) Tabellenverzeichnis.....	78
11) Anhang.....	79
12) Danksagung	85
13) Lebenslauf	86

1) Einleitung

*„Gesundheit ist die Fähigkeit und Motivation,
ein wirtschaftlich und sozial aktives Leben zu führen“*

So lautet die Gesundheitsdefinition der World Health Organization seit der Ottawa-Charta 1987. Die Voraussetzung für soziale Teilhabe und Lebensqualität beschränkt sich nicht auf die physische Gesundheit. Zu diesem Ergebnis kommt die durch das Robert-Koch-Institut durchgeführte Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (1). Die Erhebung stellt ebenfalls fest, dass psychische Erkrankungen eine große Public-Health-Relevanz besitzen. Schätzungen zur Gesamtprävalenz besagen, dass über 25% der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren in Deutschland an einer psychischen Erkrankung leiden. Weiteren Zahlen der Studie zufolge finden sich hierbei am häufigsten Angststörungen sowie Depressionen, gefolgt von Abhängigkeits- und Zwangserkrankungen.

Die Forschung befasst sich vermehrt mit den Ursachen und Folgen psychischer Erkrankungen – sowie mit Therapiemöglichkeiten, mithilfe derer die Lebensqualität der Patienten erhöht und ihre Teilhabe am sozialen Leben verbessert werden kann.

Seit Beginn der Hirnaktivitätsmessungen zeigte sich, dass psychische Erkrankungen – neben weiteren Einschränkungen – auch mit kognitiven Defiziten einhergehen. Zu diesen bildgebenden Verfahren gehören unter anderem die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) (2) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (3). Seit 1977 wird auch die Nahinfrarotspektroskopie als Brainmapping-Methode angewandt (4). Sie stellte sich in mehreren Studien, auch an Probanden mit psychischen Erkrankungen, als kostengünstige, leicht anzuwendende und nebenwirkungsarme Alternative heraus (5). Auch mithilfe von psychologischen Testverfahren konnten diese kognitiven Defizite im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden für bestimmte Patientengruppen dargestellt werden. Zu diesen Tests zählt der Verbal Fluency Task, mithilfe dessen die Wortflüssigkeit der Probanden gemessen wird. Anhand von bildgebenden Verfahren war es möglich, die für den Test nötigen Hirnareale zu detektieren, und darzulegen, dass die Aktivität dieser *regions of interest* (ROI) bei psychisch kranken Personen vermindert ist (6, 7).

Es ist also durchaus von Interesse, ob und wie man die Aktivität in diesen Hirnbereichen steigern kann. Einen Therapieansatz stellen Hirnstimulationsverfahren dar. Zu den Verfahren gehören beispielsweise die transkranielle Magnetstimulation (8), die Magnetkonvulsionstherapie (9), die Elektrokonvulsionstherapie (10), die Vagusnervstimulation (11) und die tiefe Hirnstimulation (12). Auch die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) spielt eine immer größer werdende Rolle in der aktuellen Forschung und befasst sich neben der Steigerung von Lernprozessen mit dem Einfluss auf die Hirnaktivität bei Probanden mit funktionellen neurologischen Defiziten (13).

So werden seit mehreren Jahren Studien durchgeführt, die den Einfluss von tDCS auf Depression zeigen (14). Auch Veränderungen des Suchtverhaltens durch tDCS konnten in einigen Studien beschrieben werden (15-18). Sowohl bei Patienten mit Depression (7, 19, 20), als auch bei Patienten mit Suchterkrankungen (21) zeigen sich unterschiedliche Aktivierungsmuster während der Bearbeitung des Verbal Fluency Tasks. Der VFT ist mit einer Aktivitätsänderung im Frontotemporalkortex und im dorsolateralen Präfrontalkortex assoziiert (22). Dieser Zusammenhang wirft die Frage auf, inwiefern eine Hirnstimulation in diesem Bereich zu veränderten Ergebnissen im VFT führt.

In einer ersten Studie hierzu von Meinzer et al. (23) wurde der linke inferiore Frontalgyrus stimuliert, was zu einer verbesserten Wortproduktion und verminderter Aktivität im linken ventralen inferioren Frontalkortex führte. Auch Ehlis et al (24) stimulierten mittels tDCS den linken inferioren Frontalkortex. In dieser zweiten Studie konnte kein Effekt auf die Wortproduktion des VFT festgestellt werden. In der zeitgleich zum VFT durchgeführten NIRS-Messung ließ sich eine Aktivitätserhöhung im IFC darstellen. Bei Meinzer et al. (23) wurden Stimulation und VFT zeitgleich, bei Ehlis et al. (24) zeitlich versetzt durchgeführt.

Im Gegensatz zu den zwei vorgestellten Studien, in denen über dem Brocaareal stimuliert wurde, waren wir am direkten Einfluss des DLPFC auf den VFT interessiert und führten eine Stimulation in diesem Bereich durch. Die Stimulation mittels tDCS erfolgte, ebenso wie die NIRS-Messung, zeitgleich zur Durchführung des VFT.

Einerseits wollten wir mit Hilfe dieses Studiendesigns Aktivitätsänderungen während der Bearbeitung des VFT im Vergleich zu einer Kontrollaufgabe darstellen. Andererseits interessierte uns, inwiefern sich die Ergebnisse und die Hirnaktivität des VFT durch tDCS über dem DLPFC modulieren lassen. Wir erwarteten eine erhöhte Hirnaktivität im Frontalkortex während der Durchführung des VFT sowie durch die Stimulation verbesserte Ergebnisse in der Hirnaktivität und der Wortproduktion.

2) Theoretische Grundlagen

Um einen kurzen Überblick über den momentanen Forschungsstand zu geben, sind im Folgenden die in unserer Studie verwendeten Methoden aufgeführt und unser Forschungsansatz in den bereits bestehenden wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

2.1) Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

2.1.1) Entwicklung und Grundlagen

Bereits 1977 entdeckte Jöbsis (4), dass sich mit Nahinfrarotstrahlen Gewebemessungen durchführen lassen. Die physikalischen Grundlagen hierfür bilden die unterschiedlichen Absorptionsspektren der Gewebe für Licht, welche durch das Lambert-Beer-Gesetz beschrieben werden (4, 25). NIR-Licht wird bei bestimmter Wellenlänge auch in Bezug auf Blutbestandteile nur von bestimmten biologischen Chromophoren absorbiert. Hierzu gehören Hämoglobin, Myoglobin und die Cytochromoxidase der Mitochondrien (26). Oxygeniertes (O_2Hb) und Deoxygeniertes (HHb) Hämoglobin haben unterschiedliche Absorptionsspektren (4).

In mehreren Studien konnte dargelegt werden, dass auch Gewebe unterhalb der Schädelkalotte mithilfe von Nahinfrarotstrahlung detektiert werden kann (27, 28). NIRS eignet sich somit auch zur Messung der Oxygenierung des Gehirns (29). Seit 1992 wird die funktionelle NIRS (fNIRS) genutzt, um simultan über mehreren Messpunkten Veränderungen sichtbar zu machen (30). Mit fNIRS können also Veränderungen der Oxygenierung gemessen (26, 31, 32) und die Dynamik der Durchblutung bestimmter Hirnareale in Echtzeit dargestellt werden (26). In mehreren Studien wurde die

Anwendung auch im Vergleich zu bereits etablierten Verfahren wie dem fMRT getestet und bewährte sich als praktikable Methode (32, 33).

NIRS stellt also eine gute Möglichkeit zur Messung der Funktionalität dar und kann als bildgebende Methode für die Erforschung des Gehirns verwendet werden (34).

2.1.2) Grundlagen der Aktivitätsmessung

Hirnaktivität stellt sich durch einen erhöhten Verbrauch an Energie in Form von ATP dar und kann an verminderten Glukosewerten und erhöhtem Bedarf an O₂ im betreffenden Areal quantifiziert werden (35). Die Durchblutung des Gewebes steht damit im Zusammenhang mit der neuronalen Aktivität. Bei erhöhter Aktivierung sinkt aufgrund des Sauerstoffverbrauchs zuerst das O₂Hb, während der Wert für HHb zunimmt. Dieser als *initial dip* bezeichnete Vorgang ist allerdings weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen. Aufgrund einer schnell eintretenden Gegenreaktion steigt kurz darauf der Wert für O₂Hb an (36). Diese Veränderungen der Oxygenierung macht man sich bei der fNIRS sowie bei der fMRT-Messung zunutze. So können aus der Oxygenierung Rückschlüsse auf die Aktivität des entsprechenden Hirnareals gezogen werden. Wie von Villringer et al. (31) festgestellt, deuten eine Erhöhung der Werte des O₂Hb sowie eine Verminderung von HHb auf eine erhöhte Aktivität des kortikalen Areals hin und sind nicht allein auf Veränderungen der Hautdurchblutung zurückzuführen. Nicht nur für fNIRS, auch für das seit Jahren zu Forschungszwecken genutzte fMRT, stellt die Veränderung des HHb die Basis für Aktivitätsmessungen dar (32, 37).

2.1.3) Anwendungsmöglichkeiten für NIRS

NIRS spielt seit Jahren eine immer größere Rolle in der Forschung und stellt eine oft geprüfte Methode für die funktionale Bildgebung und Funktionsdiagnostik dar (32, 37, 38). NIRS hat zwar im Vergleich zu invasiven Messmethoden ein geringeres räumliches Auflösungsvermögen (34), ist jedoch einfach anzuwenden, günstig, nicht-invasiv und stellt deswegen eine sehr gute Möglichkeit dar, Messungen an psychisch kranken Probanden durchzuführen (7, 26, 39-43). Zu Anfang der NIRS-Messungen wurden nur wenige Kanäle verwendet. Es konnte jedoch in mehreren Studien dargestellt werden, dass Multi-Channel-Systeme einen besseren Überblick über die

Aktivierung in bestimmten ROI erlauben, als Single-Channel-Systeme (44, 45). Aus diesem Grund werden vermehrt Hauben mit vielen Kanälen genutzt (30). Des Weiteren kann NIRS als bedside-Methode verwendet werden (31, 34). NIRS hat keine bekannten unerwünschten Nebenwirkungen und bleibt auch bei Aufgaben, die Bewegung erfordern, zum Beispiel Sprechen, eine valide Möglichkeit zur Messung der Hirnaktivität (41). Dies gilt damit auch für Messungen mittels NIRS bei Bearbeitung des Verbal Fluency Tasks (22, 46, 47).

Mit NIRS lässt sich sogenanntes Brainmapping durchführen (38). Beim Brainmapping wird versucht, diejenigen Hirnareale zu bestimmen, die bei den entsprechenden Aufgaben erhöhte oder verminderte Aktivität zeigen. So können mit Hilfe der Aufzeichnungen ROI dargestellt werden. Dies wurde vor allem in Kombination mit bereits erprobten Systemen, beispielsweise dem 10-20-System, häufig getestet (48). Das 10-20-System hilft, die Optoden so am Schädel anzubringen, dass bei verschiedenen Kopfgrößen die gleichen Hirnareale detektiert und somit verglichen werden können (49).

NIRS gilt als valide Möglichkeit zur Messung kortikaler Aktivierung bei kognitiven Tests (32, 45, 50-53) und stellt beispielsweise die Aktivität im Präfrontalkortex (PFC) bei Additionsaufgaben dar (54). Beim Lösen komplexer Aufgaben besteht eine vermehrte Steigerung des O₂Hb bei Probanden mit Schwierigkeiten bei der Bearbeitung im Vergleich zu Probanden, denen die Aufgaben leicht fallen (55). Die Oxygenierung in bestimmten Hirnarealen wird außerdem durch Emotionen beeinflusst, was wiederum Einfluss auf die NIRS-Ergebnisse hat und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte (56). Auch das Alter spielt bei NIRS-Messungen während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben eine nicht zu unterschätzende Rolle. fNIRS erkennt kortikale Aktivität in älteren Probanden und Altersunterschiede in der Aktivierung im PFC (32, 43, 53, 57, 58).

In seinem Review beschreibt Fukuda 2012 die Funktionalität der NIRS-Messungen bei psychischen Erkrankungen und geht auf die deutlich messbaren Unterschiede in den Aktivierungsmustern dieser Probanden ein (59). fNIRS-Messungen konnten Unterschiede in der Oxygenierung bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben durch depressive Probanden im Vergleich zu gesunden Probanden festgestellt werden (7,

60). Zudem war es möglich, funktionelle Defizite im PFC bei Probanden mit Depressionen darzustellen (7).

2.1.4) Fazit

Zusammenfassend kann dargestellt werden, dass NIRS eine biophysikalisch erklärbare (4) und valide Methode ist, mit deren Hilfe die Hirnaktivität gemessen werden kann (32, 45, 50-53). Die Oxygenierung, auf die sich die Aktivitätsmessung bezieht, unterscheidet sich je nach Aufgabenstellung in den ROI (41, 61). Die Aktivität wird durch unterschiedliche Variablen, beispielsweise das Alter, beeinflusst (32, 43, 53, 57, 58) und Probanden mit psychischen Erkrankungen zeigen durch fNIRS messbare andere Aktivierungsintensitäten und Aktivierungsmuster als gesunde Kontrollprobanden (42, 59, 62, 63). Diese Informationen sind essentiell für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit und werden unter 3) *Fragestellung* mit den anderen hier beschriebenen Methoden zusammenfassend dargestellt.

Wir nutzten NIRS zum einen dazu, die Bereiche zu detektieren, die während des VFT aktiver als während der Kontrollaufgabe waren. Zum anderen wollten wir eine durch die tDCS induzierte Aktivitätsänderung darstellen.

2.2) Verbal Fluency Task (VFT)

2.2.1) Entwicklung und Grundlagen

Bereits 1938 entwickelte Thurstone eine schriftliche Form einer Wortfindungsaufgabe, um damit die kognitive Leistungsfähigkeit zu testen (64). Seither wurden verschiedene Versionen des Tests entwickelt und untersucht (65). Benton entwickelte 1967 eine verbale Version, den sogenannten Controlled Verbal Fluency Task (CVFT) (66). Während dieses Tests mussten die Probanden nacheinander jeweils innerhalb einer Minute so viele Wörter mit den Anfangsbuchstaben F, A und S wie möglich aufsagen. 1967 wurde diese Version Teil des *Neurosensory Center Examination for Aphasia* (65). Die Grundaufgabe aller weiteren Versionen besteht jeweils darin, in einer vorgegebenen Zeit so viele Wörter wie möglich aufzusagen, die einer bestimmten Vorgabe entsprechen. Beim phonematischen VFT werden hierbei die

Anfangsbuchstaben vorgegeben, beim semantischen VFT eine Kategorie wie beispielsweise „Tiere“ (67-69) oder „Früchte“ (69). Auch Nicht-Verbale Fluency Tasks wie der Design-Fluency-Task werden in Studien durchgeführt, während derer die Probanden zeichnen, anstatt zu sprechen (70). Da für die vorliegende Arbeit ein verbaler Fluency Task durchgeführt wurde, wird im Folgenden bei der Betrachtung bisheriger Studienergebnisse der Schwerpunkt auf diese Versionen des Fluency Tasks gelegt.

In mehreren Studien wurden beide Arten des VFT durchgeführt, da sich der phonematische und der semantische Teil in mehrererlei Hinsicht voneinander unterscheiden (40, 71, 72). Einige dieser Unterschiede sind im Folgenden dargestellt. So wurden in einer Studie von Fallgatter et al. (40) bei der Durchführung des semantischen VFT im Vergleich zum phonematischen VFT mehr Wörter aufgezählt, wohingegen die metabolischen Effekte in bestimmten Hirnregionen beim phonematischen VFT größer waren. Fallgatter et al. (40) kamen zu dem Schluss, dass die verminderte Oxygenierung beim semantischen VFT darauf schließen lässt, dass weniger Energie benötigt wird, um Wörter zu finden, die in Kategorien gespeichert sind. Dies führte zu der Annahme, dass Informationen im menschlichen Gehirn in sogenannten Clustern gespeichert werden. Die Theorie, dass beim Akquirieren der Wörter für den semantischen VFT durch die Probanden Kategorien gebildet werden, zwischen welchen sie wechseln, um schneller Wörter finden zu können, wird auch von Zhao et al. (73) vertreten. Dieses Wechseln zwischen den Kategorien führte laut weiteren Studienergebnissen zu erhöhter Aktivität im linken inferioren Frontalgyrus (74). Semantische Verbindungen zwischen den Wörtern stellten auch in weiteren Untersuchungen den größten Einflussfaktor auf die Wortfindung bei beiden Versionen des VFT dar (72). Bezüglich weiterer Einflussfaktoren konnten Mathuranath et al. (71) zeigen, dass das Ergebnis des phonematischen VFT durch das Bildungsniveau beeinflusst wird und das Ergebnis des semantischen VFT positiv mit dem Bildungsniveau und negativ mit dem Alter korreliert. In mehreren Studien wurde versucht herauszufinden, inwiefern der VFT Exekutivfunktionen oder Funktionen der Sprachproduktion misst (75). Die Ergebnisse stimmen hierbei nicht immer überein (75, 76). Beide Formen des VFT scheinen mit der Sprachproduktion zusammenzuhängen, wohingegen der Exekutivfunktion teils kein besonders großer Einfluss zugesprochen wird (76). Shao et al. (75) zeigten in einer Studie mit älteren Probanden, dass die

Durchführung des VFT ein Zusammenspiel aus Exekutivfunktion und Sprachvermögen ist. Sie postulierten, dass sich unterschiedliche Leistungen auf verschiedene Hirnfunktionen beziehen, die wiederum durch die Exekutivfunktion und das Sprachvermögen beeinflusst werden (75). Auch eine weitere Studie, in der sich zeigte, dass für den VFT sowohl die phonologische Schleife (eine Merktechnik, während der man sich die Information immer wieder innerlich vorsagt), als auch der visuelle Notizblock (eine Technik, bei der man sich visuell Informationen auf einem Notizblock notiert) eine Rolle spielen, kam zu dem Ergebnis, dass das exekutive System bei Bearbeitung des VFT eine Rolle spielt (77).

Um die Aktivität messen zu können, die sich alleine durch das Finden und Nennen der Wörter für die spezielle Fragestellung (Anfangsbuchstabe/Kategorie/...) ergibt, stellte sich heraus, dass Studien mit Kontrollaufgaben bessere Ergebnisse brachten (42). Ein Beispiel für eine Kontrollaufgabe stellt die Wochentagsaufgabe dar. Die Wochentags-Kontrollaufgabe besteht darin, für eine bestimmte Zeit die Wochentage zu wiederholen. Hierbei müssen also keine neuen Wörter gesucht, sondern nur Wörter aufgesagt werden. Während der Wochentags-Kontroll-Aufgabe wurde keine aufgabenspezifische Aktivierung mit NIRS verzeichnet, da diese auf Automatismen beruht und keine Exekutivfunktion benötigt (27). In unterschiedlichen Studien wurde gezeigt, dass die Leistungsfähigkeit mit dem Ergebnis in verschiedenen Versionen des VFT zusammenhängt, sich jedoch mit dem Alter verändert (82). Der VFT dient damit auch als Detektionsmöglichkeit für kognitive Einschränkungen und vaskuläre kognitive Einschränkungen ohne Demenz (73). Bezüglich der Wortproduktion im Hinblick auf das Alter gibt es Studienergebnisse, die dafür sprechen, dass die Wortproduktion beider Versionen des VFT keine Unterschiede zwischen alten und jungen Probanden zeigt (78-81). Da Patienten in hohem Alter verstärkt zu Depressionen neigen, sollte man bei deren Untersuchung berücksichtigen, dass das Ergebnis des VFT durch depressive Erkrankungen erheblich beeinflusst werden kann (82). Zwischen den Geschlechtern wurde kein signifikanter Unterschied in der Wortproduktion festgestellt (78). In den letzten Jahren wurde bereits ausführlich dazu geforscht, welche Hirnregionen bei welcher Form des VFT aktiviert werden und welche Faktoren Einfluss auf diese Aktivität haben.

2.2.2) Neuronale Aktivität während des VFT

Ziel unserer Studie war unter anderem, die Hirnaktivität während des VFT mittels NIRS darzustellen, um dann Aktivitätsänderungen durch die Stimulation ermitteln zu können. Die neuronale Aktivität während des VFT wurde bereits in mehreren Studien mit Hilfe unterschiedlicher Messmethoden visualisiert.

Hierbei wurde der FTC in einer Reihe von Studien als Bereich beschrieben, in dem sich die Aktivität während der Durchführung des VFT signifikant veränderte (22, 39, 83). Während einer Studie von Tupak et al. (22) aus dem Jahr 2005 wurde während des semantischen und phonematischen VFT neben einer Erhöhung des O₂Hb im FTC zusätzlich eine Aktivitätsveränderung im anterioren und superioren PFC beim phonematischen VFT beschrieben. Auch Hermann et al. (84) beschrieben 2006 Aktivitätsänderungen (erhöhtes O₂Hb und niedrigeres HHb) im DLPFC während des VFT. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass bei der Auswertung dieser Studien weder common average reference (CAR) (85, 86) noch eine Berechnung der Effektgrößen mittels differential path length factor (DPF) (87) durchgeführt wurden. Diese Ergänzungen der Datenanalyse führen zu deutlich verlässlicheren Ergebnissen der NIRS (23, 85, 88), weswegen die beschriebenen Aktivitätsänderungen in den beiden dargestellten Studien kritisch betrachtet werden sollten.

In Bezug auf den PFC zeigten jedoch auch PET-Messungen erhöhte Aktivität während des VFT in diesem Bereich (89, 90). Des Weiteren wurde eine erhöhte Aktivität im DLPFC bei Durchführung des VFT auch in fMRT-Studien beschrieben (81, 91). Dass die Aktivierung bei Bearbeitung des VFT im Frontallappen nicht nur auf das Broca-Areal beschränkt ist, konnte also in einigen Studien und mittels unterschiedlicher Bildgebung dargestellt werden (46, 89-91).

Auch klinische Studien weisen darauf hin, dass der PFC eine Rolle bei der Bearbeitung des VFT spielt. So zeigten Patienten mit Depressionen unterschiedliche Aktivierungsmuster während des VFT (7, 19, 20). Die verminderte Oxygenierung war vor allem im PFC zu sehen (7, 20). Bei Probanden mit Alkoholabusus in der Vorgeschichte konnte im Vergleich zu gesunden Probanden kein Unterschied in der Wortproduktion festgestellt werden. Es zeigten sich jedoch bei fNIRS-Messungen Unterschiede in Höhe und Lokalisation der neuronalen Aktivität (21). Interessanterweise gibt es jedoch auch eine Reihe an Studien mit psychisch kranken

Probanden, welche Aktivitätsunterschiede im PFC zeigten, jedoch in der Durchführung des VFT keine Defizite aufwiesen (92-95)

Die genaue Rolle des DLPFC in Bezug auf den VFT bleibt somit unklar. Um die Funktion des DLPFC genauer explorieren zu können, definierten wir ihn neben dem FTC als ROI und führten die Stimulation in diesem Bereich durch.

2.2.3) Fazit

Alles in allem lässt sich sagen, dass der VFT eine vielfach genutzte und bewährte Methode ist, um die Exekutiv- und Sprachfunktion zu messen (75, 76). Bei den beiden dargestellten Versionen, dem semantischen und dem phonematischen VFT, werden unterschiedliche ROI aktiviert (22, 39, 72, 83), was sich unter anderem mittels NIRS messen lässt (22). Bei Probanden mit psychischen Erkrankungen sind die Ergebnisse in der Wortproduktion sowie die Aktivierungsmuster während der Bearbeitung eines VFT im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verändert und diese Unterschiede sind durch NIRS ebenfalls gut darstellbar (20, 39, 96). Einige Studien deuten darauf hin, dass der DLPFC während der Bearbeitung des FVT eine Rolle spielt (22, 84). Die Ergebnisse hierzu sind jedoch nicht zweifelsfrei, weswegen eine genauere Betrachtung dieser Hirnregion von Interesse ist.

Für unsere Studie nutzten wir den VFT, um objektiv messbare Ergebnisse der Kontrollgruppe mit den Ergebnissen der stimulierten Probanden vergleichen zu können. Durch die parallel durchgeführte NIRS-Messung bestand die Möglichkeit, zusätzlich Aktivitätsänderungen im Gruppenvergleich darzustellen.

2.3) Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

2.3.1) Entwicklung und Grundlagen

Schon in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde versucht, mithilfe von tDCS und anderen stimulierenden Methoden Einfluss auf die neuronale Plastizität zu nehmen (97). Die Stimulation erfolgte zuerst an Hasen (98) und Ratten (99), um nach Überprüfung der Wirkung auch Studien folgen zu lassen, die tDCS als Therapiemöglichkeit bei verschiedenen Krankheitsbildern am Menschen prüften (97).

Durch die Stromapplikation am Schädel wird das Membranpotential verändert, was wiederum zu einer Veränderung der Nervenaktivität führt (100). Hierbei spielen vor allem Natrium- und Calciumkanäle eine maßgebliche Rolle (101). Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Aktivität der Nerven ausschließlich moduliert, nicht induziert wird (102). Es konnte in Tierversuchen festgestellt werden, dass kathodale tDCS die Durchblutung des entsprechend stimulierten Areals senkt, auch Bereiche außerhalb der direkten Stimulation eine Verminderung in der Durchblutung zeigten und der Effekt bis zu 90 Minuten anhielt (103). tDCS gilt seit der Durchführung unterschiedlicher Studien als Methode, welche die Erregbarkeit im Motorkortex auch über die Zeit der Erregung hinaus verändert (104) und Veränderungen in der kortikalen Aktivität während und nach der Stimulation herbeiführt (105). Aus den Ergebnissen kann darauf geschlossen werden, dass tDCS die Neuroplastizität verändert (97, 99, 104-106).

Bezüglich der Langzeit-Wirkung lässt sich diese laut Nitsche et al. (101) durch den Einfluss auf die NMDA-Rezeptoren erklären. Weitere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Langzeit-Wirkung durch tDCS im Motorkortex nicht nur durch NMDA-Rezeptoren, sondern auch durch GABA-Rezeptor-Agonisten und Amphetamine beeinflussen lässt (107, 108). In Studien zu Störungsbildern im Zusammenhang mit dem dopaminergen System konnte gezeigt werden, dass sich der Effekt von tDCS auch durch das dopaminerge System beeinflussen lässt (109).

Neben weiteren Faktoren nehmen Intensität und Länge der Stimulation Einfluss auf die neuromodulatorische Wirkung (103, 106). Auch die Größe der Elektroden (110) sowie die Stimulationsseite und die Polung (111) verändern die Wirkung. Anodale tDCS-Stimulation scheint beispielsweise die Effektivität von Synapsen im Motorkortex zu verbessern, während die kathodale tDCS-Stimulation den gegenteiligen Effekt zu haben scheint (106, 112). Durch die Wiederholung der tDCS innerhalb eines bestimmten Zeitfensters können die Effekte gesteigert und eine länger andauernde Veränderung der Neuroplastizität erreicht werden (113).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die tDCS-Elektroden am Kopf anzubringen (114). Die Lage beider Pole am Schädel spielt eine wichtige Rolle, da sie gemeinsam die Ausrichtung des elektrischen Feldes bestimmen (115, 116). Die Anode ist als positiv geladene Elektrode definiert. Die Kathode ist im Gegensatz hierzu negativ geladen.

Der Strom fließt immer von der Kathode zur Anode. Diese Unterscheidung ist insofern wichtig, da sich je nach Anbringung der Anode links und der Kathode rechts im Gegensatz zur entgegengesetzten Applikation unterschiedliche Ergebnisse darstellen lassen. Es besteht die Möglichkeit, die Elektroden beide am Schädel anzubringen. Dieses Setting wird als bizephalisch beschrieben. In anderen Studien wurde ein monozephalischer Versuchsaufbau erprobt, bei dem eine Elektrode am Schädel und eine an einem anderen Körperteil, beispielsweise im Nacken, angebracht wurde (115, 116). Die Bezeichnung bizephalisch und monozephalisch wird manchmal auch als bi- oder monopolar beschrieben, was jedoch irreführend ist, da in beiden Fällen zwei Pole bestehen (28). In unserem Studiendesign wurde ein bizephalisches Setting verwendet. F3 und F4 des 10-20-Systems wurden als Zielpunkte gewählt, da davon auszugehen ist, dass sich in diesen Bereichen unter der Schädelkalotte der DLPFC links (F3) und rechts (F4) befinden (117) und diese stimuliert werden sollten.

In vielen Studien wurde mittels tDCS der Motorkortex stimuliert (102, 118). Aus den Ergebnissen konnte geschlossen werden, dass die kurzzeitige Wirkung der Stimulation, je nach Polarität, auf Depolarisation oder Hyperpolarisation beruht.

2.3.2) Stimulationsparameter und Sicherheitsaspekte

Die Wirkung von tDCS wird von den Faktoren Stromdichte, Gesamtladung, Ladung pro Phase und Ladungsdichte beeinflusst (105, 119). Diese wiederum sollten, um keinen Gewebeschaden zu verursachen, nur innerhalb bestimmter Grenzen variiert werden. Agnew und McCreery formulierten aus diesem Grund Sicherheitswerte für die Stimulation und steckten damit einen Rahmen, innerhalb dessen bei der Applikation kein Schaden durch die Stimulation zu erwarten ist (120, 121). Diese Werte wurden in mehreren Studien überprüft und es konnte festgestellt werden, dass die richtlinienkonforme Anwendung von tDCS gut verträglich und nebenwirkungsarm ist (105, 122, 123). Die Stimulation in der hier vorliegenden Arbeit lag mit einer Stromdichte von $0,02857 \frac{mA}{cm^2}$ weit unter diesen Grenzwerten und stellte damit eine sichere Anwendungsform dar (105).

Um die Wirkung der Stimulation in verblindeten Studien durchführen und mit Kontrollprobanden vergleichen zu können, wird eine Shamgruppe benötigt, deren

Probanden keine Stimulation erhalten, jedoch nicht wissen, dass sie der Kontrollgruppe angehören. Gandiga et al. (124) entwickelten hierfür eine Stimulationsmethode, die keinen messbaren neuronalen Effekt zeigt, von den Probanden jedoch auch nicht als Shamstimulation identifiziert werden kann. Die Probanden werden hierbei nur für die ersten 30 bis 60 Sekunden stimuliert, was dasselbe Gefühl auf der Kopfhaut auslöst wie in den Verumgruppen. Danach endet die Stimulation. In einer Studie von Palm et al. (125) waren die Probanden nicht in der Lage, zwischen der Verum- und Shamstimulation zu unterscheiden, was den Nutzen der tDCS in verblindeten Studien, zumindest bei einmaliger Teilnahme an der Studie, unterstreicht.

Vorteile der tDCS sind zum einen die nicht-invasive Technik und die vielseitigen Einsatzmöglichkeiten (102). Auch wenn es zu leichten Nebenwirkungen, wie beispielsweise Jucken und Prickeln der Kopfhaut (126), kommen kann, ist die Methode gut verträglich und führt nicht zu schwerwiegenden Komplikationen (104, 106). Die im Vergleich zu anderen Stimulationsverfahren unkomplizierte Durchführung spricht, trotz möglicher Schwierigkeiten bei der Anbringung der Elektroden, ebenso wie der günstige Preis für das Gerät und die Stimulation für diese Methode (127). Ein weiterer wichtiger Vorteil ist die Möglichkeit, wie bereits beschrieben, Studien mit Shamstimulation im verblindeten Setting durchführen zu können (125).

2.3.3) Anwendungsmöglichkeiten für tDCS

In unterschiedlichen Studien wurde der Einfluss von tDCS auf die Hirnaktivität und Leistungen in verschiedenen Tests untersucht. Die Einflussmöglichkeiten mittels tDCS sind sehr vielseitig (115, 128, 129). So kann beispielsweise der primär visuelle Kortex durch die Stimulation beeinflusst werden (129), es besteht die Möglichkeit, den DLPFC zu modulieren und Einfluss auf die Wachheit zu nehmen (128). Auch der Motorkortex reagiert auf tDCS (130, 131). In einer 2016 von Vierheilig et al. (132) veröffentlichten Studie wurde gezeigt, dass sich die Aufmerksamkeit durch tDCS über dem DLPFC verbessern ließ. Dieses Ergebnis war jedoch nur für die Gruppe mit Stimulation links kathodal / rechts anodal signifikant.

Die Neuroplastizität mittels tDCS und Pharmakotherapie beeinflussen sich gegenseitig (133). So wird tDCS auch in Studien zur Überprüfung der Medikamentenwirkung auf die Neuroplastizität verwendet (134). Da sich in verschiedenen Krankheitsbildern Veränderungen der Neuroplastizität finden (133), könnte tDCS eine Möglichkeit darstellen, Einfluss auf verschiedene psychische Krankheitsbilder zu nehmen (97). Sie wird von Patienten mit psychischen Erkrankungen gut vertragen (135). Mittels tiefer Hirnstimulationsverfahren fanden mehrere Versuche statt, Einfluss auf die Wortflüssigkeit zu nehmen (136). Auch mithilfe von tDCS wurde versucht, diese zu verändern (137, 138). So gehört der VFT zu einer sehr häufig während der tDCS durchgeführten Testmethode. Während in der Studie von Cattaneo et al. (138) die anodale tDCS-Stimulation über dem Broca-Areal zu besseren Ergebnissen in beiden Versionen des VFT führte, zeigte sich in der Studie von Penolazzi et al. (137) mit anodaler Stimulation über dem linken Frontalkortex erst nach 15 Minuten eine verbesserte Leistung im semantischen VFT. In einer weiteren Studie wurde die Wortproduktion im semantischen VFT durch die anodale Stimulation links über dem DLPFC erhöht, wohingegen die kathodale Stimulation zu einer geringeren Wortproduktion führte (139). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2015 legte bei einmaliger Stimulation einen signifikanten Zusammenhang zwischen anodaler Stimulation und Sprachtests verschiedener Art, auch des VFT, dar (115).

2.3.4) Einflussmöglichkeiten der bilateralen tDCS über dem PFC auf psychische Erkrankungen

Wie bereits erwähnt, wird versucht, mittels tDCS Einfluss auf verschiedene psychische Erkrankungen zu nehmen (14, 17, 135). So werden seit mehreren Jahren Studien durchgeführt, um tDCS später zur Behandlung bei Depressionen einzusetzen (14). Nitsche et al. (14) kommen in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2009 zu dem Schluss, dass der antidepressive Effekt durch die bilaterale präfrontale tDC-Stimulation deutlich erkennbar ist, diese Ergebnisse wiederum klinisch relevant sind und der Effekt über mehrere Wochen anhält. Auch bei Probanden mit Schizophrenie wurde die tDCS eingesetzt (135). Diejenigen Probanden, welche anodal links über dem DLPFC stimuliert wurden, hatten eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung als Probanden, welche kathodal links über dem DLPFC stimuliert wurden (135). Seit Kurzem wird tDCS ebenfalls zur Behandlung von Suchterkrankungen erprobt (15-18). Beidseitige

Stimulation mittels tDCS über dem DLPFC senkte nachweislich die Rückfallwahrscheinlichkeit für schwer alkoholabhängige Probanden und könnte somit ihre Lebensqualität erhöhen (17). Eine weitere Studie zum Einfluss von tDCS auf Alkoholabhängigkeit zeigte, dass die Probanden der Gruppe, die anodal über dem DLPFC stimuliert wurde, im Vergleich zur Shamgruppe ohne Stimulation, weniger Suchtdruck verspürten und depressive Symptome zurückgingen (16). Auch in der 2016 von Wietschorke et al. durchgeführten Studie führte die beidseitige Stimulation in der Tendenz zu niedrigerem Craving bei alkoholabhängigen Probanden (18). Auf Nikotinabusus bezogen rauchten bei anodaler tDCS über dem linken DLPFC Probanden im selben überprüften Zeitraum weniger Nikotinzigaretten, als Probanden der Kontrollgruppe, die nicht stimuliert wurden (15). Des Weiteren scheint tDCS mit kathodaler Stimulation über dem linken DLPFC Einfluss auf das Angstgedächtnis zu haben (140). Außerdem führte die tDCS über dem linken DLPFC im fMRT bei Patienten mit Parkinson zu verbesserten Ergebnissen im phonematischen VFT (141). Die Modulation des DLPFC durch tDCS hat, wie gezeigt, Auswirkungen auf eine Reihe von Erkrankungen, weshalb das genaue Verständnis dieser Hirnregion von besonderem Interesse ist. Da in vielen Studien die bilaterale Stimulation über dem DLPFC verwendet wurde und signifikante Ergebnisse brachte, wählten wir diese Form der Elektrodenapplikation.

2.3.5) Fazit

Aus dem Erläuterten lässt sich zusammenfassen, dass tDCS eine seit mehreren Jahren gut etablierte und in vielen Studien getestete Methode ist (97), welche auch nach einmaliger Anwendung Veränderungen der Hirnaktivität verursacht (115). Diese Veränderungen der Neuroplastizität können wiederum auch deutlich über den Stimulationszeitraum selbst hinaus anhalten (101). Die Wirkung der tDCS macht man sich bei verschiedenen Testverfahren (111, 142) sowie bei der Behandlung psychisch erkrankter Probanden (14, 16, 135) zunutze. tDCS stellt also eine durchaus vielversprechende Methode dar, Einfluss auf die Neuroplastizität zu nehmen, weswegen für die vorliegende Arbeit diese Stimulationsart gewählt wurde.

Im folgenden Absatz wird dargelegt, weshalb die nun dargestellten Methoden NIRS, VFT und tDCS in dieser Kombination gewählt wurden und inwiefern dies die Fragestellung befriedigend beantworten soll.

3) Fragestellung

Probanden mit psychischen Erkrankungen – beispielsweise Depression (82) und Suchterkrankungen (21) – zeigen veränderte Aktivität während oder signifikant niedrigere Ergebnisse im Verbal Fluency Task. Studien deuten darauf hin, dass unter anderem der DLPFC eine Rolle während der Bearbeitung dieser Aufgabe spielt (22, 84). Ob dies wirklich der Fall ist, und inwiefern dieser Hirnbereich Einfluss auf den VFT hat, ist jedoch nicht abschließend geklärt. Auf der anderen Seite beeinflusst die bilaterale Stimulation über dem DLPFC sowohl bei depressiven Probanden die Stimmung (14), als auch bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen das Craving (18). Die Funktion des DLPFC ist also durchaus von klinischem Interesse. Aus diesem Grund führten wir eine Studie durch, in der der DLPFC einerseits auf Aktivitätsänderungen während der Durchführung des VFT überprüft werden sollte. Hierfür nutzten wir NIRS zur Darstellung der Hirnaktivität. Andererseits erhofften wir uns, durch die bilaterale Stimulation in dem Bereich, Einfluss auf die Aktivität und möglicherweise auf das Ergebnis des VFT nehmen zu können. Die Stimulation wurde an gesunden Probanden durchgeführt. Da die Stromflussrichtung Auswirkungen auf die Aktivitätsänderung hat (114, 122), platzierten wir in einer Gruppe die Anode links und die Kathode rechts über dem DLPFC. In einer zweiten Gruppe erfolgte die Stimulation in entgegengesetzter Richtung. Eine dritte Gruppe stellte unsere Kontrollgruppe dar. Ziel der Studie war es, zu explorieren, ob der DLPFC bei gesunden Probanden eine Rolle während der Bearbeitung des VFT spielt und inwiefern sich eine Stimulation auf den Test auswirkt. Die Auswirkungen wurden sowohl als Ergebnis der Wortproduktionsaufgabe, als auch als Aktivitätsänderung dargestellt.

4) Probanden, Material und Methoden

4.1) Probanden

Im Rahmen der Studie wurden 61 gesunde Probanden rekrutiert.

Ausschlusskriterien waren psychische, neurologische oder körperliche Erkrankungen oder die Einnahme von Psychopharmaka. Die Probanden wurden auch dann von der Studie ausgeschlossen, wenn sie sich zu dem Zeitpunkt in psychotherapeutischer Behandlung befanden oder Ausschlusskriterien für die tDCS erfüllten. Hierzu gehörten nach den Sicherheitsvorschriften Epilepsien, Cochleaimplantate, Herzschrittmacher sowie Schwangerschaft. Von allen Teilnehmern wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Des Weiteren wurde die Studie durch die Ethikkommission der Julius-Maximilians-Universität Würzburg befürwortet und widerspricht nicht der neuesten Version der Helsinkideklaration von 2008 (143).

An den Messungen für die vorliegende Arbeit nahmen 31 männliche und 30 weibliche Probanden teil. Der Altersdurchschnitt lag bei 24,59 Jahren. In der Gruppe der männlichen Probanden war der Altersdurchschnitt 24,29 Jahre, bei den weiblichen Probanden lag er bei 24,90 Jahren. Durch Abfrage des Beziehungsstatus ergab sich, dass 30 Personen zum Zeitpunkt der Messung Single, 29 Personen in einer festen Beziehung und 2 Personen verheiratet waren. Des Weiteren wurden die Probanden zu ihrem höchsten Schulabschluss befragt. 6 Personen haben die mittlere Reife, 54 Personen die Hochschulreife sowie 1 Person keinen Schulabschluss angegeben. Eine Berufsausbildung haben im vorliegenden Probandenkollektiv 10 Personen abgeschlossen und 51 Personen nicht abgeschlossen.

Die Einteilung der Probanden in drei Gruppen erfolgte randomisiert sowie doppelt verblindet. Damit wussten weder Proband, noch die Versuchsleitung, unter welcher Bedingung die Messung ablaufen würde. Durch Eingabe eines fünfstelligen Zahlencodes in das tDCS-Gerät wurde der Proband anhand einer Randomisierungsliste in eine Gruppe eingeteilt und dementsprechend stimuliert. Erst nach Ablauf aller für die Studie nötigen Messungen wurde die Verblindung

aufgehoben. Der Versuchsleitung war lediglich bekannt, an welcher Seite des Schädels die Anode oder Kathode des Gerätes angelegt werden sollte.

Gruppe 1 wurde derart stimuliert, dass auf der linken Seite des Schädels über dem Dorsolateralen Präfrontal Cortex (DLPFC) die Anode und auf der rechten Seite, ebenfalls über dem DLPFC, die Kathode platziert wurde. In Gruppe 2 waren die Pole vertauscht, wodurch linksseitig über dem DLPFC die Kathode und rechts die Anode am Schädel angelegt wurden. In der Shamgruppe wurde die Stimulation ebenfalls über beiden DLPFC am Schädel angebracht. Die Probanden der Shamgruppe wurden jedoch im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen nur sehr kurz stimuliert.

In Gruppe 1 (N=21) lag der Altersdurchschnitt bei 25,33 Jahren. Von den 21 Probanden dieser Gruppe waren 11 männlich und 10 weiblich. In Gruppe 2 (N=20) waren die Probanden im Durchschnitt 24,25 Jahre alt und in der Shamgruppe (N=20) 24,15 Jahre alt. In beiden Gruppen waren gleich viele männliche wie weibliche Probanden vertreten (jeweils 10).

Im Vergleich der Gruppen konnte im Alter kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($F(2,58)=0,624$ und $p>0,1$). Des Weiteren unterschieden sich die Gruppen weder signifikant im Zigarettenkonsum ($F(2,58)=0,15$ und $p>0,5$), noch im Alkoholkonsum ($F(2,58)=0,007$ und $p>0,5$), der Anzahl an Tassen Kaffee pro Tag ($F(2,58)=2,064$ und $p>0,1$) oder gelegentlichem Drogenkonsum ($F(2,58)=2,002$ und $p>0,1$). Auch bezüglich des Schulabschlusses ($F(2,58)=0,26$ und $p>0,5$) und der Berufsausbildung ($F(2,58)=0,08$ und $p>0,5$) unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant.

Vor Beginn der Stimulation erhielten die Probanden eine Versuchsbeschreibung. Um zu prüfen, ob das Einschlusskriterium „Rechtshändigkeit“ vorlag, wurden die Probanden gebeten, den Edinburgh Inventory of Handedness auszufüllen (144). Des Weiteren wurden neuropsychologische Fragebögen ausgefüllt. Hierzu gehörten die Allgemeine Depressionsskala (ADS-K), die ADHS-Selbsteinschätzung für Erwachsene (ASRS) und die Abfrage zum allgemeinen Genussmittelkonsum. Um die Emotionen subjektiv zu beurteilen, war vor und nach jeder Messung der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) – Fragebogen auszufüllen.

In Tabelle 1 sind die Mittelwerte für die ADS-K sowie für den ASRS im Gruppenvergleich dargestellt. Die ADHS-Selbsteinschätzung für Erwachsene wurde hierbei in die Bereiche Aufmerksamkeit und Hyperaktivität eingeteilt. Trotz unterschiedlicher Mittelwerte zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Tabelle 1: ADS-K- und ASRS-Ergebnisse im Gruppenvergleich

	ANODAL LINKS	KATHODAL LINKS	SHAM	F	P
ADS-K	6,71±4,84	7,25±4,49	7,8±6,48	F(2,58)=0,212	p>0,5
ASRS (AUFMERKSAMKEIT)	13,48±4,73	11,6±4,79	11,9±3,77	F(2,58)=1,054	p>0,5
ASRS (HYPERAKTIVITÄT)	12,00±5,55	10,15±4,85	9,8±4,67	F(2,58)=1,134	p>0,5

ADS-K= kurze Allgemeine Depressionsskala; ASRS=ADHS-Selbsteinschätzung für Erwachsene. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte mit den Standardabweichungen.

4.2) Versuchsablauf

Nach Bearbeitung der Fragebögen wurde der Proband in eine für die Messung vorgesehene Kabine gebracht und konnte dort vor einem Bildschirm Platz nehmen. Es folgte anhand einer Versuchsdatei die Erklärung über den Ablauf der Messung. Des Weiteren wurde der Kopfumfang des Probanden mithilfe eines Maßbands abgemessen und die tDCS-Elektroden beidseitig über dem DLPFC angebracht. Die NIRS-Haube wurde auf die Kopfoberfläche gelegt, sodass sich die tDCS-Elektroden unter der NIRS-Haube befanden und dadurch die Messung aller Hirnregionen mittels NIRS möglich war.

Anschließend wurde die gesamte Apparatur geprüft und dem Probanden wurde die Möglichkeit gegeben, abschließende Fragen mit der Versuchsleitung zu klären. Um die Messung frei von äußeren Störquellen ausführen zu können, wurde die Kabinentür schalldicht geschlossen und der Raum abgedunkelt.

Nun folgte die Aufzeichnung der Hirnaktivität mittels NIRS. Nach den ersten zwei Minuten, in denen eine Ruhemessung durchgeführt wurde, wurde die Stimulation durch tDCS gestartet. Die Stimulation unterschied sich in den drei Gruppen (1: Anodal links / Kathodal rechts, 2: Kathodal links / Anodal rechts und 3: Shamgruppe). Insgesamt wurden Gruppe 1 und 2 jeweils für den kompletten Zeitraum der Messung stimuliert. Während dieser Zeit wurden die Probanden gebeten, zuerst einen n-Back-Task und darauffolgend einen phonematischen Verbal Fluency Task (VFT) durchzuführen. Vor und nach der Messung wurden die Probanden gebeten, den Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) – Fragebogen auszufüllen.

In Abbildung 1 sind der zeitliche Verlauf der Messung sowie die Anweisungen zu den speziellen Zeitabschnitten dargestellt.

4.3) Methoden

4.3.1) Modifizierter n-Back-Task

Mithilfe des n-Back-Tasks können Unterschiede in der Leistung des Arbeitsgedächtnisses festgestellt werden.

Die Ergebnisse wurden in einer anderen Studie ausgewertet. Für die vorliegende Arbeit war die Messung des n-Back-Tasks nicht relevant, da hier der Fokus auf den Ergebnissen des Verbal Fluency Tasks lag.

4.3.2) Verbal Fluency Task (VFT)

Der VFT ist ein Test zur Messung der Wortproduktion. In der vorliegenden Untersuchung wurde nur der phonematische Teil geprüft. Die Anweisungen wurden über Lautsprecher in die Kabine übertragen. Die Antworten des Probanden wurden ebenfalls über Lautsprecher an die Versuchsleitung übertragen, sodass möglichst keine Körperbewegungen stattfinden mussten. Dadurch wurde versucht, die Bewegungsartefakte bei der NIRS-Messung möglichst gering zu halten. Während des kompletten Tests wurde mittels NIRS die Hirnaktivierung gemessen. Zwischen dem n-Back-Task und dem VFT lagen, wie in Abbildung 1 ersichtlich, zwei Minuten Regenerationszeit.

Die Messung dauerte insgesamt 6 Minuten. Pro Wortproduktions- sowie Relaxing Time-Einheit hatte der Proband 30 Sekunden Zeit. Nach jeder Wortproduktionseinheit waren somit 30 Sekunden Relaxing Time einzuhalten, während derer der Proband nicht sprechen, sich nicht bewegen und an nichts Spezielles denken sollte. Wann die Zeiträume jeweils abgelaufen waren, wurde ihm über den Lautsprecher mitgeteilt.

In den Wortproduktionseinheiten wurde der Proband gebeten, so viele Wörter wie möglich mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben (A, F, S) zu nennen. Es

durften weder Eigen- noch Personennamen genannt werden. Zwischen den Einheiten mit den Anfangsbuchstaben sollte der Proband die Wochentage aufzählen und so lange wiederholen, bis die dafür vorgesehenen 30 Sekunden abgelaufen waren.

Die genannten Wörter mit den spezifischen Anfangsbuchstaben sowie die Anzahl an ausgesprochenen Wochentagen wurden von der Versuchsleitung notiert und dienten neben den NIRS-Aufzeichnungen als Vergleichseinheit zwischen den Gruppen.

4.4) Fragebögen

4.4.1) Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Vor und nach der Messung wurde vom Probanden der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) - Fragebogen ausgefüllt. Dieser im Jahr 1988 von Watson, Clark und Tellegen entwickelte und 1996 von Krohne, Egloff, Kohlmann und Tausch ins Deutsche übersetzte Fragebogen erfasst positive sowie negative affektive Zustände (145, 146). Er besteht aus insgesamt 20 Adjektiven, welche zur einen Hälfte positive und zur anderen Hälfte negative Empfindungen beschreiben. Anhand einer fünfstufigen Skala sollte der Proband die Intensität der jeweils beschriebenen Empfindung bewerten. Für positive Affekte wurden beispielsweise die Adjektive „aktiv, interessiert, freudig erregt, stark,...“ aufgezählt. Negative Affekte wurden unter anderem mit den Adjektiven „bekümmert, verärgert, schuldig, erschrocken,...“ bezeichnet. Im vorliegenden PANAS wurde der Proband gebeten, die Emotionen anzugeben, die für ihn im Moment zutreffen.

4.4.2) Allgemeine Depressions Skala (ADS)

Die Allgemeine Depressions Skala wurde 1977 von Radloff als CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression Scale) entwickelt (147) und 1993 von

Hautzinger und Bailer für den deutschen Sprachraum modifiziert und übersetzt (148). In der vorliegenden Studie wurde die Kurzversion (ADS-K) verwendet. Der Fragebogen dient als Selbstbeurteilungsinstrument, mit dessen Hilfe depressive Symptome während der direkt vorangegangenen Wochen eingeschätzt werden können. Es werden Beschwerden aus verschiedenen Bereichen (emotionaler, motivationaler, kognitiver, somatischer, motorischer Bereich) erfragt

4.4.3) Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)

Die ASRS wurde 2005 in Zusammenarbeit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit der Workgroup on Adult ADHD (bestehend aus drei Professoren der New York University Medical School und der Harvard Medical School) erarbeitet. Er dient als Selbstbeurteilungsinstrument und Screening-Methode für Erwachsene mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) (149). Anhand der Fragen können Aussagen hinsichtlich Hyperaktivität sowie Aufmerksamkeitsdefiziten getroffen werden. Der Fragebogen besteht aus 6 Items, von denen 4 die Aufmerksamkeit und 2 die Hyperaktivität prüfen. Die Fragen können anhand einer fünfwertigen Skala (niemals bis sehr oft) bewertet werden.

4.5) Material

4.5.1) Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Allgemeines

Wie in der Einführung beschrieben, besteht die Möglichkeit, kognitive Leistungen des Arbeitsgedächtnisses mittels tDCS zu beeinflussen (115, 128, 129). Um diesen Ansatz zu überprüfen, wurde die Stimulation in der vorliegenden Arbeit mit dem DC-Stimulator der Firma NeuroConn (Ilmenau, Thüringen, Deutschland) im Setting B, single mode durchgeführt. Die Stromstärke lag bei 1 mA. Die Stimulation für die Gruppen 1 und 2 wurde von den geplanten 26 Minuten und 40 Sekunden aufgrund möglicher Verzögerungen im Versuchsablauf auf insgesamt

30 Minuten eingestellt. Die Shamgruppe wurde zu Beginn der Messung zwei Minuten stimuliert, um die Verblindung der Gruppen aufrechterhalten zu können. Durch die kurze Stimulation und die damit gegebenen spürbaren Empfindungen an der Kopfhaut konnten die Probanden nicht unterscheiden, ob sie Teil der Sham- oder der Stimulations-Gruppe waren. Die Fade-In sowie Fade-Out-Zeit zu Beginn und am Ende der Messung lag bei 10 Sekunden. Der eingestellte maximale Widerstand war 20 k Ω , angestrebt wurde jedoch ein maximaler Widerstand von 5 k Ω .

tDCS-Applikation

Es wurden 7cm X 5cm tDCS Elektroden verwendet. Um den Kontakt zu verbessern, wurden sie mit TEN20 Kontaktgel bestrichen und dann auf die Bereiche F3 und F4 des Internationalen 10-20-Systems für Elektroenzephalografie gelegt.

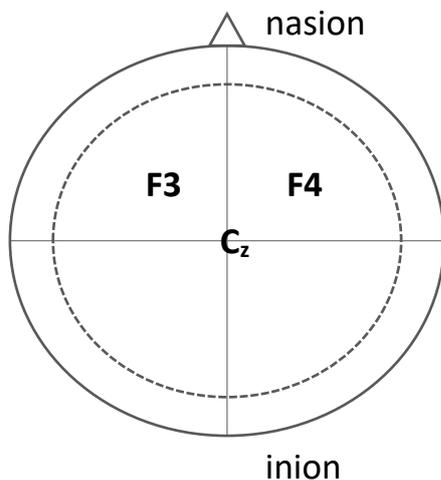


Abbildung 2: F3 und F4 im 10-20-System von kranial, eigene Darstellung

War der Hautwiderstand zu hoch, so wurde dieser durch ein kurzes Peeling der Kopfhaut mit Ten20 Peeling-Gel gesenkt.

In Gruppe 1 wurden die Elektroden so angelegt, dass die Stimulation Anodal links / Kathodal rechts erfolgte. In Gruppe 2 wurden die Elektroden vertauscht,

wodurch die Anode rechts und die Kathode links am Schädel appliziert wurden. Bei der Sham-Gruppe waren die Seiten von Anode und Kathode nicht relevant, da nicht lange genug stimuliert wurde.

4.5.2) Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Allgemeines

Über die Detektion des Sauerstoffgehalts im Blut wurde mit der NIRS die Aktivität in den verschiedenen Bereichen des Gehirns ermittelt. Hierzu wurde mithilfe von Infrarotlicht, und somit non-invasiv, die Anreicherung von sauerstoffreichem sowie sauerstoffarmem Blut unter dem Schädelknochen gemessen. Die Unterscheidung hinsichtlich der Oxygenierung gelingt durch die unterschiedlichen Absorptionsspektren von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin. Das bildgebende System bezieht sich hierbei auf den Reflektionsmodus. Während der Messungen wurde das NIRS-Gerät ETG-4000 Optival Topography System der Firma Hitachi Medical Co. (Japan) genutzt. Die Haube bestand, wie in Abbildung 3 zu sehen, aus drei Reihen à 11 Optoden, welche jeweils im Abstand von 30 mm angebracht wurden. Von den 33 Optoden waren 17 Laserdioden und 16 Avalanche Photodetektoren.



Abbildung 3: NIRS-Haube am Modell, eigene Darstellung

Das Licht wurde mit Wellenlängen von 695 nm und 830 nm abgegeben. Insgesamt konnten durch diese Anordnung 52 Kanäle gemessen werden. Die Messfrequenz lag bei 10 Bildern pro Sekunde. Als Distanz zwischen Lichtquelle und Detektor wurden 3,0 cm angegeben. In Abbildung 4 ist der Verlauf des Infrarotlichts durch die Schädeldecke gezeigt.

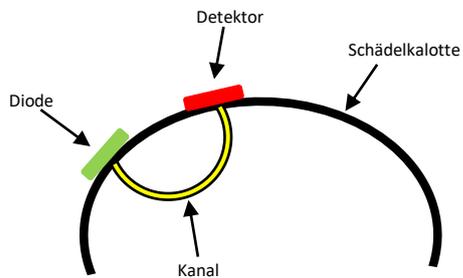


Abbildung 4: Kanal zwischen Diode und Detektor NIRS, eigene Darstellung

Die Laserdioden und Detektoren lagen dem Kopf des Probanden immer abwechselnd und durch Kappen aus Plastik geschützt an. Die 52 Kanäle beziehen sich auf die Signalwege zwischen Diode und Detektor und sind in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

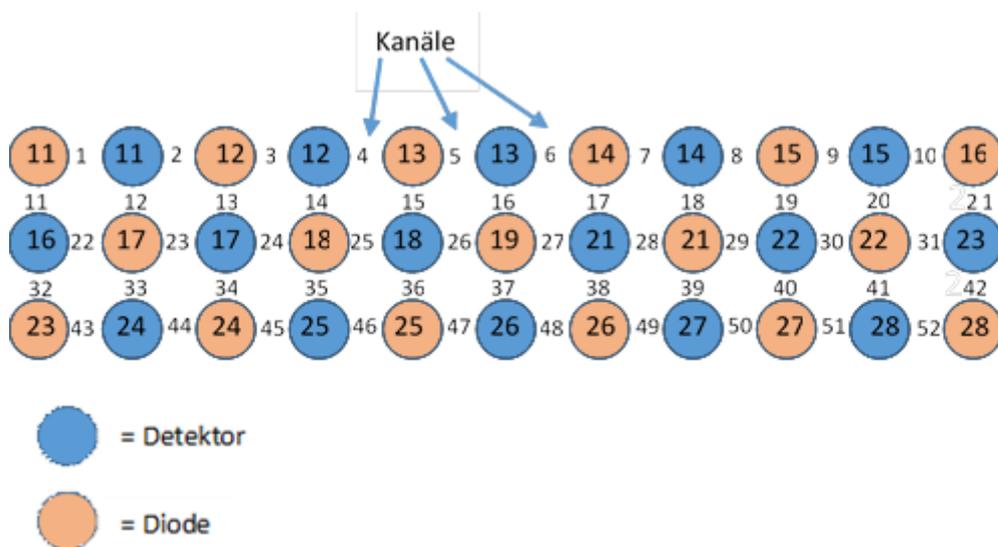


Abbildung 5: Optoden Hitachi's ETG4000 3x11; selbst erstellt in Anlehnung an Abbildung aus NIRS-SPM User's Guide (150)

NIRS-Applikation

Die NIRS-Haube wurde so auf dem Schädel angebracht, dass jede Optode an dem für sie vorgesehenen Platz über dem spezifischen Hirnareal platziert war. Auch die Optoden, welche in den Bereichen angebracht waren, unter denen bereits die tDCS-Platten angelegt waren, hatten, aufgrund der angefertigten Löcher, Kontakt zur Kopfhaut. Auf der linken Seite waren dies die Optoden mit den Nummern 12b, 13r, 18r und 18b. Auf der rechten Seite die Optoden mit den Nummern 14r, 14b, 21b und 21r. Die Optode 26b wurde am Punkt Fpz nach dem 10-20-System für EEG angebracht. Fpz liegt auf der Höhe von 10% der Gesamtstrecke zwischen nasion und inion.

Da durch die Prozentangaben des Gesamtwertes individuelle Punkte am Schädel für die Anbringung der Optoden definiert werden konnten, war es möglich, auch bei interindividuell unterschiedlichen Kopfgrößen die gewünschten Hirnbereiche zu messen (151).

Nachdem die tDCS-Elektroden sowie die NIRS-Optoden am Kopf angebracht waren, wurde überprüft, ob das Infrarotlicht in allen Kanälen die gewünschte Signalstärke zeigte. Diese sollte pro Kanal mindestens 30% betragen. War dies nicht der Fall, so wurde die entsprechende Optode nochmals überprüft und korrigiert, um die entsprechende Signalstärke zu erhalten. In Abbildung 6 sind die Kanäle der NIRS-Messung dargestellt.

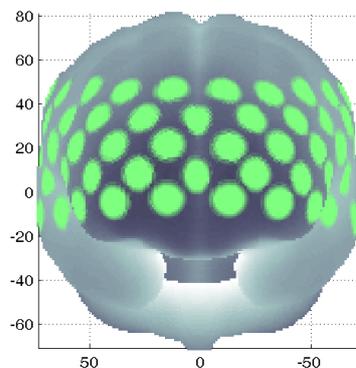


Abbildung 6: NIRS-Kanäle, eigene Darstellung

NIRS-Daten Analyse

Die gemessenen Daten des NIRS-Gerätes für oxygeniertes (O_2Hb) sowie deoxygenierten (HHb) Hämoglobin wurden von der Festplatte übertragen und mit der Software MATLAB[®]R2008b (The MathWorks, USA) weiter bearbeitet und ausgewertet. Mit Hilfe des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes wurden hierbei die Konzentrationsunterschiede des O_2Hb und HHb aus den Dichteverhältnissen für alle 52 Kanäle errechnet (25). Zuerst wurde die Messung mittels Filter (Tiefpass Filter mit 0,5Hz) und gleitendem Mittelwert (Zeitfenster 5 Sekunden) bereinigt. Für die systematischen Artefakte durch die aufgabenunspezifische Durchblutung wurde ein allgemeiner Mittelwert festgelegt, indem das Signal aller Kanäle vom einzelnen Kanal zu jedem Zeitpunkt abgezogen wurde (common average reference= CAR, (85, 86)). Im zweiten Schritt wurden Effektgrößen für inter- und intraindividuelle Unterschiede im Wellenlängenfaktor (differential pathlength factor = DPF) errechnet (152). Hierfür wurde das arithmetische Mittel der Baseline (5 Sekunden) von der mittleren Aktivität während der Aufgabe (0-30

Sekunden) abgezogen. Anschließend wurde das Ergebnis durch die Standardabweichung der Baseline geteilt. Um die durch das Sprechen ausgelösten Artefakte durch Muskelaktivität herausfiltern zu können, wurden die Effektgrößen für die Aufgabe mit den Effektgrößen der Kontrollaufgabe (Wochentage) pro Person abgeglichen. Danach wurden für jeden Kanal einseitige t-Tests gegen Null errechnet.

Erst ab diesen Grenzwerten wurden die Unterschiede als statistisch relevant betrachtet. Hierzu wurde eine Alpha-Korrektur nach Dubey-Armitage-Parmar (DAP) durchgeführt (153). Die kritischen t-Werte sowie der Korrelationskoeffizient und das α -korrigierte Signal sind in Tabelle 2 jeweils für O_2Hb und HHb unter den verschiedenen Bedingungen aufgeführt. Es wurde jeweils ein Signifikanzniveau von 5% verwendet. Diese Art der Auswertung wurde bereits erfolgreich in anderen NIRS-Studien verwendet (85, 88).

Tabelle 2: Korrelationen und t-Werte

Bedingung		Korrelations- koeffizient	α- korrigiertes Signal	kritischer t-Wert 1-seitig	kritischer t-Wert 2-seitig
Anodal links	O₂Hb	0,2619	0,0028	3,1079	3,4815
	HHb	0,2206	0,0024	3,1795	3,4812
Kathodal links	O₂Hb	0,2355	0,0025	3,174	3,4815
	HHb	0,2502	0,0026	3,1481	3,4558
Sham	O₂Hb	0,2439	0,0026	3,1593	3,4669
	HHb	0,2274	0,0024	3,1883	3,4955

Die Darstellungen der NIRS-Messungen wurden ebenfalls mit der Software MATLAB® (The MathWorks, USA) erstellt. Um die kanalbezogene Aktivierung unter den verschiedenen Bedingungen visualisieren zu können, wurden für die t-Tests jeweils t-Maps für O₂Hb und HHb erstellt (154). In einer vorangehenden Studie von Tupak et al. (22) wurden zwei regions of interest (ROI) auf beiden Seiten definiert, der Frontotemporalcortex (FTC) und der dorsolaterale Präfrontal Cortex (DLPFC). Diese ROI wurden in der vorliegenden Studie näher betrachtet und auf Effekte hin überprüft.

4.6) Statistische Analyse

Die Antworten der Fragebögen, die Ergebnisse im VFT sowie die Daten der NIRS-Messung wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics in der Version 23 und Microsoft Office Excel 2013 verarbeitet. Mit Hilfe von IBM SPSS wurden univariate Varianzanalysen (ANOVAs) für die ROI (FTC und DLPFC), Seite (linke und rechte Hemisphäre) als Intrasubjektfaktoren und tDCS (links Anodal/ rechts Kathodal; links Kathodal/ rechts Anodal; Sham) als Intersubjektfaktoren durchgeführt. Außerdem wurde mittels ANOVA dargestellt, ob die Aktivitätsänderungen während des VFT oder der Kontrollaufgabe Signifikanz aufwiesen. Die Gruppen wurden des Weiteren betreffend Alter und Geschlecht sowie der Ergebnisse in den psychometrischen Tests mittels t-Tests verglichen.

5) Ergebnisteil

5.1) Ergebnisse NIRS

5.1.1) Signifikante Aktivierung in den einzelnen NIRS-Kanälen

Um die zusätzliche Aktivierung in den verschiedenen Kanälen beim phonematischen Verbal Fluency Task (VFT) für die Buchstabenwörter (Anfangsbuchstaben A, F und S) darstellen zu können, wird die Aktivierung bei der Aufzählung der Wochentage als Grundaktivität von der Aktivierung während der Abfrage der Buchstabenwörter abgezogen. In den Abbildungen 8 und 9 sind die jeweiligen Aktivierungen in den verschiedenen Kanälen unter den angegebenen Bedingungen (Stimulation Anodal links / Kathodal rechts; Kathodal links / Anodal rechts; Sham) für O₂Hb und HHb dargestellt. Mit Hilfe der in 4.5.2) *Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)* beschriebenen Methoden wurden für die Kanäle kritische t-Werte berechnet und visualisiert. Die Farbskala gibt an, wie hoch der t-Wert ist. Rote Farben deuten auf hohe Aktivität, blaue Farben auf niedrige Aktivität hin.

In den Abbildungen 8 und 9 sind die Kanäle dargestellt, für welche die Werte auch nach α -Korrektur statistisch relevante Unterschiede in der Aktivierung aufzeigen. Zur besseren Orientierung sind die Kanäle in Abbildung 7 beschriftet.

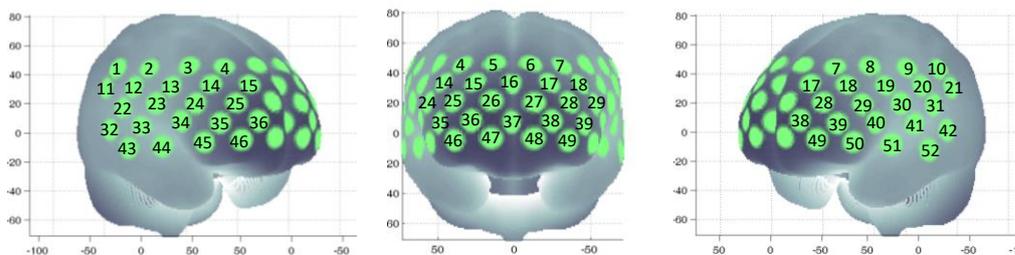


Abbildung 7: Kanäle NIRS-Messung, eigene Darstellung

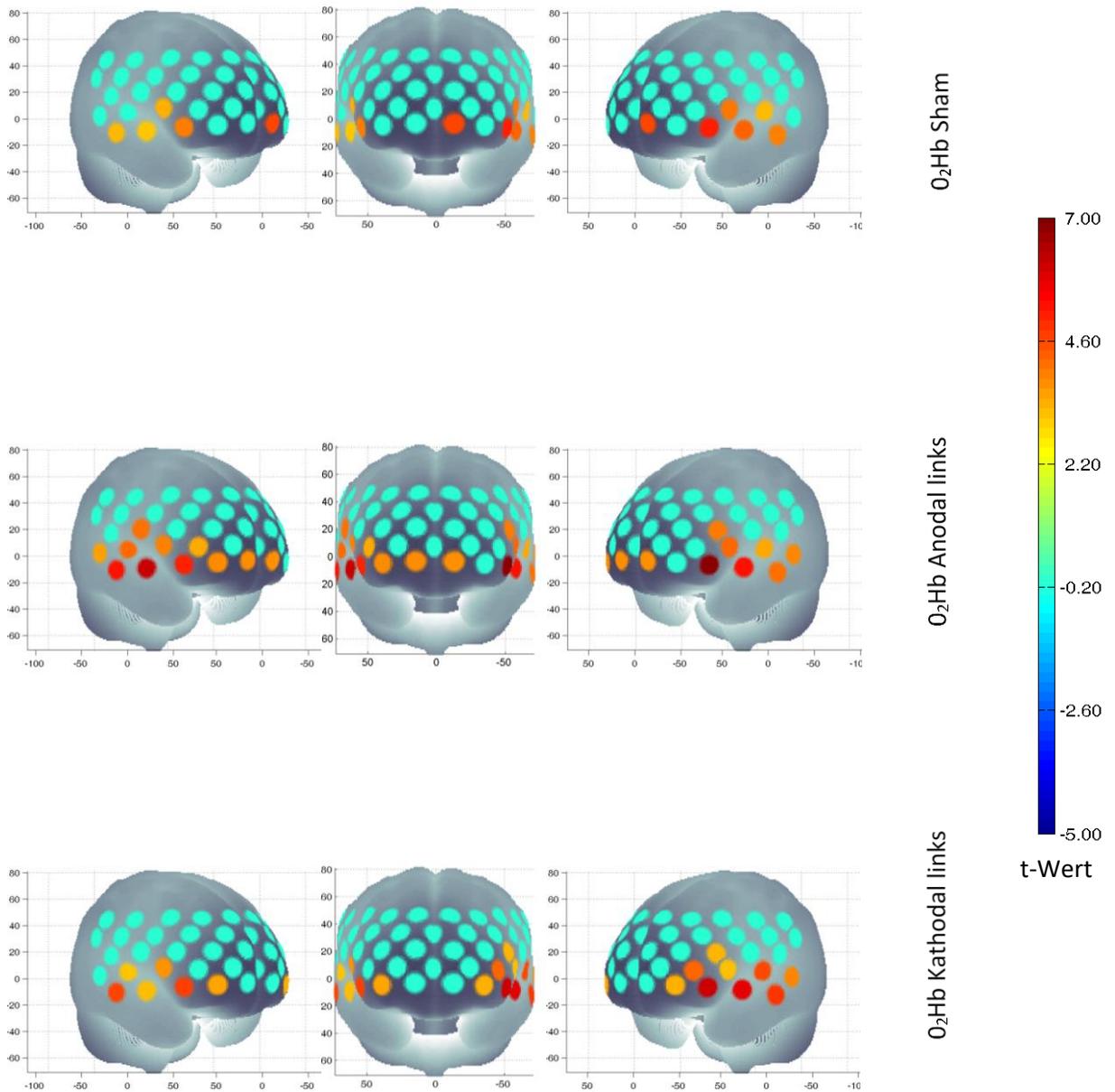


Abbildung 8: Unterschiede der Werte für O₂Hb während der Nennung der Buchstabenwörter im Vergleich zur Aufzählung der Wochentage (veröffentlicht durch Herrmann et al. 2017 (155))

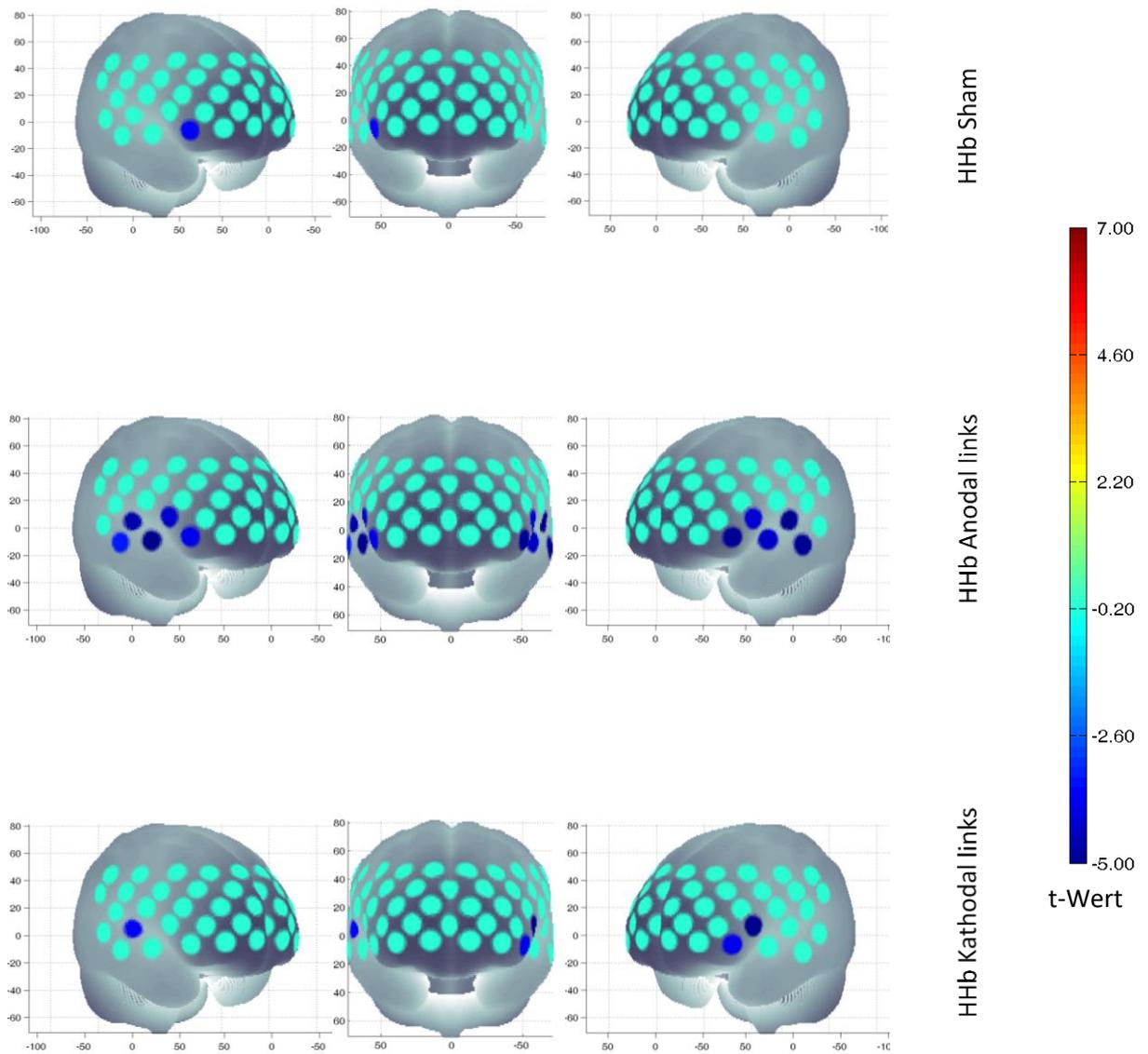


Abbildung 9: Unterschiede der Werte für HHb während der Nennung der Buchstabenwörter im Vergleich zur Aufzählung der Wochentage (veröffentlicht durch Hermann et al. 2017 (155). Genehmigung durch den Elsevierverlag im Anhang)

In Tabelle 3 sind die Kanäle dargestellt, die nach Korrektur der t-Werte signifikante Aktivierungsveränderungen zeigten.

Tabelle 3: Kanäle mit signifikanten Aktivitätsunterschieden

	O₂HB	HHB
SHAM	34,40,41,43,44,45,48,50,51,52	45
ANODAL LINKS / KATHODAL RECHTS	23,29,32,33,34,35,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,51,52	33,34,40,41,43,44,45,50,51,52
KATHODAL LINKS / ANODAL RECHTS	29,33,34,39,40,41,42,43,44,45,46,49,50,51,52	33,40,50

Es stellte sich heraus, dass die Aktivität sowohl für O₂Hb, als auch für HHb bei der Bearbeitung des VFT im Vergleich zur Kontrollaufgabe bilateral erhöht ist und sich diese Kanäle v.a. im Bereich des FTC befinden (s. Abbildungen 8 und 9). Für HHb handelt es sich hierbei um weniger Kanäle, wobei sich die signifikanten Unterschiede ebenfalls im Bereich des FTC zeigten. In dem von Tupak et al. (22) ebenfalls als ROI vorbeschriebenen DLPFC konnte kein signifikanter Effekt beschrieben werden, weswegen hier ausschließlich die Ergebnisse für den FTC dargestellt werden.

5.1.2) Bildung von *regions of interest* (ROI)

Wie dargestellt, wurden bilateral in den FTC signifikante Unterschiede während der Bearbeitung des VFT im Vergleich zur Kontrollaufgabe (Wochentage) festgestellt. Zur besseren Verdeutlichung ist in Abbildung 10 der Frontotemporalkortex (FTC) eingezeichnet.

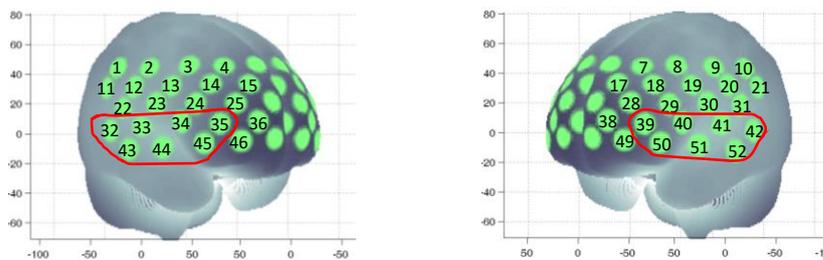


Abbildung 10: Rot markierter Frontotemporalkortex (FTC) als region of interest (ROI) über NIRS-Kanälen (veröffentlicht durch Herrmann et al. 2017 (155). Genehmigung durch den Elsevierverlag im Anhang)

Der Vergleich der Gruppe Anodal links / Kathodal rechts zur Shamgruppe für HHb zeigte einen Haupteffekt für tDCS ($F(1,39)=6,51$; $p<0,05$). Insgesamt waren die Werte für Anodal links / Kathodal rechts negativer als die der Shamgruppe ($M=-29,6\pm 3,8$ vs. $M=-15,3\pm 4,0$, $t(39)=-2,54$, $p<0,05$). Der Effekt für die Seite ($F(1,39)=1,18$; $p>0,05$) war nicht signifikant. Ebenso stellte sich heraus, dass kein Haupteffekt für die Interaktion Seite*tDCS ($F(1,39)=0,04$, $p>0,05$) dargestellt werden konnte. Im Vergleich der Gruppe Kathodal rechts / Anodal links mit der Shamgruppe zeigten sich weder für HHb noch für O₂Hb signifikante Haupt- oder Interaktionseffekte (alle $F(1,38)<1,52$; $p>0,05$).

Da sich ein Haupteffekt bei den Werten für HHb für den Vergleich der Aktivität der Gruppe Anodal links / Kathodal rechts im Vergleich zur Shamgruppe für den Effekt ROI x Gruppe zeigte, ist in Abbildung 11 der Aktivitätsunterschied dargestellt, der sich im FTC durch die Stimulation ergab.

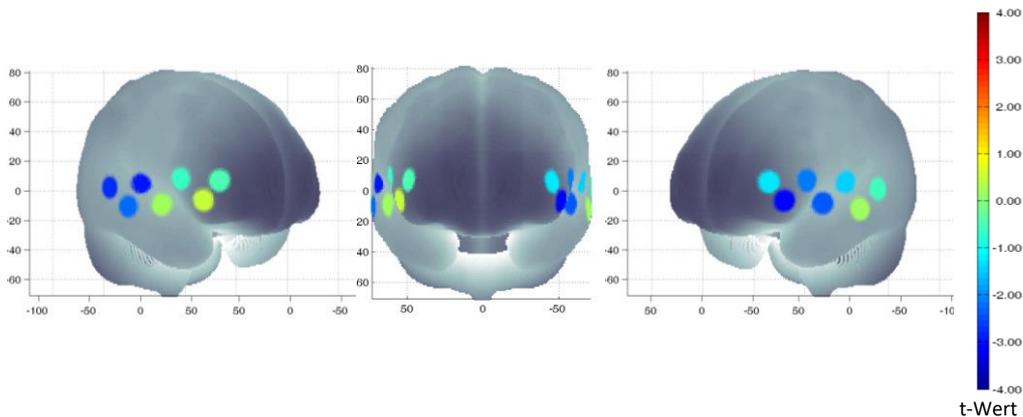


Abbildung 11: Aktivierungsunterschied HHb im Frontotemporalkortex (FTC) Gruppe Anodal links / Kathodal rechts im Vergleich zur Shamgruppe, eigene Darstellung

Um zu prüfen, ob die signifikante Aktivitätsveränderung im FTC auf die Messung während der Aufzählung der Buchstabenwörter (eigentlicher VFT) oder während der Aufzählung der Wochentage (Kontrollaufgabe) zurückzuführen ist, wurde eine weitere ANOVA durchgeführt. Wir fanden einen Haupteffekt für die Aufgabe ($F[1,39]=63.6$; $P<0.001$) sowie einen Interaktionseffekt Aufgabe*tDCS ($F[1,39]=6.5$; $P<0.05$). Ein Haupteffekt für tDCS ließ sich nicht darstellen ($F[1,39]=0.5$; $P=0.82$). In Post-hoc Tests zeigten sich für beide stimulierten Gruppen höhere HHb-Werte als in der Shamgruppe (Anodal links / Kathodal rechts Buchstabenwörter: $M=-19.7\pm 17.9$; Wochentagsaufgabe: $M=9.9\pm 5.6$; $t[20]=-6.95$; $P<0.001$; Shamgruppe: Buchstabenwörter: $M=-11.9\pm 14.5$; Wochentagsaufgabe: $M=3.3\pm 8.1$; $t[19]=-4.20$; $P<0.001$). Die Unterschiede zwischen Buchstabenwörtern und Wochentagsaufgabe waren negativer für die Gruppe Anodal links / Kathodal rechts ($M=-29.6$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($M=-15.3$; $t[39]=-2.54$; $P<0.05$). Die Unterteilung der Aktivität während der Buchstabenwörter und den Wochentagen ergab ausschließlich signifikante Werte für die Wochentage (Buchstabenwörter: $t[39]=-1.52$; $P=0.14$, Wochentage:

$t[39]=3.0$; $P<0.01$). Diese Aktivitätsänderung in Bezug auf HHb ist in Abbildung 12 dargestellt.

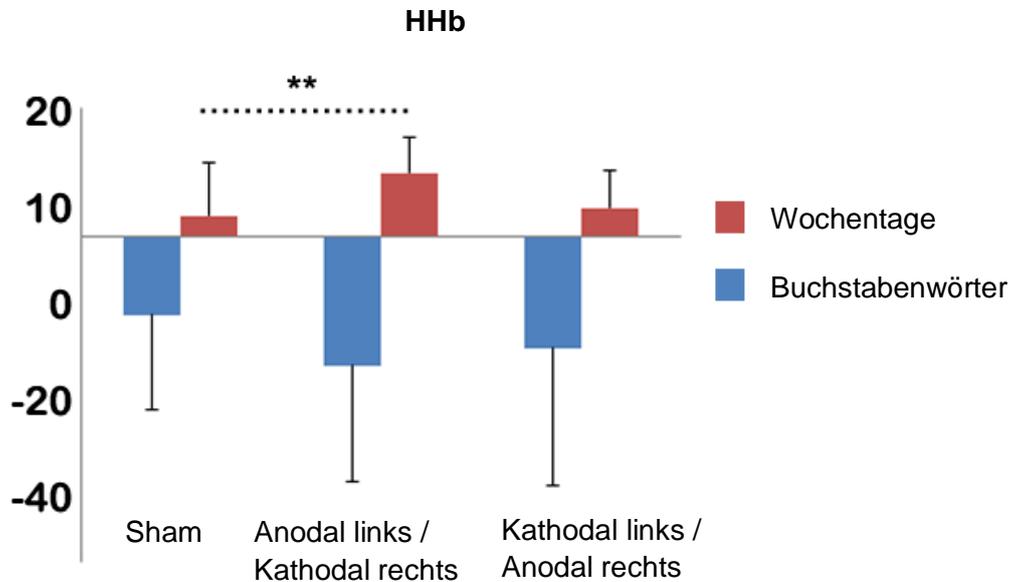


Abbildung 12: Signifikante HHb-Erhöhung im Vergleich der Gruppe Anodal links / Kathodal rechts vs. Sham während der Aufzählung der Wochentage (Kontrollaufgabe) mit $**p<0,01$ (veröffentlicht durch Herrmann et al. 2017 (155). Genehmigung durch den Elsevierverlag im Anhang).

5.2) Ergebnisse VFT

Gesamtzahl Wochentage (WT) im Gruppenvergleich

In den verschiedenen Gruppen wurden, wie in Tabelle 4 gezeigt, unterschiedlich viele Wochentage genannt.

Tabelle 4: Mittelwerte Wochentage im Gruppenvergleich. Angegeben sind die Mittelwerte mit den Standardabweichungen.

	Anodal links / Kathodal rechts	Kathodal links / Anodal rechts	Sham
Mittelwert	65,0 ($\pm 16,8$)	61,6 ($\pm 16,0$)	62,8 ($\pm 13,7$)

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind jedoch nicht signifikant ($F(2,58)=0,26$ und $p>0,1$).

Gesamtzahl Buchstabenwörter im Gruppenvergleich

Aus Abbildung 13 wird ersichtlich, inwiefern sich die einzelnen Gruppen in der Gesamtzahl der Wörter (für die drei Buchstabengruppen gemeinsam) unterscheiden.

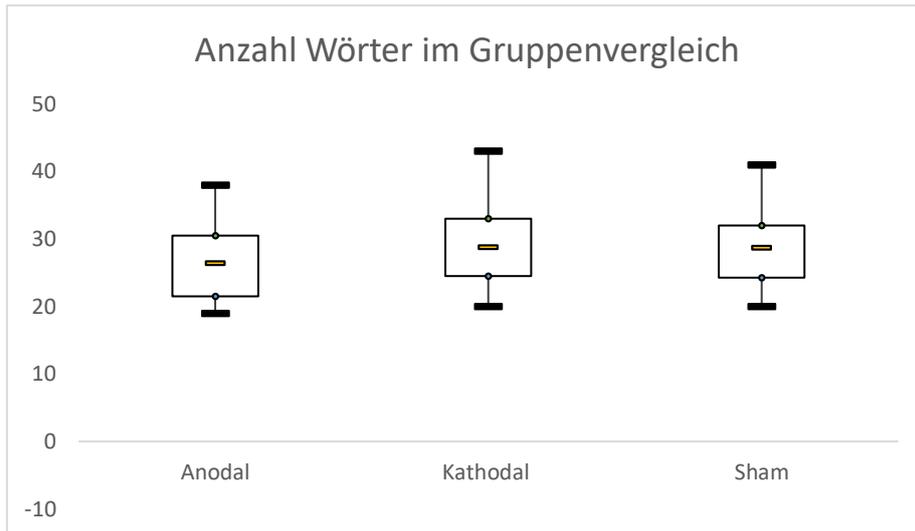


Abbildung 13: Anzahl Buchstabenwörter im Gruppenvergleich, eigene Darstellung

Die Unterschiede in den Gruppen sind nicht signifikant ($F(2,58)=1,07$ und $p>0,1$).

Gesamtzahl Buchstabenwörter Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen beim Vergleich der Anzahl an genannten Buchstabenwörtern festgestellt werden ($F(1,59)=0,215$ und $p>0,1$).

5.3) Ergebnisse PANAS

Mittels PANAS wurden Punktwerte für positive und negative Emotionen sowohl vor als auch nach der Messung ermittelt. Der Effekt Zeit ist mit $F(1,58)=30,6$ und $p<0,001$ für die positiven Emotionen signifikant. Die negativen Emotionen nehmen im Zeitverlauf zu (vor der Messung insgesamt $1,74\pm 2,31$, nach der Messung insgesamt $2,52\pm 3,22$). Auch hierbei ist der Effekt Zeit mit $F(1,58)=5,2$ und $p<0,05$ signifikant. Im Gruppenvergleich stellte sich außerdem ein Interaktionseffekt Zeit*Gruppe dar. Die Werte der jeweiligen Gruppen sind in Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 5: PANAS Emotionen vor und nach der Messung. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen.

		ANODAL LINKS / KATHODAL RECHTS	KATHODAL RECHTS / ANODAL LINKS	SHAM
POS. EMOTIONEN	vor Messung	21,2 ± 5,1	17,5 ± 4,4	19,8 ± 7,0
	nach Messung	19,7 ± 5,3	15,2 ± 5,1	15,2 ± 6,9
NEG. EMOTIONEN	vor Messung	1,9 ± 2,3	1,8 ± 2,8	1,75 ± 2,3
	nach Messung	2,04 ± 2,8	3,2 ± 3,7	2,4 ± 3,2

Im Vergleich der stimulierten Gruppen mit der Shamgruppe zeigt sich, wie in Abbildung 14 graphisch dargestellt, dass die Abnahme der positiven Emotionen sowohl in der Gruppe Anodal links / Kathodal rechts, als auch in der Gruppe Kathodal links / Anodal rechts, geringer ausfällt als in der Shamgruppe (PANAS pos. Emotionen vor abzüglich der Werte nach der Messung im Gruppenvergleich).

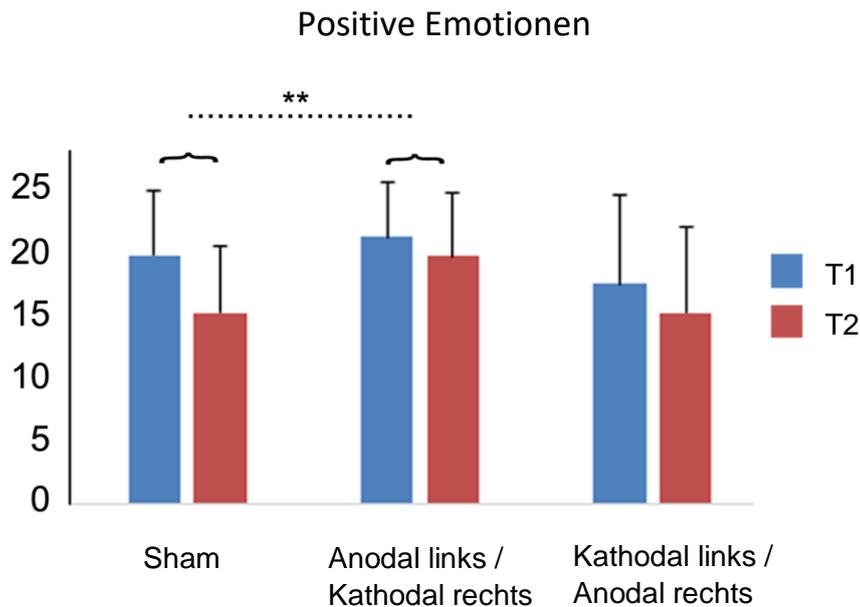


Abbildung 14: Abnahme der positiven Emotionen im Gruppenvergleich mit Abnahme ** $p < 0,05$. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen (veröffentlicht durch Herrmann et al. 2017(155). Genehmigung durch den Elsevierverlag im Anhang).

Die Überprüfung der positiven Emotionen ergab mit $F(2,58)=3,246$ und $p < 0,05$ signifikante Veränderungen im Gruppenvergleich bezüglich Zeit*tDCS.

Die posthoc-Analyse zeigte, dass in der Gruppe Anodal links / Kathodal rechts ($M=-1,52 \pm 2,8$) die Abnahme der positiven Emotionen signifikant geringer ($t(38)=2,73$; $p < 0,05$) war als in der Shamgruppe ($M=-4,6 \pm 4,3$). Der Vergleich Gruppe Kathodal links / Anodal rechts und Shamgruppe ist hingegen nicht signifikant ($t(38)=1,59$; $p > 0,05$). Auch der Unterschied im Vergleich der beiden stimulierten Gruppen ist nicht signifikant ($t(38)=0,69$; $p > 0,05$). Bezüglich der negativen Emotionen sind die Unterschiede zwischen den Gruppen für die Interaktion Zeit*tDCS mit $F(2,58)=1,065$ und $p > 0,1$ nicht signifikant.

6) Diskussion

6.1) Probandenkollektiv

Die Probanden wurden doppelt verblindet randomisiert in drei Gruppen eingeteilt (Anodal links / Kathodal rechts, Kathodal links / Anodal rechts, Sham). Die Verteilung der Probanden zeigte das Alter und das Geschlecht betreffend keine Gruppenunterschiede. Des Weiteren fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den subjektiv erfragten Verhaltensweisen bezüglich des Zigarettenkonsums, des Alkoholkonsums, der Anzahl an Tassen Kaffee pro Tag, des gelegentlichen Drogenkonsums, des Schulabschlusses oder der Berufsausbildung. Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass sich die Gruppen weder signifikant in den Ergebnissen des ADS-K, noch der ASRS für Aufmerksamkeit oder Hyperaktivität unterschieden. Außerdem wurden nur Rechtshänder in die Studie eingeschlossen, sodass auch bei der Händigkeit die gleiche Verteilung in den Gruppen bestand. Wie unter 2) *Theoretische Grundlagen* beschrieben, sind die Ergebnisse für den VFT, die Aktivitätsmessungen durch NIRS und die Auswirkungen der tDCS altersabhängig. Die Probanden unserer Studie waren im Schnitt 24,59 Jahre alt. Die Ergebnisse sind also nicht ohne Weiteres auf andere Altersgruppen übertragbar. Ein Vorteil unseres Studiendesigns ist jedoch, dass sich die Ergebnisse im phonematischen VFT – im Gegensatz zum semantischen VFT – durch das Alter nicht gravierend verändern (78, 80, 81).

Insgesamt kann aufgrund der randomisierten Verteilung der Probanden davon ausgegangen werden, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Probanden bestanden.

6.2) Ergebnisdiskussion

6.2.1) Diskussion VFT-Ergebnisse

Während der Bearbeitung des VFT wurde die Anzahl der Wörter mit den jeweils verschiedenen Anfangsbuchstaben notiert und anschließend im Gruppenvergleich evaluiert, ob sich signifikante Unterschiede zwischen den stimulierten Probanden (Anodal links / Kathodal rechts oder Kathodal links / Anodal rechts) im Vergleich zur Shamgruppe darstellen ließen. Anhand der gemessenen Wortproduktion sollte objektiv herausgearbeitet werden, ob sich diese mithilfe der tDCS verbessern könne. Die Ergebnisse im VFT zeigten weder bei der Aufgabe mit vorgegebenen Anfangsbuchstaben, noch bei der Kontrollaufgabe mit Wochentagen, einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In unserem Studiendesign hatte tDCS somit keinen Einfluss auf die Wortproduktion während des VFT.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Ehlis et al. (24), in welcher die Probanden vor der Durchführung eines semantischen und phonematischen VFT mit 1 mA über dem linken inferioren Frontalgyrus (IFG) stimuliert wurden und sich die Wortproduktion weder durch kathodale, noch durch anodale tDCS veränderte. Iyer et al. (123) stellten fest, dass sich die Anzahl an Wörtern durch Steigerung der Stromstärke erhöhen ließ. In einem Durchgang mit 1 mA tDCS über dem linken PFC zeigte sich kein Unterschied zwischen den stimulierten Gruppen im Gegensatz zur Shamgruppe. Bei einer Stimulation mit 2 mA ließ sich jedoch durchaus ein Unterschied darstellen. Bei anodaler Stimulation links verbesserte sich das Ergebnis, bei umgekehrtem Versuchsaufbau mit kathodaler Stimulation verschlechterte es sich (123).

In ihrer Studie aus dem Jahr 2012 konnten Vannorsdall et al. (139) darstellen, dass sich die Ergebnisse im semantischen VFT – im Gegensatz zum phonematischen VFT – durch anodale Stimulation über dem linken DLPFC bereits mit 1 mA verbessern ließen. Cattaneo et al. (138) stimulierten 2011 in

ihrer Studie 10 Probanden ausschließlich mit 2 mA mittels tDCS über dem Brocaareal. Die Probanden produzierten sowohl im phonematischen als auch im semantischen VFT mehr Wörter, als in dem Durchgang, in dem sie nicht stimuliert wurden. Vannorsdall et al. (156) überprüften 2016 das von Cattaneo et al. (138) durchgeführte Studiensetting mit Stimulation von 2 mA über dem Brocaareal, konnten hierbei jedoch keine Steigerung der Wortproduktion feststellen.

Dass neben der Stromstärke auch die genaue Lokalisation der Stimulation eine Rolle spielt, kam in der Studie von Penolazzi et al. (137) aus dem Jahr 2013 zum Ausdruck. Hierbei zeigte sich, dass kleine Unterschiede in der Elektrodenposition bereits große Unterschiede in ihrer Auswirkung auf die Resultate brachten. Des Weiteren konnte dargestellt werden, dass die Ergebnisse auch davon abhingen, wie viel Zeit zwischen Stimulation und VFT vergangen war. So zeigte sich mit keinem von Penolazzi et al. (137) durchgeführten Setting eine sofortige Verbesserung der Leistung. Die anodale Stimulation über dem linken Frontalkortex mit der Kathode rechts supraorbital verbesserte das Ergebnis des VFT jedoch in der Messung 15 Minuten nach der Stimulation (137). Es handelte sich hierbei allerdings um den semantischen VFT, welcher auch in anderen Studien häufiger durch tDCS verbesserte Ergebnisse brachte als der phonematische VFT (139).

In einer Studie von Pereira et al. (141) mit Patienten, die an Parkinson litten, konnte 2013 die Leistung im phonematischen VFT mittels tDCS über dem DLPF verbessert werden. In einer weiteren Studie ließ sich 2014 darstellen, dass die Leistung im VFT auch bei Patienten mit Schizophrenie durch tDCS verbessert werden konnte (135).

Zusammenfassend sollten bei der Betrachtung unserer Ergebnisse hinsichtlich der Wortproduktion unter tDCS im VFT also folgende Punkte besonders bedacht werden: Zum einen war die Stromstärke von 1 mA möglicherweise zu gering gewählt, um Effekte auf die Anzahl der Wörter im phonematischen VFT zu erreichen. Zum anderen ist die genaue Lokalisation der Elektroden ein

entscheidender Faktor bei der Verbesserung der Wortproduktion. Erwähnenswert ist außerdem, dass die Probanden vor dem VFT bereits einen n-back Task durchgeführt hatten und hierbei bereits stimuliert worden waren. Auch dies könnte Einfluss auf das Ergebnis im anschließend durchgeführten VFT gehabt haben – beispielsweise durch Ermüdung der Patienten. Schlussendlich ist zu beachten, dass sich die Leistung unter unseren Stimulationsparametern möglicherweise nur bei Patienten mit bereits vorhandenen kognitiven Defiziten verbessern lässt. Doch wie der Vergleich Cattaneo et al. (138) mit Vannorsdall (156) zeigt, wird das Ergebnis nichtsdestotrotz durch weitere Faktoren beeinflusst und lässt sich selbst mit gleichen Stimulationsparametern nicht immer reproduzieren. So bleiben in diesem Bereich noch einige Fragen über den Einfluss der tDCS auf den phonematischen VFT ungeklärt. Nichtsdestotrotz lässt sich unser Ergebnis gut in die bisherige Forschungsarbeit einreihen und erscheint im Hinblick auf andere Studienergebnisse durchaus plausibel. Für einen besseren Überblick über den bisherigen Forschungsstand zu tDCS und VFT siehe 12) Anhang *Studien zum Einfluss von tDCS auf den VFT*.

6.2.2) Diskussion NIRS-Ergebnisse

Um nachweisen zu können, ob die Aktivität beim Akquirieren neuer Wörter im Gegensatz zum bloßen Aufsagen einer Wortfolge (z.B. von Wochentagen) steigt, mussten beide Aktivitätsveränderungen voneinander abgezogen werden. Ein signifikanter Aktivitätsunterschied während der Bearbeitung des VFT im Vergleich zur Kontrollaufgabe mit den Wochentagen konnte mittels t-Maps beidseits im FTC dargestellt werden. Dies gilt sowohl für das O₂Hb, als auch für das HHb, wobei beim HHb weniger Kanäle signifikante Ergebnisse erbrachten.

Unsere Definition des FTC als ROI deckt sich mit einer Reihe von Studien, die bereits festgestellt haben, dass dieser während der Bearbeitung des phonematischen VFT aktiviert wird (22, 39, 83). Wir hatten uns auf der Suche nach ROI – im Hinblick auf die Ergebnisse von Tupak et al. (22) – auf die Überprüfung des FTC und des DLPFC beschränkt, konnten jedoch nur für den

FTC signifikante Werte ermitteln. Im Vergleich zu der Studie von Tupak et al (22) haben wir in unserer Auswertung der NIRS-Ergebnisse zwei Verbesserungen aufgenommen. Wir führten ein common average reference (CAR) durch, um den Einfluss systemischer Artefakte zu minimieren (85, 86). Des Weiteren errechneten wir Effektgrößen bezüglich der Inter- und Intrasubjektunterschiede mittels differential path length factor (DPF) (87). Beide Änderungen in der Auswertung zeigten bereits in anderen Studien eine verbesserte Datenanalyse und somit verlässlichere Ergebnisse bezüglich der Aktivitätsmessung mittels fNIRS (23, 85, 88). Tupak et al (22) gaben in ihren Ergebnissen bereits an, dass die Aktivität im FTC deutlicher sichtbar war als im PFC. Auch das könnte darauf hinweisen, dass die Aktivität im PFC eher durch unspezifische Einflüsse bedingt war, welche durch unsere verbesserte Auswertung nicht mehr ins Gewicht fallen. Natürlich besteht weiterhin die Möglichkeit, dass der DLPFC durch die parallel ablaufende Stimulation direkt über dem DLPFC beeinflusst worden war. Nichtsdestotrotz liefert unsere Studie Erkenntnisse, die darauf hinweisen, dass der DLPFC keine tragende Rolle in der Durchführung des VFT zeigt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen mehrere Studien mit psychiatrisch kranken Probanden, welche im PFC deutliche Aktivitätsunterschiede zeigten, das Ergebnis im VFT sich jedoch nicht von Kontrollprobanden unterschied (92-94).

Bezüglich einer einseitig verstärkten Aktivitätsveränderung ist die Studienlage noch nicht klar. In einer Untersuchung von Fallgatter et al. (40) zeigte sich mittels fNIRS eine Lateralisierung der Aktivität bei gesunden Probanden. Herrmann et al. (84) konnten diese Seitenunterschiede während des phonematischen VFT ebenfalls darstellen. In einer Gegenüberstellung des semantischen und phonematischen VFT stellte sich heraus, dass die Lateralisierung zwar bei beiden messbar, bei der semantischen Version jedoch verstärkt zu finden war (22).

Tupak et al. (22) zeigten in ihrer fNIRS-Studie, dass sich während des phonematischen VFT eine erhöhte Aktivität im superioren und mittleren Temporallappen sowie in den lateralen Frontalregionen zeigte. Des Weiteren konnte eine Aktivitätsänderung im superioren und mittleren Frontalgyrus festgestellt werden und auch beim phonematischen VFT bestand keine

Linkslateralisierung im FTC (22). In der Studie von Herrmann et al. (6) wurde eine O₂Hb-Erhöhung und eine HHb-Erniedrigung beidseits – ohne Lateralisierung – über dem Frontalkortex beobachtet. Hierbei handelte es sich allerdings um eine 2-Kanal-Messung. Es stellt sich also einerseits die Frage, ob im FTC beim phonematischen VFT überhaupt eine Lateralisierung besteht, da die Datenlage hierzu nicht eindeutig ist. Andererseits ist nicht sicher, ob unser Studiensetting sensitiv genug war, eine mögliche Lateralisierung mittels fNIRS zu erfassen. Dass für HHb weniger Kanäle signifikante Aktivitätsveränderungen zeigten, deckt sich mit den Ergebnissen der Retest-Studie von Plichta et al. (44), in welcher ebenfalls weniger Kanäle für HHb signifikante Ergebnisse brachten. Zur besseren Übersicht sind die Studien mit NIRS-Messung während eines VFT nochmals in 12) Anhang *NIRS-Aktivität während VFT* tabellarisch zusammengefasst.

Scholkmann et al. (157) fassten 2014 in ihrem Review über fNIRS zusammen, dass bei der Bewertung der fNIRS-Messergebnisse besonders folgende Punkte beachtet werden sollten: Da die fNIRS-Signale sich aus unterschiedlichen Komponenten zusammensetzen, können sie sich gegenseitig beeinflussen. Es muss deshalb erstens zwischen intra- und extrazerebralen Signalen differenziert werden. Zweitens zwischen evozierten und nicht-evozierten Potenzialen. Drittens, ob diese jeweils neuronal oder systemisch bedingt sind, was ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse zur Folge hat (157).

In die fNIRS-Messungen gehen also unter anderem Faktoren wie PaCO₂ (158), Blutdruck (159), sympathische Vasokonstriktion (160) und Unterschiede in der Hämodynamik (161, 162) ein und beeinflussen die Ergebnisse. Durch die Datenanalyse mittels CAR und der Errechnung unterschiedlicher DPF ist es uns gelungen, die reine Aktivitätsänderung besser von Störfaktoren zu unterscheiden, sodass die Messung weniger durch die genannten Faktoren beeinflusst wird. Was die Reinheit der Aktivitätsmessung betrifft, sind jedoch sicherlich noch weitere Verbesserungen möglich, weswegen eine Veränderung der Werte durch unabhängige Faktoren nicht sicher auszuschließen ist.

In Übereinstimmung mit vorangehenden Studien lässt sich also sagen, dass eine relevante und im Vergleich mit anderen Studienergebnissen plausible Aktivitätsveränderung besteht, diese hauptsächlich im Frontalhirn stattfindet und man den FTC durchaus als einflussnehmend auf den VFT bezeichnen kann – auch wenn nicht feststeht, ob die Aktivitätsveränderung in der linken Hemisphäre stärker als in der rechten Hemisphäre ist und noch weitere ROI bestehen. Was den DLPFC betrifft, sind weitere Untersuchungen mit der hier verwendeten Auswertung nötig, um die bisher beschriebene gesteigerte Aktivität in diesem Bereich sicher dem VFT zusprechen zu können. Die Ergebnisse unserer Studie sprechen gegen eine Bedeutung des DLPFC für den VFT.

6.2.3) Diskussion tDCS-Einfluss

Beim Vergleich der Gruppe Anodal links / Kathodal rechts mit der Shamgruppe für HHb zeigte sich ein Haupteffekt für die Stimulation – jedoch ausschließlich bezogen auf die Kontrollaufgabe mit Aufzählung der Wochentage. Kein Effekt fand sich für die Seite oder die Interaktion Seite*tDCS. Auch der Vergleich der Gruppe Kathodal rechts / Anodal links zur Shamgruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Die fehlende Aktivitätserhöhung während des VFT lässt Rückschlüsse auf den Einfluss des DLPFC auf den VFT sowie das Setting mit simultaner Testung und Stimulation zu. Ehlis et al. (24) stimulierten vor der Testung und über dem IFG links, was zu einer Erhöhung von O₂Hb im Broca Areal führte. Im Vergleich hierzu stimulierten Meinzer et al. (23) ebenfalls über dem linken IFG, führten den VFT jedoch parallel zur Stimulation durch und beschrieben mittels fMRT gemessene verminderte Aktivität im linken IFG. Beide Studien konnten somit durch Stimulation über dem IFG Einfluss auf das Ergebnis nehmen – wenn auch in unterschiedlicher Aktivitätsänderung. Da in unseren Messungen keinerlei Einfluss auf die Aktivität während des VFT genommen werden konnte, gehen wir davon aus, dass der DLPFC weniger relevant für die Ausführung des Tests ist als bisher angenommen.

Da wir in der Kontrollgruppe während des Aufsayens der Wochentage eine Veränderung der Aktivität in der Anodal links / Kathodal rechts stimulierten Gruppe feststellen konnten, besteht nichtsdestotrotz eine Verbindung zwischen DLPFC und FTC, auf die mittels tDCS Einfluss genommen werden kann. Da sich dieser Einfluss nur in einer stimulierten Gruppe zeigte, bedeutet dies, dass die unterschiedliche Polarität der Stimulation Auswirkung auf das Ergebnis hat. Fließt der Strom von der Kathode rechts zur Anode links, so werden signifikante Veränderungen der HHb-Werte im FTC erreicht, bei entgegengesetztem Stromfluss indessen ist dies nicht der Fall. Dies wiederum deckt sich mit Studienergebnissen, zuletzt 2015, die zeigten, dass die Polarität eine wichtige Rolle bei der Stimulation spielt (115, 116, 132). Ehlis et al. (24) konnten in ihrer Studie ebenfalls darstellen, dass sich die Gehirnaktivität durch tDCS modulieren lässt. Hierbei erhöhte die anodale tDCS über dem linken IFG die Aktivität, während die kathodale Stimulation die Aktivität verminderte (24). In der 2016 von Vierheilig et al. (132) veröffentlichten Studie zeigte sich eine Aufmerksamkeitssteigerung jedoch nur in der Gruppe, in der kathodal links und anodal rechts stimuliert wurde.

Dass unsere Stimulation über dem DLPFC zu einer Aktivitätsveränderung im FTC führte, zeigt, dass durch die Generierung eines Stromfeldes von einer Elektrode zur anderen auch Hirnbereiche beeinflusst werden, die nicht auf dem direkten Weg des Stromflusses liegen. In vorangehenden Studien zur tDCS wurde dargestellt, dass vor allem das Gewebe direkt unter den Elektroden stimuliert wird (163, 164). Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass bei jeder Stimulation auch weiteres Gewebe in anderer Intensität stimuliert wird, was wiederum von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird (118, 165-167). Lang et al. (118) konnten in ihren PET-Messungen aufzeichnen, dass sich die Aktivität durch die Stimulation im Vergleich zur Kontrollgruppe in vielen weiteren Bereichen veränderte als nur direkt unter den Elektroden. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Veränderung, wie von Leite et al. (168) dargestellt, aufgabenspezifisch ist. Das bedeutet in unserem Fall, dass die durch die Stimulation hervorgerufene Veränderung im FTC in direktem Zusammenhang mit

dem durchgeführten VFT zu stehen scheint und nicht auf andere Testverfahren übertragbar ist.

Beim Vergleich der Gruppe Anodal links / Kathodal rechts mit der Shamgruppe ließ sich darstellen, dass die HHb-Werte der stimulierten Probanden im FTC während der Durchführung der Kontrollaufgabe signifikant höher waren als die der Kontrollprobanden.

Unser Ergebnis weicht in zwei Punkten von unseren Erwartungen und den bisher beschriebenen Erkenntnissen ab. Erstens stellten wir eine Erhöhung des HHb fest – im Gegensatz zu einer bei Aktivitätssteigerung häufig beschriebenen Senkung (34, 37). Zweitens war die Erhöhung nur während der Kontrollaufgabe und nicht während des eigentlichen VFT signifikant. Eine HHb-Wert-Erhöhung fand sich ebenfalls in einer 2017 durchgeführten Spracherkennungsstudie von Defenderfer et al. (169), als die Probanden Sätze wiederholten. Möglicherweise deuten erhöhte HHb-Werte somit auf neuronale Prozesse in der Sprachproduktion hin. Außerdem gibt es Hinweise, dass tDCS über dem DLPFC zu erhöhter Ablenkung von Probanden (170) führt, was eine weitere mögliche Erklärung für die von uns gemessene HHb-Wert-Veränderung darstellt. Ehlis et al. (24) beschrieben jedoch keine signifikanten Aktivitätsveränderungen während der Kontrollaufgabe. Wir können mit unserer Studie somit nur Ansätze liefern, die besagen, dass erhöhte HHb-Werte Hinweise auf kortikale Aktivität geben – beispielsweise durch alleinige Wortreproduktion (169) oder auf Ablenkungsvorgänge (170). Eine sichere Erklärung für das von uns dargestellte Ergebnis ist jedoch zum momentanen Zeitpunkt nicht möglich.

Bezüglich der oben beschriebenen Störfaktoren auf die NIRS-Messung (u.a. Vasokonstriktion, PaCo₂) besteht durchaus die Möglichkeit, dass die Stimulation Einfluss auf diese nimmt und somit die NIRS-Messung beeinflusst. Diese Argumentation spricht wiederum für das Setting von Ehlis et al. (24), da hier die Stimulation vor der Durchführung des VFT stattfand.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Studie, wie vorangehende Ergebnisse zu diesem Thema, ebenfalls darauf hindeutet, dass die Neuromodulation durch tDCS polaritätsabhängig ist. Des Weiteren weisen unsere Ergebnisse in die Richtung, dass durch die Stimulation auch Bereiche außerhalb des direkten Stromflusses stimuliert werden, weshalb die parallel durchgeführte Bildgebung sehr wichtig ist, um mögliche Veränderungen von Testergebnissen bei der Stimulation nicht den falschen Hirnregionen (z.B. pauschal unter der Anode) zuzuschreiben. Außerdem ließ sich eine HHb-Wert-Erhöhung in der Anodal links / Kathodal rechts stimulierten Gruppe beim Bearbeiten der Kontrollaufgabe darstellen, was neue Aspekte in der Betrachtung des HHb bei tDCS liefert. Da diese Aktivitätsänderung nur während der Kontrollaufgabe signifikant war, stellt unsere Studie den DLPFC als einflussnehmende Region während des VFT in Frage.

6.2.4) Diskussion PANAS-Ergebnisse

Für die positiven Emotionen im PANAS wurde ein Haupteffekt für die Zeit gefunden. Auch die Interaktion Zeit*tDCS zeigte signifikante Ergebnisse. Was den Verlauf der negativen Emotionen während der Messung betrifft, so stellte sich ebenfalls ein Haupteffekt für die Zeit dar, jedoch kein signifikantes Ergebnis für die Interaktion Zeit*tDCS. Das Ergebnis der positiven Emotionen lag bei der Shamgruppe signifikant tiefer als bei der Gruppe Anodal links / Kathodal rechts, wohingegen sich die Ergebnisse diesbezüglich zwischen der Gruppe Kathodal links / Anodal rechts weder im Vergleich zur Shamgruppe noch zur Gruppe Anodal links / Kathodal rechts unterschieden.

Man kann also davon ausgehen, dass es den Probanden vor der Messung insgesamt besser ging als nach der Messung. Dies könnte daran liegen, dass die Messung und Stimulation insgesamt ermüdend für die Probanden waren. Dass es der Gruppe, die Anodal links / Kathodal rechts stimuliert wurde, nach der Stimulation im Vergleich besser ging als der Shamgruppe, lässt den Schluss zu, dass die tDCS Einfluss auf die Emotionsverarbeitung nimmt.

Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse von Plazier et al. (171), die keine Unterschiede zwischen den Emotionen stimulierter und nicht stimulierter Probanden feststellen konnten. Auch in der 2016 von Vierheilig et al. (132) veröffentlichten Studie zeigte sich kein Effekt auf die Emotionen bei beidseitiger Stimulation mittels tDCS über dem DLPFC. Peña-Gómez et al. (172) kamen in ihrer Studie jedoch zu dem Schluss, dass anodale tDCS über dem DLPFC positiven Einfluss auf die Emotionsverarbeitung nimmt. Auch die Ergebnisse von Boggio et al. (173) sprechen dafür, dass die anodale Stimulation über dem DLPFC Emotionen beeinflusst, was während der Stimulation über anderen kortikalen Arealen nicht der Fall war. Palm et al. (174) konnten zwar keine Verbesserung der Depression bei Probanden mit therapieresistenter Depression feststellen, die über zwei Wochen täglich für 20 Minuten mit 1 bis 2 mA über dem DLPFC stimuliert wurden. Die Stimmung der Probanden besserte sich jedoch trotzdem bei anodaler Stimulation im Vergleich zur Shamgruppe. In den letzten Jahren wurden mehrere Studien veröffentlicht, während derer der Einfluss von tDCS auf schwere Depressionen getestet wurde und die darauf hinweisen, dass tDCS (auch in Kombination mit einer Pharmakotherapie) eine Besserung der Symptome verursachen kann. Einen aktuellen Überblick bietet Palm et al. (175) von 2016. Mondino et al. (176) haben 2016 verschiedene Studien dahingehend überprüft, inwiefern nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren Einfluss auf die Emotionsverarbeitung und Stimmung der Probanden nehmen und konnten keine eindeutige Aussage diesbezüglich treffen – die Studienlage ist hierfür zum momentanen Zeitpunkt nicht aussagekräftig genug.

Was den Einfluss der Stimulation auf den DLPFC angeht, sind demnach noch viele Fragen offen. Nichtsdestotrotz deckt sich unser Ergebnis mit einigen, wenn auch nicht mit allen, bisher durchgeführten Studien zu dieser Frage. Aus den Ergebnissen innerhalb unseres Studiendesigns allein lässt sich zwar nicht schließen, dass der DLPFC – und nicht ein zufällig ebenfalls stimulierter Bereich – in die Emotionsregulation involviert ist. Doch gibt es durchaus Hinweise, dass dies der Fall ist, was wiederum dafür spricht, dass unsere Ergebnisse relevant sind und sich der DLPFC durch unser Studiendesign hinsichtlich der

Emotionsverarbeitung modulieren lässt. Möglicherweise auch in Verbindung mit der von Axelrod (170) beschriebenen erhöhten Ablenkung der Probanden.

6.3) Methodendiskussion

6.3.1) fNIRS

Für unsere Studie benötigten wir eine valide Messmethode, mit Hilfe derer wir Aktivität im Gehirn nachweisen, Aktivitätsänderungen darstellen und diese bestimmten Hirnregionen zuordnen konnten. Des Weiteren sollten diese Aufzeichnungen im Rahmen unserer Forschungsräume umsetzbar sein und auch für weitere Studien mit anderem Patientenkollektiv anwendbar sowie mit der tDCS kombinierbar sein.

fNIRS bot sich als valide, vielfach in Studien getestete Methode an (32, 45, 50-53). Durch den Vergleich zu Messungen mit dem fMRT konnte mehrfach dargestellt werden, dass es mittels fNIRS möglich ist, Aktivität sowie deren Änderung im Gehirn bei der Bearbeitung unterschiedlicher Tests sichtbar zu machen (32, 33) und fNIRS als bildgebende Methode für ein Brainmappingverfahren zu nutzen (34). Das räumliche Auflösungsvermögen der fNIRS ist nicht so gut wie bei invasiven Messmethoden. Demgegenüber ist fNIRS jedoch kostengünstiger, nicht-invasiv und einfacher anzuwenden (7, 26, 39-43) – alles Aspekte, die für die Durchführung der Studie ebenfalls eine Rolle spielten. Des Weiteren war die bildliche Auflösung für unsere Fragestellung ausreichend. Fallgatter et al. (5) erläuterten in ihrem Artikel aus dem Jahr 2004 bereits, weshalb sich gerade die fNIRS für Messungen an psychisch kranken Probanden bewährt hat. Die vorliegende Studie sollte Grundlage für weitere Studien im Bereich der Neuropsychologie sein. Aus diesem Grund wurde das Studiendesign so gewählt, dass weitere Studien mit vergleichbarem Design auch mit psychisch kranken Probanden gut durchzuführen sind.

Alles in allem erfüllt fNIRS alle für unsere Studie notwendigen Anforderungen und wurde deswegen für das vorliegende Studiendesign ausgewählt.

6.3.2) VFT

Um eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch tDCS messen zu können, benötigten wir für unsere Studie ein Testverfahren, welches messbare und damit nachvollziehbare Ergebnisse erbringt, die Hirnaktivität von Gesunden sowie von Probanden mit psychischen Erkrankungen während der Bearbeitung von Aufgaben verändert und ebenfalls innerhalb unserer Räumlichkeiten durchführbar ist.

Mit dem phonematischen VFT wählten wir einen Test, der all diese Kriterien erfüllt. Die Anzahl aufgezählter Wörter lässt sich gut im Gruppenvergleich darstellen. Während der Bearbeitung konnte bereits sowohl mittels fMRT (91, 177), als auch mittels PET (89) und fNIRS (22) eine Aktivitätsveränderung im Gehirn sichtbar gemacht werden. Die VFT-spezifische Aktivierung ist für den phonematischen VFT größer als für den in der Einleitung ebenfalls beschriebenen semantischen VFT (39). Außerdem wurden bereits in vielen Studien Vergleiche bei der Bearbeitung des VFT zwischen Gesunden und psychisch erkrankten Probanden durchgeführt (20, 39, 96). Durch die günstige und unkomplizierte Methodik war der Test sehr gut innerhalb unserer Räumlichkeiten anzuleiten und durchzuführen. Damit eignete sich der phonematische VFT bestens für unsere Studie und konnte zusätzlich gut mit der tDCS kombiniert durchgeführt werden.

6.3.3) tDCS

Dass die elektrische Hirnstimulation ein weites Feld und in großen Teilen noch nicht ausreichend erforscht ist, wurde in der Einleitung ausführlich dargestellt. tDCS stellt nach dem heutigen Forschungsstand eine vielversprechende Methode dar, Einfluss auf die Hirnaktivität zu nehmen und dadurch kognitive Defizite in unterschiedlichen Bereichen zu verbessern (115, 128, 129). Was die Applikation des elektrischen Stroms – vor allem im Hinblick auf die Sicherheit der Probanden – jedoch auch die Messergebnisse angeht, so können bei der tDCS verschiedene Parameter variiert und unterschiedlich angewendet werden (105,

119). Diese Parameter wurden unter 2.3.2) *Stimulationsparameter und Sicherheitsaspekte* bereits detailliert dargestellt. Es geht also einerseits um die Stromapplikation an sich (Stromdichte, Gesamtladung, Ladung pro Phase, Ladungsdichte), andererseits muss man sich für ein zu stimulierendes Areal auf dem Schädel, die Ausrichtung der Elektroden und die Dauer der Stimulation entscheiden. Wichtig war außerdem, eine Methode zu wählen, die doppelt verblindet durchführbar ist.

Stimulationsparameter

Nitsche et al. (102) stellten in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2008 fest, dass die Größe der Elektroden in den meisten Studien zwischen 25 und 35 cm² lag, womit wir mit 35 cm² noch genau innerhalb der meistverwendeten Größen liegen. Mit einer Stromstärke von 1 mA lag die in unserer Studie durchgeführte Stimulation mit ihrer Stromdichte von $0,02857 \frac{mA}{cm^2}$ im Bereich der von Agnew and McCreery bereits früh formulierten Sicherheitswerte (120, 121) und war so nach langjähriger und bis heute unbestritten gültiger Studienlage ungefährlich für unsere Probanden (105). Da bereits in früher durchgeführten Studien Veränderungen durch die Stimulation mit 1 mA messbar waren (102, 111, 137, 139), konnten in unserer Studie mit den ausgewählten Modalitäten durchaus signifikante Ergebnisse erwartet werden.

Unser Versuchsaufbau war mit den beiden Elektroden über dem DLPFC biziphalisch. Bei einem Stromfluss durch das Gehirn von der Kathode zur Anode besteht zwar auf die Bereiche, die auf dem direkten Weg liegen, ein höherer Einfluss. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die erzielten Ergebnisse nicht doch durch weitere, ebenfalls stimulierte Bereiche des Gehirns, die nicht direkt unter der Elektrode liegen, ausgelöst werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass in unserem Versuch auch Regionen um die Elektroden stimuliert wurden. Dem kann man entgegenwirken, indem man kleinere Elektroden verwendet. Vergleiche mit Messergebnissen mit kleineren Elektroden zeigten zwar spezifischere Erregung der Hirnareale (110), doch können sich durch die kleineren Felder weitere elektrische Felder antagonistisch

dazu auswirken und eben dadurch das Ergebnis verfälschen (178). Um vergleichen zu können, inwiefern die Polarität des Feldes eine Rolle spielt, wurden in der vorliegenden Studie zwei Gruppen gebildet. So konnten die Effekte im Vergleich und Unterschiede zwischen den Gruppen sehr gut dargestellt werden. Was die Dauer der Stimulation betrifft, konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine Stimulationsdauer bereits ab 9 Minuten Effekte auslöst, die über die Stimulation hinaus andauern (104, 105). Bei einer Stimulationsdauer von über 20 Minuten konnten wir also aufgrund der bisherigen Datenlage davon ausgehen, dass sich Effekte zeigen lassen. Für die hier vorliegende Testung waren außerdem nur die momentanen Effekte auf den VFT und die Hirnaktivität relevant, nicht die möglicherweise erzielbaren Langzeiteffekte auf die Neuromodulation. Was die genaue Lokalisation der Elektroden angeht, lässt sich sagen, dass sich beispielsweise in der Studie von Yang-Kun Chen (179) zeigte, dass Probanden mit Läsionen im DLPFC verminderte Ergebnisse im VFT erzielten. Des Weiteren wurde bereits mehrfach dargestellt, dass tDCS eine ideale Möglichkeit bietet, Versuche doppelt verblindet durchzuführen (124, 125). Dass tDCS auch sehr gut in Studien mit psychisch kranken Probanden anzuwenden ist, konnte in den letzten Jahren in mehreren Studien gezeigt werden (14, 16, 135).

Alles in allem lagen wir mit unseren Stimulationsparametern in Bereichen, die vergleichbar mit anderen Studien waren und mittels derer Effekte auf die Hirnaktivität zu erwarten waren. Außerdem können mit dieser Form der Stimulation auch Folgestudien mit weiteren Probandenkollektiven, z.B. auch wieder Probanden mit psychischen oder neurologischen Erkrankungen, durchgeführt werden.

6.3.4) Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist unseres Wissens die erste Studie, während derer Probanden den VFT durchführten, zeitgleich mittels tDCS stimuliert wurden und es möglich war, Aktivitätsveränderungen spezifischer Hirnregionen mit Hilfe von

fNIRS darzustellen. Dies bot die Möglichkeit, erneut Regionen zu detektieren, die Einfluss auf den VFT nehmen sowie die Wirkung der Stimulation und Unterschiede zwischen den Gruppen darzustellen. Unsere Einteilung in drei Gruppen machte es möglich, nicht nur stimulierte Probanden mit nicht-stimulierten Probanden zu vergleichen. Es konnte ebenfalls ein Unterschied zwischen den Probanden deutlich gemacht werden, die links die Anode und rechts die Kathode appliziert bekommen hatten – im Gegensatz zu der Gruppe, bei denen die Elektroden andersherum angebracht worden waren. Durch das Ausfüllen der PANAS-Fragebögen konnten zusätzlich Veränderungen der Emotionen vor und nach der Teilnahme an der Messung erfasst werden.

Mit 61 Probanden einer bestimmten Altersgruppe ist unsere Studie zwar nicht für die Gesamtheit repräsentativ, dennoch konnten signifikante Ergebnisse erzielt werden, die weitere Forschung in diesem Bereich sinnvoll erscheinen lassen. Der Aufbau der Studie mit dem hier beschriebenen Studiendesign zeigte, dass die tDCS Veränderungen der Hirnaktivität erzielt, die ohne NIRS nicht hätten dargestellt werden können. Die Messung der Hirnaktivität parallel zur Testung macht also durchaus Sinn und bietet weitere Ansatzpunkte für folgende Studien, zum Beispiel an psychisch kranken Probanden mit Aktivitätsdefiziten in bestimmten kortikalen Arealen.

7) Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit sollte herausgefunden und dargestellt werden, welche Bereiche des Gehirns während der Bearbeitung des phonematischen Verbal-Fluency-Tasks (VFT) aktiv sind und inwiefern sich das Ergebnis der Wortproduktionsaufgabe und die Hirnaktivität durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) modulieren lassen. Im Fokus stand hierbei der dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC).

Es wurde eine doppelt verblindete randomisierte Studie mit einer Einteilung in drei Gruppen durchgeführt. Insgesamt nahmen 61 Probanden teil. Bei einer Gruppe wurde links über dem DLPFC die Anode, rechts über dem DLPFC die Kathode platziert. In der zweiten Gruppe waren die Elektroden vertauscht. Die dritte Gruppe erhielt eine Shamstimulation. Die Stromstärke betrug 1 mA auf 35 cm². Während der Messung wurde mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) die kortikale Oxygenierung aufgezeichnet. Hierzu wurde eine Haube mit 52 Kanälen genutzt. Die Probanden mussten während der Stimulationszeit von insgesamt ca. 30 Minuten einen phonematischen VFT mit Kontrollaufgabe (Aufzählung der Wochentage) durchführen. Des Weiteren wurde vor und nach der Testung der Positive And Negative Affect Schedule (PANAS) ausgefüllt, um die momentane Befindlichkeit zu überprüfen.

Die Ergebnisse des VFT sowie die durch NIRS gemessene Aktivität wurden nach Durchführung des Versuchs ausgewertet. Die Gruppen unterschieden sich nicht in der Anzahl aufgesagter Wörter. Während des phonematischen VFT konnte eine aufgabenspezifische Aktivität im Frontotemporalkortex (FTC) festgestellt werden. Diese war während der Kontrollaufgabe nicht zu detektieren. Die Aktivität in diesem Hirnareal veränderte sich bei der Gruppe Anodal links / Kathodal rechts im Vergleich zur Shamgruppe ausschließlich während der Bearbeitung der Kontrollaufgabe signifikant. Die HHb-Werte der stimulierten Probanden waren hierbei im FTC signifikant höher. Die tDCS über dem DLPFC übt somit weniger Einfluss auf den VFT aus als erwartet. Die fehlende

Aktivitätsveränderung im DLPFC während des Tests sowie die fehlende Beeinflussbarkeit des VFT durch Stimulation des DLPFC lässt den Schluss zu, dass der DLPFC weniger an der Ausführung des VFT beteiligt ist, als bisher angenommen. Die positive Stimmung nahm in der Gruppe Anodal links / Kathodal rechts weniger ab als in den beiden anderen Gruppen. Hieraus kann man schließen, dass sich die tDCS mit der Anode links über dem DLPFC positiv auf die Emotionen auswirkt.

Insgesamt konnte also mithilfe der Nahinfrarotspektroskopie der FTC als eine der vorher von uns als region of interest für den phonematischen verbal fluency task definierten Bereiche bestätigt werden und es zeigte sich, dass eine Modulation der Hirnaktivität während des Tests durch die transkranielle Gleichstromstimulation über dem DLPFC nicht möglich ist. Nichtsdestotrotz wurde die Aktivität im FTC durch die Stimulation über dem DLPFC moduliert – wenn auch während der Kontrollaufgabe – was den Schluss zulässt, dass die Stimulation durchaus Einfluss auf kortikale Aktivität im FTC hat. Eine weitere wichtige Erkenntnis war der positive Einfluss der Stimulation auf die Emotionen der Probanden im Verlauf der Untersuchung.

Unsere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass weitere Studien in der Kombination von tDCS und NIRS durchaus Sinn machen – gerade um die bisher noch offenen Fragen bezüglich des Einflusses von tDCS auf neuronale und emotionale Prozesse besser zu untersuchen. Wie anfangs beschrieben, weisen viele Menschen mit psychischen Erkrankungen Defizite in definierten kortikalen Arealen auf und tDCS bietet eine Möglichkeit, diese Strukturen mittels tDCS zu beeinflussen. Da wir ein Studiendesign gewählt haben, mit welchem auch Messungen an psychisch kranken Probanden durchführbar sind, bildet unsere Studie eine gute Basis für weitere Untersuchungen. Bezogen auf die in der Einleitung erwähnte Definition der WHO von 1987 „Gesundheit ist die Fähigkeit und Motivation, ein wirtschaftlich und sozial aktives Leben zu führen“, besteht also durchaus die Möglichkeit, die Gesundheit durch die Stimulation zu steigern, indem die (kognitive) Fähigkeit, ein wirtschaftlich und sozial aktives Leben zu

führen, verbessert wird. So wird schlussendlich dargelegt, dass diese Studie ein weiterer – wenn auch kleiner – Schritt auf dem Weg ist, Patienten mit psychischen Erkrankungen durch die Verbesserung ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit zu mehr Lebensqualität zu verhelfen.

8) Literaturverzeichnis

1. Jacobi F, Hofler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, et al. Twelve-months prevalence of mental disorders in the German Health Interview and Examination Survey for Adults - Mental Health Module (DEGS1-MH): a methodological addendum and correction. *International journal of methods in psychiatric research*. 2015;24(4):305-13.
2. Belliveau JW, Kennedy DN, Jr., McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science (New York, NY)*. 1991;254(5032):716-9.
3. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA. A Positron-Emission Transaxial Tomograph for Nuclear Imaging (PETT). *Radiology*. 1975;114(1):89-98.
4. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science (New York, NY)*. 1977;198(4323):1264-7.
5. Fallgatter AJ, Ehlis A, Wagener A, Michel T, Herrmann MJ. [Near-infrared spectroscopy in psychiatry]. *Der Nervenarzt*. 2004;75(9):911-6.
6. Herrmann MJ, Ehlis AC, Fallgatter AJ. Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. *Brain research bulletin*. 2003;61(1):51-6.
7. Herrmann MJ, Ehlis AC, Fallgatter AJ. Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2004;16(2):170-5.
8. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)*. 1985;1(8437):1106-7.
9. Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2003;28(10):1852-65.
10. Cerletti U, Bini L. L'Electroshock. *Arch Gen Neuro Psychiatr Psychoanal*. 1938;19:266-8.
11. Bailey P, Bremer F. A SENSORY CORTICAL REPRESENTATION OF THE VAGUS NERVE: WITH A NOTE ON THE EFFECTS OF LOW BLOOD PRESSURE ON THE CORTICAL ELECTROGRAM. *Journal of neurophysiology*. 1938;1(5):405-12.
12. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8738):403-6.
13. Wassermann EM, Grafman J. Recharging cognition with DC brain polarization. *Trends in cognitive sciences*. 2005;9(11):503-5.
14. Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Experimental neurology*. 2009;219(1):14-9.
15. Falcone M, Bernardo L, Ashare RL, Hamilton R, Faseyitan O, McKee SA, et al. Transcranial Direct Current Brain Stimulation Increases Ability to Resist Smoking. *Brain Stimul*. 2015.

16. da Silva MC, Conti CL, Klauss J, Alves LG, do Nascimento Cavalcante HM, Fregni F, et al. Behavioral effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *Journal of Physiology-Paris*. 2013;107(6):493-502.
17. Klauss J, Penido Pinheiro LC, Silva Merlo BL, de Almeida Correia Santos G, Fregni F, Nitsche MA, et al. A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2014;17(11):1793-803.
18. Wietschorke K, Lippold J, Jacob C, Polak T, Herrmann MJ. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex reduces cue-reactivity in alcohol dependent patients. *Journal of Neural Transmission*. 2016;123(10):1173-8.
19. Okada F, Takahashi N, Tokumitsu Y. Dominance of the 'nondominant' hemisphere in depression. *Journal of affective disorders*. 1996;37(1):13-21.
20. Liu X, Sun G, Zhang X, Xu B, Shen C, Shi L, et al. Relationship between the prefrontal function and the severity of the emotional symptoms during a verbal fluency task in patients with major depressive disorder: A multi-channel NIRS study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014;54:114-21.
21. Schecklmann M, Ehlis A-C, Plichta MM, Boutter HK, Metzger FG, Fallgatter AJ. Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2007;156(2):129-38.
22. Tupak SV, Badewien M, Dresler T, Hahn T, Ernst LH, Herrmann MJ, et al. Differential prefrontal and frontotemporal oxygenation patterns during phonemic and semantic verbal fluency. *Neuropsychologia*. 2012;50(7):1565-9.
23. Meinzer M, Antonenko D, Lindenberg R, Hetzer S, Ulm L, Avirame K, et al. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2012;32(5):1859-66.
24. Ehlis A-C, Haeussinger FB, Gastel A, Fallgatter AJ, Plewnia C. Task-dependent and polarity-specific effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on cortical activation during word fluency. *NeuroImage*.
25. Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, Wyatt J. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Physics in medicine and biology*. 1988;33(12):1433-42.
26. Hoshi Y. Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*. 2003;40(4):511-20.
27. Gratton G, Maier JS, Fabiani M, Mantulin WW, Gratton E. Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning. *Psychophysiology*. 1994;31(2):211-5.
28. Chance B. Optical method. *Annual review of biophysics and biophysical chemistry*. 1991;20:1-28.
29. Madsen PL, Secher NH. Near-infrared oximetry of the brain. *Progress in neurobiology*. 1999;58(6):541-60.

30. Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *NeuroImage*. 2012;63(2):921-35.
31. Villringer A, Planck J, Hock C, Schleinkofer L, Dirnagl U. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett*. 1993;154(1-2):101-4.
32. Mehagnoul-Schipper DJ, van der Kallen BF, Colier WN, van der Sluijs MC, van Erning LJ, Thijssen HO, et al. Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Human brain mapping*. 2002;16(1):14-23.
33. Kleinschmidt A, Obrig H, Requardt M, Merboldt KD, Dirnagl U, Villringer A, et al. Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1996;16(5):817-26.
34. Obrig H, Villringer A. Beyond the visible--imaging the human brain with light. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2003;23(1):1-18.
35. Baslow MH, Guilfoyle DN. Using proton magnetic resonance imaging and spectroscopy to understand brain "activation". *Brain Lang*. 2007;102(2):153-64.
36. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83(4):1140-4.
37. Obrig H, Wenzel R, Kohl M, Horst S, Wobst P, Steinbrink J, et al. Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2000;35(2-3):125-42.
38. Hirth C, Obrig H, Villringer K, Thiel A, Bernarding J, Muhlnickel W, et al. Non-invasive functional mapping of the human motor cortex using near-infrared spectroscopy. *Neuroreport*. 1996;7(12):1977-81.
39. Ehlis A-C, Herrmann MJ, Plichta MM, Fallgatter AJ. Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2007;156(1):1-13.
40. Fallgatter AJ, Roesler M, Sitzmann L, Heidrich A, Mueller TJ, Strik WK. Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy. *Cognitive Brain Research*. 1997;6(1):67-72.
41. Herrmann MJ, Ehlis AC, Wagerer A, Jacob CP, Fallgatter AJ. Near-infrared optical topography to assess activation of the parietal cortex during a visuo-spatial task. *Neuropsychologia*. 2005;43(12):1713-20.
42. Ehlis AC, Bahne CG, Jacob CP, Herrmann MJ, Fallgatter AJ. Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder

- (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *Journal of psychiatric research*. 2008;42(13):1060-7.
43. Hock C, Muller-Spahn F, Schuh-Hofer S, Hofmann M, Dirnagl U, Villringer A. Age dependency of changes in cerebral hemoglobin oxygenation during brain activation: a near-infrared spectroscopy study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1995;15(6):1103-8.
 44. Plichta MM, Herrmann MJ, Baehne CG, Ehlis AC, Richter MM, Pauli P, et al. Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): Are the measurements reliable? *NeuroImage*. 2006;31(1):116-24.
 45. Herrmann MJ EA-C, Scheuerpflug P, Fallgatter AJ. Optical Topography with Near-Infrared Spectroscopy During a Verbal-Fluency Task. *Journal of Psychophysiology*. 2005;19:100-5.
 46. Dieler AC, Tupak SV, Fallgatter AJ. Functional near-infrared spectroscopy for the assessment of speech related tasks. *Brain and Language*. 2012;121(2):90-109.
 47. Schecklmann M, Ehlis AC, Plichta MM, Fallgatter AJ. Influence of muscle activity on brain oxygenation during verbal fluency assessed with functional near-infrared spectroscopy. *Neuroscience*. 2010;171(2):434-42.
 48. Strangman G, Boas DA, Sutton JP. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biological Psychiatry*. 2002;52(7):679-93.
 49. Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement*. 1999;52:3-6.
 50. Fallgatter AJ, Strik WK. Frontal brain activation during the Wisconsin Card Sorting Test assessed with two-channel near-infrared spectroscopy. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1998;248(5):245-9.
 51. Noguchi Y, Takeuchi T, Sakai KL. Lateralized activation in the inferior frontal cortex during syntactic processing: event-related optical topography study. *Human brain mapping*. 2002;17(2):89-99.
 52. Fallgatter AJ, Strik WK. Right frontal activation during the continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy in healthy subjects. *Neuroscience Letters*. 1997;223(2):89-92.
 53. Kameyama M, Fukuda M, Uehara T, Mikuni M. Sex and age dependencies of cerebral blood volume changes during cognitive activation: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *NeuroImage*. 2004;22(4):1715-21.
 54. Verner M, Herrmann MJ, Troche SJ, Roebbers CM, Rammsayer TH. Cortical oxygen consumption in mental arithmetic as a function of task difficulty: a near-infrared spectroscopy approach. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;7:217.
 55. Hoshi Y, Tamura M. Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man. *Neurosci Lett*. 1993;150(1):5-8.
 56. Herrmann MJ, Ehlis AC, Fallgatter AJ. Prefrontal activation through task requirements of emotional induction measured with NIRS. *Biological Psychology*. 2003;64(3):255-63.

57. Hagen K, Ehlis AC, Haeussinger FB, Heinzl S, Dresler T, Mueller LD, et al. Activation during the Trail Making Test measured with functional near-infrared spectroscopy in healthy elderly subjects. *Neuroimage*. 2014;85 Pt 1:583-91.
58. Kwee IL, Nakada T. Dorsolateral prefrontal lobe activation declines significantly with age--functional NIRS study. *Journal of neurology*. 2003;250(5):525-9.
59. Fukuda M. [Near-infrared spectroscopy in psychiatry]. *Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo*. 2012;64(2):175-83.
60. Matsuo K, Kato T, Fukuda M, Kato N. Alteration of hemoglobin oxygenation in the frontal region in elderly depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2000;12(4):465-71.
61. Hofmann MJ, Dambacher M, Jacobs AM, Kliegl R, Radach R, Kuchinke L, et al. Occipital and orbitofrontal hemodynamics during naturally paced reading: An fNIRS study. *NeuroImage*. 2014;94:193-202.
62. Shinba T, Nagano M, Kariya N, Ogawa K, Shinozaki T, Shimosato S, et al. Near-infrared spectroscopy analysis of frontal lobe dysfunction in schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2004;55(2):154-64.
63. Zeller JB, Herrmann MJ, Ehlis AC, Polak T, Fallgatter AJ. Altered parietal brain oxygenation in Alzheimer's disease as assessed with near-infrared spectroscopy. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2010;18(5):433-41.
64. Thurstone LL. Primary Mental Abilities. *The Measurement of Intelligence*: Springer Netherlands; 1973. p. 131-6.
65. Mitrushina M. *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment*: Oxford University Press, USA; 2005.
66. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*. 1968;6(1):53-60.
67. Pekkala S, Goral M, Hyun J, Obler LK, Erkinjuntti T, Albert ML. Semantic verbal fluency in two contrasting languages. *Clinical Linguistics & Phonetics*. 2009;23(6):431-45.
68. Weakley A, Schmitter-Edgecombe M. Analysis of Verbal Fluency Ability in Alzheimer's Disease: The Role of Clustering, Switching and Semantic Proximities. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2014;29(3):256-68.
69. Voorspoels W, Storms G, Longenecker J, Verheyen S, Weinberger DR, Elvevåg B. Deriving semantic structure from category fluency: clustering techniques and their pitfalls. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2014;55:130-47.
70. Baldo JV SA, Delis DC, Kramer J, Kaplan E. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7(5):586-96.
71. Mathuranath PS, George A, Cherian PJ, Alexander A, Sarma SG, Sarma PS. Effects of age, education and gender on verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25(8):1057-64.
72. Clark DG, Wadley VG, Kapur P, DeRamus TP, Singletary B, Nicholas AP, et al. Lexical factors and cerebral regions influencing verbal fluency performance in MCI. *Neuropsychologia*. 2014;54:98-111.

73. Zhao Q, Guo Q, Hong Z. Clustering and switching during a semantic verbal fluency test contribute to differential diagnosis of cognitive impairment. *Neuroscience bulletin*. 2013;29(1):75-82.
74. Hirshorn EA, Thompson-Schill SL. Role of the left inferior frontal gyrus in covert word retrieval: Neural correlates of switching during verbal fluency. *Neuropsychologia*. 2006;44(12):2547-57.
75. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in Psychology*. 2014;5:772.
76. Whiteside DM, Kealey T, Semla M, Luu H, Rice L, Basso MR, et al. Verbal Fluency: Language or Executive Function Measure? *Applied neuropsychology Adult*. 2015:1-6.
77. Rende B, Ramsberger G, Miyake A. Commonalities and differences in the working memory components underlying letter and category fluency tasks: a dual-task investigation. *Neuropsychology*. 2002;16(3):309-21.
78. Brickman AM, Paul RH, Cohen RA, Williams LM, MacGregor KL, Jefferson AL, et al. Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2005;20(5):561-73.
79. Kahlaoui K, Sante GD, Barbeau J, Maheux M, Lesage F, Ska B, et al. Contribution of NIRS to the study of prefrontal cortex for verbal fluency in aging. *Brain and Language*. 2012;121(2):164-73.
80. Tomer R, Levin BE. Differential effects of aging on two verbal fluency tasks. *Perceptual and motor skills*. 1993;76(2):465-6.
81. Meinzer M, Flaisch T, Wilser L, Eulitz C, Rockstroh B, Conway T, et al. Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *Journal of cognitive neuroscience*. 2009;21(10):2007-18.
82. Ravdin LD, Katzen HL, Agrawal P, Relkin NR. Letter and semantic fluency in older adults: effects of mild depressive symptoms and age-stratified normative data. *The Clinical neuropsychologist*. 2003;17(2):195-202.
83. Jones S, Laukka EJ, Backman L. Differential verbal fluency deficits in the preclinical stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2006;42(3):347-55.
84. Herrmann MJ, Walter A, Ehlis AC, Fallgatter AJ. Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: Effects of age and gender. *Neurobiology of Aging*. 2006;27(6):888-94.
85. Heinzl S, Metzger FG, Ehlis A-C, Korell R, Alboji A, Haeussinger FB, et al. Age and Vascular Burden Determinants of Cortical Hemodynamics Underlying Verbal Fluency. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0138863.
86. Bauernfeind G, Bock C, Wriessnegger SC, Muller-Putz GR. Physiological Noise Removal from fNIRS Signals. *Biomedizinische Technik Biomedical engineering*. 2013.
87. Schroeter ML, Zysset S, Kruggel F, von Cramon DY. Age dependency of the hemodynamic response as measured by functional near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*. 2003;19(3):555-64.

88. Katzorke A, Zeller JBM, Müller LD, Lauer M, Polak T, Reif A, et al. Reduced Activity in the Right Inferior Frontal Gyrus in Elderly APOE-E4 Carriers during a Verbal Fluency Task. *Frontiers in human neuroscience*. 2017;11:46.
89. Ravnkilde B, Videbech P, Rosenberg R, Gjedde A, Gade A. Putative tests of frontal lobe function: a PET-study of brain activation during Stroop's Test and verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2002;24(4):534-47.
90. Kitabayashi Y, Ueda H, Tsuchida H, Iizumi H, Narumoto J, Nakamura K, et al. Relationship between regional cerebral blood flow and verbal fluency in Alzheimer's disease. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2001;55(5):459-63.
91. Schlosser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1998;64(4):492-8.
92. Sun JJ, Liu XM, Shen CY, Zhang XQ, Sun GX, Feng K, et al. Reduced prefrontal activation during verbal fluency task in chronic insomnia disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017;13:1723-31.
93. Matsuo K, Taneichi K, Matsumoto A, Ohtani T, Yamasue H, Sakano Y, et al. Hypoactivation of the prefrontal cortex during verbal fluency test in PTSD: a near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2003;124(1):1-10.
94. Abe K, Wada A, Oshima S, Kono S, Takahashi A, Kanno Y, et al. Reduced frontal activation during verbal fluency task in chronic hepatitis C patients with interferon-based therapy as measured by near-infrared spectroscopy. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2017;47(3):E55-e63.
95. Nishimura Y, Takahashi K, Ohtani T, Ikeda-Sugita R, Kasai K, Okazaki Y. Dorsolateral prefrontal hemodynamic responses during a verbal fluency task in hypomanic bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2015;17(2):172-83.
96. Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(4):608-22.
97. Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*. 2014;85 Pt 3:948-60.
98. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology*. 1973;232(2):331-56.
99. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. THE ACTION OF BRIEF POLARIZING CURRENTS ON THE CEREBRAL CORTEX OF THE RAT (1) DURING CURRENT FLOW AND (2) IN THE PRODUCTION OF LONG-LASTING AFTER-EFFECTS. *The Journal of physiology*. 1964;172:369-82.
100. Terzuolo CA, Bullock TH. MEASUREMENT OF IMPOSED VOLTAGE GRADIENT ADEQUATE TO MODULATE NEURONAL FIRING. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1956;42(9):687-94.
101. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*. 2003;553(Pt 1):293-301.

102. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008;1(3):206-23.
103. Mielke D, Wrede A, Schulz-Schaeffer W, Taghizadeh-Waghefi A, Nitsche MA, Rohde V, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation induces regional, long-lasting reductions of cortical blood flow in rats. *Neurological research.* 2013;35(10):1029-37.
104. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001;57(10):1899-901.
105. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Chapter 27 Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation – technical, safety and functional aspects. In: W. Paulus FTMANJGRUZ, Hallett M, editors. *Supplements to Clinical Neurophysiology. Volume 56: Elsevier; 2003. p. 255-76.*
106. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology.* 2000;527 Pt 3:633-9.
107. Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Frommann K, et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *The European journal of neuroscience.* 2004;19(10):2720-6.
108. Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991).* 2004;14(11):1240-5.
109. Nitsche MA, Lampe C, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *The European journal of neuroscience.* 2006;23(6):1651-7.
110. Nitsche MA, Doemkes S, Karakose T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of neurophysiology.* 2007;97(4):3109-17.
111. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res.* 2005;166(1):23-30.
112. Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res.* 2004;156(4):439-43.
113. Monte-Silva K, Kuo MF, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, et al. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul.* 2013;6(3):424-32.
114. Nasser P, Nitsche MA, Ekhtiari H. A framework for categorizing electrode montages in transcranial direct current stimulation. *Frontiers in human neuroscience.* 2015;9:54.
115. Price AR, McAdams H, Grossman M, Hamilton RH. A Meta-analysis of Transcranial Direct Current Stimulation Studies Examining the Reliability of Effects on Language Measures. *Brain Stimul.* 2015;8(6):1093-100.
116. Bikson M, Datta A, Rahman A, Scaturro J. Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: role of "return" electrode's position and size. *Clinical*

- neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2010;121(12):1976-8.
117. Uwe Herwig PS, Carlos Schönfeldt-Lecuona. Using the International 10-20 EEG System for Positioning of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topography*. 2003;16(2).
118. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *European Journal of Neuroscience*. 2005;22(2):495-504.
119. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2003;114(11):2220-2; author reply 2-3.
120. Agnew WF, Yuen TGH, McCreery DB. Morphologic changes after prolonged electrical stimulation of the cat's cortex at defined charge densities. *Experimental neurology*. 1983;79(2):397-411.
121. McCreery DB, Agnew WF, Yuen TG, Bullara L. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 1990;37(10):996-1001.
122. Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, Brunoni AR, Marangolo P, Leite J, et al. Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clinical research and regulatory affairs*. 2015;32(1):22-35.
123. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*. 2005;64(5):872-5.
124. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 117(4):845-50.
125. Palm U, Reisinger E, Keeser D, Kuo MF, Pogarell O, Leicht G, et al. Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimul*. 2013;6(4):690-5.
126. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2011;14(8):1133-45.
127. Tortella G, Casati R, Aparicio LVM, Mantovani A, Senço N, D'Urso G, et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World Journal of Psychiatry*. 2015;5(1):88-102.
128. Nelson JT, McKinley RA, Golob EJ, Warm JS, Parasuraman R. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroimage*. 2014;85 Pt 3:909-17.
129. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct

electrophysiological evidence. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(2):702-7.

130. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of cognitive neuroscience*. 2003;15(4):619-26.

131. Nitsche MA, Jakoubkova M, Thirugnanasambandam N, Schmalfluss L, Hulleman S, Sonka K, et al. Contribution of the premotor cortex to consolidation of motor sequence learning in humans during sleep. *Journal of neurophysiology*. 2010;104(5):2603-14.

132. Vierheilig N, Mühlberger A, Polak T, Herrmann MJ. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex increases attention to visual target stimuli. *Journal of Neural Transmission*. 2016;123(10):1195-203.

133. Nitsche MA, Muller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U. The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *The Journal of physiology*. 2012;590(Pt 19):4641-62.

134. Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wachter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry*. 2009;66(5):503-8.

135. Schretlen DJ, van Steenburgh JJ, Varvaris M, Vannorsdall TD, Andrejczuk MA, Gordon B. Can Transcranial Direct Current Stimulation Improve Cognitive Functioning in Adults with Schizophrenia? *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 2014:1-27.

136. Ehlen F, Schoenecker T, Kühn AA, Klostermann F. Differential effects of deep brain stimulation on verbal fluency. *Brain and Language*. 2014;134:23-33.

137. Penolazzi B, Pastore M, Mondini S. Electrode montage dependent effects of transcranial direct current stimulation on semantic fluency. *Behavioural Brain Research*. 2013;248:129-35.

138. Cattaneo Z, Pisoni A, Papagno C. Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neuroscience*. 2011;183:64-70.

139. Vannorsdall TD, Schretlen DJ, Andrejczuk M, Ledoux K, Bosley LV, Weaver JR, et al. Altering Automatic Verbal Processes with Transcranial Direct Current Stimulation. *Frontiers in Psychiatry*. 2012;3:73.

140. Asthana M, Nueckel K, Mühlberger A, Neueder D, Polak T, Domschke K, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on consolidation of fear memory. *Frontiers in psychiatry*. 2013;4:107.

141. Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, Martí MJ, Sala-Llonch R, Compta Y, et al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*. 2013;6(1):16-24.

142. Javadi AH, Walsh V. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimulation*. 2012;5(3):231-41.

143. Association GAotWM. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*. 2014;81(3):14-8.

144. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
145. Krohne HW, Egloff B, Kohlmann C-W, Tausch A. Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule"(PANAS). *DIAGNOSTICA-GOTTINGEN*-. 1996;42:139-56.
146. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of personality and social psychology*. 1988;54(6):1063.
147. Radloff LS. The CES-D scale a self-report depression scale for research in the general population. *Applied psychological measurement*. 1977;1(3):385-401.
148. Hautzinger M, Bailer M, Hofmeister D, Keller F. Allgemeine Depressionsskala (ADS). *Psychiatrische Praxis*. 2012;39(06):302-4.
149. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychological medicine*. 2005;35(2):245-56.
150. NIRS-SPM: Statistical Parametric Mapping for Near-infrared Spectroscopy [Internet]. [cited Release December 16th, 2011].
151. Wellach. *Praxisbuch EEG - Einführung in die Befundung, Beurteilung und Differenzialdiagnose*: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
152. Schroeter ML, Zysset S, Kruggel F, von Cramon DY. Age dependency of the hemodynamic response as measured by functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2003;19(3):555-64.
153. Sankoh AJ, Huque MF, Dubey SD. Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Statistics in medicine*. 1997;16(22):2529-42.
154. Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, Okamoto M, Watanabe E, Dan I. Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *NeuroImage*. 2007;34(4):1506-18.
155. Herrmann MJ, Horst AK, Loble S, Moll MT, Katzorke A, Polak T. Relevance of Dorsolateral and Frontotemporal Cortex on the Phonemic Verbal Fluency - A fNIRS-Study. *Neuroscience*. 2017;367:169-77.
156. Vannorsdall TD, van Steenburgh JJ, Schretlen DJ, Jayatilake R, Skolasky RL, Gordon B. Reproducibility of tDCS Results in a Randomized Trial: Failure to Replicate Findings of tDCS-Induced Enhancement of Verbal Fluency. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 2016;29(1):11-7.
157. Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, Zimmermann R, Mata Pavia J, Wolf U, et al. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *NeuroImage*. 2014;85, Part 1:6-27.
158. Scholkmann F, Gerber U, Wolf M, Wolf U. End-tidal CO₂: An important parameter for a correct interpretation in functional brain studies using speech tasks. *NeuroImage*. 2013;66:71-9.
159. Moody M, Panerai RB, Eames PJ, Potter JF. Cerebral and systemic hemodynamic changes during cognitive and motor activation paradigms. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2005;288(6):R1581-R8.

160. Kirilina E, Jelzow A, Heine A, Niessing M, Wabnitz H, Brühl R, et al. The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2012;61(1):70-81.
161. Takahashi T, Takikawa Y, Kawagoe R, Shibuya S, Iwano T, Kitazawa S. Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *NeuroImage*. 2011;57(3):991-1002.
162. Toronov V, Franceschini MA, Filiaci M, Fantini S, Wolf M, Michalos A, et al. Near-infrared study of fluctuations in cerebral hemodynamics during rest and motor stimulation: temporal analysis and spatial mapping. *Medical physics*. 2000;27(4):801-15.
163. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage*. 2007;35(3):1113-24.
164. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(7):1623-9.
165. Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain stimulation*. 2009;2(4):201-7. e1.
166. Sadleir RJ, Vannorsdall TD, Schretlen DJ, Gordon B. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in a realistic head model. *NeuroImage*. 2010;51(4):1310-8.
167. Boros K, Poreisz C, Münchau A, Paulus W, Nitsche MA. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *European Journal of Neuroscience*. 2008;27(5):1292-300.
168. Leite J, Carvalho S, Fregni F, Gonçalves ÓF. Task-Specific Effects of tDCS-Induced Cortical Excitability Changes on Cognitive and Motor Sequence Set Shifting Performance. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e24140.
169. Defenderfer J, Kerr-German A, Hedrick M, Buss AT. Investigating the role of temporal lobe activation in speech perception accuracy with normal hearing adults: An event-related fNIRS study. *Neuropsychologia*. 2017;106:31-41.
170. Axelrod V, Rees G, Lavidor M, Bar M. Increasing propensity to mind-wander with transcranial direct current stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(11):3314-9.
171. Plazier M, Joos K, Vanneste S, Ost J, De Ridder D. Bifrontal and bioccipital transcranial direct current stimulation (tDCS) does not induce mood changes in healthy volunteers: A placebo controlled study. *Brain Stimulation*. 2012;5(4):454-61.
172. Peña-Gómez C, Vidal-Piñeiro D, Clemente IC, Pascual-Leone Á, Bartrés-Faz D. Down-Regulation of Negative Emotional Processing by Transcranial Direct Current Stimulation: Effects of Personality Characteristics. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e22812.
173. Boggio PS, Zaghi S, Fregni F. Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia*. 2009;47(1):212-7.
174. Palm U, Schiller C, Fintescu Z, Obermeier M, Keeser D, Reisinger E, et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimulation*. 2012;5(3):242-51.

175. Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2016;1-14.
176. Mondino M, Thiffault F, Fecteau S. Does non-invasive brain stimulation applied over the dorsolateral prefrontal cortex non-specifically influence mood and emotional processing in healthy individuals? *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:399.
177. Cuenod CA, Bookheimer SY, Hertz-Pannier L, Zeffiro TA, Theodore WH, Le Bihan D. Functional MRI during word generation, using conventional equipment: a potential tool for language localization in the clinical environment. *Neurology*. 1995;45(10):1821-7.
178. Roth BJ. Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng*. 1994;22(3-4):253-305.
179. Chen Y-K, Xiao W-M, Wang D, Shi L, Chu WCW, Mok VCT, et al. Atrophy of the left dorsolateral prefrontal cortex is associated with poor performance in verbal fluency in elderly poststroke women. *Neural Regeneration Research*. 2013;8(4):346-56.

9) Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
BOLD	Blood-Oxygenation-Level-Dependent
CVFT	Controlled Verbal Fluency Task
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontalkortex
EEG	Elektroenzephalographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
FTC	Frontotemporalkortex
HHb	Deoxygeniertes Hämoglobin
IFG	Inferiorer Frontalgyrus
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
O ₂ Hb	Oxygeniertes Hämoglobin
PANAS	Positive And Negative Affect Schedule
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontalkortex
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder
ROI	Regions Of Interest
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomography
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
VFT	Verbal Fluency Task
WCS-T	Wisconsin Card Sorting-Test

10) Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Messung, eigene Darstellung	21
Abbildung 2: F3 und F4 im 10-20-System von kranial, eigene Darstellung.....	25
Abbildung 3: NIRS-Haube am Modell, eigene Darstellung	26
Abbildung 4: Kanal zwischen Diode und Detektor NIRS, eigene Darstellung.....	27
Abbildung 5: Optoden Hitachi's ETG4000 3x11; selbst erstellt in Anlehnung an Abbildung aus NIRS-SPM User's Guide (150).....	28
Abbildung 6: NIRS-Kanäle, eigene Darstellung	29
Abbildung 7: Kanäle NIRS-Messung, eigene Darstellung	33
Abbildung 8: Unterschiede der Werte für O ₂ Hb während der Nennung der Buchstabenwörter im Vergleich zur Aufzählung der Wochentage (veröffentlicht durch Herrmann et al. 2017 (155)).....	34
Abbildung 9: Unterschiede der Werte für HHb während der Nennung der Buchstabenwörter im Vergleich zur Aufzählung der Wochentage (veröffentlicht durch Herrmann et al. 2017 (155). Genehmigung durch den Elsevierverlag im Anhang).....	35
Abbildung 10: Rot markierter Frontotemporalkortex (FTC) als region of interest (ROI) über NIRS-Kanälen (veröffentlicht durch Herrmann et al. 2017 (155). Genehmigung durch den Elsevierverlag im Anhang).....	37
Abbildung 11: Aktivierungsunterschied HHb im Frontotemporalkortex (FTC) Gruppe Anodal links / Kathodal rechts im Vergleich zur Shamgruppe, eigene Darstellung.....	38
Abbildung 12: Signifikante HHb-Erhöhung im Vergleich der Gruppe Anodal links / Kathodal rechts vs. Sham während der Aufzählung der Wochentage (Kontrollaufgabe) mit **p<0,01 (veröffentlicht durch Herrmann et al. 2017 (155). Genehmigung durch den Elsevierverlag im Anhang).	39
Abbildung 13: Anzahl Buchstabenwörter im Gruppenvergleich, eigene Darstellung	41
Abbildung 14: Abnahme der positiven Emotionen im Gruppenvergleich mit Abnahme ** p<0,05. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen (veröffentlicht durch Herrmann et al. 2017(155). Genehmigung durch den Elsevierverlag im Anhang).	43

10) Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ADS-K- und ASRS-Ergebnisse im Gruppenvergleich.....	19
Tabelle 2: Korrelationen und t-Werte.....	31
Tabelle 3: Kanäle mit signifikanten Aktivitätsunterschieden.....	36
Tabelle 4: Mittelwerte Wochentage im Gruppenvergleich	40
Tabelle 5: PANAS Emotionen vor und nach der Messung. Angegeben sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen.	42
Tabelle 6: Regions of interest während des Verbal Fluency Tasks - Studien.....	79
Tabelle 7: Einfluss von tDCS auf den VFT - Studien.....	81

11) Anhang

Tabelle 6: Regions of interest während des Verbal Fluency Tasks - Studien

Autor	Titel	n	Bildgebungs- methode	VFT	Ergebnis
Tupak et al. 2012	Differential prefrontal and frontotemporal oxygenation patterns during phonemic and semantic verbal fluency	50	Multichannel-fNIRS	Phonematischer und semantischer VFT	Bei beiden Versionen aktiv: FTC Bei phonematischem VFT verstärkt aktiv: ant. und sup. PFC Linkslateralisierung über FTC nur während semantischem VFT
Ehlis et al. 2007	Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy	24	Multichannel-NIRS	Phonematischer und semantischer VFT	Phonematischer VFT überall stärkere Aktivität als semantische Version Aktivität in präfrontalen und temporalen NIRS-Kanälen
Herrmann et al. 2006	Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender	86	Multichannel-NIRS	Phonematischer VFT	Aktivität im linken und rechten DLPFC: Anstieg des O ₂ Hb, lokalisierterer Abfall des HHb Linkshemisphärische Dominanz bei jungen Probanden im Gegensatz zu den älteren Probanden

Herrmann et al. 2003	Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy	14	2-Kanal-NIRS	Phonematischer VFT	Keine Lateralisierung. Anstieg des O ₂ Hb, Abfall des HHb über dem FC
Fallgatter et al. 1997	Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy.	20	NIRS	Phonematischer und semantischer VFT	Gesunde Probanden links verstärkte Aktivität

Tabelle 7: Einfluss von tDCS auf den VFT - Studien

Autor	Titel	n	Stimulationsort	Polarität	Stromstärke	VFT	Dauer	Ergebnis
Vannorsdall et al. 2016	Reproducibility of tDCS Results in a Randomized Trial: Failure to Replicate Findings of tDCS-Induced Enhancement of Verbal Fluency.	14	Brocaareal (Kathode rSO)	anodal	2 mA	Nach der Stimulation	20 min	Keine Veränderung der Wortproduktion in beiden Versionen
Ehlis et al. 2015	Task-dependent and polarity-specific effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on cortical activation during word fluency.	46	IFG links (Kathode rSO)	anodal	1 mA	VFT nach Stimulation	20 min	Keine Verbesserung im phonematischen und semantischen VFT
Penolazzi et al. 2013	Electrode montage dependent	90	(1) FC links (Kathode rSO)	anodal	2 mA	VFT davor, direkt danach	20 min	Verbesserung des semantischen VFT nur bei (1) und nur

	effects of transcranial direct current stimulation on semantic fluency.		(2) FTC links (Kathode rSO) (3) FTC links (Kathode FTC rechts) (4) IFT (Kathode rSO)			und 15 min danach		bei Durchführung des VFT 15 min nach der Stimulation
Meinzer et al. 2012	Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation	20	Linker inferiorer Frontalgyrus (Kathode rechts supraorbital)	anodal	1 mA	VFT während Stimulation	15 min	Verbesserung des semantischen VFT Niedrigere Aktivität im linken ventralen IFG (Messung mittels fMRT)
Vannorsdall et al. 2012	Altering automatic verbal processes with transcranial direct current stimulation.	24	DLPFC links (Kathode über Vertex Cx)	anodal	1 mA	VFT während Stimulation	30 min	Keine Verbesserung des phonematischen VFT Verbesserung des semantischen VFT

Cattaneo et al. 2011	tDCS over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals	10	Brocaareal links (Kathode rSO)	anodal	2 mA	Nach der Stimulation	20 min	Verbesserung der Wortproduktion im semantischen und phonematischen VFT
Iyer et al. 2005	Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals.	(1)=4 3 (2)=3 0	DLPFC links (Kathode rSO)	anodal	(1)=1 mA (2)=1 mA (3)=2 mA	(1) VFT vor und nach Stimulation (2) VFT vor und während (Beginn 5min nach Stimulationsst art) Stimulation (3) VFT vor und während (Beginn 5min nach Stimulationsst art) Stimulation	20 min	1 mA keine Verbesserung im phonematischen VFT 2 mA Verbesserung im phonematischen VFT bei anodaler, milde Verschlechterung bei kathodaler Stimulation

Genehmigung durch den Elsevierverlag

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on other retained rights, please visit:

<https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

Authors transfer copyright to the publisher as part of a journal publishing agreement, but have the right to:

- Share their article for personal use, internal institutional use and scholarly sharing purposes, with a DOI link to the version of record on ScienceDirect (and with the Creative Commons CC-BY-NC-ND license for author manuscript versions)
- Retain patent, trademark and other intellectual property rights (including research data).
- Proper attribution and credit for the published work.

12) Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich während der Anfertigung der Dissertation unterstützt und motiviert haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Prof. Dr. Martin J. Herrmann für die Überlassung des Themas sowie die durchgehend verlässliche und engagierte Unterstützung sowie die fachlichen Ratschläge und geduldigen Hilfestellungen während der gesamten Bearbeitungsphase.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern Annette Betsch-Löble und Dr. med. Markus Löble, ohne die weder das Studium, noch die Dissertation möglich gewesen wären, und die mir jederzeit beratend und unterstützend zur Seite stehen.

Ich danke Nike Löble und Carolin König für die Zeit und Mühe als Korrekturleserinnen und dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für mich haben.

Marie Greupner, Maren Kordsmeyer, Jürgen Stegmann und Lisa Giesinger danke ich für die vielen motivierenden Worte während der gemeinsamen Studienzeiten.

Meiner Ehefrau, Monique Löble, danke ich von Herzen für die immerwährende liebevolle Unterstützung, das unermüdliche Zuhören, die Ratschläge und dafür, dass sie stets und in allen Bereichen für mich da ist – ich weiß, dass das nicht selbstverständlich ist!

13) Lebenslauf

Name: Sophia-Helena Löble
Adresse: Landsberger Allee 121, 10407 Berlin
Telefon: 0179/9383101
E-Mail: sophia.loeble@web.de
Geboren: 21.01.1991 in Tübingen, BW
Nationalität: Deutsch

<u>Studium</u>	24.11.2017	Approbation als Ärztin
	11/2016-11/2017	Studium der Humanmedizin an der Charité Berlin
	10/2011-10/2016	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
<u>Praktika</u>	07/2017-10/2017	3. PJ-Tertial Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin Oberhavelklinik Hennigsdorf
	03/2017-07/2017	2. PJ-Tertial Abteilung für Innere Medizin Havellandklinik Nauen
	11/2016-03/2017	1. PJ-Tertial Abteilung für Thoraxchirurgie Evangelische Lungenklinik Berlin-Buch
	03/2015	Famulatur in der Urologie im Kantonsspital Aarau, Schweiz
	09/2015	Famulatur in der

		Kinder- und Jugendpsychiatrie Vivantes Klinikum Friedrichshain in Berlin
	08/2015	Famulatur in der hausärztlichen Gemeinschaftspraxis Bauer Stabroth in Hennigsdorf
	08/2014	Famulatur in der Notaufnahme am Eastbourne District General Hospital in Eastbourne, England
	03/2014	Famulatur am orthopädischen Krankenhaus König-Ludwig-Haus in Würzburg
<u>FSJ</u>	08/2010 – 08/2011	FSJ in einem Pflegeheim in Saint Avold, Frankreich Träger: DRK Saarland
<u>Schullaufbahn</u>	06/2010	Allgemeine Hochschulreife
	09/2002 – 06/2010	Ludwig-Uhland-Gymnasium, Kirchheim Teck
	09/2001 – 07/2002	Welfengymnasium, Ravensburg



Sophia Löble