

**Effekte transkranieller Gleichstromstimulation des
Präfrontalkortex auf Aufmerksamkeit,
Reaktionsinhibition und kognitive Flexibilität**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Längst, Isabella Franziska

2014

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Plewnia
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Mätzler

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	v
1 Einleitung	6
1.1 Exekutive Funktionen	6
1.1.1 Modelle der exekutiven Funktionen	9
1.1.2 Definitionen	12
1.2 Präfrontaler Kortex	14
1.2.1 Dorsolateraler präfrontaler Kortex	17
1.3 Nichtinvasive Stimulation des Gehirns	18
1.3.1 Transkranielle Magnetstimulation	19
1.3.2 Transkranielle Gleichstromstimulation	20
1.3.3 Stimulationsparameter	27
1.4 Stimmulations-Studien zu Exekutiven Funktionen	32
1.5 Hypothese	36
2 Material und Methodik	37
2.1 Studiendesign	37
2.2 Ethikvotum	37
2.3 Probanden	37
2.3.1 Einschlusskriterien	37
2.3.2 Ausschlusskriterien	38
2.4 Neurophysiologische Tests	38
2.4.1 SCL-90	38
2.4.2 PANAS	39
2.4.3 Edinburgh Handedness Inventory	40
2.5 Parametric <i>Go/No-Go</i> Test	40
2.6 Geräte und Materialliste:	43
2.6.1 DC Stimulator	43

2.6.2	Sonstiges	43
2.7	Elektrodenpositionierung.....	44
2.8	Ablauf eine tDCS Stimulation.....	45
2.9	Statistische Auswertung.....	50
3	Ergebnisse	51
3.1	Stichprobe	51
3.2	PGNG.....	51
3.2.1	Reaktionszeit	52
3.2.2	Daueraufmerksamkeit, kognitive Flexibilität.....	53
3.2.3	Korrekte Reaktionsinhibition	55
3.3	PANAS	57
3.4	Herausforderungen	58
4	Diskussion.....	59
4.1	Stimulationsparameter	61
4.1.1	Stromstärke.....	61
4.1.2	Stimulationsareal	62
4.1.3	Sham Bedingung	64
4.2	Neuropsychologische Tests	64
4.3	Stimmung.....	65
4.4	Sonstiges	65
4.4.1	Störfaktoren	65
4.4.2	Übertragbarkeit	66
4.5	Ausblick.....	66
5	Zusammenfassung	68
6	Literatur	69
7	Danksagung	82
8	Veröffentlichung	83

Abkürzungen

ACC	anteriorer cingulärer Kortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
BA	Brodman Areal
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EF	Exekutive Funktionen
FEF	frontales Augenfeld
MEP	Motor-evozierte Potenziale
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSE	neuronenspezifische Enolase
PANAS	positive and negative effect schedule
PCIT	percentage correct inhibitory trials
PCTT	percentage correct target trials
PFC	präfrontaler Kortex
PGNG	parametrischer Go/No-Go Test
PreSMA	prä-supplementär-motorischen Rinde
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
RTT	reaction time to target
SA	Standardabweichung
SCL 90	Symptom-Checkliste 90
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TMT	Trail Making Test
VEP	visuell-evozierte Potenziale
VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Kortex
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WM	Working Memory

1 Einleitung

Im alltäglichen Leben wird der Mensch permanent mit Situationen konfrontiert, in welchen er schnelle Entscheidungen treffen und korrekt auf seine Umgebung reagieren muss. Um diese Aufgaben zu meistern, nehmen wir permanent Reize aus unserer Umwelt auf, beurteilen diese, blenden unwichtige Informationen aus, aktivieren Informationen aus dem Langzeitgedächtnis und unterdrücken zwecklose Reaktionen, um anschließend eine koordinierte Aktion ausführen zu können (Funahashi 2001). All diese Funktionen werden unter dem Begriff der Exekutiven Funktionen (EF) zusammengefasst und stellen eine bedeutende und charakteristische Eigenschaft des Menschen dar.

Die EF sind mit der Aktivität des präfrontalen Kortex assoziiert (Baddeley, Logie et al. 1986).

Viele psychiatrische und neurologische Erkrankungen, z.B. Depression, Schizophrenie, Parkinson oder Demenz gehen mit einer Störung der EF (Elliott 2003; Eisenberg and Berman 2010; Kitchen, Rofail et al. 2012; Snyder 2012) und zusätzlich einer Hypo- oder Hyperaktivität im dorsolaterale präfrontalen Kortex (dlPFC) einher (Sackeim, Greenberg et al. 1982; Koike, Takizawa et al. 2011). In der Therapie dieser Erkrankungen wird der Einflussnahme auf die EF, bzw. die Kortexaktivität, besondere Bedeutung zugemessen (Salerian and Altar 2012).

Eine Möglichkeit, die Kortexaktivität nichtinvasiv zu beeinflussen, bietet die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) (Nitsche, Cohen et al. 2008).

Daraus ergibt sich die Frage, ob sich durch Stimulation des dlPFC und der damit verbundenen Veränderung der Kortexaktivität, Einfluss auf die EF nehmen lässt. Hierzu wurden in einem doppelverblindeten *sham* kontrollierten cross-over Design 50 gesunde Probanden mit tDCS am dlPFC stimuliert und die EF anhand von neuropsychologischen Leistungstests erhoben.

1.1 Exekutive Funktionen

Unter dem Begriff der EF verbirgt sich ein Konglomerat unterschiedlicher höherer kognitiver Funktionen zur Kontrolle und Koordination unseres

Verhaltens, welche dem präfrontalen Kortex (PFC) zugeordnet werden (Baddeley, Logie et al. 1986; Smith and Jonides 1999; Miller and Cohen 2001). Funahashi bezeichnet sie als: „*a product of the coordinated operation of various processes to accomplish a particular goal in a flexible manneren*“ (Funahashi 2001).

Das Konzept der EF wird erstmals 1974 von Baddeley und Hitch unter dem Begriff der *zentralen Exekutive* beschrieben (Baddeley and Hitch 1974). Diese besteht aus folgenden vier Komponenten:

- formulieren von Zielen
- planen von Unterpunkten
- zielgerichtetes Handeln
- erfolgreiche Ausführung

Seither wurden weitere Modelle zur Funktionsweise der EF entwickelt (s.u.) und auch andere Prozesse, wie Inhibition, Aufmerksamkeit, Entscheidungsfindung dazu gezählt (Smith and Jonides 1999; Stuss and Alexander 2000; Funahashi 2001; Miller and Cohen 2001).

Unter dem Begriff der der EF werden eine Vielzahl von kognitiven Prozessen zusammengefasst. Es existiert aber keine einheitliche Definition. Nichtsdestotrotz steht die Bedeutung der EF für das menschliche Verhalten außer Frage.

Diskussionen gibt es über die Funktionsweise der EF. Regelt eine Zentrale die verschiedenen Funktionen (*unitary*), oder gibt es unterschiedliche Schaltstationen, die zwar verbunden sind, aber eigenständig arbeiten (*non-unitary*)? Für beide Theorien gibt es Anhaltspunkte.

Die Vertreter des *unitary* Modells meinen, es gebe einzelne Funktionen, die den anderen übergeordnet seien (Duncan, Emslie et al. 1996; Salthouse 2005; de Frias, Dixon et al. 2006). Dafür sprechen Korrelationen zwischen einzelnen EF. So hatten Patienten mit Beeinträchtigung der fluiden Intelligenz auch schlechtere Ergebnisse bei Tests zur Inhibition und Aufmerksamkeit (de Frias,

Dixon et al. 2006). In einer anderen Studie konnte eine Korrelation ($r=0,42$ bis $0,63$) zwischen den EF *shifting*, *updating* und *inhibition* festgestellt werden (Miyake, Friedman et al. 2000). Dies spricht für eine hierarchisch übergeordnete Funktion.

Mit bildgebenden Verfahren zeigten sich frontostriatal-zerebelläre Areale, die während verschiedener EF aktiv waren und so die Zentrale Exekutive widerspiegeln könnten (Marklund, Fransson et al. 2007). Bei voneinander unabhängigen Funktionen würde man hier eine voneinander unabhängige Aktivierung erwarten.

Hingegen konnte bei Patienten mit geschädigten Frontallappen beobachtet werden, dass nur einige EF durch die Schädigung gestört, andere aber nicht beeinträchtigt waren (Parkin 1998; Godefroy, Cabaret et al. 1999). Diese Beobachtung unterstützt das *non-unitary* Modell. In diesem Modell wird angenommen, dass es mehrere eigenständige Kontrollsysteme gibt, die auch nach der Zerstörung einzelner Elemente noch funktionsfähig sind. So kommt es bei Patienten mit fokalen Schäden im Frontallappen nicht zu einem einheitlichen Krankheitsbild, wie man es bei einem Ausfall einer zentralen Exekutive erwarten würde, sondern es treten unterschiedliche Defizite auf. Auch bildgebende funktionelle Studien zeigen die Aktivierung von verschiedenen Regionen bei Anwendung der EF (Stuss and Alexander 2000).

Folglich existiert keine einheitliche Sichtweise über die Funktionsweise der EF und es gibt sogar Hinweise darauf, dass sich im Laufe des Lebens die Struktur der EF von einem multidimensionalen in ein eher unidimensionales Konstrukt wandelt (de Frias, Dixon et al. 2006).

Viele Erkrankungen, vor allem psychiatrische und neurologische, sind mit Beeinträchtigungen der EF assoziiert. Dazu zählen Schizophrenie, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Depression, Alzheimer und Demenz (Elliott 2003; Eisenberg and Berman 2010; Kitchen, Rofail et al. 2012; Snyder 2012).

Bei schizophrenen Patienten kommt es zu einer geringeren Aktivierung des dIPFC und des ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC) gegenüber gesunden Probanden, während diese EF ausführen (Koike, Takizawa et al. 2011).

Bei Depressiven kommt es zu Beeinträchtigungen Aufmerksamkeit zu fokussieren (*shifting*), irrelevante Information zu unterdrücken (*inhibition*), Informationen vorübergehend zu speichern (*Arbeitsgedächtnis*), Aufgaben zu gliedern (*planning*) und der Wortflüssigkeit (Rogers, Kasai et al. 2004; Hammar and Ardal 2009; Snyder 2012). Zudem konnten bei depressiven Patienten strukturelle und funktionelle Veränderungen im PFC (Rogers, Kasai et al. 2004) und eine Verminderung der Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex (dIPFC) sowie Anterioren cingulären Kortex (ACC) in Ruhe gezeigt werden (Fitzgerald, Laird et al. 2008).

Yuksel et al. sehen dabei einen Zusammenhang zwischen der verminderten Kortexaktivität und einem erniedrigten Glutamatspiegel. Mithilfe von Magnetresonanztomographie wurden bei depressiven und manischen Patienten Glutamatmetaboliten gemessen. Bei Depressiven waren diese Metaboliten gegenüber Gesunden signifikant vermindert, bei manischen Patienten erhöht (Yuksel and Ongur 2010).

Es lässt sich also feststellen, dass es bisher keine einheitliche Vorstellung über die Funktionsweise der EF gibt. Im Folgenden werden drei zentrale Modelle exemplarisch vorgestellt.

1.1.1 Modelle der exekutiven Funktionen

1.1.1.1 Baddeley

Bei der Erforschung des Arbeitsgedächtnisses, stellen Baddeley et al. fest, dass verschiedenartige Aufgaben parallel gelöst werden können (z.B. Wortreihen behalten und Zahlen addieren). Gleichartige Aufgaben können jedoch nicht gleichzeitig gelöst werden (Baddeley and Della Sala 1996; Baddeley 2003). Daraus schließt er, dass das Arbeitsgedächtnis aus verschiedenen Komponenten bestehen muss. In seinem *working memory* Modell (vgl.

Abbildung 1) unterscheidet er einen *phonological loop*, der für verbale Informationen zuständig ist und sprachliche Informationen bis zu 2 Sek. lang speichert und einen *visuospatial sketchpad*, der visuelle und räumliche Informationen für kurze Zeit abspeichert. Werden die Informationen, die im *phonological loop* oder im *visuospatial sketchpad* gespeichert sind, nicht wiederholt, werden diese wieder vergessen bzw. von neuen Informationen verdrängt. Zudem gibt es eine *zentrale Exekutive*, die die kognitiven Prozesse reguliert und kontrolliert. Die *zentrale Exekutive* kann die Aufmerksamkeit fokussieren und stellt die Verbindung zum Langzeitgedächtnis dar.

2000 hat Baddeley (Baddeley 2000) seinem Modell noch eine vierte Komponente hinzugefügt, den sogenannten *episodic buffer*. Dieser speichert sowohl visuelle, als auch verbale Informationen in Form von Episoden (vgl. Abbildung 1)

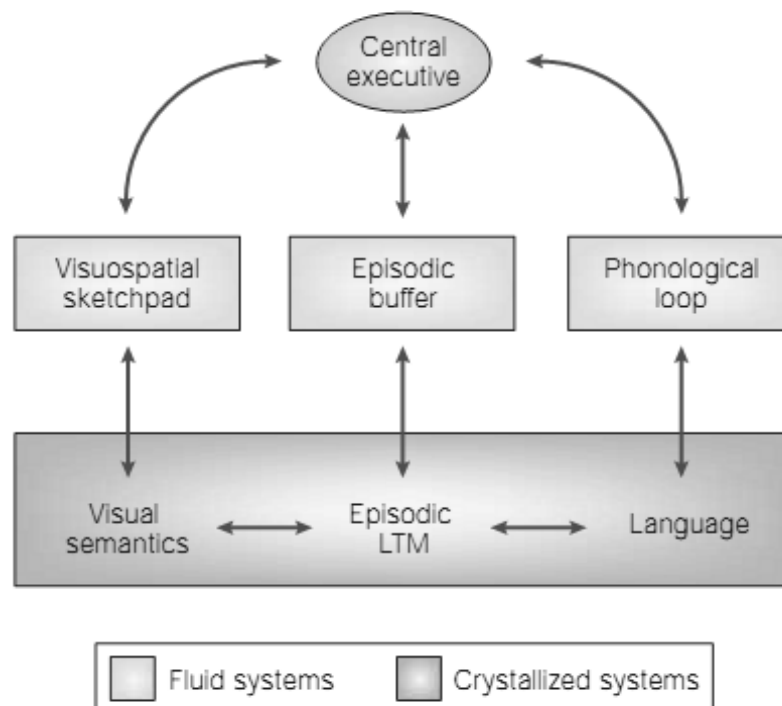


Abbildung 1: Working memory Modell, Baddeley, 2003

Der *phonological loop* speichert verbale Informationen; das *visual sketchpad* visuelle und räumliche; der *episodic buffer* Information in Form von Vorgängen. Die *central executive* koordiniert die kognitiven Prozesse und stellt die Verbindung zum Langzeitgedächtnis dar. Die dunklen Gebiete repräsentieren das *crystallized system*, die hellen das *fluid system*. Im *fluid system* muss die Information ständig wiederholt werden, um sie nicht zu vergessen.

1.1.1.2 Norman und Shallice

Norman und Shallice haben das SAS-CS-Modell zur Informationsverarbeitung entwickelt (Norman and Shallice 1986). Dabei gehen sie von zwei Strukturen aus, dem *Supervisory Attentional System* (SAS) und dem *contention scheduling* (CS). Beide Prozesse (SAS und CS) können unabhängig voneinander arbeiten, jedoch ist das SAS dem CS hierarchisch übergeordnet und kann auf dieses Einfluss nehmen.

Unterschieden wird zwischen gewohnheitsmäßigen, automatisierten und nicht-gewohnheitsmäßigen Handlungen. Automatisierte Handlungen (z.B. Autofahren) werden als Schemata gespeichert und können durch Wahrnehmungen von Auslösereizen abgerufen werden. Ausgelöst werden die automatisierten Handlungen durch das CS. Dies erfordert nur eine geringe geistige Anstrengung, ist jedoch unflexibel.

Das SAS wird bei komplexen oder neuen Aufgaben aktiviert. Es kann gewohnte Schemata neu ordnen und anpassen oder eingreifen, wenn mehrere Schemata gleichzeitig aktiviert wurden. Dies macht es viel flexibler als das CS, jedoch auch langsamer.

Die anatomische Lokalisation des SAS sehen Norman und Shallice im PFC (Shallice 1982; Norman and Shallice 1986).

1.1.1.3 Smith und Jonides

Smith und Jonides haben das Konzept der zentralen Speicher- und Exekutivprozesse entwickelt (Smith and Jonides 1999). Zu den EF zählen sie folgende Funktionen:

- Fokussierung der Aufmerksamkeit auf relevante Informationen bzw. Inhibition irrelevanter Informationen: *attention and inhibition*
- Rascher Wechsel zwischen verschiedenen Aufgaben: *set-shifting*
- Planen von Unterpunkten, um ein Ziel zu erreichen: *planning*
- Aktualisieren und Überprüfen von Inhalten des Arbeitsgedächtnisses, um den nächsten Schritt einer Aufgabe zu planen: *monitoring*

- Kodierung von Angaben des Arbeitsgedächtnisses nach Ort und Zeit ihres Auftretens: *coding*

1.1.2 Definitionen

Je nach Modell werden den EF verschiedene Prozesse zugeordnet (vgl. 1.1.1). In dieser Studie wurden folgende vier zentrale EF untersucht.

1.1.2.1 Daueraufmerksamkeit

Bei höherer kognitiver Beanspruchung über einen längeren Zeitraum, der mit einer hohen Reizdichte verbunden ist, spricht man von Daueraufmerksamkeit.

1.1.2.2 Fokussierte Aufmerksamkeit

Die auf einen relevanten Stimulus gerichtete Aufmerksamkeit, bei Unterdrückung irrelevanter Stimuli wird als fokussierte Aufmerksamkeit bezeichnet (Funahashi 2001). Da die Verarbeitungskapazität des Gehirns beschränkt ist, müssen, um eine Handlung gezielt auszuführen, Dinge ausgeblendet und die Wahrnehmung auf Relevantes beschränkt werden.

Ein Beispiel hierfür stellt das „Cocktailpartyphänomen“ dar: im Stimmengewirr können die Worte des Gegenübers herausgefiltert und verstanden werden und durch starke Stimuli, wie das Rufen des eigenen Namens kann der Fokus verändert werden (Wood and Cowan 1995).

Ein Test für die fokussierte Aufmerksamkeit ist z.B. das *Luria's hand game* (Luria 1964). Dabei macht der Versuchsleiter eine Handbewegung vor und der Proband soll darauf eine spezifische andere Bewegung machen. Es werden einfache Bewegungen, wie „auf den Tisch klatschen“ oder „eine Faust machen“ verwendet. Natürlicherweise hat der Proband die Tendenz einfach die Bewegung nachzumachen. Er muss nun also seine Aufmerksamkeit auf die Bewegung des Versuchsleiters lenken, dann aber den Impuls die Bewegung nachzumachen unterdrücken (vgl. 1.1.2.3) (Funahashi 2001).

1.1.2.3 Response Inhibition

Response inhibition ist der kognitive Prozess, der benötigt wird, um eine beabsichtigte Handlung abubrechen (Aron, Robbins et al. 2004). Dadurch können automatisiert ablaufende Handlungen gestoppt, oder verändert und so an die aktuelle Situation angepasst werden (Wright, Waterman et al. 2003).

Mangelnde Fähigkeit der *response inhibition* führt zu charakteristischen Verhaltensauffälligkeiten und kognitiven Problemen. Bei Patienten mit ADHS (Aron, Dowson et al. 2003) und Depression (Snyder 2012) konnten Schwierigkeiten bei der *response inhibition* gezeigt werden.

Klassische neuropsychologische Tests, die diese Fähigkeit untersuchen, sind der *Go/No-Go* Task und *color-word-Stroop-Task*. Beim *Go/No-Go* Task wird der Proband zuerst darauf trainiert auf einen bestimmten Stimulus zu reagieren (*Go-Task*), später darf auf diese Stimuli nicht mehr reagiert werden (*No-Go-Task*). Der Proband muss also einen gelernten Impuls unterdrücken.

Beim *color-word-Stroop-Task* müssen die Probanden die Schriftfarbe eines ihnen präsentierten Wortes nennen (z.B. das Wort „grün“, geschrieben in rot), dabei muss der Impuls, die geschriebene Farbbezeichnung vorzulesen, unterdrückt werden. Verglichen wird die Reaktionszeit und Fehleranzahl mit einer neutralen Bedingung, bei der die Schriftfarbe den Begriffen entspricht.

Bei Aufgaben, die die *inhibition* erfordern, konnte in bildgebenden Studien eine Aktivierung des VLPFC, dIPFC und der Prä-supplementär-motorischen Rinde (preSMA) gezeigt werden (Garavan, Ross et al. 1999; Liddle, Kiehl et al. 2001; Chikazoe 2010).

Bei Störungen des dIPFC kommt es zu einer Abnahme der *response inhibition* (Kadota, Sekiguchi et al. 2010).

Die *response inhibition* ist stark mit der fokussierten Aufmerksamkeit (vgl. 1.1.2.1) verknüpft. Soll die Aufmerksamkeit auf etwas Bestimmtes gelenkt werden, müssen dazu auch andere Stimuli inhibiert werden (Miller and Cohen 2001).

1.1.2.4 Task-set-switching

Unter *task-set-switching* oder *switching* versteht man das Wechseln von einer auf eine andere Aufgabe, bzw. die Änderung der einer Aufgabe zugrunde liegenden Regel (Aron, Robbins et al. 2004). Dies begegnet uns ständig im Alltag. Man telefoniert beispielsweise und deckt dabei den Tisch, zusätzlich muss man darauf achten, dass das Essen nicht anbrennt. Bei solchen Tätigkeiten wird ständig von einer zur andern Aufgabe gewechselt. Auch bei

plötzlichen Situationsänderungen muss eine Handlung unterbrochen und eine andere begonnen werden. Rollt bei einer Autofahrt plötzlich ein Ball auf die Straße, muss das Beschleunigen unterbrochen und sofort das Bremsen eingeleitet werden.

Bei Depressiven konnten Beeinträchtigungen im *task-set-switching* gezeigt werden (Mondal, Sharma et al. 2007; Snyder 2012). Dies stellt, neben anderen kognitiven Störungen, einen wichtigen Aspekt der Krankheit dar.

Ein klassischer, neuropsychologischer Test dazu ist der *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). Dieser lässt sich auch mit dem von uns verwendeten Test, dem Parametrischen *Go/No-Go* Test (PGNG) vergleichen (Langenecker, Zubieta et al. 2007). Beim WCST (Berg 1948) werden dem Probanden Karten mit Symbolen verschiedener Form und Farbe und Anzahl präsentiert. Die Karten sollen zunächst nach Farbe, dann nach Form und schließlich nach Anzahl zugeordnet werden. Der Proband soll nun eine Zuordnung der Karten vornehmen, ohne die Regeln für die richtige Zuordnung zu kennen. Der Versuchsleiter gibt jeweils Rückmeldung, ob richtig oder falsch zugeordnet wurde. Während des Testes wird die Regel einige Male gewechselt und die Zeit sowie Anzahl der Fehler, die der Proband bis zum Erkennen der Regel benötigt, werden gemessen.

Bei Aufgaben zum *task-set-switching* kommt es zu einer Aktivitätssteigerung des inferioren präfrontalen Kortex und des linken dlPFC (Smith, Taylor et al. 2004; Wager, Jonides et al. 2004; Remijnse, Nielen et al. 2005; Hyafil, Summerfield et al. 2009).

1.2 Präfrontaler Kortex

Der PFC macht ein Drittel des menschlichen Gehirns aus (Smith and Jonides 1999). Zum PFC werden die Brodmannareale 8-12, 44-47, die Regio frontalis und die Areale 24 und 32 der Regio cingularis gezählt (Förstl 2005). Er wird makroskopisch durch den Sulcus arcuatus, Fissura centralis inferior und der Gyrus cinguli begrenzt (Förstl 2005).

Der PFC ist mit nahezu allen sensorischen und motorischen Systemen und vielen subkorticalen Strukturen verknüpft (vgl. Abbildung 2) (Miller 2000; Förstl 2005). Dazu zählen unter anderem:

- heteromodale kortikale Assoziationsarealen
- allen sensorischen Assoziationsareale
- Basalganglien und Thalamus
- limbischen Hirnstrukturen einschließlich Amygdala und Hippokampus
- Hypothalamus
- Septalregion
- Hirnstamm

Alle Verbindungen, außer zu den Basalganglien, sind reziprok (Förstl 2005). Oftmals werden bei verschiedenen Funktionen dieselben Areale aktiviert, oder es kommt zu einer Interaktion der Hirnareale (Duncan and Owen 2000). So konnte noch keine klare Zuordnung zwischen den psychologisch definierten Funktionen und neurologischen Korrelaten bestimmt werden (Förstl 2005).

Der laterale PFC ist direkt mit dem höheren sensorischen Kortex, dem Motorkortex und über den ventromedialen PFC mit den limbischen Strukturen verbunden. Er nimmt eine entscheidende Rolle für das Lernen von willkürlicher Assoziation zwischen sensorischen Signalen, Belohnung und bewussten Aktionen ein. Darüber hinaus hat er eine zentrale Bedeutung für die kognitive Kontrolle und die Fähigkeit, Gedanken auf bestimmte Dinge zu fokussieren (Miller and Cohen 2001).

Um die Aufgabe des PFC zu verdeutlichen, beschreibt Miller das Gehirn als ein Schienennetz mit vielen Ursprüngen (Stimuli) und Zielen (Antworten). Die Züge (Informationen) sollen nun so effizient wie möglich von ihrem Ursprung zum Ziel fahren. Der PFC steht in diesem Modell für den Weichensteller. Wenn ein Zug ohne Störung fahren kann, muss der PFC nicht eingreifen, droht aber eine Kollision, muss er die Züge koordinieren (Miller and Cohen 2001).

Der PFC ermöglicht es, flexibel auf die Umwelt zu reagieren, zum Beispiel sich Beute anzunähern und vor Feinden zu flüchten. Durch die vielen Informationen,

die unser Gehirn von der Außenwelt erhält, bieten sich unendlich viele Möglichkeiten, zu reagieren. Andererseits bergen diese Möglichkeiten auch ein großes Potential an Störungen. Die Regelkreise, die diese vielen Reize koordinieren, werden auch als kognitive Kontrolle bezeichnet (Miller and Cohen 2001).

Bei Beschädigung des PFC können Defizite beobachtet werden, z.B. in der Urteilsfähigkeit, Handlungsplanung, fokussierten Aufmerksamkeit, *set-shifting*, Wort-Flüssigkeit und in der Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen (Duncan, Emslie et al. 1996; Elliott 2003).

Personen mit präfrontalem Defekt scheinen zunächst nicht auffällig. Sie sind in der Lage ein Gespräch zu führen und ihren gewohnten Tagesablauf ohne Schwierigkeiten zu meistern. Sie verfügen über einen normalen IQ und ein normales Langzeitgedächtnis. Jedoch haben sie große Schwierigkeiten, ihr Leben zu strukturieren, Entscheidungen zu treffen und sind oft impulsiv und unzuverlässig. Bei Tests zur *working memory* (WM), fallen sie mit dürftigen Ergebnissen auf. So können Menschen mit präfrontalem Defekt z.B. beim WCST, einem Test zur Überprüfung der EF (vgl. 1.1.1), nur eine Regel lernen. Für sie ist es nun nicht möglich, diese wieder auszublenden, um eine neue zu erlernen bzw. anzuwenden (Funahashi 2001).

Die Grundzüge des Verhaltens sind intakt, aber es fehlt die Flexibilität, sich auf neue Regeln einzustellen (Miller 2000; Miller and Cohen 2001).

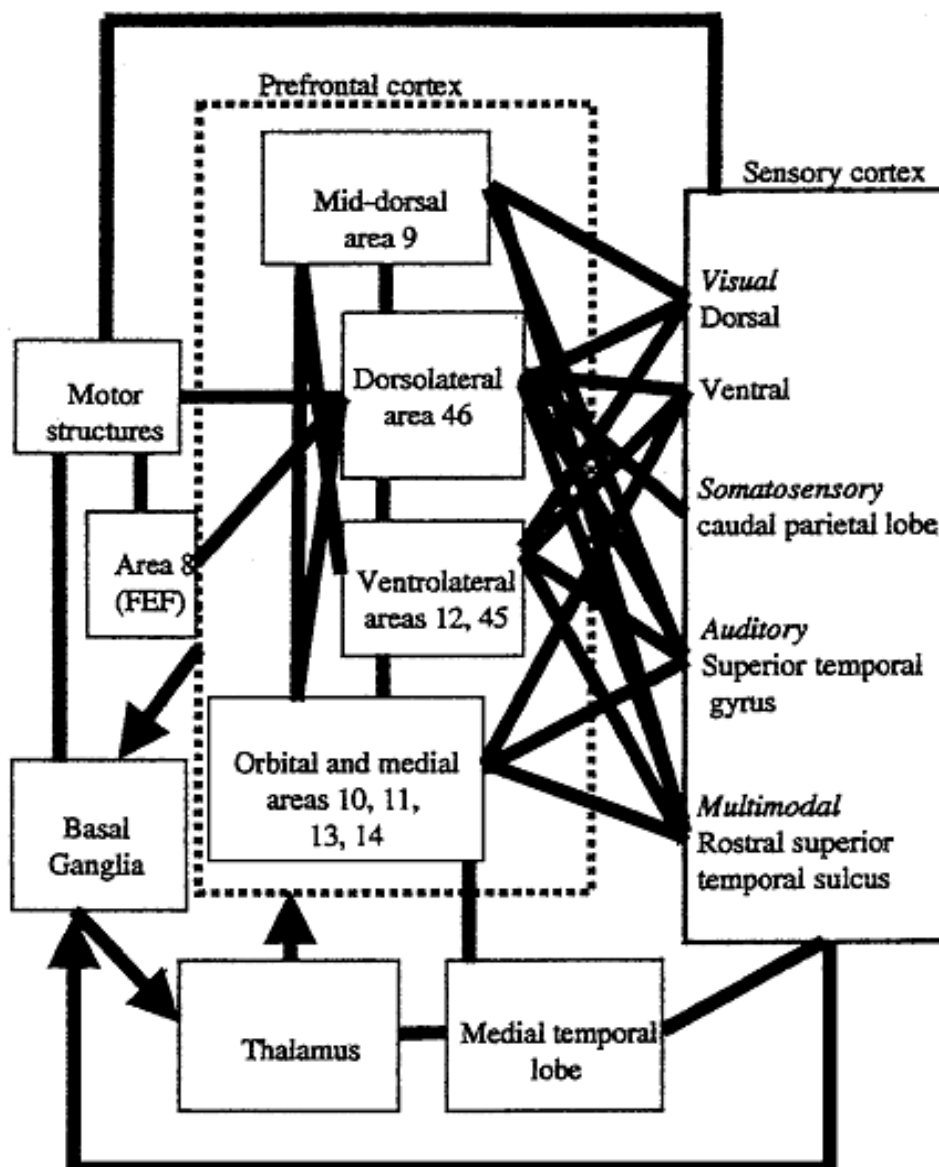


Abbildung 2: Extrinsische und intrinsische Verbindungen des PFC

Schematische Darstellung von extrinsischen und intrinsischen Verbindungen des Präfrontalen Kortex (PFC). Der PFC spielt eine zentrale Rolle bei der Informationsverarbeitung, die für komplexes Verhalten nötig ist. Dies wird durch Inputs aus verschiedenen Gehirnregionen und internen Verbindungen des PFC ermöglicht. Die meisten Verbindungen sind reziprok, die Ausnahmen sind mit Pfeilen gekennzeichnet. Das frontale Augenfeld (FEF) wird entweder als Teil des PFC, oder als angrenzend betrachtet (Miller and Cohen 2001).

1.2.1 Dorsolateraler präfrontaler Kortex

Der PFC wird in verschiedene Unterregionen eingeteilt. Das wichtigste Areal in Bezug auf kognitive Funktionen stellt dabei der dIPFC dar. Der dIPFC, Brodmannareal (BA) 9 und 46, hat vorrangig Verbindung zu sensorischen und motorisch assoziierten Gebieten und dem limbischen System. Durch die

Aufnahme sensorischer, motorischer und emotionaler Informationen, sowie Informationen aus dem Langzeitgedächtnis, kann der dlPFC Signale von kortikalen und subkortikalen Gebieten empfangen und Kontrolle über Prozesse und Informationen in anderen Systemen ausüben (Funahashi 2001).

Der dlPFC ist reziprok vernetzt mit dem posterioren parietalen Kortex, dem inferioren temporalen Kortex, dem superioren temporalen polysensorischen Arealen, dem anterioren Gyrus cingulus, dem retrospinalen Kortex und dem parahippocampalen Gyrus, außerdem zum mediodorsalen Nucleolus des Thalamus (Funahashi 2001).

Diese Vernetzungen ermöglichen es dem dlPFC, Regeln zu erkennen, Einfluss auf das Verhalten und die EF zu nehmen und Signale zu verstärken, die Informationen über die Umwelt liefern (Mian, Sheth et al. 2012). Bei Beschädigung des dlPFC kommt es neben Verschlechterung der EF auch zu Defiziten der fluiden Intelligenz (Barbey, Colom et al. 2012). Der dlPFC ist entscheidend für Aufgaben, die abstrakte Regeln erfordern, wie *set-shifting* und andere EF, aber auch für Regeln, die das Verhalten steuern (Miller and Cohen 2001; Smith, Taylor et al. 2004; Wager, Jonides et al. 2004; Barbey, Colom et al. 2012).

1.3 Nichtinvasive Stimulation des Gehirns

In den letzten Jahren wächst das Interesse an den nichtinvasiven Stimulationstechniken. Am häufigsten verwendet werden dabei die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die tDCS. Beide Techniken ermöglichen eine kontrollierte Modulation neuronaler Aktivität, jedoch unterschiedlichen Wirkmechanismen.

Beide Stimulationsverfahren sind nicht invasive, schmerzfreie und einfach durchzuführende Techniken (Boggio, Berman et al. 2007). Diese Methoden ermöglichen es, die Funktionen des Gehirns besser zu verstehen und sogar zu beeinflussen (Nitsche, Cohen et al. 2008; Stagg and Nitsche 2011). Durch die Modulation kortikaler Aktivität lässt sich die funktionelle Relevanz einer kortikalen Struktur für eine Funktion bzw. Dysfunktion prüfen. Dazu werden sie häufig mit bildgebenden Methoden, wie EEG, PET oder fMRI kombiniert.

Großes Interesse liegt auf der Behandlung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, wie z.B. Depression, Schizophrenie, Suchterkrankungen, Aphasie oder Paresen nach Apoplex, Schmerzsyndrome, Tinnitus und Alzheimer (Wagner, Valero-Cabre et al. 2007). Bei vielen dieser Erkrankungen konnte eine fokale Unter- oder Überaktivität des Kortex festgestellt werden (Sackeim, Greenberg et al. 1982). Stimulationsverfahren werden dazu verwendet, die Kortexaktivität zu verändern und so zu normalisieren. Dies führt in einzelnen Studien zum Rückgang der Symptome (Berpohl, Fregni et al. 2006; Boggio, Bermpohl et al. 2007; McClintock, Freitas et al. 2011).

Die genaue Funktionsweise beider Verfahren ist noch nicht endgültig geklärt (vgl. 1.3.2.). Defizite bestehen bei beiden Verfahren in der begrenzten Fokalität, bedingt durch die Größe der Spule bzw. der Elektroden und der geringen Eindringtiefe, die keine Stimulation subkortikaler Regionen erlaubt.

1.3.1 Transkranielle Magnetstimulation

Bei der TMS wird mithilfe einer zirkulären Kupferspule ein elektromagnetisches Feld induziert. Die Spule liegt am Schädel an. Das magnetische Feld wird durch Stromimpulse von bis zu 5000 A induziert und dauert einige hundert Mikrosekunden an. Durch das schnelle Ändern der Magnetfeldstärke lassen sich Ströme im Gehirn erzeugen und so Neurone depolarisieren (2007). Dies macht es möglich, die Hirnrinde fokal zu erregen (Fregni and Pascual-Leone 2007). Bei repetitiver Applikation (rTMS) lässt sich die kortikale Exzitabilität, je nach Stimulationsparameter, steigern oder verringern (Sanger, Garg et al. 2001). Niedrige Frequenzen um 1 Hz führen dabei zu einer Inhibition der kortikalen Erregbarkeit (Wassermann, Grafman et al. 1996) und höhere Frequenzen um 5 Hz zu anhaltenden, faszilatorischen Effekten (Quartarone, Bagnato et al. 2005).

Prinzipiell lassen sich mit dieser Technik alle kortikalen Gebiete stimulieren (Zimerman and Hummel 2010). In den meisten Studien wird der Motorkortex stimuliert und dies mit einer Messung von Motor-evozierten Potenzialen (MEPs) kombiniert. Durch die Stimulation werden MEPs generiert, die Aufschluss über die Änderung der kortikalen Aktivität liefern (Hummel and Cohen 2005). Dabei

ist die Amplitude der MEPs direkt mit der kortikalen Aktivität assoziiert und lässt sich so gut objektivieren.

Die rTMS wurde in einigen Studien erfolgreich zur Therapie von psychiatrischen Erkrankungen, wie Depression (Boggio, Berman et al. 2007; Lee, Blumberger et al. 2012) oder Schizophrenie (McClintock, Freitas et al. 2011) angewandt.

So konnte durch eine Stimulation des dlPFC die Leistung der Probanden bei einem *Go/No-Go*-Task verbessert werden. Dies konnte bei Depressiven (Berman, Fregni et al. 2006) und Gesunden (Berman, Fregni et al. 2005) beobachtet werden. In einzelnen Studien konnte auch eine Verbesserung der kognitiven Flexibilität durch die rTMS gezeigt werden (Moser, Jorge et al. 2002; Huang, Su et al. 2004). Andere Studien zeigen keinen Einfluss der rTMS auf die EF (Huang, Su et al. 2004; Wagner, Rihs et al. 2006).

1.3.2 Transkranielle Gleichstromstimulation

Bei der tDCS erfolgt eine tonische Applikation von Gleichstrom. Dieser wird über Elektroden, die an der Kopfhaut aufliegen, verabreicht. Der Gleichstrom fließt zwischen den beiden Elektroden durch die Hirnrinde und führt dort zu einer Auslenkung des Ruhemembranpotenzials der Neurone, ohne dabei selbst Aktionspotentiale auszulösen (Siebner 2007).

Da die tDCS im Gegensatz zur TMS, für den Probanden kaum spürbar ist, lässt sich mit dieser Methode eine geeignete *sham* Stimulation erzeugen. Dabei handelt es sich um eine Kontrollbedingung, bei der der Proband nur für Sekunden Strom appliziert bekommt, so dass dies vom Probanden wahrgenommen werden kann, es aber zu keiner Veränderung der kortikalen Erregbarkeit kommt. Dies ist ein Vorteil gegenüber der TMS. Bei der TMS lässt sich keine ununterscheidbare *sham* Stimulation generieren, da dieses Stimulationsverfahren unangenehme Empfindungen beim Probanden hervorruft und von einem lauten Geräusch begleitet wird.

In vielen Studien konnte die Wirksamkeit der tDCS bei gestörten Hirnfunktionen schon gezeigt werden (Fregni, Boggio et al. 2006; Boggio, Berman et al. 2007; Kang, Shin et al. 2009; Nitsche, Boggio et al. 2009). Um aber eine exaktere Vorstellung zu bekommen, wie das Gehirn von der tDCS

beeinflusst wird, ist es erforderlich, weitere Studien am gesunden Gehirn durchzuführen.

1.3.2.1 Wirkungsmechanismus

Bei der tDCS handelt es sich um eine neuromodulierende Intervention, bei der das Ruhemembranpotenzial verschoben und so die Erregbarkeit der Neurone verändert wird (Creutzfeldt, Fromm et al. 1962). Durch anodale (positiv zur Oberfläche) Stimulation kann eine Erregungssteigerung von kortikalen Neuronen durch Depolarisierung erreicht werden, durch kathodale (negativ zur Oberfläche) eine Inhibition der Neuronen durch Hyperpolarisation (Creutzfeldt, Fromm et al. 1962; Bindman, Lippold et al. 1964; Nitsche, Fricke et al. 2003; Nitsche, Cohen et al. 2008). Im Gegensatz zu anderen Stimulationstechniken am Gehirn, wie TMS (vgl. 1.3.1), kann die tDCS keine neuronalen Aktionspotentiale generieren (Nitsche, Cohen et al. 2008), da die Stromstärken, die mit tDCS erreicht werden, die dazu nötige Spannung von 0,08 mV nicht überschreiten (Terzuolo and Bullock 1956; Wagner, Fregni et al. 2007).

Ab einer Stimulationsdauer von 9-13 min lassen sich auch nach Stimulationsende noch Effekte (*after-effects*) für etwa eine Stunde nachweisen (vgl. Abbildung 3) (Nitsche and Paulus 2000; Nitsche and Paulus 2001; Ardolino, Bossi et al. 2005). Bei einer sehr kurzen Stimulationsdauer hingegen kommt es nur während der Stimulation zu Erregungsänderungen im Kortex (Nitsche, Cohen et al. 2008). Mit zunehmender Stimulationsdauer und Intensität halten diese länger an (vgl. Abbildung 3) (Nitsche and Paulus 2000).

Je nach Polarität der Stimulation kann damit eine Inhibition oder eine Aktivierung der kortikalen Erregung erreicht werden (Nitsche and Paulus 2001). Schon 1964 konnte an Ratten gezeigt werden, dass nach fünf- bis zehnminütiger intrakranieller Stimulation eine ein bis fünf Stunden anhaltende Steigerung bzw. Hemmung kortikaler Erregbarkeit zu verzeichnen ist (Bindman, Lippold et al. 1964).

Zu den Mechanismen, die die Veränderungen durch tDCS hervorrufen, gehören die Regulation von Neurotransmittern wie Dopamin, Acetylcholin und Serotonin

und das Beeinflussen von Natrium- und Kaliumkanälen (Kuo, Grosch et al. 2007; Nitsche, Kuo et al. 2009).

Durch Einsatz von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor Agonisten (Dextromethorphan) und Na⁺-Kanal Blockern (Carbamazepin) konnte gezeigt werden, dass NMDA-Rezeptoren in Kombination mit Glutamat und anderen Membranmechanismen am Wirkmechanismus beteiligt sind. Werden diese verwendet, bleibt der Effekt der anodalen Stimulation aus (Liebetanz, Nitsche et al. 2002). Die Autoren gehen davon aus, dass die Kurzzeiteffekte durch Polarisierung der Membran zustande kommen und die Langzeitwirkung durch Modellierung, bzw. Änderung der Effizienz von NMDA Rezeptoren hervorgerufen wird (Nitsche, Fricke et al. 2003; Nitsche, Seeber et al. 2005; Utz, Dimova et al. 2010).

Im Gegensatz dazu gehen Ardolino, Bossi et al. von einem nicht synaptischen Mechanismus aus. Sie halten die *after-effects* für eine Funktionsänderung der neuronalen Membran, evtl. eine durch Elektrolyse hervorgerufene Änderung der H⁺ Ionen Konzentration, die durch Exposition des konstanten elektrischen Feldes induziert wird (Ardolino, Bossi et al. 2005).

Weitere Untersuchungen am Motorkortex ergaben, dass durch Blockierung von D2 Rezeptoren mittels Sulprid *after-effects* verhindert werden können. Die Aktivierung von D1 und D2 Rezeptoren durch Pergolide führte zu einem längeren Bestehen der *after-effects* (Nitsche, Lampe et al. 2006). Dies zeigt also, dass D2-Rezeptoren zumindest für *after-effects* eine wichtige Rolle spielen.

Bei Ratten konnten eine Steigerung der Kalzium-Konzentration bis zu 72 Stunden nach Stimulation nachgewiesen werden (Islam, Aftabuddin et al. 1995) und eine dosisabhängige Modifikation des intrazellulären cAMP Levels gezeigt werden (Hattori, Moriwaki et al. 1990).

Der genaue Wirkungsmechanismus der tDCS bleibt aber weiter unklar und wird vermutlich nicht durch einen einzigen Mechanismus erklärt werden können (Medeiros, de Souza et al. 2012).

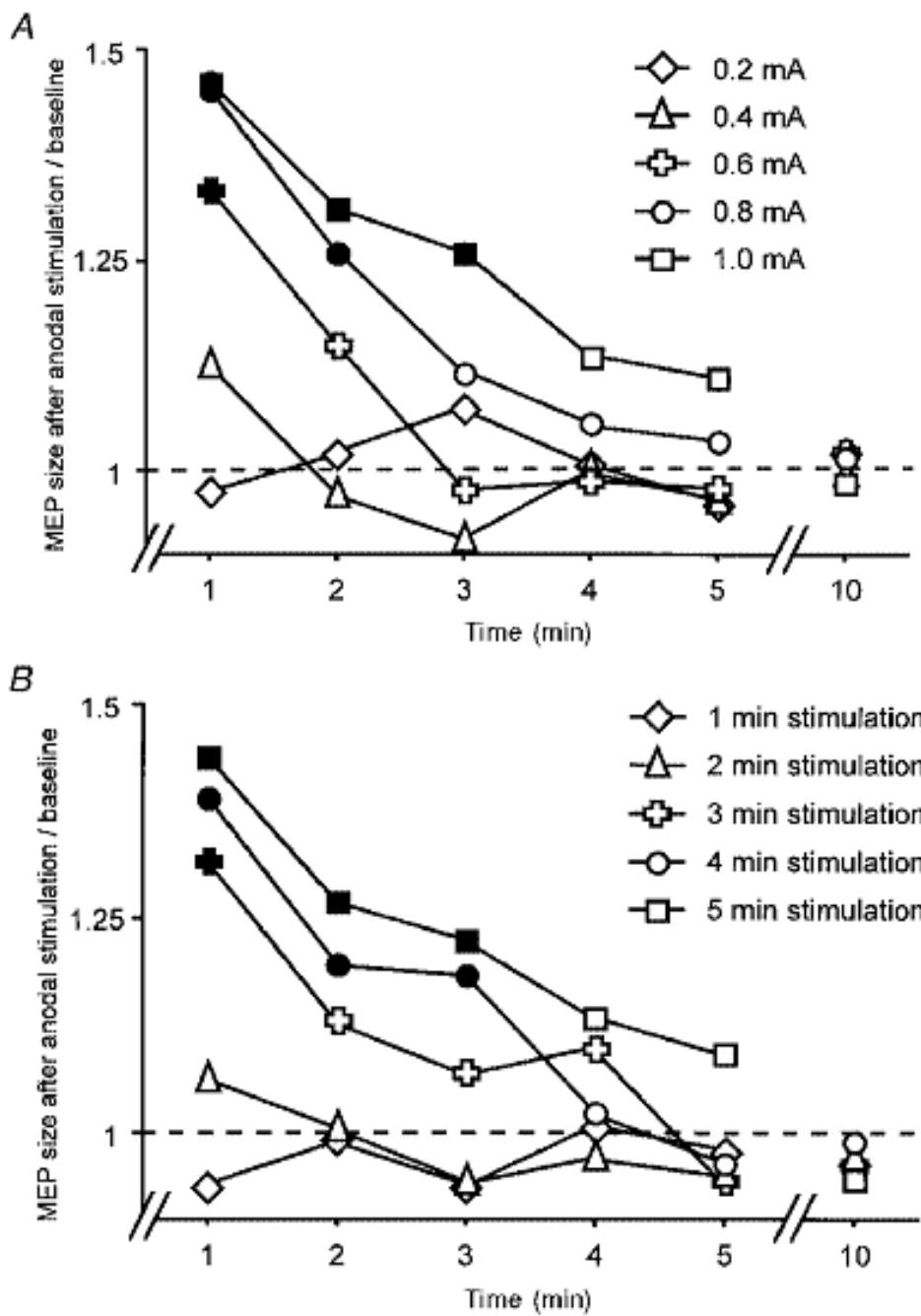


Abbildung 3: After-effects

Größe und Dauer der *after-effects* hängen von der Stromstärke (A) und der Dauer (B) der tDCS ab. MEP (motorisch evozierte Potentiale) Amplituden relativ zur Baseline aufgetragen gegen die Zeit nach Stimulationsende; gefüllte Symbole stellen signifikante Werte dar.

Ein Minimum von 0,6 mA bzw. eine minimale Stimulationsdauer von 3 min waren notwendig, um *after-effects* zu induzieren. Die Erhöhung der Stromstärke oder der Stimulationsdauer führt zu längeren und stärkeren (Nitsche and Paulus 2000).

1.3.2.2 Historisches

Schon vor etwa 2000 Jahren wurden Menschen auf Effekte des Gleichstromes auf Hirnaktivität aufmerksam. Einige Wissenschaftler experimentierten mit der Wirkung von elektrischen Fischen. Zum Beispiel Claudius Galen, der im 2. Jahrhundert den Nutzen des narkotischen Effekts feststellte oder Ibn-Sidah, ein Arzt des 11. Jahrhunderts, der Epilepsien durch Auflegen elektrischer Zitterwelse (*Malapterurus electricus*) auf die Stirn behandelte (Kellaway 1946). 1791/92 beschäftigten sich Galvani und Volta mit den physiologischen Effekten, die durch elektrische Stimulation hervorgerufen wurden (Priori 2003). Schon 1804 berichtete Giovanni Aldini über erfolgreiche Behandlung von Melancholie durch Anwendung galvanischer Ströme am Kopf.

Durch die Entdeckung der elektrokonvulsiven Therapie in den 1930er Jahren ging das Interesse an der tDCS zurück.

In den 1960er Jahren wurde die tDCS erneut wissenschaftlich untersucht. Lippold und Redfearn berichteten, dass anodale Ströme einen Anstieg an Aufmerksamkeit und motorischer Aktivität induzieren, wohingegen kathodale Stimulation Ruhe und Apathie erzeugt (Lippold and Redfearn 1964). Auch die Wirkung auf psychisch Kranke wurde untersucht, wobei vor allem bei der Stimulation von Depressiven positive Effekte gezeigt werden konnten (Redfearn, Lippold et al. 1964; Ramsay and Schlagenhaut 1966; Carney, Cashman et al. 1970). Mit der Entdeckung der elektrokonvulsiven Therapie geriet diese Technik erneut in Vergessenheit erst in den letzten Jahren stieg das Interesse wieder stark an. Priori, Nitsche und Paulus waren Vorreiter und nutzten die tDCS, um vor allem den Motorkortex zu stimulieren (Priori, Berardelli et al. 1998; Nitsche and Paulus 2000).

1.3.2.3 Technischer Aufbau

Beim DC Stimulator (vgl. Abbildung 4) handelt es sich um einen einfachen Stromkreislauf mit einer Gleichstromquelle, die in Serie geschaltet ist (vgl. Abbildung 5). Die applizierte Stromstärke liegt in der Regel zwischen 0,5 und 2 mA (Wagner, Valero-Cabre et al. 2007).



Abbildung 4: Gleichstrom-Stimulator
Stimulator mit Kathode und Anode; NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland

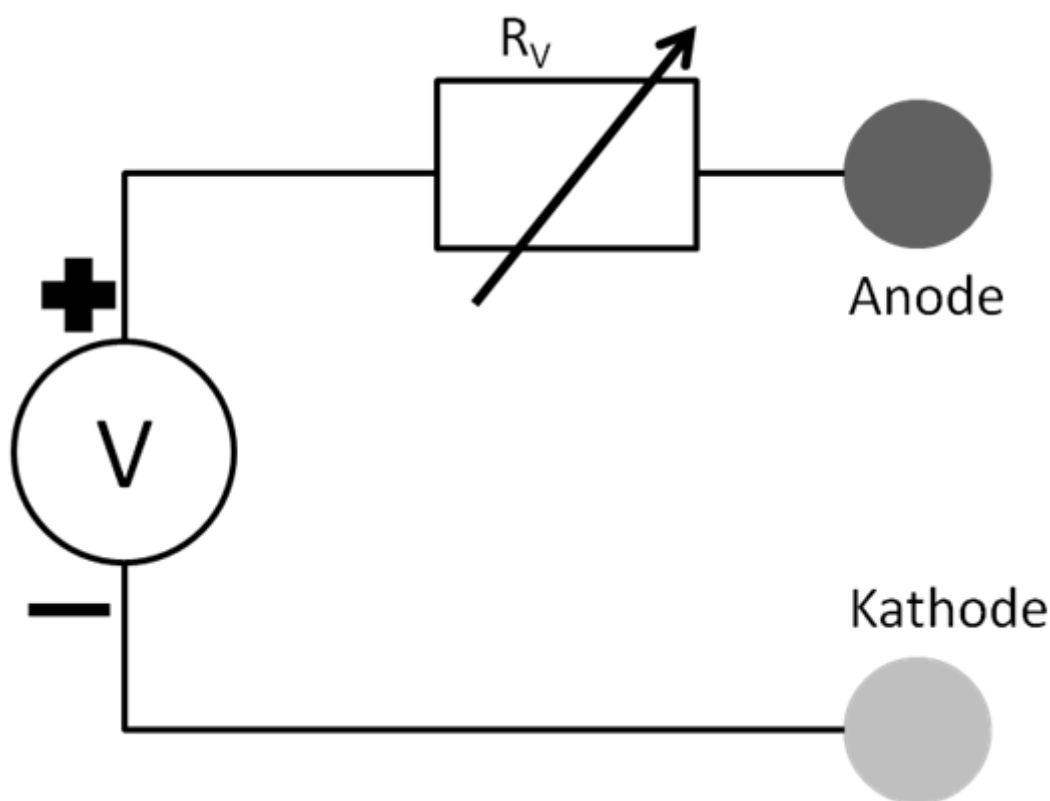


Abbildung 5: Diagramm einer DC Stimulations-Einheit

V= Stromquelle

RV= Variabler Widerstand

1.3.2.4 Sicherheit

Die tDCS ist gut verträglich (Boggio, Berrpohl et al. 2007), an bisher über 3000 Probanden weltweit sind keine ernsthaften Nebenwirkungen aufgetreten (Iyer, Mattu et al. 2005; Nitsche, Cohen et al. 2008; Kalu, Sexton et al. 2012). Es werden jedoch Hautirritation bis zu klinisch relevanten Verletzungen (Nitsche, Cohen et al. 2008), Jucken unter der Elektrode, selten Kopfschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit beschrieben (Poreisz, Boros et al. 2007; Loo, Alonzo et al. 2012).

Verschiedenste Aspekte der Sicherheit wurden bereits untersucht. Es konnte bei $0,029 \text{ mA/cm}^2$ und 13 min Stimulation kein Erhitzen unter der Elektrode festgestellt werden (Nitsche and Paulus 2000). Auch ein Untergang von Neuronen konnte bei Applikation von 1 mA anodaler tDCS von 13 Minuten durch Messung der Serumkonzentration von Neuronen spezifischer Enolase (NSE), einem sensitiven Marker für den Untergang von Neuronen,

ausgeschlossen werden (Nitsche and Paulus 2001). Die Stimulation führte zu keinen neuronalen oder strukturellen Schädigungen im Gehirn (Nitsche, Liebetanz et al. 2003) und es konnten keine pathologischen Aktivitätsmuster im EEG durch die Stimulation (2 mA für 20 min) ausgelöst werden (Iyer, Mattu et al. 2005).

Nicht gelungen ist jedoch bis heute, die maximal verträgliche Dosis der Stimulation zu bestimmen. Am Tiermodell kam es bei einer zehnmütigen Stimulation von über 142,9 A/m² zu Gehirnläsionen bei Ratten (Liebetanz, Koch et al. 2009). Dieses Ergebnis ist nicht unmittelbar auf das menschliche Gehirn übertragbar, weist aber auf eine Limitation der Sicherheit der tDCS hin.

Folgende Kriterien sollten zum Ausschluss der tDCS führen: Operationen am Gehirn, Metallimplantate am Kopf, Epilepsie, empfindliche Kopfhaut.

Außerdem können folgende Medikamente die Wirkung der Stimulation verändern: Neuroleptika, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Benzodiazepine, L-Dopa (Hesse, Werner et al. 2007).

1.3.3 Stimulationsparameter

Bei der tDCS können verschiedene Stimulationsparameter variiert werden. Diese sind: die Polarität, das Stimulationsgebiet, die -dauer und -intensität.

1.3.3.1 Polarität

Die tDCS ermöglicht sowohl eine anodale, als auch eine kathodale Stimulation. Die Art der Stimulation wird durch die Anordnung der zwei Elektroden bestimmt, zwischen welchen der Strom fließt. Durch Verschiebung des Ruhemembranpotentials kommt es bei der anodalen Stimulation zur Erregung und bei kathodaler Stimulation zur Hemmung von Neuronen am stimulierten Areal (Creutzfeldt, Fromm et al. 1962; Nitsche and Paulus 2000).

Bei der Positionierung der Referenzelektrode muss berücksichtigt werden, dass diese mit entsprechend entgegengesetzter Polarität stimuliert wird.

Häufig verwendete Positionen von Referenzelektroden sind: kontralateral supraorbital, kontralateraler M. deltoideus und Cz (Nitsche, Cohen et al. 2008). Der Vorteil einer extrazephalischen Positionierung liegt darin, dass keine unerwünschten Effekte an der Referenzelektrode auftreten können, jedoch führt

eine vergrößerte Distanz zu verminderten *After-effects* (Moliadze, Antal et al. 2010). Eine zu enge Positionierung der Elektroden ist jedoch ebenfalls nicht vorteilhaft, da der Strom über die Haut abfließen kann und somit weniger Strom in die Tiefe des Kortex gelangt (Miranda, Lomarev et al. 2006).

Wir haben für die anodale Stimulation des linken dlPFC die Anode auf F3 gewählt und die Kathode kontralateral supraorbital positioniert. Diese Elektrodenanordnung wurde zur Untersuchung präfrontaler Funktionen bisher am häufigsten angewandt und empfohlen (Nitsche, Cohen et al. 2008; Dockery, Hueckel-Weng et al. 2009; Fiori, Coccia et al. 2011).

Für die Ausbreitung des Stroms im Gehirn wurden Modelle mit verschiedenen gängigen Positionierungs-Designs kreiert (Miranda, Lomarev et al. 2006) und bei dem von uns verwendeten Design (Anode F3, Kathode kontralateral supraorbital) eine Stromdichte von 0.138 A/m^2 (bei 2 mA) am dlPFC gemessen (vgl. Abbildung 6).

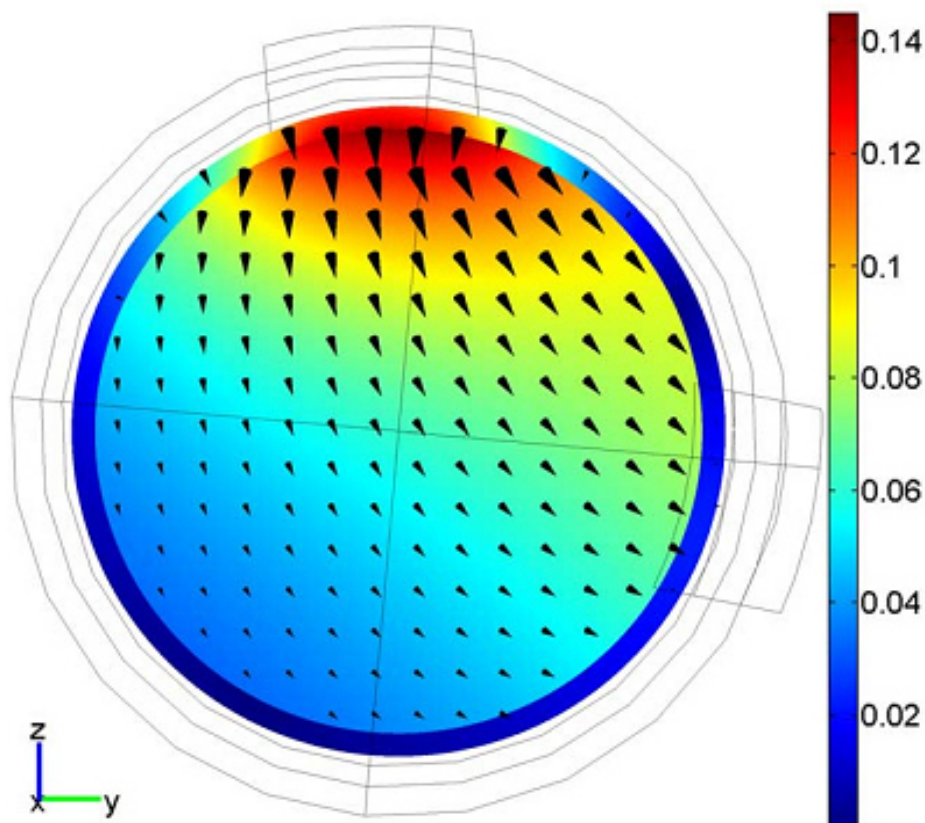


Abbildung 6: Stromstärken-Vektor bei transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS)
 Größe und Richtung des Stromstärken-Vektors im Gehirn bzw. auf der Haut im Sagittal-Schnitt $x=-35$ mm; Anode über dem linken dIPFC, Kathode über der rechten Augenbraue, $I=2$ mA. Die Stromstärke über dem dIPFC beträgt 0.138 A/m (Miranda, Lomarev et al. 2006).

1.3.3.2 Stimulationsort

In Abhängigkeit der Fragestellung können verschiedene kortikale Areale stimuliert werden. Die am häufigsten untersuchten Areale sind der Motorkortex M1, der dIPFC und der visuelle Kortex (Oz) (Nitsche, Cohen et al. 2008).

Bei Stimulation von M1, lassen sich durch die Ableitung motorevozierter Potentiale (MEP), die Auswirkung der Stimulation direkt darstellen (Nitsche and Paulus 2000). Dabei spiegelt die MEP Amplitude die Erregbarkeit der intrakortikalen interneuronalen Netzwerke wieder (Ziemann, Lonnecker et al. 1996). Zu diesem Zweck wird das in M1 repräsentierende Areal eines bestimmten Muskels, z.B. des abductor digiti minimi mithilfe von TMS identifiziert und dann mit DC stimuliert. Während der Stimulation werden MEPs abgeleitet. Durch Vergleiche der Amplituden der MEPs vor und während der

Stimulation lassen sich Änderungen der neuronalen Erregbarkeit bestimmen. Durch anodale Stimulation werden die MEPs größer, die Erregbarkeit des Kortex nimmt somit zu, und durch kathodale werden die MEPs kleiner, die Erregbarkeit nimmt ab (Quartarone, Morgante et al. 2004; Fregni, Boggio et al. 2006).

Durch Stimulation des visuellen Kortex lassen sich visuell evozierte Potenziale (VEPs) verändern (Accornero, Li Voti et al. 2007) und die Schwelle zur Auslösung von Phosphenen kann modelliert werden (Antal, Kincses et al. 2003).

Die Stimulation des linken dlPFC findet sich v.a. bei Studien zur Untersuchung von kognitiven Funktionen und bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen (vgl. Tabelle 1). Dieses Areal spielt eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von EF (vgl. 1.1). Durch anodale Stimulation kann z.B. die WM (Fregni, Boggio et al. 2005; Boggio, Ferrucci et al. 2006; Moliadze, Antal et al. 2010), *set-shifting* bei Depressiven (Boggio, Berman et al. 2007), und die Wortflüssigkeit verbessert werden (Iyer, Mattu et al. 2005). Außerdem führt es zu risikoscheuerem Verhalten (Fecteau, Knoch et al. 2007).

In der Studie von Boggio et al., 2007 wurden 26 Patienten mit Major Depression randomisiert mit anodaler tDCS am linken dlPFC, okzipitalen Kortex, oder *sham* stimuliert. Dabei konnte ausschließlich bei der Stimulation des linken dlPFC eine Steigerung der korrekten Antworten bei dem verwendeten Go/No-Go Task erzielt werden. Bemerkenswert war auch, dass sich dieser Effekt nur bei Stimuli mit positiven Emotionen zeigte (Boggio, Berman et al. 2007).

Auch zur Untersuchung von psychiatrischen Erkrankungen wird häufig der linke dlPFC stimuliert. Einige dieser Erkrankungen sind mit einer Hypoaktivität dieses Areals assoziiert (Sackeim, Greenberg et al. 1982). Die Kortexaktivität kann durch die tDCS gesteigert werden und so zu einer Linderung der Symptome führen. Bei Depressiven konnte eine Reduktion der Depressivität gezeigt (Nitsche, Cohen et al. 2008; Rigonatti, Boggio et al. 2008; Kalu, Sexton

et al. 2012; Snyder 2012) und bei Süchtigen ein vermindertes Verlangen nach dem Suchtstoff beobachtet werden (Boggio, Sultani et al. 2008; Fregni, Liguori et al. 2008; Fregni, Orsati et al. 2008).

1.3.3.3 Stimulationsdauer und Intensität

Bei den bisherigen Studiendesigns variiert die verwendete Stimulationsdauer zwischen 9 und 30 min und die Intensität zwischen 0,029 und 0,08 mA/cm² (Nitsche, Cohen et al. 2008).

Beim Motorkortex sind die Auswirkungen der Stimulationsdauer und Intensität weitgehend bekannt. Wird die Stimulationsdauer verlängert, oder die Intensität erhöht, führt dies zu einem länger andauernden und stärkeren Effekt (Nitsche and Paulus 2000). Da durch höhere Stromstärke Schmerzen durch Reizung der Kopfhaut entstehen, sollte, die Steigerung der Stimulationsdauer einer erhöhten Intensität vorgezogen werden, um stärkere Effekte zu erzielen (Nitsche, Cohen et al. 2008). Ab einer Stimulationsdauer von 9-13 min halten die Effekte für bis zu einer Stunde an (vgl. Abbildung 3).

Um Kumulativ-Effekte zu vermeiden wird vor erneuter Stimulation ein stimulationsfreies Intervall von 48 Stunden bis zu einer Woche empfohlen (Nitsche, Cohen et al. 2008).

Bei der *sham* Stimulation wird der Strom rampenförmig auf die maximal verwendete Stromstärke erhöht, dann für eine Dauer von 1/30 der *verum* Stimulationszeit stimuliert und anschließend wieder ausgeschlichen. Diese Kontrollbedingung wird in der Mehrzahl der *sham* kontrollierten tDCS Studien verwendet, da sie von ungeübten Probanden nicht von der *verum* Bedingung unterschieden werden kann (Ambrus, Al-Moyed et al. 2012).

1.4 Stimulations-Studien zu Exekutiven Funktionen

Tabelle 1: Stimulations-Studien zu Exekutiven Funktionen

Linker dorsolateraler Präfrontaler Kortex (LdIPFC); rechter dorsolateraler Präfrontaler Kortex (RdIPFC); transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS); repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS); anodale Stimulaiton (A); kathodale Stimulation (C); sham Stimulation (S); Wisconsin Card Sorting Test (WSCT); Trail Making Test B (TMT-B)

Studie	Stimulationsart	Elektrodenposition	Stimulationsdauer	Stromstärke	Effekte
(Berpohl, Fregni et al. 2005)	rTMS	LdIPFC, RdIPFC	10 min	1 Hz	Verbesserung eines affective Go/No-Go task (set shifting) bei Gesunden bei Stimulation des LdIPFC
(Berpohl, Fregni et al. 2006)	rTMS	LdIPFC, RdIPFC Mesial okzipitaler Kortex	10 min	1 Hz	Nach Einzelsitzung TMS bei Depressiven signifikante Verbesserung von affektivem Go/No-Go Task bei Stimulation des rechten DLPFC und Rückgang der Depressivität
(Boggio, Bermpohl et al. 2007)	tDCS A/S	LdIPFC Okzipitaler Kortex	20 min (10 d)	0,057 mA/cm ²	Anodale Stimulation führt bei Depressiven zu mehr korrekten Antworten bei Go/No-Go Task
(Boggio, Rocha et al. 2008)	tDCS A/S	Linker temporaler Kortex	8 min	2 mA	Geschlechtsabhängige Veränderung bei Go/No-Go Task: bei Frauen führt die Stimulation zu weniger Fehlern bei traurigen

Studie	Stimulationsart	Elektrodenposition	Stimulationsdauer	Stromstärke	Effekte
(Cerruti and Schlaug 2009)	tDCS	LdIPFC	20 min	1 mA	Gesichtern; Männer machen bei traurigen Gesichtern bei anodaler Stimulation mehr Fehler, als bei sham Stimulation. Signifikante Verbesserung des remote associates test nur bei anodaler Stimulation nicht bei sham oder kathodal
(Dockery, Hueckel-Weng et al. 2009)	tDCS A/C/S	LdIPFC	15 min	1 mA	Exekutive Funktionen (Tower of London Test) werden verbessert durch kathodaler tDCS, während der Konsolidierungsphase oder anodaler tDCS am Ende der Trainingsphase
(Gaudeau-Bosma, Moulrier et al. 2012)	rTMS	LdIPFC	10 sessions; 1 session a day; frequency = 10 Hz; intensity = 110% of motor threshold		Keine Änderungen im n-back task , keine Änderungen bei der Stimmung
(Hsu, Tseng et al. 2011)	tDCS A/C	M1, prä-SMA	10 min	1,5 mA	Anodale tDCS verbessert Inhibitionskontrolle (Stop-signal-task)
(Huang, Su et al. 2004)	rTMS	LdIPFC	20 min	5 Hz	Kein Unterschied zwischen aktiv und sham Stimulation bei Gesunden

Studie	Stimulationsart	Elektrodenposition	Stimulationsdauer	Stromstärke	Effekte
(Huang, Luo et al. 2012)	rTMS		2 W		im Go/No-Go Task Verum Gruppe hat schnellere Reduktionsraten im HAMD-17 und ist besser im WSCT und TMT im Vergleich zur sham-Gruppe bei depressiven Probanden
(Javadi and Walsh 2012)	tDCS A/C/S	LdIPFC	20 min	1 mA	Anodale Stimulation führt zu einer Verbesserung der Merkfähigkeit von Wörtern
(Kang, Baek et al. 2009)	tDCS, A/S	LdIPFC	20 min	2 mA	Bei Gesunden keine Verbesserung des Go/No-Go task, jedoch niedrigere Fehlerrate bei Schlaganfallpatienten
(Leite, Carvalho et al. 2011)	tDCS A/C/S	M1, dIPFC	15 min	1 mA	Anodale tDCS verbessert kognitiven und motorischen set shifting task, kathodal verschlechtert diesen
(Loo, Sachdev et al. 2010)	tDCS A/S	LdIPFC	20 min	1 mA	Kein Unterscheid zur sham Gruppe bei der Depressivität und auch keine signifikanten Veränderungen der exekutive Funktionen

Studie	Stimulationsart	Elektrodenposition	Stimulationsdauer	Stromstärke	Effekte
(Mitrach, Thunker et al. 2010)	rTMS	LdIPFC	10 000 Stimuli in 2 Wochen	10 Hz	(u.a. TMT) bei Depressiven Die kognitive Leistung von Schizophrenen wird durch rTMS nicht verschlechtert (WSCT, TMT-B)
(Moser, Jorge et al. 2002)	rTMS	Linker medial frontaler Gyrus	20x 2 Sek.	20 Hz	Kognitive Flexibilität und TMT-B werden bei depressiven verbessert
(van den Heuvel, Van Gorsel et al. 2011)	rTMS	LdIPFC	20 min	1 Hz	Exekutive Funktionen werden durch TMS verschlechtert (Tower of London task)
(Wagner, Rihs et al. 2006)	rTMS	LdIPFC	40 x 2 Sek.	20 Hz	Keine Verbesserung der exekutiven Funktionen bei gesunden Probanden (WCST, Stroop-Interference)
(Wolkenstein and Plewnia 2012)	tDCS	LdIPFC	20 min	1mA	Bei Gesunden und Depressiven Verbesserung der kognitiven Kontrolle

1.5 Hypothese

Durch anodale Stimulation des linken dlPFC mit tDCS lassen sich Daueraufmerksamkeit, Reaktionsinhibition und kognitive Flexibilität verändern.

Bei allen Zielparametern kommt es zu einer erniedrigten Fehleranzahl bzw. schnelleren Reaktion der Probanden. Die größten Veränderungen werden bei den anspruchsvolleren Level 2 und 3 zu sehen sein.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um ein doppelverblindete, randomisierte cross-over Studie mit $n=50$. Jeder Proband wurde in zwei Sitzungen einmal *sham* und einmal *verum* stimuliert. Der Abstand zwischen den Sitzungen betrug zwei Tage. Die Reihenfolge der Stimulation erfolgte balanciert randomisiert.

2.2 Ethikvotum

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen begutachtet. Es bestanden keine Einwände gegen die Durchführung.

2.3 Probanden

Die Probanden wurden durch Aushänge auf dem Campus der Universität Tübingen von November 2010 bis August 2011 rekrutiert. Zusätzlich meldeten sich Studenten der Universität Tübingen auf ein Rundschreiben, das auf die Studie hinwies. Aushänge sowie Emails enthielten Informationen über Ein- und Ausschlusskriterien, den Ablauf sowie das Ziel der Studie.

Nach Kontaktaufnahme via Email wurden die Probanden von mir telefonisch kontaktiert, um offene Fragen zu klären und die Termine zu vereinbaren. Alle Probanden haben schriftlich zugestimmt, an dem Versuch teilzunehmen. Sie wurden darauf hingewiesen, jederzeit den Versuch abbrechen zu können. Die Aufwandsentschädigung betrug 20 Euro.

Die Probanden wurden gebeten, am Tag der Studie ausgeruht zu sein, keinen Alkohol oder sonstige Drogen konsumiert zu haben, eine Stunde vorher nicht mehr zu rauchen und keinen Kaffee oder andere Substanzen einzunehmen, die die Aufmerksamkeit beeinflussen könnten.

2.3.1 Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 Jahren
- Normales Sehvermögen (Selbstauskunft)
- Rechtshändigkeit (Edinburgh Handedness Inventory über 40 Punkten)

- Psychisches und körperliches Wohlbefinden nach der Symptom-Checkliste 90 (SCL 90)

2.3.2 Ausschlusskriterien

- vorangegangene oder bestehende psychische Erkrankungen
- vorangegangene oder bestehende hirnorganischen Erkrankungen wie zum Beispiel Epilepsie, Schlaganfall oder Hirntumoren
- Herzschrittmacher
- Metallfremdkörper im Kopfbereich
- Schwangerschaft

2.4 Neurophysiologische Tests

2.4.1 SCL-90

Der SCL-90 (Derogatis, Lipman et al. 1973) ist ein international gebräuchlicher Selbstbeurteilungsbogen. Er erfasst körperliche und psychische Symptome der letzten sieben Tage. Der Fragebogen besteht aus 90 Items. Diese lassen sich zu folgenden Untergruppen zuordnen:

- Somatisierung
- Zwanghaftigkeit
- Unsicherheit im Sozialkontakt
- Depressivität
- Ängstlichkeit
- Aggressivität
- phobische Angst
- paranoides Denken
- Psychotizismus

Der Proband beantwortet die Fragen auf einer Likertskala von eins („überhaupt nicht“) bis fünf („sehr stark“).

2.4.2 PANAS

Beim *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS) handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsbogen zur Erfassung der momentanen Stimmung (Watson, Clark et al. 1988). Er enthält zehn positive und zehn negative Items. Der Proband gibt die Intensität des jeweiligen Adjektivs bezogen auf seine aktuelle Stimmung auf einer 5-Punkte-Skala von „ganz wenig oder gar nicht“ bis „äußerst“ an.

Die positiven Items sind:

- interessiert
- erregt
- stark
- begeistert
- stolz
- wach
- inspiriert
- entschlossen
- aktiv
- aufmerksam

Die negativen Items sind:

- bekümmert
- beunruhigt
- schuldig
- erschreckt
- feindselig
- reizbar
- schamvoll
- nervös
- ängstlich
- verängstigt

Der Stimmung der Probanden wurde anhand des PANAS insgesamt vier Mal erhoben; vor und nach der ersten Stimulation sowie, vor und nach der zweiten Stimulation.

2.4.3 Edinburgh Handedness Inventory

Zur Bestimmung der Händigkeit wurde der *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield 1971) eingesetzt. Dies ist ein Fragebogen mit zehn Items, wobei jedes Item eine Tätigkeit beschreibt, wie z.B. „schreiben“, „einen Löffel benutzen“, „eine Schachtel öffnen“. Der Proband gibt an mit welcher Hand er die jeweilige Tätigkeit ausführt. Wenn bei einer Tätigkeit die Präferenz so groß ist, dass er nur die jeweilige Hand benutzt, wird dies durch zwei Kreuze gekennzeichnet, gibt es keine Präferenz, wird bei beiden Händen ein Kreuz gesetzt werden. Die Auswertung erfolgt durch Addition der Kreuze, getrennt für beide Hände. Die Anzahl der Kreuze für die linke Hand werden von der Anzahl der Kreuze der rechten Hand subtrahiert. Nun wird dieses Ergebnis durch der Gesamtanzahl der gesetzten Kreuze dividiert und das Ergebnis mit 100 multipliziert. Werte über 40 Punkten werden als Rechtshändigkeit interpretiert.

2.5 Parametric Go/No-Go Test

Der PGNG ist ein Go/NoGo Task, bei dem auf Zielbuchstaben, die am Computerbildschirm dargeboten werden, reagiert werden muss. In drei Level mit unterschiedlichen Schwierigkeitsstufen werden Daueraufmerksamkeit, Reaktionsinhibition und kognitive Flexibilität gemessen.

Der Test enthält so genannte statische Stimuli, die konstant bleiben, und *context-based* GNG Level, also solche die eine Änderungsregel enthalten. Er weist eine hohe Test-retest Reliabilität auf, $r=0,71$ (Langenecker, Zubieta et al. 2007).

Durch die verschiedenen Schwierigkeitsstufen ist der Test auch sehr gut für gesunde Probanden geeignet.

Bei dem Task erscheinen Buchstaben von a-z auf dem Bildschirm. Die Buchstaben sind schwarz, Schriftart *Times* in Schriftgröße 40. Sie erscheinen vor einem weißen Bildschirm. Jeder Buchstabe ist für 500 ms zu sehen danach erscheint sofort der nächste Buchstabe. Der Proband soll so schnell wie möglich die Taste „N“ drücken wenn, ein Zielbuchstabe angezeigt wird.

Der Task ist in sechs Sequenzen und drei Level aufgeteilt. Jedes Level wird zweimal getestet, und zwar in der Reihenfolge 1-2-3-1-3-2. Der Test dauert ungefähr 23 Minuten. Es werden insgesamt 1846 Buchstaben dargeboten (vgl. Tabelle 2).

In Level 1 sind die Zielbuchstaben „x“, „y“ und „z“. Dazwischen erscheinen abwechselnd andere Buchstaben.

Dieses Level ist ein reines *Go-Level*. Es trainiert den Stimulus unabhängig vom Kontext und schafft so die Bereitschaft, auf diesen Stimulus zu reagieren, ohne auf den Kontext zu achten. Es misst Daueraufmerksamkeit und Reaktionsvermögen (Langenecker, Zubieta et al. 2007). Ausgewertet wird die Reaktionszeit (RTT) und die korrekten Antworten in Prozent (PCTT).

In Level 2 wird der Proband aufgefordert nur noch bei „x“ und „y“ zu drücken und nur wenn dieser Buchstabe nicht zuletzt Zielbuchstabe war. Wenn also z.B. „x“ erscheint soll gedrückt werden. Dann darf als nächstes nur auf den Buchstaben „y“ reagiert werden. „z“ kommt in diesem Level nicht vor. Dieses Level ist deutlich schwerer als das vorhergehende Level. Hier muss sich der Proband merken, welcher Buchstabe zuletzt erschienen ist und zusätzlich muss die Reaktion auf andere Buchstaben unterdrückt werden. Der Regelwechsel erfolgt durch den letzten Buchstaben, also Kontext basiert.

In Level 2 wird die RTT, PCTT und percentage correct inhibition trials (PCIT), also die Prozentzahl an korrekt unterdrückten Zielbuchstaben, erhoben. Mit der RTT wird der komplexe Arbeitsgedächtnisload (*complex processing speed*), mit PCTT die Daueraufmerksamkeit und die kognitive Flexibilität und mit PCIT die Reaktionsinhibition (*Response inhibition*) erhoben. Die Genauigkeit und die Inhibitionskontrolle des 2. Levels korrelieren mit dem Trail Making Test B (Langenecker, Zubieta et al. 2007).

In Level 3 soll der Proband wieder auf alle Zielbuchstaben: „x“ „y“ und „z“ reagieren, aber nur wenn sie nicht aufeinander folgen. Wenn also „x“ auf dem Bildschirm erscheint darf als nächstes nur bei „y“ oder „z“ gedrückt werden. Kommt dann ein „y“, darf darauf nur bei „x“ und „z“ gedrückt werden (vgl. Abbildung 7).

In diesem Level werden dieselben Parameter wie in Level 2 erhoben, also RTT, PCTT, PCIT. Jedoch ist dieses Level anspruchsvoller, da es nun wieder drei Zielbuchstaben gibt. Damit ist die Möglichkeit, den nächsten Buchstaben vorauszuahnen vermindert. Dieses Level korreliert mit dem *Wisconsin Cart Sorting Test* (Langenecker, Zubieta et al. 2007).

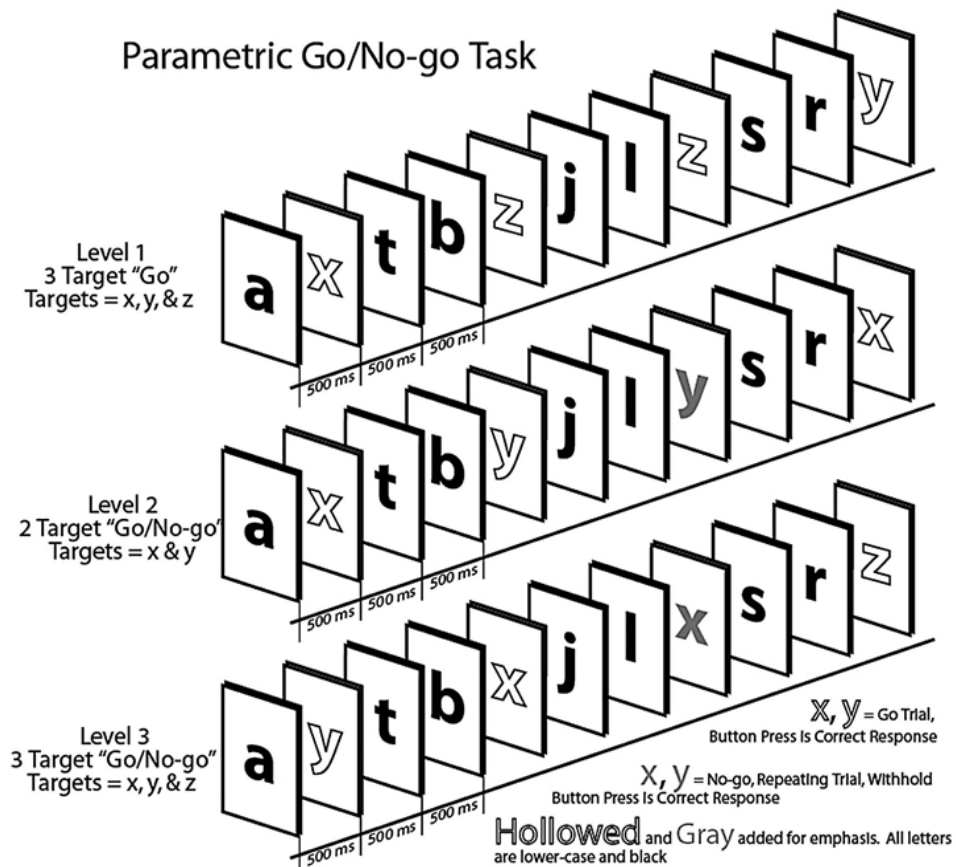


Figure 1. Illustration of the three difficulty levels of the Parametric Go/No-Go Task (PGNG).

Abbildung 7: Go/No-Go Task (Langenecker, Zubieta et al. 2007)
Verteilung der dargebotenen Buchstaben bzw. Go und NoGo Stimuli für jedes Level

Tabelle 2: PGNG Anzahl der Stimuli

Parametrischer Go/No-Go Test (PGNG); Anzahl der Go und No-Go Stimuli aufgesplittet in die tatsächlich präsentierten Zielbuchstaben „x“, „y“, „z“

Level	Buchstaben insg.	Zielbuchstaben insg.	Go x	Go y	Go z	No Go insg.	NoGo x	NoGo y	NoGo z
1	252	39	11	13	15	0	0	0	0
2	334	66	33	33		14	7	7	0
3	337	65	21	23	21	14	3	5	6

2.6 Geräte und Materialliste:

2.6.1 DC Stimulator

Für die Stimulation haben wir den *DC-Stimulator®* der *neuroConn GmbH*, Illmenau verwendet (vgl. Abbildung 4). Dieser Stimulator ist eine mikroprozessorgesteuerte Konstantstromquelle mit hohem Sicherheitsstandard. Das Gerät ist CE zertifiziert und überwacht kontinuierlich die Elektrodenimpedanz.

2.6.2 Sonstiges

Zwei Elektroden, vom Hersteller geliefert, jeweils 35cm², mit blauem bzw. rotem Schwammüberzug; zwei Klettbander zur zusätzlichen Fixierung der Elektroden; EEG Hauben, 10-20-System, in den Größen 52, 54, 56;

NaCl-Lösung, 0,9%; *Fresenius* Spüllösung *Plastipur* zur Befeuchtung des Schwammüberzuges der Elektroden, um die Leitfähigkeit zu gewährleisten; Maßband;

Computer: HP *Compaq dc7600 CMT Baselimit*;

Microsoft Office Excel zur Auswertung der Daten;

SPSS für *Windows* Version 19 für die statistische Auswertung

2.7 Elektrodenpositionierung

Die Position der Elektroden wurden mithilfe des EEG 10/20-System (Jasper 1958) individuell ermittelt. Dieses System ermöglicht es auch bei unterschiedlicher Schädelform und -größe, definierte Punkte der Schädeloberfläche zu bestimmen.

In dieser Studie wurde der Punkt F3 (vgl. Abbildung 8) bestimmt. Dieser repräsentiert BA 8/9 und damit den dlPFC. Die Vorgehensweise zur Detektion des dlPFC wird wegen ihrer einfachen Handhabung und dem zuverlässigen Auffinden des zu stimulierenden Areals für die Stimulation empfohlen (Herwig, Satrapi et al. 2003).

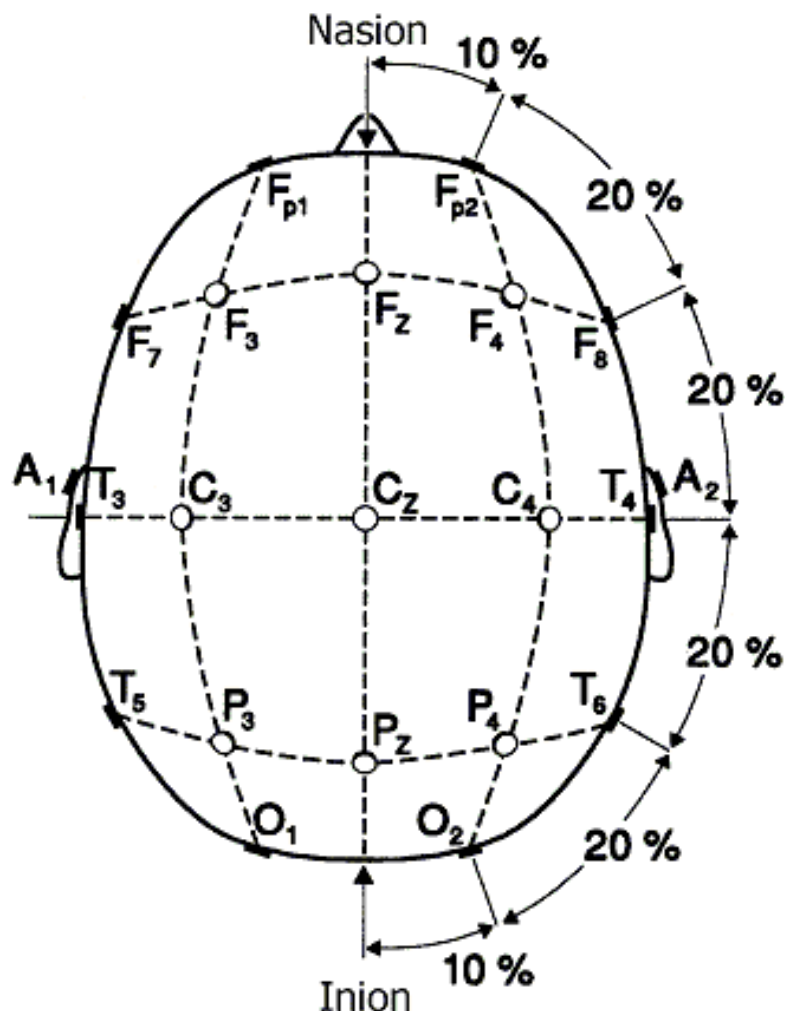


Abbildung 8: EEG, 10/20 System

Mithilfe der Referenzpunkte Nasion, Inion und der Tragi (A1, A2) lassen sich definierte Referenzpunkte des Schädels auffinden (Jasper 1958).

2.8 Ablauf eine tDCS Stimulation

In einem doppelblinden, randomisierten cross-over Design, wurden gesunde Probanden (n=50) in zwei Sitzungen mit anodaler tDCS (20min, 1mA) des dlPFC (EEG 10/20: F3), bzw. einer *sham* Stimulation, stimuliert (vgl. Abbildung 9). Die Zuordnung zur tDCS oder *sham* Stimulation erfolgte randomisiert doppelblind. Dies wurde durch Listen realisiert, die jedem Probanden zwei Ziffernfolgen zuteilten, dabei codierte eine die *sham* und die andere die *verum* Stimulation. Jeder Proband erhielt unterschiedliche Zahlencodes. Die Zuteilung wurde erst nach Abschluss der Studie aufgelöst und von einem Unbeteiligten erstellt.

Bei der *verum* Stimulation wurde 20min mit 1mA stimuliert, wobei am Anfang der Strom über 5 Sek. gesteigert und am Ende über 5 Sek. ausgeschlichen wurde.

Bei der Scheinstimulation wurde der Gleichstrom über 5 Sek. auf die Maximalstärke von 1mA gesteigert, dann für 40 Sek. bei 1mA belassen und anschließend wieder über 5 Sek. ausgeschlichen. Die restliche Zeit erfolgte alle 400-500ms eine Impedanzprüfung mit 110-150 μ A. Dies wurde, wie bei der *verum* Stimulation als Jucken oder Brennen empfunden. Die sichere Unterscheidung zwischen *sham* und *verum* war für die Probanden nicht möglich.

Nach 5 min *verum* bzw. *sham* Stimulation begann die Durchführung des PGNG, welche unter Nutzung der Nacheffekte der tDCS über das Ende der 20-minütigen Stimulation hinausging.

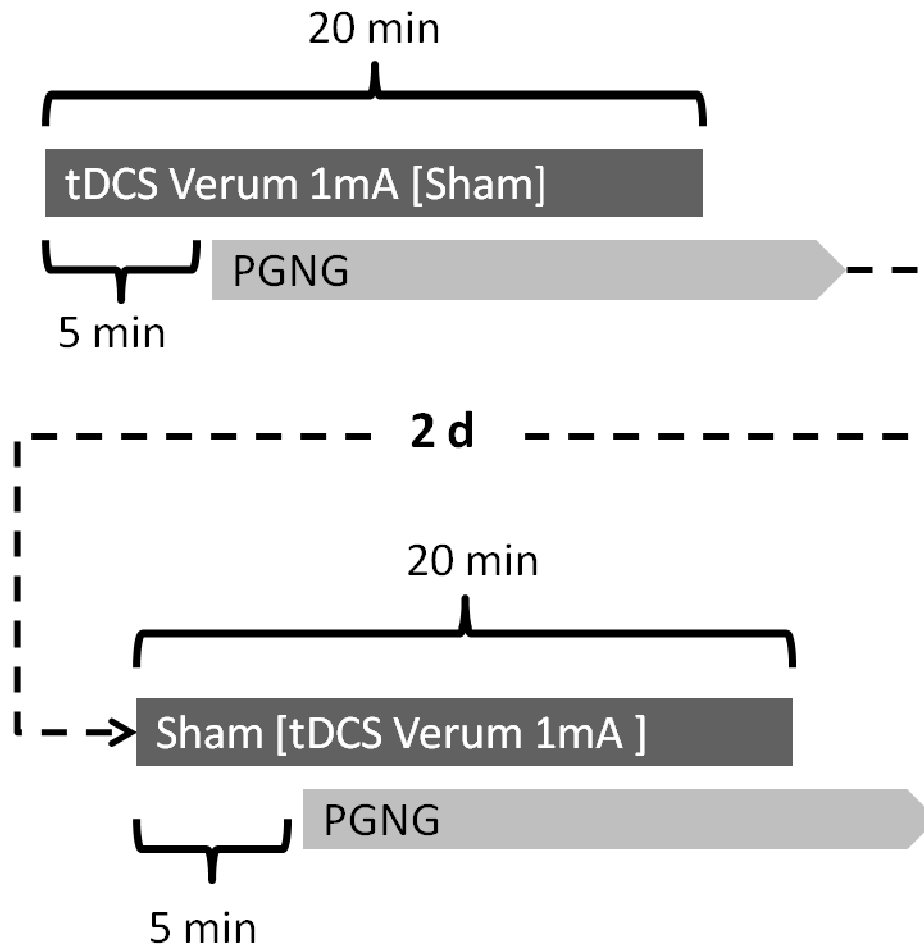


Abbildung 9: Ablauf der Stimulation

Im Abstand von 2 Tagen wurden die Probanden einmal *sham* und einmal *verum* stimuliert. Dies wurde doppelverblindet randomisiert zugeteilt. Der parametrische *Go/No-Go* Task (PGNG) wurde nach 5 min Stimulation gestartet.

Nach schriftlicher Aufklärung und Zustimmung zur Teilnahme wurden folgende neuropsychologischen Tests erhoben: SCL 90 (Derogatis, Lipman et al. 1973), Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971), PANAS (Watson, Clark et al. 1988) (vor und nach jeder Stimulation).

Im Anschluss folgte die Stimulation.

Beim zweiten Termin wurden nur die Stimulation, PGNG und der PANAS durchgeführt.

Tabelle 3: Ablauf der Testung, 1. Termin

1. Termin
Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien
Aufklärung
Schriftliche Zustimmung zur Studie
Edinburgh Handedness Inventory
SCL 90
PANAS
tDCS <i>sham/verum</i>
PGNG
PANAS

Tabelle 4: Ablauf der Testung, 2. Termin, zwei Tage nach dem ersten Termin

2. Termin
Abfrage von Nebenwirkungen
PANAS
tDCS <i>verum/sham</i>
PGNG
PANAS

Bei der Stimulation saß der Proband auf einem bequemen Bürostuhl 60 cm vom Computerbildschirm entfernt (vgl. Abbildung 11). Eine EEG Haube wurde aufgesetzt, die zwei Elektroden wurden mithilfe des 10/20 Systems positioniert und mit einem Klettband fixiert, die Anode auf F3, die Kathode kontralateral supraorbital. Dieses Vorgehen zur Identifizierung des dlPFC wird in vielen tDCS Studien so angewandt (Fregni, Boggio et al. 2005; Jo, Kim et al. 2009) und ist ausreichend genau (Herwig, Satrapi et al. 2003). Die Elektroden waren zuvor in 0,9%iger NaCl Lösung getränkt worden. Es wurde darauf geachtet, dass die Elektroden möglichst viel Kontaktfläche zur Kopfhaut hatten.

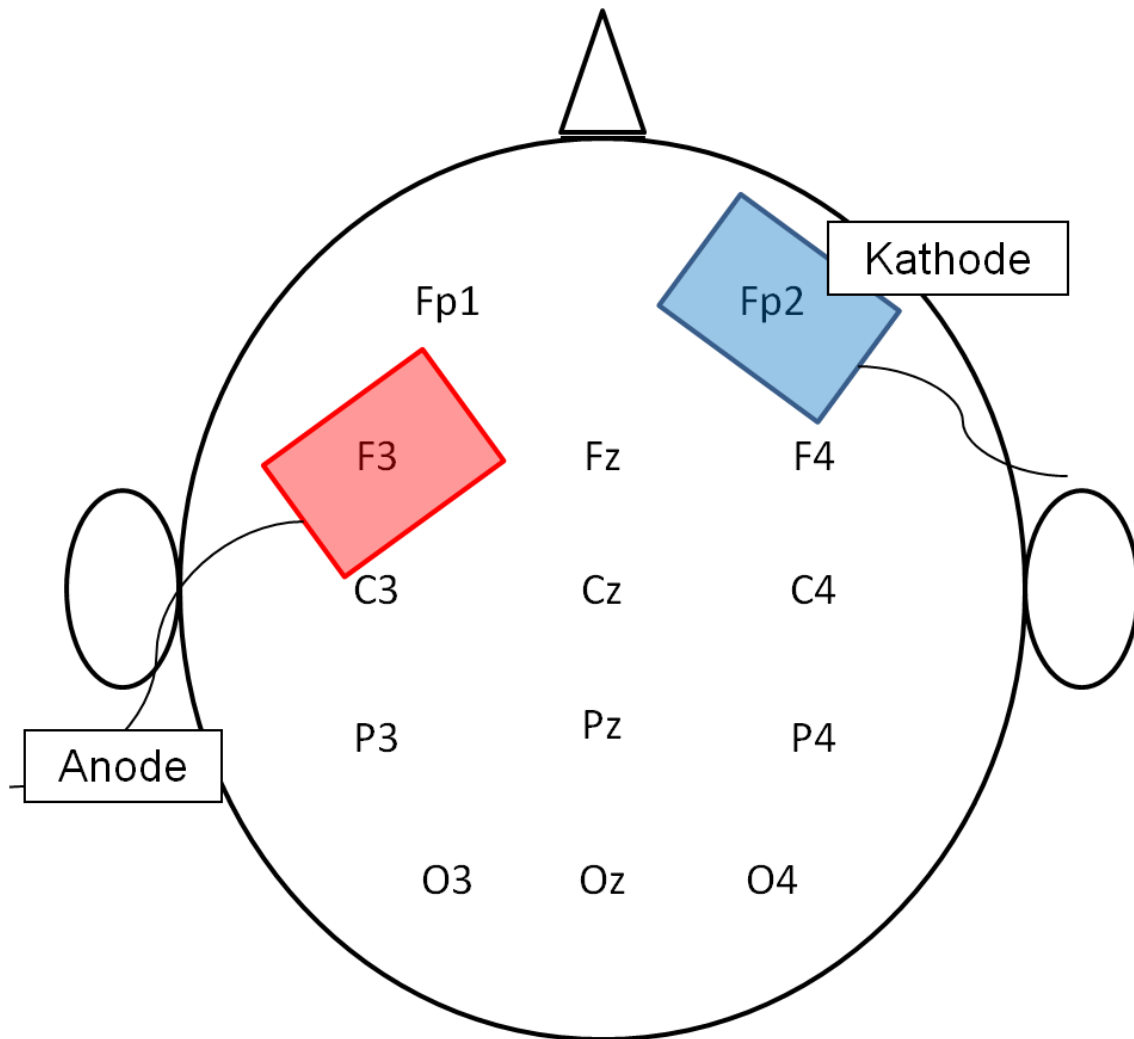


Abbildung 10: Elektrodenposition

Die Anode wurde auf F3 (linker dlPFC) und die Kathode auf Fp2 (rechts, supraorbital) positioniert.

Der Proband wurde aufgefordert sich zu entspannen und nicht mehr zu sprechen. Dann startete die Stimulation, bzw. die Scheinstimulation. Die meisten Probanden gaben hinterher an, etwas von der Stimulation wahrzunehmen, z.B. ein Kribbeln. Dies war sowohl bei der *verum* als auch bei der *sham* Stimulation der Fall.

Nun folgte eine fünf minütige Pause, in der der Proband einfach still sitzen sollte. Diese Pause wurde eingeführt, um sicher zu stellen, dass die Stimulation bei Beginn des PGNG ihre Wirkung schon erreicht hat, und die Probanden durch eventuelles Hautkribbeln nicht abgelenkt werden.

Nach 5 min wurde der PGNG gestartet und der Proband aufgefordert, die Anweisungen zu lesen, den Zeigefinger der rechten Hand auf die Taste „N“ zu legen und mit dem PGNG zu beginnen.

Es sollte so schnell wie möglich reagiert werden. Bei Verständnisschwierigkeiten hatte der Proband die Möglichkeit Rücksprache mit dem Versuchsleiter zu halten.

Der PGNG bestand aus sechs Sequenzen. Kurz vor jeder Sequenz erschien auf dem Bildschirm in Text-Form die jeweilige Anleitung. Der Versuchsleiter saß schräg hinter dem Probanden und bestärkte diesen nach korrekter Reaktion auf die ersten drei Buchstaben. Bei Verständnisschwierigkeiten wurde der Task erneut erklärt.

Zu Beginn des PGNG war es häufig notwendig die Versuchsperson erneut zu instruieren, bzw. ihr Antwortverhalten zu korrigieren. Dieses Vorgehen entspricht den Regeln der Testdurchführung von Langenecker et al. (Langenecker, Zubieta et al. 2007).

Die zweite Stimulation fand zwei Tage nach der ersten Stimulation statt, bei einem Proband aus technischen Gründen nach 14 Tagen.



Abbildung 11: Versuchsanordnung

Der Proband sitzt vor einem Computer, mit dem rechten Zeigefinger auf der Taste „N“. Er trägt eine EEG-Haube, welche die Elektroden zusätzlich fixiert. Auf dem Bildschirm erscheint ein Zielbuchstabe.

2.9 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogrammes *SPSS* für *Windows* Version 19.

Um die Interaktion der Stimulation auf die Reaktionszeit und die korrekten Antworten der Probanden im PGNG zu beurteilen, wurden die Daten mit einer 2 (Stimulation:sham/verum) x3 (Level 1,2,3) repeated-measure ANOVA ausgewertet.

Zur Auswertung der Reaktionsinhibition wurde eine 2 (Stimulation:sham/verum) x3 (Level 2,3) repeated-measure ANOVA verwendet.

Der PANAS wurde mithilfe eines T-Testes ausgewertet.

Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

Die Stimulation wurde von den Versuchspersonen gut vertragen. Es wurden keine gravierenden unerwünschter Nebenwirkungen berichtet. Keiner der Teilnehmer hat die Studie abgebrochen.

Die meisten Probanden gaben an, ein Kribbeln während der Stimulation zu verspüren. Dieses wurde aber nicht als schmerzhaft beschrieben und ließ im Verlaufe der Simulation nach. Zwei der Probanden berichteten, nach der ersten Stimulation Kopfschmerzen gehabt zu haben. Dies konnte aber nicht sicher auf die Stimulation zurückgeführt werden; bei beiden handelte es sich dabei um die verum Stimulation.

3.1 Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus insgesamt 50 Probanden, 27 Männer und 23 Frauen. Die Versuchsteilnehmer waren zur Zeit der Messung zwischen 19 und 56 Jahre alt, Mittelwert 26,14, SA \pm 7,64 Jahre.

47 hatten einen Hochschulabschluss, drei einen Realschulabschluss. Medikamente wurden von 13 eingenommen. Dabei handelte es sich bei neun Probanden um hormonelle Kontrazeptiva sonstige Medikamente: Bisoprolol, Fernoston, L-Thyroxin. Drei Personen gaben gesundheitliche Probleme an: Hashimoto Thyreoiditis, Hypertonie, Tic.

42 waren Nichtraucher, acht rauchten zwischen 1-15 Zigaretten pro Tag.

Alle Probanden fühlten sich zum Zeitpunkt der Messung ausgeruht und leistungsfähig. Der Mittelwert des Edinburgh Handness Inventory (vgl. 2.4.3) betrug 87,08 (SA \pm 16,247).

3.2 PGNG

Mithilfe des PGNG wurden folgende Parameter erhoben: Reaktionsgeschwindigkeit (RTT), prozentueller Anteil der korrekten reagierten Stimuli (PCTT), prozentueller Anteil der korrekt inhibierten Stimuli PCIT (vgl. 2.5).

Die ANOVA zeigt keinen Haupteffekt ‚condition_{SHAM/VERUM}‘ bei Reaktionszeit (RTT; $F_{1,49}$: 0,38, $p=0,54$), korrekter Response (PCTT; $F_{1,49}$: 1,98; $p=0,17$),

korrekter Inhibition (PCIT; $F_{1,49}$; $p=0,53$) und keine signifikante Interaktion ($condition_{SHAM/VERUM} \times level_{1/2/3}$).

Wie erwartet nimmt die Reaktionszeit mit zunehmender Schwierigkeit signifikant zu (vgl. Tabelle 5).

Die korrekten Antworten und die korrekt inhibierten Antworten nehmen signifikant ab (vgl. Tabelle 6 und Tabelle 7).

Es treten keine signifikanten Effekt der Stimulation auf die Stimmung des Probanden auf (PANAS; $condition_{SHAM/VERUM}$; $F_{1,45}:0,23$; $p=0.63$).

3.2.1 Reaktionszeit

Die Reaktionszeit wurde in einer 2 (Stimulation) x 3 (Level) reapeated measure ANOVA analysiert.

Die ANOVA zeigt keinen Haupteffekt, $condition_{SHAM/VERUM}$ bei Reaktionszeit (RTT; $F_{1,49}$: 0,38, $p=0,54$).

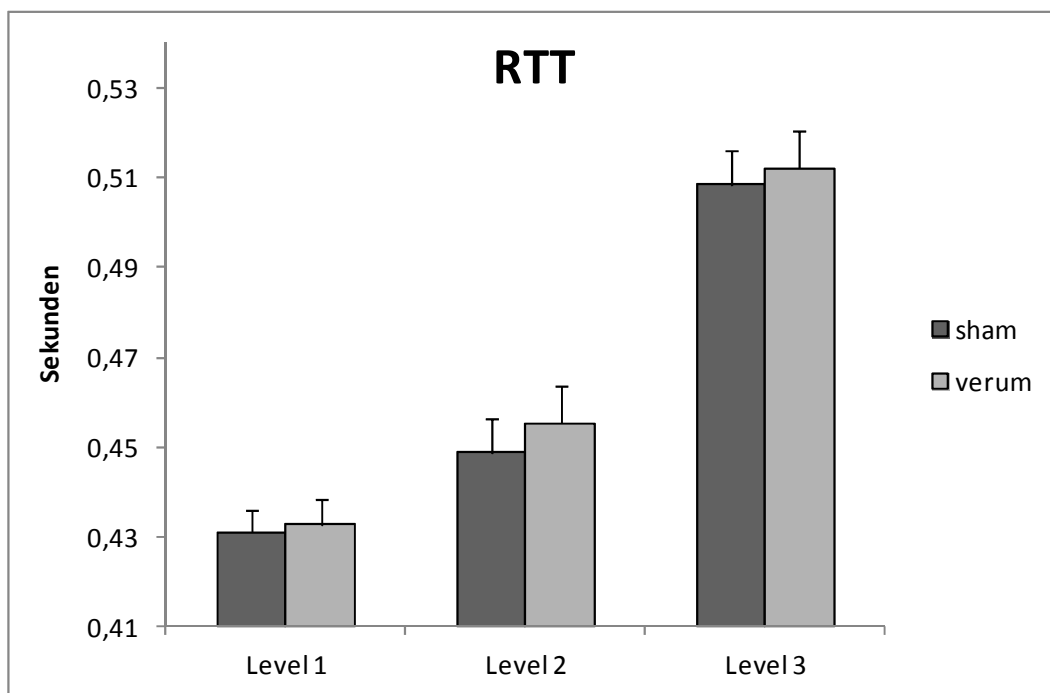


Abbildung 12: Reaktionsgeschwindigkeit mit *sham* und *verum* Stimulation
Mittelwerte der Reaktionszeit (RTT) in Sekunden in Level 1, 2 und 3 des parametrischen Go/No-Go Task (PGNG); Vergleich sham mit verum Stimulation; keine signifikanten Unterschiede.

RTT ist definiert als reaction time to target, also die durchschnittliche Zeit, die der Proband nach Erscheinen eines Zielbuchstabens bis zu seiner Reaktion, dem Tastendruck braucht. Dieser Wert wird in allen Level erhoben. Mit jedem Level werden die Probanden signifikant langsamer (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Differenz der Reaktionszeit (RTT) der einzelnen Level des Parametric Go/No-Go Task.

Signifikante Interaktion von RTT zu Level: In Level 1 geringere RTT als Level 2, als in Level 3

	Gepaarte Differenzen		Sig. (2-seitig)
	Mittelwert in Sek.	Standardabweichung	
RTT_Level 1 - RTT_Level 2	-0,0201	0,0309	0,000
RTT_Level 2 - RTT_Level 3	-0,0582	0,0328	0,000
RTT_Level 1 - RTT_Level 3	-0,0783	0,0298	0,000

3.2.2 Daueraufmerksamkeit, kognitive Flexibilität

Die ANOVA zeigt keinen Haupteffekt ‚condition_{SHAM/VERUM}‘ bei korrekter Response (PCTT; $F_{1,49}$: 1,98; $p=0,17$) (vgl. Abbildung 13).

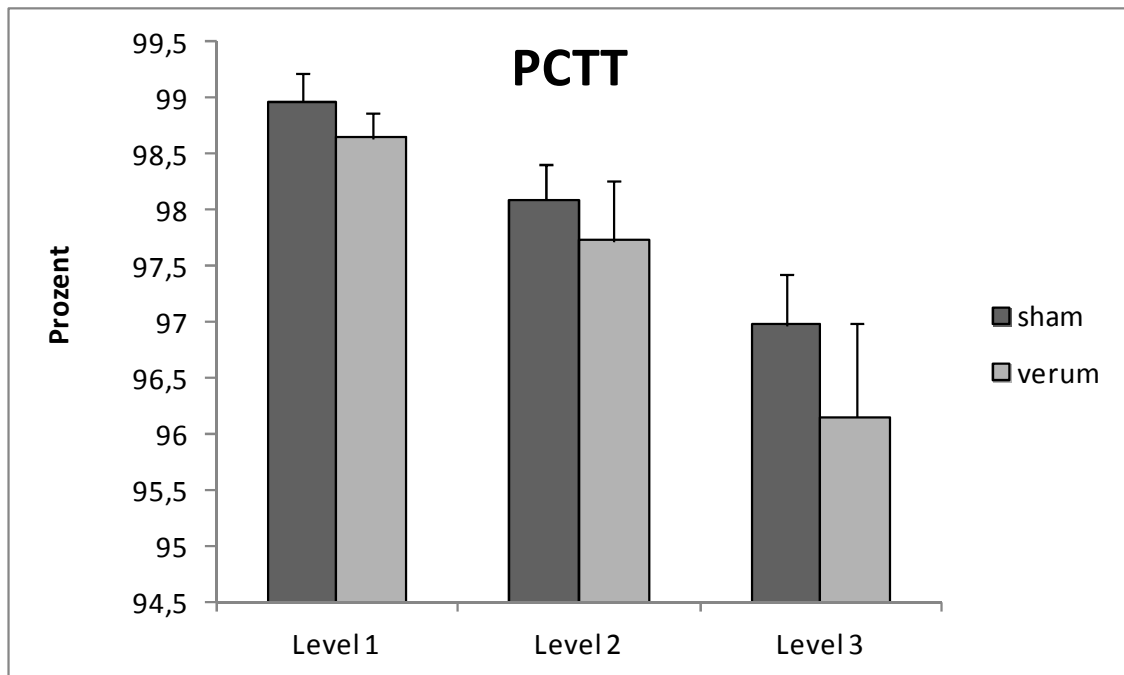


Abbildung 13: Mittelwerte der korrekten Antworten (PCTT)

PCTT angegeben in Prozent in Level 1,2 und 3 des parametrischer *Go/No-Go* Task (PGNG); Vergleich *sham* mit *verum* Stimulation; keine signifikanten Unterschiede.

PCTT ist definiert als percentage correct target trials, also als Summe aller möglichen korrekten Antworten geteilt durch die, vom Probanden richtig reagierten.

Die Probanden werden mit Zunahme der Schwierigkeit, wie erwartet, schlechter (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Differenz der prozentualen Anzahl korrekter Antworten (PCTT) der einzelnen Level

Signifikante Interaktion von PCTT zu Level: PCTT in Level 1 > Level 2 > Level 3.

	Gepaarte Differenzen		Sig. (2-seitig)
	Mittelwert in Prozent	Standardabweichung	
PCTT_Level 1 - PCTT_Level 2	0,89593	2,1443	0,005
PCTT_Level 2 - PCTT_Level 3	1,34314	3,1283	0,004
PCTT_Level 1 - PCTT_Level 3	2,23906	3,8633	0,000

PCTT prüft in Level 1 die Daueraufmerksamkeit.

In Level 2 und 3 werden sowohl Go als auch NoGo Trials präsentiert und somit die kognitive Flexibilität abgeprüft.

3.2.3 Korrekte Reaktionsinhibition

Zur Auswertung der Reaktionsinhibition (vgl. Abbildung 14) verwendeten wir eine 2 (Stimulation) x 2 (Level) repeated measures ANOVA. Es gibt keinen signifikanten Effekt durch die Stimulation: PCIT; $F_{1,49}$; $p=0,53$.

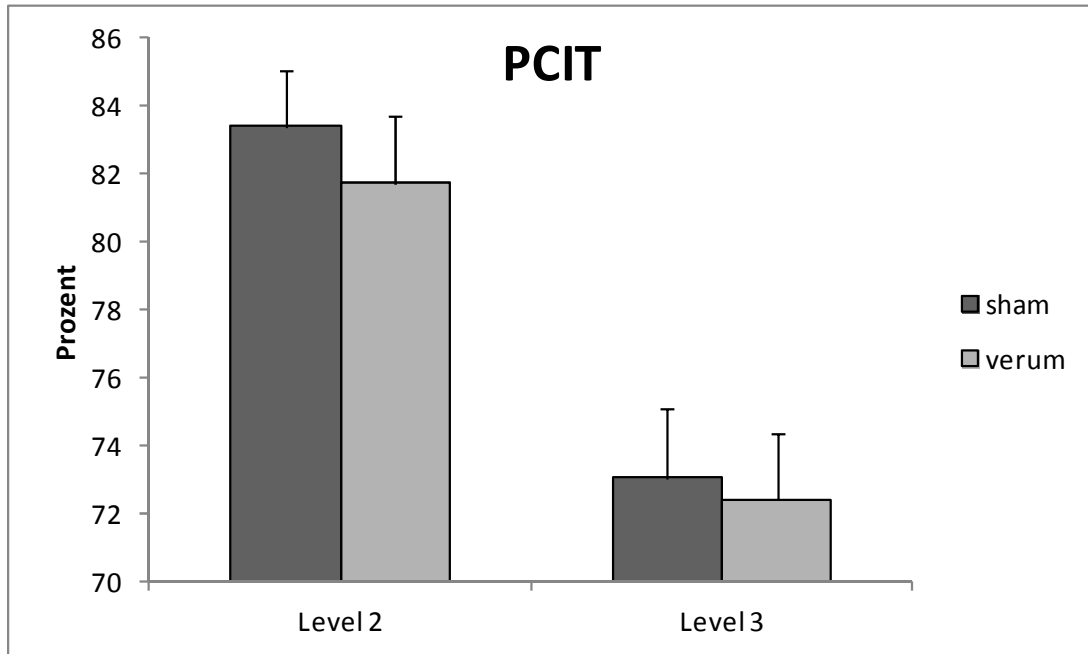


Abbildung 14: PCIT Mittelwerte der Korrekt inhibierte Antworten (PCTT)
PCTT angegeben in Prozent in Level 2 und 3 des parametrischen *Go/No-Go* Task (PGNG);
Vergleich *sham* mit *verum* Stimulation; keine signifikanten Unterschiede.

Die Reaktionsinhibition wurde nur in Level 2 und Level 3 abgeprüft.

Die PCIT ist definiert als percentage correct inhibitory trials, also dem Verhältnis zwischen korrekt inhibierter Zielbuchstaben und allen möglichen zu inhibierenden Stimuli.

In einem gepaarten T-Test wurde der Effekt Level auf die Reaktionsinhibition untersucht, diese ist in Level 3 signifikant schlechter, als in Level 2 (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Differenz der prozentualen Anzahl korrekt inhibierter Antworten (PCIT)
 PCIT von Level 2 und Level 3. Signifikante Interaktion von PCIT zu Level: PCIT in Level 2 > Level 3. PCIT wurde ausschließlich in Level 2 und 3 erhoben.

	Gepaarte Differenzen		Sig. (2-seitig)
	Mittelwert in Prozent	Standardabweichung	
PCIT_Level 2 - PCIT_Level 3	9,8167	8,697	0,000

3.3 PANAS

Es gibt keinen signifikanten Effekt der Stimulation auf die Stimmung (PANAS; condition_{SHAM/VERUM}; $F_{1,45}:0,23$; $p=0.63$) (vgl. Abbildung 15).

Bei den positiven Items änderte sich die Stimmung bei den Probanden im Durchschnitt mit *sham* Stimulation um -1,93 ($\pm 4,24$ SA) Punkte und bei *verum* Stimulation um -1,76 ($\pm 3,301$ SA) Punkte. Bei den negativen Items ändert sich die Stimmung der Probanden im Mittelwert mit *sham* Stimulation um 0,78 ($\pm 2,128$ SA) und mit *verum* Stimulation um 1,11 ($\pm 4,045$ SA) Punkte.

Die Stimulation des linken dlPFC hat folglich keinen Einfluss auf die aktuelle Stimmung.

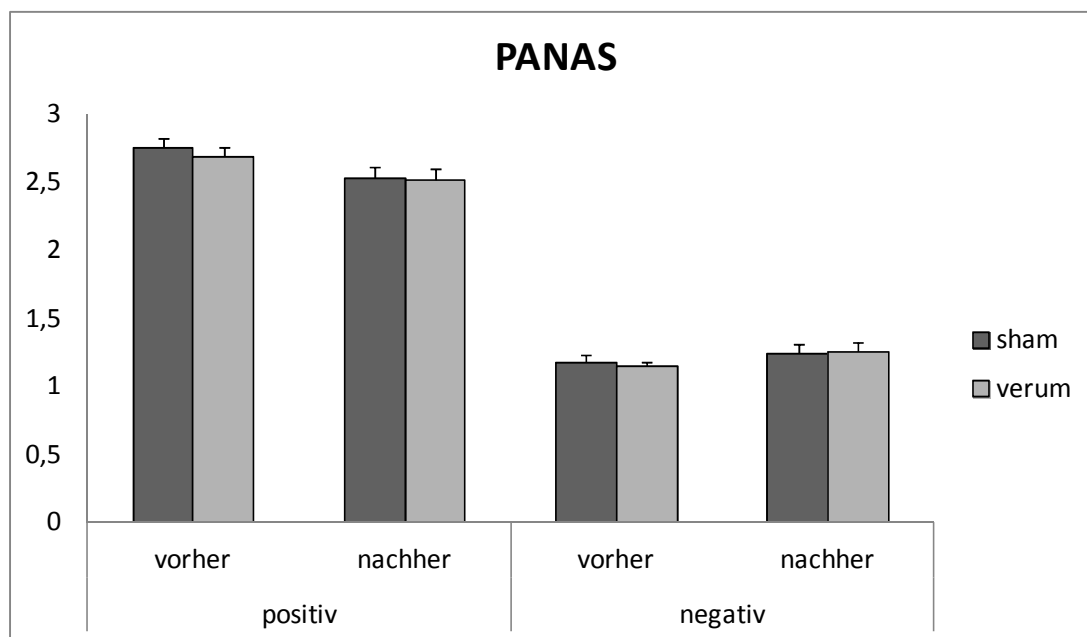


Abbildung 15: PANAS

Stimmung der Probanden vor bzw. nach der Stimulation aufgeteilt in positive und negative Items. Keine signifikanten Unterschiede.

3.4 Herausforderungen

Insgesamt verlief der experimentelle Teil ohne größere Schwierigkeiten. Keiner der Probanden hat die Studie abgebrochen. Außer Kribbeln am Kopf, oder leichten Kopfschmerzen wurden keine Nebenwirkungen geschildert.

Eine Herausforderung stellte die Fixierung der Elektroden dar. Vor allem bei Personen mit sehr dichtem Haar brach das Stimulationsgerät in Einzelfällen wegen zu hohem Widerstand automatisch die Stimulation ab. Insgesamt ereignete sich dies bei zehn von 100 Stimulationen und trat immer innerhalb der ersten fünf Minuten auf. Nach optimiertem Widerstand wurde in diesen Fällen die Stimulation neu gestartet und somit eine korrekte Stimulation erzielt.

Einige Probanden gaben an, sie fühlten sich von der weißen Farbe des Bildschirmhintergrundes geblendet.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von anodaler tDCS auf die EF untersucht. Anhand eines parametrischen *Go/No-Go* Tests (PGNG) wurde die Hypothese geprüft, ob anodale tDCS des linken dlPFC zu einer Verbesserung von Daueraufmerksamkeit, Reaktionsinhibition oder kognitiver Flexibilität durch anodale tDCS des linken dlPFC führt. Dies spielt eine wichtige Rolle hinsichtlich des Verständnisses und der Möglichkeit der Therapie von Patienten mit gestörten EF (vgl. 1.1).

Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Es konnten durch die Stimulation keine signifikanten Veränderungen der EF gezeigt werden.

Dies ist zunächst ein überraschendes Ergebnis, da in vorausgehenden Studien Verbesserungen der EF gezeigt werden konnten (Cerruti and Schlaug 2009; Dockery, Hueckel-Weng et al. 2009; Kang, Baek et al. 2009; Hsu, Tseng et al. 2011). Einige Studien, zeigen jedoch auch vergleichbare Ergebnisse (Huang, Su et al. 2004; Kang, Baek et al. 2009; Gaudeau-Bosma, Moulier et al. 2012; Loo, Alonzo et al. 2012).

Bei Personen mit Depression wurde die Wirkung der tDCS schon sehr früh beschrieben (vgl. 1.3.2.2) (Costain, Redfearn et al. 1964; Redfearn, Lippold et al. 1964; Ramsay and Schlagenhaut 1966; Carney, Cashman et al. 1970). Auch in jüngeren Studien konnte eine Reduktion von depressiven Symptomen nach tDCS (Kalu, Sexton et al. 2012) oder eine Verbesserung der kognitiven Funktionen (Wolkenstein and Plewnia 2012) gezeigt werden. Einige Wissenschaftler konnten durch Stimulation (tDCS oder rTMS) des linken dlPFC auch bei Gesunden eine Verbesserung von kognitiven Funktionen erreichen (Berpohl, Fregni et al. 2005; Fregni, Boggio et al. 2005; Dockery, Hueckel-Weng et al. 2009; Leite, Carvalho et al. 2011), in andere Studien hatte die Simulation bei Gesunden darauf keinen Einfluss (Huang, Su et al. 2004; Wagner, Rihs et al. 2006; Kang, Baek et al. 2009; Loo, Sachdev et al. 2010). Leite et al. untersuchten 30 gesunde Probanden. Diese wurden anodal kathodal und *sham* stimuliert (15min, 1 mA). Dabei zeigte sich durch anodale Stimulation

des dlPFC unabhängig von der stimulierten Seite eine geringere Reaktionszeit im verwendeten *set-shifting-task* (Leite, Carvalho et al. 2011).

In der Studie von Kang und Baek wurden Schlaganfallpatienten und gesunden Probanden am linken dlPFC für 20 min einmal mit 2mA anodal und einmal *sham* stimuliert. Eine Stunde und auch noch 3 Stunden nach Stimulation konnte bei den Schlaganfallpatienten bei *verum* Stimulation eine Verbesserung der Aufmerksamkeit im *Go/No-Go* Task gemessen werden. In der gesunder Kontrollgruppe hingegen konnte durch die Stimulation keine Veränderungen festgestellt werden (Kang, Baek et al. 2009).

Bei einer Studie von Wolkenstein und Plewnia, welche im Design sehr der unseren ähnelt, kommt es sowohl bei depressiven als auch bei gesunden Probanden zu einer Verbesserung der WM (Wolkenstein and Plewnia 2012). Sie stimulierten den linke dlPFC mit 1 mA, die Probanden wurden doppelblind randomisiert einmal *sham* und einmal *verum* stimuliert, jedoch wurde bei dieser Studie im Gegensatz zur Vorliegenden emotionale Stimuli verwendet (vgl. 4.2). Auch die Wirkung der tDCS durch Stimulation des dlPFC auf andere EF konnte in einigen Studien gezeigt werden. So hatten Depressive signifikant mehr richtige Antworten bei einem *Go/No-Go* Task, als die *sham* stimulierte Kontrollgruppe (Boggio, Berman et al. 2007). Gesunde Probanden konnten nach tDCS sicherer Entscheidungen treffen (Fecteau, Knoch et al. 2007), es kam zu Veränderungen bei der Beurteilung von negativen Bildern (Boggio, Zaghi et al. 2009), WM Aufgaben wurden besser gelöst (Fregni, Boggio et al. 2005) und das implizite Lernen konnte verbessert werden (Kincses, Antal et al. 2004).

Die Zusammenschau der Ergebnisse lässt vermuten, dass sich auf gestörte EF besser Einfluss nehmen lässt als auf intakte bei Gesunden.

In der Literatur zeigen sich kontroverse Ergebnisse was die Wirkungsweise der Stimulation auf die EF betrifft.

Es stellt sich also die Frage, welche Einflussfaktoren diese Unterschiede hervorrufen.

4.1 Stimulationsparameter

Die einzelnen Studien unterscheiden sich unter anderem durch unterschiedliche Stimulationsparameter. Mittels Variation dieser lässt sich bei der tDCS Einfluss auf die Effekte nehmen. Dazu gehört die Stimulationsintensität und -dauer, die Polarität, die Größe der Elektroden, das stimulierte Areal und die Positionierung der Referenzelektrode.

Durch die Stimulationsdauer und die Stromstärke kann die Stimulationsintensität variiert werden. Dies wirkt sich vor allem auf die *after-effects* aus, also auf die kortikalen Veränderungen, die auch nach der Stimulation noch vorhanden sind (vgl. 1.3.2.1). Wird also länger bzw. mit höherer Stromstärke stimuliert, halten diese länger an (Nitsche and Paulus 2000). Durch höhere Stromstärken kommt es jedoch eher zu unangenehmen Kopfhautirritationen, weswegen zur Produktion von länger anhaltenden *after-effects*, die Steigerung der Stimulationsdauer der –Intensität vorzuziehen ist (Nitsche, Cohen et al. 2008).

4.1.1 Stromstärke

Üblicherweise wird die Stimulation mit Stromstärken von 0,029 bis 0,08 mA/cm² und einer Dauer bis zu 30 min durchgeführt (Nitsche, Cohen et al. 2008). Bei den in der vorliegenden Studie verwendeten Parametern, 20 min Stimulation mit 0,029 mA/cm², handelt es sich um eine empfohlene Stromstärke und -dauer, die auch in anderen Studien eingesetzt wurden (Fregni, Boggio et al. 2005; Fregni, Boggio et al. 2006; Nitsche, Boggio et al. 2009; Kalu, Sexton et al. 2012).

Es gibt vergleichbare Studien, bei denen erst bei höheren Stromstärken messbare Veränderungen auftraten. Zur Optimierung der WM stimulierte Boggio et al. 20 min lang mit 1 bzw. 2 mA am linken dIPFC. Jedoch nur bei Probanden, die mit 2 mA stimuliert wurden, zeigte sich eine niedrigere Fehlerrate bei einer WM-Aufgabe (Boggio, Ferrucci et al. 2006). Ebenso konnte in der Studie von Iyer et al. nur bei einer Stromstärke von 2 mA (0,08 mA/m²), nicht aber bei 1 mA (0,04 mA/m²) eine Verbesserung des Verbal fluency Task gezeigt werden (Iyer, Mattu et al. 2005).

Diese Studien lassen mutmaßen, dass sich nur durch höhere Stromintensitäten messbare Veränderungen der EF zeigen lassen. Dies könnte in weiteren Versuchen geklärt werden.

Auch scheint es Effekte zu geben, die erst nach Beendigung der Stimulation auftreten. Ohn et al. beschreiben bei einem WM Task die Verbesserung der Treffgenauigkeit von Probanden 20 min nach Abschluss der Stimulation und weitere Steigerung 10 min später (Ohn, Park et al. 2008). Außerdem lassen sich im EEG Veränderungen nachweisen, die auf eine verstärkte Verbindung der frontalen zur parietalen Arealen hinweist (Keeser, Padberg et al. 2011). Diese Veränderungen traten aber erst nach Beendigung der Stimulation auf.

Bei der vorliegenden Studie wurde nach 5 min Stimulation der PGNG Task gestartet, damit möglichst lange parallel zur Testung stimuliert werden konnte. Diese Zeitspanne könnte zu gering sein, um optimale Ergebnisse der Stimulation zu erzielen, bzw. zu messen.

4.1.2 Stimulationsareal

In dieser Studie wurde der linken dIPFC stimuliert. Dieses Areal wird, wie bildgebende Untersuchungen zeigen, bei Aufgaben zur Daueraufmerksamkeit, Reaktionsinhibition und kognitiver Flexibilität aktiviert (Baddeley 2003; Sylvester, Wager et al. 2003).

Bei MRT-Studien zu Flexibilität und Reaktionsinhibition konnte vor allem eine Aktivitätssteigerung des linken dIPFC, bilateralen parietalen Kortex, prämotor Kortex und des medialen frontalen Kortex gezeigt werden (Sylvester, Wager et al. 2003). Auch bei bildgebenden Untersuchungen während *Go/No-Go*-Task und WCST zeigt sich eine Aktivierung des dIPFC (Liddle, Kiehl et al. 2001; Smith, Taylor et al. 2004; Jamadar, Hughes et al. 2010).

Darüber hinaus konnten durch Stimulation diese Areale bereits Verbesserung der EF erreicht werden (Boggio, Berman et al. 2007; Dockery, Hueckel-Weng et al. 2009; Kang, Baek et al. 2009; Leite, Carvalho et al. 2011). Einige dieser Studien, die eine Verbesserung der Daueraufmerksamkeit, Reaktionsinhibition oder kognitiver Flexibilität zeigen konnten, verwendeten jedoch im Gegensatz zur vorliegenden Studie Tests mit emotionalen Stimuli (Berman, Fregni et al.

2005; BERPPOHL, FREGNI ET AL. 2006; BOGGIO, ROCHA ET AL. 2008; WOLKENSTEIN AND PLEWNIJA 2012). Es wurden z.B. bei einer WM Aufgabe emotionale Distraktoren, wie traurige und glückliche Gesichter verwendet (Wolkenstein and Plewnia 2012) oder bei einem *Go/No-Go* Task sollte auf positive oder negative Bilder reagiert werden (Berpohl, Fregni et al. 2005). Die verbesserte emotionale Wahrnehmung könnte dabei auch Auswirkungen auf die EF haben.

Die genaue Lokalisation der EF ist nicht geklärt. Einvernehmen besteht nur über die Relevanz des PFC für die EF (Owen 1997; Smith and Jonides 1999; Baddeley 2003). Zudem gibt es individuelle Unterschiede in der Aktivierung bestimmter Netzwerke bei der Bewältigung von EF. Es kommt z.B. im Alter zu einem Abfall der Lateralisation und damit zu einem veränderten Aktivierungsmuster (Cabeza 2002; Langenecker and Nielson 2003). Auch scheint es geschlechts- (Chaieb, Antal et al. 2008) und altersabhängige (Boggio, Campanha et al. 2010) Unterschiede zu geben.

Ein weiterer Kritikpunkt kann im Vorgehen zur Detektion des Stimulationsareals gesehen werden. Dafür haben wir das 10/20 System verwendet. Dieses Vorgehen ist kostengünstig, einfach anzuwenden und führt zu hinreichend genauen Ergebnissen (Herwig, Satrapi et al. 2003). Individuelle Unterschiede werden dabei allerdings nicht berücksichtigt und können bei Einzelnen zu größeren Abweichungen des stimulierten Areals führen.

Die Referenzelektrode wurde kontralateral supraorbital positioniert, wie in vielen Studien beschrieben (Boggio, Ferrucci et al. 2006; Fregni, Boggio et al. 2006; Miranda, Lomarev et al. 2006). Durch die geringe Distanz der Elektroden werden die After Effekte maximiert, da die Dauer und das Ausmaß der After Effekte mit größerem Abstand zwischen den Elektroden abnimmt (Moliadze, Antal et al. 2010).

Diese Positionierung führt dazu, dass die Referenzelektrode nicht extracephalisch liegt und es so zu einer kathodalen Stimulation supraorbital

rechts kommt, die eventuell funktionelle Veränderungen im Cortex hervorruft und damit die Ergebnisse verfälscht (Keeser, Padberg et al. 2011).

Die Fokalität der Stimulation ist wegen der Größe der Elektrode und der Netzwerkeffekte gering. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere Bereiche als der linke dIPFC durch die Stimulation angeregt werden. Auch können individuelle anatomische Unterschiede durch unterschiedliche Leitfähigkeit von z.B. Liquor und grauer Substanz zu lokal verschiedenen Stromstärken führen (Neuling, Wagner et al. 2012).

4.1.3 Sham Bedingung

Die angewandte Methode zur Durchführung der *sham* Stimulation bildet den Standard bei der tDCS und wird von unbefangenen Probanden auch nicht als solche erkannt (Gandiga, Hummel et al. 2006; Kessler, Turkeltaub et al. 2012). Jedoch durch die vergleichsweise häufigen Nebenwirkungen, wie Kribbeln (76%), Jucken (68%) und Brennen (54%), die signifikant häufiger bei *verum* Stimulation auftauchen, bildet die *sham* Stimulation eventuell keine ausreichende Kontrollbedingung (Kessler, Turkeltaub et al. 2012). Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass einige Probanden diese erkannt haben.

4.2 Neuropsychologische Tests

Neben den Stimulationsparametern kann die Wahl des neuropsychologischen Tests zur Erhebung der EF einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben. In dieser Studie wurde ein PGNG verwendet (Langenecker, Zubieta et al. 2007). Dieser Test hat eine hohe Test-Retest Reliabilität ($r=0,71$), ist einfach anzuwenden und gut für gesunde Probanden geeignet (Langenecker, Zubieta et al. 2007). Er lässt sich mit klassischen Tests, zur Bestimmung von EF korrelieren, z.B. dem WCST ($r=0,5$) und dem Trail Making Test-B (TMT-B) (Langenecker, Zubieta et al. 2007). Der Test enthält drei Level mit unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden. Das Level 3 ist sehr anspruchsvoll und fordert auch gesunde Probanden, jedoch waren Level 1 und 2 für die Probanden recht einfach zu lösen. Die Probanden erreichten im Mittel von den korrekt gelösten Aufgaben (PCTT) in Level 1: 98,81% ($\pm 1,14$ SA), in Level 2:

97,91% ($\pm 2,42$ SA) und in Level 3 96,57% ($\pm 3,98$ SA), von den korrekt inhibierten Aufgaben (PCIT) in Level 2: $82,57 \pm 10,69$ SA und in Level 3 72,75% ($\pm 11,67$ SA). Anhand dieser Werte zeigt sich also, dass in den Level 1 und 2 anders als von Langenecker beschrieben, doch ein Ceiling Effekt vermutet werden muss. Bei zukünftigen Studien mit jungen gesunden Probanden könnten schwierigere neuropsychologische Tests Veränderungen in z.B. der RT oder der PCTT deutlicher aufzuzeigen.

4.3 Stimmung

Da die tDCS bei Depressiven in einigen Studien zu eine Verbesserung der Depressivität und der Stimmung geführt hat (Costain, Redfearn et al. 1964; Fregni, Boggio et al. 2006; Rigonatti, Boggio et al. 2008), stellt sich die Frage, ob die Stimmung sich auch bei Gesunden durch die Stimulation verändert. Dies könnte auch zu Interaktionen der aktuellen Stimmung mit dem Testergebnis führen und ist deswegen ein wichtiger Parameter.

Wir konnten keinen Einfluss der Simulation auf die Stimmung feststellen. Die Ergebnisse des PANAS ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen *sham* und *verum* Stimulation. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Arbeiten überein (Koenigs, Ukueberuwa et al. 2009; Keeser, Padberg et al. 2011; Pena-Gomez, Vidal-Pineiro et al. 2011; Plazier, Joos et al. 2011). Auch bei veränderten Stimulationsbedingungen, wie anodaler und kathodaler Stimulation der Region Fp1 und Fp2 konnte bei Gesunden keine Veränderung der Stimmung gezeigt werden (Koenigs, Ukueberuwa et al. 2009).

4.4 Sonstiges

4.4.1 Störfaktoren

Um den Einfluss von Störfaktoren möglichst gering zu halten, wurden die Probanden gebeten, am Tag der Studie ausgeruht zu sein, keinen Alkohol oder sonstige Drogen konsumiert zu haben, eine Stunde vorher nicht mehr zu rauchen und keinen Kaffee oder andere Substanzen einzunehmen, die die Aufmerksamkeit beeinflussen könnten.

Um diejenigen Störfaktoren, welche nicht vollständig kontrolliert werden konnten, z.B. vegetative Aspekte, Sättigung etc., in ihrem Einfluss möglichst zu minimieren, haben wir uns für ein randomisiertes cross-over Design entschieden.

4.4.2 Übertragbarkeit

Bei den untersuchten Probanden handelte es sich hauptsächlich um junge Studenten, deshalb ist eine Übertragung der Studie, z.B. auf ältere Personen, bei denen sich die tDCS vermutlich anders auswirkt (Boggio, Zaghi et al. 2010), oder welchen mit niedrigerem Bildungsgrad, der sich über die fluide Intelligenz auf die Performance der EF widerspiegelt (Diamond 2013) nicht ohne weiteres möglich.

4.5 Ausblick

Es gibt Hinweise darauf, dass durch individuelle Unterschiede Personen unterschiedlich auf die tDCS reagieren. Es konnten schon Unterschiede durch Alter (Boggio, Campanha et al. 2010) und Geschlecht (Chaieb, Antal et al. 2008) gezeigt werden. Auch hat der Dopaminspiegel im PFC einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Stimulationstechniken (Monte-Silva, Liebetanz et al. 2010; Thirugnanasambandam, Grundey et al. 2011). Es konnte gezeigt werden, dass sich der Dopaminspiegel zur Performance der WM wie ein umgedrehtes U Verhält. Das bedeutet, dass sich sowohl zu wenig, als auch zu viel Dopamin negativ auf die WM auswirkt (Vijayraghavan, Wang et al. 2007). Da sich der Dopaminspiegel durch die tDCS beeinflussen lässt (Monte-Silva, Kuo et al. 2009), muss also genau die richtige Dosis gefunden werden, um die WM und eventuell auch andere EF zu verbessern.

Darüber hinaus weist die Verarbeitung der EF im Gehirn Varianzen auf. Diese entstehen z.B. durch genetische Polymorphismen in Enzymen, wie der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) die sich auf den frontalen Dopaminspiegel auswirkt (Greene, Braet et al. 2008).

Es konnte gezeigt werden, dass Frauen mit einer höheren COMT Aktivität, einen Vorteil in EF und kognitiver Flexibilität zeigen (Solis-Ortiz, Perez-Luque et al. 2010) und es bei Met/Met-Allel Trägern, durch die Stimulation zu einer Verschlechterung der *set-shifting* Fähigkeit kommt (Plewnia, Zwissler et al. 2013).

Dies genauer zu untersuchen könnte Ziele von weiteren Studien sein, um schon im Voraus die Probanden oder Patienten zu detektieren, die von einer Stimulation profitieren.

5 Zusammenfassung

Exekutive Funktionen (EF) dienen dem Menschen dazu, auf Reize schnell und adäquat zu reagieren und sich so in seiner Umwelt zurecht zu finden. Der linke dorsolaterale Präfrontalkortex (dlPFC) bietet dafür eine der wesentlichen funktionell-neuroanatomische Grundlage. Mit der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) besteht die Möglichkeit, nichtinvasiv Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit zu nehmen. Diese Technik konnte schon bei gestörten EF genutzt werden, um diese zu verbessern.

Ziel dieser Studie war es nun, bei gesunden Probanden die EF Reaktionsinhibition, kognitive Flexibilität und Daueraufmerksamkeit durch tDCS zu optimieren.

In einem doppelverblindeten randomisierten cross-over Design erhielten 50 gesunde Probanden eine *sham* und eine *verum* Stimulation im Abstand von zwei Tagen. Stimuliert wurde anodal mit 1mA für 20 min am linken dlPFC. Die Referenzelektrode wurde kontralateral supraorbital fixiert. Zur Testung der EF wurde der Parametric Go/No-Go (PGNG) Test verwendet, zudem wurde mithilfe eines Fragebogens (Positive and Negative Affect Schedule; PANAS) die momentane Stimmung vor und nach der Stimulation erhoben.

In keinem der Zielparameter zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Leistungen während *verum*- und *sham*-tDCS. Ferner wurde die Stimmung nicht von der Stimulation beeinflusst.

Es sind keine gravierenden Nebenwirkungen aufgetreten und keiner der Probanden hat den Versuch abgebrochen.

Die Studie kann die in anderen Studien gezeigte Wirkung der tDCS auf EF bei gesunden Probanden nicht bestätigen. Sie zeigt auf, wie wichtig es ist, weitere Parameter zu finden, die im Voraus Aufschluss auf die Effekte der Stimulation liefern können.

6 Literatur

- Accornero, N., P. Li Voti, M. La Riccia and B. Gregori (2007). "Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization." *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale* 178(2): 261-266.
- Ambrus, G. G., H. Al-Moyed, L. Chaieb, L. Sarp, A. Antal and W. Paulus (2012). "The fade-in - Short stimulation - Fade out approach to sham tDCS - Reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators." *Brain stimulation*.
- Antal, A., T. Z. Kincses, M. A. Nitsche and W. Paulus (2003). "Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human." *Neuropsychologia* 41(13): 1802-1807.
- Ardolino, G., B. Bossi, S. Barbieri and A. Priori (2005). "Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain." *The Journal of physiology* 568(Pt 2): 653-663.
- Aron, A. R., J. H. Dowson, B. J. Sahakian and T. W. Robbins (2003). "Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological psychiatry* 54(12): 1465-1468.
- Aron, A. R., T. W. Robbins and R. A. Poldrack (2004). "Inhibition and the right inferior frontal cortex." *Trends in cognitive sciences* 8(4): 170-177.
- Baddeley, A. (2000). "The episodic buffer: a new component of working memory?" *Trends in cognitive sciences* 4(11): 417-423.
- Baddeley, A. (2003). "Working memory: looking back and looking forward." *Nature reviews. Neuroscience* 4(10): 829-839.
- Baddeley, A. and S. Della Sala (1996). "Working memory and executive control." *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 351(1346): 1397-1403; discussion 1403-1394.
- Baddeley, A., R. Logie, S. Bressi, S. Della Sala and H. Spinnler (1986). "Dementia and working memory." *The Quarterly journal of experimental psychology. A, Human experimental psychology* 38(4): 603-618.
- Baddeley, A. D. and G. Hitch (1974). *Working Memory. Psychology of Learning and Motivation*. H. B. Gordon, Academic Press. Volume 8: 47-89.
- Barbey, A. K., R. Colom and J. Grafman (2012). "Dorsolateral prefrontal contributions to human intelligence." *Neuropsychologia*.
- Berg, E. A. (1948). "A simple objective technique for measuring flexibility in thinking." *The Journal of general psychology* 39: 15-22.
- Bermpohl, F., F. Fregni, P. S. Boggio, G. Thut, G. Northoff, P. T. Otachi, S. P. Rigonatti, M. A. Marcolin and A. Pascual-Leone (2005). "Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation impairs performance in affective go/no-go task." *Neuroreport* 16(6): 615-619.
- Bermpohl, F., F. Fregni, P. S. Boggio, G. Thut, G. Northoff, P. T. Otachi, S. P. Rigonatti, M. A. Marcolin and A. Pascual-Leone (2006). "Effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on an affective go/no-go task

- in patients with major depression: role of stimulation site and depression severity." *Psychiatry research* 141(1): 1-13.
- Bindman, L. J., O. C. Lippold and J. W. Redfearn (1964). "The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects." *The Journal of physiology* 172: 369-382.
- Boggio, P. S., F. Bermpohl, A. O. Vergara, A. L. Muniz, F. H. Nahas, P. B. Leme, S. P. Rigonatti and F. Fregni (2007). "Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression." *Journal of affective disorders* 101(1-3): 91-98.
- Boggio, P. S., C. Campanha, C. A. Valasek, S. Fecteau, A. Pascual-Leone and F. Fregni (2010). "Modulation of decision-making in a gambling task in older adults with transcranial direct current stimulation." *The European journal of neuroscience* 31(3): 593-597.
- Boggio, P. S., R. Ferrucci, S. P. Rigonatti, P. Covre, M. Nitsche, A. Pascual-Leone and F. Fregni (2006). "Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease." *Journal of the neurological sciences* 249(1): 31-38.
- Boggio, P. S., R. R. Rocha, M. T. da Silva and F. Fregni (2008). "Differential modulatory effects of transcranial direct current stimulation on a facial expression go-no-go task in males and females." *Neuroscience letters* 447(2-3): 101-105.
- Boggio, P. S., N. Sultani, S. Fecteau, L. Merabet, T. Mecca, A. Pascual-Leone, A. Basaglia and F. Fregni (2008). "Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study." *Drug and alcohol dependence* 92(1-3): 55-60.
- Boggio, P. S., S. Zaghi and F. Fregni (2009). "Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS)." *Neuropsychologia* 47(1): 212-217.
- Boggio, P. S., S. Zaghi, A. B. Villani, S. Fecteau, A. Pascual-Leone and F. Fregni (2010). "Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)." *Drug and alcohol dependence* 112(3): 220-225.
- Cabeza, R. (2002). "Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model." *Psychology and aging* 17(1): 85-100.
- Carney, M. W., M. D. Cashman and B. F. Sheffield (1970). "Polarization in depression." *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 117(539): 474-475.
- Cerruti, C. and G. Schlaug (2009). "Anodal transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex enhances complex verbal associative thought." *Journal of cognitive neuroscience* 21(10): 1980-1987.
- Chaieb, L., A. Antal and W. Paulus (2008). "Gender-specific modulation of short-term neuroplasticity in the visual cortex induced by transcranial direct current stimulation." *Visual neuroscience* 25(1): 77-81.
- Chikazoe, J. (2010). "Localizing performance of go/no-go tasks to prefrontal cortical subregions." *Current opinion in psychiatry* 23(3): 267-272.

- Costa, P. T., R. R. McRae and R. Psychological Assessment. (1992). "NEO Five-Factor Inventory."
- Costain, R., J. W. Redfearn and O. C. Lippold (1964). "A Controlled Trial of the Therapeutic Effect of Polarization of the Brain in Depressive Illness." *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 110: 786-799.
- Creutzfeldt, O. D., G. H. Fromm and H. Kapp (1962). "Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity." *Experimental neurology* 5(6): 436-452.
- de Frias, C. M., R. A. Dixon and E. Strauss (2006). "Structure of four executive functioning tests in healthy older adults." *Neuropsychology* 20(2): 206-214.
- Derogatis, L. R., R. S. Lipman and L. Covi (1973). "SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report." *Psychopharmacology bulletin* 9(1): 13-28.
- Diamond, A. (2013). "Executive functions." *Annual review of psychology* 64: 135-168.
- Dockery, C. A., R. Hueckel-Weng, N. Birbaumer and C. Plewnia (2009). "Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29(22): 7271-7277.
- Duncan, J., H. Emslie, P. Williams, R. Johnson and C. Freer (1996). "Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior." *Cognitive psychology* 30(3): 257-303.
- Duncan, J. and A. M. Owen (2000). "Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands." *Trends in neurosciences* 23(10): 475-483.
- Eisenberg, D. P. and K. F. Berman (2010). "Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia." *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35(1): 258-277.
- Elliott, R. (2003). "Executive functions and their disorders." *British medical bulletin* 65: 49-59.
- Fecteau, S., D. Knoch, F. Fregni, N. Sultani, P. Boggio and A. Pascual-Leone (2007). "Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27(46): 12500-12505.
- Fiori, V., M. Coccia, C. V. Marinelli, V. Vecchi, S. Bonifazi, M. G. Ceravolo, L. Provinciali, F. Tomaiuolo and P. Marangolo (2011). "Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects." *Journal of cognitive neuroscience* 23(9): 2309-2323.
- Fitzgerald, P. B., A. R. Laird, J. Maller and Z. J. Daskalakis (2008). "A meta-analytic study of changes in brain activation in depression." *Human brain mapping* 29(6): 683-695.
- Förstl, H. (2005). *Frontalhirn*. Heidelberg, Springer.
- Fregni, F., P. S. Boggio, M. Nitsche, F. Berman, A. Antal, E. Feredoes, M. A. Marcolin, S. P. Rigonatti, M. T. Silva, W. Paulus and A. Pascual-Leone (2005). "Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex

- enhances working memory." *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale* 166(1): 23-30.
- Fregni, F., P. S. Boggio, M. A. Nitsche, M. A. Marcolin, S. P. Rigonatti and A. Pascual-Leone (2006). "Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation." *Bipolar disorders* 8(2): 203-204.
- Fregni, F., P. S. Boggio, M. A. Nitsche, S. P. Rigonatti and A. Pascual-Leone (2006). "Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression." *Depression and anxiety* 23(8): 482-484.
- Fregni, F., P. S. Boggio, M. C. Santos, M. Lima, A. L. Vieira, S. P. Rigonatti, M. T. Silva, E. R. Barbosa, M. A. Nitsche and A. Pascual-Leone (2006). "Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease." *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21(10): 1693-1702.
- Fregni, F., P. Liguori, S. Fecteau, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone and P. S. Boggio (2008). "Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study." *The Journal of clinical psychiatry* 69(1): 32-40.
- Fregni, F., F. Orsati, W. Pedrosa, S. Fecteau, F. A. Tome, M. A. Nitsche, T. Mecca, E. C. Macedo, A. Pascual-Leone and P. S. Boggio (2008). "Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods." *Appetite* 51(1): 34-41.
- Fregni, F. and A. Pascual-Leone (2007). "Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS." *Nature clinical practice. Neurology* 3(7): 383-393.
- Funahashi, S. (2001). "Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex." *Neuroscience research* 39(2): 147-165.
- Gandiga, P. C., F. C. Hummel and L. G. Cohen (2006). "Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation." *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117(4): 845-850.
- Garavan, H., T. J. Ross and E. A. Stein (1999). "Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(14): 8301-8306.
- Gaudeau-Bosma, C., V. Moulher, A. C. Allard, D. Sidhoumi, N. Bouaziz, S. Braha, E. Volle and D. Januel (2012). "Effect of two weeks of rTMS on brain activity in healthy subjects during an n-back task: A randomized double blind study." *Brain stimulation*.
- Godefroy, O., M. Cabaret, V. Petit-Chenal, J. P. Pruvo and M. Rousseaux (1999). "Control functions of the frontal lobes. Modularity of the central-supervisory system?" *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 35(1): 1-20.
- Greene, C. M., W. Braet, K. A. Johnson and M. A. Bellgrove (2008). "Imaging the genetics of executive function." *Biological psychology* 79(1): 30-42.
- Hammar, A. and G. Ardal (2009). "Cognitive functioning in major depression--a summary." *Frontiers in human neuroscience* 3: 26.

- Hattori, Y., A. Moriwaki and Y. Hori (1990). "Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex." *Neuroscience letters* 116(3): 320-324.
- Herwig, U., P. Satrapi and C. Schonfeldt-Lecuona (2003). "Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation." *Brain topography* 16(2): 95-99.
- Hesse, S., C. Werner, E. M. Schonhardt, A. Bardeleben, W. Jenrich and S. G. Kirker (2007). "Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study." *Restorative neurology and neuroscience* 25(1): 9-15.
- Hsu, T. Y., L. Y. Tseng, J. X. Yu, W. J. Kuo, D. L. Hung, O. J. Tzeng, V. Walsh, N. G. Muggleton and C. H. Juan (2011). "Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex." *NeuroImage* 56(4): 2249-2257.
- Huang, C. C., T. P. Su, I. K. Shan and I. H. Wei (2004). "Effect of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition during a Go/NoGo task." *Journal of psychiatric research* 38(5): 513-520.
- Huang, M. L., B. Y. Luo, J. B. Hu, S. S. Wang, W. H. Zhou, N. Wei, S. H. Hu and Y. Xu (2012). "Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: a double-blind, randomized, sham-controlled trial." *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 46(3): 257-264.
- Hummel, F. C. and L. G. Cohen (2005). "Drivers of brain plasticity." *Current opinion in neurology* 18(6): 667-674.
- Hyafil, A., C. Summerfield and E. Kochlin (2009). "Two mechanisms for task switching in the prefrontal cortex." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29(16): 5135-5142.
- Islam, N., M. Aftabuddin, A. Moriwaki, Y. Hattori and Y. Hori (1995). "Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain." *Brain research* 684(2): 206-208.
- Iyer, M. B., U. Mattu, J. Grafman, M. Lomarev, S. Sato and E. M. Wassermann (2005). "Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals." *Neurology* 64(5): 872-875.
- Jamadar, S., M. Hughes, W. R. Fulham, P. T. Michie and F. Karayanidis (2010). "The spatial and temporal dynamics of anticipatory preparation and response inhibition in task-switching." *NeuroImage* 51(1): 432-449.
- Jasper, H. H., Ed. (1958). *The ten-twenty electrode system of the International Federation in: Electroencephalography Clin Neurophysiol.*
- Javadi, A. H. and V. Walsh (2012). "Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory." *Brain stimulation* 5(3): 231-241.
- Jo, J. M., Y. H. Kim, M. H. Ko, S. H. Ohn, B. Joen and K. H. Lee (2009). "Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS." *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 88(5): 404-409.
- Kadota, H., H. Sekiguchi, S. Takeuchi, M. Miyazaki, Y. Kohno and Y. Nakajima (2010). "The role of the dorsolateral prefrontal cortex in the inhibition of

- stereotyped responses." *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale* 203(3): 593-600.
- Kalu, U. G., C. E. Sexton, C. K. Loo and K. P. Ebmeier (2012). "Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis." *Psychological medicine* 42(9): 1791-1800.
- Kalu, U. G., C. E. Sexton, C. K. Loo and K. P. Ebmeier (2012). "Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis." *Psychological medicine*: 1-10.
- Kang, B. S., H. I. Shin and M. S. Bang (2009). "Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury." *Archives of physical medicine and rehabilitation* 90(10): 1766-1771.
- Kang, E. K., M. J. Baek, S. Kim and N. J. Paik (2009). "Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline." *Restorative neurology and neuroscience* 27(6): 645-650.
- Keeser, D., F. Padberg, E. Reisinger, O. Pogarell, V. Kirsch, U. Palm, S. Karch, H. J. Moller, M. A. Nitsche and C. Mulert (2011). "Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study." *NeuroImage* 55(2): 644-657.
- Kellaway, P. (1946). "The part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy." *Bulletin of the history of medicine* 20(2): 112-137.
- Kessler, S. K., P. E. Turkeltaub, J. G. Benson and R. H. Hamilton (2012). "Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation." *Brain stimulation* 5(2): 155-162.
- Kincses, T. Z., A. Antal, M. A. Nitsche, O. Bartfai and W. Paulus (2004). "Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human." *Neuropsychologia* 42(1): 113-117.
- Kitchen, H., D. Rofail, L. Heron and P. Sacco (2012). "Cognitive impairment associated with schizophrenia: a review of the humanistic burden." *Advances in therapy* 29(2): 148-162.
- Koenigs, M., D. Ukueberuwa, P. Champion, J. Grafman and E. Wassermann (2009). "Bilateral frontal transcranial direct current stimulation: Failure to replicate classic findings in healthy subjects." *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 120(1): 80-84.
- Koike, S., R. Takizawa, Y. Nishimura, K. Marumo, M. Kinou, Y. Kawakubo, M. A. Rogers and K. Kasai (2011). "Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia." *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 122(8): 1533-1540.
- Kuo, M. F., J. Grosch, F. Fregni, W. Paulus and M. A. Nitsche (2007). "Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27(52): 14442-14447.

- Langenecker, S. A. and K. A. Nielson (2003). "Frontal recruitment during response inhibition in older adults replicated with fMRI." *NeuroImage* 20(2): 1384-1392.
- Langenecker, S. A., J. K. Zubieta, E. A. Young, H. Akil and K. A. Nielson (2007). "A task to manipulate attentional load, set-shifting, and inhibitory control: convergent validity and test-retest reliability of the Parametric Go/No-Go Test." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 29(8): 842-853.
- Lee, J. C., D. M. Blumberger, P. Fitzgerald, Z. Daskalakis and A. Levinson (2012). "The Role of Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Depression: A Review." *Current pharmaceutical design*.
- Leite, J., S. Carvalho, F. Fregni and O. F. Goncalves (2011). "Task-Specific Effects of tDCS-Induced Cortical Excitability Changes on Cognitive and Motor Sequence Set Shifting Performance." *PloS one* 6(9): e24140.
- Liddle, P. F., K. A. Kiehl and A. M. Smith (2001). "Event-related fMRI study of response inhibition." *Human brain mapping* 12(2): 100-109.
- Liebetanz, D., R. Koch, S. Mayenfels, F. König, W. Paulus and M. A. Nitsche (2009). "Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats." *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 120(6): 1161-1167.
- Liebetanz, D., M. A. Nitsche, F. Tergau and W. Paulus (2002). "Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability." *Brain : a journal of neurology* 125(Pt 10): 2238-2247.
- Lippold, O. C. and J. W. Redfearn (1964). "Mental Changes Resulting from the Passage of Small Direct Currents through the Human Brain." *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 110: 768-772.
- Loo, C. K., A. Alonzo, D. Martin, P. B. Mitchell, V. Galvez and P. Sachdev (2012). "Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial." *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 200(1): 52-59.
- Loo, C. K., P. Sachdev, D. Martin, M. Pigot, A. Alonzo, G. S. Malhi, J. Lagopoulos and P. Mitchell (2010). "A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression." *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 13(1): 61-69.
- Luria, A. R., Pribram, K. H., Homskey, E. D. (1964). "An experimental analysis of the behavioral disturbance produced by a left frontal arachnoidal endothelioma (meningioma)." *Neuropsychologia* 2(4): 257-280.
- Marklund, P., P. Fransson, R. Cabeza, A. Larsson, M. Ingvar and L. Nyberg (2007). "Unity and diversity of tonic and phasic executive control components in episodic and working memory." *NeuroImage* 36(4): 1361-1373.
- McClintock, S. M., C. Freitas, L. Oberman, S. H. Lisanby and A. Pascual-Leone (2011). "Transcranial magnetic stimulation: a neuroscientific probe of cortical function in schizophrenia." *Biological psychiatry* 70(1): 19-27.

- Medeiros, L. F., I. C. de Souza, L. P. Vidor, A. de Souza, A. Deitos, M. S. Volz, F. Fregni, W. Caumo and I. L. Torres (2012). "Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review." *Frontiers in psychiatry / Frontiers Research Foundation* 3: 110.
- Mian, M. K., S. A. Sheth, S. R. Patel, K. Spiliopoulos, E. N. Eskandar and Z. M. Williams (2012). "Encoding of Rules by Neurons in the Human Dorsolateral Prefrontal Cortex." *Cerebral cortex*.
- Miller, E. K. (2000). "The prefrontal cortex and cognitive control." *Nature reviews. Neuroscience* 1(1): 59-65.
- Miller, E. K. and J. D. Cohen (2001). "An integrative theory of prefrontal cortex function." *Annual review of neuroscience* 24: 167-202.
- Miranda, P. C., M. Lomarev and M. Hallett (2006). "Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation." *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117(7): 1623-1629.
- Mittrach, M., J. Thunker, G. Winterer, M. W. Agelink, G. Regenbrecht, M. Arends, A. Mobascher, S. J. Kim, W. Wolwer, J. Brinkmeyer, W. Gaebel and J. Cordes (2010). "The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respect to cognitive function." *Pharmacopsychiatry* 43(3): 110-117.
- Miyake, A., N. P. Friedman, M. J. Emerson, A. H. Witzki, A. Howerter and T. D. Wager (2000). "The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis." *Cognitive psychology* 41(1): 49-100.
- Moliadze, V., A. Antal and W. Paulus (2010). "Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes." *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 121(12): 2165-2171.
- Mondal, S., V. K. Sharma, S. Das, U. Goswami and A. Gandhi (2007). "Neuro-cognitive functions in patients of major depression." *Indian journal of physiology and pharmacology* 51(1): 69-75.
- Monte-Silva, K., M. F. Kuo, N. Thirugnanasambandam, D. Liebetanz, W. Paulus and M. A. Nitsche (2009). "Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29(19): 6124-6131.
- Monte-Silva, K., D. Liebetanz, J. Grundey, W. Paulus and M. A. Nitsche (2010). "Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity." *The Journal of physiology* 588(Pt 18): 3415-3424.
- Moser, D. J., R. E. Jorge, F. Manes, S. Paradiso, M. L. Benjamin and R. G. Robinson (2002). "Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation." *Neurology* 58(8): 1288-1290.
- Neuling, T., S. Wagner, C. H. Wolters, T. Zaehle and C. S. Herrmann (2012). "Finite-Element Model Predicts Current Density Distribution for Clinical Applications of tDCS and tACS." *Frontiers in psychiatry / Frontiers Research Foundation* 3: 83.

- Nitsche, M. A., P. S. Boggio, F. Fregni and A. Pascual-Leone (2009). "Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review." *Experimental neurology* 219(1): 14-19.
- Nitsche, M. A., L. G. Cohen, E. M. Wassermann, A. Priori, N. Lang, A. Antal, W. Paulus, F. Hummel, P. S. Boggio, F. Fregni and A. Pascual-Leone (2008). "Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008." *Brain stimulation* 1(3): 206-223.
- Nitsche, M. A., K. Fricke, U. Henschke, A. Schlitterlau, D. Liebetanz, N. Lang, S. Henning, F. Tergau and W. Paulus (2003). "Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans." *The Journal of physiology* 553(Pt 1): 293-301.
- Nitsche, M. A., M. F. Kuo, R. Karrasch, B. Wachter, D. Liebetanz and W. Paulus (2009). "Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans." *Biological psychiatry* 66(5): 503-508.
- Nitsche, M. A., C. Lampe, A. Antal, D. Liebetanz, N. Lang, F. Tergau and W. Paulus (2006). "Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex." *The European journal of neuroscience* 23(6): 1651-1657.
- Nitsche, M. A., D. Liebetanz, N. Lang, A. Antal, F. Tergau and W. Paulus (2003). "Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans." *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 114(11): 2220-2222; author reply 2222-2223.
- Nitsche, M. A. and W. Paulus (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." *The Journal of physiology* 527 Pt 3: 633-639.
- Nitsche, M. A. and W. Paulus (2001). "Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans." *Neurology* 57(10): 1899-1901.
- Nitsche, M. A., A. Seeber, K. Frommann, C. C. Klein, C. Rochford, M. S. Nitsche, K. Fricke, D. Liebetanz, N. Lang, A. Antal, W. Paulus and F. Tergau (2005). "Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex." *The Journal of physiology* 568(Pt 1): 291-303.
- Norman, D. A. and T. Shallice (1986). "Attention to action: Willed and automatic control of behavior. ." *Consciousness and self-regulation.*: 1-18.
- Ohn, S. H., C. I. Park, W. K. Yoo, M. H. Ko, K. P. Choi, G. M. Kim, Y. T. Lee and Y. H. Kim (2008). "Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory." *Neuroreport* 19(1): 43-47.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia* 9(1): 97-113.
- Owen, A. M. (1997). "The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging." *The European journal of neuroscience* 9(7): 1329-1339.
- Parkin, A. J. (1998). "The central executive does not exist." *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 4(5): 518-522.

- Pena-Gomez, C., D. Vidal-Pineiro, I. C. Clemente, A. Pascual-Leone and D. Bartres-Faz (2011). "Down-regulation of negative emotional processing by transcranial direct current stimulation: effects of personality characteristics." *PloS one* 6(7): e22812.
- Plazier, M., K. Joos, S. Vanneste, J. Ost and D. De Ridder (2011). "Bifrontal and bioccipital transcranial direct current stimulation (tDCS) does not induce mood changes in healthy volunteers: a placebo controlled study." *Brain stimulation*.
- Plewnia, C., B. Zwissler, I. Langst, B. Maurer, K. Giel and R. Kruger (2013). "Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on executive functions: influence of COMT Val/Met polymorphism." *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 49(7): 1801-1807.
- Poreisz, C., K. Boros, A. Antal and W. Paulus (2007). "Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients." *Brain research bulletin* 72(4-6): 208-214.
- Priori, A. (2003). "Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability." *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 114(4): 589-595.
- Priori, A., A. Berardelli, S. Rona, N. Accornero and M. Manfredi (1998). "Polarization of the human motor cortex through the scalp." *Neuroreport* 9(10): 2257-2260.
- Quartarone, A., S. Bagnato, V. Rizzo, F. Morgante, A. Sant'angelo, F. Battaglia, C. Messina, H. R. Siebner and P. Girlanda (2005). "Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex." *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale* 161(1): 114-124.
- Quartarone, A., F. Morgante, S. Bagnato, V. Rizzo, A. Sant'Angelo, E. Aiello, E. Reggio, F. Battaglia, C. Messina and P. Girlanda (2004). "Long lasting effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery." *Neuroreport* 15(8): 1287-1291.
- Ramsay, J. C. and G. Schlagenhauf (1966). "Treatment of depression with low voltage direct current." *Southern medical journal* 59(8): 932-934.
- Redfearn, J. W., O. C. Lippold and R. Costain (1964). "A Preliminary Account of the Clinical Effects of Polarizing the Brain in Certain Psychiatric Disorders." *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 110: 773-785.
- Remijnse, P. L., M. M. Nielen, H. B. Uylings and D. J. Veltman (2005). "Neural correlates of a reversal learning task with an affectively neutral baseline: an event-related fMRI study." *NeuroImage* 26(2): 609-618.
- Rigonatti, S. P., P. S. Boggio, M. L. Myczkowski, E. Otta, J. T. Fiquer, R. B. Ribeiro, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone and F. Fregni (2008). "Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression." *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 23(1): 74-76.
- Rogers, M. A., K. Kasai, M. Koji, R. Fukuda, A. Iwanami, K. Nakagome, M. Fukuda and N. Kato (2004). "Executive and prefrontal dysfunction in

- unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence." *Neuroscience research* 50(1): 1-11.
- Sackeim, H. A., M. S. Greenberg, A. L. Weiman, R. C. Gur, J. P. Hungerbuhler and N. Geschwind (1982). "Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence." *Archives of neurology* 39(4): 210-218.
- Salerian, A. J. and C. A. Altar (2012). "The prefrontal cortex influence over subcortical and limbic regions governs antidepressant response by $N=H/(M+R)$." *Psychiatry research* 204(1): 1-12.
- Salthouse, T. A. (2005). "Relations between cognitive abilities and measures of executive functioning." *Neuropsychology* 19(4): 532-545.
- Sanger, T. D., R. R. Garg and R. Chen (2001). "Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex." *The Journal of physiology* 530(Pt 2): 307-317.
- Shallice, T. (1982). "Specific impairments of planning." *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 298(1089): 199-209.
- Siebner, H. (2007). *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*, Springer Berlin Heidelberg.
- Siebner, H. R. (2007). *Das TMS-Buch*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- Smith, A. B., E. Taylor, M. Brammer and K. Rubia (2004). "Neural correlates of switching set as measured in fast, event-related functional magnetic resonance imaging." *Human brain mapping* 21(4): 247-256.
- Smith, E. E. and J. Jonides (1999). "Storage and executive processes in the frontal lobes." *Science* 283(5408): 1657-1661.
- Snyder, H. R. (2012). "Major Depressive Disorder Is Associated With Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review." *Psychological bulletin*.
- Solis-Ortiz, S., E. Perez-Luque, L. Morado-Crespo and M. Gutierrez-Munoz (2010). "Executive functions and selective attention are favored in middle-aged healthy women carriers of the Val/Val genotype of the catechol-o-methyltransferase gene: a behavioral genetic study." *Behavioral and brain functions* : *BBF* 6: 67.
- Stagg, C. J. and M. A. Nitsche (2011). "Physiological basis of transcranial direct current stimulation." *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 17(1): 37-53.
- Stuss, D. T. and M. P. Alexander (2000). "Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view." *Psychological research* 63(3-4): 289-298.
- Sylvester, C. Y., T. D. Wager, S. C. Lacey, L. Hernandez, T. E. Nichols, E. E. Smith and J. Jonides (2003). "Switching attention and resolving interference: fMRI measures of executive functions." *Neuropsychologia* 41(3): 357-370.
- Terzuolo, C. A. and T. H. Bullock (1956). "Measurement of Imposed Voltage Gradient Adequate to Modulate Neuronal Firing." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 42(9): 687-694.
- Thirugnanasambandam, N., J. Grundey, W. Paulus and M. A. Nitsche (2011). "Dose-dependent nonlinear effect of L-DOPA on paired associative

- stimulation-induced neuroplasticity in humans." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31(14): 5294-5299.
- Utz, K. S., V. Dimova, K. Oppenlander and G. Kerkhoff (2010). "Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology--a review of current data and future implications." *Neuropsychologia* 48(10): 2789-2810.
- van den Heuvel, O. A., H. C. Van Gorsel, D. J. Veltman and Y. D. Van Der Werf (2011). "Impairment of executive performance after transcranial magnetic modulation of the left dorsal frontal-striatal circuit." *Human brain mapping*.
- Vijayraghavan, S., M. Wang, S. G. Birnbaum, G. V. Williams and A. F. Arnsten (2007). "Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory." *Nature neuroscience* 10(3): 376-384.
- Wager, T. D., J. Jonides and S. Reading (2004). "Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis." *NeuroImage* 22(4): 1679-1693.
- Wagner, M., T. A. Rihs, U. P. Mosimann, H. U. Fisch and T. E. Schlaepfer (2006). "Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex affects divided attention immediately after cessation of stimulation." *Journal of psychiatric research* 40(4): 315-321.
- Wagner, T., F. Fregni, S. Fecteau, A. Grodzinsky, M. Zahn and A. Pascual-Leone (2007). "Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study." *NeuroImage* 35(3): 1113-1124.
- Wagner, T., A. Valero-Cabre and A. Pascual-Leone (2007). "Noninvasive human brain stimulation." *Annual review of biomedical engineering* 9: 527-565.
- Wassermann, E. M., J. Grafman, C. Berry, C. Hollnagel, K. Wild, K. Clark and M. Hallett (1996). "Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 101(5): 412-417.
- Watson, D., L. A. Clark and A. Tellegen (1988). "Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales." *Journal of personality and social psychology* 54(6): 1063-1070.
- Wolkenstein, L. and C. Plewnia (2012). "Amelioration of Cognitive Control in Depression by Transcranial Direct Current Stimulation." *Biological psychiatry*.
- Wood, N. and N. Cowan (1995). "The cocktail party phenomenon revisited: how frequent are attention shifts to one's name in an irrelevant auditory channel?" *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition* 21(1): 255-260.
- Wright, I., M. Waterman, H. Prescott and D. Murdoch-Eaton (2003). "A new Stroop-like measure of inhibitory function development: typical developmental trends." *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 44(4): 561-575.
- Yuksel, C. and D. Ongur (2010). "Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders." *Biological psychiatry* 68(9): 785-794.

Literatur

- Ziemann, U., S. Lonnecker, B. J. Steinhoff and W. Paulus (1996). "Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study." *Annals of neurology* 40(3): 367-378.
- Zimmerman, M. and F. C. Hummel (2010). "Non-invasive brain stimulation: enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects." *Frontiers in aging neuroscience* 2: 149.

7 Danksagung

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Christian Plewnia für die Überlassung des Themas und die beständige Unterstützung in allen wissenschaftlichen Bereichen, der konstruktiven Kritik und Ermutigung. Vielen Dank, dass Sie sich so viel Zeit genommen haben und immer ein offenes Ohr hatten.

Frau Dr. Dipl.-Psych. Katrin Giel, die mir besonders in der Anfangszeit bei der Entwicklung des Studienablaufs und der Wahl der neuropsychologischen Tests behilflich war.

Für den Austausch und die organisatorische und technische Unterstützung möchte ich mich bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe für Neurophysiologie und interventionelle Neuropsychiatrie bedanken, speziell Barbara Wasserka, Dipl.-Psych. Kolja Debus und Dr. rer. Nat. Bastian Zwissler.

Herzlichen Dank allen Probanden und Probandinnen, die an der Untersuchung teilgenommen und so die Studie erst möglich gemacht haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern und Freunden bedanken, die mit mir die Studienzeit durchlebt und mir finanziell und emotional beigestanden sind und so die Basis für meinen weiteren Lebensweg geschaffen haben.

Danke Sebastian Brumm.

8 Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Plewnia C, Zwissler B, Längst I, Maurer B, Giel K, Krüger R. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on executive functions: influence of COMT Val/Met polymorphism. *Cortex*. 2013;49(7):1801-1807.