

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit
Poliklinik

**Der Einfluss der transkraniellen Gleichstromstimulation
auf den Motorcortex:
Eine Untersuchung mittels Nahinfrarotspektroskopie**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Kajdi, Anna Katharina

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. J. Fallgatter
2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ziemann

Tag der Disputation: 05.07.2018

Dem Bergbaufrosch

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	1
1.1.1 Historischer Überblick und klinische Anwendungsmöglichkeiten	1
1.1.2 Grundlagen der tDCS.....	2
1.1.2.1 Anwendung.....	4
1.1.2.1.1 Sicherheitsaspekte.....	4
1.1.2.1.2 Nebenwirkungen.....	5
1.1.2.2 Stimulationsparameter	6
1.1.2.2.1 Polarität der Stimulation.....	6
1.1.2.2.2 Dauer der Stimulation	7
1.1.2.2.3 Stromdichte der Stimulation	8
1.1.2.2.4 Ort der Stimulation	8
1.1.3 tDCS und Motorcortex	8
1.1.3.1 Neuroanatomische Grundlagen des Motorcortex	8
1.1.3.2 Der Motorcortex als Stimulationsort	9
1.1.4 Studien zur Wirkung der tDCS auf den Motorcortex gesunder Individuen	10
1.1.4.1 tDCS-TMS-Kombinationsstudien	10
1.1.4.2 tDCS in funktionell bildgebenden Studien	10
1.2 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)	12
1.2.1 Theoretische Grundlagen.....	12
1.2.2 Vorteile der NIRS.....	14
1.3 Zielsetzung und Fragestellung.....	14
2 METHODEN	16
2.1 Studiendesign	16
2.1.1 Unabhängige Variablen.....	16
2.1.2 Abhängige Variablen	17
2.2 Studienteilnehmer.....	17
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	17

2.2.2 Zusammensetzung des Probandenkollektivs und Zuordnung zu den Versuchsgruppen	17
2.3 Fragebögen	19
2.3.1 Fragebogen zur Erfassung von Ausschlusskriterien und Screening-Fragebogen	19
2.3.2 Fragebogen zur Erhebung der Personendaten.....	19
2.3.3 Fragebogen zur Erhebung der erweiterten Personendaten.....	20
2.3.4 Edinburgh-Inventar.....	20
2.3.5 Fragebogen zur Überprüfung der Verblindung.....	21
2.4 Untersuchungsmethoden und Versuchsaufbau	21
2.4.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	21
2.4.2 NIRS.....	24
2.4.2.1 <i>Fingertapping</i>	27
2.4.2.2 <i>Vorstudie</i>	28
2.5. Versuchsdurchführung	29
2.5.1 Untersuchungssituation	29
2.5.2 Versuchsablauf.....	30
2.6 Datenauswertung	33
2.6.1 Auswertung der Fragebögen	33
2.6.2 Auswertung der NIRS-Daten	34
3 ERGEBNISSE	36
3.1 Demographische Daten	36
3.1.1 Stichprobenmerkmale	36
3.1.2 Nebenwirkungen	39
3.2 Ergebnisse der NIRS-Datenauswertung.....	40
3.2.1 Datenauswertung für oxygeniertes Hämoglobin (O ₂ Hb).....	41
3.2.1.1 <i>O₂Hb, linke Hemisphäre</i>	41
3.2.1.1.1 <i>t-Test für O₂Hb, linke Hemisphäre</i>	41

3.2.1.1.2 Gruppenvergleiche für O ₂ Hb, linke Hemisphäre.....	43
3.2.1.2 O ₂ Hb, rechte Hemisphäre.....	44
3.2.1.2.1 t-Test für O ₂ Hb, rechte Hemisphäre.....	44
3.2.1.2.2 Gruppenvergleiche für O ₂ Hb, rechte Hemisphäre.....	46
3.2.2 Datenauswertung für reduziertes Hämoglobin (HHb)	47
3.2.2.1 HHb, linke Hemisphäre.....	47
3.2.2.1.1 t-Test für HHb, linke Hemisphäre.....	47
3.2.2.1.2 Gruppenvergleiche für HHb, linke Hemisphäre.....	49
3.2.2.2.1 t-Test für HHb, rechte Hemisphäre.....	50
3.2.2.2.2 Gruppenvergleiche für HHb, rechte Hemisphäre.....	51
3.2.3 NIRS-Verläufe innerhalb der Gruppen.....	52
3.2.3.1 Rechter Zeigefinger, linke Hemisphäre	52
3.2.3.2 Linker Zeigefinger, linke Hemisphäre.....	54
3.2.3.3 Rechter Zeigefinger, rechte Hemisphäre.....	56
3.2.3.4 Linker Zeigefinger, rechte Hemisphäre.....	58
3.2.4 Vergleich der NIRS-Verläufe für die linke Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings zwischen den Stimulationsgruppen.....	61
3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	62
4 DISKUSSION	64
4.1 Cerebrale Durchblutungsänderungen nach tDCS	64
4.1.1 Einfluss motorischer und kognitiver Handlungen auf den Stimulationseffekt .	64
4.1.1.1 Motorische Handlungen und kathodale tDCS.....	65
4.1.1.2 Motorische Handlungen und anodale tDCS.....	66
4.1.1.3 Kognitive Interferenzen.....	68
4.1.2 Abhängigkeit des Stimulationseffekts von neuronalen Vorbedingungen	69
4.2 Bihemisphärische Ausprägung der Durchblutungsänderung	70
4.2.1 Bihemisphärische Kontrolle motorischer Handlungen	70
4.2.2 Seitenwechsel des Fingertappings.....	71
4.2.3 Einfluss der tDCS auf cerebrale Strukturen außerhalb des stimulierten Motorcortex	72
4.2.4 Arterielle Blutdruckänderungen	74

4.3 O₂Hb-Konzentrationsabnahme und ausbleibende HHb-Konzentrationsänderung	75
4.4 Dauer der Nacheffekte	77
4.5 Einfluss des Studiendesigns auf die Untersuchungsergebnisse	79
4.5.1 Größe und Zusammensetzung des Probandenkollektivs	79
4.5.1.1 Stichprobengröße	79
4.5.1.2 Eigenschaften des Probandenkollektivs	80
4.5.2 Integrität der Verblindung	81
4.5.3 Fokalität der tDCS	81
4.5.3.1 Elektrodengröße.....	82
4.5.3.2 Verwendung von NaCl	82
4.5.3.3 Elektrodenplatzierung nach 10-20-EEG-System.....	83
4.5.4 Kritische Betrachtung des Messverfahrens	84
4.5.4.1 Einfluss der lokalen Durchblutung und systemischer Prozesse auf das NIRS-Signal.....	84
4.5.4.2 Beschränkung der rCBF-Messung auf den Motorcortex	85
4.6 Schlussfolgerung.....	86
5 ZUSAMMENFASSUNG	89
LITERATURVERZEICHNIS	91
ANHANG	113
ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	118

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Depolarisation und Hyperpolarisation des neuronalen Ruhemembranpotentials in Abhängigkeit von der Polarität der Stimulation</i>	7
<i>Abbildung 2: Aufteilung der Probanden in die drei Versuchsgruppen</i>	18
<i>Abbildung 3: Positionierung der tDCS-Elektroden</i>	22
<i>Abbildung 4: Schematische Darstellung der tDCS-Elektrodenpositionierung für die drei verschiedenen Stimulationsbedingungen anhand des internationalen 10-20-Systems...</i>	23
<i>Abbildung 5: Beispiel für Sender- und Auffang-Optode</i>	25
<i>Abbildung 6: Schematische Darstellung der NIRS-Messhaube</i>	26
<i>Abbildung 7: Blockdesign am Beispiel eines Tappingdurchgangs</i>	27
<i>Abbildung 8: Versuchsablauf der Vorstudie</i>	28
<i>Abbildung 9: Ergebnisse der Vorstudie mit Projektion der NIRS-Haube über dem standardisierten MNI-Gehirn</i>	29
<i>Abbildung 10: Schematische Darstellung der standardisierten Positionen des internationalen 10-20-Systems</i>	31
<i>Abbildung 11: Versuchsablauf der Hauptstudie</i>	33
<i>Abbildung 12: Darstellung der relativen Durchblutungsänderung in [mmol x mm] im Bereich des linken Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei rechtsseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf</i>	53

Abbildung 13: Darstellung der relativen Durchblutungsänderung in [mmol x mm] im Bereich des linken Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei linksseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf..... 55

Abbildung 14: Darstellung der relativen Durchblutungsänderung in [mmol x mm] im Bereich des rechten Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei rechtsseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf..... 57

Abbildung 15: Darstellung der relativen Durchblutungsänderung in [mmol x mm] im Bereich des rechten Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei linksseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf..... 59

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Überblick über bisherige funktionell bildgebende Studien an gesunden, menschlichen Probanden zum Einfluss der tDCS auf die Durchblutung des primären Motorcortex der stimulierten Hemisphäre</i>	<i>11</i>
<i>Tabelle 2: Stichprobenmerkmale</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 3: Überblick über die zur Untersuchung der Händigkeitsausprägung erhobenen Tätigkeiten</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 4: Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der linken Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der rechten Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 5: Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der linken Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der linken Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 6: Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der rechten Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der rechten Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 7: Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der rechten Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der linken Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 8: Mittel- und Streuungswerte der HHb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der linken Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der rechten Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte</i>	<i>48</i>

<i>Tabelle 9: Mittel- und Streuungswerte der HHb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der linken Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der linken Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 10: Mittel- und Streuungswerte der HHb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der rechten Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der rechten Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 11: Mittel- und Streuungswerte der HHb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der rechten Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der linken Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 12: Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen im Bereich des linken Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei rechtsseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 13: Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen im Bereich des linken Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei linksseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 14: Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen im Bereich des rechten Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei rechtsseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 15: Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen im Bereich des rechten Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei linksseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 16: Veränderungen der O₂Hb-Konzentrationen im t-Test-Vergleich zu den Zeitpunkten nach Stimulation versus vor Stimulation</i>	<i>62</i>

Tabelle 17: Veränderungen der HHb-Konzentrationen im t-Test-Vergleich nach Stimulation versus vor Stimulation..... 63

Abkürzungsverzeichnis

Anm.	Anmerkung
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of variance)
ASI	Anxiety Sensitivity Index
ASL	Arterial-Spin-Labeling
BDI	Beck-Depression-Inventory
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
bzw.	beziehungsweise
Ch9	Kanal 9 (Channel 9)
cm	Zentimeter
d. h.	das heißt
EEG	Elektroenzephalographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure (Gamma-aminobutyric acid)
HHb	reduziertes Hämoglobin
i. S.	im Sinne
LQ	Lateralitätsquotient
LTD	Langzeitdepression (Longterm depression)
LTP	Langzeitpotenzierung (Longterm potentiation)
M1	primär motorischer Cortex
mA	Milliampère
MEP	motorisch evoziertes Potential
mm	Millimeter
mmol	Millimol
M1	primärer Motorcortex
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
nm	Nanometer

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
O ₂ Hb	oxygeniertes Hämoglobin
PANAS	Positive And Negative Affect Schedule
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMC	Prämotorischer Cortex
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss
ROI	Region of Interest
SMA	Supplementär Motorisches Areal
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Single Photon Emission Computed Tomography)
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial Direct Current Stimulation)
TMS	transkranielle Magnetstimulation
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel

1 EINLEITUNG

Die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) gilt als vielversprechendes, alternatives Behandlungsverfahren in der Therapie neuropsychiatrischer Erkrankungen. Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, genauere Aufschlüsse über die Art und das Ausmaß der durch tDCS hervorgerufenen Hirnaktivitätsveränderungen an gesunden Individuen zu gewinnen. Diese Studie untersucht den Einfluss einer tDCS auf die Durchblutung des Motorcortex während einer Fingertapping-Aufgabe. Als Messverfahren wurde die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) verwendet.

1.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die transkranielle Gleichstromstimulation ist ein nichtinvasives Verfahren der Hirnstimulation. Grundlegende Voraussetzung für die Wirkung der tDCS ist die Veränderbarkeit der cerebralen Aktivität durch Gleichstrom.

1.1.1 Historischer Überblick und klinische Anwendungsmöglichkeiten

Bereits 1870 gelang es den beiden Neurowissenschaftlern Julius Eduard Hitzig und Gustav Theodor Fritsch durch tierexperimentelle Studien an Hunden zu zeigen, dass durch eine Elektrostimulation an der Großhirnrinde Bewegungen ausgelöst werden können. Es konnte hierdurch belegt werden, dass das zentrale Nervensystem elektrisch erregbar ist (Breathnach, 1992; Taylor & Gross, 2003). Im Laufe des 19. Jahrhundert wurden von verschiedenen Wissenschaftlern Experimente zur Wirkung von Gleichstrom auf das menschliche Gehirn durchgeführt. Der Strom wurde dabei direkt am freiliegenden Hirngewebe appliziert (Zago et al., 2008). In den 1960er Jahren konnte durch Tierexperimente an Katzen und Ratten nachgewiesen werden, dass eine Gleichstromapplikation mittels intrakranieller oder epiduraler Elektroden Veränderungen der corticalen Erregbarkeit hervorruft (Bindman et al., 1964; Creutzfeld et al., 1962; Purpura & McMurtry, 1965).

In darauffolgenden humanexperimentellen Untersuchungen wurde Gleichstrom auch in nichtinvasiver Form transkranial appliziert. Erste klinische Studien wiesen darauf hin, dass die tDCS in der Behandlung depressiver und manischer Symptome genutzt werden könnte (Carney, 1969; Carney et al., 1970; Costain et al., 1964; Herjanic & Moss-Herjanic, 1967; Ramsay & Schlagenhauf, 1966; Redfearn et al., 1964). In anschließenden Untersuchungen ließen sich diese positiven Resultate jedoch nur teilweise replizieren (Arfai et al., 1970; Lolas, 1977). In klinischen Studien wurde in den letzten Jahren die Wirkung und potentielle therapeutische Anwendbarkeit der tDCS auf eine Vielzahl von Krankheitsbildern untersucht: Psychiatrische Erkrankungen, auf deren Symptome die tDCS einen positiven Einfluss zeigte, sind Depressionen (Boggio et al., 2008a; Ferrucci et al., 2009; Fregni et al., 2006b; Kalu et al., 2012; Rigonatti et al., 2008; Shiozawa et al., 2014), Schizophrenien (Agarwal et al., 2013; Brunelin et al., 2012) und Suchterkrankungen (Boggio et al., 2008b; Boggio et al., 2009; Boggio et al., 2010; Fregni et al., 2008; Jansen et al., 2013). Weitere Untersuchungen wiesen nach, dass bei Patienten mit Fibromyalgie (Fregni et al., 2006d; Marlow et al., 2013; Valle et al., 2009), traumatischen Rückenmarksverletzungen (Fregni et al., 2006a) und multipler Sklerose (Mori et al., 2010) mit Hilfe der tDCS Schmerzsymptome vermindert werden können. Auch bei Migränepatienten wurde eine Schmerzreduktion durch Gleichstromstimulation beobachtet (Antal et al., 2011a; Auvichayapat et al., 2012; Dasilva et al., 2012). Die Applikation einer tDCS zeigte außerdem symptomreduzierende Effekte bei Epilepsien (Fregni et al., 2006c; Nitsche & Paulus 2009), Schlaganfällen (Boggio et al., 2007b; Butler et al., 2013; Hummel et al., 2005; Lindenberg et al., 2010), Morbus Parkinson (Boggio et al., 2006; Fregni et al., 2006e) und Tinnitus (Langguth & De Ridder, 2013; Vanneste et al., 2010).

Diese vielversprechenden klinischen Ergebnisse zeigen die große Bandbreite an potentiellen therapeutischen Anwendungsgebieten für die transkraniale Gleichstromstimulation. Im folgenden Kapitel 1.1.2 soll auf die bisher bekannten neurophysiologischen Grundlagen der tDCS genauer eingegangen werden.

1.1.2 Grundlagen der tDCS

Bei der tDCS handelt es sich um ein neuromodulatorisches Interventionsverfahren. Im Gegensatz zu anderen Hirnstimulationstechniken, wie z. B. der transkranialen

Magnetstimulation (TMS), löst die tDCS keine Aktionspotentiale aus, sondern induziert lediglich eine unterschwellige Verschiebung des neuronalen Ruhemembranpotentials (Nitsche et al., 2008; Purpura & McMurtry, 1965; Scholfield, 1990).

Nur etwa die Hälfte des transkranial applizierten Stroms erreicht das Gehirn (Dymond et al., 1975; Rush & Discroll, 1968). Diese Abschwächung kommt dadurch zustande, dass die Elektronen zunächst die Kopfschwarte, die Schädelkalotte, den Liquorraum und die Meningen durchdringen müssen, bevor sie den cerebralen Cortex erreichen. Sie treffen somit auf größere Widerstände als bei einer Gleichstromapplikation direkt auf der Cortexoberfläche, wie sie z.T. in Tierversuchen angewandt wird. Neben den interindividuell unterschiedlich ausgeprägten Merkmalen, wie der Dicke der Kopfschwarte oder der Schädelkalotte (Datta et al., 2012; Rush & Discroll, 1968; Truong et al., 2013), wird die Eindringtiefe der transkraniellen Gleichstromstimulation von verschiedenen, von außen beeinflussbaren Stimulationsparametern mitbestimmt (*siehe unter 1.1.2.2*). Dabei betreffen die durch eine tDCS hervorgerufenen Effekte nach bisherigem Kenntnisstand vorwiegend den cerebralen Cortex (Baudewig et al., 2001; Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche & Paulus, 2001; Nitsche et al., 2003a). In neueren Studien ergaben sich auch Hinweise auf eine Beteiligung subcorticaler Strukturen (Bolzoni et al., 2013; Lang et al., 2005; Polanía et al., 2012; Weber et al., 2014).

Für die klinische Anwendung und eine potentielle therapeutische Nutzbarkeit besonders von Interesse sind die Nacheffekte der tDCS. Es wird davon ausgegangen, dass die Effekte der tDCS über das Stimulationsende hinaus nicht allein durch die kurzfristigen Verschiebungen des Ruhemembranpotentials zu erklären sind, sondern auch auf Veränderungen der synaptischen Plastizität beruhen, möglicherweise im Sinne einer Langzeitpotenzierung (Longterm potentiation, LTP) bzw. Langzeitdepression (Longterm depression, LTD) (Fritsch et al., 2010; Nitsche et al., 2002). Gestützt wird diese Annahme u. a. durch Erkenntnisse aus Tierversuchen, die darauf hindeuten, dass Nacheffekte der tDCS auf Veränderungen des intrazellulären cAMP-Spiegels (Hattori et al., 1990; Moriwaki, 1991), des intrazellulären Calcium-Spiegels (Islam et al., 1995) und der vermehrten Proteinsynthese (Gartside et al., 1968) beruhen. An Motorcortex-Gewebeschnitten von Mäusen konnte unter anodaler Gleichstromapplikation eine synaptische Plastizität, welche von einer Aktivierung des NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptors und von einer Sekretion des BDNF (Brain-derived neurotrophic

factor) abhängig ist, nachgewiesen werden (Fritsch et al., 2010). Weitere Studien deuten darauf hin, dass eine anodale Stimulation eine Erniedrigung der GABA (γ -Aminobuttersäure) -ergen Hemmung hervorruft (Nitsche et al., 2004a; Stagg et al., 2009a). Zudem wurde eine Erniedrigung der Glutamat-Konzentration nach kathodaler Stimulation beobachtet (Stagg et al., 2009a). Der Einfluss einer tDCS erstreckt sich zusätzlich auf dopaminerg, serotoninerg und cholinerg vermittelte Effekte, die wiederum die corticale Erregbarkeit modulieren (Medeiros et al., 2012; Stagg & Nitsche, 2011). Eine weitere Erklärung für das Auftreten von Nacheffekten bietet die Hypothese, dass eine tDCS nicht nur die elektrischen Eigenschaften der Nervenzellen, sondern auch die der Astrozyten verändert. Inwieweit Astrozyten die synaptische Plastizität (im Sinne einer LTP bzw. LTD) beeinflussen, ist noch nicht abschließend geklärt. Bisherige Studien zeigen diesbezüglich kontroverse Ergebnisse (Agulhon et al., 2010; Henneberger et al., 2010; Kirchhoff, 2010). Aufgrund ihres Einflusses auf die cerebrale Durchblutung (Gordon et al., 2008; Koehler et al., 2009), die Effizienz synaptischer Signalübertragungen und die Glutamatfreisetzung (Perea & Araque, 2007) erscheint die Beteiligung von Astrozyten (und weitere glialer Strukturen) an der Entstehung tDCS-bedingter Nacheffekte jedoch wahrscheinlich (Gellner et al., 2016; Merzagora et al., 2010).

1.1.2.1 Anwendung

Die *Gleichstromapplikation* erfolgt bei der tDCS über zwei auf der Kopfoberfläche angebrachte Elektroden. Diese sind an einen Gleichspannungsgenerator angeschlossen. Der Strom fließt hierbei ohne Richtungswechsel von der negativ geladenen Kathode zur positiv geladenen Anode. Dabei wird unter den Elektroden ein elektrisches Feld erzeugt, dessen Feldstärke mit zunehmender Entfernung zu den Elektroden exponentiell abnimmt (Miranda et al., 2006; Rush & Discroll, 1968).

1.1.2.1.1 Sicherheitsaspekte

Die im Folgenden beschriebenen Sicherheitsaspekte sind in den Grenzen der bisherigen Studienprotokolle zu bewerten. Dabei ist zu beachten, dass in den aktuellen Untersuchungen zur tDCS häufig eine 20-minütige Stimulationsdauer, eine Stromstärke

von 2 mA und meist eine Elektrodengröße von 25-35 cm² angewandt werden (Nitsche et al., 2008; Palm et al., 2013).

Um eine potentielle Schädigung der Probanden auszuschließen und das Auftreten von Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, sollten bei der Anwendung der tDCS folgende Sicherheitsaspekte berücksichtigt werden: Die Platzierung der Elektroden sollte so gewählt werden, dass die Applikation der tDCS nicht über Fissuren, Foramina, offenen Fontanellen oder Schädelverletzungen erfolgt, da es sonst durch die Fokussierung des Stromflusses zu einer Hirnparenchymschädigung kommen könnte (Rush & Discroll, 1968). Auch Metallimplantate im Kopfbereich könnten zu einem ähnlichen Effekt führen und gelten daher als Ausschlusskriterien für eine tDCS-Applikation. Weitere Ausschlusskriterien sind Hautläsionen im Bereich der Elektrodenauflagestellen, Schwangerschaft oder schwerwiegende internistische Erkrankungen (Nitsche et al., 2008).

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien gilt die tDCS insgesamt als sichere und risikoarme Methode der Hirnstimulation: Im Schädel-MRT ließen sich 30 und 60 Minuten nach erfolgter tDCS weder Störungen der Bluthirnschranke noch Hirnödeme oder Veränderungen des Hirngewebes feststellen (Nitsche et al., 2004b). Auch die Verlaufskontrolle der neuronenspezifischen Enolase (NSE) als sensitiver Indikator für neuronale Schädigungen (Steinhoff et al., 1999) zeigte keine Veränderungen im Vergleich zwischen den Zeitpunkten vor und nach tDCS (Nitsche & Paulus, 2001; Nitsche et al., 2003a; Nitsche et al., 2003b).

1.1.2.1.2 Nebenwirkungen

Die in bisherigen tDCS-Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen *während* der tDCS-Applikation waren Kribbelparästhesien (71%), Juckreiz (30%), brennende Missempfindungen (22%) und Schmerzen (16%) unter den Auflagestellen der Elektroden. Außerdem beklagten 35% der Probanden eine leichte Müdigkeit während der Gleichstromapplikation. Etwa 11% der Studienteilnehmer berichteten das Auftreten von Phosphenen während des An- und Ausschaltens des tDCS-Geräts (Poreisz et al., 2007). Zur Verhinderung dieses Phänomens und um eine möglichst gute Verblindung zu erzielen, wird empfohlen, die Stromstärke bei Stimulationsbeginn bzw. -ende langsam hoch bzw. herunter zu regulieren (Gandiga et al., 2006; Nitsche et al., 2008).

Nach der Stimulation traten als häufigste Nebenwirkungen leichte Kopfschmerzen (12%) und Übelkeit (3%) auf (Poreisz et al., 2007). Die oftmals nach tDCS beobachteten Hautrötungen unterhalb der Elektrodenauflagestellen lassen sich wahrscheinlich auf vasodilatatorische Effekte zurückführen, die durch die Stimulation lokaler Gefäßnerven hervorgerufen werden. Hautgewebeschäden konnten hierbei nicht nachgewiesen werden (Durand et al., 2002).

1.1.2.2 Stimulationsparameter

Die durch eine transkranielle Gleichstromstimulation hervorgerufenen Effekte auf das Gehirn sind von verschiedenen Stimulationsparametern abhängig. Zu den in bisherigen Studien am häufigsten besprochenen Stimulationsparametern gehören: Die Polarität, die Dauer, die Stromdichte und der Ort der Stimulation. Diese Faktoren beeinflussen die Richtung, den Ausprägungsgrad, die Dauer und die Reichweite der durch tDCS hervorgerufenen neuronalen Erregbarkeitsveränderungen (Bindman et al., 1964; Horvath et al., 2014; Iyer et al., 2005; Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche et al., 2001; Nitsche et al., 2008; Purpura & McMurtry, 1965; Stagg & Nitsche, 2011).

1.1.2.2.1 Polarität der Stimulation

Die Polarität der Stimulation (anodal oder kathodal) wird durch die Elektrodenpositionierung bestimmt: Für eine anodale Stimulation wird die Anode als Aktivelektrode so auf der Schädelkalotte platziert, dass sie über der entsprechenden Zielregion des Gehirns liegt. Die Kathode wird über der Referenzregion positioniert, so dass ein geschlossener Stromkreis entsteht. Für eine kathodale Stimulation platziert man die Kathode als Aktivelektrode über der gewünschten Zielregion und die Anode über der Referenzregion.

Die Polarität der Stimulation beeinflusst die Richtung der neuronalen Ruhemembranpotentialänderung: Auf neuronaler Ebene ruft eine anodale Stimulation eine Depolarisation des Membranpotentials hervor. Das Ruhemembranpotential nähert sich hierbei dem Schwellenpotential. Es besteht somit eine erhöhte Erregbarkeit der Nervenzelle. Eine kathodale Stimulation hingegen verursacht eine Hyperpolarisation des Membranpotentials und führt entsprechend zu einer verringerten Erregbarkeit der Nervenzelle. Dies konnte sowohl in tierexperimentellen (Bindman et al., 1964; Creutzfeld

et al., 1962; Purpura & McMurtry, 1965) als auch in humanexperimentellen Studien nachgewiesen werden (Monte-Silva et al., 2010; Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche & Paulus, 2001; Nitsche et al., 2003a).

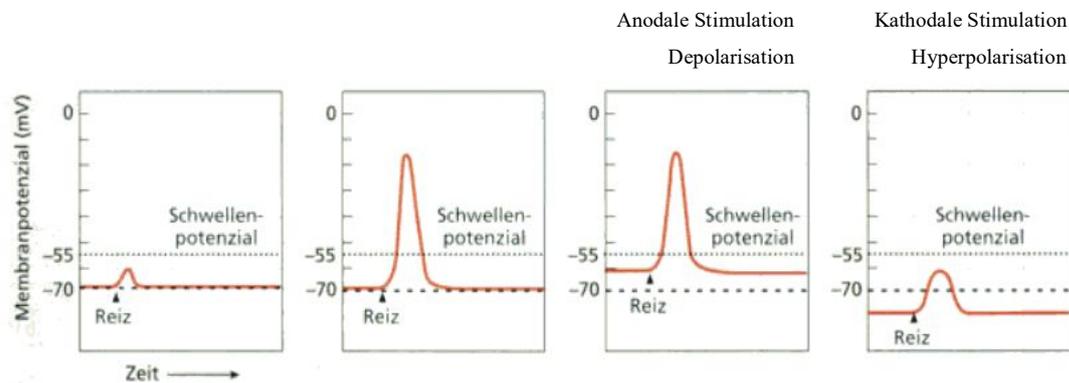


Abbildung 1: Depolarisation und Hyperpolarisation des neuronalen Ruhemembranpotentials in Abhängigkeit von der Polarität der Stimulation

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Richtung der Ruhemembranpotentialänderung nicht alleine durch die Polarität der Stimulation determiniert wird. Abhängig von der Art und Lokalisation der stimulierten Neurone, kann eine (exzitatorische) anodale bzw. (inhibitorische) kathodale tDCS auch jeweils gegenteilige Effekte hervorrufen: Eine anodale Stimulation im Motorcortexbereich von Katzen führte zu einer verminderten Erregbarkeit tiefer gelegener Neurone. Eine kathodale tDCS rief einen entgegengesetzten Effekt hervor (Creutzfeld et al., 1962). Auch oberflächlich gelegene Pyramidenzellen reagierten auf eine anodale Stimulation mit einer Hyperpolarisation ihres Membranpotentials, wohingegen eine kathodale tDCS hier zu einer unter-schweligen Depolarisation führte (Purpura & McMurtry, 1965).

1.1.2.2.2 Dauer der Stimulation

In der Mehrzahl der aktuellen Studien erfolgte die Applikation der tDCS über eine Dauer von 10 bis 20 Minuten (Stagg & Nitsche, 2011). Die Stimulationsdauer beeinflusst den zeitlichen Verlauf der durch tDCS hervorgerufenen neuronalen Erregbarkeitsveränderungen. Auf Studien, die über das Stimulationsende hinausgehende Effekte einer tDCS in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer untersuchen, soll in Kapitel 1.1.4 genauer eingegangen werden.

1.1.2.2.3 Stromdichte der Stimulation

Der Ausprägungsgrad und die Dauer der Ruhemembranpotentialänderungen werden durch die Stromstärke beeinflusst (Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche & Paulus, 2001). Diese variiert in aktuellen humanexperimentellen Studien meist zwischen 1 mA und 2 mA bei einer Elektrodengröße von 25 bis 35 cm². Daraus resultiert eine Stromdichte (=Stromstärke/Elektrodenfläche) zwischen 0,029 mA/cm² und 0,08 mA/cm² (Nitsche et al., 2008). Die Stromdichte bestimmt hierbei die Stärke des elektrischen Felds und beeinflusst somit die Eindringtiefe der tDCS und die Dauer der hervorgerufenen Effekte (Iyer et al., 2005; Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2000; Purpura & McMurty, 1965). Auch die Richtung des Stromflusses in Bezug zur räumlichen Ausrichtung des Neurons wirkt sich auf die Effektivität einer tDCS aus: Erfolgt der Stromfluss parallel zum Axon, scheint dies größere Erregbarkeitsveränderungen hervorzurufen als ein Stromfluss quer zur Längsachse des Neurons, da hierbei die Polarisationsstrecke am längsten ist (Siebner & Ziemann, 2007).

1.1.2.2.4 Ort der Stimulation

Der Großteil der bisherigen Studien untersuchte die Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation auf den Motorcortex. Dortige Effekte einer tDCS auf die neuronale Erregbarkeit lassen sich durch die Messung von durch TMS ausgelösten, motorisch evozierten Potentialen gut überprüfen (*siehe unter 1.1.3.2*). Weitere häufige Stimulationsorte waren der visuelle (Antal et al., 2003a; Antal et al., 2003b; Antal et al., 2004; Bocci et al., 2014), der somatosensorische (Dieckhöfer et al., 2006; Grundmann et al., 2011; Song et al., 2011) und der dorsolaterale präfrontale Cortex (Brunoni & Vanderhasselt, 2014; Lafontaine et al., 2013; Stagg et al., 2013; Zmigrod et al., 2014). Als Referenzregion diente häufig der kontralaterale präfrontale Cortex.

1.1.3 tDCS und Motorcortex

1.1.3.1 Neuroanatomische Grundlagen des Motorcortex

Der Motorcortex ist verantwortlich für die Planung, Initiierung und Durchführung von Bewegungen. Er stellt das übergeordnete Zentrum des pyramidalen Systems dar und setzt sich aus mehreren Hirnrindenbereichen zusammen: Der Großteil der Pyramidenzellen

liegt im präzentralen Cortexbereich (v. a. Brodmann-Area 4 und 6), im hinteren Bereich des Frontallappens. An der Entwicklung und Planung der Motorik sind v. a. vier Cortexgebiete beteiligt: Der primäre motorische Cortex und drei sekundäre motorische Bereiche.

Für die Planung und Initiierung von Bewegungen ist überwiegend der sekundäre motorische Cortex verantwortlich. Zu diesem gehören u. a. der prämotorische Cortex (lateralen Teil der Area 6), der supplementär motorische Cortex (medialer Teil der Area 6, zum Teil im Interhemisphärenspalt liegend) und die cinguläre motorische Region (Area 24, im Interhemisphärenspalt verborgen). Der primäre motorische Cortex (Area 4) ist v. a. an der Durchführung von Bewegungen beteiligt und maßgeblich für die Steuerung differenzierter Fingerbewegungen verantwortlich.

In allen vier Cortexgebieten findet sich eine somatotopisch geordnete Repräsentation des menschlichen Körpers. Im primären motorischen Motorcortex werden die beiden Körperhälften kontralateral gemäß dem motorischen Homunkulus repräsentiert. Die für die einzelnen Körperpartien zuständigen Rindenareale sind hierbei unterschiedlich groß: Körperteile mit denen besonders differenzierte Bewegungen ausgeführt werden können, sind durch besonders große Repräsentationsfelder vertreten. Den größten Rindenbereich nehmen hierbei Hand-, Gesichts- und Sprechmuskulatur ein (Schmidt & Schaible, 2006).

1.1.3.2 Der Motorcortex als Stimulationsort

Die Mehrzahl der bisherigen tDCS-Studien untersuchte die Wirkung einer Stimulation auf den Motorcortex. Ein Grund für die häufige Wahl des Motorcortex als Stimulationsort besteht darin, dass es sich hierbei um einen in seiner Funktionsweise relativ gut erforschten Hirnbereich handelt. Im Vergleich zu cerebralen Arealen, die mit kognitiven Funktionen besetzt sind, sind die Einflussfaktoren auf den Motorcortex besser untersucht und weniger komplex. Er lässt sich daher durch einfache Aufgabenstellungen gut überprüfen. Zudem ist der Motorcortex durch seine topographische Lage direkt unterhalb der Schädelkalotte von außen einfach zu lokalisieren und durch eine tDCS gut erreichbar. Aus diesen Gründen wählten wir für die vorliegende Arbeit den Motorcortex als Applikationsort für die transkranielle Gleichstromstimulation.

1.1.4 Studien zur Wirkung der tDCS auf den Motorcortex gesunder Individuen

1.1.4.1 tDCS-TMS-Kombinationsstudien

Der Einfluss der tDCS auf die Erregbarkeit des Motorcortex wurde in bisherigen Studien vor allem mit Hilfe der TMS untersucht. Hierbei führte eine anodale tDCS meist zu erhöhten Amplituden des motorisch evozierten Potentials (MEP), indem die Schwelle für die Auslösung eines Aktionspotentials durch die anodale tDCS erniedrigt wurde. Hingegen bewirkte die Applikation einer kathodalen tDCS eine Verflachung der MEP-Amplituden. Dieses Phänomen lässt sich auf die Hyperpolarisation des neuronalen Ruhemembranpotentials und die folglich erschwerte Aktionspotentialauslösung durch die vorausgegangene kathodale tDCS zurückführen. Die Dauer der Stimulation und die verwendete Stromstärke beeinflussen den zeitlichen Verlauf der durch tDCS hervorgerufenen Exzitabilitätsveränderungen und somit auch die Dauer der MEP-Amplitudenveränderungen: Eine tDCS von weniger als 5 Minuten Dauer führte bei einer Stromstärke von 0,6 mA lediglich zu Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit für die Dauer der Stimulation. Bei der Verwendung einer Stromstärke von 1 mA war eine Stimulationsdauer von mindestens 3 Minuten erforderlich, um über das Stimulationsende hinausgehende Erregbarkeitsveränderungen zu erzielen (Nitsche & Paulus, 2000). Hingegen führte die Applikation einer 13-minütigen anodalen tDCS mit einer Stromstärke von 1 mA zu einer Erregbarkeitssteigerung von bis zu 90 Minuten über das Stimulationsende hinaus (Nitsche & Paulus, 2001). Eine 9-minütige kathodale tDCS rief eine Erregbarkeitsverminderung von bis zu einer Stunde nach Beendigung der Stimulation hervor (Nitsche et al., 2003a). Diese Ergebnisse weisen in die gleiche Richtung wie Vorbefunde aus Tierexperimenten, die bei längerer Stimulationsdauer ebenfalls überproportional andauernde Nacheffekte von bis zu 5 Stunden nach Beendigung der tDCS zeigten (Bindman et al., 1964).

1.1.4.2 tDCS in funktionell bildgebenden Studien

Die naheliegende Überlegung, dass die durch eine tDCS hervorgerufenen Erregbarkeitsveränderungen durch die neurovaskuläre Kopplung zu einer konsekutiven Änderung der cerebralen Durchblutung führen, wurde in mehreren funktionell bildgebenden Studien untersucht. Hierbei ließen sich heterogene Ergebnisse beobachten.

Einen zusammenfassenden Überblick über bisherige Bildgebungsstudien, die die Durchblutung im stimulierten Motorcortexareal untersuchen, bietet folgende Tabelle 1.

Tabelle 1

Überblick über bisherige funktionell bildgebende Studien an gesunden, menschlichen Probanden zum Einfluss der tDCS auf die Durchblutung des primären Motorcortex der stimulierten Hemisphäre

Studie	Anodaler Effekt	Kathodaler Effekt	Stimulationsparameter und Probandenanzahl	Zeitpunkt und Umstände der Bildgebung
Amadi et al., 2014	kein signifikanter Effekt	Zunahme	1mA; 10 min 11 Probanden	vor und nach tDCS; Ruhebedingungen
Antal et al., 2011b	kein signifikanter Effekt	kein signifikanter Effekt	1 mA; repetitive tDCS mit 8x20-sekündigen Stimulationen, 13 Probanden	während tDCS; Handbewegungen und Ruhebedingungen
Baudewig et al., 2001	kein signifikanter Effekt	kein signifikanter Effekt	1 mA; 5 Minuten; 6 Probanden	vor und nach tDCS; Fingeroppositionsaufgabe
Lang et al., 2005	Zunahme	Zunahme	1 mA; 10 Minuten; 16 Probanden	nach tDCS; Fingerbewegungen und Ruhebedingungen
Kwon et al., 2008	Zunahme, signifikante Ergebnisse nur während der jeweils letzten der 4 Stimulationen	nicht untersucht	1 mA; repetitive tDCS mit 3x4 je 21-sekündigen Stimulationen; 11 Probanden	vor und während tDCS; keine motorische Aufgabe
Jang et al., 2009	Zunahme	nicht untersucht	1 mA; 20 Minuten; 16 Probanden	vor, während und nach tDCS; Handgreifbewegungen und Ruhebedingungen
Muthalib et al., 2016	Abnahme	nicht untersucht	2 mA ; 20 min ; 8 Probanden	vor, während und nach tDCS; wechselnde Fingeraufgabe bds.
Muthalib et al., 2017	Zunahme	nicht untersucht	Referenzelektrode 3,5 cm von Zielelektrode entfernt platziert; 2 mA, 2x tDCS à 10 min ; 13 Probanden	während tDCS; Ruhebedingungen
Stagg et al., 2009b	Zunahme	Zunahme	1 mA; 10 Minuten; 15 Probanden	vor und nach tDCS; Fingerbewegungen
Takai et al., 2016	Abnahme	Abnahme	20 Minuten; 7 Probanden	Ruhebedingungen
Zheng et al., 2011	Zunahme	Zunahme	Platzierung der Zielelektrode über dem rechten Motorcortex und der Referenzelektrode über der linken supraorbitalen Region; 0,8 - 2 mA; repetitive tDCS mit je 3x7-minütigen Stimulationen; 14 Probanden	während und nach tDCS; keine motorische Aufgabe
Kwon & Jang, 2011	Zunahme	nicht untersucht	1 mA; 2 Minuten; 12 Probanden	während tDCS; Handgreifbewegungen
Kim et al., 2012	kein signifikanter Effekt	nicht untersucht	2 mA; 4x15-minütige tDCS an 4 aufeinanderfolgenden Tagen; 6 Probanden	vor und nach tDCS; Zehenbeugebewegungen

Anm.: Sofern nicht anders unter „Stimulationsparameter“ aufgeführt, erfolgt die tDCS über dem linken primären Motorcortex mit dortiger Platzierung der Zielelektrode und Positionierung der Referenzelektrode über der rechten supraorbitalen Region.

1.2 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) stellt eine nichtinvasive Methode zur Erfassung relativer Durchblutungsänderungen im Hirnrindensbereich dar. Die Methode wurde in den 1970-er Jahren erstmals am Menschen angewandt, nachdem sie zuvor am Hirngewebe anästhesierter Katzen untersucht worden war (Jöbsis; 1977). In den folgenden Jahren wurden die methodischen Grundlagen und klinischen Anwendungsmöglichkeiten der NIRS ausführlicher erforscht. So untersuchten verschiedene Studien die Einsetzbarkeit der NIRS zur Überwachung und frühzeitigen Erkennung eines cerebralen Sauerstoffabfalls bei frühgeborenen Säuglingen (Wardle & Weindling; 1999) und während operativer Eingriffe an erwachsenen Patienten (Kirkpatrick, 1997). Im Verlauf der letzten zwei Jahrzehnte erlangte die NIRS schließlich zunehmend Bedeutung als funktionell bildgebendes Verfahren zur Untersuchung des Gehirns (Hoshi, 2003).

1.2.1 Theoretische Grundlagen

Die Funktionsweise der NIRS basiert auf dem Prinzip des „optical window“ für nahinfrarotes Licht einer Wellenlänge zwischen 700 nm und 1000 nm innerhalb biologischen Gewebes: Dieses kann, im Gegensatz zu sichtbarem Licht, die Schädelkalotte durchdringen. Die NIRS macht sich dieses Prinzip zunutze, indem nahinfrarotes Licht mittels Sender-Optoden auf die Kopfhaut abgestrahlt wird. Die Eindringtiefe des nahinfraroten Lichts beträgt etwa 30 mm (Strangman et al., 2002a), so dass es durch den Schädelknochen hindurch bis in die corticalen Bereiche des Gehirns gelangt und Anteile des Lichts vom dortigen Hirngewebe absorbiert werden. Die Hauptchromophoren bilden hierbei oxygeniertes (O_2Hb) und reduziertes Hämoglobin (HHb). Aufgrund der unterschiedlichen Absorptionsspektren von O_2Hb und HHb werden jeweils unterschiedliche Anteile des nahinfraroten Lichts absorbiert. Die nicht absorbierten Lichtanteile werden reflektiert und durch Auffang-Optoden an das NIRS-

Gerät zurückgesendet. Über eine Modifikation des Lambert-Beer'schen Gesetzes erfolgt dort die Berechnung der Konzentrationsänderungen von O₂Hb und HHb, deren Ergebnisse Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität im Cortexbereich zulassen (Fallgatter et al., 2004; Plichta et al., 2006b; Strangman et al., 2002a). Grundlegende Voraussetzung für die Funktionsweise der Nahinfrarotspektroskopie ist das Prinzip der neurovaskulären Kopplung: Die neuronale Aktivität korreliert räumlich und zeitlich mit der vaskulären Antwort. Da die Neuronenaktivität zu einem lokalen Sauerstoffverbrauch führt, tritt kurzfristig ein lokaler Sauerstoffmangel auf (Suto et al., 2002). Dieser ruft eine reaktive Zunahme des regionalen Blutflusses und somit des Gesamthämoglobins hervor, infolgedessen die Konzentration des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) ansteigt und die des reduzierten Hämoglobins (HHb) sinkt (Fox & Raichle, 1986; Hirth et al., 1996; Hock et al., 1995; Obrig et al., 1996; Villringer et al., 1993). Das Maximum dieser O₂Hb- und HHb-Konzentrationsänderungen, als Ausdruck der vaskulären Antwort, lässt sich erst mehrere Sekunden nach Stimulationsbeginn messen (Bandettini et al., 1992; Kleinschmidt et al., 1996; Lindauer et al., 1993; Mayhew et al., 1998).

Verschiedene NIRS-Studien belegen die typischen Veränderungen der corticalen O₂Hb- und HHb-Konzentrationen bei neuronaler Aktivität: So wurde im präfrontalen Cortex, während der Lösung mathematischer Aufgaben, ein Anstieg der O₂Hb-Konzentration und ein Abfall der HHb-Konzentration beobachtet (Hoshi & Tamura, 1993; Villringer et al., 1993). Im okzipitalen Cortexbereich ließ sich bei visueller Stimulation ebenfalls eine Zunahme der lokalen O₂Hb-Konzentration bei gleichzeitiger Abnahme des HHb feststellen (Plichta et al., 2006a; Plichta et al., 2006b; Villringer et al., 1993). Auch im Motorcortexbereich wurde bei Ausführung motorischer Aufgaben ein Anstieg der relativen O₂Hb-Konzentration und eine Abnahme der HHb-Konzentration beobachtet (Obrig et al., 1996; Plichta et al., 2006b; Plichta et al., 2007).

Untersuchungen konnten zeigen, dass die NIRS ein ausreichend sensitives Verfahren zur Erfassung von Hirnaktivitätsänderungen im Sinne corticaler Oxygenierungsänderungen bei der Ausführung kognitiver und motorischer Aufgaben ist (Ehlis et al., 2007; Fallgatter et al., 2004; Hoshi, 2003; Obrig et al., 1996; Obrig et al., 2000a; Sakai et al., 2001; Schroeter et al., 2002; Tanosaki et al., 2003; Wenzel et al., 1996). In weiteren Studien wurde eine ausreichende Reliabilität der mittels NIRS erfassten Oxygenierungsänderungen beobachtet (Plichta et al., 2006a; Plichta et al., 2007; Sato et

al., 2006; Watanabe et al., 2003). Bei der wiederholten Untersuchung der Motorcortexaktivierung während Blockstimulation konnte gezeigt werden, dass die zeitliche Auflösung der NIRS-Signale zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und sechs Monate danach eine Übereinstimmung von über 80% aufwies (Sato et al., 2006).

1.2.2 Vorteile der NIRS

Verglichen mit anderen funktionellen Bildgebungsmethoden wie der fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie), der PET (Positronen-Emissions-Tomographie) oder der SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography, Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie) ist die NIRS relativ kostengünstig. Im Gegensatz zur fMRT wird die NIRS außerdem von deutlich weniger Maschinengeräuschen begleitet und weist weniger Kontraindikationen auf. Verglichen mit der PET und der SPECT erfolgt die Aktivitätsmessung des Gehirns mittels Nahinfrarotspektroskopie indirekt und nicht-invasiv über die Konzentrationsänderung der beiden Absorptionskurven (Strangman et al., 2002a). Ein weiterer Vorteil der NIRS gegenüber den oben genannten bildgebenden Verfahren ist ihre relativ einfache Handhabung, die eine Messung in natürlicher Sitzposition ermöglicht und daher sehr zeitnah nach der tDCS durchgeführt werden kann.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

In den bisherigen funktionell bildgebenden Studien wurde der Einfluss der tDCS auf die Durchblutung des Gehirns meist mittels fMRT oder PET untersucht. Während sich in kombinierten tDCS-TMS-Studien relativ homogene Resultate hinsichtlich der durch die tDCS hervorgerufenen neuronalen Erregbarkeitsveränderungen feststellen ließen (Jacobson et al., 2012), zeigten sich für die im Rahmen funktionell bildgebender Studien gemessenen Durchblutungsänderungen weniger konsistente Ergebnisse (*siehe Tabelle 1*). Durch die Wahl der NIRS als alternatives funktionelles Messverfahren, erhofften wir uns eine möglichst zeitnahe und somit durch möglichst wenige Einflussfaktoren verfälschte Erfassung der durch die tDCS hervorgerufenen Änderungen des cerebralen Blutflusses. Perspektivisch verspricht die Kombination dieser beiden Methoden zudem eine einfache und vollständig nichtinvasive Form der Beeinflussung und Messung cerebraler Aktivität. Dieser Aspekt könnte, insbesondere im Hinblick auf neuropsychiatrische Patienten als potentielle Zielgruppe einer tDCS-Behandlung, die Therapiebereitschaft erhöhen.

Aufgrund der geringen Zahl an bisherigen Kombinationsstudien mit tDCS und NIRS, beschränkten wir uns in der vorliegenden Arbeit auf die Untersuchung gesunder Individuen. Ziel war es, genauere Kenntnisse über das durch die tDCS hervorgerufene Veränderungsausmaß der cerebralen Durchblutung und dessen zeitlichen Verlauf zu gewinnen und hierdurch Aufschlüsse über die damit einhergehende corticale Aktivierung zu erlangen.

Die Hauptfragestellung, der wir uns in dieser Arbeit widmeten, lautet:

Lässt sich eine Konzentrationsänderung des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb) und des reduzierten Hämoglobins (HHb) zum Zeitpunkt *nach* tDCS im Vergleich zum Zeitpunkt *vor* tDCS mittels NIRS feststellen?

Hierbei gingen wir von der Hypothese aus, dass, im Vergleich zu einer Sham-Stimulation, eine anodale Stimulation einen Anstieg der O_2Hb -Konzentration hervorruft und dass eine kathodale Stimulation, im Vergleich zu einer Sham-Stimulation, zu einer Abnahme der O_2Hb -Konzentration führt.

Desweiteren befassten wir uns mit folgender Frage:

Wie entwickelt sich die durch tDCS hervorgerufene Hirndurchblutungsänderung im zeitlichen Verlauf?

Hier interessierte uns, wie lange nach Stimulationsende eine durch tDCS hervorgerufene Hirndurchblutungsänderung mittels NIRS messbar ist. Es wurden bei jedem Probanden insgesamt fünf NIRS-Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt: Die 1. Messung erfolgte unmittelbar vor tDCS, die 2. bis 5. Messung wurde zu unterschiedlichen, festgelegten Zeitpunkten nach stattgehabter Stimulation durchgeführt.

2 METHODEN

Die Durchführung der vorliegenden Studie wurde von den Ethik-Kommissionen der Universitäten Tübingen und Würzburg genehmigt und erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki. Alle Probanden wurden ausführlich über die Methoden und den Versuchsablauf sowie Kontraindikationen und mögliche Nebenwirkungen der Untersuchung aufgeklärt und gaben vor Versuchsbeginn eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Untersuchung mit 3 verschiedenen Stimulationsbedingungen: Echte Gleichstromstimulation (=Verum, Gruppe A und Gruppe B) oder Sham-Stimulation (=Placebo, Gruppe C). Im Falle einer Verumstimulation erhielt der Proband entweder eine 13-minütige anodale Stimulation (Gruppe A) oder eine 9-minütige kathodale Stimulation (Gruppe B) über dem linken Motorcortex. Insgesamt wurden fünf Messungen der Motorcortexaktivität zu festgelegten Zeitpunkten durchgeführt: Unmittelbar vor der Stimulation sowie schnellstmöglich (meist 5-7 Minuten), 15 Minuten, 25 Minuten und 45 Minuten nach Gleichstromstimulation wurde die Hirnoxxygenierung mittels Nahinfrarotspektroskopie bestimmt. Während der NIRS-Messungen führte der Proband eine Fingertapping-Aufgabe aus.

2.1.1 Unabhängige Variablen

Zu den unabhängigen Variablen der Studie gehören die Art der tDCS (dreistufig: anodale, kathodale oder Sham-Stimulation), der Messzeitpunkt (fünfstufig: unmittelbar vor tDCS, schnellstmöglich nach tDCS, 15 Minuten nach tDCS, 25 Minuten nach tDCS und 45 Minuten nach tDCS), die gemessene Hemisphäre (zweistufig: links oder rechts) und die Tapping-Seite (zweistufig: links oder rechts), die in randomisierter Reihenfolge durch den Computer vorgegeben wurde. Außerdem zählen die per Fragebögen (*siehe unter 2.3*) erfassten objektiven Probandenmerkmale, wie z. B. Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Vorerkrankungen und Händigkeit ebenfalls zu den unabhängigen Variablen.

2.1.2 Abhängige Variablen

Die abhängigen Variablen sollen die Auswirkungen der Gleichstromstimulation auf die Versuchspersonen abbilden. Zu ihnen gehören die im Rahmen der Untersuchung gemessenen NIRS-Werte sowie die durch den Fragebogen zur Überprüfung der Verblindung (*siehe unter 2.3.5*) erhobenen Daten.

Die im Versuchsverlauf mehrfach mittels PANAS (Positive And Negative Affect Schedule)-Fragebogen erhobenen psychometrischen Daten flossen nicht in die Auswertung ein und sind daher für die Studie nicht relevant. Der PANAS-Fragebogen wird jedoch vollständigshalber im Anhang aufgeführt (*siehe Anhang: „PANAS“*).

2.2 Studienteilnehmer

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Allgemeine Ausschlusskriterien waren neurologische, psychiatrische und internistische Erkrankungen. Auch Personen, die zum Untersuchungszeitpunkt unter dem Einfluss zentral wirksamer Medikamente oder Drogen standen, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weitere Kriterien, die zum Ausschluss einer Person von der tDCS-Applikation führten, waren: Hautverletzungen an den Elektrodenstellen, ein vorausgegangenes Schädelhirntrauma > Grad 1, das Tragen eines Herzschrittmachers, das Tragen kranieller Metallteile (postoperativ oder posttraumatisch) oder eines Cochlea-Implantats. Da bei schwangeren Frauen und stillenden Müttern eine tDCS-Applikation bei Studienbeginn nicht ausreichend erforscht war, wurden diese ebenfalls von der Teilnahme ausgeschlossen. Um eine möglichst gute Verblindung zu erreichen, durften die Probanden in ihrer Vorgeschichte bisher noch keine tDCS erhalten haben.

2.2.2 Zusammensetzung des Probandenkollektivs und Zuordnung zu den Versuchsgruppen

Die Studienteilnehmer rekrutierten sich aus dem erweiterten Freundes-, Bekannten- und Verwandtenkreis der Versuchsleiterin oder waren durch Aushänge an der Universität Würzburg auf die Studie aufmerksam geworden. Insgesamt nahmen 39 gesunde und rechtshändige Studenten im Alter zwischen 18 und 32 Jahren an der Studie teil. Die Zuteilung der Probanden in drei Gruppen à 13 Personen erfolgte durch Randomisierung.

Die Versuchspersonen der Gruppe A erhielten eine anodale tDCS, den Probanden der Gruppe B wurde eine kathodale tDCS appliziert und bei den Probanden der Gruppe C wurde lediglich eine Sham-Stimulation durchgeführt. Um die doppelte Verblindung zu gewährleisten, wurde jedem Studienteilnehmer eine sechsstellige Nummer zugeordnet. Diese Nummer codierte für die Art der tDCS, die der jeweilige Proband im Folgenden erhielt und wurde von der Versuchsleiterin in das tDCS-Gerät eingegeben, das daraufhin eine anodale, eine kathodale oder eine Sham-Stimulation startete. Durch dieses Vorgehen wusste der Proband nicht, welche Art der tDCS angewandt wurde. Da die Versuchsleiterin die Elektroden vor der Stimulation platzierte, wusste sie zwar, ob es sich um eine Anordnung entsprechend anodalem oder kathodalem Stimulationsprotokoll handelt. Weil die tDCS jedoch erst nach Eingabe des sechsstelligen Codes – dessen Chiffrierung der Versuchsleiterin unbekannt war – initiiert wurde, war sie verblindet für den Faktor Verum- oder Sham-Stimulation. Sie konnte somit nicht unterscheiden, ob eine anodale *oder* eine Placebo-Stimulation bzw. eine kathodale *oder* eine Placebo-Stimulation durchgeführt wurde.

Drei Versuchspersonen schieden aufgrund technischer Probleme bei der Aufzeichnung der NIRS-Signale (Ausfall von Kanälen) aus der Studienausswertung aus. Es konnten somit die Daten von insgesamt 36 Probanden (je 12 Probanden pro Gruppe) ausgewertet werden.

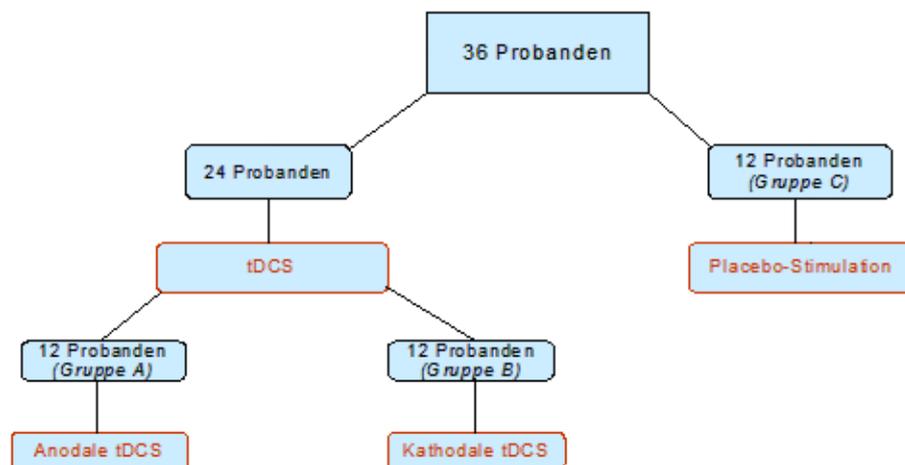


Abbildung 2: Aufteilung der Probanden in die drei Versuchsgruppen

Das Durchschnittsalter der verbleibenden Versuchspersonen betrug 25,4 Jahre. Von den 36 ausgewerteten Probanden waren 17 weiblich und 19 männlich. Gruppe A setzte sich aus 5 weiblichen und 7 männlichen Studienteilnehmern zusammen. Der Altersdurchschnitt der Gruppe A lag bei 25,0 Jahren. Gruppe B bestand aus 6 weiblichen und 6 männlichen Probanden mit einem Altersdurchschnitt von insgesamt 26,1 Jahren. Gruppe C bestand aus 6 weiblichen und 6 männlichen Studienteilnehmern zusammen, deren Altersdurchschnitt bei 25,2 Jahren lag (*für statistische Gruppenvergleiche bezüglich dieser demographischen Variablen siehe unter 3.1.1*).

2.3 Fragebögen

Im Folgenden werden nur die Fragebögen aufgeführt, die in die Auswertung der Studie einfließen. Die übrigen erhobenen Fragebögen wurden nicht berücksichtigt. Sie werden jedoch separat im Anhang beschrieben und können eventuell als Ausgangsmaterial für nachfolgende Studien dienen.

2.3.1 Fragebogen zur Erfassung von Ausschlusskriterien und Screening-Fragebogen

Um Kontraindikationen hinsichtlich einer tDCS-Applikation auszuschließen, musste jeder Proband vor Versuchsbeginn einen Fragebogen zur Erfassung von Ausschlusskriterien (*siehe unter 2.2.1*) beantworten. Die von den Studienteilnehmern gemachten Angaben wurden von der Versuchsleiterin vor Beginn der Untersuchung auf das Vorliegen von Kontraindikationen überprüft. Um sicherzustellen, dass keine allgemeinen Ausschlusskriterien bezüglich einer Studienteilnahme vorlagen, füllte jeder Proband zusätzlich einen Screeningfragebogen zur Erhebung internistischer, neurologischer und psychiatrischer Vorerkrankungen aus (*siehe Anhang: „Ausschlusskriterien Tapping tDCS“ und „Screening-Fragen“*).

2.3.2 Fragebogen zur Erhebung der Personendaten

Mittels eines separaten Personendaten-Fragebogens wurden Alter, Bildungsstand sowie der Konsum von Genussmitteln und Medikamenten der Studienteilnehmer erhoben (*siehe Anhang: „Personendaten tDCS Tapping“*).

2.3.3 Fragebogen zur Erhebung der erweiterten Personendaten

Zur näheren Bestimmung der motorischen Fähigkeiten der Versuchspersonen verwendeten wir einen Fragebogen, der die manuellen Fertigkeiten (Musikinstrumente spielen, Sportarten ausüben, Beherrschung des 10-Finger-Systems, Computerspiele spielen) des linken und rechten Zeigefingers getrennt voneinander erfragte. Dieser Fragebogen diente, ergänzend zum ebenfalls erhobenen Edinburgh-Inventar (*siehe unter 2.3.4*), zur genaueren Graduierung der Händigkeit bei den Studienteilnehmern (*siehe Anhang: „Erweiterte Personendaten tDCS Tapping“*).

2.3.4 Edinburgh-Inventar

Um die Teilnahme ausschließlich rechtshändiger Probanden an der Studie sicherzustellen, verwendeten wir die deutsche Version des Edinburgh-Inventars (Oldfield, 1971). Dieser Fragebogen dient der Händigkeitsbestimmung von Studienteilnehmern. Hierbei wurden den Probanden 10 Fragen bezüglich ihrer bevorzugt eingesetzten Hand bei alltäglichen Tätigkeiten (z. B. Schreiben, Werfen, Zähneputzen) gestellt. Der grundlegende Gedanke des Tests ist, dass die insgesamt häufiger genannte Hand die dominante Hand ist. Gibt der Versuchsteilnehmer die Benutzung der linken und rechten Hand mit gleicher Häufigkeit an, wird er als Ambidexter eingestuft. Im Anschluss sollte der Proband zusätzlich angeben, ob er sich selbst als Rechts- oder Linkshänder einstufen würde und die Frage beantworten, ob er „umgelernter“ Linkshänder sei (*siehe Anhang: „Edinburgh-Inventar“*).

Um den Ausprägungsgrad der jeweiligen Händigkeit bei den Probanden möglichst genau zu bestimmen, wurde der Lateralitätsquotient (LQ) berechnet. Hierfür wurde zunächst die Summe der Tätigkeiten, die vom Probanden mit der rechten Hand ausgeführt wurden und die Summe der Tätigkeiten, die vom Probanden mit der linken Hand ausgeführt wurden, ermittelt. Die Berechnung des LQ erfolgte dann für jeden einzelnen Probanden mit Hilfe folgender Formel:

$$\frac{(\text{Summe für rechte Hand} - \text{Summe für linke Hand})}{(\text{Summe für rechte Hand} + \text{Summe für linke Hand})} \times 100 = \text{LQ}$$

Ein positiver LQ-Wert bedeutet, dass der Proband die rechte Hand präferiert. Ein negativer Wert zeigt eine Bevorzugung der linken Hand an. Je größer die Zahl hinter dem jeweiligen Vorzeichen, umso größer ist der Ausprägungsgrad der Rechts- bzw. Linkshändigkeit bei der Versuchsperson. Ein Wert von Null bedeutet, dass der Proband Ambidexter ist.

2.3.5 Fragebogen zur Überprüfung der Verblindung

Nach Durchführung der letzten NIRS-Messung musste jeder Proband anhand eines Fragebogens einschätzen, welche Art der Gleichstromstimulation („erregend“/„hemmend“/„Schein-Stimulation“) er während des Versuchs erhalten hatte und seine Annahme schriftlich begründen. Außerdem wurde er zum Auftreten von Nebenwirkungen während oder nach der tDCS befragt und gebeten diese gegebenenfalls genauer zu benennen. Diese Fragen dienten der Überprüfung der Probandenverblindung (*siehe Anhang: „Fragebogen zur Überprüfung der Verblindung“*).

2.4 Untersuchungsmethoden und Versuchsaufbau

2.4.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Zur Durchführung der tDCS verwendeten wir einen Eldith DC-Stimulator (Plus Version, NeuroConn, Ilmenau, Germany). Die Applikation des Gleichstroms erfolgte über zwei Elektroden mit einer Größe von je 5 x 7 cm, d. h. über eine Fläche von jeweils 35 cm². Um Verwechslungen zu vermeiden, war die Anode rot und die Kathode blau gekennzeichnet. Die Elektroden wurden nach dem internationalen 10-20-System (Jasper, 1958; Klem et al., 1999) (*siehe unter 2.5.2 und Abbildung 10*) über dem linken Motorcortex (Position C3) und über der rechten Orbita, d. h. dem rechten frontopolen Cortex (Position Fp2), platziert. Der Punkt C3 korrespondiert interindividuell unterschiedlich in den meisten Fällen mit dem präzentralen Gyrus des Frontallappens oder seltener mit dem postzentralen Gyrus des Parietallappens (Homan et al., 1987; Okamoto et al., 2004; Steinmetz et al., 1989; Towle et al., 1993).

Aufgrund der neuroanatomischen Nähe des Punktes C3 mit dem linken Motorcortex, platzierten wir die Zielelektrode so, dass ihr hinteres Drittel über C3 und ihre beiden vorderen Drittel vor C3 auf der Schädelkalotte auflagen. Dadurch projizierte sich die

Zielelektrode auf die Bereiche des linken Motorcortex, die das Handareal und somit auch die Fingermuskeln repräsentieren (*siehe unter 1.1.3.1*).

tDCS

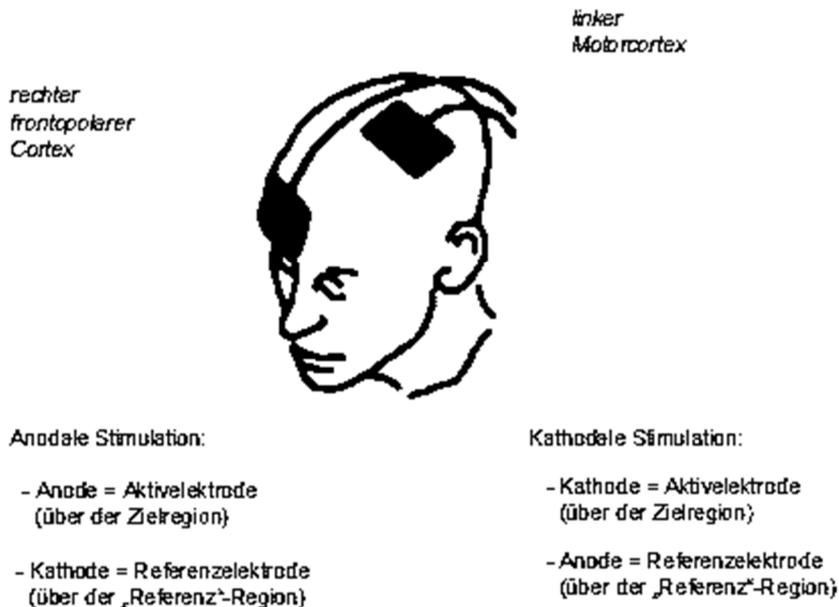


Abbildung 3: Positionierung der tDCS-Elektroden (Abbildung modifiziert nach Lang et al., 2005)

Die Elektrodenpositionierung bestimmt die Art der Gleichstromstimulation: Für eine anodale Stimulation wurde die Anode als Aktivelektrode über der Zielregion, dem linken Motorcortex, positioniert. Die Kathode wurde als Referenzelektrode über der Referenzregion, dem rechten frontopolareren Cortex platziert. Für eine kathodale Stimulation wurde die Kathode als Aktivelektrode über dem linken Motorcortex (Zielregion) und die Anode über dem rechten frontopolareren Cortex (Referenzregion) platziert. Bei Probanden, die eine Sham-Stimulation erhielten, wurden die Elektroden entweder wie bei der anodalen oder wie bei der kathodalen Stimulation positioniert.

Durch die doppelte Verblindung (*siehe unter 2.2.2*) wusste die Versuchsleiterin lediglich aufgrund der von ihr nach anodalem oder kathodalem Stimulationsschema platzierten Elektroden, ob im Folgenden eine anodale tDCS oder eine Sham-Stimulation bzw. eine kathodale tDCS oder eine Sham-Stimulation durchgeführt wurde.

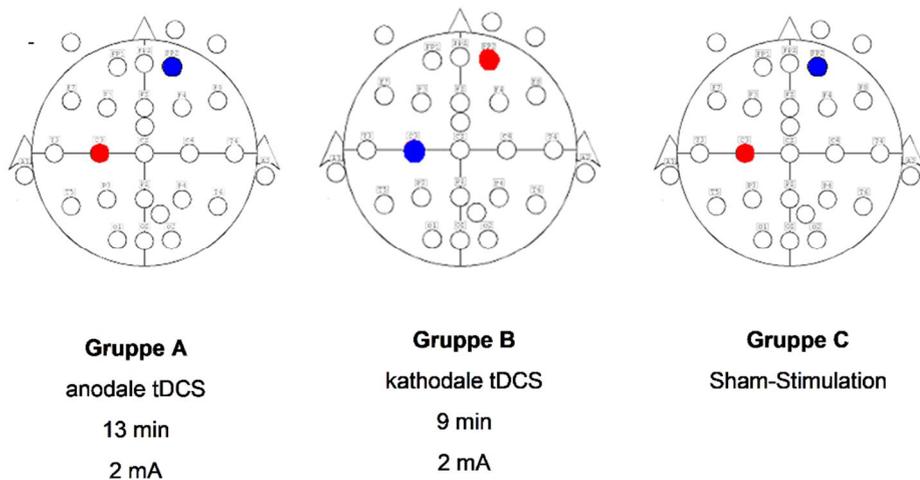


Abbildung 4: Schematische Darstellung der tDCS-Elektrodenpositionierung für die drei verschiedenen Stimulationsbedingungen anhand des internationalen 10-20-Systems

Zur Optimierung der elektrischen Leitfähigkeit und Minimierung von Nebenwirkungen wie Kribbelparästhesien oder Hautverbrennungen wurden die Elektrodenschwämmchen zuvor in einer isotonen Kochsalz-Lösung angefeuchtet (Dundas et al., 2007; Nitsche et al., 2008; Palm et al., 2013). Um ein Verrutschen während der Stimulation zu verhindern und einen möglichst vollständigen Kontakt zwischen Kopfhaut und Elektroden zu erreichen, wurden die Elektroden für die Dauer der Stimulation mit Hilfe elastischer Mullbinden am Kopf fixiert. Die Stimulation erfolgte jeweils mit einer Stromstärke von 2 mA. Die anodale tDCS wurde über eine Dauer von 13 Minuten, die kathodale Stimulation über einen Zeitraum von 9 Minuten appliziert. Abhängig davon, ob eine Positionierung der Elektroden nach anodalem oder nach kathodalem Stimulationsschema erfolgte, dauerte die Sham-Stimulation entweder 13 Minuten oder 9 Minuten an.

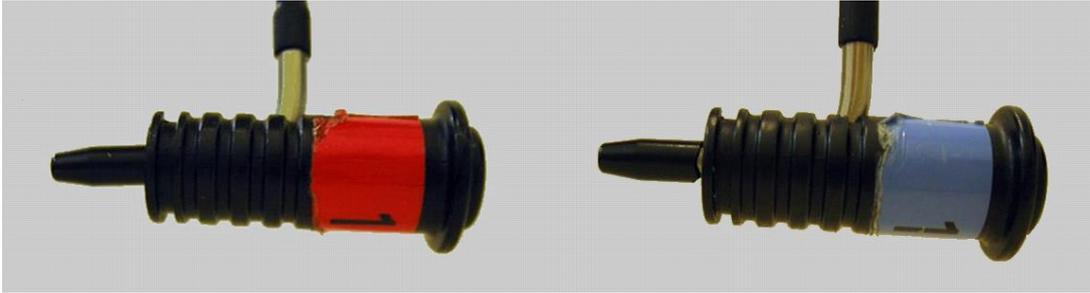
Die Stimulationsdauer wurde aus vorausgegangenen Studien übernommen, da eine tDCS über diesen Zeitraum zwar länger anhaltende Nacheffekte hervorrufen kann, jedoch keine schädlichen Auswirkungen auf das Hirngewebe hat (Nitsche et al., 2004b; Nitsche et al., 2008). Auch die Stromstärke von 2 mA wurde aus vorhergehenden Untersuchungen

(Boggio et al., 2007a; Iyer et al., 2005) in das Studienprotokoll der vorliegenden Arbeit übernommen.

Um das Auftreten von Nebenwirkungen, wie z. B. Kribbelempfindungen, Juckreiz, Phosphene, Müdigkeit oder Kopfschmerzen (Poreisz et al., 2007) zu minimieren und eine Sham-Stimulation für den Probanden als möglichst "echte" Stimulation erscheinen zu lassen, wurde zu Beginn jeder Stimulation die Stromstärke 10 Sekunden lang von 0 mA auf 2 mA gesteigert. Am Ende der Stimulation wurde die Stromstärke 10 Sekunden lang von 2 mA auf 0 mA heruntergefahren. Auch bei der Sham-Stimulation erfolgte ein kurzes Hochregulieren auf 2 mA über 10 Sekunden und anschließend eine konstante Stromapplikation über 30 Sekunden um einen möglichst authentisches Placebo zu erzielen. Nach diesen 30 Sekunden wurde die Stromstärke 5 Sekunden lang von 2 mA auf 0 mA herunterreguliert. Danach erfolgte keine Stimulation mehr. Zur Sicherheitskontrolle wurden jedoch mehrfach Impedanzchecks durchgeführt, um möglichst konstante Widerstände sicherzustellen.

2.4.2 NIRS

Für die NIRS-Messungen verwendeten wir ein ETG-4000 (Hitachi Medical Co., Japan). Hierbei handelt es sich um ein „continuous-wave“-System, das mit Hilfe zweier verschiedener Wellenlängen (695 ± 20 nm und 830 ± 20 nm) und einer zeitlichen Auflösung von 10 Hz in der Lage ist, Konzentrationsänderungen des oxygenierten und des reduzierten Hämoglobins im Cortexbereich zu messen und in Form zweidimensionaler Kurven optisch darzustellen. In der Versuchsanordnung wurden insgesamt 32 Optoden, pro Kopfseite je 8 Senderoptoden (Licht-Emitter) und je 8 Auffangoptoden (Licht-Detektoren) eingesetzt.



*Abbildung 5: Beispiel für Sender- und Auffang-Optode (rot: Sender-Optode; blau: Auffang-Optode)
(Fotografie aus dem Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung, Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg)*

Die Optoden wurden mit Hilfe einer Versuchshaube auf der Schädeloberfläche des Probanden befestigt. Die Versuchshaube setzte sich aus zwei identischen quadratischen Vorrichtungen (Probe Sets) in Form konvex geformter Plastikgitter mit einem Ausmaß von je 12 x 12 cm zusammen. In die Plastikgitter waren passgenaue Löcher eingelassen, in die die Sender- und Auffang-Optoden hineingesteckt und dadurch auf der Schädeloberfläche des Probanden befestigt wurden. Dabei wurden die Optoden in alternierender Reihenfolge in jeweils 4 Reihen à jeweils 4 Optoden so angeordnet, dass zwischen zwei Emittlern jeweils ein Detektor positioniert war (*siehe Abbildung 6*). Ein Kanal ist definiert als die Region zwischen einer Senderoptode und der benachbarten Auffangoptode. Der Abstand zwischen den einzelnen Optoden betrug jeweils 30 mm. Hieraus resultierte eine räumliche Auflösung von circa 30 mm und eine Messtiefe von etwa 15 mm unterhalb der Schädelkalotte.

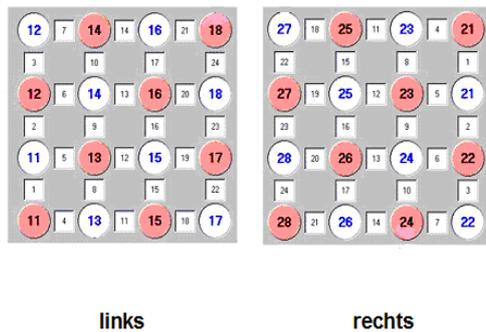


Abbildung 6: Schematische Darstellung der NIRS-Messhaube mit den jeweils quadratischen Probe Sets beider Seiten (rote kreisförmige Felder: Sender-Optoden; weiße kreisförmige Felder mit blauen Zahlen: Auffang-Optoden; quadratische Felder mit schwarzen Zahlen von je 1-24: einzelne Ableitungskanäle. Der Abstand zwischen einer Sender-Optode und einer Auffang-Optode beträgt jeweils 30 mm.)

Zur korrekten Positionierung der NIRS-Haube über dem Motorcortex erfolgte im Vorfeld eine Ausmessung der Schädelkalotte des Probanden. Als Orientierungshilfe dienten dabei die Standardpositionen nach dem internationalen 10-20-System, die auch zur Platzierung von EEG-Elektroden verwandt werden (Jasper, 1958; Klem et al., 1999; Okamoto et al., 2004) (siehe unter 2.5.2 und Abbildung 10).

Die Versuchshaube wurde so auf der Schädelkalotte platziert, dass das linke Probe Set mittig über C3 und das rechte Probe Set mittig über C4 lag. Die beiden Probe Sets standen dabei jeweils auf der „Spitze“: Linksseitig war die Senderoptode 18 nach oben und die Senderoptode 11 nach unten ausgerichtet. Rechtsseitig zeigte die Auffangoptode 27 nach oben und die Auffangoptode 22 nach unten. Die Ausrichtung der Versuchshaube erfolgte dabei so, dass linksseitig die Auffangoptode 12 und rechtsseitig die Senderoptode 21 anterior platziert wurden und die nach vorne zeigende „Spitze“ der Versuchshaube bildeten. Somit umfassten die aufgabenassoziierten corticalen Gehirnbereiche, die uns während der Messungen am meisten interessierten (Region of Interest, ROI), beidseits die Kanäle 9, 12, 13 und 16. Die Studienteilnehmer wurden instruiert während der Messungen möglichst entspannt zu sitzen, sich nicht zu bewegen und nicht zu sprechen, um Muskelartefakte weitestgehend zu vermeiden und eine größtmögliche Geräuscharmheit zu erreichen.

2.4.2.1 Fingertapping

Die Probanden führten während der NIRS-Messungen Fingertapping-Aufgaben aus. Diese dienten der zusätzlichen Aktivierung des Motorcortex. Als Hinweisreiz diente hierbei ein hellgrünes Quadrat mit einer Größe von 3,5 x 3,5 cm, das mit einer Frequenz von 2,5 Hz auf einem Bildschirm aufleuchtete. Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert mit dem Zeigefinger Tappingbewegungen im Takt des blinkenden Quadrats auszuführen. Zur Instruktion der Probanden erschien kurz vor Einsetzen des blinkenden Quadrats die Aufforderung „rechts“ oder „links“ auf dem Bildschirm. Nach jeweils 10 Sekunden Tapping folgte eine Pause von 20 Sekunden, die durch ein schwarzes Fixationskreuz auf dem weißen Bildschirmgrund angezeigt wurde.

Jeder der insgesamt 5 Tappingdurchgänge dauerte 5 Minuten und war nach dem Prinzip des Blockdesigns aufgebaut: Ein einzelner Block bestand hierbei aus einer je 10 Sekunden andauernden Tapping-Aufgabe und der darauf folgenden 20-sekündigen Pause. Das Tapping führten die Probanden - je nach Anweisung - entweder mit dem Zeigefinger der rechten Hand oder mit dem Zeigefinger der linken Hand aus. Während eines Tapping-Durchgangs wurden von den Versuchsteilnehmern je 5 Tapping-Blöcke links und je 5 Tapping-Blöcke rechts absolviert. Hierbei wurde die Seitenzuordnung (links bzw. rechts) zufällig durch den Computer festgelegt. Zum Erlernen der Methode fand zuvor ein Probetapping statt.

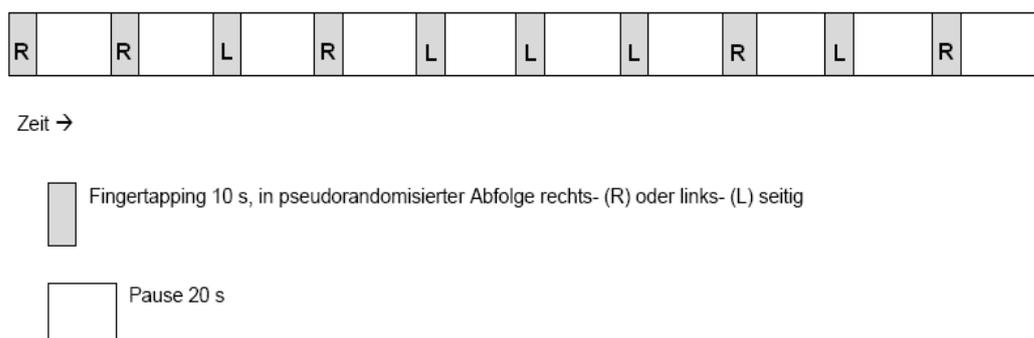


Abbildung 7: Blockdesign am Beispiel eines Tappingdurchgangs (à 5 Minuten)

2.4.2.2 Vorstudie

Während der Vorüberlegungen zu dieser Studie stellten wir uns die Frage, welche Art der Fingerbewegung sich mittels NIRS gut darstellen ließe. Wir führten daher eine Vorstudie durch, in der wir untersuchten, ob ein Tapping mit allen Fingern oder ein alleiniges Zeigefingertapping mittels NIRS besser darstellbar ist. In die Vorstudie schlossen wir anhand der oben genannten Ausschlusskriterien (*siehe unter 2.2.1*) 10 gesunde, rechtshändige Probanden im Alter zwischen 18 und 35 Jahren ein. Der Vorversuch setzte sich für jeden Studienteilnehmer aus zwei Tappingdurchgängen, jeweils kombiniert mit NIRS-Messungen, zusammen. Nach einem Probe-Tapping zum Erlernen der Methode erfolgte die erste Messung, während der die Probanden Tapping-Bewegungen mit allen Fingern ausführten. Bei der 2. Messung führten die Versuchspersonen die Tapping-Bewegungen ausschließlich mit dem Zeigefinger aus. Jede dieser Sitzungen dauerte 5 Minuten und bestand aus der 10-maligen Ausführung der Tapping-Aufgabe (*siehe unter 2.4.2.1*).

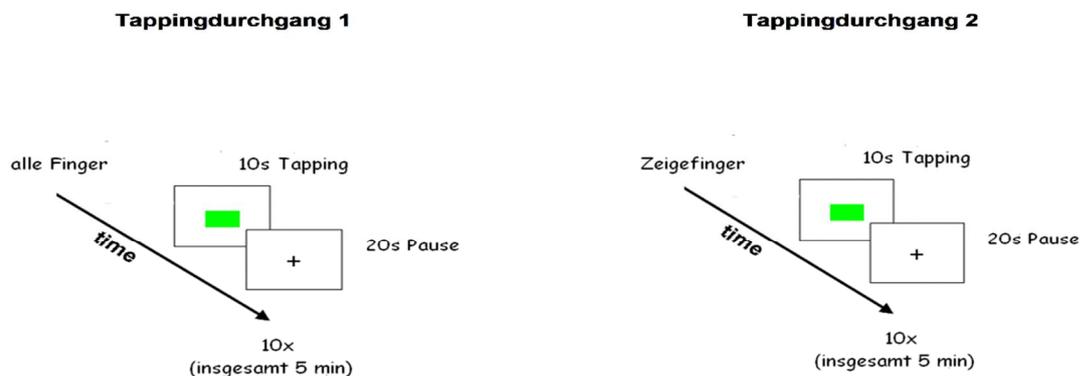


Abbildung 8: Versuchsablauf der Vorstudie, bestehend aus Tappingdurchgang 1 (Tapping mit allen Fingern) und Tappingdurchgang 2 (Tapping mit dem Zeigefinger)

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit SPSS für Windows (Version 19.0, SPSS, Inc., Chicago, USA) und Matlab (Version 7.9.0; The MathWorks, MA, USA). Die Auswertungsergebnisse der NIRS-Messungen zeigten für das Tapping mit allen Fingern nicht die erhoffte stärkere Aktivierung des Motorcortex im Vergleich zum Zeigefingertapping, sondern vielmehr eine Aktivierung weiterer Cortexbereiche.

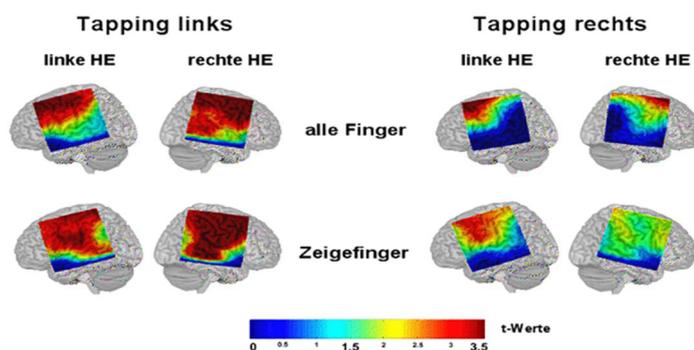


Abbildung 9: Ergebnisse der Vorstudie mit Projektion der NIRS-Haube über dem standardisierten MNI-Gehirn

Einen weiteren Nachteil beim Tapping mit allen Fingern stellte die relativ komplexe Aufgabe dar, die z.T. zu Problemen bei der Ausführung durch die Versuchsteilnehmer führte. Vorteile des Zeigefingertappings waren die einfache Aufgabenstellung und die damit verbundene problemlose Ausführung durch die Probanden sowie die in den Messungen nachweisbare fokalere Aktivierung im Vergleich zum Tapping mit allen Fingern. Aus diesen Gründen entschieden wir uns dafür, die Studienteilnehmer in der Hauptstudie das Zeigefingertapping ausführen zu lassen.

2.5. Versuchsdurchführung

2.5.1 Untersuchungssituation

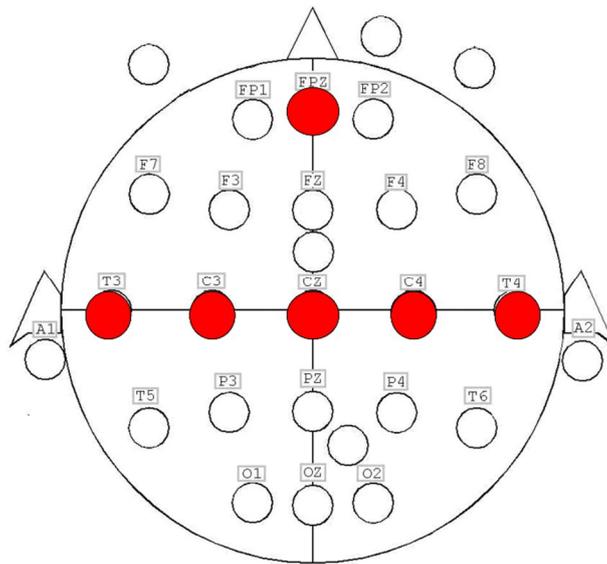
Alle Untersuchungen fanden in einem fensterlosen, ruhigen und elektrisch abgeschirmten Laborraum in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg statt. Die Versuchsdurchführung nahm pro Testperson etwa 2,5 Stunden in Anspruch.

2.5.2 Versuchsablauf

Nach der Begrüßung durch die Versuchsleiterin wurde der Proband gebeten, auf dem Untersuchungsstuhl vor dem Präsentations-Bildschirm Platz zu nehmen. Zunächst wurden dem Studienteilnehmer Inhalt und Ablauf des Experiments erklärt. Er füllte vor Versuchsbeginn einen Aufklärungsbogen mit angefügter Einverständniserklärung, Fragebögen zur Erfassung der Ausschlusskriterien, der Personendaten und zum Gesundheits-Screening sowie Fragebögen zur Erfassung der Stimmungslage (PANAS, STAI-G Form X1, ASI) aus *(siehe unter 2.3)*.

Zur exakten Positionierung der quadratischen NIRS-Haube nach dem internationalen 10-20-System (Jasper, 1958; Klem et al., 1999; Okamoto et al., 2004) erfolgte im Anschluss die Ausmessung der Schädelkalotte des Probanden: Mit einem flexiblen Maßband wurde zunächst die Strecke zwischen Nasion und Inion bestimmt und als 100% festgelegt. Der Punkt Fpz (10% der Strecke, vom Nasion ausgehend) und der Punkt Cz (50% der Strecke, vom Nasion ausgehend) wurden mit einem roten Kajalstift markiert. Danach wurde (ausgehend von Cz vorne und vom Inion hinten) der Kopfumfang ausgemessen. Ausgehend von einem Viertel des Kopfumfanges wurde über dem linken Ohr der Punkt T3 und über dem rechten Ohr der Punkt T4 bestimmt und rot markiert. Linksseitig wurde die Hälfte der Strecke zwischen T3 und Cz als Punkt C3, rechtsseitig wurde die Hälfte der Strecke zwischen T4 und Cz als Punkt C4 ausgemessen und jeweils rot gekennzeichnet. In der Zwischenzeit wurden die Elektrodenschwämmchen für die tDCS mehrere Minuten in NaCl-Lösung eingelegt.

Nasion



Inion

Abbildung 10: Schematische Darstellung der standardisierten Positionen des internationalen 10-20-Systems (Anm.: Die auf dem Schema rot gekennzeichneten Positionen dienten als Orientierungshilfen zur korrekten Platzierung der Versuchshaube und wurden vor Versuchsbeginn von der Versuchsleiterin ausgemessen und mit rotem Kajal markiert.)

Nach Instruktion des Probanden durch die Versuchsleiterin, erfolgte ein Übungsdurchlauf der Zeigefingertapping-Aufgabe (siehe unter 2.4.2.1). Hierbei lagen die Unterarme und Hände des Studienteilnehmers locker vor seinem Körper auf dem Tisch mit dem Präsentations-Bildschirm auf. Ein untergelegtes Handtuch diente der Dämpfung der durch das Fingertapping hervorgerufenen Klopfgeräusche. Durch diese Maßnahme sollte eine ungewollte Aktivierung der Hörrinde minimiert werden. Die Übung wurde von dem jeweiligen Probanden so lange trainiert, bis er sie fehlerfrei und sicher ausführen konnte. Danach wurde der Versuchsperson die NIRS-Kopfhabe angelegt. Die Positionierung der beiden Probe Sets erfolgte hierbei wie unter 2.4.2 beschrieben. Anschließend wurde das Licht im Raum gelöscht und es erfolgte die erste der insgesamt fünf NIRS-Messungen. Während der Untersuchung führte der Proband die oben beschriebene Tapping-Aufgabe aus. Die Versuchsleiterin traf in der Zwischenzeit die Vorbereitungen für die

Gleichstrom-Applikation, indem sie das tDCS-Gerät anschaltete, die Elektrodenkabel an das Gerät anschloss und die Elektroden in die angefeuchteten Elektrodenschwämmchen steckte. Nach Beendigung der NIRS-Messung wurde die Kopfhaut abgesetzt und die Elektroden für die anschließende tDCS schnellstmöglich auf der Schädelkalotte der Probanden platziert.

Vor Beginn der Stimulation wurde der Studienteilnehmer gebeten, umgehend mitzuteilen, wenn ihm schwindelig oder unwohl wurde, damit die Versuchsleiterin gegebenenfalls die tDCS abbrechen konnte. Während der Stimulation füllte die Versuchsperson weitere Fragebögen (Edinburgh-Inventar, STAI-G Form X2, NEO-FFI, BDI-II, Fragebogen zur Erfassung der erweiterten Personendaten) aus. Schnellstmöglich nach erfolgter tDCS wurde dem Probanden die NIRS-Haube aufgesetzt, um möglichst zeitnah nach Stimulation die 2. NIRS-Messung durchzuführen. Aufgrund der Verzögerung durch das Aufsetzen und Anpassen der NIRS-Haube, lag meist eine Zeitspanne von 5 bis 7 Minuten zwischen dem Ende der tDCS und dem Beginn der 2. Messung. Die gleichen, immer mit Tapping-Aufgaben verknüpften NIRS-Messungen fanden noch drei weitere Male in zeitlich festgelegten Abständen nach Ende der Stimulation statt: Eine 3. Messung 15 Minuten nach tDCS, eine 4. Messung 25 Minuten nach tDCS und eine 5. Messung 45 Minuten nach tDCS. Nach der 2. NIRS-Messung und unmittelbar vor der letzten NIRS-Messung füllte die Versuchsperson je einen weiteren PANAS-Fragebogen zur Erfassung ihres derzeitigen Befindens aus. Nach der 4. Messung wurde dem Probanden die, zuvor auch während der Messpausen getragene, NIRS-Haube für einige Minuten abgenommen, um einen durch den Haubendruck bedingten Kopfschmerz zu vermeiden. Falls der Studienteilnehmer noch nicht alle Fragebögen zu variablen Zeitpunkten (Edinburgh-Inventar, STAI-G Form X2, NEO-FFI, BDI-II, Fragebogen zur Erfassung der erweiterten Personendaten) beantwortet hatten, wurde er gebeten, diese in den Messpausen zu bearbeiten. Vor Durchführung der tDCS und nach jeder NIRS-Messung füllte jeder Proband einen Selbsteinschätzungs-Fragebogen zur Tapping-Ausführung (*siehe Anhang*) aus. Nach der 5. NIRS-Messung, am Ende des Versuchs, erhielt der Studienteilnehmer den Fragebogen zur Einschätzung der Verblindung (*siehe unter 2.3.5*).

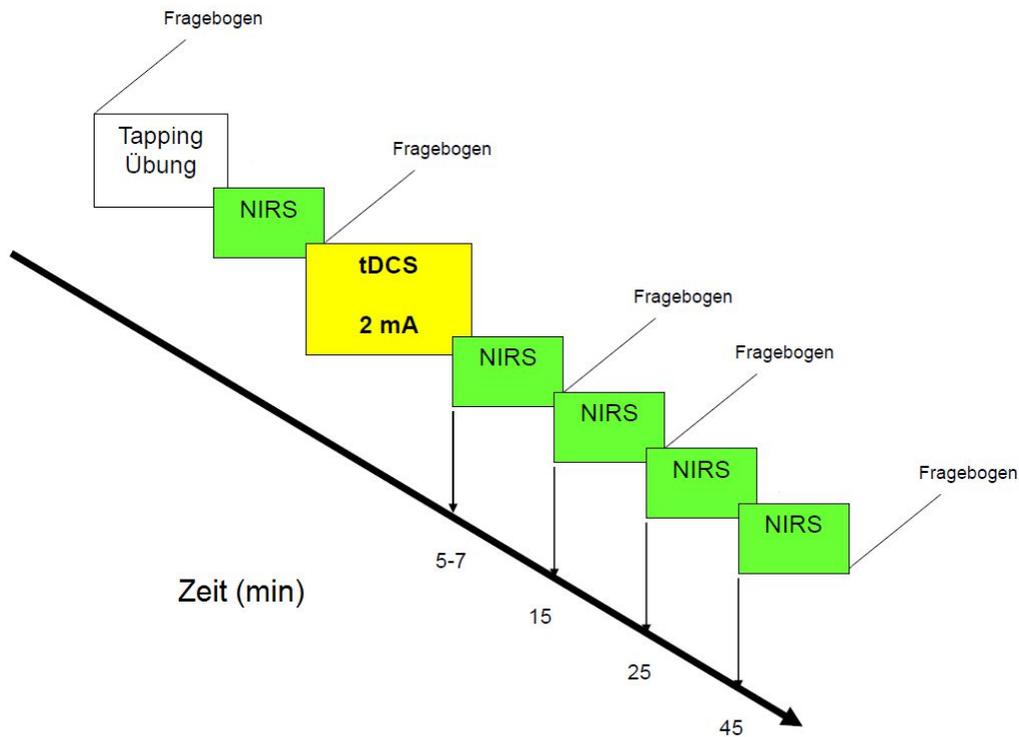


Abbildung 11: Versuchsablauf der Hauptstudie

2.6 Datenauswertung

2.6.1 Auswertung der Fragebögen

Die Auswertung der Fragebögen (*siehe unter 2.3*) erfolgte mittels SPSS (Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, USA). Hierbei wurden einfaktorielle ANOVAs (Analysis of variance; Varianzanalyse) zur Ermittlung der Alters- und der Händigkeitverteilung (Werte des Edinburgh-Inventars) zwischen den Gruppen berechnet. Außerdem wurden die Gruppen im Hinblick auf den genaueren Ausprägungsgrad der Rechtshändigkeit (*siehe unter 3.1.1, Tabelle 3*), die Geschlechterverteilung und die Verblindung mittels Freeman-Halton-Erweiterung des exakten Fisher-Tests miteinander verglichen (Freeman & Halton, 1951; um die Verblindung der Probanden zu überprüfen, wurde dabei ihre individuelle Einschätzung, welcher Stimulationsgruppe sie im Nachhinein glaubten zugeordnet gewesen zu sein und welche Stimulation sie tatsächlich erhalten hatten, durch Analyse der Häufigkeiten der resultierenden Kontingenztafeln verglichen).

2.6.2 Auswertung der NIRS-Daten

Die erhobenen NIRS-Daten wurden mittels Matlab (Version 7.9.0, The MathWorks Inc., MA, USA) analysiert. Vor Beginn der statistischen Auswertung wurden die Rohdaten durch Anwendung eines Filters mit gleitendem Mittelwert („moving average filter“; Zeitfenster: 5 Sekunden) und auf Grundlage einer siebenteiligen diskreten Kosinustransformation vorverarbeitet. Diese Maßnahmen dienten dazu, Artefakte wie langsame Baseline-Abweichungen und hochfrequente Datenanteile zu beseitigen.

Anschließend erfolgte die statistische Auswertung der NIRS-Daten mittels SPSS (Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, USA). Um der relativ geringen Stichprobengröße gerecht zu werden, wurde dabei auf die Berechnung eines varianzanalytischen Modells mit allen Faktoren verzichtet. Stattdessen erfolgte eine direkte Testung der Hypothesen entweder mittels abhängiger t-Tests (um den Effekt der tDCS zu testen und festzustellen, ob innerhalb der einzelnen Gruppen Durchblutungsänderungen *nach* der Stimulation im Vergleich zum Zeitpunkt *vor* Stimulation vorlagen) oder mittels univariater Varianzanalysen (für den Gruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten bzw. für den Verlauf über die Zeit innerhalb der drei Gruppen).

Der Faktor „Zeit“ als Innersubjektfaktor war hierbei in folgende fünf Stufen unterteilt: „unmittelbar vor tDCS“, „schnellstmöglich nach tDCS“, „15 Minuten nach tDCS“, „25 Minuten nach tDCS“ und „45 Minuten nach tDCS“. Der Faktor „Tappingseite“ stellte ebenfalls einen Innersubjektfaktor dar und teilte sich in die zwei Stufen „rechts“ und „links“ ein. Der Faktor „Gruppe“ als Zwischensubjektfaktor gliederte sich in die drei Stufen „anodale tDCS“, „kathodale tDCS“ und „Sham-Stimulation“. Die Auswertung der NIRS-Daten bezog sich jeweils auf eine Zeitspanne von 10 Sekunden. Diese Zeitspanne begann 2 Sekunden nachdem die Anweisung „links“ (Tapping mit linker Hand) oder „rechts“ (Tapping mit rechter Hand) auf dem Bildschirm des Präsentationsrechners erschienen war. Insgesamt wurden die Messdaten somit von der 2. Sekunde nach Tappingbeginn bis einschließlich zur 12. Sekunde nach Tappingbeginn ausgewertet und die Mittelwerte über diese Zeitspanne berechnet. Die Berechnung der Mittelwerte für oxygeniertes und reduziertes Hämoglobin erfolgte dabei jeweils separat. Der vom Tappingbeginn um 2 Sekunden versetzte Auswertungsbeginn wurde gewählt, um die um einige Sekunden zeitverzögerte hämodynamische Kopplung bestmöglich zu berücksichtigen.

Die NIRS-Daten wurden zunächst daraufhin analysiert, ob sich innerhalb der Gruppen ein Unterschied zwischen den Zeitpunkten *vor* tDCS (1. Messzeitpunkt) versus *nach* tDCS (2. Messzeitpunkt) feststellen ließ. Dann wurden die Daten der Messzeitpunkte 1 und 2 getrennt voneinander zwischen den Gruppen verglichen. Innerhalb der Gruppen wurden zudem die Verläufe des rechten und linken Motorcortex sowohl bei rechts- als auch bei linksseitigem Fingertapping analysiert. Da uns die linke Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings bei den ausschließlich rechtshändigen Probanden besonders interessierte, untersuchten wir für diese Region auch die zeitlichen Verläufe auf Unterschiede zwischen den Gruppen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demographische Daten

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der durch die Fragebögen erhobenen demographischen Daten vorgestellt. Diese dienen der Kontrolle und dem Ausschluss ungewollter Einflussfaktoren auf die gemessenen Durchblutungsänderungen.

3.1.1 Stichprobenmerkmale

Die Gruppen wurden in Hinblick auf die Geschlechterverteilung und Verblindung mittels Freeman-Halton-Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2 x 3 – Kontingenztafeln (Freeman & Halton, 1951) verglichen. Es ergaben sich hierbei weder für die Geschlechterverteilung ($p > 0,99$) noch für die Verblindung der Probanden ($p = 0,704$) signifikante Unterschiede zwischen den drei Stimulationsgruppen. Der Vergleich der Altersverteilung und der Händigkeit wurde mittels einfaktoriellen ANOVAs für den Faktor „Gruppe“ berechnet. Hinsichtlich der Altersverteilung ($F(2, 33) = 0,49$; $p = 0,62$) lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Auch in Bezug auf die Händigkeit (Werte des Edinburgh-Inventars) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($F(2, 33) = 0,67$; $p = 0,52$). Alle Studienteilnehmer waren Rechtshänder. Einen kurzen Überblick über die wichtigsten Stichprobenmerkmale bietet Tabelle 2.

Tabelle 2

<i>Stichprobenmerkmale</i>				
	Anodal (Gruppe A)	Kathodal (Gruppe B)	Sham (Gruppe C)	Vergleich zwischen den Gruppen
Anzahl Probanden (N)	N=12	N=12	N=12	
Alter (in Jahren)	25,00 ± 3,19*	26,08 ± 2,43*	25,17 ± 2,98*	p = 0,62 F(2, 33) = 0,49
Geschlecht (w / m)	5w / 7m	6w / 6m	6w / 6m	p > 0,99**
Händigkeit (LQ-Index)	78,62 ± 18,59*	86,50 ± 18,70*	73,52 ± 40,13*	p = 0,52 F(2, 33) = 0,67

*Anm.: *Mittelwert ± Standardabweichung; **Signifikanzniveau nach der Freeman-Halton-Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2 x 3 – Kontingenztafeln; w = weiblich; m = männlich*

Eine zusätzliche und detaillierte Untersuchung der Händigkeitsausprägung erfolgte durch die Auswertung des „Fragebogens zur Erhebung der erweiterten Personendaten“ (siehe unter 2.3.3). Hierbei untersuchten wir separat voneinander, ob die Probanden ihren rechten oder linken Zeigefinger bei der Ausübung verschiedenen manueller Fertigkeiten präferierten und wie häufig sie diesen Tätigkeiten nachgingen (siehe nachfolgende Tabelle 3).

Tabelle 3

Überblick über die zur Untersuchung der Händigkeit ausprägung erhobenen Tätigkeiten

		Anodal (Gruppe A) N = 12	Kathodal (Gruppe B) N = 12	Sham (Gruppe C) N = 12	Gesamt N = 36
Musikinstrumente					
Rechter Zeigefinger	<i>nein</i>	3	3	0	6
	<i>momentan nicht</i>	7	7	5	19
	<i>täglich</i>	0	0	3	3
	<i>häufig</i>	1	1	2	4
	<i>selten</i>	1	1	2	4
Linker Zeigefinger	<i>nein</i>	3	3	0	6
	<i>momentan nicht</i>	7	7	5	19
	<i>täglich</i>	0	0	3	3
	<i>häufig</i>	1	1	2	4
	<i>selten</i>	1	1	2	4
Sport					
Rechter Zeigefinger	<i>nein</i>	11	11	11	33
	<i>ja</i>	1	1	1	3
Linker Zeigefinger	<i>nein</i>	12	11	11	34
	<i>ja</i>	0	1	1	2
10-Finger-System					
	<i>nein</i>	9	6	7	22
	<i>selten</i>	0	0	0	0
	<i>häufig</i>	1	1	3	5
	<i>täglich</i>	2	5	2	9
Computerspiele					
Rechter Zeigefinger	<i>nein</i>	9	9	9	27
	<i>ja</i>	3	3	3	9
Linker Zeigefinger	<i>nein</i>	9	10	9	28
	<i>ja</i>	3	2	3	8

Anm.: „momentan nicht“ = mindestens ein Monat nicht mehr, „selten“ = mindestens einmal im Monat, „häufig“ = mindestens einmal in der Woche, „täglich“ = mindestens einmal innerhalb 24 Stunden

Für den Vergleich der verschiedenen manuellen Tätigkeiten zwischen den Gruppen wurde ebenfalls die Freeman-Halton-Erweiterung des exakten Fisher-Tests für entsprechende Kontingenztafeln angewandt: Die Tätigkeiten „Sport“ und „Computerspiele“ wurden jeweils mit 2 x 3 Kontingenztafeln, separat für den linken und rechten Zeigefinger gerechnet. Für die Tätigkeit „Musikinstrumente spielen“ wurden ebenfalls für den rechten und linken Zeigefinger getrennt voneinander, 5 x 3 Kontingenztafeln gerechnet. Eine Ausnahme stellte die Untersuchung der Fertigkeit „Beherrschung des 10-Finger-Systems“ dar. Hierbei erfolgte keine getrennte Betrachtung des rechten und linken Zeigefingers und es wurden 4 x 3 Kontingenztafeln gerechnet.

Für die erfragten manuellen Tätigkeiten, wie das Spielen von Musikinstrumenten (rechter Zeigefinger $p = 0,301$; linker Zeigefinger $p = 0,301$), die Ausübung bestimmter Sportarten (rechter Zeigefinger $p > 0,99$; linker Zeigefinger $p > 0,99$) oder das Spielen von Computerspielen (rechter Zeigefinger $p > 0,99$; linker Zeigefinger $p > 0,99$), ergaben sich keine Unterschiede im Vergleich zwischen den drei Stimulationsgruppen. Auch im Hinblick auf die Beherrschung des 10-Finger-Systems unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander ($p = 0,476$). Der separate Vergleich dieser einzelnen Tätigkeiten diente dazu, eine eventuelle Abhängigkeit zwischen Gruppe und Rechtshändigkeitsausprägung zu überprüfen. Da die drei Stimulationsgruppen sich hinsichtlich der Rechtshändigkeitsausprägung vor Studienbeginn nicht signifikant unterschieden, kann ein diesbezüglicher Einfluss auf die NIRS-Messungen ausgeschlossen werden.

3.1.2 Nebenwirkungen

Die Gruppen wurden in Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen (ja/nein) mittels Freeman-Halton-Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2 x 3 – Kontingenztafeln verglichen. Hierbei ließ sich zwischen den Stimulationsgruppen kein signifikanter Unterschied feststellen ($p > 0,99$). Die deskriptive Auswertung ergab, dass die am häufigsten von den Probanden geschilderten Nebenwirkungen lokale Missempfindungen i. S. von Brennen, Kribbeln, Jucken oder Wärmegefühl im Kopfhautbereich waren: 18 Probanden berichteten hierbei ein Brennen unterhalb der Elektrodenschwämme. 10 Probanden beklagten Juckreiz unterhalb der Auflagestellen der Elektroden. 7 Studienteilnehmer schilderten Kribbelparästhesien während der tDCS. Seltener wurden Schwindel (1 Proband), das Auftreten eines Benommenheitsgefühls (2 Probanden),

Müdigkeit (1 Proband) und leichte Kopfschmerzen (1 Proband) beschrieben. In keinem der Fälle führten die beschriebenen Nebenwirkungen zum Abbruch der Stimulation.

3.2 Ergebnisse der NIRS-Datenauswertung

Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob und wie sich die Durchblutung im Motorcortexbereich während einer Fingertapping-Aufgabe durch die Applikation transkraniellen Gleichstroms ändert. Zunächst widmeten wir uns der Fragestellung, ob sich eine Konzentrationsveränderung des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und des reduzierten Hämoglobins (HHb) zum Zeitpunkt *nach* tDCS im Vergleich zum Zeitpunkt *vor* tDCS feststellen lässt. Hierbei wurden, separat für alle drei Stimulationsgruppen, die Konzentrationen an O₂Hb und HHb getrennt voneinander betrachtet, jeweils im Vergleich zwischen den zwei Zeitpunkten *vor* tDCS und *nach* tDCS. Der Zeitpunkt *nach* tDCS bezeichnet in diesem Fall die 2. NIRS-Messung, die schnellstmöglich nach erfolgter Stimulation durchgeführt wurde. Um das Vorliegen von Unterschieden der O₂Hb- bzw. HHb-Konzentrationen *zwischen* den Gruppen zu untersuchen, wurden außerdem Varianzanalysen separat für die Zeitpunkte *vor* tDCS bzw. *nach* tDCS und für beide Hemisphären getrennt voneinander gerechnet (*siehe unter 3.2.1 und 3.2.2*). Im Anschluss setzten wir uns mit der Fragestellung auseinander, wie sich die Hirndurchblutungsänderungen im weiteren zeitlichen Verlauf entwickelten. Hierfür wurden zunächst die O₂Hb-Konzentrationen zu den fünf Messzeitpunkten *innerhalb* der Gruppen verglichen. Diese Längsschnittbetrachtung lieferte einen Überblick darüber, ob in den einzelnen Gruppen signifikante Durchblutungsunterschiede im zeitlichen Verlauf vorlagen (*siehe unter 3.2.3*). Zusätzlich wurden die Unterschiede der Durchblutungsänderungen für die linke Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings im zeitlichen Verlauf *zwischen* den Gruppen ermittelt. Hierbei verglichen wir die innerhalb der Gruppen ermittelten Durchblutungsänderungen zu den fünf Messzeitpunkten miteinander (*siehe unter 3.2.1.1.2 und 3.2.4*).

Nach visueller Inspektion der Rohdaten stellten wir fest, dass der Kanal 9 (Ch9) von allen für unsere Messung relevanten Kanälen (Ch9, Ch12, Ch13, Ch16 beidseits) das beste Signal-Rausch-Verhältnis aufwies. Da sich keine qualitativen Unterschiede im Vergleich zum Einbezug weiterer Kanäle in die Auswertung ergaben, betrachteten wir im Folgenden Ch9 als repräsentativ für den Motorcortexbereich, der für die

Fingerbewegungen zuständig ist. Wir beschränkten uns daher bei der weiteren Auswertung der NIRS-Daten beidseits auf Ch9.

3.2.1 Datenauswertung für oxygeniertes Hämoglobin (O₂Hb)

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die O₂Hb-Konzentrationsänderungen zum Zeitpunkt nach tDCS im Vergleich zum Zeitpunkt vor tDCS berichtet. Die Auswertungen erfolgten für Gruppe A, Gruppe B und Gruppe C getrennt voneinander. Zunächst wurden die *innerhalb* der einzelnen Gruppen erhobenen Mittelwerte durch einen t-Test für abhängige Stichproben miteinander verglichen. Hierbei wurden die O₂Hb-Konzentrationen für die linke und rechte Hemisphäre getrennt voneinander betrachtet (*siehe unter 3.2.1.1.1 und 3.2.1.2.1*). Im Anschluss wurden die drei Stimulationsgruppen, separat für die Messzeitpunkte vor und nach tDCS, durch eine einfaktorielle Varianzanalyse miteinander verglichen. Dies diente der Feststellung von Unterschieden hinsichtlich der O₂Hb-Konzentrationen nach bzw. vor tDCS *zwischen* den Gruppen (*siehe unter 3.2.1.1.2 und 3.2.1.2.2*).

3.2.1.1 O₂Hb, linke Hemisphäre

3.2.1.1.1 t-Test für O₂Hb, linke Hemisphäre

Innerhalb der einzelnen Stimulationsgruppen untersuchten wir die O₂Hb-Konzentrationen im Bereich von Ch9 der linken Hemisphäre und führten t-Tests für gepaarte Stichproben durch: Hierbei wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen *vor* der Stimulation mit den Werten *nach* erfolgter Stimulation verglichen. Die Auswertung erfolgte für rechtsseitiges und linksseitiges Fingertapping getrennt voneinander (*siehe Tabelle 4 und Tabelle 5*).

Der t-Test zum Vergleich der oxygenierten Hämoglobinkonzentrationen (O₂Hb) innerhalb der anodalen Stimulationsgruppe *vor* versus *nach* tDCS ergab im Bereich der linken Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings einen signifikanten Unterschied ($t(11) = 2,866$; $p = 0,015$). Hierbei ließ sich eine Abnahme der oxygenierten Durchblutungsparameter feststellen: Nach der Stimulation war die Konzentration an O₂Hb niedriger ($0,003 \pm 0,022$ mmol x mm) als vor der Stimulation ($0,024 \pm 0,017$ mmol x mm). Innerhalb der kathodalen Stimulationsgruppe ergab der Vergleich der O₂Hb-Konzentrationen zu den Zeitpunkten *vor* und *nach* der Stimulation während rechtsseitigen

Fingertappings im Bereich der linken Hemisphäre keinen signifikanten Unterschied ($t(11) = -0,603$; $p = 0,559$). Auch der Vergleich der O₂Hb-Konzentrationen für die linke Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings *vor* Sham-Stimulation und *nach* erfolgter Sham-Stimulation ergab keinen signifikanten Unterschied ($t(11) = -1,140$; $p = 0,278$). Die folgende Tabelle 4 bietet einen Überblick über die Daten zur O₂Hb-Konzentration für die drei Stimulationsgruppen im Bereich der linken Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings.

Tabelle 4

Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der linken Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der rechten Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte

Gruppe		Mittelwert*	Standard- abweichung*	p-Wert
Anodal	vor Stimulation	0,024	0,017	0,015**
	nach Stimulation	0,003	0,022	
Kathodal	vor Stimulation	0,014	0,030	0,559
	nach Stimulation	0,019	0,031	
Sham	vor Stimulation	0,005	0,026	0,278
	nach Stimulation	0,012	0,021	

*Anm.: *in [mmol x mm], **signifikant*

Der Vergleich der oxygenierten Durchblutungsparameter *vor* und *nach* anodaler Stimulation zeigte im Bereich der linken Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($t(11) = 2,675$; $p = 0,022$). Auch hier war die O₂Hb-Konzentration nach Stimulation ($0,002 \pm 0,021$ mmol x mm) niedriger als vor Stimulation ($0,023 \pm 0,015$ mmol x mm). Innerhalb der kathodalen Stimulationsgruppe zeigte sich im Bereich der linken Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings kein signifikanter Unterschied der O₂Hb-Konzentration im Vergleich *vor* und *nach* tDCS ($t(11) = -0,782$; $p = 0,451$). Auch der Unterschied zwischen den O₂Hb-Konzentrationen *vor* und *nach* Sham-Stimulation war nicht signifikant ($t(11) = -1,180$; $p = 0,263$). Einen Überblick über die Daten der O₂Hb-Konzentrationen im Ch9-Bereich der linken Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings bietet die folgende Tabelle 5.

Tabelle 5

Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der linken Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der linken Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte

Gruppe		Mittelwert*	Standard- abweichung*	p-Wert
Anodal	vor Stimulation	0,023	0,015	0,022**
	nach Stimulation	0,002	0,021	
Kathodal	vor Stimulation	0,013	0,032	0,451
	nach Stimulation	0,021	0,031	
Sham	vor Stimulation	0,005	0,027	0,263
	nach Stimulation	0,013	0,025	

Anm.: *in [mmol x mm], **signifikant

Die Ergebnisse für Ch9 der linken Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings entsprechen somit im Wesentlichen den Ergebnissen während rechtsseitigen Fingertappings.

3.2.1.1.2 Gruppenvergleiche für O₂Hb, linke Hemisphäre

Um festzustellen, ob Unterschiede zwischen den drei Stimulationsgruppen bezüglich der O₂Hb-Konzentration im Bereich des linken Ch9 vor und nach Stimulation vorlagen, führten wir Varianzanalysen in Form einfaktorieller ANOVAs durch (Zwischensubjektfaktor: Stimulationsgruppe). Bei dieser Analyse ergaben sich im Bereich der linken Hemisphäre für den Zeitpunkt vor Stimulation weder während rechtsseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 1,828$; $p = 0,177$) noch während linksseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 1,564$; $p = 0,224$) Hinweise auf Unterschiede zwischen den Stimulationsgruppen. Es ließ sich dadurch eine im Vorhinein bestehende ungleiche Verteilung der lokalen corticalen O₂Hb-Konzentrationen zwischen den Gruppen und eine entsprechende Einflussnahme auf die nachfolgenden Messungen ausschließen. Auch zum Zeitpunkt nach der Stimulation (2. Messzeitpunkt) zeigten sich weder während rechtsseitigem ($F(2, 33) = 1,182$; $p = 0,319$) noch während linksseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 1,499$; $p = 0,238$) signifikante Unterschiede zwischen den drei

Stimulationsgruppen. Für beide Tappingseiten lagen somit sowohl vor als auch nach Stimulation keine signifikanten Unterschiede der O₂Hb-Konzentrationen zwischen den Gruppen im linken Motorcortexbereich vor.

Da uns insbesondere die Entwicklung der Durchblutung im Bereich der linken Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings interessierte, betrachteten wir für diese Konstellation zusätzlich die O₂Hb-Konzentrationen zu den übrigen Messzeitpunkten im Vergleich zwischen den Stimulationsgruppen: Auch zu den Messzeitpunkten 15 Minuten nach erfolgter Stimulation ($F(2, 33) = 0,419$; $p = 0,661$), 25 Minuten nach tDCS ($F(2, 33) = 0,122$; $p = 0,885$) und 45 Minuten nach tDCS ($F(2, 33) = 0,400$; $p = 0,674$) ließen sich diesbezüglich keine Durchblutungsunterschiede feststellen. Es lagen somit zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen den Gruppen im Hinblick auf die internen Durchblutungsunterschiede im Ch9-Bereich der linken Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings vor.

3.2.1.2 O₂Hb, rechte Hemisphäre

3.2.1.2.1 t-Test für O₂Hb, rechte Hemisphäre

Wir betrachteten die für Ch9 der rechten Hemisphäre gemessenen O₂Hb-Konzentrationen und führten t-Tests für gepaarte Stichproben durch: Innerhalb der jeweiligen Gruppe wurden die Mittelwerte *vor* der Stimulation mit den Werten *nach* erfolgter Stimulation verglichen. Die Auswertung erfolgte hierbei für rechtsseitiges und linksseitiges Fingertapping getrennt voneinander (*siehe Tabelle 6 und Tabelle 7*).

Der t-Test zum Vergleich der O₂Hb-Konzentration *vor* versus *nach* Stimulation ergab im Bereich der rechten Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings innerhalb der anodalen Stimulationsgruppe einen signifikanten Unterschied ($t(11) = 2,702$, $p = 0,021$). Hierbei nahmen die oxygenierten Durchblutungsparameter im zeitlichen Verlauf ab (*siehe Tabelle 6*): *Nach* Stimulation war die Konzentration an O₂Hb niedriger ($-0,0004 \pm 0,014$ mmol x mm) als *vor* Stimulation ($0,028 \pm 0,030$ mmol x mm). Innerhalb der kathodalen Stimulationsgruppe ergab der Vergleich der O₂Hb-Konzentrationen *vor* und *nach* Stimulation im Bereich der rechten Hemisphäre während Fingertappings mit dem rechten Zeigefinger keinen signifikanten Unterschied ($t(11) = 0,867$; $p = 0,404$). Auch der Vergleich der O₂Hb-Konzentrationen für die rechte Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings *vor* Sham-Stimulation und *nach* erfolgter Sham-

Stimulation ergab keinen signifikanten Unterschied ($t(11) = 0,858$; $p = 0,409$). Einen zusammenfassenden Überblick über die Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte für die drei Stimulationsgruppen im Bereich der rechten Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings bietet die folgende Tabelle 6.

Tabelle 6

Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der rechten Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der rechten Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte

Gruppe		Mittelwert*	Standardabweichung*	p-Wert
Anodal	vor Stimulation	0,028	0,030	0,021**
	nach Stimulation	-0,0004	0,014	
Kathodal	vor Stimulation	0,009	0,033	0,404
	nach Stimulation	0,002	0,029	
Sham	vor Stimulation	0,043	0,112	0,409
	nach Stimulation	-0,039	0,224	

*Anm.: *in [mmol x mm], **signifikant*

Innerhalb der anodalen Stimulationsgruppe zeigte sich im Vergleich zwischen dem Zeitpunkt *vor* und *nach* tDCS für die rechte Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings ein signifikanter Unterschied der O₂Hb-Konzentration ($t(11) = 2,690$; $p = 0,021$). Der Vergleich der oxygenierten Durchblutungsparameter *vor* und *nach* kathodaler Stimulation zeigte im Bereich der rechten Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings keinen signifikanten Unterschied ($t(11) = 0,461$; $p = 0,654$). Auch der Unterschied zwischen den O₂Hb-Konzentrationen *vor* und *nach* Sham-Stimulation war nicht signifikant ($t(11) = 0,837$; $p = 0,420$). Die folgende Tabelle 7 bietet einen Überblick über die Daten zu den O₂Hb-Konzentrationen für die drei Stimulationsgruppen im Bereich der rechten Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings.

Tabelle 7

Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der rechten Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der linken Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte

Gruppe		Mittelwert*	Standard- abweichung*	p-Wert
Anodal	vor Stimulation	0,027	0,034	0,021**
	nach Stimulation	-0,003	0,011	
Kathodal	vor Stimulation	0,007	0,034	0,654
	nach Stimulation	0,002	0,031	
Sham	vor Stimulation	0,041	0,115	0,420
	nach Stimulation	-0,035	0,203	

Anm.: *in [mmol x mm], **signifikant

Die Ergebnisse für Ch9 der rechten Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings entsprechen somit im Wesentlichen den Ergebnissen während rechtsseitigen Fingertappings.

3.2.1.2.2 Gruppenvergleiche für O₂Hb, rechte Hemisphäre

Um festzustellen, ob Unterschiede zwischen den drei Stimulationsgruppen bezüglich der O₂Hb-Konzentration im Bereich des rechten Ch9 vor oder nach Stimulation vorlagen, führten wir Varianzanalysen in Form einfaktorier ANOVAs durch. Der Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte hierbei separat für die Zeitpunkte vor und nach Stimulation.

Der Vergleich zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt vor tDCS ergab für die rechte Hemisphäre weder während rechtsseitigen Fingertapping ($F(2, 33) = 0,747$; $p = 0,482$) noch während linksseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 0,677$; $p = 0,515$) signifikante Unterschiede. Dadurch ließ sich eine im Vorhinein bestehende ungleiche Verteilung der O₂Hb-Konzentrationen im Ch9-Bereich der rechten Hemisphäre zwischen den Gruppen und eine entsprechende Einflussnahme auf die nachfolgenden Messungen ausschließen. Auch nach der Stimulation zeigte der Vergleich zwischen den Stimulationsgruppen weder während rechtsseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 0,365$; $p = 0,697$) noch während linksseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 0,342$; $p = 0,713$) signifikante Ergebnisse für die

rechte Hemisphäre. Sowohl für Tapping mit der rechten Hand als auch für Tapping mit der linken Hand lagen somit, sowohl zum Zeitpunkt *vor* als auch zum Zeitpunkt *nach* Stimulation, keine signifikanten Unterschiede der O₂Hb-Konzentrationen im Bereich der rechten Hemisphäre zwischen den Gruppen vor.

3.2.2 Datenauswertung für reduziertes Hämoglobin (HHb)

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die HHb-Konzentrationsänderungen zum Zeitpunkt nach tDCS im Vergleich zum Zeitpunkt vor tDCS berichtet. Die Auswertung erfolgte für die drei Stimulationsgruppen jeweils getrennt voneinander.

Zunächst wurden die *innerhalb* der einzelnen Gruppen erhobenen Mittelwerte durch einen gepaarten t-Test miteinander verglichen. Hierbei wurden die HHb-Konzentrationen für die linke und rechte Hemisphäre separat betrachtet (*siehe unter 3.2.2.1.1 und 3.2.2.2.1*). Im Anschluss wurden die drei Stimulationsgruppen durch eine einfaktorielle Varianzanalyse miteinander verglichen. Dieser Vergleich erfolgte für die Zeitpunkte vor tDCS und nach tDCS getrennt voneinander und diente der Feststellung von Unterschieden hinsichtlich der HHb-Konzentrationen *zwischen* den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten (*siehe unter 3.2.2.1.2 und 3.2.2.2.2*).

3.2.2.1 HHb, linke Hemisphäre

3.2.2.1.1 t-Test für HHb, linke Hemisphäre

Pro Stimulationsgruppe konzentrierten wir uns jeweils auf die Betrachtung von Ch9 der linken Hemisphäre und führten für diesen t-Wert-Berechnungen für gepaarte Stichproben durch: Innerhalb der jeweiligen Gruppe wurden die Mittelwerte *vor* Stimulation mit den Mittelwerten *nach* erfolgter Stimulation miteinander verglichen. Die Auswertung erfolgte hierbei für rechtsseitiges und linksseitiges Fingertapping getrennt voneinander (*siehe Tabelle 8 und Tabelle 9*).

Der Vergleich der reduzierten Durchblutungsparameter *vor* und *nach* tDCS ergab weder für anodale tDCS ($t(11) = -1,764$; $p = 0,106$), noch für kathodale tDCS ($t(11) = 0,006$; $p = 0,995$) oder Sham-Stimulation ($t(11) = -0,183$; $p = 0,858$) einen signifikanten Unterschied im Bereich der linken Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings. Einen zusammenfassenden Überblick der Mittelwerte, Standardabweichungen und p-

Werte der HHb-Konzentrationen innerhalb der einzelnen Stimulationsgruppen für Ch9 der linken Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings bietet Tabelle 8.

Tabelle 8

Mittel- und Streuungswerte der HHb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der linken Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der rechten Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte

Gruppe		Mittelwert*	Standard- abweichung*	p-Wert
Anodal	vor Stimulation	-0,002	0,012	0,106
	nach Stimulation	0,006	0,011	
Kathodal	vor Stimulation	-0,004	0,009	0,995
	nach Stimulation	-0,004	0,011	
Sham	vor Stimulation	-0,003	0,013	0,858
	nach Stimulation	-0,002	0,008	

*Anm.: *in [mmol x mm]*

Der Vergleich der Mittelwerte für reduziertes Hämoglobin für Ch9 *vor* und *nach* anodaler tDCS zeigte im Bereich der linken Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings keinen signifikanten Unterschied ($t(11) = -1,612$; $p = 0,135$). Auch der Unterschied zwischen den HHb-Konzentrationen *vor* und *nach* kathodaler tDCS ($t(11) = -0,031$; $p = 0,976$) war nicht signifikant. Innerhalb der Sham-Gruppe zeigten sich im Vergleich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der HHb-Konzentrationen ($t(11) = -0,069$; $p = 0,946$) im linken Ch9 während linksseitigen Fingertappings. Die folgende Tabelle 9 bietet einen Überblick über die Daten zu den O₂Hb-Konzentrationen für die drei Stimulationsgruppen im Bereich der linken Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings.

Tabelle 9

Mittel- und Streuungswerte der HHb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der linken Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der linken Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte

Gruppe		Mittelwert*	Standard- abweichung*	p-Wert
Anodal	vor Stimulation	-0,002	0,013	0,135
	nach Stimulation	0,006	0,013	
Kathodal	vor Stimulation	-0,004	0,011	0,976
	nach Stimulation	-0,004	0,012	
Sham	vor Stimulation	-0,003	0,014	0,946
	nach Stimulation	-0,002	0,009	

Anm.: *in [mmol x mm]

Somit entsprechen die Ergebnisse für Ch9 der linken Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings im Wesentlichen den Ergebnissen während rechtsseitigen Fingertappings.

3.2.2.1.2 Gruppenvergleiche für HHb, linke Hemisphäre

Vor Stimulation zeigte sich weder während rechtsseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 0,154$; $p = 0,858$) noch während linksseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 0,111$; $p = 0,896$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Stimulationsgruppen im linken Ch9-Bereich. Eine im Vorhinein bestehende ungleiche Verteilung der HHb-Konzentrationen innerhalb der linken Hemisphäre zwischen den Gruppen und eine entsprechende Einflussnahme auf die nachfolgenden Messungen konnte hierdurch ausgeschlossen werden. Nach erfolgter Stimulation ließ sich während rechtsseitigen Fingertappings ein statistischer Trend für einen Unterschied zwischen den Gruppen ($F(2, 33) = 2,970$; $p = 0,065$) feststellen. Auch während linksseitigen Fingertappings ergab der Vergleich zwischen den Stimulationsgruppen zum Zeitpunkt nach tDCS, im Bereich der linken Hemisphäre für Ch9, lediglich einen statistischen Trend ($F(2, 33) = 2,817$; $p = 0,074$). Sowohl für Tapping mit der rechten als auch für Tapping mit der linken Hand lagen somit vor und nach Stimulation keine signifikanten Unterschiede der HHb-Konzentrationen im Bereich der linken Hemisphäre zwischen den Gruppen vor.

3.2.2.2.1 t-Test für HHb, rechte Hemisphäre

Pro Stimulationsgruppe konzentrierten wir uns jeweils auf die Betrachtung von Ch9 der rechten Hemisphäre und führten für diesen t-Wert-Berechnungen für gepaarte Stichproben durch: Innerhalb der jeweiligen Gruppe wurden die Mittelwerte *vor* der Stimulation mit den Werten *nach* erfolgter Stimulation verglichen. Die Auswertung erfolgte hierbei für rechtsseitiges und linksseitiges Fingertapping getrennt voneinander (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11).

Der Vergleich der HHb-Konzentrationsänderungen für Ch9 *vor* und *nach* anodaler tDCS ergab weder für anodale tDCS ($t(11) = 0,560$; $p = 0,587$) noch für kathodale tDCS ($t(11) = -0,869$; $p = 0,403$) oder Sham-Stimulation ($t(11) = 0,373$; $p = 0,716$) einen signifikanten Unterschied im Bereich der rechten Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings. Die folgende Tabelle 10 bietet einen zusammenfassenden Überblick über die Daten zu den HHb-Konzentrationen für die drei Stimulationsgruppen im Bereich der rechten Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings.

Tabelle 10

Mittel- und Streuungswerte der HHb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der rechten Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der rechten Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte

Gruppe		Mittelwert*	Standard- abweichung*	p-Wert
Anodal	vor Stimulation	0,003	0,013	0,587
	nach Stimulation	0,001	0,005	
Kathodal	vor Stimulation	-0,003	0,008	0,403
	nach Stimulation	0,0001	0,008	
Sham	vor Stimulation	0,001	0,015	0,716
	nach Stimulation	-0,0004	0,009	

Anm.: *in [mmol x mm]

Auch im Bereich der rechten Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings ergab der Vergleich der reduzierten Durchblutungsparameter für Ch9 *vor* und *nach* Stimulation in keiner der drei Stimulationsgruppen signifikante Unterschiede (anodale tDCS $t(11) = 0,312$; $p = 0,761$; kathodale tDCS $t(11) = -0,582$; $p = 0,572$ und Sham-Stimulation $t(11) = -0,108$; $p = 0,916$). Einen Überblick über die Mittelwerte, Standardabweichungen und

p-Werte der HHb-Konzentrationen innerhalb der einzelnen Stimulationsgruppen für Ch9 der rechten Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings bietet die folgende Tabelle 11.

Tabelle 11

Mittel- und Streuungswerte der HHb-Konzentrationen innerhalb der verschiedenen Stimulationsgruppen für Ch9 der rechten Hemisphäre während Zeigefingertapping mit der linken Hand sowie die im t-Test ermittelten p-Werte

Gruppe		Mittelwert*	Standard- abweichung*	p-Wert
Anodal	vor Stimulation	0,002	0,012	0,761
	nach Stimulation	0,002	0,006	
Kathodal	vor Stimulation	-0,002	0,009	0,572
	nach Stimulation	0,0004	0,010	
Sham	vor Stimulation	0,0003	0,013	0,916
	nach Stimulation	0,0006	0,011	

*Anm.: *in [mmol x mm]*

Die Ergebnisse für Ch9 der rechten Hemisphäre während linksseitigen Fingertappings entsprechen somit den Ergebnissen während rechtsseitigen Fingertappings.

3.2.2.2.2 Gruppenvergleiche für HHb, rechte Hemisphäre

Der Vergleich zum Zeitpunkt *vor* tDCS ergab für die rechte Hemisphäre weder während rechtsseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 0,617$; $p = 0,545$) noch während linksseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 0,402$; $p = 0,672$) signifikante Gruppenunterschiede. Dadurch ließ sich eine im Vorhinein bestehende ungleiche Verteilung der HHb-Konzentrationen im Ch9-Bereich der rechten Hemisphäre zwischen den Stimulationsgruppen und eine entsprechende Einflussnahme auf die nachfolgenden Messungen ausschließen. Auch *nach* der Stimulation zeigte der Vergleich zwischen den Gruppen weder während rechtsseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 0,102$; $p = 0,904$) noch während linksseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 0,044$; $p = 0,957$) signifikante Unterschiede für die rechte Hemisphäre. Sowohl für Tapping mit der rechten Hand als auch für Tapping mit der linken Hand lagen somit sowohl zum Zeitpunkt *vor* als auch zum Zeitpunkt *nach*

Stimulation keine signifikanten Unterschiede der HHb-Konzentrationen im Bereich der rechten Hemisphäre zwischen den Gruppen vor.

3.2.3 NIRS-Verläufe innerhalb der Gruppen

Im folgenden Abschnitt widmen wir uns der Frage, wie sich die Hirndurchblutungsänderungen im zeitlichen Verlauf entwickelten. Hierfür wurden, separat für jede der drei Stimulationsgruppen, die O₂Hb-Konzentrationen zu den fünf Messzeitpunkten miteinander verglichen. Die Auswertung erfolgte innerhalb jeder Gruppe für die beiden Hemisphären getrennt voneinander und jeweils separat für rechtsseitiges und linksseitiges Fingertapping mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung. Dies diente dazu festzustellen, ob und wie lange nach Stimulationsende *innerhalb* der einzelnen Gruppen signifikante Durchblutungsänderungen messbar waren. Um zu untersuchen, ob der Messzeitpunkt einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der O₂Hb-Konzentration besitzt, wurden zusätzlich, separat für jede der drei Stimulationsgruppen, Tests für Innersubjekteffekte (einfaktorielle ANOVA) berechnet.

3.2.3.1 Rechter Zeigefinger, linke Hemisphäre

Um zu überprüfen, wie sich die Durchblutung im zeitlichen Verlauf *innerhalb* der einzelnen Gruppen im Bereich der linken Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings veränderte, betrachteten wir die NIRS-Verläufe für jede der drei Gruppen getrennt voneinander: Für den Faktor „Messzeitpunkt“ zeigte sich in den Tests der Innersubjekteffekte kein signifikanter Effekt. Über alle Zeitpunkte betrachtet, hatte der Zeitpunkt der Erhebung somit keinen signifikanten Einfluss auf die O₂Hb-Konzentrationen im Ch9-Bereich der linken Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings (anodal: $F(1, 44) = 1,565$; $p = 0,200$; kathodal: $F(1, 44) = 0,718$; $p = 0,584$), sham: $F(1, 44) = 0,314$; $p = 0,867$). Bei der Betrachtung des Kurvenverlaufs für die anodale Gruppe zeigte sich jedoch kein linearer Trend, sondern ein annähernd U-förmiger Verlauf. Hierbei nahm der Blutfluss im Bereich der linken Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings über dem 2. und 3. Messzeitpunkt zunächst ab und im weiteren Zeitverlauf wieder zu (*siehe Abbildung 12*). Aus diesem Grund wurden die Messzeitpunkte im Einzelvergleich gegen die Baseline (1. NIRS-Messung) nochmals

explorativ betrachtet: Wie in Kapitel 3.2.1.1.1 bereits beschrieben, ließ sich bei den paarweisen Vergleichen der Messzeitpunkte vor tDCS mit dem Zeitpunkt nach der Stimulation eine signifikante Durchblutungsabnahme feststellen (paarweiser t-Test: $p = 0,015$; siehe Tabelle 4). Im Vergleich zum Messwert vor tDCS (Mittelwert $0,0240 \pm 0,01662$ mmol x mm), zeigte sich in der anodalen Stimulationsgruppe auch zum Messzeitpunkt 15 Minuten nach tDCS (Mittelwert $0,0020 \pm 0,02673$ mmol x mm) eine Durchblutungsdifferenz. Im paarweisen Vergleich zum Messwert vor tDCS handelte es sich hierbei jedoch um eine nichtsignifikante Abnahme der lokalen Durchblutung im Bereich des linken Ch9, die lediglich einen statistischen Trend ($p = 0,066$) aufwies.

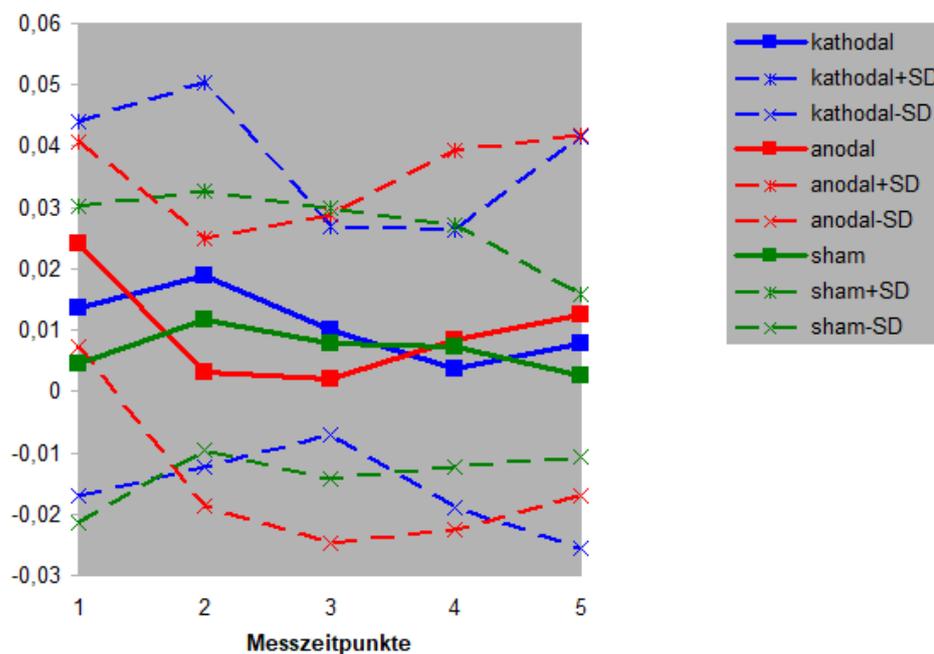


Abbildung 12: Darstellung der relativen Durchblutungsänderung in [mmol x mm] im Bereich des linken Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei rechtsseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf (Anm.: Die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe sind als durchgezogenen Linien eingezeichnet; die dazugehörigen Standardabweichungen (SD) sind als gestrichelte Linien dargestellt (siehe Legende neben Abbildung.) Die Mittelwerte und Standardabweichungen werden in Tabelle 12 nochmals im Einzelnen aufgeführt.)

Tabelle 12

Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen im Bereich des linken Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei rechtsseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf

	Messzeitpunkt	Mittelwert*	Standardabweichung*
Anodal	1	0,024	0,01662
	2	0,0031	0,02178
	3	0,002	0,02673
	4	0,0083	0,03086
	5	0,0124	0,02946
Kathodal	1	0,0135	0,03047
	2	0,0189	0,03136
	3	0,01	0,01695
	4	0,0036	0,0226
	5	0,0079	0,03357
Sham	1	0,0045	0,02582
	2	0,0116	0,0212
	3	0,0078	0,02211
	4	0,0074	0,0197
	5	0,0026	0,01331

Anm.: *in [mmol x mm]

3.2.3.2 Linker Zeigefinger, linke Hemisphäre

Um zu überprüfen, wie sich *innerhalb* der einzelnen Gruppen die Durchblutung im Bereich der rechten Hemisphäre während rechtsseitigem Tapping im zeitlichen Verlauf veränderte, betrachteten wir die NIRS-Verläufe für jede der drei Gruppen getrennt voneinander: Auch hier zeigte der Faktor „Messzeitpunkt“ in den Tests der Innersubjekteffekte keinen signifikanten Einfluss auf die O₂Hb-Konzentrationen (anodal: $F(1, 44) = 1,359$; $p = 0,264$; kathodal: $F(1, 44) = 0,836$; $p = 0,510$), sham: $F(1, 44) = 0,300$; $p = 0,877$). Da sich jedoch im Kurvenverlauf für die anodale Gruppe, ähnlich wie bei linksseitigem Fingertapping, ebenfalls kein linearer Trend, sondern ein annähernd U-förmiger Verlauf zeigte (*siehe nachfolgende Abbildung 13*), wurden die Messzeitpunkte nochmals explorativ im Einzelvergleich gegen die Baseline betrachtet: Wie in Kapitel 3.2.1.1.1 bereits beschrieben, ließ sich eine signifikante Abnahme der Durchblutung im paarweisen Vergleich der Messungen vor tDCS und schnellstmöglich nach Stimulationsende, d. h. zwischen der 1. und 2. NIRS-Messung (paarweiser t-Test: $p = 0,022$; *siehe Tabelle 5*) feststellen. In der anodalen Stimulationsgruppe lag zwischen dem

Messwert zum Zeitpunkt vor tDCS (Mittelwert $0,0231 \pm 0,01529$ mmol x mm) und dem Messwert 15 Minuten nach tDCS (Mittelwert $0,0006 \pm 0,02766$ mmol x mm) ebenfalls eine Durchblutungsdifferenz vor. Im paarweisen Vergleich zwischen diesen beiden Messzeitpunkten zeigte sich jedoch lediglich eine nichtsignifikante Durchblutungsabnahme mit statistischem Trend ($p = 0,062$), ähnlich wie sie für die linke Hemisphäre bereits während rechtsseitigen Fingertappings beobachtet wurde.

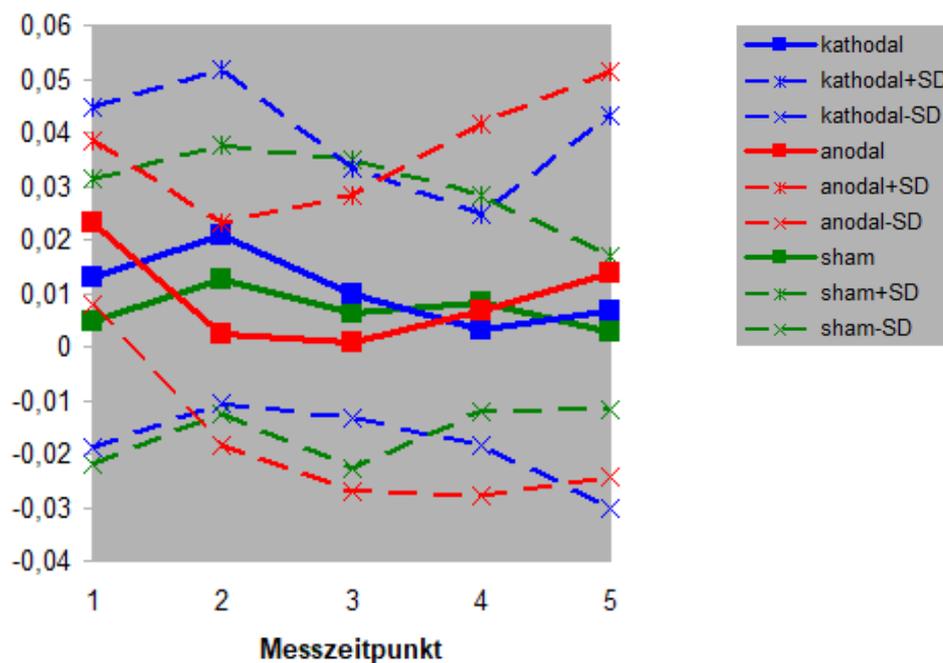


Abbildung 13: Darstellung der relativen Durchblutungsänderung in [mmol x mm] im Bereich des linken Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei linksseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf (Anm.: Die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe sind als durchgezogenen Linien eingezeichnet; die dazugehörigen Standardabweichungen (SD) sind als gestrichelte Linien dargestellt (siehe Legende neben Abbildung). Die Mittelwerte und Standardabweichungen werden in Tabelle 13 nochmals im Einzelnen aufgeführt.)

Tabelle 13

Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen im Bereich des linkem Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei linksseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf

	Messzeitpunkt	Mittelwert*	Standardabweichung*
Anodal	1	0,0231	0,01529
	2	0,0023	0,02083
	3	0,0006	0,02766
	4	0,0067	0,03473
	5	0,0136	0,0378
Kathodal	1	0,013	0,03186
	2	0,0206	0,03104
	3	0,0099	0,02333
	4	0,0031	0,02168
	5	0,0065	0,03674
Sham	1	0,0047	0,0268
	2	0,0125	0,02497
	3	0,0062	0,02885
	4	0,0081	0,02016
	5	0,0027	0,01435

Anm.: *in [mmol x mm]

3.2.3.3 Rechter Zeigfinger, rechte Hemisphäre

Insgesamt zeigten sich im zeitlichen Verlauf im Bereich des rechten Ch9 während rechtsseitigen Fingertappings keine signifikanten Unterschiede der O₂Hb-Konzentrationen innerhalb der einzelnen Gruppen (in den Tests der Innersubjekteffekte: Alle F-Werte: $F(1, 44) < 1,918$; alle p-Werte: $p > 0,124$). Jedoch ließ sich, ähnlich wie bereits für die linke Hemisphäre beschrieben, in der graphischen Darstellung für die anodale Gruppe kein linearer, sondern ein annähernd U-förmiger Kurvenverlauf über die Zeit beobachten. Dieser zeigte, dass der Blutfluss im Bereich der rechten Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings zunächst über den 2. und 3. Messzeitpunkt abnahm und im weiteren Zeitverlauf wieder zunahm (siehe Abbildung 14). Daher erfolgte auch hier eine explorative Betrachtung der Messzeitpunkte im Einzelvergleich gegen die Baseline: Wie in Kapitel 3.2.1.2.1 beschrieben, zeigte sich eine signifikante Abnahme der Durchblutung im paarweisen Vergleich der Messungen vor tDCS und schnellstmöglich nach Stimulationsende, d. h. zwischen der 1. und 2. NIRS-Messung (paarweiser t-Test: $p = 0,021$; siehe Tabelle 6). In der anodalen Stimulationsgruppe ließ sich auch eine

Durchblutungsdifferenz zwischen dem Messzeitpunkt vor tDCS (Mittelwert $0,0282 \pm 0,3048$ mmol x mm) und dem Messwert 15 Minuten nach tDCS (Mittelwert $-0,0002 \pm 0,03353$ mmol x mm) feststellen. Im paarweisen Vergleich handelt es sich hierbei ebenfalls um eine nichtsignifikante Durchblutungsabnahme mit Hinweis auf einen statistischen Trend ($p = 0,071$), ähnlich wie sie bereits für die linke Hemisphäre beobachtet wurde.

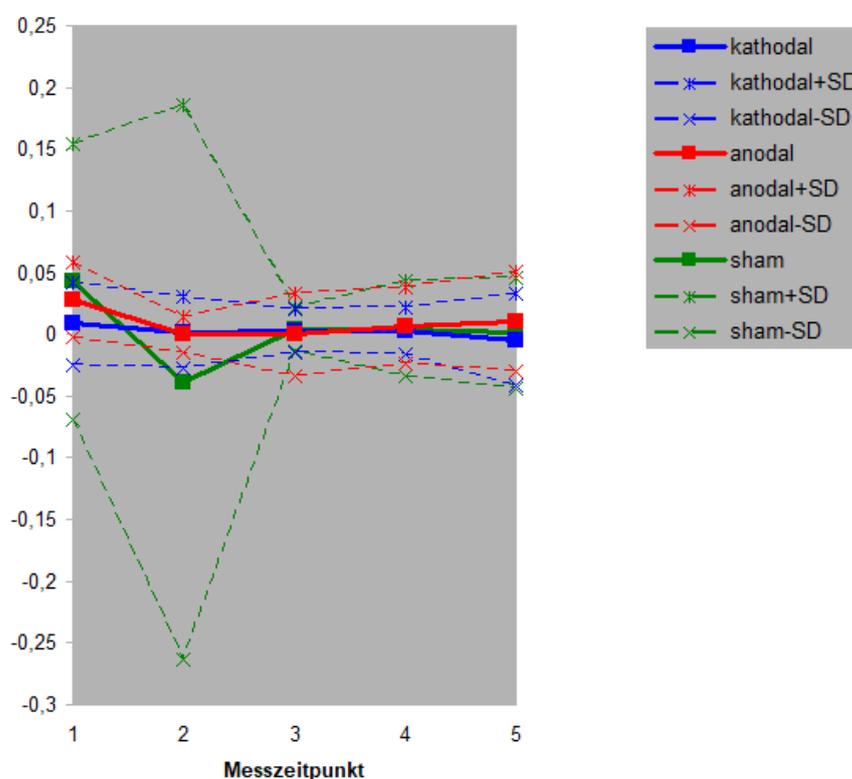


Abbildung 14: Darstellung der relativen Durchblutungsänderung in [mmol x mm] im Bereich des rechten Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei rechtsseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf (Anm.: Die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe sind als durchgezogenen Linien eingezeichnet; die dazugehörigen Standardabweichungen (SD) sind als gestrichelte Linien dargestellt (siehe Legende neben Abbildung). Die Mittelwerte und Standardabweichungen werden nochmals im Einzelnen in Tabelle 14 aufgeführt.)

Tabelle 14

Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen im Bereich des rechten Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei rechtsseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf

	Messzeitpunkt	Mittelwert*	Standardabweichung*
Anodal	1	0,0282	0,03048
	2	-0,0004	0,01423
	3	-0,0002	0,03353
	4	0,0067	0,03102
	5	0,0107	0,04025
Kathodal	1	0,0085	0,0331
	2	0,0015	0,02885
	3	0,0022	0,01763
	4	0,0028	0,01859
	5	-0,0044	0,03752
Sham	1	0,0431	0,11163
	2	-0,039	0,22443
	3	0,0044	0,01784
	4	0,0045	0,03801
	5	0,0012	0,04475

Anm.: *in [mmol x mm]

3.2.3.4 Linker Zeigefinger, rechte Hemisphäre

Insgesamt zeigten sich auch im zeitlichen Verlauf im Bereich des rechten Ch9 während linksseitigen Fingertappings keine signifikanten Unterschiede der O₂Hb-Konzentrationen innerhalb der einzelnen Gruppen (in den Tests der Innersubjekteffekte: Alle F-Werte: $F(1, 44) < 1,520$; alle p-Werte: $p > 0,213$). Trotzdem wurden explorativ nochmal die Messzeitpunkte im Einzelvergleich gegen die Baseline untersucht, da auch hier bei Betrachtung des Kurvenverlaufs kein linearer Trend, sondern ein annähernd U-förmiger Kurvenverlauf (*siehe nachfolgende Abbildung 15*) auffiel: Wie bereits in Kapitel 3.2.1.2.1 beschrieben, zeigte sich eine signifikante Abnahme der Durchblutung im paarweisen Vergleich der Messungen vor tDCS und schnellstmöglich nach Stimulationsende, d. h. zwischen der 1. und 2. NIRS-Messung (paarweiser t-Test: $p = 0,021$; *siehe Tabelle 7*). Auch hier ließ sich in der anodalen Stimulationsgruppe eine Durchblutungsdifferenz zwischen dem Messwert vor tDCS (Mittelwert $0,0270 \pm 0,03355$ mmol x mm) und dem Messwert 15 Minuten nach tDCS (Mittelwert $-0,0033 \pm 0,03447$ mmol x mm) feststellen. Im paarweisen Vergleich zeigte sich jedoch eine nichtsignifikante

Durchblutungsabnahme mit statistischem Trend ($p = 0,071$), ähnlich wie sie bereits für die linke Hemisphäre und die rechte Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings beobachtet wurde.

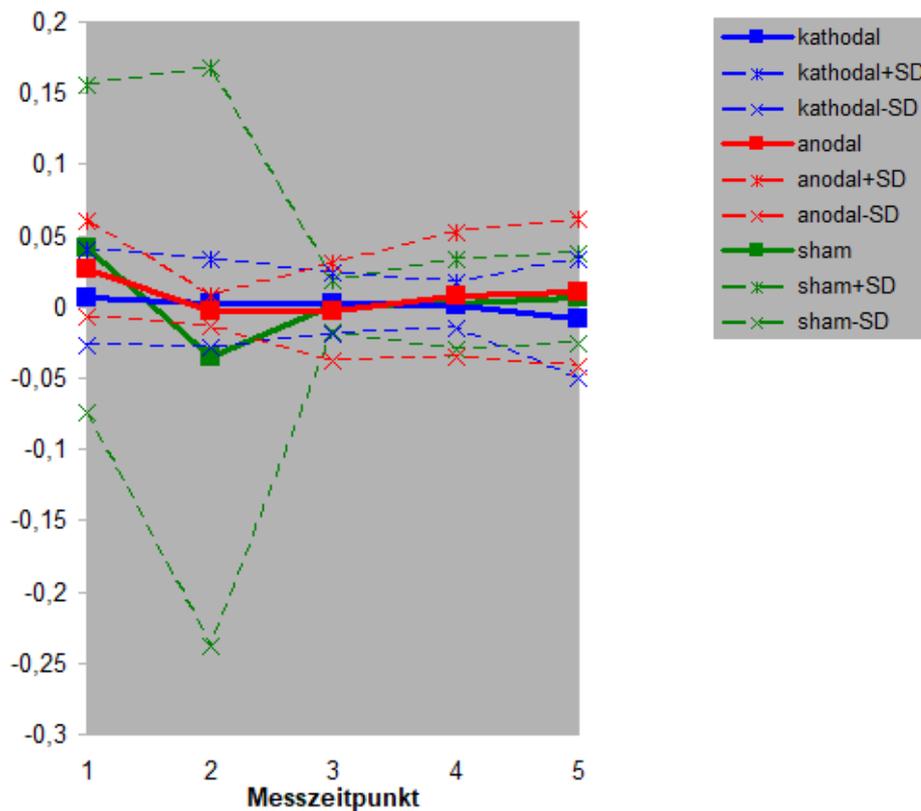


Abbildung 15: Darstellung der relativen Durchblutungsänderung in $[mmol \times mm]$ im Bereich des rechten Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei linksseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf (Anm.: Die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe sind als durchgezogene Linien eingezeichnet; die dazugehörigen Standardabweichungen (SD) sind als gestrichelte Linien dargestellt (siehe Legende neben Abbildung). Die Mittelwerte und Standardabweichungen werden nochmals im Einzelnen in Tabelle 15 aufgeführt.)

Tabelle 15

Mittel- und Streuungswerte der O₂Hb-Konzentrationen im Bereich des rechten Motorcortex für die drei Stimulationsgruppen bei linksseitigem Fingertapping im zeitlichen Verlauf

	Messzeitpunkt	Mittelwert*	Standardabweichung*
Anodal	1	0,027	0,03355
	2	-0,0026	0,01082
	3	-0,0033	0,03447
	4	0,0083	0,04366
	5	0,01	0,05147
Kathodal	1	0,0068	0,03388
	2	0,0021	0,03076
	3	0,0028	0,02163
	4	0,0013	0,01656
	5	-0,0083	0,04153
Sham	1	0,0408	0,11518
	2	-0,0348	0,20316
	3	0,0007	0,01851
	4	0,0022	0,03161
	5	0,0059	0,03135

*Anm.: *in [mmol x mm]*

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die unterschiedlichen Messzeitpunkte in den Tests der Innersubjektfaktoren keinen signifikanten Einfluss auf die O₂Hb-Konzentrationen innerhalb der einzelnen Stimulationsgruppen ausübten. Die beobachteten Durchblutungsänderungen waren somit unter Einbeziehung aller Messungen nicht vom Erhebungszeitpunkt abhängig.

Bei der Untersuchung der Durchblutungsänderungen mittels paarweiser t-Tests zeigten sich lediglich innerhalb der anodalen Gruppe signifikante Durchblutungsunterschiede in beiden Hemisphären, sowohl während rechtsseitigem, als auch während linksseitigem Tapping. Entgegen unserer Annahme ließ sich hierbei jedoch eine Abnahme der corticalen Durchblutung beobachten. Diese signifikanten Durchblutungsabnahmen waren jeweils nur im Vergleich zwischen der 1. und 2. NIRS-Messung feststellbar. Bei der Betrachtung des O₂Hb-Verlaufs über die Zeit fiel in der anodalen Gruppe für alle Hemisphären und Tappingseiten jedoch ein annähernd U-förmiger Kurvenverlauf auf, der darauf hindeutete, dass die Durchblutung sowohl während der 2. als auch während der 3. NIRS-Messung abnahm und erst im weiteren Verlauf wieder anstieg. Aus diesem

Grund erfolgte eine zusätzliche explorative Untersuchung der Messzeitpunkte im Einzelvergleich zum Baselinewert: Bei Begutachtung der paarweisen t-Tests zwischen dem 1. und 3. Messzeitpunkt zeigten sich hierbei keine signifikanten Änderungen der O₂Hb-Konzentrationen zwischen diesen beiden Messzeitpunkten, obwohl statistische Trends auf eine weitere Durchblutungsabnahme hinwiesen. Diese wurden jedoch aufgrund der großen Varianz der Mittelwerte zum 3. Messzeitpunkt, nicht signifikant. Die separate Betrachtung der zeitlichen Verläufe innerhalb der einzelnen Gruppen bestätigt somit die Ergebnisse der Durchblutungsvergleiche zum Zeitpunkt vor und nach tDCS und zeigt, dass in der vorliegenden Studie Durchblutungsänderungen nur nach anodaler tDCS feststellbar waren. Auf mögliche Gründe für diese Entwicklung soll im Diskussionsteil genauer eingegangen werden.

3.2.4 Vergleich der NIRS-Verläufe für die linke Hemisphäre während rechtsseitigen Fingertappings zwischen den Stimulationsgruppen

Da in der vorliegenden Studie ausschließlich Rechtshänder teilnahmen, gingen wir davon aus, dass eine Veränderung der Durchblutungsparameter sich am deutlichsten in der linken Hemisphäre während Fingertappings mit der dominanten, rechten Hand zeigen würde. Nachdem wir die NIRS-Verläufe innerhalb der einzelnen Gruppen miteinander verglichen hatten (*siehe unter 3.2.3*), untersuchen wir daher zusätzlich die Durchblutungsänderungen zu den fünf Messzeitpunkten für die linke Hemisphäre (Ch9) während rechtsseitigen Fingertappings zwischen den drei Stimulationsgruppen. Hierfür wurde ein Gesamtmodell mit dem Innersubjektfaktor „Messzeitpunkt“ und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ gerechnet. Dabei ließ sich im Rahmen der zweifaktoriellen ANOVA allerdings kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den beiden Faktoren nachweisen ($F(8, 132) = 1,02$; $p = 0,43$). Dies bedeutet, dass keine gruppenabhängigen Durchblutungsunterschiede zwischen den Messzeitpunkten auftraten.

Für den Haupteffekt „Zeit“ ergab sich hinsichtlich der O₂Hb-Konzentrationen im Bereich des linken Ch9 ebenfalls kein signifikanter Effekt ($F(4, 132) = 0,734$; $p = 0,570$). Somit ließen sich auch gruppenunabhängig im zeitlichen Verlauf keine signifikanten Durchblutungsunterschiede im linken Ch9-Bereich bei rechtsseitigem Fingertapping feststellen. Auch unabhängig von den fünf Messzeitpunkten zeigten sich für den

Haupteffekt „Gruppe“ keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen in Bezug auf die O₂Hb-Konzentrationen im Bereich des linken Ch9 während rechtsseitigen Fingertappings ($F(2, 33) = 0,283$; $p = 0,756$).

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Auswertung der demographischen Daten ergab im Vergleich zwischen den Stimulationsgruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Alter, das Geschlecht, die Verblindung, die Händigkeit sowie die subjektiv beobachteten Nebenwirkungen. Somit ließ sich ein Einfluss dieser Faktoren ausschließen. Bei der Auswertung der NIRS-Daten zeigten die Ergebnisse der t-Tests eine signifikante Verminderung der O₂Hb-Konzentration nach anodaler Stimulation, sowohl in der linken als auch der rechten Hemisphäre, sowohl während rechtsseitigem als auch während linksseitigen Fingertappings. Innerhalb der kathodalen Stimulationsgruppe und der Sham-Gruppe ließen sich mittels t-Test keine signifikanten Veränderungen der O₂Hb-Konzentration im Vergleich zwischen den Zeitpunkten vor und nach Stimulation feststellen (*siehe Tabelle 16*).

Tabelle 16

Veränderungen der O₂Hb-Konzentrationen im t-Test-Vergleich zu den Zeitpunkten nach Stimulation versus vor Stimulation

	Fingertapping rechts	Fingertapping links
linke Hemisphäre	Anodal: signifikante Abnahme Kathodal und Sham: keine signifikanten Veränderungen	Anodal: signifikante Abnahme Kathodal und Sham: keine signifikanten Veränderungen
rechte Hemisphäre	Anodal: signifikante Abnahme kathodal und Sham: keine signifikanten Veränderungen	Anodal: signifikante Abnahme kathodal und Sham: keine signifikanten Veränderungen

Mittels einfaktorieller Varianzanalyse ließen sich zwischen den drei Stimulationsgruppen keine Unterschiede bezüglich der O₂Hb-Konzentrationen zu den Zeitpunkten *vor* bzw. *nach* tDCS feststellen. Innerhalb keiner der drei Stimulationsgruppen zeigten sich

signifikante Unterschiede hinsichtlich der HHb-Konzentrationen im t-Test-Vergleich zwischen den Zeitpunkten vor und nach tDCS (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17

Veränderungen der HHb-Konzentrationen im t-Test-Vergleich nach Stimulation versus vor Stimulation

	Fingertapping rechts	Fingertapping links
linke Hemisphäre	Anodal, kathodal und Sham: keine signifikanten Veränderungen	Anodal, kathodal und Sham: keine signifikanten Veränderungen
rechte Hemisphäre	Anodal, kathodal und Sham: keine signifikanten Veränderungen	Anodal, kathodal und Sham: keine signifikanten Veränderungen

Mittels univariater Varianzanalyse ließen sich weder zum Zeitpunkt *vor* noch zum Zeitpunkt *nach* tDCS signifikante Unterschiede der HHb-Konzentrationen zwischen den Gruppen feststellen. Die Analyse der zeitlichen Verläufe mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte - bei Betrachtung aller Messzeitpunkte - innerhalb keiner der drei Stimulationsgruppen signifikante Durchblutungsveränderungen. Innerhalb der anodalen Gruppe ließ sich jedoch im Ch9-Bereich der linken Hemisphäre, sowohl während rechtsseitigem als auch während linksseitigen Fingertappings, im paarweisen Vergleich des 3. Messzeitpunkts gegen die Baseline ein statistischer Trend feststellen. Dieser deutet auf eine Durchblutungsabnahme hin, die auch 15 Minuten nach Ende der anodalen Stimulation noch anhielt.

4 DISKUSSION

In der folgenden Diskussion werden die Ergebnisse und der Studienaufbau der vorliegenden Arbeit mit den Resultaten und Bedingungen anderer bildgebender Studien verglichen. Sowohl die Ergebnisse dieser Arbeit als auch die insgesamt heterogenen Resultate der bisherigen Bildgebungsstudien (*siehe Tabelle 1*) zur Auswirkung einer unipolaren tDCS auf die cerebrale Durchblutung gesunder Individuen deuten darauf hin, dass motorcorticale Durchblutungsänderungen zwar tDCS-bedingte Exzitabilitätsänderungen widerspiegeln können, die Regulation der motorcorticalen Durchblutung jedoch einer Vielzahl weiterer Faktoren unterworfen ist, die ebenfalls Einfluss auf den Stimulationseffekt ausüben und wesentlich zur Diversität der bisherigen Untersuchungsergebnisse beitragen. Auf einige dieser möglichen Einflussfaktoren und ihre etwaigen Auswirkungen auf den Stimulationseffekt wird im Folgenden genauer eingegangen. Zudem werden das verwendete Studiendesign und die zum Einsatz gekommenen Methoden kritisch betrachtet.

4.1 Cerebrale Durchblutungsänderungen nach tDCS

Wie bereits in der Einleitung aus *Tabelle 1* ersichtlich, wurden in den bisherigen Bildgebungsstudien heterogene Resultate hinsichtlich der Auswirkungen einer tDCS auf den stimulierten Motorcortex gesunder Probanden beobachtet. Dabei lässt sich feststellen, dass zwar in der Mehrzahl der Bildgebungsstudien eine Zunahme des rCBF bzw. der Hirnaktivität nach anodaler DCS detektierbar war; diese war jedoch häufig nicht im Bereich des stimulierten Motorcortex lokalisiert. Verglichen mit den Untersuchungen zu Auswirkungen einer anodalen Stimulation auf den Motorcortex liegen hinsichtlich der Effekte einer kathodalen tDCS auf den Motorcortex bisher weniger Studien vor, die jedoch ebenfalls kontroverse Ergebnisse zeigen.

4.1.1 Einfluss motorischer und kognitiver Handlungen auf den Stimulationseffekt

Im Falle der vorliegenden Arbeit könnte eine mögliche Ursache für die Abnahme der regionalen Blutflussantwort nach anodaler tDCS und den ausbleibenden Effekt nach

kathodaler tDCS in der Aufgabenabhängigkeit der tDCS-Effekte liegen (Ammann et al., 2016; Bortoletto et al., 2015; Karok et al., 2017; Kwon et al., 2015). Hierbei scheint insbesondere die zeitliche Reihenfolge der Aufgabenausführung im Verhältnis zur tDCS den Stimulationseffekt zu beeinflussen. So kann die Ausführung motorischer oder kognitiver Aktivitäten *während* oder *nach* tDCS mit den Stimulationseffekten negativ interferieren und diese sogar aufheben (Ammann et al., 2016; Bortoletto et al., 2015; Horvath et al., 2014). Einige Autoren gehen sogar davon aus, dass die Interaktion der tDCS mit der aufgabeninduzierten Aktivität einen größeren Einfluss auf die Erregbarkeitsänderung ausübt als die Polarität der Stimulation (Bortoletto et al., 2015). Interferenz-Effekte einer tDCS mit kognitiven oder motorischen Tätigkeiten ließen sich sowohl in kombinierten tDCS-TMS-Studien als auch in Untersuchungen zu tDCS und motorischem Lernen feststellen (Antal et al., 2007; Bradnam et al., 2010; Bortoletto et al., 2015; Jeffery et al., 2007; Kuo et al., 2008; Miyaguchi et al., 2013; Stagg et al., 2011; Quartarone et al., 2004; Thirugnanasambandam et al., 2011).

4.1.1.1 Motorische Handlungen und kathodale tDCS

Im Falle der vorliegenden Studie könnten die von den Probanden während der Durchblutungsmessung ausgeführten Handbewegungen (im Rahmen der gestellten Fingertapping-Aufgabe) den mutmaßlich exzitabilitätshemmenden kathodalen Stimulationseffekt aufgehoben haben (Baudewig et al., 2001). Dies würde erklären, warum sich im Motorcortexbereich keine rCBF-Änderungen mittels NIRS nachweisen lassen. Hinweise auf Interferenzeffekte einer kathodalen tDCS mit motorischen Tätigkeiten lassen sich in mehreren Studien finden: So ließ sich nach einer unter Ruhebedingungen durchgeführten kathodalen tDCS eine Abnahme der durchschnittlichen MEP-Amplitude im Bereich der rechten Schultermuskulatur unter Ruhebedingungen und eine Zunahme bei Muskelaktivität beobachten (Bradnam et al., 2010). Verglichen mit kathodaler Stimulation unter Ruhebedingungen, kann bereits die Ausführung einer einfachen motorischen Tätigkeit *während* kathodaler Stimulation zu einer Abnahme der motorcorticalen Exzitabilität führen (Antal et al., 2007). Dieser Effekt könnten durch die Bewegungsvorbereitung und -ausführung bedingt sein (Ataoglu et al., 2017). Im Falle der vorliegenden Arbeit könnte eine durch das Ausfüllen von Fragebögen

(siehe unter 2.5.2) während der Stimulation hervorgerufene Aktivierung des Motorcortex somit zu einer Reduktion der kathodalen Exzitabilitätsverminderung geführt haben.

4.1.1.2 Motorische Handlungen und anodale tDCS

Hinsichtlich der Interaktionen motorischer Handlungen mit Lernprozessen ließ sich in bisherigen Untersuchungen beobachten, dass eine Verbesserung des motorischen Lernens meist dann auftrat, wenn die motorische Aufgabe *während* Applikation einer anodalen tDCS ausgeführt wurde (Ehsani et al., 2016; Kang & Paik, 2011; Kantak et al., 2012; Karok et al., 2017; Nitsche et al., 2003c; Stagg et al., 2011). Erfolgte die anodale tDCS hingegen *vor* Ausführung der motorischen Aufgabe, so ließ sich in verschiedenen Untersuchungen kein Effekt (Kuo et al., 2008) oder eine Verschlechterung des motorischen Lernens feststellen (Stagg et al., 2011). Diese unterschiedlichen Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die zeitliche Taktung zwischen tDCS-Applikation und Ausführung einer motorischer Handlung den Lerneffekt maßgeblich mitbeeinflusst (Stagg et al., 2011; Ammann et al., 2016). Im Vergleich zu Einzelapplikationen scheinen insbesondere repetitive Applikationen anodaler tDCS oberhalb des Motorcortex während Ausführung von Fingerbewegungen zu einer Verbesserung motorischer Lerneffekte zu führen (Hashemirad et al., 2016). In der vorliegenden Arbeit wurde das Vorliegen eines motorischen Lerneffekts nach tDCS nicht überprüft, so dass ein direkter Vergleich mit Studien zur Auswirkung einer tDCS auf den motorischen Lerneffekt nicht möglich ist.

Verschiedene Untersuchungsergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die zeitliche Abfolge von Aufgabenausführung und tDCS auch die Art der corticalen Exzitabilitätsveränderungen beeinflusst: So beobachteten Antal et al. (2007), dass bereits eine einfache motorische Aufgabe *während* Stimulation die Wirkung einer anodalen tDCS auf die MEP-Amplitude aufhob. In einer weiteren tDCS-TMS-Kombinationsstudie führte eine anodale tDCS in Kombination mit einer einfachen (nicht ermüdenden aktiven oder passiven) motorischen Aufgabe zu einer ähnlichen Abnahme der MEP-Amplitude wie die alleinige Ausführung der motorischen Aufgabe ohne Stimulation (Miyaguchi et al., 2013). Andere kombinierte tDCS-TMS-Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen: Thirugnanasambandam et al. (2011) kombinierten tDCS mit kurzandauernden, willkürlichen Muskelkontraktionen, die selbst keine corticalen Exzitabilitätsänderungen induzierten und überprüften die Exzitabilitätsänderungen (im Bereich des primären

Motorcortex) mittels TMS. Hierbei ließ sich beobachten, dass die Muskelkontraktionen die anodal bedingten Exzitabilitätssteigerungen reduzierten. Die Autoren werteten diese Ergebnisse als Ausdruck von motorcorticalen Depotenzierungs- und Dedepressionsphänomenen. Hinsichtlich der vorliegenden Studie könnten ebenfalls Depotenzierungsphänomene als Ursache für die Durchblutungsabnahme im primären Motorcortex nach anodaler tDCS und während Fingertappings in Betracht gezogen werden. Da in dieser Arbeit jedoch keine direkte Messung der motorcorticalen Exzitabilität erfolgte und auch keine Überprüfung von Lernprozessen stattfand, bleibt diese Hypothese als Ursache der in der vorliegenden Studie beobachteten motorcorticalen Abnahme des rCBF spekulativ.

Auch bei motorischen Aufgabenausführungen, die nicht die Hand betreffen, zeigen sich in verschiedenen tDCS-TMS-Kombinationsstudien Untersuchungsergebnisse, die sich durch motorische Interferenz-Effekte erklären lassen: So ließ sich 60 Minuten nach anodaler tDCS über dem Motorcortex im Bereich des rechten M. tibialis anterior eine mittlere Zunahme der MEP-Amplitude um 34.8% im Ruhezustand feststellen. Bei gleichzeitiger Bewegung des Muskels konnte hingegen lediglich ein Anstieg der MEP-Amplitude um 25% beobachtet werden (Jeffery et al., 2007). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass motorische Tätigkeiten, die unmittelbar *nach* der Stimulation erfolgen, die Effekte der tDCS signifikant reduzieren oder sogar eliminieren können (Horvath et al., 2014). Demnach wäre im Falle der vorliegenden Studie eine Verringerung des rCBF als Ausdruck abnehmender Erregbarkeit nach anodaler tDCS durch den Versuchsablauf erklärbar. Die *nach* anodaler Stimulation und *während* darauffolgenden Fingertappings gemessene motorcorticale Durchblutungsabnahme könnte somit durch die zeitliche Abfolge zwischen tDCS-Applikation und Aufgabenausführung bedingt sein.

Eine mögliche Ursache für dieses Phänomen könnte darin liegen, dass eine anodale tDCS in Kombination mit einem weiteren exzitabilitätssteigernden Ereignis, wie z. B. einer motorischen Aufgabe, einen hemmenden Effekt induzieren kann, insbesondere wenn die Aufgabe selbst eine starke Aktivierung im Zielareal hervorruft. Diesen Erklärungsversuch entwickelten die Autoren einer tDCS-TMS-Kombinationsstudie, die die Interaktion einer aufgabeninduzierten Exzitabilitätssteigerung mit einer durch anodale tDCS induzierten Exzitabilitätssteigerung und deren Auswirkung auf motorische Lerneffekte untersuchten. Zwar bezogen die Autoren die Ergebnisse ihrer Studie auf die

Neuroplastizität im Rahmen von Lernprozessen. Sie überprüften die Abnahme des Lerneffekts nach stattgehabter anodaler tDCS während einfacher exzitabilitätssteigernder Daumenbewegungen jedoch auch mittels TMS. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (nur exzitabilitätssteigernde motorische Tätigkeit, keine anodale tDCS) fiel hierbei eine verminderte motorcorticale Erregbarkeit auf (Bortoletto et al., 2015).

Im Falle der vorliegenden Studie ist davon auszugehen, dass die Fingertapping-Aufgabe stark genug war um exzitabilitätssteigernde Effekte hervorzurufen, da sich in der Vorstudie zu dieser Arbeit während Zeigefingertapping eine signifikante Durchblutungszunahme im Motorcortex beobachten ließ. Die mittels NIRS gemessene motorcorticale Durchblutungsabnahme könnte somit als Ausdruck eines exzitabilitätshemmenden Effekts aufgrund miteinander konkurrierender exzitabilitätssteigernder Faktoren (anodale tDCS und Fingertapping) interpretiert werden.

4.1.1.3 Kognitive Interferenzen

Es wird davon ausgegangen, dass neben den o.g. motorischen Handlungen, auch kognitive Tätigkeiten mit den Effekten der tDCS interferieren können (Horvath et al., 2014). So konnte beobachtet werden, dass das Bearbeiten einer kognitiven Aufgabe während anodaler und kathodaler tDCS dem motorischen Interferenz-Effekt durch das Ausführen einer einfachen motorischen Aufgabe während tDCS ähnelte: In beiden Fällen ließ sich eine Aufhebung des Stimulationseffekts auf die Ausprägung der MEP-Amplitude feststellen (Antal et al., 2007). Die Ergebnisse einer weiteren Untersuchung weisen darauf hin, dass bereits die Vorstellung bzw. das Nachdenken über motorische Handlungen mit den Stimulationseffekten interferieren kann. Hierbei wurde die MEP-Amplitude 5 Minuten nach tDCS während gedanklicher Vorstellung motorischer Tätigkeiten untersucht. Während die Vorstellung motorischer Handlungen die Effekte der kathodalen tDCS zu verlängern schien, hob sie die Effekte der anodalen DCS auf (Quartarone et al., 2004).

Somit scheinen bereits relativ einfache und somit schwer zu kontrollierende Gedanken oder Verhaltensweisen die Wirkung einer tDCS aufheben zu können (Horvath et al., 2014). Neben den im Studienablauf vorgesehenen, willkürlichen Aktivitäten könnten demnach auch unwillkürliche Gedanken oder motorische Tätigkeiten die Stimulationseffekte beeinflussen. Es ist möglich, dass im Rahmen unseres Studiendesigns diesbezügliche Einflussfaktoren nicht hinreichend berücksichtigt wurden. Zwar wurde darauf geachtet, dass die Probanden während des gesamten Versuchs und insbesondere während der NIRS-Messungen möglichst entspannt auf dem Untersuchungsstuhl saßen; es wurde den Studienteilnehmern während der tDCS-Applikation jedoch freigestellt, ob sie Zeitschriften lesen. Außerdem wurde ein Teil der erhobenen Fragebögen von den Probanden während und, falls der jeweilige Proband mehr Zeit benötigte, zusätzlich auch nach erfolgter Stimulation in den Messpausen ausgefüllt. Dadurch auftretende kognitive oder auch motorische Interferenzen und eine daraus resultierende Beeinflussung unklaren Ausmaßes der durch tDCS hervorgerufenen Exzitabilitätsänderungen und der cerebralen Durchblutung sind vorstellbar. Es wäre somit denkbar, dass die in unserer Studie beobachtete Abnahme des rCBF nach erfolgter anodaler tDCS durch ungewollte und durch das Untersuchungssetting hervorgerufene motorische und kognitive Interferenzen bedingt ist.

4.1.2 Abhängigkeit des Stimulationseffekts von neuronalen Vorbedingungen

Eine weitere Ursache für die Abnahme des rCBF nach anodaler Stimulation und die ausbleibende Durchblutungsänderung nach kathodaler tDCS könnte darin liegen, dass der Stimulationseffekt von den jeweiligen neuronalen Vorbedingungen abhängt, auf die die tDCS trifft (Bikson et al., 2016; Horvath et al., 2015). Hierbei wird davon ausgegangen, dass die Auswirkungen, die ein externer Stimulus auf das Gehirn ausübt hochgradig vom cerebralen Zustand zum Zeitpunkt des Stimulus beeinflusst werden (Silvanto et al., 2008; Silvanto und Pascual-Leone, 2008). Dementsprechend liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die Ausprägung und Richtung der Stimulationseffekte vom vorbestehenden physiologischen Zustand der neuronalen Zielstrukturen abhängt (Bikson et al., 2016; Sánchez-Kuhn et al., 2017; Woods et al., 2016). So scheint eine anodale tDCS zustandsabhängig sowohl exzitabilitätsfördernde als auch inhibitorische Effekte hervorrufen zu können (Bortoletto et al., 2015). Diese Abhängigkeit des tDCS-Effekts

von den neuronalen Vorbedingungen könnte erklären, warum eine anodale Stimulation nicht zwingend zu der erwarteten Exzitabilitätssteigerung und eine kathodale tDCS nicht immer zu einer Erregungshemmung führt (Hsu et al., 2016) und eine Ursache für die ausgeprägte Variabilität der Ergebnisse bisheriger tDCS-Studien darstellen. So zeigten sich bei tDCS-TMS-Applikationen an den gleichen Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten große intraindividuelle Ergebnisunterschiede auf die motorcorticale Exzitabilität (Horvath et al., 2016; Silvanto und Pascual-Leone, 2008). Mögliche Gründe hierfür könnten in intraindividuellen zirkadianen, metabolischen oder hormonellen Schwankungen (Horvath et al., 2014) liegen, die wiederum unterschiedliche Auswirkungen auf den Stimulationseffekt haben. Beispielsweise ließ sich in verschiedenen TMS-Studien eine Abhängigkeit des Stimulationseffekts vom Cortisolspiegel und von Stadien des Menstruationszyklus finden (Horvath et al., 2014). Um einen besseren Einblick in mögliche physiologische Einflussfaktoren auf den neuronalen Zustand zu gewinnen, empfehlen Horvath et al. (2015 und 2016) für zukünftige Studien striktere Studienprotokolle anzuwenden in denen z. B. die Tageszeit, der Wochentag und die Dauer der einzelnen Stimulationssitzungen sowie das Sättigungs- und Energieniveau (z. B. durch Erfassung der Schlafdauer) der Probanden erfasst werden.

4.2 Bihemisphärische Ausprägung der Durchblutungsänderung

4.2.1 Bihemisphärische Kontrolle motorischer Handlungen

In der vorliegenden Arbeit ließen sich sowohl während Tappings mit der dominanten rechten als auch mit der nichtdominanten linken Hand jeweils bihemisphärische Abnahmen des rCBF nach anodaler tDCS feststellen. Das Auftreten dieses bihemisphärischen Verteilungsmusters könnte bei linksseitigem Zeigefingertapping dadurch erklärt werden, dass eine motorische Handlung mit der nichtdominanten Hand eine relativ anspruchsvolle Aufgabe darstellt und ein Einbezug der ipsilateralen Hemisphäre wegen eines entsprechend stärkeren Kontrollbedarfs notwendig ist. Die Ausführung einfacher motorischer Aufgaben mit der dominanten Hand scheint zu einer vorwiegenden Veränderung des rCBF im Bereich des kontralateralen Motorcortex zu führen. (Plichta et al., 2006b). Bei komplexeren motorischen Aufgaben oder dem Gebrauch der nichtdominanten Hand wurden hingegen Aktivierungen beider

Motorcortexseiten beobachtet. Im Vergleich zur Ausführung einer motorischen Aufgabe mit der dominanten Hand, ließ sich hierbei häufig eine betontere Aktivierung der ipsilateralen Hemisphäre beobachten (Plichta et al., 2006b; Agnew et al., 2004; Salmelin et al., 1995; Singh et al., 1998). Ein Grund hierfür scheint zu sein, dass diese Abläufe weniger automatisiert sind und daher einer stärkeren Kontrolle durch den ipsilateralen primär motorischen und prämotorischen Cortex bedürfen (Agnew et al., 2004; Salmelin et al., 1995; Singh et al., 1998). Die Komplexität der Aufgabe scheint dabei die Stärke der hämodynamischen Reaktion zu beeinflussen und könnte darüber bestimmen, welche neuronalen Netzwerke beteiligt sind (Holper et al., 2009; Koenraadt et al., 2013; Suzuki et al., 2004).

Zwar handelt es sich bei der Ausführung der Tapping-Aufgabe mit der dominanten rechten Hand nicht um eine anspruchsvolle motorische Aufgabe, trotzdem ist es vorstellbar, dass die bihemisphärische Durchblutungsabnahme auch in diesem Fall durch Kontrollmechanismen entsteht. Untersuchungen zeigen, dass sowohl der kontralaterale als auch der ipsilaterale primäre Motorcortex an der motorischen Kontrolle der oberen Extremität beteiligt sind und dass die Ausführung einseitiger Handbewegungen auch im ipsilateralen primären Motorcortex zu funktionalen Änderungen führen kann (Perez & Cohen, 2008). Es ist vorstellbar, dass die Aktivität des ipsilateralen primär motorischen Cortex durch den kontralateralen primär motorischen Cortex beeinflusst wird (Carson, 2005) und Interaktionen zwischen den Motorcortices und intracorticalen inhibitorischen Netzwerken der aktivitätsabhängigen Kontrolle der Signalweiterleitung aus dem ipsilateralen M1 in die Pyramidenbahn dienen (Perez & Cohen, 2008). Bezogen auf die vorliegende Studie könnten sich entsprechende cerebrale Aktivitätsänderungen auch bei Fingertapping mit der dominanten Hand als Änderungen des ipsilateralen rCBF darstellen.

4.2.2 Seitenwechsel des Fingertappings

Ein weiterer Grund für die Durchblutungsänderung im Bereich beider Hemisphären könnte der durch das Studienprotokoll bedingte Wechsel des Fingertappings von links nach rechts sein (*siehe unter 2.4.2.1*). Nach Beginn der Aktivierung durch die Ausführung von Fingerbewegungen dauert es einige Sekunden bis zum Einsetzen der hämodynamischen Antwort (Kleinschmidt et al., 1996; Strangman et al., 2002a). Das

Maximum der cerebralen Durchblutungsänderung wird ca. 5-9 Sekunden nach Beginn der motorischen Aufgabenausführung erreicht (Obrig et al., 1996). Die Gesamtdauer der hämodynamischen Antwort ist sowohl von der Dauer des Stimulus als auch von der Dauer der dazwischenliegenden Pausenintervalle abhängig (Obrig et al., 1997; Toronov et al., 2000). Sind die Pausenintervalle zwischen den Einzelaufgaben kurz, ist es möglich, dass der Baselinewert vor Stimulation die Durchblutungsänderungen der vorausgehenden Stimulation mitabbildet (Orihuela-Espina et al., 2010). Um eine Plateaubildung der O₂Hb-Konzentration durch langanhaltende Stimulation (Heekeren et al., 1997) zu vermeiden, wurden bei der Konzipierung der vorliegenden Arbeit Pausenintervalle von 20 Sekunden Dauer zwischen den jeweils 10-sekündigen Tappinghandlungen eingeplant. In einer vorhergehenden NIRS-Studie mit Block-Design-Paradigma konnte jedoch trotz 30-sekündiger Ruhepausen zwischen den jeweils 20 Sekunden andauernden rechts- bzw. linksseitigen Tapping-Aufgaben eine jeweils bihemisphärische O₂Hb-Zunahme im Motorcortexbereich beobachtet werden (Wriessnegger et al., 2008). Es ist daher fraglich, ob durch die Dauer der Pausenintervalle in der vorliegenden Arbeit tatsächlich ein Abklingen der durch die vorausgehende Tapping-Aufgabe ausgelösten rCBF-Änderungen gewährleistet werden konnte. Aufgrund der relativ trägen hämodynamischen Antwort erscheint es möglich, dass das verzögerte Abklingen des hämodynamischen Effekts der vorausgehenden Tapping-Aufgabe sich in der NIRS als bihemisphärische Durchblutungsänderung abbildet.

4.2.3 Einfluss der tDCS auf cerebrale Strukturen außerhalb des stimulierten Motorcortex

Das bihemisphärische Verteilungsmuster der cerebralen Durchblutungsänderung könnte nicht nur durch motorische Tätigkeiten, sondern auch durch die anodale tDCS selbst bedingt sein. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass tDCS durch Veränderungen der Konnektivität auch die Aktivität in cerebralen Regionen beeinflussen kann, die außerhalb des Stimulationsgebietes (bzw. nicht unterhalb der Elektroden) liegen (Weber et al., 2014).

Unter Ruhebedingungen ließen sich insbesondere nach bilateraler Stimulation weitreichende bihemisphärische Zunahmen der funktionellen Konnektivität beobachten (Lindenberg et al., 2016). Aber auch bei unipolarer tDCS sind Aktivitätsänderungen

cerebraler Strukturen außerhalb des stimulierten Motorcortex feststellbar. Nach und während kathodaler tDCS traten weitreichende cerebrale Durchblutungsänderungen sowohl in Kombination mit motorischen Aufgabenausführungen (Baudewig et al., 2001; Stagg et al., 2009b) als auch unter Ruhebedingungen (Amadi et al., 2014; Takai et al., 2016) auf. Hierbei ließen sich sowohl Aktivitätszunahmen als auch Aktivitätsabnahmen verschiedener Hirnstrukturen beobachten: So konnten Baudewig et al. (2001) nach motocorticaler kathodaler Stimulation eine Verminderung des BOLD-Signals im (linken) supplementär motorischen Cortex und in prämotorischen Arealen beobachten. In einer anderen Untersuchung ließ sich nach kathodaler Stimulation eine Aktivitätszunahme zwischen dem rechten dorsalen prämotorischen Cortex (PMd), dem kontralateral zum Stimulationsort liegenden rechten primär motorischen Cortex und dem stimulierten linken primär motorischen Cortex beobachten (Stagg et al., 2009b).

In einer unter Ruhebedingungen stattfindenden fMRT-Studie war nach 10-minütiger motorcortical applizierter kathodaler tDCS eine Zunahme interhemisphärischen Aktivität zwischen dem linken und rechten supplementär motorischen Cortex (SMA) und dem linken und rechten Handareal des primären Motorcortex (M1) feststellbar. Ein ähnlicher Trend konnte auch für den Prämotorcortex (PMC) beobachtet werden (Amadi et al., 2014). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine unter Ruhebedingungen durchgeführte kathodale tDCS über dem primären Motorcortex motorische Netzwerke beeinflussen kann (Amadi et al., 2014). Auch eine anodale tDCS scheint ausgedehnte und über das direkte Stimulationsgebiet hinausgehende Durchblutungsänderungen verursachen zu können (Lang et al., 2005; Takai et al., 2016). Es ließ sich beobachten, dass eine anodale tDCS Aktivitätsänderungen außerhalb des stimulierten Motorcortex, wie z. B. Durchblutungsabnahmen im Bereich des kontralateralen prämotorischen Cortex (PMC), des supplementär motorischen Cortex und des primären Motorcortex sowie Durchblutungszunahmen im primär sensorischen und sogar Blutflussänderungen in subcorticalen Regionen hervorrufen kann (Bolzoni et al., 2013; Lang et al., 2005; Takai et al., 2016; Polanía et al., 2012; Weber et al., 2014).

Bei Untersuchungen, die die Ausführung einer motorischen Aufgabe enthielten, könnte die Multifokalität der cerebralen Aktivitätsänderungen aufgabenbedingt sein (Baudewig et al., 2001) bzw. als Ausdruck motorischer oder kognitiver Interferenzen (*siehe unter 4.1.1*) gewertet werden. Dass über das motorcorticale Stimulationsgebiet hinausgehende

cerebrale Aktivitätsveränderungen jedoch auch unter Ruhebedingungen beobachtbar sind (Amadi et al., 2014; Takai et al., 2016), deutet darauf hin, dass durch tDCS nicht nur eine isolierte Beeinflussung des stimulierten Motorcortex erfolgt, sondern dass durch tDCS die Konnektivität des motorischen Netzwerks beeinflusst und eine Aktivitätsänderung funktionell assoziierter Hirnstrukturen hervorgerufen werden kann (Amadi et al., 2014; Stagg et al., 2009b; Takai et al., 2016).

In der vorliegenden Studie beschränkte sich die Erhebung von Durchblutungsänderungen auf die stimulierte Motorcortexregion. Es ließ sich somit nicht feststellen, ob durch tDCS eine Aktivierung funktionell assoziierter Hirnareale stattfand und welchen Einfluss diese wiederum auf die neuronale Aktivität des Zielareals ausübt. Die Bewertung der Ergebnisse wird hierbei zusätzlich durch die enthaltene motorische Aufgabe erschwert, da durch das Fingertapping ebenfalls mit cerebralen Aktivitätsänderungen und Interaktionen zwischen Motorcortex und funktionell assoziierten Strukturen gerechnet werden muss (*siehe unter 4.1.1*). Auf anwendungsbedingte Einschränkungen der Stimulationsfokalität soll unter 4.5.3 genauer eingegangen werden.

4.2.4 Arterielle Blutdruckänderungen

Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten bihemisphärischen Durchblutungsänderungen könnten systemische Blutdruckänderungen abbilden (Minati et al., 2011; Tachtsidis et al., 2008). Da Schwankungen des arteriellen Blutdrucks sich auf beide Körperhälften und somit auch auf beide Hemisphären auswirken, ließe sich hierdurch die ausbleibende cerebrale Lateralisierung der Oxygenierungsänderungen in der vorliegenden Arbeit erklären. Eine Auswertung von Herzfrequenz und Blutdruck der Probanden fand in der vorliegenden Untersuchung nicht statt. Aufgrund des O₂Hb-Abfalls als Ausdruck einer Abnahme des rCBF müsste im Fall dieser Studie von einem systemischen Blutdruckabfall ausgegangen werden. Bedingt durch die motorische Aufgabe, ließe sich jedoch eher eine sympathikotone Reaktion mit einem entsprechenden Anstieg des Pulses und Blutdrucks erwarten, durch die am ehesten eine beidseitige Zunahme des rCBF erwartet würde (Minati et al., 2011; Tachtsidis et al., 2008). Möglicherweise lässt sich die in der vorliegenden Arbeit beobachtete bihemisphärische Abnahme der O₂Hb-Konzentration jedoch durch die cerebrale Autoregulation erklären, die der Konstanthaltung des cerebralen Blutflusses bei systemischen

Blutdruckänderungen dient. So scheinen sich Änderungen der corticalen Oxygenierung umgekehrt proportional zu Änderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks zu verhalten (Lucas et al., 2010). Im Falle der vorliegenden Studie könnte demnach eine eventuell aufgabenbedingte Zunahme des arteriellen Blutdrucks zu einer Verminderung der corticalen Oxygenierung geführt haben, die sich in der NIRS als eine entsprechende bihemisphärische corticale Durchblutungsabnahme widerspiegelt.

Eine weitere Ursache für die bihemisphärische Ausprägung der mittels NIRS erfassten Durchblutungsänderung könnte darin liegen, dass in der vorliegenden Studie lediglich Konzentrationsänderungen des O₂Hb messbar waren. Schwankungen der O₂Hb-Konzentration scheinen stärker mit Änderungen des arteriellen Blutdrucks einherzugehen als Schwankungen der HHb-Konzentration (Bauernfeind et al., 2014; Obrig et al., 2000b). So scheinen O₂Hb-Konzentrationsänderungen weniger lateralisiert aufzutreten und weniger spezifisch für cerebrale Durchblutungsänderungen zu sein als Konzentrationsänderungen des HHb (Hirth et al., 1996; Kleinschmidt et al., 1996) (*Genauerer siehe unter 4.3*). Eventuell hätte sich die Lokalität der Durchblutungsänderungen in dieser Arbeit mittels NIRS präziser darstellen lassen, wenn die cerebrale Durchblutungsänderung ausreichend ausgeprägt gewesen wäre, um eine Änderung der HHb-Konzentration hervorzurufen.

4.3 O₂Hb-Konzentrationsabnahme und ausbleibende HHb-Konzentrationsänderung

In der vorliegenden Studie stellte sich die Durchblutungsabnahme nach anodaler Stimulation als Abfall der O₂Hb-Konzentration dar. Die relativen HHb-Konzentrationsänderungen erreichten hingegen keine signifikanten Werte.

Änderungen der relativen HHb-Konzentration waren auch in verschiedenen vorhergehenden Untersuchungen deutlich geringer ausgeprägt als die des O₂Hb (Han et al., 2014; Merzagora et al., 2010; Wenzel et al., 1996). Ein Grund für diese Beobachtung könnte sein, dass die NIRS ein schlechteres Signal-Rausch-Verhältnis für HHb als für O₂Hb besitzt (Obrig & Villringer, 2003; Strangman et al., 2002b) und die Amplituden der relativen HHb-Konzentration etwa zehnmal kleiner ausfallen als die der O₂Hb-Konzentration (Obrig et al., 2000b). In NIRS-Untersuchungen zur neuronalen Aktivität

scheint O₂Hb der sensitivste Indikator für cerebrale Durchblutungsänderungen zu sein (Hoshi et al., 2001).

Die in dieser Studie beobachtete signifikante Änderung ausschließlich der O₂Hb-Konzentration könnte daher als Hinweis darauf gewertet werden, dass die motorcorticale Aktivierung nach anodaler Stimulation relativ gering ausgeprägt war. Dies würde erklären warum mittels NIRS lediglich O₂Hb-Konzentrationsänderungen, jedoch noch keine signifikanten Änderungen der HHb-Konzentration detektierbar waren.

Zudem konnte beobachtet werden, dass Änderungen der HHb-Konzentration lokalisierter auftraten und topographisch in näherer Umgebung zu aktivierten Arealen zu finden waren (Hirth et al., 1996; Kleinschmidt et al., 1996; Plichta et al., 2007) als die weiter gestreuten und weniger spezifischen O₂Hb-Konzentrationsänderungen (Bauernfeind et al., 2014; Kleinschmidt et al., 1996; Obrig & Villringer, 2003). Dies deutet darauf hin, dass HHb eine bessere räumliche Auflösung für cerebrale Durchblutungsänderungen besitzt als O₂Hb (Hirth et al., 1996) und somit einen zuverlässigeren Indikator für tDCS-induzierte und aufgabenbedingte Effekte corticaler Aktivierung darstellt (Muthalib et al., 2016).

Möglich wäre demnach, dass die gemessenen O₂Hb-Änderungen nicht bzw. nicht ausschließlich die Exzitabilitätsänderung durch anodale tDCS abbilden, sondern auch aufgabenbedingte Blutflussänderungen der Kopfhaut erfassen (*siehe auch unter 4.5.4.1*). So reagiert die NIRS sehr sensitiv auf dortige Durchblutungsänderungen, die wiederum stark vom kognitiven Zustand abzuhängen scheinen (Kirilina et al., 2012). Dabei wird davon ausgegangen, dass O₂Hb störungsanfälliger für lokale Veränderungen der Hautdurchblutung ist als HHb (Kirilina et al., 2012; Muthalib et al., 2016). Im Falle der vorliegenden Arbeit könnte eine durch die Aufgabenstellung hervorgerufene sympathikotone Vasokonstriktion der arteriellen Hautgefäße und eine darauf folgende Abnahme des venösen Blutflusses somit ursächlich für die gemessene Abnahme der O₂Hb-Konzentration sein (Haeussinger et al., 2014; Kirilina et al., 2012). Allerdings wird ein solcher Effekt normalerweise eher bei starkem Arousal während der Aufgabenausführung erwartet, wie sie z. B. bei stark emotional behafteten oder kognitiv herausfordernden Aufgaben auftreten (Haeussinger et al., 2014). Diese Bedingungen treffen auf die Aufgabe der vorliegenden Studie nicht zu.

Auch lässt sich die ausschließliche O₂Hb-Änderung während Tappings nach anodaler tDCS – trotz gleicher Aufgabenausführung nach kathodaler tDCS und Sham-Stimulation – hierdurch nicht erklären.

4.4 Dauer der Nacheffekte

In der vorliegenden Studie ließ sich eine signifikante Abnahme der regionalen O₂Hb-Konzentration lediglich zum 2. Messzeitpunkt, d. h. etwa 5-7 Minuten nach anodaler tDCS nachweisen. Diese Durchblutungsabnahme war weniger ausgeprägt auch 15 Minuten nach Ende der anodalen tDCS noch beobachtbar. Im weiteren Verlauf kehrte der rCBF auf die Ausgangswerte vor der Stimulation zurück. Dies lässt sich als Ausdruck einer über das Stimulationsende hinaus andauernden tDCS-bedingten Exzitabilitätsänderung interpretieren.

Wie bereits in der Einleitung unter *1.1.2* beschrieben, scheinen die neurobiologischen Mechanismen, die zu einer langanhaltenden Wirkung der tDCS führen, mit einer Vielzahl von Vorgängen auf synaptischer Ebene verknüpft zu sein. Der Einfluss einer tDCS erstreckt sich hierbei auf glutaminerg, GABAerg, dopaminerg, serotoninerg und cholinerg vermittelte Effekte, die wiederum die corticale Erregbarkeit in Form einer Potenzierung oder Depression modulieren können (Medeiros et al., 2012; Stagg und Nitsche, 2011). Zudem scheinen insbesondere an kurzanhaltenden Effekten einer tDCS nicht-synaptische Mechanismen wie z. B. lokale Ionenverschiebungen, spezifische Veränderungen transmembranöser Proteine und Veränderungen der Wasserstoffprotonenkonzentration beteiligt zu sein (Ardolino et al., 2005; Sánchez-Kuhn et al., 2017). In vorhergehenden Untersuchungen ließ sich zudem beobachten, dass nach einer über 13 Minuten applizierten anodalen tDCS bis zu 90 Minuten über das Stimulationsende hinaus andauernde Nacheffekte auftraten (Nitsche & Paulus, 2001). Im Vergleich hierzu scheinen die in der vorliegenden Studie gemessenen Nacheffekte relativ kurz auszufallen. Dies könnte durch die Verwendung unterschiedlicher Messmethoden bedingt sein. So wurde in der (als Vorlage der Stimulationsdauer in der vorliegenden Arbeit verwendeten) Studie von Nitsche und Paulus (2001) die Exzitabilität direkt mittels TMS überprüft, wohingegen die Exzitabilität in der vorliegenden Studie lediglich indirekt über die Erhebung relativer motorcorticaler Durchblutungsänderungen erhoben wurde. Es liegt dabei nahe, dass sich Exzitabilitätsänderungen nicht 1:1 als

Durchblutungsänderungen abbilden. Bei gleicher Aufgabenstellung scheinen funktionelle neurophysiologische Methoden (wie die TMS) und vaskuläre Methoden (wie die NIRS) je verschiedene, den Nacheffekten zugrundeliegende Mechanismen abzubilden (Lo et al., 2009). Trotz der relativ kurzen Dauer der Nacheffekte wäre es demnach möglich, dass diese Ausdruck einer Kurz- oder Langzeitdepression sind. Da in der vorliegenden Studie jedoch lediglich relative Durchblutungsveränderungen erhoben wurden ohne Auswirkungen der tDCS auf subzellulärer, transmembranöser oder synaptischer Ebene zu betrachten, lässt sich diese Annahme nicht überprüfen. Erschwert wird die Bewertung und kausale Zuordnung der beobachteten Nacheffekte auch dadurch, dass die Stimulationsdauer und -intensität sich nicht linear auf die Dauer der Stimulationseffekte auswirken (Miranda et al., 2009). Zwar wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass corticale Exzitabilitätsänderungen und neuroplastische Effekte umso länger anhalten, je länger die Applikationsdauer einer tDCS oder je höher die Stromdichte unterhalb der stimulierenden Elektrode ist (Bastani & Jaberzadeh, 2012; Koo et al., 2016; Nitsche et al., 2003d; Puri et al., 2016) (*siehe auch Einleitung unter 1.1.2.2*). Entgegen dieser Annahme zeigen jedoch mehrere Untersuchungen, dass eine längere Stimulationsdauer und eine höhere Intensität der Stimulation nicht unbedingt länger andauernde oder stärker ausgeprägte Stimulationseffekte hervorrufen müssen (Batsikadze et al., 2013). So führte eine tDCS mit einer Stromstärke von 2 mA nicht zwingend zu länger anhaltenden Nacheffekten als eine tDCS mit einer Stromstärke von 1 mA (Ho et al., 2016). Die Stromstärke scheint dabei keinen linearen Einfluss auf die neuroplastischen Nacheffekte anodaler und kathodaler tDCS auszuüben (Jamil et al., 2017).

Zusätzlich zu möglichen tDCS-bedingten Nacheffekten ist es vorstellbar, dass auch die Ausführung hochfrequenter oder komplexer motorischer Aufgaben die mittels NIRS erfassten prolongierten hämodynamischen Effekte mitbedingt (Holper et al., 2009) (*siehe auch unter 4.2.1*). Da sich in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Durchblutungsabnahme – trotz anhaltender Ausführung des Fingertappings über alle Messzeitpunkte – lediglich auf den Zeitpunkt unmittelbar nach tDCS beschränkte, erscheint es jedoch unwahrscheinlich, dass es sich bei den gemessenen, über das Stimulationsende hinausgehenden Blutflussänderungen um eine alleinige Abbildung aufgabenbedingter hämodynamischer Auswirkungen handelt. Zwar könnten

aufgabenbedingte Effekte die Ausprägung der cerebralen Hämodynamik mitbeeinflusst haben (Brigadoi et al., 2012; Holper et al., 2009). Inwieweit diese jedoch Einfluss auf tDCS-bedingte Nacheffekte ausüben, bleibt unklar (*siehe auch unter 4.2.1*).

Auf hämodynamischer Ebene könnte ein möglicher Grund für die in der vorliegenden Untersuchung beobachteten relativ kurz andauernden hämodynamischen Nacheffekte darin liegen, dass die nach anodaler tDCS gemessene lokale O₂Hb-Konzentrationsabnahme eine lediglich geringgradige (tDCS- oder aufgabenbedingte) Durchblutungsabnahme widerspiegelt (*siehe auch unter 4.3*) und diese sich entsprechend schneller wieder zurückbildet, als es bei einer stärker ausgeprägten Durchblutungsänderung der Fall gewesen wäre.

4.5 Einfluss des Studiendesigns auf die Untersuchungsergebnisse

Mögliche Ursachen für die oben aufgeführten, inhomogenen Untersuchungsergebnisse und für das unerwartete Ergebnis der vorliegenden Arbeit könnten auch durch den Studienaufbau und -ablauf der Einzelstudien mitbedingt sein. Auf einige dieser methodisch bedingten Einflussfaktoren soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

4.5.1 Größe und Zusammensetzung des Probandenkollektivs

4.5.1.1 Stichprobengröße

In vorhergehenden Untersuchungen wurde bemängelt, dass die meist kleinen Stichprobengrößen der bisherigen TMS-tDCS-Kombinationsstudien ursächlich für die inhomogenen Studienergebnisse betreffend der durch tDCS hervorgerufenen Exzitabilitätsänderungen sein könnten (Horvath et al., 2014). Dieser Kritikpunkt lässt sich auf die bisherigen Bildgebungsstudien zur Wirkung der tDCS auf die Durchblutung des Motorcortex übertragen. So wurden in der Mehrzahl der bisherigen Bildgebungsstudien kleine Stichproben von unter 15 Probanden untersucht, die zu Stimulationszwecken oft nochmals in kleinere Subgruppen unterteilt wurden.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten 36 Probanden stellen im Vergleich zur Mehrzahl der bisherigen Bildgebungsstudien ein relativ großes Probandenkollektiv dar. Allerdings waren durch die Verteilung auf drei Stimulationsgruppen nur jeweils 12 Versuchspersonen anodaler bzw. kathodaler tDCS ausgesetzt. Da die Reproduzierbarkeit der NIRS-Daten entscheidend durch die jeweilige Gruppengröße mitbestimmt wird und

sich ab einer Gruppengröße von mindestens 10 Probanden eine Korrelation der zu den verschiedenen Messzeitpunkten erhobenen NIRS-Daten von bis zu 96% zeigt (Plichta et al., 2006a), ist davon auszugehen, dass die Größe der einzelnen Stimulationsgruppen ausreichte um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Trotzdem ist es fraglich, ob und inwieweit die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sich auf eine größere Population übertragen lassen. Insgesamt könnten die meist kleinen Stichprobengrößen der bisherigen Studien ursächlich für deren große Ergebnisvarianz sein.

4.5.1.2 Eigenschaften des Probandenkollektivs

Die in dieser Arbeit untersuchten Probandengruppen wiesen keine Unterschiede hinsichtlich Alter, Gesundheitszustand, Ausprägung der Rechtshändigkeit, Ausbildung und allen weiteren überprüften Merkmalen auf (*siehe unter 3.1.1*). Eine Einflussnahme unterschiedlicher Ausprägungen dieser Eigenschaften auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lässt sich somit ausschließen.

Wie bereits in der Einleitung (*siehe unter 1.1.2*) beschrieben, beeinflussen jedoch auch die Dicke der Schädelkalotte, des subkutanen Fettgewebes und die Liquordichte den Stromfluss und die Stromdichte während tDCS (Datta et al., 2012; Truong et al., 2013). Die in vielen Studien beobachtete Variabilität von tDCS-Effekten auf die Aktivität des Motorcortex scheint sich zudem auf unterschiedliche Ausprägungen interhemisphärischer Verknüpfungen der motorischen Cortices zurückführen zu lassen (Lindenberg et al., 2016). Es liegt dementsprechend nahe anzunehmen, dass Merkmalsvariabilitäten unterschiedlichster neurophysiologischer, anatomischer oder psychologischer Eigenschaften den Stimulationseffekt mitbeeinflussen können (Horvath et al., 2014) (*siehe auch unter 4.1.2*).

Interindividuelle Unterschiede, die entweder nicht erhoben oder durch die angewandten Mess- und Stimulationsverfahren nicht explizit berücksichtigt werden konnten (*siehe unter 4.5.3.3*), können innerhalb des Probandenkollektivs zu einer ungewollten Beeinflussung der Ergebnisse führen (Kim et al., 2014). Insbesondere auf die interindividuell variierende Korrespondenzgenauigkeit des Punktes C3 mit dem linken motorcorticalen Handareal und der Schwierigkeit einer anhand äußerer topographischer Landmarken des Schädels korrekten Elektrodenplatzierung wird unter 4.5.3.3 genauer eingegangen.

Zusätzlich zu solchen interindividuellen Unterschieden können auch intraindividuelle Merkmalsvariabilitäten den Stimulationseffekt beeinflussen und somit zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie und der Ergebnisheterogenität der bisherigen tDCS-Studien beigetragen haben. Auf mögliche zuständigkeitsabhängige Einflussfaktoren auf den Stimulationseffekt wurde bereits unter 4.1.2 eingegangen.

4.5.2 Integrität der Verblindung

Durch das Auftreten sensorischer Phänomene bei echter tDCS (v. a. Jucken, Kribbeln oder Brennen) bzw. deren Ausbleiben bei Sham-Stimulation ist eine hinreichende Verblindung erschwert (Davis et al., 2013). Zudem scheint eine suffiziente Verblindung ab einer Stromstärke von 2 mA schwierig erreichbar zu sein (O'Connell et al., 2012). Probanden scheinen die Intensität der Stimulation, jedoch nicht die Polarität/Art der Stimulation erkennen zu können (Tang et al., 2016).

Um in der vorliegenden Studie eine Wiedererkennung und daraus resultierende Vergleichsmöglichkeiten auszuschließen, wurden nur Probanden eingeschlossen, die nie zuvor eine tDCS erhalten hatten. Damit die Studienteilnehmer keinem direkten Vergleich zwischen echter und Sham-Stimulation ausgesetzt waren, erhielt der einzelne Proband *entweder* eine anodale *oder* eine kathodale *oder* eine Sham-Stimulation. Um ähnliche Nebenwirkungen wie bei echter tDCS zu erzielen, wurde die Placebo-Gruppe zu Beginn und Ende der Stimulationszeit einer 10 Sekunden anhaltenden Hochregulierung der Stromstärke von 0 auf 2 mA ausgesetzt. Die Auswertung der Fragebögen zur Probandenverblindung zeigte hierbei, dass keine Unterschiede hinsichtlich der Verblindung zwischen den Gruppen auftraten. Eine ausreichende Verblindung der Studienteilnehmer erscheint somit gewährleistet.

4.5.3 Fokalität der tDCS

Es stellt sich die Frage, inwieweit in der vorliegenden Studie eine gezielte und ausschließliche Stimulation des primären Motorcortex möglich war. Wie bereits unter 4.2.3 dargelegt, scheint eine oberhalb des M1 applizierte tDCS auch cerebrale Aktivitätsänderungen außerhalb des stimulierten Zielareals hervorrufen zu können. Auf mögliche anwendungsbedingte Ursachen dieser eingeschränkten Fokalität der tDCS soll im Folgenden eingegangen werden.

4.5.3.1 Elektrodengröße

In der vorliegenden Arbeit wurden Elektroden mit einer Größe von 35 cm² (5 x 7 cm) verwendet. Dies entspricht der in aktuellen Studien angewandten Normgröße für tDCS-Elektroden. Da die Fokalität der tDCS durch die Elektrodengröße terminiert wird (Nitsche et al., 2008), ergibt sich durch die Verwendung dieser relativ großen Elektroden das Problem, dass eine ausschließliche Stimulation des Zielareals nicht gewährleistet ist. Durch die Elektrodengröße und die in der vorliegenden Studie gewählte Elektrodenpositionierung (*siehe Methodenteil unter 2.5.2 und Abbildung 10*) könnte eine ungewollte Mitstimulation an das Zielareal angrenzender motorischer oder prämotorischer Cortexareale wie z. B. des supplementär motorischen Areals (SMA) oder des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) erfolgt sein (Antal et al., 2011b, Bastani & Jaberzadeh, 2013; Kwon et al., 2015). Eine Stimulation angrenzender Cortexareale kann wiederum inhibitorische Effekte auf den primären Motorcortex haben (Bastani & Jaberzadeh, 2013) und könnte zu der vorliegenden Durchblutungsabnahme nach anodaler tDCS und der ausbleibenden Durchblutungsänderung nach kathodaler tDCS beigetragen haben (*siehe auch unter 4.2.3*).

Eine Verbesserung der Fokalität kann durch eine Reduktion der Elektrodengröße über dem Zielareal bei konstanter Stromdichte erreicht werden. Auch durch Vergrößerung der Referenzelektrode bei konstanter Stromstärke kann eine Zunahme der Fokalität erzielt werden (Bastani & Jaberzadeh, 2013; Nitsche et al., 2007). Die alleinige Reduktion der Elektrodengröße bei gleichbleibender Stromstärke führt jedoch zu einer Erhöhung der Stromdichte und birgt dadurch eine erhöhte Gefahr für das Auftreten von Nebenwirkungen (*siehe unter 1.1.2.1.2 und 3.1.2*). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Stromdichten von 0,057 mA/cm² (2 mA/35 cm²) erreicht, die über der empfohlenen Mindeststromdichte von 0,017 mA/cm² (Nitsche et al., 2007) und – zur Vermeidung einer cerebralen Schädigung – unterhalb des empfohlenen Grenzwertes von 25mA/cm² (McCreery et al., 1990) liegen.

4.5.3.2 Verwendung von NaCl

Um die elektrische Leitfähigkeit zu verbessern und den Haut- und v. a. Haarwiderstand zu verringern, wurden in der vorliegenden Arbeit die Schwammelektroden in NaCl-Lösung getränkt. Dieses Vorgehen reduzierte die durch die Stromapplikation bei den

Probanden ausgelösten Nebenwirkungen, wie z. B. Kribbelparästhesien oder Juckreiz (Dundas et al., 2007) und diente somit auch der verbesserten Verblindung zwischen Verum- und Sham-Stimulation. Durch dieses Vorgehen sollten insbesondere auch Hautverbrennungen vorgebeugt werden (Palm et al., 2012; Palm et al., 2013). Es birgt jedoch die Gefahr, dass eine Ausbreitung oder ein Herabtropfen der Flüssigkeit entlang der Schädelkalotte den Stromfluss in unerwünschte Richtungen lenken kann. Hierdurch könnte eine ungewollte Stimulation weiterer Cortexareale außerhalb der Zielregion hervorgerufen werden (Horvath et al., 2014). In der vorliegenden Arbeit wurde zwar versucht durch Ausdrücken der Schwammelektroden ein Tropfen so gering wie möglich zu halten, es ist jedoch unklar, inwieweit dieses Vorgehen unerwünschten Effekten durch unkontrollierte Flüssigkeitsausbreitung tatsächlich vorbeugen konnte. Durch eine lokale Haarentfernung i. S. einer Rasur über dem cerebralen Zielareal könnte der Isolationseffekt der Haare zwar umgangen werden, der niedrigere Hautwiderstand würde jedoch fortbestehen. Es ist außerdem gut vorstellbar, dass dieses Vorgehen die Rekrutierung von Probanden erschweren könnte.

4.5.3.3 Elektrodenplatzierung nach 10-20-EEG-System

Die Lokalisation des corticalen Ziel- und Referenzareals erfolgte in der vorliegenden Studie mit Hilfe des internationalen 10-20-Systems, d. h. durch Orientierung an anatomischen Landmarken der Schädelkalotte (*siehe im Methodenteil unter 2.4.1, 2.5.2 und Abbildung 10*). Als problematisch ist zu betrachten, dass bei dieser Vorgehensweise interindividuelle anatomische Variabilitäten eventuell nicht ausreichend berücksichtigt wurden (Horvath et al., 2014) (*siehe unter 4.5.1.2*). So konnte beobachtet werden, dass sich der Punkt C3 zwar meist auf den präzentralen Gyrus des Frontallappens, seltener jedoch auch auf den postzentralen Gyrus des Parietallappens projiziert (Okamoto et al., 2004). Weitere Untersuchungen zeigen, dass auch die Lage des motorischen Handareals innerhalb des cerebralen Cortex interindividuell variieren kann: Er ließ sich zwar meist im Bereich des präzentralen Motorcortex finden; es zeigten sich jedoch auch Fälle, in denen das motorische Handareal teilweise oder sogar vollständig im Bereich des postzentralen Gyrus lokalisiert war (Yousry et al., 1995; Yousry et al., 1997). Aufgrund solcher interindividuellen Unterschiede bezüglich der Korrespondenz zwischen dem Punkt C3 und dem darunterliegenden Cortexareal, erscheint die Lokalisierung des

Motorcortexhandareals mittels MRT Vorteile gegenüber der Anwendung des 10-20-EEG-Systems aufzuweisen (Russell et al., 2013).

4.5.4 Kritische Betrachtung des Messverfahrens

4.5.4.1 Einfluss der lokalen Durchblutung und systemischer Prozesse auf das NIRS-Signal

Durch die Erfassung lokaler cerebraler Blutflussänderungen mittels NIRS sollte Aufschluss darüber gewonnen werden wie die tDCS die Gehirnaktivität beeinflusst. Bei den mittels NIRS erfassten Durchblutungsänderungen handelt es sich lediglich um indirekte Marker cerebraler Aktivität (*siehe Einleitung unter 1.2*). Da systemische und regionale Veränderungen des kardiovaskulären Zustands NIRS-Signale stark beeinflussen können (Tsubaki et al., 2013; Tsubaki et al., 2016), erscheint es fraglich, ob die in der vorliegenden Studie mittels NIRS gemessenen Durchblutungsparameter ausschließlich tDCS-bedingte Beeinflussungen der motorcorticalen Exzitabilität erfassen.

Es ist vorstellbar, dass bei der vorliegenden Untersuchung nicht nur Durchblutungsänderungen des stimulierten Cortexbereichs, sondern auch extracerebraler lokaler blutführender Schichten im Kopfbereich miterfasst wurden. Wegen der geringen Eindringtiefe nahinfraroten Lichts, die in den bisherigen Studien als cortical bis maximal subcortical angegeben wird (*siehe unter 1.1.2 und 1.2.1*), würde sich eine potentielle Miterfassung nichtcorticaler Durchblutungsparameter vermutlich auf die Gefäße im Bereich der Kopfhaut (Davis et al., 2006; Kirilina et al., 2012; Rasmussen & Lundby, 2010) und der Meningen (Firbank et al., 1998; Gagnon et al., 2012) erstrecken.

So können aufgabenbedingte Schwankungen der Hautdurchblutung das NIRS-Signal beeinflussen (Davis et al., 2006; Haeussinger et al., 2014; Kirilina et al., 2012; Rasmussen & Lundby, 2010). Im Stirnbereich scheint ein Großteil aufgabenbedingter Änderungen der O₂Hb-Konzentration (*siehe auch unter 4.1.1*) in der NIRS durch aufgabenbedingte Änderungen der Hautdurchblutung (zumindest für kognitiv anspruchsvolle Aufgaben) mitbedingt zu sein (Takahashi et al., 2011). Dies eröffnet zumindest die Möglichkeit, dass auch die oberhalb des Motorcortexareals während der Aufgabenausführung gemessene Konzentrationsänderungen des O₂Hb durch aufgabenbedingte Konzentrationsänderungen der Hautdurchblutung überlagert werden (*siehe auch unter*

4.3) und dass diese den Großteil der mittels NIRS erfassten Durchblutungsänderungen ausmachen. Zudem lässt sich auch die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Abnahme der O₂Hb-Konzentration bei gleichzeitig ausbleibender Konzentrationsänderung des HHb nach anodaler Stimulation als Hinweis auf eine Erfassung der lokalen Hautdurchblutung durch die NIRS deuten: Da O₂Hb störungsanfälliger für Änderungen der Hautdurchblutung zu sein scheint als HHb (Kirilina et al., 2012; Muthalib et al., 2016; Tsubaki et al., 2016) (*siehe auch unter 4.3*), könnte diese isolierte Veränderung der O₂Hb-Konzentration irrtümlicherweise als corticale Durchblutungsänderung und somit als Ausdruck tDCS-bedingter Exzitabilitätsänderungen gewertet worden sein.

Wie bereits unter 4.2.4 beschrieben, könnte das NIRS-Signal außerdem durch arterielle Blutdruckänderungen beeinflusst werden (Minati et al., 2011; Tachtsidis et al., 2008). Zusätzlich zum arteriellen Blutdruck scheinen auch die Atmung und die Pulsrate den rCBF und somit das NIRS-Signal zu beeinflussen (Bauernfeind et al., 2014; Obrig et al., 2000b; Tachtsidis et al., 2008). Die Beeinflussung und Überlagerung von NIRS-Werten durch solche physiologischen Prozesse führt zu einer erschwerten ursächlichen Zuordnung und Bewertbarkeit der gemessenen Durchblutungsänderungen (Bauernfeind et al., 2014; Tachtsidis et al., 2008). So ist es nicht ohne weiteres möglich zwischen Durchblutungsveränderungen aufgrund corticaler Aktivierung und systemischen Interferenzen (Tsubaki et al., 2016) zu unterscheiden. Dies könnte auch im Falle der vorliegenden Studie zu falsch positiven hämodynamischen Aktivierungsmustern geführt haben (Tachtsidis et al., 2009). Es bleibt somit unklar, ob bzw. zu welchen Anteilen es sich in der vorliegenden Studie um eine Durchblutungsabnahme aufgrund von Exzitabilitätsänderungen durch anodale tDCS, um Exzitabilitätsänderungen durch die Aufgabenausführung, um eine (tDCS- oder aufgabenbedingte) Änderung der Hautdurchblutung oder um eine Abbildung systemischer Prozesse wie z. B. arterieller Blutdruckänderungen handelt.

4.5.4.2 Beschränkung der rCBF-Messung auf den Motorcortex

Eine Limitation, die sich aus der verwendeten Messmethode und dem Studiendesign ergibt, ist der fehlende Einblick in potentielle rCBF-Änderungen tiefer gelegener und nichtmotorcorticaler Hirnstrukturen. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich möglicher Exzitabilitätsänderungen durch tDCS ein.

Aufgrund der geringen Eindringtiefe der NIRS sind mögliche Auswirkungen der tDCS auf die Durchblutung tiefergelegener Hirnregionen methodisch bedingt nicht darstellbar und ihr Vorkommen somit nicht überprüfbar. Da sich die NIRS-Messung in der vorliegenden Arbeit zudem auf den Motorcortex beschränkte, ließ sich auch nicht feststellen, ob nach tDCS Durchblutungsänderungen in anderen oberflächlichen Hirnstrukturen auftraten. Die Untersuchung weiterer cerebraler Areale hätte eventuell Hinweise darauf geliefert, ob die unerwartete Abnahme des motorcorticalen rCBF nach anodaler tDCS durch Änderungen der Konnektivität des motorcorticalen Netzwerks und somit möglicherweise durch Wechselwirkungen funktionell assoziierter cerebraler Regionen mit dem Motorcortex bedingt ist (*siehe auch unter 4.2.3*).

4.6 Schlussfolgerung

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit bestand darin herauszufinden, ob sich eine cerebrale Durchblutungsänderung zum Zeitpunkt *nach* tDCS im Vergleich zum Zeitpunkt *vor* tDCS mittels NIRS feststellen lässt und wie sich diese im zeitlichen Verlauf entwickelt. Entgegen unserer Annahme, dass eine anodale Stimulation eine Zunahme des regionalen Blutflusses im Motorcortex hervorrufen würde, ließ sich nach anodaler Stimulation eine bis zu 15 Minuten danach anhaltende Durchblutungsabnahme (in Form einer O₂Hb-Konzentrationsabnahme) während einer Fingertapping-Aufgabe feststellen. Nach kathodaler tDCS trat nicht die erwartete Abnahme des rCBF ein. Stattdessen ließ sich, wie auch bei Sham-Stimulation, keine Änderung der motorcorticalen Durchblutung im Vergleich zum Zeitpunkt vor Stimulation feststellen.

Wie bereits vorhergehende Untersuchungen deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass der Effekt einer tDCS auf die cerebrale Aktivität und Hämodynamik des Motorcortex neben bekannten Stimulationsparametern, wie z. B. der Polarität und der applizierten Stromstärke, von vielen unterschiedlichen und zum Teil schwer kontrollierbaren Einflussfaktoren abhängt. So scheinen bereits relativ geringfügige Variationen im Studienaufbau und -ablauf – wie z. B. die Kombination der tDCS mit motorischen Handlungen – sowie Interaktionen mit kognitiven Tätigkeiten mit den Stimulationseffekten zu interferieren und diese verändern zu können. Die beobachtete Durchblutungsabnahme nach anodaler bzw. die ausbleibende Durchblutungsänderung nach kathodaler tDCS könnte dementsprechend

aufgabenbedingt sein. Hierbei scheint u. a. die zeitliche Taktung zwischen Aufgabenausführung und tDCS den Stimulationseffekt zu beeinflussen. Im Falle der vorliegenden Arbeit könnten sowohl die *nach* tDCS durchgeführte Tapping-Aufgabe als auch unwillkürliche motorische oder kognitive Handlungen mit den Stimulationseffekten interferiert und diese eventuell sogar aufgehoben haben. Rückblickend muss davon ausgegangen werden, dass die kausale Zuordnung und Bewertung der Ergebnisse durch die enthaltene motorische Aufgabe erschwert wurde. Auch der individuelle neuronale Zustand, auf den die tDCS trifft und der u. a. physiologischen zirkadianen, hormonellen und metabolischen Schwankungen unterliegt (Horvath et al., 2014), könnte die Untersuchungsergebnisse mitbedingt haben. Zudem ließen sich eine Beeinflussung cerebraler Strukturen außerhalb des motorcorticalen Zielareals und eine möglicherweise dadurch bedingte Beeinflussung der Stimulationseffekte im Rahmen des verwendeten Studiendesigns nicht ausschließen. Insbesondere die bihemisphärische Ausprägung der Durchblutungsabnahme nach anodaler tDCS könnte zudem durch systemische Prozesse wie z. B. arterielle Blutdruckschwankungen oder durch Veränderungen der lokalen Hautdurchblutung mitbedingt sein. Zusammenfassend ist somit davon auszugehen, dass die in der vorliegenden Arbeit mittels NIRS erfassten rCBF-Schwankungen nicht ausschließlich Ausdruck tDCS-induzierter Exzitabilitätsänderungen sind.

Um ungewollte Einflussfaktoren auf die Stimulationseffekte zu minimieren, bietet sich für zukünftige Untersuchungen die Anwendung strikterer Studienprotokolle (Horvath et al., 2015; Horvath et al., 2016) an, in deren Rahmen unwillkürliche motorische oder kognitive Tätigkeiten soweit möglich reduziert werden. Zwecks besserer Vergleichbarkeit und möglichst genauer kausaler Zuordnung interferierender Effekte bei gleichzeitiger Minimierung interindividueller Variabilitäten erscheint es sinnvoll, die Auswirkungen einer tDCS unter Ruhebedingungen mit denen während und nach Aufgabenausführung am gleichen Probandenkollektiv zu untersuchen.

Hierbei bietet sich zur genaueren Detektierung am Stimulationseffekt beteiligter cerebraler Strukturen und etwaiger Wechselwirkungen mit dem motorcorticalen Zielareal eine Aufzeichnung von Durchblutungs- und Exzitabilitätsänderungen des gesamten Gehirns bzw. auch die Verwendung anderer Bildgebungsverfahren, wie z. B. fMRT oder SPECT, an. Um das Vorliegen systemischer Effekt auf die cerebrale Durchblutung in zukünftigen Untersuchungen besser zu kontrollieren bzw. eine entsprechende

Einflussnahme auf den Stimulationseffekt ausschließen zu können, wäre zudem eine kontinuierliche Überwachung von Herzfrequenz und Blutdruck der Probanden sinnvoll. Zur Verbesserung der statistischen Aussagekraft und Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse auf größere Populationen wäre es auch wünschenswert, dass in zukünftigen Studien eine größere Anzahl an Studienteilnehmern untersucht wird als in der vorliegenden und der großen Mehrzahl der bisherigen Arbeiten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In verschiedenen Studien konnte ein positiver Einfluss der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) auf Depressionen, Schizophrenien, Suchterkrankungen, Schmerzsymptome bei Fibromyalgie, traumatischen Rückenmarksverletzungen, Multiple Sklerose und Migräne sowie symptomreduzierende Effekte bei Epilepsien, Schlaganfällen, Morbus Parkinson und Tinnitus gezeigt werden. Der schnell wachsenden Anzahl an Studien zur klinischen Anwendung der tDCS steht eine relativ geringe Anzahl an Studien gegenüber, welche sich mit deren physiologischen Grundlagen beschäftigen. Die vorliegende Studie untersucht mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) den Einfluss einer tDCS auf die Blutflussantwort im primär motorischen Cortex. Auf Grundlage der neurovaskulären Kopplung lassen sich Durchblutungsänderungen hierbei als Ausdruck cerebraler Aktivitätsänderungen interpretieren. Gemäß den Ergebnissen bisheriger Studien zum Einfluss der tDCS auf die Erregbarkeit des Motorcortex, wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine anodale Stimulation zu einer vermehrten und eine kathodale Stimulation zu einer verminderten regionalen cerebralen Durchblutung (rCBF) führt. Es wurden 36 gesunde, rechtshändige Probanden in drei randomisierte Untersuchungsgruppen aufgeteilt. Gruppe A erhielt eine unipolare anodale tDCS, den Probanden der Gruppe B wurde eine unipolare kathodale tDCS appliziert und in Gruppe C erfolgte eine Sham-Stimulation. Die Stimulationselektrode wurde jeweils über dem linken primär motorischen Cortex positioniert, die Referenzelektrode wurde jeweils über der rechten Orbita platziert. Auf Grundlage einer im Vorfeld der Studie durchgeführten Voruntersuchung wurde während der Bildgebung von den Probanden eine Zeigefingertapping-Aufgabe ausgeführt, deren Frequenz und Ausführungsseite (rechts oder links) in randomisierter Reihenfolge durch einen visuellen Impuls vorgegeben wurden. Die Bildgebung mittels Nahinfrarotspektroskopie erfolgte unter Ausführung dieser motorischen Aufgabe zu insgesamt 5 verschiedenen Messzeitpunkten: Unmittelbar vor der Stimulation sowie schnellstmöglich (5-7 Minuten), 15, 25 und 45 Minuten nach erfolgter tDCS über beiden Motorcortices.

Entgegen unserer Annahme war nach anodaler tDCS eine signifikante Abnahme der Durchblutung in Form einer O₂Hb-Konzentrationsabnahme im linken und rechten primären motorischen Cortex unmittelbar nach erfolgter Stimulation messbar. Diese ließ

sich in abgeschwächter Form bis zum Messzeitpunkt 15 Minuten nach Stimulationsende beobachten. Eine Veränderung der HHb-Konzentration blieb aus. Nach kathodaler tDCS und Sham-Stimulation waren keine signifikanten Änderungen der Blutflussantwort feststellbar.

In vorausgehenden Studien wurden aufgabenabhängige und zustandsabhängige Interaktionen diskutiert. In der vorliegenden Arbeit könnten sowohl die Ausführung der Tapping-Aufgabe als auch ungewollte motorische oder kognitive Tätigkeiten den Stimulationseffekt beeinflusst haben. Auch der neuronale Zustand, auf den die tDCS trifft und der physiologischen zirkadianen, hormonellen und metabolischen Schwankungen unterliegt, könnte die Untersuchungsergebnisse mitbedingt haben.

Es ist denkbar, dass auch interindividuelle Merkmalsunterschiede anatomischer und physiologischer Merkmale – wie z. B. die Passung des Referenzpunktes C3 (des zur Elektrodenpositionierung genutzten 10-20-Systems) zum primären Motorcortexareal, die Dicke der Kopfschwarte oder der Schädelkalotte – den Stimulationseffekt beeinflussten. Die isolierte Veränderung der O₂Hb-Konzentration bei gleichzeitigem Ausbleiben der erwarteten gegenläufigen HHb-Konzentrationsänderung deckt sich mit Beobachtungen vorhergehender Studien und könnte als Ausdruck der höheren Sensitivität des O₂Hb für Durchblutungsänderungen gedeutet werden und somit auf eine relativ gering ausgeprägte Blutflussabnahme nach anodaler tDCS hinweisen. Da HHb corticale Blutflussänderungen spezifischer abzubilden scheint als O₂Hb, könnte die isolierte Konzentrationsänderung des O₂Hb alternativ auch als Ausdruck einer Erfassung nichtcorticaler hämodynamischer Veränderungen wie z. B. der lokalen Hautdurchblutung interpretiert werden.

Wie bereits vorhergehende Untersuchungen deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass der Effekt einer tDCS auf die cerebrale Aktivität und Hämodynamik des Motorcortex von vielen unterschiedlichen Einflussfaktoren abhängt. Zur Identifizierung dieser Einflussfaktoren und zum besseren Verständnis daraus resultierender interferierender Effekte sowie zur Abgrenzung von aufgabenbedingten, zustandsbedingten und methodisch bedingten Auswirkungen auf den Stimulationseffekt sind weitere Studien notwendig.

LITERATURVERZEICHNIS

- AGARWAL, S. M., SHIVAKUMAR, V., BOSE, A., SUBRAMANIAM, A., NAWANI, H., CHHABRA, H., KALMADY, S. V., NARAYANASWAMY, J. C. & VENKATASUBRAMANIAN, G. 2013. Transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 11, 118-25.
- AGNEW, J. A., ZEFFIRO, T. A. & EDEN, G. F. 2004. Left hemisphere specialization for the control of voluntary movement rate. *Neuroimage*, 22, 289-303.
- AGULHON, C., FIACCO, T. A. & MCCARTHY, K. D. 2010. Hippocampal short- and long-term plasticity are not modulated by astrocyte Ca²⁺ signaling. *Science*, 327, 1250-4.
- AMADI, U., ILIE, A., JOHANSEN-BERG, H. & STAGG, C. J. 2014. Polarity-specific effects of motor transcranial direct current stimulation on fMRI resting state networks. *Neuroimage*, 88, 155-61.
- AMMANN, C., SPAMPINATO, D. & MARQUEZ-RUIZ, J. 2016. Modulating Motor Learning through Transcranial Direct-Current Stimulation: An Integrative View. *Front Psychol*, 7, 1981.
- ANTAL, A., KINCSES, T. Z., NITSCHKE, M. A., BARTFAI, O. & PAULUS, W. 2004. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45, 702-7.
- ANTAL, A., KINCSES, T. Z., NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2003a. Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res*, 150, 375-8.
- ANTAL, A., KINCSES, T. Z., NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2003b. Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia*, 41, 1802-7.
- ANTAL, A., KRIENER, N., LANG, N., BOROS, K. & PAULUS, W. 2011a. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*, 31, 820-8.
- ANTAL, A., POLANIA, R., SCHMIDT-SAMOA, C., DECHENT, P. & PAULUS, W. 2011b. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *Neuroimage*, 55, 590-6.
- ANTAL, A., TERNEY, D., POREISZ, C. & PAULUS, W. 2007. Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*, 26, 2687-91.

- ARDOLINO, G., BOSSI, B., BARBIERI, S. & PRIORI, A. 2005. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*, 568, 653-63.
- ARFAI, E., THEANO, G., MONTAGU, J. D. & ROBIN, A. A. 1970. A Controlled Study of Polarization in Depression. *British Journal of Psychiatry*, 116, 433.
- ATAOGLU, E. E., CAGLAYAN, H. B. & CENGIZ, B. 2017. Voluntary movement reverses the effect of cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on corticomotor excitability. *Exp Brain Res*.
- AUVICHAYAPAT, P., JANYACHAROEN, T., ROTENBERG, A., TIAMKAO, S., KRISANAPRAKORNKIT, T., SINAWAT, S., PUNJARUK, W., THINKHAMROP, B. & AUVICHAYAPAT, N. 2012. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai*, 95, 1003-12.
- BANDETTINI, P. A., WONG, E. C., HINKS, R. S., TIKOFSKY, R. S. & HYDE, J. S. 1992. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*, 25, 390-7.
- BASTANI, A. & JABERZADEH, S. 2012. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol*, 123, 644-57.
- BASTANI, A. & JABERZADEH, S. 2013. a-tDCS differential modulation of corticospinal excitability: the effects of electrode size. *Brain Stimul*, 6, 932-7.
- BATSIKADZE, G., MOLIADZE, V., PAULUS, W., KUO, M. F. & NITSCHKE, M. A. 2013. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol*, 591, 1987-2000.
- BAUDEWIG, J., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W. & FRAHM, J. 2001. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med*, 45, 196-201.
- BAUERNFEIND, G., WRIESSNEGGER, S. C., DALY, I. & MULLER-PUTZ, G. R. 2014. Separating heart and brain: on the reduction of physiological noise from multichannel functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) signals. *J Neural Eng*, 11, 056010.
- BECK, A. T., STEER, R. A. & BROWN, G. K. 1996. Manual for the Beck Depression Inventory-II. *San Antonio, TX: Psychological Corporation*. (Deutsche Version: HAUTZINGER, M., KELLER, F. & KÜHNER, C. et al. 2006. Das Beck Depressionsinventar II. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI II. *Harcourt Test Services, Frankfurt a. M.*)

- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-71.
- BIKSON, M., GROSSMAN, P., THOMAS, C., ZANNOU, A. L., JIANG, J., ADNAN, T., MOURDOUKOUTAS, A. P., KRONBERG, G., TRUONG, D., BOGGIO, P., BRUNONI, A. R., CHARVET, L., FREGNI, F., FRITSCH, B., GILLICK, B., HAMILTON, R. H., HAMPSTEAD, B. M., JANKORD, R., KIRTON, A., KNOTKOVA, H., LIEBETANZ, D., LIU, A., LOO, C., NITSCHKE, M. A., REIS, J., RICHARDSON, J. D., ROTENBERG, A., TURKELTAUB, P. E. & WOODS, A. J. 2016. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*, 9, 641-61.
- BINDMAN, L. J., LIPPOLD, O. C. & REDFEARN, J. W. 1964. The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol*, 172, 369-82.
- BOCCI, T., CALEO, M., TOGNAZZI, S., FRANCINI, N., BRISCESE, L., MAFFEI, L., ROSSI, S., PRIORI, A. & SARTUCCI, F. 2014. Evidence for metaplasticity in the human visual cortex. *J Neural Transm (Vienna)*, 121, 221-31.
- BOGGIO, P. S., BERMPOHL, F., VERGARA, A. O., MUNIZ, A. L., NAHAS, F. H., LEME, P. B., RIGONATTI, S. P. & FREGNI, F. 2007a. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord*, 101, 91-8.
- BOGGIO, P. S., FERRUCCI, R., RIGONATTI, S. P., COVRE, P., NITSCHKE, M., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2006. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 249, 31-8.
- BOGGIO, P. S., LIGUORI, P., SULTANI, N., REZENDE, L., FECTEAU, S. & FREGNI, F. 2009. Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neurosci Lett*, 463, 82-6.
- BOGGIO, P. S., NUNES, A., RIGONATTI, S. P., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2007b. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*, 25, 123-9.
- BOGGIO, P. S., RIGONATTI, S. P., RIBEIRO, R. B., MYCZKOWSKI, M. L., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2008a. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11, 249-54.

- BOGGIO, P. S., SULTANI, N., FECTEAU, S., MERABET, L., MECCA, T., PASCUAL-LEONE, A., BASAGLIA, A. & FREGNI, F. 2008b. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend*, 92, 55-60.
- BOGGIO, P. S., ZAGHI, S., VILLANI, A. B., FECTEAU, S., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2010. Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend*, 112, 220-5.
- BOLZONI, F., BACZYK, M. & JANKOWSKA, E. 2013. Subcortical effects of transcranial direct current stimulation in the rat. *J Physiol*, 591, 4027-42.
- BORTOLETTO, M., PELLICCIARI, M. C., RODELLA, C. & MINIUSSI, C. 2015. The interaction with task-induced activity is more important than polarization: a tDCS study. *Brain Stimul*, 8, 269-76.
- BRADNAM, L. V., STINEAR, C. M., LEWIS, G. N. & BYBLOW, W. D. 2010. Task-dependent modulation of inputs to proximal upper limb following transcranial direct current stimulation of primary motor cortex. *J Neurophysiol*, 103, 2382-9.
- BREATHNACH, C. S. 1992. Eduard Hitzig, neurophysiologist and psychiatrist. *Hist Psychiatry*, 3, 329-38.
- BRIGADOI, S., CUTINI, S., SCARPA, F., SCATTURIN, P. & DELL'ACQUA, R. 2012. Exploring the role of primary and supplementary motor areas in simple motor tasks with fNIRS. *Cogn Process*, 13 Suppl 1, S97-101.
- BRUNELIN, J., MONDINO, M., GASSAB, L., HAESEBAERT, F., GAHA, L., SUAUD-CHAGNY, M. F., SAOUD, M., MECHRI, A. & POULET, E. 2012. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 169, 719-24.
- BRUNONI, A. R. & VANDERHASSELT, M. A. 2014. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*, 86, 1-9.
- BUTLER, A. J., SHUSTER, M., O'HARA, E., HURLEY, K., MIDDLEBROOKS, D. & GUILKEY, K. 2013. A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. *J Hand Ther*, 26, 162-70; quiz 171.
- CARNEY, M. W. 1969. Negative polarisation of the brain in the treatment of manic states. *Ir J Med Sci*, 8, 133-5.
- CARNEY, M. W., CASHMAN, M. D. & SHEFFIELD, B. F. 1970. Polarization in depression. *Br J Psychiatry*, 117, 474-5.

- CARSON, R. G. 2005. Neural pathways mediating bilateral interactions between the upper limbs. *Brain Res Brain Res Rev*, 49, 641-62.
- COSTA, P.T. & MCCRAE, R.R. 1992. Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and the NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual. *Odessa, FL: Psychological Assessment Resources*. (Deutsche Version: BORKENAU, P. & OSTENDORF, F. 1993. NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae. Handanweisung. *Hogrefe, Göttingen*)
- COSTA, P.T. & MCCRAE, R.R. 1989. The NEO PI/FFI manual supplement. *Odessa, FL: Psychological Assessment Resources*.
- COSTAIN, R., REDFEARN, J.W.T. & LIPPOLD, O.C.J. 1964. A controlled trial of the therapeutic effects of polarization of the brain in depressive illness. *The British Journal of Psychiatry*, Vol. 110 (469), 786-799.
- CREUTZFELDT, O. D., FROMM, G. H. & KAPP, H. 1962. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol*, 5, 436-52.
- DASILVA, A. F., MENDONCA, M. E., ZAGHI, S., LOPES, M., DOSSANTOS, M. F., SPIERINGS, E. L., BAJWA, Z., DATTA, A., BIKSON, M. & FREGNI, F. 2012. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*, 52, 1283-95.
- DATTA, A., TRUONG, D., MINHAS, P., PARRA, L. C. & BIKSON, M. 2012. Inter-Individual Variation during Transcranial Direct Current Stimulation and Normalization of Dose Using MRI-Derived Computational Models. *Front Psychiatry*, 3, 91.
- DAVIS, N. J., GOLD, E., PASCUAL-LEONE, A. & BRACEWELL, R. M. 2013. Challenges of proper placebo control for non-invasive brain stimulation in clinical and experimental applications. *Eur J Neurosci*, 38, 2973-7.
- DAVIS, S. L., FADEL, P. J., CUI, J., THOMAS, G. D. & CRANDALL, C. G. 2006. Skin blood flow influences near-infrared spectroscopy-derived measurements of tissue oxygenation during heat stress. *J Appl Physiol (1985)*, 100, 221-4.
- DIECKHÖFER, A., WABERSKI, T. D., NITSCHKE, M., PAULUS, W., BUCHNER, H. & GOBBELE, R. 2006. Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex - differential effect on low and high frequency SEPs. *Clin Neurophysiol*, 117, 2221-7.
- DUNDAS, J. E., THICKBROOM, G. W. & MASTAGLIA, F. L. 2007. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clin Neurophysiol*, 118, 1166-70.

- DURAND, S., FROMY, B., BOUYE, P., SAUMET, J. L. & ABRAHAM, P. 2002. Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *J Physiol*, 540, 261-9.
- DYMOND, A. M., COGER, R. W. & SERAFETINIDES, E. A. 1975. Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biol Psychiatry*, 10, 101-4.
- EHLIS, A. C., HERRMANN, M. J., PLICHTA, M. M. & FALLGATTER, A. J. 2007. Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res*, 156, 1-13.
- EHSANI, F., BAKHTIARY, A. H., JABERZADEH, S., TALIMKHANI, A. & HAJIHASANI, A. 2016. Differential effects of primary motor cortex and cerebellar transcranial direct current stimulation on motor learning in healthy individuals: A randomized double-blind sham-controlled study. *Neurosci Res*, 112, 10-19.
- FALLGATTER, A. J., EHLIS, A. C., WAGENER, A., MICHEL, T. & HERRMANN, M. J. 2004. Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie. *Nervenarzt*, 75 (9), 911-6.
- FERRUCCI, R., BORTOLOMASI, M., VERGARI, M., TADINI, L., SALVORO, B., GIACOPUZZI, M., BARBIERI, S. & PRIORI, A. 2009. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord*, 118, 215-9.
- FIRBANK, M., OKADA, E. & DELPY, D. T. 1998. A theoretical study of the signal contribution of regions of the adult head to near-infrared spectroscopy studies of visual evoked responses. *Neuroimage*, 8, 69-78.
- FOX, P. T. & RAICHLE, M. E. 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83, 1140-4.
- FREEMAN, G. H. & HALTON, J. H. 1951. Note on an exact treatment of contingency, goodness of fit and other problems of significance. *Biometrika*, 38, 141-9.
- FREGNI, F., BOGGIO, P. S., LIMA, M. C., FERREIRA, M. J., WAGNER, T., RIGONATTI, S. P., CASTRO, A. W., SOUZA, D. R., RIBERTO, M., FREEDMAN, S. D., NITSCHKE, M. A. & PASCUAL-LEONE, A. 2006a. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122, 197-209.
- FREGNI, F., BOGGIO, P. S., NITSCHKE, M. A., MARCOLIN, M. A., RIGONATTI, S. P. & PASCUAL-LEONE, A. 2006b. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord*, 8, 203-4.

- FREGNI, F., BOGGIO, P. S., SANTOS, M. C., LIMA, M., VIEIRA, A. L., RIGONATTI, S. P., SILVA, M. T., BARBOSA, E. R., NITSCHKE, M. A. & PASCUAL-LEONE, A. 2006e. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21, 1693-702.
- FREGNI, F., GIMENES, R., VALLE, A. C., FERREIRA, M. J., ROCHA, R. R., NATALLE, L., BRAVO, R., RIGONATTI, S. P., FREEDMAN, S. D., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A. & BOGGIO, P. S. 2006d. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 54, 3988-98.
- FREGNI, F., LIGUORI, P., FECTEAU, S., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A. & BOGGIO, P. S. 2008. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 69, 32-40.
- FREGNI, F., THOME-SOUZA, S., NITSCHKE, M. A., FREEDMAN, S. D., VALENTE, K. D. & PASCUAL-LEONE, A. 2006c. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 47, 335-42.
- FRITSCH, B., REIS, J., MARTINOWICH, K., SCHAMBRA, H. M., JI, Y., COHEN, L. G. & LU, B. 2010. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66, 198-204.
- GAGNON, L., YUCEL, M. A., DEHAES, M., COOPER, R. J., PERDUE, K. L., SELB, J., HUPPERT, T. J., HOGE, R. D. & BOAS, D. A. 2012. Quantification of the cortical contribution to the NIRS signal over the motor cortex using concurrent NIRS-fMRI measurements. *Neuroimage*, 59, 3933-40.
- GANDIGA, P. C., HUMMEL, F. C. & COHEN, L. G. 2006. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117, 845-50.
- GARTSIDE, I. B. 1968. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: role of protein synthesis. *Nature*, 220, 383-4.
- GELLNER, A. K., REIS, J. & FRITSCH, B. 2016. Glia: A Neglected Player in Non-invasive Direct Current Brain Stimulation. *Front Cell Neurosci*, 10, 188.
- GORDON, G. R., CHOI, H. B., RUNGTA, R. L., ELLIS-DAVIES, G. C. & MACVICAR, B. A. 2008. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature*, 456, 745-9.

- GRUNDMANN, L., ROLKE, R., NITSCHKE, M. A., PAVLAKOVIC, G., HAPPE, S., TREEDE, R. D., PAULUS, W. & BACHMANN, C. G. 2011. Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception. *Brain Stimul*, 4, 253-60.
- HAEUSSINGER, F. B., DRESLER, T., HEINZEL, S., SCHECKLMANN, M., FALLGATTER, A. J. & EHLIS, A. C. 2014. Reconstructing functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) signals impaired by extra-cranial confounds: an easy-to-use filter method. *Neuroimage*, 95, 69-79.
- HAN, C. H., SONG, H., KANG, Y. G., KIM, B. M. & IM, C. H. 2014. Hemodynamic responses in rat brain during transcranial direct current stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Biomed Opt Express*, 5, 1812-21.
- HASHEMIRAD, F., ZOGHI, M., FITZGERALD, P. B. & JABERZADEH, S. 2016. The effect of anodal transcranial direct current stimulation on motor sequence learning in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*, 102, 1-12.
- HATTORI, Y., MORIWAKI, A. & HORI, Y. 1990. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*, 116, 320-4.
- HEEKEREN, H. R., OBRIG, H., WENZEL, R., EBERLE, K., RUBEN, J., VILLRINGER, K., KURTH, R. & VILLRINGER, A. 1997. Cerebral haemoglobin oxygenation during sustained visual stimulation--a near-infrared spectroscopy study. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 352, 743-50.
- HENNEBERGER, C., PAPOUIN, T., OLIET, S. H. & RUSAKOV, D. A. 2010. Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature*, 463, 232-6.
- HERJANIC, M. & MOSS-HERJANIC, B. 1967. Clinical report on a new therapeutic technique: polarization. *Can Psychiatr Assoc J*, 12, 423-4.
- HIRTH, C., OBRIG, H., VILLRINGER, K., THIEL, A., BERNARDING, J., MUHLNICKEL, W., FLOR, H., DIRNAGL, U. & VILLRINGER, A. 1996. Non-invasive functional mapping of the human motor cortex using near-infrared spectroscopy. *Neuroreport*, 7, 1977-81.
- HO, K. A., TAYLOR, J. L., CHEW, T., GALVEZ, V., ALONZO, A., BAI, S., DOKOS, S. & LOO, C. K. 2016. The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Electrode Size and Current Intensity on Motor Cortical Excitability: Evidence From Single and Repeated Sessions. *Brain Stimul*, 9, 1-7.

- HOCK, C., MULLER-SPAHN, F., SCHUH-HOFER, S., HOFMANN, M., DIRNAGL, U. & VILLRINGER, A. 1995. Age dependency of changes in cerebral hemoglobin oxygenation during brain activation: a near-infrared spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 15, 1103-8.
- HOLPER, L., BIALLAS, M. & WOLF, M. 2009. Task complexity relates to activation of cortical motor areas during uni- and bimanual performance: a functional NIRS study. *Neuroimage*, 46, 1105-13.
- HOMAN, R. W., HERMAN, J. & PURDY, P. 1987. Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 66, 376-82.
- HORVATH, J. C., CARTER, O. & FORTE, J. D. 2014. Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). *Front Syst Neurosci*, 8, 2.
- HORVATH, J. C., FORTE, J. D. & CARTER, O. 2015. Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimul*, 8, 535-50.
- HORVATH, J. C., VOGGIN, S. J., CARTER, O., COOK, M. J. & FORTE, J. D. 2016. Effects of a common transcranial direct current stimulation (tDCS) protocol on motor evoked potentials found to be highly variable within individuals over 9 testing sessions. *Exp Brain Res*, 234, 2629-42.
- HOSHI, Y. 2003. Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*, 40, 511-20.
- HOSHI, Y., KOBAYASHI, N. & TAMURA, M. 2001. Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol (1985)*, 90, 1657-62.
- HOSHI, Y. & TAMURA, M. 1993. Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man. *Neurosci Lett*, 150, 5-8.
- HSU, T. Y., JUAN, C. H. & TSENG, P. 2016. Individual Differences and State-Dependent Responses in Transcranial Direct Current Stimulation. *Front Hum Neurosci*, 10, 643.
- HUMMEL, F., CELNIK, P., GIRAUX, P., FLOEL, A., WU, W. H., GERLOFF, C. & COHEN, L. G. 2005. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 128, 490-9.
- HUPFELD, K. E., KETCHAM, C. J. & SCHNEIDER, H. D. 2017. Transcranial direct current stimulation (tDCS) to the supplementary motor area (SMA) influences performance on motor tasks. *Exp Brain Res*, 235, 851-859.

- ISLAM, N., AFTABUDDIN, M., MORIWAKI, A., HATTORI, Y. & HORI, Y. 1995. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res*, 684, 206-8.
- IYER, M. B., MATTU, U., GRAFMAN, J., LOMAREV, M., SATO, S. & WASSERMANN, E. M. 2005. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64, 872-5.
- JACOBSON, L., KOSLOWSKY, M. & LAVIDOR, M. 2012. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Exp Brain Res*, 216, 1-10.
- JAMIL, A., BATSIKADZE, G., KUO, H. I., LABRUNA, L., HASAN, A., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2017. Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 595, 1273-1288.
- JANG, S. H., AHN, S. H., BYUN, W. M., KIM, C. S., LEE, M. Y. & KWON, Y. H. 2009. The effect of transcranial direct current stimulation on the cortical activation by motor task in the human brain: an fMRI study. *Neurosci Lett*, 460, 117-20.
- JANSEN, J. M., DAAMS, J. G., KOETER, M. W., VELTMAN, D. J., VAN DEN BRINK, W. & GOUDRIAAN, A. E. 2013. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 37, 2472-80.
- JASPER, H. 1958. Report of committee on methods of clinical exam in EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 10, 370-5.
- JEFFERY, D. T., NORTON, J. A., ROY, F. D. & GORASSINI, M. A. 2007. Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of the leg motor cortex. *Exp Brain Res*, 182, 281-7.
- JÖBSIS, F. F. 1977. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198, 1264-7.
- KALU, U. G., SEXTON, C. E., LOO, C. K. & EBMEIER, K. P. 2012. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med*, 42, 1791-800.
- KANG, E. K. & PAIK, N. J. 2011. Effect of a tDCS electrode montage on implicit motor sequence learning in healthy subjects. *Exp Transl Stroke Med*, 3, 4.
- KANTAK, S. S., MUMMIDISSETTY, C. K. & STINEAR, J. W. 2012. Primary motor and premotor cortex in implicit sequence learning--evidence for competition between implicit and explicit human motor memory systems. *Eur J Neurosci*, 36, 2710-5.

- KAROK, S., FLETCHER, D. & WITNEY, A. G. 2017. Task-specificity of unilateral anodal and dual-M1 tDCS effects on motor learning. *Neuropsychologia*, 94, 84-95.
- KIM, C. R., KIM, D. Y., KIM, L. S., CHUN, M. H., KIM, S. J. & PARK, C. H. 2012. Modulation of cortical activity after anodal transcranial direct current stimulation of the lower limb motor cortex: a functional MRI study. *Brain Stimul*, 5, 462-7.
- KIM, J. H., KIM, D. W., CHANG, W. H., KIM, Y. H., KIM, K. & IM, C. H. 2014. Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: electric field simulation using individual MRI data. *Neurosci Lett*, 564, 6-10.
- KIRCHHOFF, F. 2010. Neuroscience. Questionable calcium. *Science*, 327, 1212-3.
- KIRILINA, E., JELZOW, A., HEINE, A., NIESSING, M., WABNITZ, H., BRUHL, R., ITTERMANN, B., JACOBS, A. M. & TACHTSIDIS, I. 2012. The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 61, 70-81.
- KIRKPATRICK, P. J. 1997. Use of near-infrared spectroscopy in the adult. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 352, 701-5.
- KLEINSCHMIDT, A., OBRIG, H., REQUARDT, M., MERBOLDT, K. D., DIRNAGL, U., VILLRINGER, A. & FRAHM, J. 1996. Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16, 817-26.
- KLEM, G. H., LUDERS, H. O., JASPER, H. H. & ELGER, C. 1999. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 3-6.
- KOEHLER, R. C., ROMAN, R. J. & HARDER, D. R. 2009. Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow. *Trends Neurosci*, 32, 160-9.
- KOENRAADT, K. L., DUYSSENS, J., MEDDELER, B. M. & KEIJSERS, N. L. 2013. Hand tapping at mixed frequencies requires more motor cortex activity compared to single frequencies: an fNIRS study. *Exp Brain Res*, 231, 231-7.
- KOO, H., KIM, M. S., HAN, S. W., PAULUS, W., NITCHE, M. A., KIM, Y. H., KIM, H. I., KO, S. H. & SHIN, Y. I. 2016. After-effects of anodal transcranial direct current stimulation on the excitability of the motor cortex in rats. *Restor Neurol Neurosci*, 34, 859-68.
- KUO, M. F., UNGER, M., LIEBETANZ, D., LANG, N., TERGAU, F., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2008. Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia*, 46, 2122-8.

- KWON, Y. H. & JANG, S. H. 2011. The enhanced cortical activation induced by transcranial direct current stimulation during hand movements. *Neurosci Lett*, 492, 105-8.
- KWON, Y. H., KANG, K. W., SON, S. M. & LEE, N. K. 2015. Is effect of transcranial direct current stimulation on visuomotor coordination dependent on task difficulty? *Neural Regen Res*, 10, 463-6.
- KWON, Y. H., KO, M. H., AHN, S. H., KIM, Y. H., SONG, J. C., LEE, C. H., CHANG, M. C. & JANG, S. H. 2008. Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain. *Neurosci Lett*, 435, 56-9.
- LAFONTAINE, M. P., THEORET, H., GOSSELIN, F. & LIPPE, S. 2013. Transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex modulates repetition suppression to unfamiliar faces: an ERP study. *PLoS One*, 8, e81721.
- LANG, N., SIEBNER, H. R., WARD, N. S., LEE, L., NITSCHKE, M. A., PAULUS, W., ROTHWELL, J. C., LEMON, R. N. & FRACKOWIAK, R. S. 2005. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*, 22, 495-504.
- LANGGUTH, B. & DE RIDDER, D. 2013. Tinnitus: therapeutic use of superficial brain stimulation. *Handb Clin Neurol*, 116, 441-67.
- LINDAUER, U., VILLRINGER, A. & DIRNAGL, U. 1993. Characterization of CBF response to somatosensory stimulation: model and influence of anesthetics. *Am J Physiol*, 264, H1223-8.
- LINDENBERG, R., RENGHA, V., ZHU, L. L., NAIR, D. & SCHLAUG, G. 2010. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*, 75, 2176-84.
- LINDENBERG, R., SIEG, M. M., MEINZER, M., NACHTIGALL, L. & FLOEL, A. 2016. Neural correlates of unihemispheric and bihemispheric motor cortex stimulation in healthy young adults. *Neuroimage*, 140, 141-9.
- LO, Y. L., ZHANG, H. H., WANG, C. C., CHIN, Z. Y., FOOK-CHONG, S., GABRIEL, C. & GUAN, C. T. 2009. Correlation of near-infrared spectroscopy and transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in overt reading and musical tasks. *Motor Control*, 13, 84-99.
- LOLAS, F. 1977. Brain polarization: behavioral and therapeutic effects. *Biol Psychiatry*, 12, 37-47.
- LUCAS, S. J., TZENG, Y. C., GALVIN, S. D., THOMAS, K. N., OGOH, S. & AINSLIE, P. N. 2010. Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. *Hypertension*, 55, 698-705.

- MARLOW, N. M., BONILHA, H. S. & SHORT, E. B. 2013. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Pract*, 13, 131-45.
- MAYHEW, J., ZHAO, L., HOU, Y., BERWICK, J., ASKEW, S., ZHENG, Y. & COFFEY, P. 1998. Spectroscopic investigation of reflectance changes in the barrel cortex following whisker stimulation. *Adv Exp Med Biol*, 454, 139-48.
- MCCREERY, D. B., AGNEW, W. F., YUEN, T. G. & BULLARA, L. 1990. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 37, 996-1001.
- MEDEIROS, L. F., DE SOUZA, I. C., VIDOR, L. P., DE SOUZA, A., DEITOS, A., VOLZ, M. S., FREGNI, F., CAUMO, W. & TORRES, I. L. 2012. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry*, 3, 110.
- MERZAGORA, A. C., FOFFANI, G., PANYAVIN, I., MORDILLO-MATEOS, L., AGUILAR, J., ONARAL, B. & OLIVIERO, A. 2010. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage*, 49, 2304-10.
- MINATI, L., KRESS, I. U., VISANI, E., MEDFORD, N. & CRITCHLEY, H. D. 2011. Intra- and extra-cranial effects of transient blood pressure changes on brain near-infrared spectroscopy (NIRS) measurements. *J Neurosci Methods*, 197, 283-8.
- MIRANDA, P. C., FARIA, P. & HALLETT, M. 2009. What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? *Clin Neurophysiol*, 120, 1183-7.
- MIRANDA, P. C., LOMAREV, M. & HALLETT, M. 2006. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117, 1623-9.
- MONTE-SILVA, K., KUO, M. F., LIEBETANZ, D., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2010. Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol*, 103, 1735-40.
- MORI, F., CODECA, C., KUSAYANAGI, H., MONTELEONE, F., BUTTARI, F., FIORE, S., BERNARDI, G., KOCH, G. & CENTONZE, D. 2010. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain*, 11, 436-42.
- MORIWAKI, A. 1991. Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Brain Res*, 544, 248-52.
- MUTHALIB, M., BESSON, P., ROTHWELL, J. & PERREY, S. 2017. Focal Hemodynamic Responses in the Stimulated Hemisphere During High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation. *Neuromodulation*.

- MUTHALIB, M., BESSON, P., ROTHWELL, J., WARD, T. & PERREY, S. 2016. Effects of Anodal High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation on Bilateral Sensorimotor Cortex Activation During Sequential Finger Movements: An fNIRS Study. *Adv Exp Med Biol*, 876, 351-9.
- NITSCHKE, M. A., COHEN, L. G., WASSERMANN, E. M., PRIORI, A., LANG, N., ANTAL, A., PAULUS, W., HUMMEL, F., BOGGIO, P. S., FREGNI, F. & PASCUAL-LEONE, A. 2008. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1, 206-23.
- NITSCHKE, M. A., DOEMKES, S., KARAKOSE, T., ANTAL, A., LIEBETANZ, D., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2007. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 97, 3109-17.
- NITSCHKE, M. A., LIEBETANZ, D., ANTAL, A., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2003a. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation-technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 255-76.
- NITSCHKE, M. A., LIEBETANZ, D., LANG, N., ANTAL, A., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2003d. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*, 114, 2220-2; author reply 2222-3.
- NITSCHKE, M. A., LIEBETANZ, D., SCHLITTERLAU, A., HENSCHKE, U., FRICKE, K., FROMMANN, K., LANG, N., HENNING, S., PAULUS, W. & TERGAU, F. 2004a. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci*, 19, 2720-6.
- NITSCHKE, M. A., LIEBETANZ, D., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2002. Modulation kortikaler Erregbarkeit beim Menschen durch transkranielle Gleichstromstimulation. *Nervenarzt*, 73, 332-5.
- NITSCHKE, M. A., NIEHAUS, L., HOFFMANN, K. T., HENGST, S., LIEBETANZ, D., PAULUS, W. & MEYER, B. U. 2004b. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol*, 115, 2419-23.
- NITSCHKE, M. A., NITSCHKE, M. S., KLEIN, C. C., TERGAU, F., ROTHWELL, J. C. & PAULUS, W. 2003a. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 114, 600-4.
- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633-9.

- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2001. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57, 1899-901.
- NITSCHKE, M. A. & PAULUS, W. 2009. Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *Neurotherapeutics*, 6, 244-50.
- NITSCHKE, M. A., SCHAUBENBURG, A., LANG, N., LIEBETANZ, D., EXNER, C., PAULUS, W. & TERGAU, F. 2003c. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, 15, 619-26.
- OBRIG, H., HIRTH, C., JUNGE-HULSING, J. G., DOGE, C., WENZEL, R., WOLF, T., DIRNAGL, U. & VILLRINGER, A. 1997. Length of resting period between stimulation cycles modulates hemodynamic response to a motor stimulus. *Adv Exp Med Biol*, 411, 471-80.
- OBRIG, H., HIRTH, C., JUNGE-HULSING, J. G., DOGE, C., WOLF, T., DIRNAGL, U. & VILLRINGER, A. 1996. Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation. *J Appl Physiol (1985)*, 81, 1174-83.
- OBRIG, H., NEUFANG, M., WENZEL, R., KOHL, M., STEINBRINK, J., EINHAUPL, K. & VILLRINGER, A. 2000b. Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *Neuroimage*, 12, 623-39.
- OBRIG, H. & VILLRINGER, A. 2003. Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23, 1-18.
- OBRIG, H., WENZEL, R., KOHL, M., HORST, S., WOBST, P., STEINBRINK, J., THOMAS, F. & VILLRINGER, A. 2000a. Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *Int J Psychophysiol*, 35, 125-42.
- OKAMOTO, M., DAN, H., SAKAMOTO, K., TAKEO, K., SHIMIZU, K., KOHNO, S., ODA, I., ISOBE, S., SUZUKI, T., KOHYAMA, K. & DAN, I. 2004. Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, 21, 99-111.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- ORIHUELA-ESPINA, F., LEFF, D. R., JAMES, D. R., DARZI, A. W. & YANG, G. Z. 2010. Quality control and assurance in functional near infrared spectroscopy (fNIRS) experimentation. *Phys Med Biol*, 55, 3701-24.

- PALM, U., HASAN, A., KEESER, D., BUNSE, T. & PADBERG, F. 2013. Neue Hirnstimulationsverfahren in der Psychiatrie. Die tDCS zur Behandlung der Depression. *Nervenheilkunde*, 32 (11): 866-76.
- PALM, U., SCHILLER, C., FINTESCU, Z., OBERMEIER, M., KEESER, D., REISINGER, E., POGARELL, O., NITSCHKE, M. A., MOLLER, H. J. & PADBERG, F. 2012. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul*, 5, 242-51.
- PEREA, G. & ARAQUE, A. 2007. Astrocytes potentiate transmitter release at single hippocampal synapses. *Science*, 317, 1083-6.
- PEREZ, M. A. & COHEN, L. G. 2008. Mechanisms underlying functional changes in the primary motor cortex ipsilateral to an active hand. *J Neurosci*, 28, 5631-40.
- PETERSON, R. A. & REISS, S. 1992. The Anxiety Sensitivity Index manual (2nd ed.). *Worthington, OH: International Diagnostic Systems*. (Deutsche Version: ALPERS, G. W. & PAULI, P. 2001)
- PLICHTA, M. M., HERRMANN, M. J., BAEHNE, C. G., EHLIS, A. C., RICHTER, M. M., PAULI, P. & FALLGATTER, A. J. 2006a. Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage*, 31, 116-24.
- PLICHTA, M. M., HERRMANN, M. J., BAEHNE, C. G., EHLIS, A. C., RICHTER, M. M., PAULI, P. & FALLGATTER, A. J. 2007. Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation? *Hum Brain Mapp*, 28, 733-41.
- PLICHTA, M. M., HERRMANN, M. J., EHLIS, A. C., BAEHNE, C. G., RICHTER, M. M. & FALLGATTER, A. J. 2006b. Event-related visual versus blocked motor task: detection of specific cortical activation patterns with functional near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology*, 53, 77-82.
- POLANIA, R., PAULUS, W. & NITSCHKE, M. A. 2012. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp*, 33, 2499-508.
- POREISZ, C., BOROS, K., ANTAL, A. & PAULUS, W. 2007. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, 72, 208-14.
- PURI, R., HINDER, M. R., CANTY, A. J. & SUMMERS, J. J. 2016. Facilitatory non-invasive brain stimulation in older adults: the effect of stimulation type and duration on the induction of motor cortex plasticity. *Exp Brain Res*, 234, 3411-3423.

- PURPURA, D. P. & MCMURTRY, J. G. 1965. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. *J Neurophysiol*, 28, 166-85.
- QUARTARONE, A., MORGANTE, F., BAGNATO, S., RIZZO, V., SANT'ANGELO, A., AIELLO, E., REGGIO, E., BATTAGLIA, F., MESSINA, C. & GIRLANDA, P. 2004. Long lasting effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery. *Neuroreport*, 15, 1287-91.
- RAMSAY, J. C. & SCHLAGENHAUF, G. 1966. Treatment of depression with low voltage direct current. *South Med J*, 59, 932-4.
- RASMUSSEN, P. & LUNDBY, C. 2010. Influence of changes in blood pressure on cerebral oxygenation: role of skin blood flow? *Hypertension*, 56, e1.
- REDFEARN, J. W., LIPPOLD, O. C. & COSTAIN, R. 1964. A Preliminary Account of the Clinical Effects of Polarizing the Brain in Certain Psychiatric Disorders. *Br J Psychiatry*, 110, 773-85.
- REISS, S., PETERSON, R. A., GURSKY, D. M. & MCNALLY, R. J. 1986. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther*, 24, 1-8.
- RIGONATTI, S. P., BOGGIO, P. S., MYCZKOWSKI, M. L., OTTA, E., FIQUER, J. T., RIBEIRO, R. B., NITSCHKE, M. A., PASCUAL-LEONE, A. & FREGNI, F. 2008. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry*, 23, 74-6.
- RUSH, S. & DRISCOLL, D. A. 1968. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*, 47, 717-23.
- RUSSELL, M. J., GOODMAN, T., PIERSON, R., SHEPHERD, S., WANG, Q., GROSHONG, B. & WILEY, D. F. 2013. Individual differences in transcranial electrical stimulation current density. *J Biomed Res*, 27, 495-508.
- SAKAI, K. L., HASHIMOTO, R. & HOMAE, F. 2001. Sentence processing in the cerebral cortex. *Neurosci Res*, 39, 1-10.
- SALMELIN, R., FORSS, N., KNUUTILA, J. & HARI, R. 1995. Bilateral activation of the human somatomotor cortex by distal hand movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 95, 444-52.
- SANCHEZ-KUHN, A., PEREZ-FERNANDEZ, C., CANOVAS, R., FLORES, P. & SANCHEZ-SANTED, F. 2017. Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: an empirical review. *Biomed Eng Online*, 16, 76.

- SATO, H., KIGUCHI, M., MAKI, A., FUCHINO, Y., OBATA, A., YORO, T. & KOIZUMI, H. 2006. Within-subject reproducibility of near-infrared spectroscopy signals in sensorimotor activation after 6 months. *J Biomed Opt*, 11, 014021.
- SCHMIDT, F. & SCHAIBLE, H. G. 2006. Neuro- und Sinnesphysiologie. *Springer Verlag, Heidelberg*.
- SCHROETER, M. L., ZYSSET, S., KUPKA, T., KRUGGEL, F. & YVES VON CRAMON, D. 2002. Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching Stroop task in an event-related design. *Hum Brain Mapp*, 17, 61-71.
- SHIOZAWA, P., FREGNI, F., BENSENOR, I. M., LOTUFO, P. A., BERLIM, M. T., DASKALAKIS, J. Z., CORDEIRO, Q. & BRUNONI, A. R. 2014. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17, 1443-52.
- SIEBNER, H. R. & ZIEMANN, U. 2007. Das TMS-Buch - Transkranielle Magnetstimulation. *Springer Verlag, Heidelberg*.
- SILVANTO, J., MUGGLETON, N. & WALSH, V. 2008. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn Sci*, 12, 447-54.
- SILVANTO, J. & PASCUAL-LEONE, A. 2008. State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*, 21, 1-10.
- SINGH, L. N., HIGANO, S., TAKAHASHI, S., KURIHARA, N., FURUTA, S., TAMURA, H., SHIMANUKI, Y., MUGIKURA, S., FUJII, T., YAMADORI, A., SAKAMOTO, M. & YAMADA, S. 1998. Comparison of ipsilateral activation between right and left handers: a functional MR imaging study. *Neuroreport*, 9, 1861-6.
- SONG, S., SANDRINI, M. & COHEN, L. G. 2011. Modifying somatosensory processing with non-invasive brain stimulation. *Restor Neurol Neurosci*, 29, 427-37.
- SPIELBERGER, C. D., GORSUCH, R. L. & LUSHENE, R. E. 1970. State-Trait Anxiety Inventory, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory; *Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press*. (Deutsche Version: LAUX, L., GLANZMANN, P., SCHAFFNER, P. & SPIELBERGER, C. D. 1981. Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2). *Beltz, Weinheim*.)
- STAGG, C. J., BEST, J. G., STEPHENSON, M. C., O'SHEA, J., WYLEZINSKA, M., KINCSES, Z. T., MORRIS, P. G., MATTHEWS, P. M. & JOHANSEN-BERG, H. 2009a. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci*, 29, 5202-6.

- STAGG, C. J., JAYARAM, G., PASTOR, D., KINCSES, Z. T., MATTHEWS, P. M. & JOHANSEN-BERG, H. 2011. Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, 49, 800-804.
- STAGG, C. J., LIN, R. L., MEZUE, M., SEGERDAHL, A., KONG, Y., XIE, J. & TRACEY, I. 2013. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurosci*, 33, 11425-31.
- STAGG, C. J. & NITSCHKE, M. A. 2011. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, 17, 37-53.
- STAGG, C. J., O'SHEA, J., KINCSES, Z. T., WOOLRICH, M., MATTHEWS, P. M. & JOHANSEN-BERG, H. 2009b. Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurosci*, 30, 1412-23.
- STEINHOFF, B. J., TUMANI, H., OTTO, M., MURSCH, K., WILTFANG, J., HERRENDORF, G., BITTERMANN, H. J., FELGENHAUER, K., PAULUS, W. & MARKAKIS, E. 1999. Cisternal S100 protein and neuron-specific enolase are elevated and site-specific markers in intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 36, 75-82.
- STEINMETZ, H., FURST, G. & MEYER, B. U. 1989. Craniocerebral topography within the international 10-20 system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 72, 499-506.
- STRANGMAN, G., BOAS, D. A. & SUTTON, J. P. 2002a. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, 52, 679-93.
- STRANGMAN, G., CULVER, J. P., THOMPSON, J. H. & BOAS, D. A. 2002b. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage*, 17, 719-31.
- SUTO, T., ITO, M., UEHARA, T., IDA, I., FUKUDA, M. & MIKUNI, M. 2002. Temporal characteristics of cerebral blood volume change in motor and somatosensory cortex revealed by multichannel near-infrared spectroscopy. *International Congress Series*, 1232: 383-8.
- SUZUKI, M., MIYAI, I., ONO, T., ODA, I., KONISHI, I., KOCHIYAMA, T. & KUBOTA, K. 2004. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *Neuroimage*, 23, 1020-6.
- TACHTSIDIS, I., LEUNG, T. S., CHOPRA, A., KOH, P. H., REID, C. B. & ELWELL, C. E. 2009. False positives in functional near-infrared topography. *Adv Exp Med Biol*, 645, 307-14.

- TACHTSIDIS, I., LEUNG, T. S., DEVOTO, L., DELPY, D. T. & ELWELL, C. E. 2008. Measurement of frontal lobe functional activation and related systemic effects: a near-infrared spectroscopy investigation. *Adv Exp Med Biol*, 614, 397-403.
- TAKAHASHI, T., TAKIKAWA, Y., KAWAGOE, R., SHIBUYA, S., IWANO, T. & KITAZAWA, S. 2011. Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage*, 57, 991-1002.
- TAKAI, H., TSUBAKI, A., SUGAWARA, K., MIYAGUCHI, S., OYANAGI, K., MATSUMOTO, T., ONISHI, H. & YAMAMOTO, N. 2016. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation over the Primary Motor Cortex on Cerebral Blood Flow: A Time Course Study Using Near-infrared Spectroscopy. *Adv Exp Med Biol*, 876, 335-41.
- TANG, M. F., HAMMOND, G. R. & BADCOCK, D. R. 2016. Are Participants Aware of the Type and Intensity of Transcranial Direct Current Stimulation? *PLoS One*, 11, e0148825.
- TANOSAKI, M., SATO, C., SHIMADA, M., IGUCHI, Y. & HOSHI, Y. 2003. Effect of stimulus frequency on human cerebral hemodynamic responses to electric median nerve stimulation: a near-infrared spectroscopic study. *Neurosci Lett*, 352, 1-4.
- TAYLOR, C. S. & GROSS, C. G. 2003. Twitches versus movements: a story of motor cortex. *Neuroscientist*, 9, 332-42.
- THIRUGNANASAMBANDAM, N., SPARING, R., DAFOTAKIS, M., MEISTER, I. G., PAULUS, W., NITSCHKE, M. A. & FINK, G. R. 2011. Isometric contraction interferes with transcranial direct current stimulation (tDCS) induced plasticity: evidence of state-dependent neuromodulation in human motor cortex. *Restor Neurol Neurosci*, 29, 311-20.
- TORONOV, V., FRANCESCHINI, M. A., FILIACI, M., FANTINI, S., WOLF, M., MICHALOS, A. & GRATTON, E. 2000. Near-infrared study of fluctuations in cerebral hemodynamics during rest and motor stimulation: temporal analysis and spatial mapping. *Med Phys*, 27, 801-15.
- TOWLE, V. L., BOLANOS, J., SUAREZ, D., TAN, K., GRZESZCZUK, R., LEVIN, D. N., CAKMUR, R., FRANK, S. A. & SPIRE, J. P. 1993. The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86, 1-6.
- TRUONG, D. Q., MAGEROWSKI, G., BLACKBURN, G. L., BIKSON, M. & ALONSO-ALONSO, M. 2013. Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: Impact of head fat and dose guidelines. *Neuroimage Clin*, 2, 759-66.

- TRUONG, D. Q., MAGEROWSKI, G., BLACKBURN, G. L., BIKSON, M. & ALONSO-ALONSO, M. 2013. Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: Impact of head fat and dose guidelines. *Neuroimage Clin*, 2, 759-66.
- TSUBAKI, A., KOJIMA, S., FURUSAWA, A. A. & ONISHI, H. 2013. Effect of valsalva maneuver-induced hemodynamic changes on brain near-infrared spectroscopy measurements. *Adv Exp Med Biol*, 789, 97-103.
- TSUBAKI, A., TAKAI, H., KOJIMA, S., MIYAGUCHI, S., SUGAWARA, K., SATO, D., TAMAKI, H. & ONISHI, H. 2016. Changes in Cortical Oxyhaemoglobin Signal During Low-Intensity Cycle Ergometer Activity: A Near-Infrared Spectroscopy Study. *Adv Exp Med Biol*, 876, 79-85.
- VALLE, A., ROIZENBLATT, S., BOTTE, S., ZAGHI, S., RIBERTO, M., TUFIK, S., BOGGIO, P. S. & FREGNI, F. 2009. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag*, 2, 353-361.
- VANNESTE, S., PLAZIER, M., OST, J., VAN DER LOO, E., VAN DE HEYNING, P. & DE RIDDER, D. 2010. Bilateral dorsolateral prefrontal cortex modulation for tinnitus by transcranial direct current stimulation: a preliminary clinical study. *Exp Brain Res*, 202, 779-85.
- VILLRINGER, A., PLANCK, J., HOCK, C., SCHLEINKOFER, L. & DIRNAGL, U. 1993. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett*, 154, 101-4.
- WARDLE, S. P. & WEINDLING, A. M. 1999. Peripheral oxygenation in preterm infants. *Clin Perinatol*, 26, 947-66, ix-x.
- WATANABE, A., MATSUO, K., KATO, N. & KATO, T. 2003. Cerebrovascular response to cognitive tasks and hyperventilation measured by multi-channel near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15, 442-9.
- WATSON, D., CLARK, L. A. & TELLEGEN, A. 1988. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, 54, 1063-70.
- WEBER, M. J., MESSING, S. B., RAO, H., DETRE, J. A. & THOMPSON-SCHILL, S. L. 2014. Prefrontal transcranial direct current stimulation alters activation and connectivity in cortical and subcortical reward systems: a tDCS-fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 35, 3673-86.
- WENZEL, R., OBRIG, H., RUBEN, J., VILLRINGER, K., THIEL, A., BERNARDING, J., DIRNAGL, U. & VILLRINGER, A. 1996. Cerebral blood oxygenation changes induced by visual stimulation in humans. *J Biomed Opt*, 1, 399-404.

- WOODS, A. J., ANTAL, A., BIKSON, M., BOGGIO, P. S., BRUNONI, A. R., CELNIK, P., COHEN, L. G., FREGNI, F., HERRMANN, C. S., KAPPENMAN, E. S., KNOTKOVA, H., LIEBETANZ, D., MINIUSI, C., MIRANDA, P. C., PAULUS, W., PRIORI, A., REATO, D., STAGG, C., WENDEROTH, N. & NITSCHKE, M. A. 2016. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol*, 127, 1031-1048.
- WRIESSNEGGER, S. C., KURZMANN, J. & NEUPER, C. 2008. Spatio-temporal differences in brain oxygenation between movement execution and imagery: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Int J Psychophysiol*, 67, 54-63.
- YOUSRY, T. A., SCHMID, U. D., ALKADHI, H., SCHMIDT, D., PERAUD, A., BUETTNER, A. & WINKLER, P. 1997. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, 120 (Pt 1), 141-57.
- YOUSRY, T. A., SCHMID, U. D., JASSOY, A. G., SCHMIDT, D., EISNER, W. E., REULEN, H. J., REISER, M. F. & LISSNER, J. 1995. Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. *Radiology*, 195, 23-9.
- ZAGO, S., FERRUCCI, R., FREGNI, F. & PRIORI, A. 2008. Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Neuroscientist*, 14, 521-8.
- ZHENG, X., ALSOP, D. C. & SCHLAUG, G. 2011. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*, 58, 26-33.
- ZINBARG, R. E., BARLOW, D. H. & BROWN, T. A. 1997. The hierarchical structure and general factor saturation of the Anxiety Sensitivity Index: Evidence and implications. *Psychological Assessment*, 9, 277-84.
- ZMIGROD, S., COLZATO, L. S. & HOMMEL, B. 2014. Evidence for a role of the right dorsolateral prefrontal cortex in controlling stimulus-response integration: a transcranial direct current stimulation (tDCS) study. *Brain Stimul*, 7, 516-20.

ANHANG

Die für die Studie relevanten Fragebögen finden sich in ihrer Originalfassung am Ende dieses Anhangs. Bis auf den „Fragebogen zur Überprüfung der Verblindung“ flossen die Daten der im folgenden Abschnitt beschriebenen Fragebögen nicht in die Studiauswertung ein. Sie werden hier jedoch vollständigheitshalber erwähnt:

Beck-Depression-Inventory-II (BDI-II)

Der Beck-Depression-Inventory-II (BDI-II; Beck et al., 1996. Deutsche Version: Hautzinger et al., 2006) ist ein depressionsspezifischer Selbstbeurteilungs-Fragebogen, mit dessen Hilfe der Schweregrad einer Depression erfasst werden kann. Es handelt sich um eine Weiterentwicklung des Beck-Depression-Inventory (BDI; Beck et al., 1961). Die Bearbeitungsdauer liegt bei etwa 10 Minuten. Der BDI-II setzt sich aus 21 Überbegriffen zusammen, die jeweils depressionstypische Symptome benennen, wie z. B. „Traurigkeit“, „Verlust von Freude“ oder „Selbstmordgedanken“. Zu jedem Überbegriff werden jeweils vier Aussagen angeboten, aus denen der Proband diejenige auswählen soll, die seine Gefühlslage der vergangenen zwei Wochen am treffendsten beschreibt. Für jede Aussage werden 0-4 Punkte vergeben. Zur Testauswertung werden die Punktwerte der jeweils angekreuzten Aussagen miteinander addiert, so dass der erreichbare Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 63 Punkten liegt. Durch Ermittlung des individuellen Gesamtscores des Probanden lässt sich der Schweregrad der Depression folgendermaßen einschätzen:

0-13 Punkte: minimale Depression

14-19 Punkte: leichte Depression

20-28 Punkte: moderate Depression

29-63 Punkte: schwere Depression

NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)

(Costa & McCrae, 1989 und 1992. Deutsche Version: Borkenau & Ostendorf, 1993)

Mit Hilfe des NEO-Fünf-Faktoren-Inventars (NEO-FFI) lassen sich folgende fünf Hauptmerkmale bzw. Dimensionen der Persönlichkeit messen: Neurotizismus, Extraversion/Introversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und

Gewissenhaftigkeit. Die Bearbeitung des NEO-FFI dauert etwa 10 Minuten und umfasst 60 Aussagen, zu denen der Proband eine Bewertung auf einer fünffach abgestuften Skala auswählen muss. Eine Aussage lautet z. B. „Ich habe gerne viele Leute um mich herum.“: Die Bewertungsskala, aus der der Proband seine Antwort auswählen soll, reicht von „Starke Ablehnung“ und „Ablehnung“ über „Neutral“ bis hin zu „Zustimmung“ und „Starke Zustimmung“. Zur Auswertung des NEO-FFI werden die Einzelpunkte für jede Dimension separat addiert. Die jeweils erreichten Summenwerte werden in standardisierte T-Werte umgerechnet und mit geschlechts- und altersspezifischen Normwerten verglichen. Dadurch werden Unterschiede zwischen der getesteten Versuchsperson und der Durchschnittsbevölkerung erfasst.

State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

(Spielberger et al., 1970. Deutsche Version: Laux et al., 1981)

Der State-Trait- Anxiety Inventory (STAI) dient der Erfassung von Ängstlichkeit bei Erwachsenen. Er besteht aus zwei voneinander unabhängigen Selbstbeurteilungsfragebögen, die sowohl einzeln als auch zusammen erhoben werden können und deren Bearbeitungsdauer jeweils etwa 5 bis 15 Minuten beträgt.

Der STAI-G Form X1 erfragt die augenblickliche Ängstlichkeit der Testperson zum Untersuchungszeitpunkt und untersucht somit die „Angst als Zustand“ (State-Angst). Er besteht aus insgesamt 20 Feststellungen, von denen 10 Items in Assoziation zu Angst (z. B. „Ich bin besorgt, dass etwas schiefgehen könnte“; „Ich bin beunruhigt“; „Ich bin nervös“), und weitere 10 Items in Assoziation zu Angstfreiheit (z. B. „Ich fühle mich wohl“; „Ich bin froh“; „Ich bin vergnügt“) stehen. Zu jeder Feststellung werden jeweils vier nach Intensität gestufte Antwortmöglichkeiten angeboten, aus denen der Proband die für ihn zutreffende Antwort ankreuzen soll:

- „überhaupt nicht“
- „ein wenig“
- „ziemlich“
- „sehr“

Der STAI-G Form X2 untersucht die allgemeine Ängstlichkeit der Versuchsperson. Er erfasst somit die „Angst als Persönlichkeitsmerkmal“ (Trait-Angst). Von den insgesamt 20 Aussagen stehen 13 Items in Assoziation zu Angst (z. B. „Ich glaube dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen“; „Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen“; „Ich mache mir Sorgen über mögliches Missgeschick“) und 7 Items in Assoziation zu Angstfreiheit (z. B. „Ich bin ruhig und gelassen“; „Ich bin zufrieden“; „Ich bin ausgeglichen“). Der Proband wählt aus einer vierstufigen Skala die Häufigkeitsangabe aus, die am ehesten auf ihn zutrifft:

- (1) „fast nie“
- (2) „manchmal“
- (3) „oft“
- (4) „fast immer“

Die Auswertung der beiden Fragebögen erfolgt separat. Die vom Probanden angekreuzten Itemwerte werden addiert und anhand alters- und geschlechtsspezifischer Normwerte ausgewertet. Die erreichbare Gesamtpunktzahl beträgt pro Fragebogen mindestens 20 bis maximal 80 Punkte:

20 Punkte: Nichtvorhandensein von Ängstlichkeit

80 Punkte: Maximale Intensität der Ängstlichkeit

Positive And Negative Affect Schedule (PANAS)

(Watson et al., 1988. Deutsche Version: Krohne et al., 1996)

Der Positive And Negative Affect Schedule (PANAS) ist ein standardisiertes Instrument zur Selbstbeurteilung, der die aktuelle Gefühlslage des Probanden hinsichtlich der unabhängigen Dimensionen „positiver Affekt“ und „negativer Affekt“ erfasst. Er besteht aus 20 Items, von denen 10 Items mit negativen Gefühlszuständen assoziierte Adjektive (z. B. „verärgert“, „schuldig“, „gereizt“) und weitere 10 Items mit positiven Gefühlszuständen assoziierte Adjektive (z. B. „aktiv“, „stark“, „begeistert“) beinhalten. Die Bearbeitungsdauer liegt bei ca. 5 Minuten. Der Proband soll angeben, ob bzw. wie stark das jeweilige Adjektiv seine momentane Affektlage widerspiegelt. Die fünfstufige

Antwort-Skala setzt sich hierbei aus folgenden, nach Intensitätsgrad gestaffelten Antwortmöglichkeiten zusammen:

- „ganz wenig oder gar nicht“
- „ein bisschen“
- „einigermaßen“
- „erheblich“
- „äußerst“

Um Veränderungen der Affektivität während der Versuchsteilnahme zu erfassen, wurde der PANAS bei jedem Probanden zu drei festgelegten Zeitpunkten erhoben: Unmittelbar vor Durchführung der Gleichstromstimulation, nach der 2. NIRS-Messung und vor der letzten NIRS-Messung. Zur Auswertung des PANAS werden die Mittelwerte für die Dimension „Positiver Affekt“ und die Dimension „Negativer Affekt“ separat berechnet. Die erreichbare Gesamtpunktzahl liegt zwischen 1 bis 5 Punkten. Ein niedriger Wert bedeutet eine schwache Ausprägung des positiven bzw. negativen Affekts; ein hoher Wert indiziert eine starke Ausprägung des jeweiligen Affekts.

Anxiety Sensitivity Index (ASI)

(Reiss et al., 1986; Peterson & Reiss, 1992; Deutsche Version: Alpers & Pauli, 2001)

Um die „Angst vor der Angst“ (Angstsensitivität) der Versuchsteilnehmer zu untersuchen, verwendeten wir die deutsche Übersetzung des Anxiety Sensitivity Index. Der ASI besteht aus 16 Aussagen, die sich folgenden, der Angstsensitivität untergeordneten Komponenten zuordnen lassen: Körperliche Besorgnis (z. B. „Es macht mir Angst, wenn mein Herz schnell schlägt“), soziale Angst (z. B. „Andere Leute merken es, wenn ich mich zittrig fühle“) und Sorge über mentale Beeinträchtigung (z. B. „Wenn ich nervös bin, mache ich mir Sorgen, dass ich psychisch krank sein könnte“) (Zinbarg et al., 1997). Die Bearbeitung der Items erfolgt mittels einer fünfstufigen Skala, durch die der Proband den Ausprägungsgrad seiner Zustimmung bezüglich der einzelnen Aussagen benennt:

0 „sehr wenig“

1 „ein wenig“

- 2 „etwas“
- 3 „stark“
- 4 „sehr stark“

Für den Fall, dass der Versuchsteilnehmer keine Erfahrungswerte hinsichtlich einer geschilderten Situation besitzt, wird er gebeten die Antwort auszuwählen, von der er annimmt, dass sie am ehesten auf ihn zutreffen würde, wenn er sich in einer solchen Situation befinden würde. Die Auswertung orientiert sich an landes- und geschlechtsspezifischen Normwerten. Probanden, die eine hohe Gesamtpunktzahl erreichen, reagieren auf angstbezogene Empfindungen stärker mit Angst als Versuchsteilnehmer, die einen niedrigen Wert erzielen.

Fragebogen zur Selbsteinschätzung

Vor Durchführung der tDCS und nach jeder NIRS-Messung füllte der Proband einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Tapping-Ausführung aus: Anhand einer visuellen Analogskala sollte er angeben, wie gut sein Tappingtempo mit der durch das blinkende Viereck vorgegebene Geschwindigkeit übereinstimmte. Die Skala anhand derer sich der Proband selbst einschätzen sollte, reichte von „exakte Übereinstimmung“ bis hin zu „keine Übereinstimmung“. Der Proband musste, separat für den linken und rechten Zeigefinger, ein Kreuz auf die Stelle der Analogskala setzen, die seiner subjektiven Einschätzung entsprach.

Fragebogen zur Überprüfung der Verblindung

Nach Abschluss aller NIRS-Messungen füllte der Proband einen Fragebogen aus, in dem er einschätzen sollte, ob er im Vorfeld eine Verum- oder eine Sham-Stimulation („Stimulation mit Gleichstrom“/„Schein-Stimulation“) erhalten hatte. Ging er davon aus, dass er eine Verum-Stimulation erhalten hatte, sollte er einschätzen, ob es sich um eine anodale oder kathodale tDCS („Gleichstromstimulation mit erregender Wirkung“/„Gleichstromstimulation mit hemmender Wirkung“) handelte. Außerdem wurde er gebeten seine Annahme zu begründen. Im Anschluss wurde er zum Auftreten von Nebenwirkungen befragt und sollte diese genauer spezifizieren („nein“/„ja, und zwar...“).

ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die vorliegende Arbeit wurde zunächst in der Arbeitsgruppe „Psychophysiologie und Funktionelle Bildgebung“ in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg und nachfolgend in der Arbeitsgruppe „Psychophysiologie und Optische Bildgebung“ in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Professor Andreas J. Fallgatter (Doktorvater), Frau Dr. Lena Ernst (Betreuerin) und Frau Dr. Ann-Christine Ehlis (Betreuerin nach Ausscheiden von Frau Dr. Lena Ernst) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Lena Ernst. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch mich. Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Frau Dr. Lena Ernst von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung von Frau Dr. Lena Ernst und Frau Dr. Ann-Christine Ehlis.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Berlin, den 24.11.2017

Anna Katharina Kajdi