

Aus der Klinik für Klinische Neurophysiologie

(Prof. Dr. med. W. Paulus)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Der Einfluss von nicht invasiver
transkranieller Stromstimulation auf das
assoziative episodische Gedächtnis**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Philipp Niklas Knechtges

aus

Düsseldorf

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in Prof. Dr. rer. nat. A. Antal

Ko-Betreuer/in: PD Dr. rer. nat. P. Dechent

Prüfungskommission

Referent/in Prof. Dr. rer. nat. A. Antal

Ko-Referent/in: PD Dr. rer. nat. P. Dechent

Drittreferent/in: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 26.05.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Der Einfluss von nicht invasiver transkranieller Stromstimulation auf das assoziative episodische Gedächtnis“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

De Lara GA, **Knechtges PN**, Paulus W, Antal A (2017): Anodal tDCS Over the Left DLPFC Did Not Affect the Encoding and Retrieval of Verbal Declarative Information. *Front Neurosci* 11, 452

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Diagrammverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Gedächtnis.....	2
1.1.1 Gedächtnismodelle.....	2
1.1.2 Gedächtnisprozesse	4
1.1.3 Physische Substrate der Gedächtnisbildung	6
1.1.4 Neuronale Oszillationen.....	8
1.2 Effektmessung	11
1.3 Die nicht invasive transkranielle Stromstimulation	11
1.3.1 tDCS.....	12
1.3.2 tACS	20
1.4 Computational modelling und HD.....	24
1.5 Sicherheitsaspekte.....	25
1.6 Klinische Anwendung	26
1.7 Fragestellung	29
2 Material und Methoden	31
2.1 Ethikvotum.....	31
2.2 Probanden und Probandenauswahl.....	31
2.3 Studiendesign	32
2.4 Aufgaben.....	33
2.5 Stimulationsprotokoll.....	34
2.6 Montage	36
2.7 Statistische Analyse	38
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Ergebnisse Gedächtnisleistung	39
3.1.1 Gruppe 1 tDCS.....	39
3.1.2 Gruppe 2 tACS	42
4 Diskussion.....	45
4.1 Hypothese 1: Anodal-tDCS bei der Enkodierung von Wortpaaren	46
4.2 Hypothese 2: tACS während der Enkodierung von Wortpaaren.....	53
4.3 Auf der Suche nach Fehlerquellen in unserer Studie.....	60

4.4	Limitationen	66
4.5	tDCS und tACS im Vergleich.....	72
5	Zusammenfassung.....	77
6	Anhang	79
7	Literaturverzeichnis	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abfolge der Gedächtnisverarbeitung.....	5
Abbildung 2: Studiendesign der Gruppe 1 tDCS (modifiziert nach de Lara et al. (2017)).....	33
Abbildung 3: Studiendesign der Gruppe 2 tACS (modifiziert nach de Lara et al. (2017)).....	33
Abbildung 4: Stromstimulator NeuroConn.....	35
Abbildung 5: Männlicher Proband mit befestigter Elektrodenkonfiguration auf dem Kopf.....	37
Abbildung 6: Modell der Elektrodenmontage und der elektrischen Feldverteilung.....	37

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: tDCS-Lernleistung am Tag 1 und 2 bei der Sham- und Real-Stimulation	40
Diagramm 2: tDCS-Lernleistung in absoluter Punktzahl 1. Tag.....	41
Diagramm 3: tDCS-Lernleistung in absoluter Punktzahl 2. Tag.....	41
Diagramm 4: tACS-Lernleistung am Tag 1 und 2 bei der Sham- und Real-Stimulation	42
Diagramm 5: tACS-Lernleistung in absoluter Punktzahl 1. Tag.....	43
Diagramm 6: tACS-Lernleistung in absoluter Punktzahl 2. Tag.....	44

Abkürzungsverzeichnis

1H-MRS	Protonen-Magnetresonanztomographie
AMPA	<i>alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor</i>
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
EKT	Elektrokonvulsive Therapie
EEG	Elektroenzephalogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
E:I	Exzitation:Inhibition
DLPFC	Dorso-lateraler präfrontaler Kortex
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HD	<i>high definition</i>
IBS	<i>interval between sessions</i>
ISI	Interstimulus-Intervall
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
M1	Primärer motorischer Kortex
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MTL	Medialer Temporallappen
MRS	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PAC	<i>phase-amplitude cross-frequency coupling</i>
PFC	Präfrontaler Kortex
rTMS	<i>repetitive transcranial magnetic stimulation</i>
SD	<i>standard deviation</i>
SME	<i>subsequent memory effect</i>
STDP	<i>spike timing dependent plasticity</i>

tACS	<i>transcranial alternating current stimulation</i>
tES	<i>transcranial electrical stimulation</i>
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i>
TENS	<i>transcutaneous electrical nerve stimulation</i>
TMS	<i>transcranial magnetic stimulation</i>
tRNS	<i>transcranial random noise stimulation</i>
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

„*We are, who we are, because of what we learn and what we remember*“ („Wir sind, wer wir sind, wegen dem, was wir lernen und woran wir uns erinnern“) sagte einst der berühmte Gedächtniswissenschaftler und Nobelpreisträger Eric Kandel (Kandel 2006). Die Fähigkeit zu Lernen, neue Informationen zu verarbeiten und mit anderen in einen Kontext zu bringen sowie diese wieder aus dem Gedächtnis abrufen zu können, definiert uns, schafft uns ein eigenes Bewusstsein und eine eigene Identität.

Der Versuch die Funktionsweisen des menschlichen Gedächtnisses zu durchleuchten, wirft schon seit langer Zeit viele unbeantwortete Fragen auf. In dieser Arbeit wird versucht besser das episodische Langzeitgedächtnis und das Erlernen solcher Informationen zu verstehen. Es handelt sich um ein Gedächtnissystem, was uns ermöglicht Erfahrungen aus der Vergangenheit detailliert mit Ort und Zeit bewusst wieder abzurufen. Es stellt einen Teil unseres Gedächtnisses dar, welcher besonders im natürlichen Alterungsprozess und bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer beeinträchtigt wird.

Die nicht invasive transkranielle Stromstimulation bietet uns eine Möglichkeit einen Einfluss auf neuronale Prozesse zu nehmen und Gedächtnisprozesse zu modulieren. Sie stellt ein Verfahren dar, welches einen Einsatz in vielen verschiedenen Domänen erfährt und in den letzten 50 Jahren an Popularität enorm gewonnen hat. Obwohl derzeit Kontroversen bezüglich der Funktionalität und der Zweckmäßigkeit herrschen, scheint dieses Verfahren als ein immer vielversprechenderes therapeutisches Mittel für klinische Neurowissenschaftler zur Behandlung von neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen zu avancieren.

Die vorgestellte Studie soll einen weiteren Beitrag zum besseren Verständnis vom Erlernen von Gedächtnisinhalten leisten. Der Fokus dieser Arbeit liegt dabei auf dem Einfluss zweier verschiedener transkranieller Hirnstimulationsverfahren auf den Lernprozess.

Im ersten Teil der Einleitung soll ein Überblick über das Thema Gedächtnis gegeben werden. Im zweiten Teil werden die Grundlagen der transkraniellen Stromstimulation vorgestellt. Anschließend wird die Verbindung zwischen Hirnstimulation und Gedächtnisprozessen präsentiert, sodass der Leser einen optimalen thematischen Überblick zur präsentierten Studie erhält.

1.1 Gedächtnis

Obwohl bereits Aristoteles 350 v. Chr. in seiner Abhandlung „De Memoria et Reminiscences“ vermutete, dass verschiedene Formen des Gedächtnisses im Menschen existieren (Beare 2010), konnte erst in den modernen Neurowissenschaften des letzten Jahrhunderts eine Vielzahl von Experimenten an Menschen und Tieren dabei helfen, eine suffiziente These zu einem multiplen Gedächtnissystem aufzustellen (Eichenbaum 2010). Das Gedächtnis kann in verschiedene Untersysteme aufgeteilt werden. Zeitlich ist zwischen dem Langzeitgedächtnis einerseits und dem Kurzzeitgedächtnis andererseits zu differenzieren.

1.1.1 Gedächtnismodelle

In dem anerkannten Modalen Gedächtnismodell von Atkinson und Shiffrin (1968) wird eine strukturelle Betrachtungsweise des Gedächtnisses vorgenommen und versucht einen Langzeitspeicher von einem Kurzzeitspeicher zu trennen. Demnach werden Informationen von außen erst in einem sensorischen Register bearbeitet und kurzzeitig gespeichert. Diese Informationen können lediglich für eine kurze Zeit erhalten bleiben. Vom sensorischen Speicher können die Informationen nun in das Kurzzeitgedächtnis überführt werden. Entweder transferieren diese Informationen weiter in den Langzeitspeicher, erlöschen oder können durch repetitive Wiederholungen für eine längere Zeit erhalten bleiben (Rehearsal) (Atkinson und Shiffrin 1968). Dieses Modell stellt eine stark vereinfachte Betrachtungsweise des Gedächtnisses dar. Die von Atkinson und Shiffrin postulierte zwingende Passage von Informationen durch das Kurzzeitgedächtnis, um temporär im Langzeitgedächtnis abgespeichert werden zu können, konnten mit Studien an Patienten widerlegt werden (Baddeley 2010). Aufbauend auf dem Modalen Gedächtnismodell entwickelte Baddeley (2010) ein Arbeitsgedächtnismodell, welches das klassische Kurzzeitgedächtnis ersetzen sollte. Auf das Arbeits- bzw. Kurzzeitgedächtnis soll hier nicht detaillierter eingegangen werden. Zu erwähnen ist nur, dass die isoliert voneinander betrachtete Einteilung der Gedächtnisformen sehr fragwürdig ist. Es wird davon ausgegangen, dass ein intakter medialer Temporallappen (MTL), der mit dem Langzeitgedächtnis assoziiert wird, für das funktionierende Arbeitszeitgedächtnis notwendig ist (Olson et al. 2006).

Das Langzeitgedächtnis dient der permanenten Speicherung von Wissen. Das Gedächtnis und seine Subsysteme werden gerne in einer Taxonomie dargestellt (Squire 2004). Tulving sowie Squire und Zola gruppierten das Gedächtnis in eine deklarative und non-deklarative Komponente (Tulving 1985; Squire und Zola 1996).

Beim deklarativen Gedächtnis handelt es sich um einen bewussten Speicher von Faktenwissen und Erlebnissen. Es wird ebenso als explizit im Sinne eines bewussten Abrufprozesses bezeichnet. Inhalte im deklarativen Gedächtnis können miteinander verglichen werden und ebenso in Beziehung zu neuen Informationen aus der Umwelt verarbeitet werden (Squire und Zola 1996; Squire 2004; Squire und Wixted 2011). Dabei wird weiterhin eine Subunterteilung in episodisches und semantisches Gedächtnis unternommen (Tulving 1972; Squire 2004). Das semantische Gedächtnis beinhaltet Wissen über Fakten aus der Welt, Objekte, physikalische Gesetze und Konzepte. Im episodischen Gedächtnis werden Erlebnisse und Ereignisse aus der Vergangenheit in einem zeitlich-räumlichen Kontext abgespeichert (Tulving 1972; Squire 2004).

Eine eindeutige Trennung dieser beiden deklarativen Gedächtnisinhalte wird jedoch bezweifelt und es wird davon ausgegangen, dass diese beiden Systeme interagieren (Geenberg 2010).

Beim non-deklarativen oder auch impliziten Gedächtnis werden Gedächtnisinhalte unbewusst abgespielt. Darin werden Handlungsabläufe oder erlernte Verhaltensweisen eingespeichert, die beispielsweise automatisch ablaufen. Nach Squire gäbe es kein Falsch oder Richtig dieser Inhalte im Vergleich zum Faktenwissen im deklarativen Teil (Squire 2004). Die klassische Konditionierung nach dem berühmten russischen Physiologen Pawlow ordnet sich beispielsweise im non-deklarativen Teil des Gedächtnisses ein.

Aufbauend auf dieser deklarativen Gedächtnistheorie durchleuchtete Henke (2010) diese und postulierte mit einem neuen Ansatz das sog. *processing based model*. In diesem Modell wurde die Vorstellung, dass sich die Gedächtnisformen nach dem Bewusstseinszustand einteilen lassen, verworfen. Dies wird dadurch begründet, dass in Studien an Probanden und Tieren anhand von bildgebenden Verfahren gezeigt werden konnte, dass der Hippokampus bei bewussten und ebenso unbewussten Lernvorgängen aktiviert ist. Zuvor wurde dem Hippokampus eine fundamentale Rolle bei lediglich bewussten Lernvorgängen zugesprochen. In dem Modell differenziert Henke das Gedächtnis nach der Art und Weise der Lernanforderung. Jede Lernsituation bedarf einer entsprechenden Verarbeitungsweise. Es werden drei unterschiedliche Verarbeitungsmodi definiert: rasches Lernen von flexiblen Verknüpfungen, langsames Lernen von rigiden Verknüpfungen und rasches Lernen von Einzelinformationen. Jeder Verarbeitungsmodus korreliert dabei mit definierten Hirnarealen (Henke 2010).

1.1.2 Gedächtnisprozesse

Neben diesen oben erwähnten systemischen Ansätzen kann das Augenmerk auf den mnemonischen Prozess an sich gelegt werden. In diesem prozeduralistischen Ansatz wird bei der Gedächtnisentwicklung ein Prozess mit der Zeit durchlaufen, der sich in einzelne Phasen untergliedern lässt. Diese Phasen werden in Enkodierung, Konsolidierung und Retrieval unterteilt (Morris 2013).

Bei der Enkodierung werden Informationen von der Außenwelt verarbeitet und in einen neuronale Code transferiert. Dieser Prozess dauert nur wenige Millisekunden und bildet die Grundlage für die Abspeicherung von Informationen im Gehirn. Somit wird initial eine neue Gedächtnisspur gebildet und eine interpretierbare Repräsentation in neokortikalen Arealen integriert (Morris 2013). Es soll bereits an dieser Stelle vorweggenommen werden, dass unsere elektrische Stimulation in diesem Prozess erfolgte.

Diese Prozesse spielen sich vor allem im Bereich des medialen Temporallappens (MTL) ab (Amygdala, Hippokampus, rhinale kortikale Areale) (Ranganath und Ritchey 2012).

Damit nach der Präsentation die neue Information erhalten bleiben kann, kommt es zur Konsolidierung. Hierbei wird die neue Gedächtnisspur neuronal gefestigt. Der Konsolidierungsprozess teilt sich in eine zeitlich abhängige zelluläre/synaptische und eine systemische Komponente (Dudai 2004). Auf der zellulären Ebene resultieren durch intrazelluläre Aktivierung funktionelle und strukturelle Modulationen an Synapsen. Neue synaptische Verbindungen entstehen und vorliegende synaptische Netzwerke werden in neuronalen Schaltkreisen reorganisiert. Diese auf dem MTL basierende Komponente stellt einen schneller ablaufenden Prozess von einigen Stunden dar.

Eine allgemeine Reorganisation kortikaler Gedächtnisstrukturen wird dahingegen als Systemkonsolidierung bezeichnet. Inhalte werden dabei vom MTL über Verbindungen in Bereiche des Neokortex übertragen und dort abgespeichert. Dabei handelt es sich um einen sehr langsam ablaufenden Prozess der Abspeicherung von Informationen im Neokortex, im Gegensatz zum schnell ablaufenden Prozess auf zellulärer Ebene in dem MTL. Somit scheint die Konsolidierung aus einer schnellen Komponente und einer separaten langsamen neokortikalen Komponente zu bestehen. Der Hippokampus agiert als kurzzeitiger Speicher von neuen Informationen und um eine permanente Speicherung zu erlangen, werden kortikale Netzwerke aufgebaut (Squire und Alvarez 1995; Dudai 2004; Frankland und Bontempi 2005; Squire et al. 2015).

Ein anerkanntes Modell der Konsolidierung entwarf erstmals der Psychologe David Marr (1945 – 1980). Die enkodierten Informationen im MTL fungieren lediglich zeitlich begrenzt als Langzeitgedächtnisinhalte. Die Gedächtniseinträge werden in den Neokortex überspielt und neue neokortikale Gedächtnisnetzwerke entstehen. Dies ist essentiell um Gedächtnisinhalte permanent im Neokortex abzuspeichern. Die Verbindung zwischen MTL und Neokortex kann durch repetitive Reize verstärkt werden und es ist ebenso möglich, dass ein permanentes Engramm im Neokortex unabhängig vom und ohne neuronale Verbindung zum MTL persistiert (McClelland et al. 1995; Squire und Alvarez 1995; Frankland und Bontempi 2005). Hierbei sei erwähnt, dass es sich um theoretische Überlegungen handelt. Eine Alternative zu diesem Konsolidierungsmodell bietet die Theorie multipler Gedächtnisspuren (*multiple trace theory*). Demnach scheint eine permanente Verbindung zum Hippokampus bestehen zu müssen, um episodische und spatiale Erinnerungen abspeichern und abrufen zu können. Diese Idee ist aus der Beobachtung entstanden, dass eine Läsion des MTLs retrograde Amnesie auslösen kann. In anderen Worten gesagt, handelt es sich um Gedächtnisinhalte, die nach dem Modell nach Marr vor allem im Neokortex abgespeichert werden müssten (Nadel und Moscovitch 1997).

Beim Retrieval (engl. =Wiederherstellung) werden die gespeicherten Informationen wieder zur Verfügung gestellt. Folglich handelt es sich um ein Wiederfinden von nicht alltäglich präsenten Inhalten aus dem Langzeitgedächtnis.



Abbildung 1. Abfolge der Gedächtnisverarbeitung.

Bei diesem Abrufprozess wird zwischen Rekognition und Recall in Tests unterschieden (Ben-Yakov et al. 2015). Beim Recall, also dem Abruf bzw. der Erinnerung von gespeicherten Informationen, kann zwischen einem freien Abruf von Informationen ohne Hilfe (Free-Recall) und das Erinnern mit Abrufhilfe (Cued-Recall) unterschieden werden.

Bei der Rekognition handelt es sich um die Wiedererkennung von Material, Formen, Gesichtern etc., die zuvor in einem Test präsentiert wurden. Ebenso wird bei der Rekognition zwischen einer freien Wiedererkennung und einer mit Hilfe differenziert (Buckner und Wheeler 2001; Squire et al. 2007).

Klassische Aufgaben um episodische Gedächtnisinhalte zu testen sind Cued-Recall und Rekognitionsaufgaben. Ein Cued-Recall-Test kann aus einer Wortpaarliste bestehen, die der Proband zuerst auswendig lernen soll. Danach sieht der Proband ein Wort des vorher erlernten Paares und muss das Dazugehörige ergänzen (Richardson-Klavehn 1988). Eine typische Rekognitionsaufgabe besteht darin, Wort-Bild-, Bild-Bild- oder Wort-Wort-Assoziationen auswendig zu lernen und im Test zu entscheiden, ob es sich bei der präsentierten Assoziation um ein altes gelerntes Paar oder ein unbekanntes neues Paar handelt (Richardson-Klavehn 1988).

Da sich die vorliegende Arbeit mit dem assoziativen deklarativen Gedächtnis beschäftigt, soll erwähnt sein, dass der präfrontale Kortex und der Hippokampus bei der Enkodierung und dem Retrieval von assoziierten Gedächtniseinträgen eine fundamentale Rolle einnehmen (Blumenfeld et al. 2011). Die Hauptaufgabe des Hippocampus ist bei der Enkodierung von assoziierten Prozessen die Erstellung von Verbindungen zwischen verschiedenen neuronalen Repräsentationen und diese anschließend in den Kontext anderer kortikaler Repräsentationen zu bringen (Preston und Eichenbaum 2013). Der dorso-laterale präfrontale Kortex (DLPFC) dient dabei der Enkodierung von zusammenhängenden Informationen einerseits und andererseits derer kortikaler Organisation (Blumenfeld et al. 2011).

1.1.3 Physische Substrate der Gedächtnisbildung

Das physische Substrat des Gedächtnisses präsentiert das sogenannte Engramm bzw. die Gedächtnisspur (Josselyn et al. 2015). Lernen bzw. Enkodierung hinterlassen eine permanente physiologische Veränderung in einer kleinen Ansammlung von Nervenzellen. Diese physiologische Veränderung von Neuronen wird als Engramm in unserem Gedächtnis hinterlegt und je nach Anforderung wieder beim Retrieval abgerufen (Poo et al. 2016). Die Engramme erstrecken sich über große Zellensembles und bilden ein riesiges neuronales Netzwerk untereinander über den gesamten Kortex (Josselyn et al. 2015; Poo et al. 2016).

Für die Entstehung eines Engramms wird besonders die Stärkung und Neubildung von synaptischen Verbindungen als essentiell angesehen (Josselyn et al. 2015; Poo et al. 2016). Diese Eigenschaft wird als synaptische Plastizität bezeichnet (Martin et al. 2000). Die synaptische Plastizität beschreibt ein physiologisches Phänomen, bei dem es durch eine erhöhte neuronale Aktivität bzw. Reizung zu einer Modulation der synaptischen Effizienz kommt und die synaptische Übertragung verändert werden kann (Martin et al. 2000).

Die synaptische Plastizität stellt einen weit akzeptierten Erklärungsansatz für den grundlegenden Mechanismus bei Lernprozessen und der Gedächtnisbildung dar (Sprekeler

2017). Für die Modulation der synaptischen Plastizität scheinen verschiedene Prozesse verantwortlich zu sein. Dabei bietet der Mechanismus der Langzeitpotenzierung (LTP) bzw. Langzeitdepression (LTD) einen guten Erklärungsansatz für die Modulation von neuronalen Verbindungen (Martin et al. 2000). Bei der LTP führen wiederholte Reize an der Postsynapse in der Summe zu einer Verstärkung der synaptischen Verbindung, die kurzfristig und langfristig erhalten bleiben kann (Martin et al. 2000). Dabei kommt vor allem der Botenstoff Glutamat vor und die bekannteste Form ist N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor abhängig. Diese Prozesskaskade ist in vielen zerebralen Arealen zu beobachten. Der Gyrus dentatus und der Hippokampus sind die prominentesten Bereiche, die mit LTP in Verbindung gebracht werden. Die LTD entsteht ebenso durch wiederholte Reize, führt jedoch zu einer Reduktion der synaptischen Effizienz (Martin et al. 2000). Die LTP und die LTD gelten somit als zelluläres Korrelat für Lern und Erinnerungsprozesse (Bliss und Collingridge 1993).

Bei einem einzelnen Reiz an einer glutamatergen axondendritischen Synapse wird Glutamat an der Präsynapse freigesetzt und aktiviert ionotrope *α*-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)-Rezeptoren an der Postsynapse, wodurch der Natriumeinstrom eine Depolarisation erzeugt und es zu einem exzitatorischen postsynaptischen Potenzial (EPSP) kommt. Durch räumliche und/oder zeitliche Summation von ESPSPs kann es zu einem axonalen Aktionspotential, d. h. einer Weiterleitung des Signals an weiteren Nervenzellen, kommen. Erst bei wiederholter Reizung an der Synapse wird der ebenfalls an der Postsynapse befindliche ionotrope NMDA-Rezeptor freigegeben. Glutamat erzielt dabei durch eine Bindung an den NMDA-Rezeptor einen Einstrom von Kalzium. Der Kalziumeinstrom stößt eine Kaskade von biochemischen Prozessen und genomischen Veränderungen an, welche eine Effizienzsteigerung der einzelnen Rezeptoren, Proteinsyntheseprozesse an den Synapsen und eine Aktivierung ruhender Synapsen bezwecken (Silbernagel und Despopoulos 2007). Hierbei wurden bisher vor allem erregende Synapsen betrachtet. Die Plastizität von inhibitorischen Synapsen scheint eine bisher unterschätzte Rolle im neuronalen Netzwerk zu spielen und bedarf zukünftig mehr wissenschaftlicher Aufmerksamkeit (Sprekeler 2017).

Neben der Betrachtung der einzelnen Neurone und der einzelnen Synapse zwischen zwei Neurone, bedarf es zudem der Darstellung des gigantischen neuronalen Netzwerks. Die Neurone sind im zerebralen Kortex über unzählige Verbindungen miteinander verschaltet. Dabei konvergieren oder divergieren diese Verbindungen und ein Neuron kann mit unzähligen anderen Neuronen über viele Synapsen verknüpft sein. Diese Verbindungen befinden sich in einem sehr dynamischen neuronalen Netzwerk, welches sich aus inhibitorischen und exzitatorischen Neuronen zusammensetzt (Haider 2006). In diesem rekurrenten neuronalen Netzwerk erhalten kortikale Neurone dauerhaft Signale von

unterschiedlichsten anderen Nervenzellen. Diese Signale können dabei hemmend oder erregend sein. Das Gleichgewicht zwischen diesen inhibitorischen und exzitatorischen Einflüssen an den Synapsen scheint essentiell für adäquat funktionierende kortikale Prozesse zu sein (Haider 2006; Vogels et al. 2011). Beim Lernprozess wird diese exzitatorische-inhibitorische (E:I) Balance gestört (Froemke et al. 2007; Vogels et al. 2011). Die Plastizität von inhibitorischen Synapsen trägt zur Wiederherstellung von einer E:I Balance bei, indem inhibitorische Verbindungen zwischen Neuronengruppen verstärkt werden (Froemke et al. 2007; D'amour und Froemke 2015). Die Plastizität von inhibitorischen Synapsen, oft GABAerge Synapsen, scheint somit eine wichtige Rolle in Gedächtnisprozessen zu spielen (Froemke et al. 2007; Lim und Goldman 2013).

1.1.4 Neuronale Oszillationen

Dieses soeben erwähnte komplexe neuronale Netzwerk scheint durch rhythmische Signalschwankungen miteinander zu interagieren. Diese Signalschwankungen präsentieren vor allem eine rhythmische Interaktion von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen und werden als sogenannte Oszillationen bezeichnet (Fell und Axmacher 2011). Das Fundament unserer Kognition wird in dem Zusammenspiel von tausenden einzelner Neuronen widergespiegelt. Neurone kommunizieren per elektrische Signale untereinander und Neuronenverbände zeigen Verarbeitungsprozesse auf, indem sie elektromagnetische Felder über dem Kortex generieren (Cohen 2015).

Das Elektrodenenzephalogramm (EEG) kann die kollektiven Potenzialschwankungen von Neuronenpopulationen mittels Elektroden nicht invasiv in Nähe der Schädeldecke ableiten. Die Oszillationen unterscheiden sich in der Amplitude, Frequenz und Phase (Silbernagel und Despopoulos 2007). Die neuronalen Frequenzen alternieren vor allem im Delta- (1 – 4 Hz), Theta- (4 – 7 Hz), Alpha- (8 – 12 Hz), Beta- (13 – 30 Hz) und hochfrequentem Gamma-Band (30 – 100 Hz) (Silbernagel und Despopoulos 2007). Die Frequenz bezieht sich somit auf die Geschwindigkeit der Schwingungen (Cohen 2015). Dabei können Oszillationen mit verschiedenen Frequenzen zur gleichen Zeit im selben kortikalen Areal auftreten (Fell und Axmacher 2011), was auch als *frequency multiplexing* bezeichnet wird (Cohen 2015). Des Weiteren können sich die Phasen von unterschiedlichen Oszillationen synchronisieren (Fell und Axmacher 2011). Die Phase bezieht sich auf die Position einer Schwingung in der Oszillation und wird oft vereinfacht mit *trough* (engl. =Tiefe, Senke) und *peak* (engl. =Berg, Spitze) spezifiziert (Cohen 2015). Die Amplitude einer Oszillation, also die Stärke der Synchronisation zwischen Neuronenverbänden, kann sich verändern und ansteigen (*increase*) sowie abfallen (*decrease*) (Hanslmayr und Staudigl 2014). Dies gilt nicht nur für die Amplitude

einer Oszillation, sondern auch für die Frequenz. Diese Modulation einer Oszillation erlaubt, dass ein System flexibel ist und auf äußere Reize reagieren kann (Cohen 2015).

Es wird davon ausgegangen, dass neuronale Oszillationen bei kortikalen Verarbeitungsprozessen und der Vermittlung zellulärer Mechanismen sowie in der Koordination von Netzwerkaktivitäten im zentralen Nervensystem (ZNS) eine essentielle Rolle einnehmen (Düzel et al. 2010; Thut et al. 2012; Hanslmayr und Staudigl 2014). Vor diesem Hintergrund spielen Oszillationen eine Schlüsselrolle in Gedächtnisprozessen (Düzel et al. 2010).

In bisherigen Studien wurden Veränderungen im Theta-Band und Gamma-Band bei der Enkodierung von assoziativen Gedächtnisinhalten wie auch beim Arbeitsgedächtnis intensiv erforscht (Lisman und Jensen 2013). Eine Gammaband-Aktivität wird mit neokortikalen Netzwerkstrukturen assoziiert. Eine Thetaband-Aktivität wird in Verbindung mit der Interaktion zwischen Neokortex und MTL gebracht (Gruber et al. 2008). Mit funktionellen Magnetresonanztomographie(fMRT)-Messungen demonstrierten Sederberg et al. (2006), dass Gamma-Oszillationen im Bereich von 44 bis 64 Hz im Hippokampus, linken temporalen und frontalen Kortex mit erfolgreicher Enkodierung von verbalen Gedächtniseinträgen korrelieren. In diesem Kontext wird vom *subsequent memory effect* (SME) gesprochen. Ein positiver SME ist gegeben, wenn eine bestimmte aufgetretene Oszillation während der Enkodierung von einem Wort in einem bestimmten Hirnareal detektiert wird und sich die Person im späteren Recall-Test erfolgreich an dieses Wort erinnern kann (Sederberg et al. 2006). Folglich wurden positive Gamma-SMEs in den genannten Regionen bei der Enkodierung entdeckt (Sederberg et al. 2006). Bei der erfolgreichen episodischen Gedächtnisenkodierung wurde ebenso eine Absenkung der Theta-Amplitude (Guderian et al. 2009; Greenberg et al. 2015) festgestellt. In der Arbeitsgruppe von Sederberg et al. (2006) stellte man zudem einen Anstieg der Gamma-Amplitude in verschiedenen Hirnarealen bei Wortlernaufgaben fest.

Die Synchronisation von neuronalen Oszillationen in der gleichen Phase über benachbarte Hirnareale, besonders im Theta- und Gamma-Frequenzbereich, stellt einen grundlegenden Mechanismus für die Verarbeitung von Informationen dar. Die Kommunikation zwischen Hirnarealen, beispielsweise das Zusammenfügen von Informationen, wie Stimulus und Assoziationen, die in verschiedenen Subarealen abgespeichert sind, gelingt per synchronisierten Oszillationen (Fell und Axmacher 2011). Andererseits präsentiert die Synchronisation ein Substrat für neuronale Plastizität (Fell und Axmacher 2011). Die Phasen-Synchronisation von Oszillationen ist dabei mit LTP ähnlichen Prozessen assoziiert, v. a. im

Gamma-Band, und fördert somit neuronale Plastizität (Axmacher et al. 2006; Jutras und Buffalo 2010). Des Weiteren konnte die Phasen-Synchronisation in Humanstudien mit der Enkodierung von episodischen Gedächtnisinhalten in Verbindung gebracht werden (Weiss und Rappelsberger 2000; Summerfield und Mangels 2005).

Für das bessere Verständnis sollte erwähnt werden, dass es verschiedene Definitionen für die Synchronisation von Hirnoszillationen gibt (Hanslmayr et al. 2016). Wie bereits erwähnt präsentieren diese Synchronisationen Interaktionsphänomene zwischen Oszillationen im Sinne einer Koordination von Informationen zwischen lokalen neuronalen Verbänden (Canolty und Knight 2010; Lisman und Jensen 2013).

Das sogenannte *cross-frequency coupling* beschreibt ein weiteres Interaktionsphänomen zwischen zwei oder mehreren Oszillationen und spielt in zerebralen Verarbeitungsprozessen, besonders in der Interaktion zwischen Hirnarealen und dem Gedächtnis, eine wichtige Rolle (Tort et al. 2009; Canolty und Knight 2010; Lisman und Jensen 2013). In diesem Sinne kann das *cross-frequency coupling* ebenso als eine Form der Synchronisation angesehen werden (Hanslmayr et al. 2016).

Unter dem *cross-frequency coupling* werden verschieden Subtypen differenziert (Canolty und Knight 2010). Es wird vor allem zwischen dem *phase-phase cross-frequency coupling* und dem *phase-amplitude cross-frequency coupling* unterschieden (Fell und Axmacher 2011). Beim sog. *phase-amplitude cross-frequency coupling* (PAC) beeinflusst die Phase einer langsamen Schwingung (z. B. das Theta-Band) die Amplitude einer lokal begrenzten schnelleren Oszillation (z. B. das Gamma-Band). Dabei scheint die niederfrequente Oszillation mit externen sensorischen und motorischen sowie internen kognitiven Prozessen zu korrelieren. Die Kopplung von diesen langsameren Oszillationen, wie beim PAC, mit schnelleren Oszillationen bietet einen schnellen lokalen kognitiven Verarbeitungsmechanismus und einen Informationsaustausch über verschiedene kortikale Areale (Canolty und Knight 2010).

Das PAC wurde in verschiedenen Hirnarealen, wie dem Neokortex, dem Hippocampus und den Basalganglien beobachtet (Canolty und Knight 2010). Die Interaktion von kortikalen Strukturen und dem Hippocampus per Theta- und Gamma-Oszillationen ist besonders relevant für episodische Gedächtniskomponenten (Nyhus und Curran 2010). Bezüglich der Enkodierung von Gedächtnisinhalten gibt es derzeit noch keinen klaren gemeinsamen Konsens, wie das oszillatorische Korrelat zu der Gedächtnisformation aussehen soll. Dabei scheinen die Art der zu enkodierenden Informationen und das zu betrachtende Hirnareal ausschlaggebend für Variationen der Oszillationen zu sein (Lisman und Jensen 2013).

1.2 Effektmessung

Wie lassen sich Effekte transkranieller Hirnstimulationen überhaupt messen? In frühen humanexperimentellen Studien wurden vor allem phänomologische Effekte bei psychiatrischen Krankheitsbildern erforscht. In anderen Worten wurde untersucht, ob das Verfahren die Symptomatik eines Patienten beeinflusste (Priori 2003).

In heutigen Studien können einerseits die Effekte anhand von Verhaltensänderungen, z. B. Reaktionszeitverbesserung oder Performanzverbesserung, im Test gemessen werden und andererseits physiologische Veränderungen mittels apparativer Messverfahren detektiert werden.

Historisch gesehen stellt die transkranielle Magnetstimulation (TMS) die erste Methode zur genügenden Quantifizierung von transkranieller elektrischer Stimulation (tES) induzierten Erregbarkeitsänderungen dar, die mittels der Messung von motorisch evozierten Potenzialen (MEP) nachgewiesen werden können (Nitsche et al. 2002). Die fMRT hat weitere Möglichkeiten geschaffen, Effekte von transkraniellen Hirnstimulationen zu untersuchen (Antal et al. 2014).

Das EEG, welches elektrische Potenzialschwankungen misst, kann genutzt werden, um Effekte der tES zu messen. Beispielsweise können bei tAC-Applikationen frequenzabhängige Amplitudenveränderungen im EEG während und nach der Stimulation detektiert werden (Zachle et al. 2010; Neuling et al. 2013). Bei der Magnetresonanztomographie (MRS) handelt es sich um ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, welches Konzentrationsveränderungen von Neurotransmittern in definierten Kortexarealen messen kann (Stagg et al. 2009).

1.3 Die nicht invasive transkranielle Stromstimulation

Bei der transkraniellen Stromstimulation handelt es sich um einen Überbegriff von verschiedenen nicht invasiven Verfahren mit unterschiedlichen Stimulationstechniken, wie transkranielle Magnetstimulation (TMS = *transcranial magnetic stimulation*), den transkraniellen elektrischen Stimulationsverfahren (tES = *transcranial electrical stimulation*), zu denen die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS = *transcranial direct current stimulation*), transkranielle Wechselstromstimulation (tACS = *transcranial alternating current stimulation*) und die transkraniellen Rauschstimulation (tRNS = *transcranial random noise stimulation*) zu zählen sind. Bei einem weiteren Verfahren handelt es sich um die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS = *repetitive transcranial magnetic stimulation*).

Dieses Verfahren wird die Fähigkeit zugesprochen, zerebrale Aktivitäten modulieren zu können, wodurch sie im Bereich der Neurowissenschaften eine vielversprechende Technik für wissenschaftliche und therapeutische Zwecke darstellen (Huang et al. 2017). Im Folgenden wird vor allem auf die Gleichstromstimulation und Wechselstromstimulation eingegangen, da diese Verfahren in unserer Studie zum Einsatz kamen.

1.3.1 tDCS

1.3.1.1 Historie

In der Geschichte der transkraniellen Stimulation durchliefen das wissenschaftliche Interesse und die allgemeine Popularität dieser Methode gewisse Höhen und Tiefen.

Um in der Geschichte an den Anfang der Elektrotherapie zu gelangen, datieren wir 43 – 48 v. Chr., als der römische Arzt Scribonius Largus mit elektrischem Strom abgebenden Zitterrochen experimentierte. Er beobachtete, dass die Platzierung eines Zitterrochens auf dem Haupt eines Patienten zur Reduzierung von Kopfschmerzen führte (Priori 2003).

Die Entwicklung der Elektrophysiologie begann mit dem Zeitalter der Elektrizität im 18. Jahrhundert, als Wals, Galvani und Volta die Effekte von elektrischer Stimulation auf das Gehirn erforschten. Mit der Volta'sche Säule wurde eine erste suffiziente Stromquelle als Grundlage für elektrophysiologische Experimente eingeführt (Brunoni et al. 2012).

Die erste systematische klinische Verwendung von elektrischer Hirnstimulation ist zurückzuführen auf Giovanni Aldini, den Neffen des berühmten Anatom Luigi Galvani. Aldini schaffte es, mittels der Applikation von galvanischem Strom auf den Kopf, einen Patienten von einer Melancholie zu heilen und lancierte zum Pionier der Elektrotherapie (Parent 2004).

In den folgenden zwei Jahrhunderten fand die Galvanotherapie immer wieder Verwendung in der Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen (Zago et al. 2008). Aufgrund von kontroversen Ergebnissen in Studien verlor jedoch die Gleichstromstimulation in der Wissenschaft weiter an Relevanz (Stagg und Nitsche 2011). Letztlich mit der Entdeckung der elektrokonvulsiven Therapie (EKT) in den 30er Jahren rückte die Gleichstromstimulation in den Hintergrund des öffentlichen Interesses. Im Jahr 1933 führten als erstes Cerletti und Bini die EKT zur Behandlung von Psychosen und Depression ein (Bini 1995). Mit der neuen Therapieform konnten große Erfolge in der Therapie psychischer Erkrankungen erzielt werden, jedoch mit Erinnerungsstörungen als problematischer Nebenwirkung (Priori 2003; Uk ECT Review Group 2003; Gilula und Kirsch 2005).

In den 60er Jahren begann die Erforschung zerebraler Gleichstromstimulation in Tierexperimenten, wobei es sich um invasive experimentelle Studien an betäubten Tieren handelte, bei denen die Elektroden direkt am oder innerhalb der Dura platziert wurden. Hierbei wurden wissenschaftliche Grundlagen der Elektrophysiologie geschaffen (Creutzfeldt 1962; Bindman et al. 1964; Purpura und McMurtry 1965). In diesem Zuge begannen erste humanexperimentelle Studien über die Effekte leichter transkranieller Gleichstromstimulation (Redfearn et al. 1964; Baker 1970; Carney et al. 1970). Redfearn und Kollegen (1964) erforschten den Einsatz der Gleichstromstimulation bei neuropsychiatrischen Krankheitsbildern. Dabei sind Gemütszustandsverbesserungen bei Patienten mit schwerer Depression nach einer Stimulation beobachtet worden, wobei diese positiven Effekte bis zu einigen Tagen anhielten (Redfearn et al. 1964). Diese therapeutischen Effekte konnten in späteren Studien jedoch nicht bestätigt werden (Lolas 1977).

Erst zur Jahrhundertwende erfolgten letztendlich systematische Experimente am Probanden im Sinne der heutigen modernen nicht invasiven transkraniellen Gleichstromstimulation durch Nitsche und Paulus (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche und Paulus 2001). Es wurden reproduzierbare Stimulationsprotokolle entwickelt, Stimulationsparameter erprobt und festgelegt und die Gleichstromstimulation erlebte eine Renaissance (Brunoni et al. 2012; Guleyupoglu et al. 2013).

1.3.1.2 Aufbau und Funktionsweise

Bei der modernen tDCS werden auf dem Kopf des Patienten zwei oder mehr Elektroden installiert und ein leichter Gleichstrom zwischen 1 – 2 mA fließt durch das zentrale Nervensystem von der hier negativ geladenen Kathode zur positiv geladenen Anode. Der Strom wandert im metallischen Medium als Elektronen und setzt sich im biologischen Gewebe aus einem Ionenfluss zusammen (Nitsche und Paulus 2000). Gleichstrom ist in der Lage biologisches Gewebe zu polarisieren (Priori 2003).

Bei einem Neuron handelt es sich um eine elektrisch erregbare Zelle. Reize führen durch eine Depolarisation zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotenzials, was beim Überschreiten eines kritischen Potenzials (Schwellenpotenzial) zu einem Aktionspotenzial und konsekutiv zu einer Erregungsbildung und -weiterleitung in der Nervenzelle führen kann (Stagg et al. 2018).

Die Funktionsweise der tDCS besteht in einer Modulation solch eines Ruhemembranpotenzials, wodurch die Erregbarkeit der Zelle verändert wird. Die tDCS löst dabei nicht direkt Aktionspotenziale aus wie bei der TMS, sondern verschiebt durch eine

Polarisierung das neuronale Ruhemembranpotenzial, sodass im Falle einer Depolarisation die Schwelle zur spontanen neuronalen Entladungen herabgesetzt wird (Stagg et al. 2018). Diese direkte Modulation an der Zellmembran wird auch als akuter Effekt der Stimulation bezeichnet (Stagg et al. 2018). Die Modulation scheint auf verschiedenen Ebenen im Zerebrum stattzufinden. Die Membranpotenzialverschiebungen können in einzelnen Neuronen, Synapsen und auf Ebene neuronaler Netzwerke geschehen (Peterchev et al. 2012). Die bisweilen oft verwendete und erfolgsversprechende Elektrodenkonfiguration ist eine bizipolare Montage, z. B. wird eine Elektrode 5 x 7 cm über dem Motorkortex (M1) auf der Schädeloberfläche und die Referenzelektrode supraorbital auf der kontralateralen Seite installiert (Nitsche und Paulus 2000). Zwischen den Elektroden (Gummi oder Metall), die unter Zuhilfenahme eines Konduktionsmediums (Elektrodengel oder NaCl-Lösung) an der Kopfhaut befestigt sind, wird eine Gleichspannung per Stimulator erzeugt und ein elektrisches Feld gebildet. Das elektrische Feld ist abhängig von der Stromdichte, d. h. der Quotient aus Stromstärke und Elektrodengröße. In der erwähnten bizipolaren Elektrodenmontage von Nitsche und Paulus variierte die Stromdichte zwischen 0,029 und 0,08 mA/cm² bei einer Stromintensität von 1 mA und einer Elektrodengröße von 25 bis 30 cm² (Nitsche et al. 2008). Wie viel des applizierten Stroms letztendlich seine Wirkung zeigt, ist derzeit noch Gegenstand aktueller Forschungen. Eine pauschale Aussage über die Relation zwischen Stromparametern und Wirkeffekt zu treffen, ist derzeit noch schwierig, da v. a. die Variabilität zwischen Probanden, insbesondere die anatomischen Unterschiede, einen großen Einfluss auf die Wirkweisen haben. Die Dicke des Schädelknochens und die Dicke der Zerebrospinalflüssigkeitsschicht üben dabei einen großen Einfluss auf die letztlich entstehende elektrische Feldstärke aus (Laakso et al. 2015).

1.3.1.3 Stimulationsparameter

Im Folgenden sollen die grundlegenden Stimulationsparameter der tDCS erörtert werden.

1962 demonstrierten Creutzfeldt und Kollegen Effekte invasiver tDCS auf den Motor und visuellen Kortex bei Katzen. Mittels EEG konnte eine Steigerung von spontanen neuronalen Entladungen während der tDCS erstmals detektiert werden. Dabei verhielt sich das Ausmaß der Aktivierung der Neuronenpopulation direkt proportional zur applizierten Stromstärke von 300 μ A und 1000 μ A. Des Weiteren wurde demonstriert, dass die Erregbarkeitsmodulation von Neuronen polaritätsabhängig ist (Creutzfeldt 1962). Während einer kathodalen Stimulation kommt es zu einer Herabsetzung von spontanen neuronalen Entladungen im Sinne einer Hyperpolarisation, wohingegen eine anodale Stimulation durch depolarisierende

Effekte zu einer Steigerung führt. Dieser Effekt konnte in weiteren Tierexperimenten ebenso beobachtet werden (Creutzfeldt 1962; Bindman et al. 1964; Purpura und McMurtry 1965). Die Abhängigkeit der tDCS-Wirkung von der Stromstärke und der Polarität der Elektroden gilt heute als bewiesen und konnte nach den ersten Experimenten in den 60er Jahren bestätigt werden (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche und Paulus 2001; Antal et al. 2003; Nitsche et al. 2003b; Nitsche et al. 2008; Stagg und Nitsche 2011). Die auftretenden Potenzialverschiebungen im Kortex sind jedoch nicht homogen, sondern alternieren je nach verwendeten tDCS-Parametern (Nitsche et al. 2002).

Neben der Stromstärke und der Polarität der Elektrode sind die Lokalisation der Stimulationselektrode und der Referenzelektrode ausschlaggebend für das Ausmaß der neuronalen Ruhemembranverschiebung mittels tDCS (Nitsche und Paulus 2000; Brunoni et al. 2012). Neben dem klassischen bipolaren Modell wurde eine Vielzahl von Elektrodenpositionen untersucht und entwickelt. Die stimulierende Elektrode wird über dem gewünschten zu erregenden kortikalen Bereich positioniert. Die Referenzelektrode wird je nach Design beispielsweise einzeln auf das Vorderhaupt, die Reizelektrode mit mehreren Elektroden umkreisend (*Laplacian multielectrode montage / High-Definition (HD)-Montage*) oder extrazephal installiert (Antal et al. 2017). Bereits eine Verschiebung von 1 cm der Referenzelektrode kann zu einer signifikanten Veränderung des applizierten Stroms auf den Kortex führen (Bikson et al. 2018). Die Elektrodenpositionen werden meist nach dem internationalen 10-20-EEG-System ausgewählt (Brunoni et al. 2012).

Die Elektrodenposition und die Elektrodenpolarität sind ausschlaggebend für die Orientierung des entstehenden elektrischen Felds, welches wiederum die tDCS-Effekte beeinflussen kann (Nitsche et al. 2008). Ob ein Neuron oder eine Neuronenpopulation erregt wird bzw. gehemmt wird, hängt folglich mit der Ausrichtung des elektrischen Feldes zur Anordnung der Zellen zusammen. Dabei muss bereits differenziert werden, ob eine Neuronenpopulation oder ein einzelnes Neuron betrachtet wird (Stagg et al. 2018). Die Aussage, dass eine anodale Stimulation zu einer Depolarisation des neuronalen Gewebes führt und eine kathodale Stimulation zu einer Hyperpolarisation, ist in Ihren Grundzügen korrekt, jedoch stark vereinfacht (Bikson et al. 2004). Am einzelnen Neuron können Kompartimente depolarisieren und andere Bereiche am gleichen Neuron zur selben Zeit hyperpolarisieren (Bikson et al. 2004). Das Neuron setzt sich aus verschiedenen Kompartimenten zusammen, den apikalen und basalen Dendriten, dem Zellkörper (Soma) und dem Axon (Silbernagel und Despopoulos 2007). Für die einzelne Pyramidenzelle wurden dabei folgende Beobachtungen gemacht: Der Dendritenbaum der Pyramidenzelle liegt optimalerweise anatomisch im rechten Winkel zur Kortexoberfläche. Bei einer Stimulation mittels anodaler Elektrode kommt es zu

einem Stromfluss bzw. elektrischem Feld nach innen, welches zu einer Depolarisation des Zellkörpers und der basalen Dendriten und zu einer Hyperpolarisation der apikalen Dendriten führt. Würde man die Anode mit der Kathode auswechseln, dreht sich der Stromfluss und wandert in Richtung Kortex nach außen und es kommt zu einer umgekehrten Polarisation des einzelnen Neurons (Radman et al. 2009). Wenn das elektrische Feld parallel zur somatodendritischen Achse steht, wird eine maximale Depolarisation im Neuron erzeugt. Trifft das elektrische Feld perpendikular auf die neuronale Achse resultiert eine nicht signifikante Polarisierung (Bikson et al. 2004). Folglich scheinen die Geometrie und Lage des Neurons und die Ausrichtung des elektrischen Felds von äußerster Relevanz zu sein (Bikson et al. 2004). Nicht nur die Polarisation des Zellkörpers, sondern ebenso die Polarisation der Dendriten und Axone üben dabei einen Einfluss auf die Stimulationseffekte aus (Bikson et al. 2004).

Neben den bereits erwähnten Parametern spielt die Stimulationsdauer eine wichtige Rolle (Nitsche et al. 2002). Bereits 1964 mutmaßten Bindman und Kollegen nach Experimenten an betäubten Ratten, dass bei einer Applikation von invasivem Gleichstrom über eine Dauer von 5 – 30 min nach Beendigung der Stimulation Polarisierungs-Nacheffekte von über fünf Stunden nachzuweisen sind. Wie folglich bereits Bindman und Kollegen mutmaßten, konnten Nitsche und Paulus 2000 die Entdeckungen in Humanstudien bestätigen. Im Experiment wurde die oben erwähnte klassische bipolare Elektrodenkonfiguration verwendet mit der Stimulationselektrode über dem Motorkortexbereich repräsentativ für den rechten M. abductor minimi (Stromstärke 1 mA, Elektrodengröße 35 cm², Stimulationsdauer 2 – 13 min). Dieses Kortexareal wurde per TMS identifiziert (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche und Paulus 2001). Die TMS kann durch kortikal applizierte magnetische Impulse eine Depolarisation und folglich ein Aktionspotenzial in Motorneuronen auslösen, auch bezeichnet als MEP. Die MEP-Amplitude repräsentiert die kortikale Erregbarkeit der Motorneurone und die von der tDCS erzeugten Erregungsveränderungen können grob quantifiziert werden (Antal et al. 2003; Nitsche et al. 2012). Ebenso konnte die Beobachtung bestätigt werden, dass kontinuierlich applizierte tDCS eine Erregbarkeitszunahme nach anodaler Stimulation und eine Hemmung nach kathodaler Stimulation bewirkt (Nitsche und Paulus 2000). Nach einer tDC-Applikation von 5 bis 7 min wurde eine Erhöhung der MEP-Amplitude bis 5 min danach gemessen, wohingegen bei einer tDCS für 8 – 13 min diese Nacheffekte bis 20 – 90 min nach Beendigung der Stimulation persistierten (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche und Paulus 2001). Zusätzlich steuert neben der Stimulationsdauer auch die Intensität das Ausmaß der Nacheffekte. Wörtlich schreiben Nitsche et al. (2002): „*Dauer und Stärke der Nacheffekte sind dabei abhängig von Dauer und Intensität der tDCS*“. Des Weiteren scheinen wiederholte anodale

Stimulationseinheiten zu einem verstärkten Nacheffekt von bis zu mehrere Wochen führen zu können (Stagg et al. 2018). Trotz dieser Erkenntnisse, dass die Effektverstärkungen durch Intensitätserhöhungen und verlängerter Reizdauer vorgenommen werden können, darf nicht von einem linearen Verhältnis zwischen diesen Parametern und dem Wirkungseffekt ausgegangen werden. Eine Verdopplung der anodalen tDC-Stimulationsdauer von 13 auf 26 min im M1 führte beispielsweise zu einer Hemmung von biologischen Nacheffekten (Monte-Silva et al. 2013).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die tDCS zwei zeitlich verschiedene Effekte verursachen kann. Einerseits kommt es zu einem akuten Effekt durch eine Membranpolarisierung (Nitsche und Paulus 2000), andererseits können Nacheffekte entstehen, also langanhaltende physiologische kortikale Veränderungen (Liebetanz et al. 2002). Auf die physiologischen Grundlagen dieser langanhaltenden Effekte wird nun eingegangen.

1.3.1.4 Physiologie der Effekte

In diesem Abschnitt soll die Physiologie der Akut- und Nacheffekte durch tDCS auf zellulärer Ebene durchleuchtet werden.

In-vitro konnte nachgewiesen werden, dass bei der Stimulation im Neuron der intrazelluläre Kalziumspiegel steigt und sich der zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) -Spiegel über eine noradrenaline Vermittlung anhebt. Es resultiert eine Verschiebung des Ruhemembranpotenzials (Hattori et al. 1990; Moriwaki 1991; Islam et al. 1995). In pharmakologischen Studien konnte zusätzlich nachgewiesen werden, dass die Effekte während und nach einer anodalen tDCS auf den Motorkortex beim Menschen durch Gabe von Ionenkanalblockern (Natriumkanalblocker (Carbamazepin) und Kalziumkanalblocker (Flunarizine)) reduziert werden konnten. Carbamazepin stabilisiert das spannungsabhängige Membranpotenzial der Zelle, wodurch eine Depolarisierung mittels anodaler Polarisierung verhindert wird. Dies erhärtet den Erklärungsansatz von Purpura und McMurty's Tierexperimenten 1965, dass die akuten Effekte durch eine Membranpolarisierung im Neuron zustande kommen können und des Weiteren die Polarisierung eine Voraussetzung für Nacheffekte darstellt (Nitsche et al. 2003b).

Neben der Veränderung des Ruhemembranpotenzials spielt die Modifikation auf synaptischer Ebene eine wichtige Rolle für die Bildung von Nacheffekten (Brunoni et al. 2012). Die durch tDCS induzierten Nacheffekte scheinen den Prozessen der Langzeitpotenzierung und -depression zu ähneln (Nitsche et al. 2008). LTP und LTD stellen eine von mehreren wohl am häufigsten erforschten Ursachen für die Induktion von synaptischer Plastizität dar.

Diese Langzeitpotenzierungen scheinen dabei vom N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor abhängig zu sein (Bennett 2000; Malenka 2004). Pharmakologisch konnten tDCS-Nacheffekte mittels eines partiellen NMDA-Rezeptor-Agonisten (D-Cycloserine) verlängert werden. Gegensätzliche Wirkung wurde durch einen Antagonisten (Dextromethorphan) erzielt (Liebetanz et al. 2002; Nitsche et al. 2003; Nitsche et al. 2004). Zusätzlich nimmt man an, dass NMDA-Rezeptoren im Zusammenhang mit dem intrazellulären Kalziumionen-Spiegel stehen, der wie bereits erwähnt durch tDCS angehoben werden kann. Folglich scheint das Kalziumlevel einerseits bei der akuten Membranpolarisierung des Neuron relevant zu sein und andererseits spielt es auf einer höheren Ebene beim NMDA-Rezeptor eine wichtige Rolle in der Induktion neuroplastischer Prozesse (Bennett 2000; Nitsche et al. 2003b).

Die Annahme, dass diese neuroplastischen Vorgänge durch tDCS erzeugt werden könnten und somit die Basis für Nacheffekte darstellen, mutmaßte man schon nach frühen Tierexperimenten. Gartside (1968) gelang es das Auftreten von Nacheffekten nach anodaler Polarisation zu verhindern, wenn die Proteinsynthese gehemmt wird.

Des Weiteren scheinen verschiedene Transmittersysteme eine wichtige Rolle zu spielen bei der tDCS (Stagg et al. 2009). Der plastische Effekt wird von exzitatorischen glutamatergen und inhibitorischen GABAergen Neuronen vermittelt (Stagg et al. 2009). Mithilfe von Magnetresonanztomographie (MRS) demonstrierte man, dass anodale und kathodale tDCS eine Reduktion des Neurotransmitters GABA verursachen. Kathodal-tDCS führt dabei ebenso zu einer Reduktion des Neurotransmitters Glutamat (Stagg et al. 2009). Desweiteren konnte unterhalb der Stimulationselektrode in einer Studie mittels Protonen-Resonanz-Spektroskopie eine signifikante Steigerung von Glutamat nach einer tDC-Stimulation beobachtet werden (Clark et al. 2011).

Es sei erwähnt, dass weitere Neurotransmitter und Neuromodulatoren im wissenschaftlichen Fokus liegen, um die Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation, als Verfahren zur Induktion und Modulation von neuroplastischen Vorgängen im menschlichen Gehirn, besser zu durchleuchten (Stagg et al. 2009). Die durch tDCS verursachte Steigerung der zerebralen metabolischen Aktivität wird als eine der Ursachen für die Modulation von kognitiven Prozessen und Erinnerungsleistungen diskutiert (Clark et al. 2011). Für einen tieferen Einblick verweise ich gerne auf das Review von Stagg et. al (2018).

1.3.1.5 Im Zusammenhang mit dem Gedächtnis

In Studien konnte bisher gezeigt werden, dass tDCS das Potential besitzt, Effekte auf höhere kognitive Funktionen auszuüben (Westwood und Romani 2017; Galli et al. 2019). Bei den

Erklärungen der physiologischen Effekte der Stimulation ist man auf zellulärer Ebene bereits avanciert. Hierbei konnten besonders physiologische Zusammenhänge der Stimulation am Motorkortex erkannt werden (Stagg et al. 2018). Die Wirkweise der transkraniellen Stromstimulation auf das Gedächtnis und die diesbezüglich zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen sind jedoch bisher nicht gut verstanden (Stagg et al. 2018).

Zusammenfassend scheinen die durch tDCS erzeugten Nacheffekte Kalziumionen- und NMDA-Rezeptor-Abhängig zu sein (Islam et al. 1995) und dem Mechanismus von LTP und LTD zu ähneln (Malenka 2004). Wie in Abschnitt 1.3.1.4 dargelegt gelten LTD und LTP schon lange als das zelluläre Korrelat für Lern- und Erinnerungsprozesse (Bliss und Collingridge 1993), indem diese Mechanismen in der Ausbildung von synaptischer Plastizität eine essentielle Rolle einnehmen (Huang et al. 2017). Folglich bildet eine aktivitätsabhängige synaptische Plastizität eine Grundvoraussetzung für die Abspeicherung von Informationen bzw. zur Bildung oder Unterstützung eines Engramms (Martin et al. 2000).

Bisher konzentrierten sich viele neurophysiologische Studien auf das Arbeitsgedächtnis und es konnten Leistungsverbesserungen mittels Verwendung von tDCS nachgewiesen werden (Fregni et al. 2005; Ohn et al. 2007; Ferrucci et al. 2008; Andrews et al. 2011; Hill et al. 2016). In dieser Arbeit liegt der Fokus auf dem Einfluss nicht invasiver transkranieller Stromstimulation auf das assoziative deklarative Gedächtnis. Das Erlernen von Wortpaaren zählt beispielsweise zu dieser Gedächtnisleistung (Coffman et al. 2014).

In einer groß angelegten Meta-Analyse von fMRT-Studien von Kim (2011) wurde der präfrontale Kortex als primärer Ort der Enkodierung von verbalem Material identifiziert. Dabei überwiegte eine links-hemisphärische Aktivität bei diesem Prozess. In einigen Studien konnte bereits demonstriert werden, dass tDCS deklarative Gedächtnisleistungen über dem linken DLPFC während der Enkodierung (Javadi und Walsh 2012; Manenti et al. 2012) und dem Retrieval (Gray et al. 2015; Manenti et al. 2017a) verbessern konnte. Auch in anderen nicht invasiven Stimulationsverfahren scheint der linke DLPFC in Lernprozesse mit verbalem Inhalt bei der Enkodierung und dem Retrieval involviert zu sein. Für einen detaillierten Einblick wird auf das Review von Manenti et al. (2012) verwiesen. Sandrini et al. (2003) wiesen nach, dass die Applikation von Anodal-tDCS über dem linken DLPFC während der Enkodierung zu Leistungsverbesserungen in Wort-Paar-Lernaufgaben führen kann.

Um zurück auf die physiologischen Mechanismen der Stimulation zu kommen, scheint tDCS die lokale zerebrale GABA-Konzentration zu hemmen und die Glutamat-Konzentration zu erhöhen, was ebenso mit der Bildung von LTP korreliert (Stagg et al. 2009; Clark et al. 2011). Die Balance von exzitatorischen und inhibitorischen Einflüssen in neuronalen Schaltkreisen

ist grundlegend für kognitive Prozesse (Haider 2006; Froemke et al. 2007; D'amour und Froemke 2015). In einer Studie von Barron et al. (2016) wurde gezeigt, dass assoziative Gedächtnisinhalte in einer Art E:I Balance in Neuronengruppen abgespeichert sind und dass mittels einer Anodal-tDCS induzierten lokalen GABA-Reduktion eine Leistungsverbesserung bei einem Rekognitionstest erreicht werden konnte.

Weiterführend konnte *in-vitro* am M1 demonstriert werden, dass Anodal-tDCS den Wachstumsfaktor *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) modulieren kann und man vermutet, dass eine Erhöhung der Sekretion von kortikalen BDNF in das Plasma zu einer LTP ähnlichen synaptischen Effizienzsteigerung führt (Fritsch et al. 2010). Vor diesem Hintergrund wird dem Polymorphismus des BDNF-Gens eine wichtige Rolle zugesprochen. Je nach Variation des BDNF-Gens im Individuum, scheint eine nicht invasive transkranielle Stimulation unterschiedliche Nacheffekte zu erzeugen, weshalb man mutmaßt, dass die BDNF-Gen-Variation ebenso das Ausmaß des Lernens und des Weiteren den zerebralen Regenerationsprozess nach Hirnschäden beeinflussen könnte (Cheeran et al. 2008).

Zudem soll erwähnt sein, dass im Rahmen der tES-Anwendung in Studien eine Stromapplikation typischerweise während einer Aufgabe (online) oder vor der Aufgabe (offline) erfolgen kann (Fertonani und Miniussi 2017). Diese Begriffe sind notwendig, um einige Aspekte in der Diskussion nachvollziehen zu können.

1.3.2 tACS

Die transkranielle Wechselstromstimulation zählt ebenso zu den elektrischen Stimulationsverfahren. Wie im Namen schon erwähnt, besteht der grundlegende Unterschied zur tDCS darin, dass ein Wechselstrom zwischen den Elektroden fließt und nicht ein konstanter Stromfluss wie bei der tDCS appliziert wird. Es scheint ein Verfahren zu sein, was in der Lage ist funktionelle und strukturelle zerebrale Netzwerke frequenzspezifisch zu modulieren (Herrmann et al. 2013; Miniussi et al. 2013; Antal und Herrmann 2016).

1.3.2.1 Aufbau und Funktionsweise

Mittels tACS wird ein externer sinusförmiger oszillierender elektrischer Fluss appliziert, der mit spontanen hirneigenen Oszillationen interagieren kann und somit die kortikale Erregbarkeit und Aktivität zu beeinflussen scheint (Antal und Paulus 2013; Herrmann et al. 2013). Im Gegensatz zur tDCS kommt es im EEG-Frequenzbereich (0,1 – 80 Hz) nicht zu einer Polarisierung von Neuronen, sondern tACS wirkt über Resonanz und Interferenz mit neuronalen Schaltkreisen. Dieses Phänomen wird auch als Entrainment bezeichnet. Beim

Entrainment kommt es zu einer Phasenangleichung zwischen den extern angelegten Oszillationen per tACS und den kortikalen Rhythmen. Bei dieser Synchronisation scheint die externe Stimulation die hirneigene Oszillation in der applizierten Frequenz zu verstärken (Zaehle et al. 2010; Antal und Paulus 2012; Herrmann et al. 2013).

Der grundlegende Aufbau ist gleich zu dem der tDCS. Es werden mindestens zwei Elektroden, Anode und Kathode, ein Konduktionsmedium sowie ein Stimulator benötigt (Antal et al. 2017). Das Konzept der Stimulation unterscheidet sich im Vergleich zur tDCS (Antal und Herrmann 2016). Da ein Wechselstrom angewendet wird, wechselt die Polarität der Elektroden ständig, weshalb nicht zwischen anodaler und kathodaler Stimulation unterschieden werden kann. Während einer tACS-Oszillation fungiert in der ersten Zyklushälfte eine Elektrode als Anode und die andere als Kathode. In der zweiten Zyklushälfte wechselt die Polarität der Elektroden entgegengesetzt (Antal und Herrmann 2016).

1.3.2.2 Stimulationsparameter und Effekte

Die Parametereinstellung für die Stimulation ist ähnlich wie bei der tDCS. Die Elektrodenpositionierung und das Verhältnis vom Stromfluss zu der Geometrie der Neurone sowie die Stromintensität beeinflusst ebenso die Wirkung der Stimulation (siehe Kapitel 1.3.1.3) (Herrmann et al. 2013). Es ist derzeit noch unklar, ob die Dauer der Stimulation, die Induktion von Nacheffekten beeinflusst (Nitsche und Paulus 2000; Antal und Paulus 2013). Zusätzlich sind zu den erwähnten Einstellungsparametern weitere Parameter, wie Frequenz, Amplitude und die Stimulationsphase zu nennen (Antal und Paulus 2013).

Es können bei der tACS verschiedenste Frequenzen eingestellt werden. Im Bereich der EEG-Frequenzen (0,1 – 80 Hz) scheint die Stimulation per Entrainment, der Phasenkopplung zwischen externen artifiziellen und hirneigenen Oszillationen, zu funktionieren (Antal und Paulus 2013). Die tACS, appliziert für 10 min im individuellen Alpha-Frequenzbereich (8 – 12 Hz), verstärkte die Alpha-EEG-Amplitude, weshalb postuliert wird, dass tACS hirneigene Oszillationen moduliert (Zaehle et al. 2010). Auf dieser Studie aufbauend konnte festgestellt werden, dass die verstärkte Alfaband-Amplitude bis zu 30 min per EEG nach der Stimulation nachgewiesen werden konnte und somit Nacheffekte aufgetreten sein müssen (Neuling et al. 2013).

Laczó et al. (2012) demonstrierten, dass eine Stimulation im hohen Gammabereich (80 Hz) über dem primären visuellen Kortex zu Kontrastwahrnehmungsverbesserungen führen kann.

Erfolgte Stimulationen im 40 und 80 Hz Bereich führten jedoch zu keiner Verbesserung (Laczó et al. 2012).

Mittels einer siebenminütigen tAC-Applikation über dem M1 im Bereich von 10 Hz konnten Reaktionszeiten beim impliziten motorischen Lernen beschleunigt werden, wobei bei dieser Konstellation MEPs im TDM inhibiert wurden (Antal et al. 2008). Frequenzen im Bereich über 140 Hz werden als Ripple-Frequenzen bezeichnet (Antal und Paulus 2013). In einer weiteren Studie konnte eine kortikale Erregungserhöhung am M1 mittels zehnmütiger 140-Hz-tACS per MEPs gemessen werden, was jedoch nicht das implizite Lernen verbessern konnte (Moliadze et al. 2010). Daraus könnte man schließen, dass eine Korrelation zwischen impliziten motorischen Lernen und MEP nach tACS nicht notwendigerweise vorliegen muss (Antal und Paulus 2013). Die tACS im hohen Ripple-Frequenz-Bereich und niedrigen kHz-Bereich (1 – 5 kHz) scheinen einen ähnlichen Funktionsmechanismus wie tDCS aufzuweisen, indem die Erregbarkeit von Kompartimenten im Neuron moduliert wird (Antal und Paulus 2013).

Eine tAC-Applikation mit 140 Hz und niedriger Intensität von 0,2 mA am M1 inhibierte die kortikale Erregbarkeit, welche per MEPs gemessen wurde. Dahingegen steigerte eine hohe Intensität von 1 mA die kortikale Erregbarkeit (Moliadze et al. 2012). Desweiteren gelten ähnliche Prinzipien wie bei der tDCS (Antal et al. 2017).

Wie bereits erwähnt, bezieht sich die Phase auf die Position einer Schwingung in der Oszillation und wird vereinfacht mit Tal und Spitze spezifiziert (Cohen 2015). Je nach aufgabenspezifischen hirneigenen Oszillationen kann eine externe Stimulation auf die endogene Phase angepasst werden (Antal und Paulus 2013). Eine synchrone Stimulation besteht, wenn die extern applizierte tACS zur gleichen hirneigenen Phase der Oszillation vorgenommen wird. Dahingegen liegt eine asynchrone Stimulation vor, wenn die externen und internen Phasen nicht deckungsgleich sind. Die Abstimmung der Phasen hat einen enormen Einfluss auf die Stimulationseffekte (Aleksichuk et al. 2017). Wie im Kapitel 1.1.4 beschrieben, scheinen Synchronisationsprozesse zwischen verschiedenen Oszillationen im Kortex von enormer Wichtigkeit für kognitive Prozesse zu sein (Fell und Axmacher 2011). Daraus leitet sich ab, dass eine exakte Anpassung zwischen tACS und dem vorliegenden aufgabenspezifischen kognitiven Prozess erfolgen muss (Thut et al. 2011).

Es sollte bedacht werden, dass kognitive Prozesse ihren eigenen spezifischen Rhythmus besitzen, die vom Untersucher zuerst identifiziert werden müssen, um die rhythmische Aktivität im Gehirn modifizieren zu können. Dabei müssen die Amplitude, Frequenz und die

Phase der Hirnoszillation bestimmt und dementsprechend mit den eigenen Stimulationsparametern abgeglichen werden (Antal und Herrmann 2016).

1.3.2.3 tACS und das Gedächtnis

Wie bereits in diesem Kapitel erörtert, ermöglicht tACS mittels Entrainment eine Phasengleichung zwischen den extern angelegten Oszillationen und den hirneigenen endogenen Rhythmen, welche folglich zu einer frequenzspezifischen Amplitudenverstärkung der hirneigenen Oszillation führen kann (Herrmann et al. 2013).

Die tACS ist ein Verfahren, welches genutzt werden kann um beobachtete physiologische Prozesse bei der Gedächtnisbildung zu imitieren bzw. künstlich zu initiieren. Im Zuge der Formation von episodischen Gedächtnisinhalten synchronisieren neuronale Zellverbände verschiedene Hirnareale. Wenn nun eine bestimmte Frequenz mit einem zerebralen Informationsverarbeitungsprozess in Verbindung gebracht werden kann, versucht man bei ähnlicher Frequenz eine Wechselstromstimulation vorzunehmen, um ein Entrainment der exogenen und endogenen Wellen zu erzeugen, wodurch der hirneigene Prozess imitiert werden könnte. Diese Stimulation kann nun mit einem Test, der für den zerebralen Verarbeitungsprozess spezifisch ist, gekoppelt werden (Thut et al. 2011). In unserem Fall verbindet man das Stimulationsverfahren mit einer Wortpaar-Assoziations-Aufgabe, um die vorliegenden Prozesse im episodischen Gedächtnis zu untersuchen. Dabei kann genau eingestellt werden, zu welchem Zeitpunkt bzw. in welcher Phase der hirneigenen Oszillation, in welcher Frequenz und in welcher Stärke eine externe Stimulation appliziert werden soll (Helfrich et al. 2016).

Wie in Kapitel 1.1.4. erklärt, stellt das PAC ein zerebrales Phänomen dar, welches in der Formation von Gedächtnisinhalten beobachtet wurde. Im Bereich des Arbeitsgedächtnisses konnten bereits Leistungsverbesserungen mithilfe von tACS-PAC erzielt werden (Polanía et al. 2012; Vosskuhl et al. 2015; Alekseichuk et al. 2016). In einer Studie von Ivan Alekseichuk et al. (2016) konnte nachgewiesen werden, dass eine tACS bei Probanden zu Leistungsverbesserungen im räumlichen Arbeitszeitgedächtnis führen konnte. In dieser Studie wurde ein *two back visual spatial match to sample test* zur Erfassung von Komponenten des Arbeitszeitgedächtnisses verwendet. Die Probanden unterzogen sich mehreren tACS-Stimulationsverfahren, u. a. der PAC-Stimulation, am linken präfrontalen Kortex. Eine Performanzverbesserung in dem Test konnte lediglich bei einer *Theta-Gamma-Cross-Frequency*-Stimulation erzielt werden. In dem angewandten Verfahren wurde jedoch nicht nur in einem einzelnen Frequenzbereich stimuliert, sondern im Theta- und im Gamma-Bereich. Dabei erfolgte einerseits mittels tACS eine kontinuierliche Stimulation im Thetaband-Bereich

(6 Hz) und andererseits wurden je nach Bedingung ein Gamma-Burst von verschiedenen Frequenzen, als Co-Stimulation, in die Spitze oder das Tal der Theta-Welle appliziert. Nur wenn der Gamma-Burst (80 – 100 Hz) in die Spitze der Theta-Welle eintraf und nicht in das Tal der Theta-Welle, konnten Performanzverbesserungen ausfindig gemacht werden (Alekseichuk et al. 2016). Die Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass die Phasen der Theta-Welle, also die Spitze oder das Tal, die Induktion von LTPs regulieren (Hasselmo 2005).

Wie im Kapitel 1.1.4. erläutert, spielen diese *Cross-Frequency-Coupling*-Prozesse, neben dem Arbeitszeitgedächtnis, des Gleichen in der Enkodierung von episodischen Gedächtnisinhalten eine wichtige Rolle (Nyhus und Curran 2010; Heusser et al. 2016). Zudem scheint die Enkodierung von verbale Lerninhalte mit einer hohen Gamma-Frequenz assoziiert zu sein (Sederberg et al. 2006; Sederberg et al. 2007). Dies nahmen wir uns als Ansatz und versuchten in unserer Studie mittels der Applikation von PAC-tACS einen Einfluss auf assoziative Gedächtnisinhalte zu nehmen.

1.4 Computational modelling und HD

Heutzutage existieren moderne computergestützte Berechnungsmethoden (*Computational Modelling*) für tES, welche die Stärke und Dichte elektrischer Felder und den elektrischen Fluss im Kopfmodell bestimmen, orten und simulieren können (Peterchev et al. 2012). Die Berechnung der Stromdichteverteilung anhand dieser anatomischen Rekonstruktion kann hilfreich sein tE-Applikationen besser planen zu können und Sicherheitsrisiken zu minimieren (Antal et al. 2017).

In vorangegangenen Studien konnte mittels *Computational Modelling* gezeigt werden, dass sich bei einer Stimulation mit konventioneller bipolarer Elektrodenmontage der Stromfluss diffus und ungezielt über Kortexareale verteilt. Die High-Definition 4 x 1 Elektrodenmontage (*Laplacian multielectrode montage*), bei der 4 Referenzelektroden mit kleinen rundförmigen Patches an der Kopfhaut befestigt werden und diese kreisförmig eine fünfte Aktivelektrode umgeben, erzielte nach den Berechnungen eine präzisere Stimulation. Somit bietet diese *Laplacian multielectrode montage* die Möglichkeit, Kortexareale direkt unter der Aktivelektrode zu stimulieren (Datta et al. 2009; Saturnino et al. 2015). Diese Montage konnte dabei über verschiedene Kortexareale suffizient in Studien eingesetzt werden, wie am M1 (Kuo et al. 2013) und ebenso über dem DLPFC (Chua und Ahmed 2016; Hill 2017).

1.5 Sicherheitsaspekte

Sicherheitsaspekte bei der Benutzung schwacher transkranieller Hirnstimulation sollten stets höchste Priorität erhalten. Antal und Kollegen veröffentlichten 2017 ein Review, worin eine Vielzahl an Daten von über 18000 Sitzungen zu tDCS-Studien gesammelt und zusammengefasst werden. Danach konnten keine ernsthaften gesundheitsschädigenden Ereignisse bei Stimulationssitzungen mit gesunden Probanden, neurologischen und psychiatrischen Patienten dokumentiert werden (Antal et al. 2017). Um die Sicherheit zu gewährleisten, ist die Auswahl der Stimulationsparameter essentiell. Die Sicherheit für konventionelle transkranielle elektrische Stimulation ist gewährleistet bei einer Stromstärke von < 4 mA und einer max. Stimulationsdauer von 60 min (Antal et al. 2017). Im Tierexperiment an Ratten mit einer epikranialen Elektrodenpositionierung wurde festgestellt, dass Hirnschäden bei einer Stromdichte von über 1429 mA/cm² während einer Dauer von mehr als 10 min auftraten. Diese Studie kann nicht direkt auf humanexperimentelle Protokolle übertragen werden, bietet jedoch eine Orientierung für weitere Studien (Liebetanz et al. 2009). In einem Review von Bikson et al. (2016) werden Daten von 33000 Sitzung und über 1000 Probanden zusammengefasst, welche wiederholt tDCS appliziert bekamen. Danach konnten bei Einhaltung der Standard-tDCS-Protokolle (<40 min, <4 mA, $<7,2$ C) ebenso keine irreversiblen Hirnschäden dokumentiert werden (Bikson et al. 2016). An möglichen Begleiterscheinungen der tDCS sind Hautirritationen, leichtes Jucken, gerötete Haut unter den Elektroden, seltener Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit zu nennen (Poreisz et al. 2007). Dies kann in unserem Experiment bestätigt werden. Dabei wurde gelegentlich von einem „Kribbeln und Jucken“ berichtet und leichte kurzanhaltende Hautrötungen konnten unter den Elektroden nach der Stimulation festgestellt werden.

Methoden um Hirnschäden in Studien zu evaluieren sind beispielsweise MRI, EEG, neuropsychologische Tests und die Messung von der Neuronen-Spezifische-Enolase (NSE) im Serum (Antal et al. 2017). Die NSE ist ein sensitiver Marker für den Untergang von Nervengewebe (Steinhoff et al. 1999). Des Weiteren können *Computational-Modelling*-Programme dabei helfen, die Auswirkungen vom applizierten Stromfluss auf Hirnareale eines Individuums zu berechnen und vorherzusehen. Dabei muss die Parametereinstellung, Elektrodenmontage und die individuellen Besonderheiten eines Patienten mit einkalkuliert werden, wodurch eine genauere Abschätzung einer maximal applizierten Stromdichte und des elektrischen Feldes in einem gewissen Hirnareal vorgenommen werden kann (Peterchev et al. 2012; Antal et al. 2017).

Zusammenfassend betrachtend stellt die tES ein sicheres und schmerzloses Hirnstimulationsverfahren dar (Stagg und Nitsche 2011). In Studien sollten lediglich gesunde Probanden partizipieren, welche die gegebenen Ausschlusskriterien nicht erfüllen (Antal et al. 2017) und ausführlich über Risiken und Nebenwirkungen vor Studienbeginn aufgeklärt wurden. Ebenso sollte sich im Vorfeld jeder Teilnehmer einer ärztlichen Untersuchung unterziehen (Nitsche et al. 2008).

Die Sicherheitsstandards konnten vor allem in Protokollen mit gesunden Erwachsenen verifiziert werden. Über Langzeiteffekte und Sicherheitsfragen bei Stimulationsprotokollen mit Kindern oder Älteren ist jedoch noch wenig bekannt. Weitere Studien sollten zu Sicherheitsaspekten bei Stimulationsparametern in verschiedenen Patientengruppen folgen (Antal et al. 2017).

Die Wahrnehmung der stimulierenden Elektroden scheint bei tACS weniger stark zu sein, als bei tDCS. Hautirritationen und Lichterscheinungen treten am häufigsten im Frequenzbereich von 10 bis 30 Hz auf. Bisher konnten keine pathologischen Veränderungen im EEG gefunden werden. Ebenso konnte kein NSE-Level-Anstieg nach einer tAC-Applikation von 5 kHz und 1 mA für 10 min festgestellt werden (Antal et al. 2017).

Über die dargestellten Gesichtspunkte hinaus wird auf das Review von Antal et al. (2017) verwiesen.

1.6 Klinische Anwendung

Die Anwendung der nicht invasiven transkraniellen Hirnstimulation ist heutzutage sehr vielseitig. Neben wissenschaftlichen Anwendungen spielt tES als therapeutisches Mittel im klinischen Bereich eine immer wichtigere Rolle (Polanía et al. 2018). In diesem Abschnitt soll ein kurzer Überblick über die verschiedenen klinischen Anwendungsbereiche von tES geboten werden.

Nach der Studie von Nitsche und Paulus 2000, in der demonstriert wurde, dass tDCS polaritätsabhängige und anhaltende zerebrale Erregbarkeitsveränderungen erzeugen kann und reproduzierbaren Stimulationsprotokollen entwickelt wurden, folgten erstmals wissenschaftlich fundierte klinische Pilotstudien (Guleyupoglu et al. 2013). Heutzutage geht man davon aus, dass sich pathologische neuroplastische Veränderungsprozesse bei vielen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern im Menschen abspielen (Kuo et al. 2014), weshalb tES, ein Verfahren mit dem Potential neuroplastische Vorgänge zu induzieren und zu modifizieren, eine vielversprechende Therapieoption darstellt.

Wie in der Einführung in diesem Kapitel bereits erwähnt, liegt der Fokus dieser Arbeit darauf, den Einfluss von tES auf das episodische Langzeitgedächtnis zu untersuchen.

Das episodische Gedächtnis scheint besonders im natürlichen Alterungsprozess und bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, beeinträchtigt zu werden (Galli et al. 2019). Alzheimerpatienten weisen Veränderungen im EEG auf, die mit einer Reduktion der Alpha-Bande einhergehen und gleichzeitig mit der Stärke des kognitiven Defizits korrelieren. Ein Entrainment mittels tACS und beispielsweise einer Erhöhung der Alpha-Bande könnten ein vielversprechende Therapiemöglichkeit zur Behandlung dieser Alzheimerpatienten darstellen (Uhlhaas und Singer 2006).

Unnormale oszillierende kortikale Aktivitäten werden ebenso in Verbindung gebracht mit psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen (Herrmann und Demiralp 2005; Uhlhaas und Singer 2006). Bei Parkinsonpatienten konnte durch tACS die Stärke des Tremors halbiert werden (Brittain et al. 2013).

Boggio et al. (2012) demonstrierten bei einem kleinen Kollektiv, dass eine tDC-Applikation in fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit der Stimulationselektrode über dem temporalen Kortex zu einer Verbesserung in einem visuellen Gedächtnisrekognitionstest bei Alzheimer-Patienten führte.

Die transkranielle Stimulation scheint ebenso ein effektives Verfahren zur Behandlung von zentralen Schmerzen zu sein. Zentraler Schmerz definiert sich als eine Schädigung oder Dysfunktion des ZNS (Zaghi et al. 2010). Es gibt verschiedene zerebrale Netzwerke der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung, wobei der Tractus Spinothalamicus, laterale Thalamus, das somatosensorische Areal und das Areal um den posterioren Kortex-Insularis die Hauptareale der Schmerzverarbeitung repräsentieren (Kuo et al. 2014). Der primäre Motorkortex und der dorsolaterale präfrontale Kortex stellen die meist verwendeten Stimulationsareale in der Schmerztherapie dar (Kuo et al. 2014). Die Anwendung von Anodal-tDCS, appliziert über fünf aufeinanderfolgenden Tagen über dem primären Motorkortex, reduziert langanhaltend die Schmerzwahrnehmung bei chronischen Schmerzpatienten (Antal et al. 2010).

Offenbar scheint die Kombination von Stimulationsverfahren die Effektivität der Schmerzbehandlung zu steigern (Kuo et al. 2014). Die Vereinigung von tDCS mit der *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS), eine Methode um periphere Nerven zu stimulieren, schien eine stärkere Schmerzreduktion bei neuropathischen Schmerzpatienten herbeizuführen als die Sham-Kontrolle und als tDCS alleine (Boggio et al. 2009).

Die Anwendungsbereiche von tDCS reichen in der Schmerztherapie von chronischen Schmerzen, Migräne, Rückenmarksschädigung, Fibromyalgie bis hin zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen (Kuo et al. 2014).

Im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen wurde bisher die Behandlung von Depression mittels tDCS in den meisten Studien, beginnend in den 60iger Jahren, erforscht (Kuo et al. 2014). Neben der primären pharmakologischen Therapie spielt die tDCS neben anderen Stimulationsformen besonders bei stark ausgeprägten und therapieresistenten Erscheinungsformen der Depression eine wichtige Rolle (Kuo et al. 2014). Die elektrokonvulsive Therapie, führend in diesem Gebiet, die Vagus Stimulation oder die tiefe Hirnstimulation, bieten ebenso vielversprechende Therapiemöglichkeiten (Nitsche et al. 2009). Als Ursachen für das Auftreten einer Depression werden eine linkshemisphärische Hypoaktivität und rechtshemisphärische Hyperaktivität, neben dysfunktionalen zerebralen Plastizitätsvorgängen, diskutiert (Kuo et al. 2014). Ein Stimulationsverfahren sollte somit einer Erregbarkeitssteigerung im linken DLPFC induzieren bzw. im rechten DLPFC in eine Erregbarkeitsminderung resultieren sowie einen Einfluss auf die lokalen Plastizitätsprozesse nehmen (Nitsche et al. 2009; Kuo et al. 2014). Der symptomlindernde Effekt von tDCS bei Patienten mit Depression scheint dabei besonders bei der Stimulation am präfrontalen Kortex aufzutreten (Boggio et al. 2008; Rigonatti et al. 2008; Nitsche et al. 2009; Valiengo et al. 2013).

In einer groß angelegten Studie von Valiengo et al. (2013) wurden 120 Probanden rekrutiert, die an einer unipolaren Depression erkrankt waren (Valiengo et al. 2013). Nach der ersten Phase erhielten letztendlich 42 Patienten eine Real-tDCS mittels einer bilateralen Montage, Stimulationsort am linken DLPFC, 2 mA Stimulationsintensität für 30 min/Tag für zehn Tage. In der nächsten Phase wurde die tDCS einmal pro Woche für 3 Monate wiederholt. In dieser Studie wurden die Effekte von tDCS im Vergleich zum Placebo, Sertralin im Vergleich zu Sham-tDCS und Real-tDCS mit Sertralin zusammen getestet. Bereits die alleinige tDCS bewirkte signifikante positive Effekte, gemessen anhand von Depression-Rating-Skalen (Valiengo et al. 2013).

Für einen guten Überblick über vorhandene Studien zur Anwendung von tDCS bei neuropsychiatrischen Krankheitsbildern wird auf das Review von Kuo et al. (2013) verwiesen.

Die tDCS scheint ebenso eine vielversprechende Therapieoption in der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten darzustellen (Hummel et al. 2005; Di Pino et al. 2014; Sun et al. 2014). Der Schlaganfall stellt eine der Hauptursachen für eine dauerhafte verbleibende Behinderung in Europa und den USA dar (Di Pino et al. 2014). tDCS wird dabei eingesetzt um motorische Defizite entgegenzuwirken (Hummel et al. 2005; Di Pino et al. 2014) und neurologische

Einschränkungen zu behandeln, wie bspw. visueller Neglect oder Sprachstörungen (Hochstenbach 2003; Sun et al. 2014). Die Studienlage ist jedoch derzeit noch ungenau und es werden von einigen Autoren keine rehabilitationsverbessernden Eigenschaften der tDCS in der Schlaganfall-Nachbehandlung vermutet (Elsner et al. 2013).

Die tES stellt somit ein fokales, nicht invasives, selektives, schmerzfreies und simples Verfahren zur Behandlung von neuropsychiatrischen und neurologischen Krankheiten dar (Nitsche et al. 2002). Die Handhabung präsentiert sich dabei als einfach in der Anwendung mit geringem Sicherheitsrisiko (Doruk Camsari et al. 2018). Dabei ist die Nutzung von tES kostengünstig und somit in der breiten Anwendung realistischer umzusetzen (Gandiga et al. 2006).

1.7 Fragestellung

Alekseichuk et al. (2016) demonstrierten, dass eine *cross-frequency coupling* tACS zu einer Performanzverbesserung im räumliche Arbeitszeitgedächtnis führen kann. Wenn die Wirkung dieser Stimulation generalisierbar ist und nicht aufgabenspezifisch, könnte man ebenso Leistungsverbesserungen in der Enkodierung von episodischen Gedächtnisinhalten erwarten, falls die Gamma-Stimulationssalven in die Spitzen der Theta-Wellen eintreffen. Als Stimulationsort wurde der linke DLPFC gewählt, da dieser mit Enkodierungsprozessen von episodischen Gedächtnisinhalten assoziiert ist (Kim 2011; Javadi und Walsh 2012; Manenti et al. 2012).

Wir stellen die Hypothese auf, dass die *theta-gamma cross-frequency coupling* tACS, appliziert über dem links präfrontalen Kortex während der Enkodierung von Wortpaaren, zu Leistungsverbesserungen im episodischen Gedächtnis führen kann, wenn der tACS-Gamma-Burst in die Spitze der hirneigenen Theta-Welle eingenistet wird im Vergleich zur Sham-Stimulation.

Die Anodal-tDCS scheint durch die Reduktion von GABA und durch die Induktion von LTP ähnlichen Prozessen die Lernleistung im episodischen Gedächtnis zu verbessern. Vor dem Hintergrund von kontroversen tDCS-Studienergebnissen in Bezug auf die Effizienz der Lernverbesserung von Gedächtnisleistungen testen wir die Wirkweise von Anodal-tDCS auf das episodische Gedächtnis.

Wir stellen die Hypothese auf, dass Anodal-tDCS über dem linken dorso-lateralen präfrontalen Kortex während der Enkodierung von Wortpaaren zu Leistungsverbesserungen in episodischen Gedächtnisleistungen im Vergleich zur Sham-Stimulation führen kann.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin-Göttingen (22/3/12, amendment 2 15-09-2014) genehmigt.

2.2 Probanden und Probandenauswahl

Für die Studie wurden 30 junge, gesunde und deutschmuttersprachige Probanden über Inserate und persönliche Kontakte rekrutiert. Die Probanden wurden in zwei Gruppen von je 15 Teilnehmern aufgeteilt:

1. Gruppe (tDCS): 8 Frauen, 7 Männer, mittleres Alter: 24,8, Altersbereich 18 – 30 Jahre.
2. Gruppe: (tACS): 8 Frauen, 7 Männer, mittleres Alter: 25,3, Altersbereich 18 – 36 Jahre.

Jeder Proband musste sich vor der Studienteilnahme einer medizinischen Voruntersuchung durch einen Neurologen unterziehen. Dabei wurden Blutdruck, Puls, Reflexe und Gleichgewicht geprüft. Ebenso fand eine ausführliche Erläuterung des Studienprozederes, zur Methodik und den Risiken statt. Es haben nur gesunde Probanden ohne neurologische oder neuropsychiatrischen Vorerkrankungen teilgenommen.

Zudem lagen verschiedene Ausschlusskriterien vor. Als Ausschlusskriterium galten Metallimplantate im Kopf, Herz oder Hals (Zahnfüllungen stellten kein Problem dar), jede bekannte neurologische oder psychiatrische Erkrankung (z. B. Schizophrenie, Depression, Manie), Alter unter 18 Jahren, Epilepsie in der eigenen Vorgeschichte (auch Verdacht) oder bei nahen Verwandten, Schlaganfall oder jede Art insuffizienter Blutversorgung im Gehirn, Migräne bzw. starke Kopfschmerzen, Linkshändigkeit, Abhängigkeit von Drogen, Medikamenten oder Alkohol, regelmäßige Medikamenteneinnahme sowie für weibliche Teilnehmer: Schwangerschaft oder Stillzeit.

Zur Vergewisserung der Rechtshändigkeit wurde der *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield 1971) Fragebogen verwendet, bei der die Probanden zu verschiedenen Tätigkeiten, wie z. B. schreiben, zeichnen, werfen, die Bevorzugung der linken bzw. rechten Hand angaben. Dabei

wurde eine starke Bevorzugung einer Hand mit ++ gekennzeichnet. Gab es keine Bevorzugung einer Hand wurde ein + in die jeweilige Spalte eingetragen.

Nach der Studienteilnahme erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung.

2.3 Studiendesign

Die Studie erfolgte nach einem randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Design. Innerhalb einer Gruppe (zu je 15 Probanden) bestand ein Experiment aus insgesamt vier Sitzungen, welche man in zwei zeitlich voneinander getrennte Hauptblöcke mit je zwei Sitzungen unterteilte. Der Versuch unterschied sich in dem Stimulationsverfahren. Gruppe 1 erhielt eine Gleichstromstimulation und Gruppe 2 eine Wechselstromstimulation. Der Zeitpunkt beider Stimulationsverfahren war in beiden Experimenten gleich und erfolgte während der Phase der Enkodierung. Fernerhin gestalteten sich Versuchsaufbau und -ablauf identisch.

(1) In Gruppe 1 erfolgte die Stimulation während des Lernprozesses (Enkodierung) per tDCS.

(2) In Gruppe 2 erfolgte die Stimulation während des Lernprozesses (Enkodierung) per tACS.

Ein Hauptblock wurde aufgegliedert in zwei Sitzungen. Die 1. Sitzung (Lernprozess, Enkodierungsphase) bestand aus einer Lerneinheit. Auf diese folgte nach einer zehnminütigen Pause eine Lernkontrolle (1. Wiedergabeprozess). In einer 2. Sitzung ca. 24 Stunden später erfolgte eine erneute Lernkontrolle (2. Wiedergabeprozess) ohne vorherige Lerneinheit (siehe Abb. 2, Abb. 3).

Der zweite Hauptblock wurde nach dem gleichen Ablaufschema durchgeführt. Wir nummerieren im zweiten Block die Sitzungen mit 3. und 4. zum besseren Verständnis. Zwischen den Hauptblöcken sollte eine mind. fünf Tage lange Pause liegen um *carryover effects* zu vermeiden.

Den Probanden wurde erklärt, dass sie im ersten Hauptblock in der Sitzung 1 und in dem zweiten Hauptblock in der Sitzung 3 eine bei (1) tDC- und bei (2) tAC-Stimulation erhalten würden. In Wirklichkeit erfolgten eine echte Stimulation lediglich in einer Sitzung und eine Sham-Stimulation in dem anderen Hauptblock. Die Information, in welcher Sitzung eine wirkliche Stimulation stattfand, war dem Probanden und dem Versuchsdurchführer unbekannt. Daher verwendete die Studie das Design einer Doppelblindstudie und placebo-kontrollierten Studie im Sinne einer Sham-Stimulation.

Ein Proband nahm lediglich an einer Hauptgruppe (1 oder 2) teil.

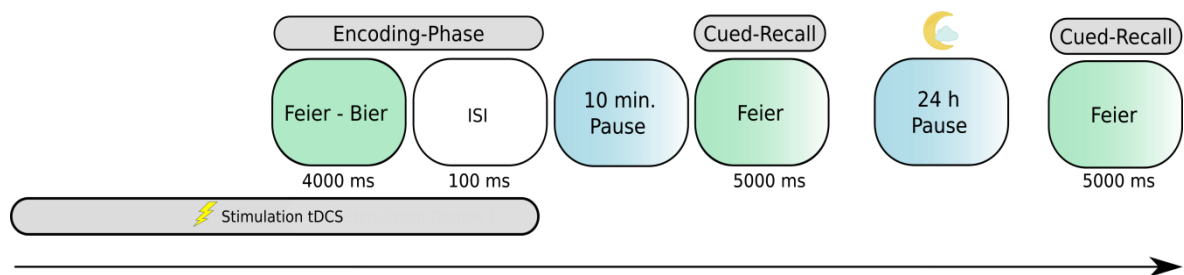


Abbildung 2: Studiendesign der Gruppe 1 tDCS (modifiziert nach de Lara et al. (2017) unter der CC BY 4.0 Lizenz¹)

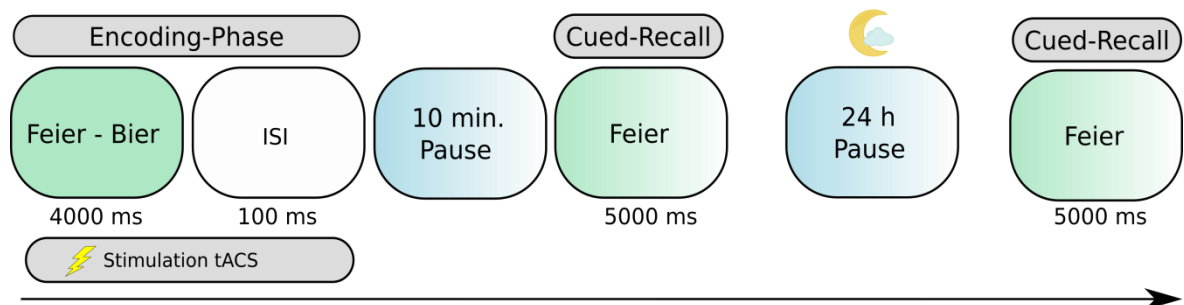


Abbildung 3: Studiendesign der Gruppe 2 tACS (modifiziert nach de Lara et al. (2017) unter der CC BY 4.0 Lizenz²)

2.4 Aufgaben

Um die assoziative Gedächtnisleistung zu testen, mussten die Probanden eine Liste von Wortpaaren auswendig lernen. Bereits in vorherigen Studien wurde gezeigt, dass die verwendeten Wortpaarlisten-Lernaufgaben eine bewährte Methode sind, um Effekte nicht invasiver Hirnstimulation auf das episodische deklarative Gedächtnis zu untersuchen (Marshall et al. 2006).

Die Probanden erhielten eine Instruktion über den Versuchsablauf und die Aufgabenstellung via Informationsschrift sowie verbal durch den Versuchsleiter. Jeder Proband saß in einem Raum vor einem Bildschirm und wurde darum gebeten, sich die präsentierten Wortpaare so gut wie möglich einzuprägen. Es wurden insgesamt 55 semantisch zusammenhängende deutsche Wortpaare hintereinander einzeln auf einem Bildschirm präsentiert (z. B. Computertastatur). Die ersten und letzten vier Wortpaare waren *dummy word pairs* (Attrappen), welche

¹ www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/

² www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/

nicht in die Auswertung eingeflossen sind, sodass Primär- und Rezenzeffekte reduziert werden konnten.

Es lagen zwei Listen mit verschiedenen Wortpaaren vor, die in der 1. bzw. 3. Sitzung (Wortliste 1 und 2) (Anlage 3 und 4) erlernt werden sollten. Folglich wurde eine Wortliste pro Sitzung verwendet (Sham- und Real-tDCS). Die Zuordnung der Wortliste pro Sitzung eines Probanden erfolgte randomisiert. In der tDCS-Gruppe erhielt der Proband pro Wortpaar vier Sekunden um es sich einzuprägen, bis das nächste am Bildschirm erschien. Das Interstimulusintervall bzw. das Zeitintervall zwischen dem Wechsel eines Wortpaares in der tDCS-Gruppe betrug 100 ms (siehe Abb. 2-3). In der tACS-Gruppe erhielt jeder Proband fünf Sekunden pro Wortpaar mit einem Interstimulusintervall von ebenso 100 ms. In einer Lerneinheit (Sitzung 1 und 3) wurden die Wortpaarlisten zweimal hintereinander in einer randomisierten Reihenfolge präsentiert. Die Lernkontrolle erfolgte als Cued-Recall (Erinnern mit Abrufhilfe), bei der den Probanden ein Wort eines vorher gelernten Paares am Bildschirm für fünf Sekunden präsentiert wurde und sie das fehlende Wort verbal wiedergeben mussten. Die erste Lernkontrolle erfolgte nach einer zehnminütigen Pause nach der Lernphase. Während dieser Pause verblieb der Proband sitzend vor dem Bildschirm. Jegliche Aktivitäten, bspw. Handybenutzung oder die Kommunikation mit dem Versuchsleiter, waren untersagt. Die zweite Lernkontrolle erfolgte 24 Stunden später. Bei der Kontrolle notierte der Versuchsleiter die Anzahl der richtig assoziierten Wörter des Probanden auf einem Bogen. Eine korrekte Wortassoziation ergab zwei Punkte. Einen Punkt gab es, falls der Proband das Substantiv im inkorrekten Numerus (z. B. Bücher, anstelle von Buch) oder das assoziierte Wort verspätet wiedergab. Maximal konnten 92 Punkte erzielt werden. Der Proband erhielt keine Rückmeldung über seine Leistung nach den Sitzungen.

Die Reihenfolge der präsentierten Wörter unterschied sich im ersten Cued-Recall (1. Sitzung) und dem zweiten Cued-Recall am Folgetag (2. Sitzung). Es handelte sich somit um die gleichen Wortpaare, jedoch in einer unterschiedlichen Reihenfolge. Demzufolge lag eine Wortpaarliste in zwei Versionen vor (Wortpaarliste 1, Reihenfolge 1 oder 2). Die Zuordnung geschah ebenso per Zufallsprinzip. Für die Lernkontrolle benutzten wir eine Präsentationssoftware (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA).

2.5 Stimulationsprotokoll

Für die Stimulation wurde ein zertifizierter NeuroConn-Stimulator (Ilmenau, Germany) verwendet (vgl. Abbildung 4). Dieser NeuroConn ist befähigt mit Gleichstrom oder

Wechselstrom zu stimulieren sowie eine Sham-Stimulation durchzuführen. Somit weist er einen besonderen Nutzen für Doppelblindstudien auf.

Das Stimulationsprotokoll stand im Einklang mit den entsprechenden ethischen Richtlinien (Antal et al. 2017).



Abbildung 4: Stromstimulator NeuroConn

Wir benutzten fünf 3 cm² runde Elektroden aus Gummi, welche mit einer Ten20-Paste als leitungsfähiges Befestigungsmittel auf der Kopfhaut fixiert wurden. In Gruppe 1 erhielten die Probanden eine 1 mA starke Gleichstrom-Stimulation/ Sham-Stimulation für 20 min während der Lernphase. Die Stimulation startete 12 min vor der Lernphase der Wortpaare und hielt bis zum Ende des Lernprozesses an (Lernphasendauer 8 min).

In der 2. Gruppe erfolgte eine Wechselstromstimulation bzw. Sham-Stimulation für insgesamt 10 min. Dabei wurde ein sinusförmiger Wechselstrom mit einer Stärke von 1 mA (Spitze-Tal-Wert) verwendet. Bei der Wechselstromstimulation verwendete man ein *Cross-Frequency-Coupling-Theta-Gamma-tACS*-Protokoll. Dabei wurde eine langsame durchgehende 5-Hz-Theta-Welle (0,75 mA Spitze-Tal-Wert) appliziert und ebenso ein schneller 80-Hz-Gamma-Wellen-Burst (0,5 mA Spitze-Tal-Wert, 50 ms Dauer). Die Gamma-Wellen wurden hier genau in die Spitze der Theta-Welle eingemischt.

Bei der echten Stimulation und der Sham-Stimulation stieg die Stromstärke zu Beginn über zehn Sekunden an, bis die programmierte Stromstärke erreicht wurde, bzw. fiel am Ende über zehn Sekunden ab. Die Placebogruppe wurde mit einer Sham-tACS stimuliert. Bei der Sham-Stimulation wurde ein Stromfluss über 30 Sekunden am Anfang und am Ende aufrechterhalten, woraufhin er erlosch. Diese Methode wurde verwendet, sodass die Probanden keinen Verdacht schöpften und bemerkten, dass es sich um keine tatsächliche

Stimulation handelte. Der Versuchsdurchführer selbst wusste ebenso nicht, welche Art der Stimulation jeweils vorlag. Der NeuroConn-Stimulator wurde von Dritten programmiert. Der Versuchsdurchführer wählte zu Beginn der Stimulation lediglich zwischen zwei Modi aus, wusste jedoch nicht, welcher Modus einer Real- bzw. Sham-Stimulation entsprach. Diese Methode ist für die Erstellung einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie geeignet (Gandiga et al. 2006; Ambrus et al. 2012). Die Einteilung der Probanden in die verschiedenen Gruppen geschah zufällig. Die Reihenfolge der Sitzungen mit der Real- bzw. Sham-Stimulation wurde zuvor nach dem Zufallsprinzip von einem Dritten festgelegt, woraufhin der Versuchsdurchführer lediglich dieser fertig erstellten Einteilung folgte.

Die Impedanz wurde vom Stimulator kontinuierlich gemessen und stets unter 5 k Omega gehalten.

2.6 Montage

Die Elektroden wurden immer nach dem gleichen Standard auf der Kopfhaut angebracht, wie in Modellstudien empfohlen (Saturnino et al. 2015). In diesem Versuch verwendeten wir für die Elektrodenpositionen die *Laplacian multielectrode montage*, bei der eine zentrale Anodenelektrode auf der AF3-Position nach dem internationalen 10-20-EEG-System platziert wurde. Um diese zentrale Anodenelektrode herum wurden vier Gegenelektroden in einem jeweiligen Abstand von 6 cm zur Zentralen viereckig angebracht. Die jeweils mediale und laterale Gegenelektrode befand sich in einem Abstand von 10 cm und die jeweils gleichseitigen in einem Abstand von 6 cm (siehe Abb. 5). Die gesamte Montage wurde neben der Pasten-Befestigung mit einer internationalen 10-20-EEG-System-Haube während des Stimulationsvorganges gesichert, um zusätzlich ein Verrutschen der Elektroden zu verhindern. Um einen möglichst identischen Montageaufbau bei jedem Probanden zu gewährleisten, wurden die Elektrodenkabel immer nach medio-lateral links positioniert (vgl. Abbildung 5). Die Umgebung im Untersuchungsraum wurde so neutral wie möglich gehalten.

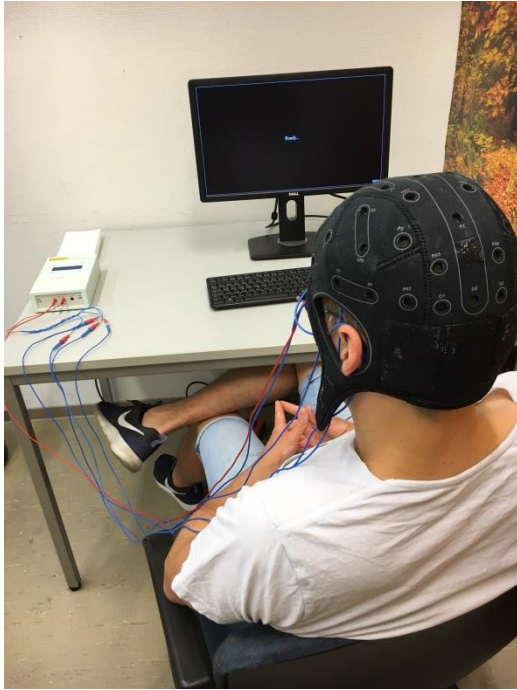


Abbildung 5: Männlicher Proband mit befestigter Elektrodenkonfiguration auf dem Kopf vor der Stimulation.

Mithilfe eines Finite-Elemente-elektrisches-Feld-Modells (siehe Abb. 6) konnten wir vorhersehen, dass unsere *Laplacian multielectrode montage* genau die kortikalen Bereiche unterhalb der angebrachten Elektroden stimuliert. Genauer konnte ebenso die Ausbreitungsfläche und -stärke der entstehenden elektrischen Feldverteilung auf den präfrontalen Kortex während der transkraniellen Stimulation simuliert werden (Saturnino et al. 2015). Die Berechnung der elektrischen Feldverteilung wurde mit SIMNIBS 2.0.1 (Thielscher et al. 2015) vorgenommen.

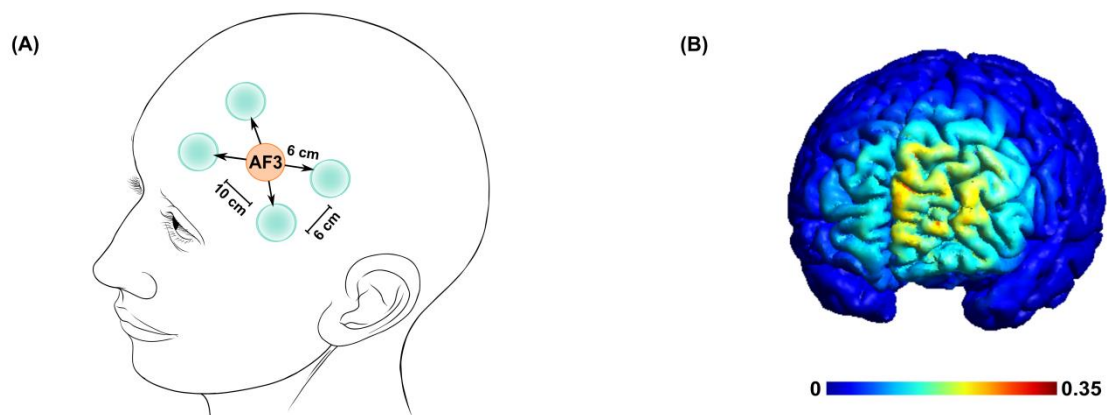


Abbildung 6 Modell der Elektrodenmontage und der elektrischen Feldverteilung **A:** Modell der Elektrodenmontage: Zur Applikation des Stroms wurde eine *Laplacian multielectrode montage* verwendet, bei der eine zentralen Anodenelektrode auf der AF3-Position nach der

internationalen 10-20-EEG-System platziert wird. Um diese zentrale Anodenelektrode herum wurden vier Gegenelektroden im Viereck fixiert. Zwischen der zentralen Anode und den Referenzelektroden hielt man einen Abstand von 6 cm. Die jeweils mediale und laterale Gegenelektrode befand sich in einem Abstand von 10 cm und die jeweils gleichseitigen Elektrodenpatches in einem Abstand von 6 cm (Menschlicher Kopf, modifiziert von Patrick J. Lynchs Illustration unter der CC BY 2.5 Lizenz³). **B:** Modell der elektrischen Feldverteilung: Die Berechnung der Ausbreitungsfläche und Stärke der entstehenden elektrischen Feldverteilung auf den präfrontalen Kortex während der transkraniellen Stimulation. Es wurde eine maximale Feldstärke von 0,35 mV/mm erreicht (modifiziert nach de Lara et al. (2017)).

2.7 Statistische Analyse

Unsere statistische Analyse erfolgt identisch für die 1. Gruppe mit der tDCS und die 2. Gruppe mit der tACS. Zuerst wandten wir für alle Gruppen die Null-Signifikanz-Testung an, um die Lernleistungen vergleichen zu können. Aufgrund einer Nicht-Normalverteilung der Testergebnisse handelt es sich um einen nicht parametrischen Datensatz. Unsere Variable „Gedächtnisleistung“ ist abhängig, da sich der Vergleich der Testergebnisse zwischen Real- vs. Sham-Stimulation auf den/die gleiche/n Teilnehmer/in bezog. Folglich nutzten wir den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, um die Gedächtnisleistung zwischen Real- und Sham-Stimulation zu testen.

Wir unterzogen neben der Null-Signifikanz-Testung unseren Datensatz einer Bayesschen Analyse, um den Wahrscheinlichkeitsgrad für die Nullhypothese oder für die Alternativhypothese zu bestimmen. Der Bayes-Faktor (BF01) wurde per JASP (Version 0.8.1.2.) mit einer Cauchy-Verteilung von 0,797 berechnet.

Desweiteren berechneten wir die Effektgröße für die Gruppen mit Real-Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation. Die Berechnungen wurden mit der *measures of effect size toolbox* für MATLAB durchgeführt, welches uns ebenso eine korrigierte Hedges' g Schätzung bereitstellte, die uns ein Maß für die Effektgröße bietet.

³ www.creativecommons.org/licenses/by/2.5

3 Ergebnisse

Die vorliegende Studie mit dem Design einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie untersuchte den Einfluss von realer tDCS und tACS auf episodische Gedächtnisleistungen im Vergleich zur Sham-Stimulation. Die episodische Gedächtnisleistung wurde getestet, indem die Probanden Wortpaare auswendig lernen mussten. Die Wortpaare wurden via Cued-Recall getestet, d. h. das erste Wort wurde den Probanden präsentiert und das zweite dazugehörige Wort musste verbal ergänzt werden. Dabei fand die Stimulation bei der tDCS-Gruppe wie auch der tACS-Gruppe während der Enkodierung der Wortpaare statt. Die 15 Probanden in der 1. Gruppe (tDCS) wie auch die 15 Probanden in der 2. Gruppe (tACS) beendeten jedes Experiment vollständig. Die Sitzungen verliefen ohne Zwischenfälle. Kein Proband brach die Experimente vorzeitig ab. Einige Probanden gaben lediglich nach der Sitzung an, bei der Stimulation leichtes Kribbeln und Brennen unterhalb der Elektroden verspürt zu haben.

3.1 Ergebnisse Gedächtnisleistung

3.1.1 Gruppe 1 tDCS

In Diagramm 1 sind die Ergebnisse vom Paar-Assoziations-Lernen der ersten Gruppe (tDCS) aufgeführt. In der Lernaufgabe konnten maximal 92 Punkte erzielt werden. In anderen Worten entspricht die „maximale Gedächtnisleistung“, die man in diesem Test erzielen konnte, 92 Punkten. Die erzielten Ergebniswerte sind in Violin-Plots dargestellt. In der Gruppe 1 ($n=15$) konnten minimale numerische Unterschiede in der erzielten Punktzahl zwischen Real-tDCS ($67,2 \pm 17,3$) und Sham-tDCS ($67,8 \pm 16,8$) am ersten Tag nach dem Recall-Test und ebenso am zweiten Tag nach dem zweiten Recall-Test zwischen Real-tDCS ($64,7 \pm 16,4$) und Sham-tDCS ($66,5 \pm 17,1$) ermittelt werden.

Es konnten nach dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen nach Real-tDCS und Placebostimulation, weder am ersten Tag ($Z=-0,057$, $p=0,955$, Hedges' $g=0,03$), noch am zweiten Tag ($Z=-0,664$, $p=0,506$, Hedges' $g=0,10$) berechnet werden. Die Hedges' g Scores von 0,03 am ersten Tag und von 0,10 am zweiten Tag weisen auf eine kleine Effektstärke hin.

Die Berechnung des Bayes-Faktors ergab eine leichte Tendenz zur Unterstützung der Null-Hypothese für den ersten Cued-Recall am 1. Tag ($BF_{01}=3,719$). Beim gegebenen Datensatz

ist demzufolge die Null-Hypothese 3,719 mal wahrscheinlicher als die Alternativ-Hypothese. Dieselbe Tendenz ergab sich für den zweiten Cued-Recall am 2. Tag ($BF_{01}=3,237$).

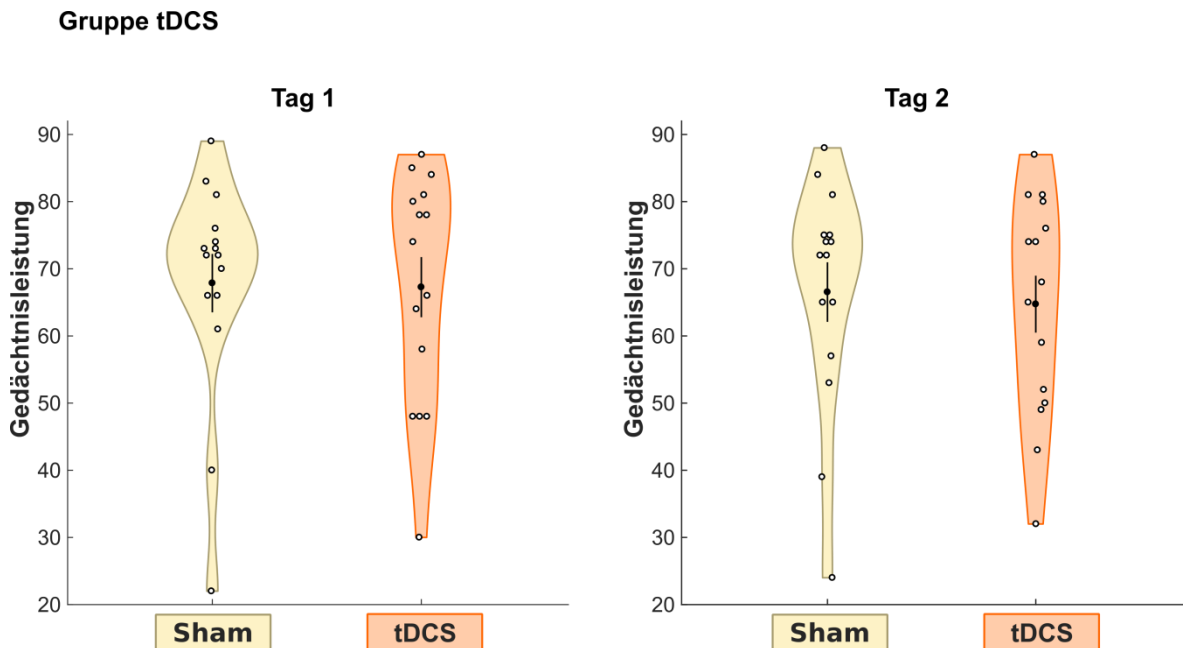


Diagramm 1: tDCS-Lernleistung am Tag 1 und 2 bei der Sham- und Real-Stimulation: Hier ist ein Violin-Plot-Diagramm zu sehen. Auf der Y-Achse ist die Verteilung der erzielbaren Punkte beim Recall-Test im Sinne der Gedächtnisleistung aufgeführt. Auf der X-Achse wird zwischen der Real-tDCS- (orange) und Sham-tDCS-Gruppe (gelb) unterschieden. Im linken Diagramm werden die Testergebnisse vom ersten Recall-Test direkt nach dem Lernvorgang bei der Sham- und tDCS-Gruppe dargestellt. Im rechten Diagramm sind die Testergebnisse vom zweiten Recall-Test 24 h (2. Tag) nach dem Lernvorgang dargestellt. Die Violin-Plots erlauben die Dichte der Verteilung der Testergebnisse auf der Y-Achse gut zu visualisieren. Jedes Testergebnis mit Punktzahl ist vom jeweiligen Probanden angegeben (weiß gefüllter Punkt). Der Mittelwert ist mit einem schwarzen Punkt und die Standardabweichung mit einem schwarzen Balken angegeben (modifiziert nach de Lara et al. (2017)).

In Diagramm 2 wird in einem Säulendiagramm die absolute Punktzahl in dem Test zwischen der Real-tDCS und der Sham-Stimulation am ersten Tag bezogen auf den einzelnen Probanden präsentiert. Es handelt sich folglich um die Darstellung des Recall-Tests, der 10 min nach der Real- bzw. Sham-Stimulation stattfand.

Das Diagramm 3 folgt dem gleichen Muster, nur dass hier der Vergleich der Testergebnisse in absoluten Punktzahlen vom zweiten Recall-Test, der 24 Stunden später stattfand, zwischen Sham- und Real-tDCS bezogen auf den einzelnen Probanden gezeigt wird.

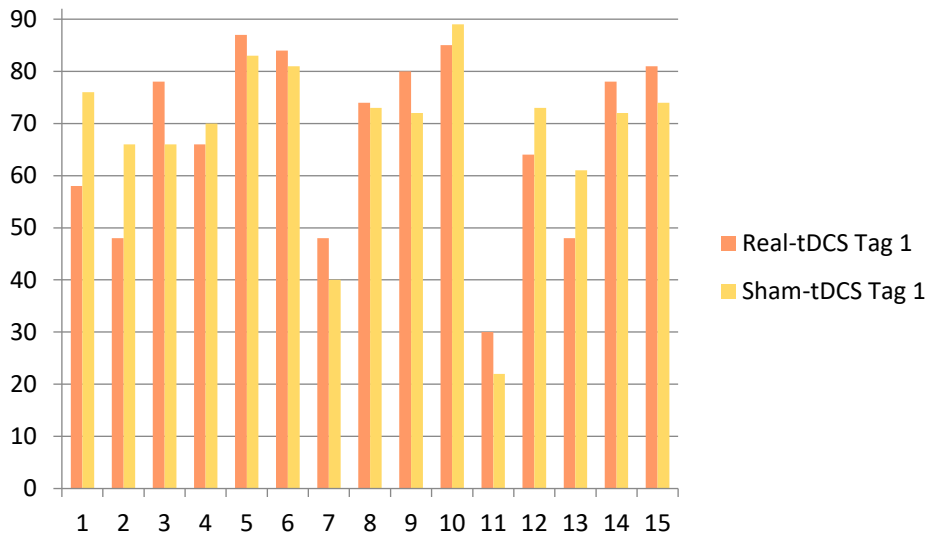


Diagramm 2: tDCS-Lernleistung in absoluter Punktzahl am 1. Tag: Hier wird die absolut erreichte Punktzahl im Recall-Test am 1. Tag pro Proband (1-15) im Vergleich zwischen der Real-tDCS und Sham-tDCS präsentiert. Auf der Y-Achse wird die im Test erreichbare Punktzahl aufgeführt. Auf der X-Achse werden alle Probanden der Hauptgruppe tDCS von 1 bis 15 gezeigt.

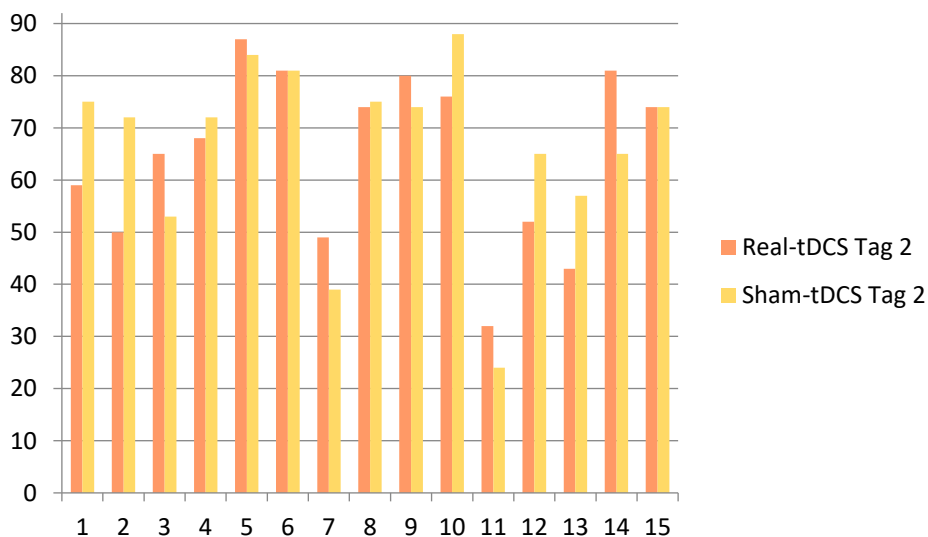


Diagramm 3: tDCS-Lernleistung in absoluter Punktzahl am 2. Tag: Auf der Y-Achse wird die im Test erreichbare Punktzahl aufgeführt. Auf der X-Achse werden alle Probanden der Hauptgruppe tDCS von 1 bis 15 gezeigt. Hier wird nun ein Vergleich der Testergebnisse im zweiten Recall-Test im Vergleich zwischen der Real-tDCS und Sham-tDCS dargestellt.

3.1.2 Gruppe 2 tACS

In Diagramm 4 sind die Ergebnisse des Paar-Assoziations-Lernens der zweiten Gruppe (tACS) aufgeführt. In der Lernaufgabe konnten ebenso maximal 92 Punkte erzielt werden. Die erzielten Ergebniswerte sind in Violin-Plots dargestellt. Genauso wie bei der tDCS-Gruppe fand hier die Stimulation (Real oder Sham) während der Enkodierung statt. In Gruppe 2 ($n=15$) konnten numerische Unterschiede in den erzielten Punktzahlen am 1. Tag zwischen Real-tACS ($73,53 \pm 10,53$) und Sham-tACS ($69,93 \pm 10,60$) nach dem Recall-Test und ebenso am 2. Tag nach dem zweiten Recall-Test zwischen Real-tACS ($71,80 \pm 11,18$) und Sham-tACS ($68,60 \pm 11,89$) ermittelt werden.

Anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen nach Real-tACS und Placebostimulation am ersten Tag ($Z=-1,288$, $p=0,209$, Hedges' $g=0,33$) und am zweiten Tag ($Z=-0,666$, $p=0,346$, Hedges' $g=0,11$) berechnet werden.

Die Berechnung des Bayes-Faktors ergab ebenso eine leichte Tendenz zur Unterstützung der Null-Hypothese für den ersten Cued-Recall am 1. Tag ($BF_{01}=2,279$). Beim gegebenen Datensatz ist demzufolge die Null-Hypothese 2,279 mal wahrscheinlicher als die Alternativ-Hypothese. In gleicher Bedeutung ergab sich für den zweiten Cued-Recall am 2. Tag dieses Ergebnis ($BF_{01}=2,409$).

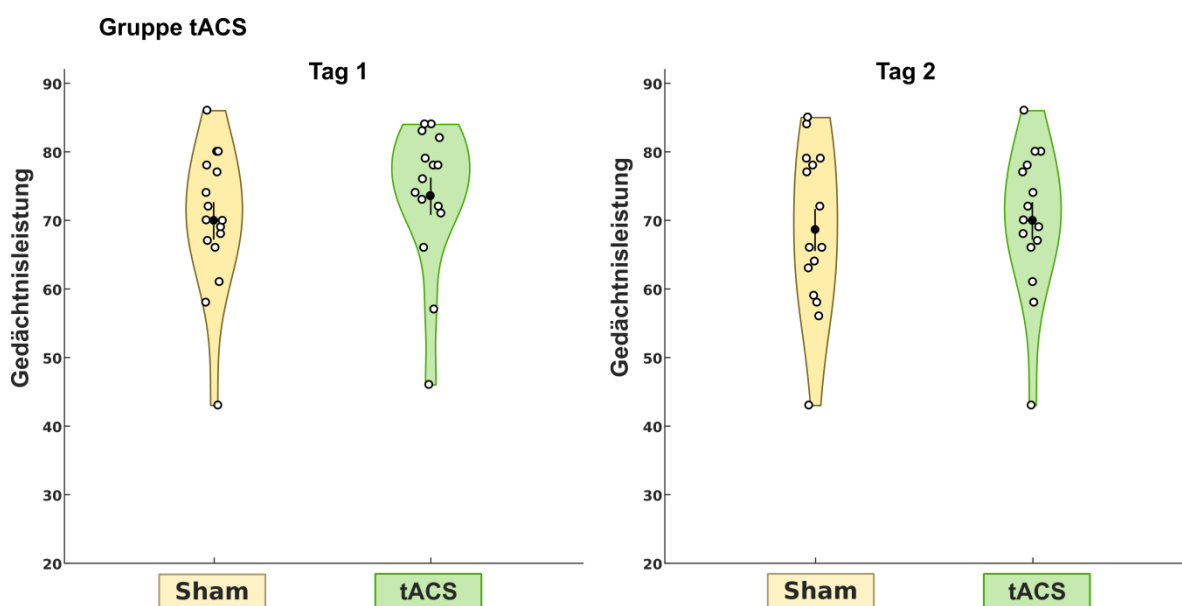


Diagramm 4: tACS-Lernleistung am Tag 1 und 2 bei der Sham- und Real-Stimulations-Gruppe: Hier ist ein Violin-Plot-Diagramm zu sehen. Auf der Y-Achse ist die Verteilung der erzielbaren Punkte beim Recall-Test aufgeführt. Auf der X-Achse wird

zwischen der Real-tACS- (grün) und Sham-tACS-Gruppe (gelb) unterschieden. Im linken Diagramm werden die Testergebnisse vom ersten Recall-Test direkt nach dem Lernvorgang bei der Sham- und tACS-Gruppe dargestellt. Im rechten Diagramm sind die Testergebnisse vom zweiten Recall-Test 24 h (2. Tag) nach dem Lernvorgang dargestellt. Die Violin-Plots geben die Dichte der Verteilung der Testergebnisse auf der Y-Achse an. Jedes Testergebnis mit Punktzahl ist vom jeweiligen Probanden angegeben (weiß gefüllter Punkt). Der Mittelwert ist mit einem schwarzen Punkt und die Standardabweichung mit einem schwarzen Balken angegeben.

Im Diagramm 5 ist in einem Säulendiagramm die absolute Punktzahl in dem Test zwischen der Real-tACS und der Sham-Stimulation am ersten Tag bezogen auf den einzelnen Probanden präsentiert. Es handelt sich folglich um den Recall-Test, der 10 min nach der Real- bzw. Sham-Stimulation stattfand.

Das Diagramm 6 folgt nach dem gleichen Muster, nur dass hier der Vergleich der Testergebnisse in absoluten Punktzahlen vom zweiten Recall-Test, der 24 Stunden später stattfand, zwischen Sham- und Real-tACS bezogen auf den einzelnen Probanden gezeigt wird.

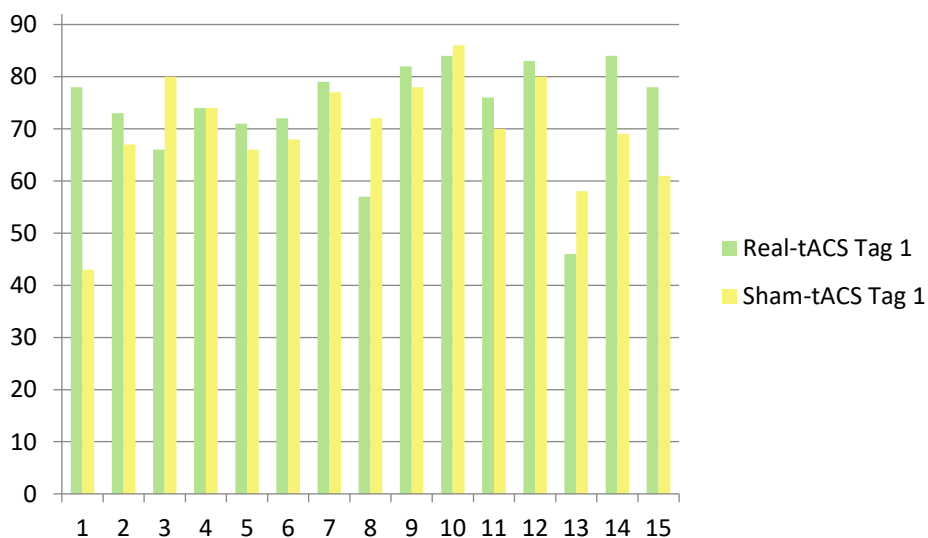


Diagramm 5: tACS-Lernleistung in absoluter Punktzahl am 1. Tag: Alle Probanden der Hauptgruppe tACS von 1 bis 15 werden auf der X-Achse dargestellt. Die zu erzielenden Punkte aus dem Recall-Test auf der Y-Achse. Es erfolgt wieder ein Vergleich in den Testergebnissen am ersten Tag zwischen Real-tACS und Sham-tACS bezüglich eines einzelnen Probanden.

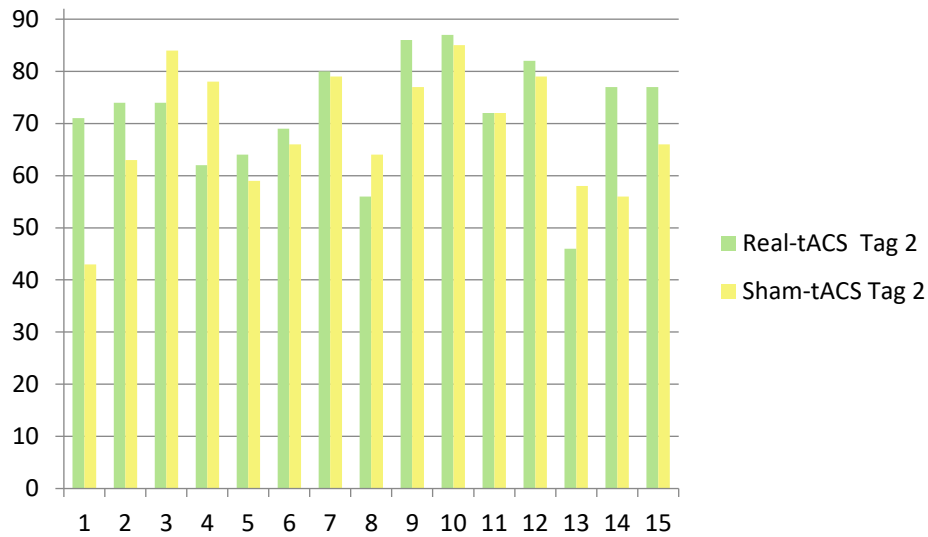


Diagramm 6: tACS-Lernleistung in absoluter Punktzahl am 2. Tag: Vergleich der Leistungspunkte aus dem Test am Folgetag eines Probanden im Vergleich Real- vs. Sham-tACS.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss von nicht invasiver transkranieller Stromstimulation, appliziert über dem linken dorso-lateralen präfrontalen Kortex auf verbal assoziative Langzeitgedächtnis-Lernleistungen. Dabei wurden zwei nicht invasive Stromstimulationsverfahren, die Anodal-tDCS und tACS in einer jeweils eigenen Studie verwendet.

Die Ergebnisse zeigen keine Verbesserung in der deklarativen Recall-Leistung nach einer anodalen Gleichstromstimulation, auch nicht nach einer Wechselstromstimulation (5-Hz-Theta-Welle/ 80-Hz-Gamma-Wellen-Burst in die Spitze der Theta-Welle) während der Enkodierung von verbalen Inhalten. Um assoziative episodische Gedächtnisinhalte zu testen, mussten die Probanden Wortpaarlisten auswendig lernen. Mit einem Cued-Recall-Test, angewendet kurz nach dem Erlernen der Wortpaare am ersten Tag und einem zweiten Cued-Recall-Test 24 Stunden später, wurde die Lernleistung evaluiert. Die Stimulation erfolgte während der Enkodierung bzw. des Lernvorganges der Wortpaare. Unsere Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied in den Testergebnissen zwischen Probanden mit Real-Stimulation und Probanden mit Sham-Stimulation weder im ersten Recall-Test noch in dem 24 Stunden später gefolgten Recall-Test. Weder für die tDCS noch für die tACS konnten signifikante Unterschiede ausfindig gemacht werden. Es wurden keine Online-Effekte von tDCS/tACS am selbigen Tag sowie keine Offline-Effekte am zweiten Tag detektiert.

Demgemäß, das muss deutlich festgehalten werden, stehen unsere Studienergebnisse nicht im Einklang mit den Beobachtungen, dass Anodal-tDCS Gedächtnisleistungen verbessern könnte (Manenti et al. 2012; Coffman et al. 2014). Ebenfalls konnte die Stimulationstechnik aus der Studie von Alekseichuk et al. (2016) nicht erfolgreich auf unser tAC-Studiendesign übertragen werden.

Im Folgenden wird zunächst über die zu Beginn aufgestellten Hypothesen 1 zu tDCS sowie 2 zu tACS diskutiert und unsere Studie in den Vergleich zu ähnlichen Experimenten gebracht. Potenzielle Schwachpunkte und Fehlerquellen der Studie werden daraufhin gemeinsam für die tDC- und tAC-Gruppen erörtert. Weiterhin sollen Limitationen unserer Studie ausfindig gemacht und zuletzt ein Ausblick auf zukünftige Forschungsansätze geboten werden.

4.1 Hypothese 1: Anodal-tDCS bei der Enkodierung von Wortpaaren

Wir stellen die Hypothese auf, dass Anodal-tDCS über dem linken dorso-lateralen präfrontalen Kortex während der Enkodierung von Wortpaaren zu Verbesserungen in episodischen Gedächtnisleistungen, im Vergleich zur Sham-Stimulation, führt.

Es gibt zahlreiche Studien zu tDCS und deren Einfluss auf kognitive Prozesse und in der Tat konnten Leistungsverbesserungen in Gedächtnisprozessen nachgewiesen werden (Coffman et al. 2014). In der Literatur wird oftmals von Verbesserungen von Gedächtnisleistungen im Allgemeinen gesprochen. Zu Beginn dieser Diskussion soll deshalb darauf hingewiesen werden, dass man Studien immer vor dem Hintergrund der getesteten Gedächtniskomponente betrachten sollte. Ein Teil der Studien beschäftigte sich dabei mit dem motorischen Lernen (Nitsche Michael A. et al. 2003a; Reis et al. 2009), mit Aufmerksamkeitsprozessen (Coffman et al. 2012; Nelson et al. 2014) oder mit dem impliziten Gedächtnis (Kincses et al. 2004), um nur einige Wenige zu nennen. Ein Großteil der Studien beschäftigt sich bis dato mit dem Arbeitsgedächtnis (Fregni et al. 2005; Ferrucci et al. 2008; Ohn et al. 2008; Andrews et al. 2011; Hill et al. 2016). Wenige tDCS-Arbeiten fokussierten sich auf deklarative Langzeitgedächtnisinhalte (Marshall et al. 2004; Marshall et al. 2006; Leshikar et al. 2017) wie in unserer aktuellen Studie.

Beim Betrachten der Untersuchungen, die sich mit dem Einfluss von tDCS auf das episodische Gedächtnis beschäftigt haben, bemerkt man, dass die Ergebnisse sehr unterschiedlich und durchmischt ausfallen und bisher keine klare Kausalität positiver Effektnachweise zu erkennen ist. Es wird von Leistungsverbesserungen (Habich et al. 2017; Javadi et al. 2017; Leshikar et al. 2017; Manenti et al. 2018; Medvedeva et al. 2018), von keinen messbaren Effekten (Hammer et al. 2011; Matzen et al. 2015; Chen et al. 2016; Marián et al. 2018) oder gar von Verschlechterungen der Leistungen (Zwissler et al. 2014; Pergolizzi und Chua 2015; Marián et al. 2018) berichtet.

In Übereinstimmung zu unserer aktuellen Studie können ähnliche Ergebnisse in der tDCS-Literatur gefunden werden, in denen kein Einfluss von Anodal-tDCS auf das deklarative Gedächtnis nachgewiesen werden konnte. In einer Studie von Marián et al. (2018) wurden ebenso keine Leistungsverbesserungen in verbalen assoziativen Gedächtnisinhalten durch Anodal-tDCS festgestellt. Wie auch in unserer Studie mussten hier Wortpaare von Probanden auswendig gelernt werden, die mittels eines Cued-Recall-Tests abgefragt wurden.

Das Studiendesign in dieser Arbeitsgruppe aus Ungarn weicht jedoch deutlich von unserem ab. Der Fokus der Studie liegt auf der Wiederholung von gelernten Wörtern und deren Wichtigkeit zur erfolgreichen Abspeicherung im Langzeitgedächtnis. Dafür mussten 118 Probanden zuerst Wortpaare auswendig lernen. Nach einer Pause im zweiten Schritt wiederholte man diese entweder mittels Cued-Recall-Test oder mit erneuter Präsentation der Wortpaare. Im dritten Schritt nach einer fünftägigen Pause fand der finale Cued-Recall-Test statt. Der Zeitpunkt der Gleichstromapplikation ereignete sich in einem ersten Experiment kurz vor der Wiederholung der Wortpaare (2. Schritt) und in einem zweiten Experiment kurz nach der Wiederholung der Wortpaare, wohingegen bei uns die Stimulation während der ersten Enkodierung der Wörter stattfand und nicht während einer Wiederholung. Marián et al. (2018) stellten im zweiten Experiment keine Verbesserung der Lernleistung im Cued-Recall-Test fest, im ersten Experiment konnte sogar eine Verschlechterung der Performanz gegenüber der Sham-Stimulation beobachtet werden. Der Stimulationsort der Anodal-tDCS befindet sich allerdings über dem rechten dorso-lateralen präfrontalen Kortex und nicht über dem Linken im Gegensatz zu unserem Design. Des Weiteren wurde eine klassische bipephale Montage mit der Anode über der F4-Position nach dem internationalen 10-20-EEG-System und die Kathode auf der Cz-Position verwendet und nicht eine *Laplacian multielectrode montage*. Sowohl der abweichende Stimulationszeitpunkt und der Elektrodenaufbau, als auch der unterschiedliche Stimulationsort erschweren somit eine exakte Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse. Jedoch wird hier eine placebo-kontrollierte tDCS-Studie mit hoher Probandenanzahl präsentiert und beide Studien weisen im Ergebnis auf einen nicht vorhandenen Einfluss von tDCS auf den deklarativen Gedächtnisbildungsprozess hin. In diesem Zusammenhang soll erwähnt sein, dass die Studienergebnisse von Marián et al. (2018) ihren Erwartungen entsprachen. Bei der Wiederholung von gelernten assoziativen Gedächtniseinträgen scheint die Aktivität im PFC abzunehmen, welches zu einer Stabilisierung und besseren Abspeicherung der Gedächtniseinträge führt. Die künstlich erzeugte Beibehaltung des elevierten neuronalen Aktivitätslevels per tDCS führte somit zu einer reduzierten Stabilisierung der Gedächtniseinträge und folglich zu einer schlechteren Recall-Leistung (Marián et al. 2018).

In einer anderen Arbeitsgruppe wurde der gleiche Stimulationsort wie in unserer Arbeit, ausgewählt. Die Arbeitsgruppe von Hammer et al. (2011) konnte mittels Anodal-tDCS keine Performanzverbesserung von episodischen Gedächtnisinhalten über dem linken dorso-lateralen präfrontalen Kortex in episodischen verbalen Gedächtnisinhalten nachweisen. Die kathodale tDC-Applikation führte zu einer Verschlechterung der Lernleistung, was im Einklang mit den grundlegenden wissenschaftlichen Vorstellungen steht (Nitsche und Paulus

2000) und konform mit den Ergebnissen ähnlicher Studien erscheint (Elmer et al. 2009; Javadi und Walsh 2012). Der direkte Vergleich mit unserer aktuellen Studie ist jedoch wieder erschwert, da Hammer et al. (2011) eine andere Aufgabenstellung und Elektrodenkonfiguration verwendeten sowie die tDCS während der Enkodierungs- und Retrievalphase überlappend erfolgte.

In Arbeiten konnte allerdings nachgewiesen werden, dass Anodal-tDCS episodische Gedächtnisleistungen verbessern könnte (Javadi und Walsh 2012; Pisoni et al. 2015; Barron et al. 2016; Habich et al. 2017; Leshikar et al. 2017; Medvedeva et al. 2018). Erklärungsansätze, warum es uns nicht gelungen ist, anodale tDC-Effekte wie in vorherigen Studien aufzuspüren, sollen im Folgenden anhand von Studienbeispielen aufgeschlüsselt werden:

Beim Lernen wird die neuronale Balance zwischen Exzitation und Inhibition verändert (Froemke et al. 2007). Verbesserungen in kognitiven Prozessen erzielt tDCS durch Online-/Akut-Effekte während der Stimulation, die in einer Veränderung des Membranpotenzials bestehen. Offline-/Nach-Effekte ergeben sich vor allem durch synaptische Plastizität, u. a. durch Veränderungen von Transmittern wie Glutamat und GABA (Stagg und Nitsche 2011). Anodale tDC-Applikation reduziert lokale zerebrale GABA-Konzentrationen (Stagg et al. 2009). In einer 2014 veröffentlichten Studie konnte eine Verbindung zwischen der Reduktion von GABA, mittels Anodal-tDCS über dem M1, und der Verbesserung im motorischen Lernen sowie im motorischen Gedächtnis hergestellt werden (Kim et al. 2014). Die Arbeitsgruppe um Barron et al. (2016) wies nach, dass Anodal-tDCS die Rekognition von Umrissgebilde verbessert, folglich episodische Gedächtnisinhalte moduliert. Dabei konnte ebenso wie bei Kim et al. (2014) eine Reduktion von GABA mittels der Spektroskopie gemessen werden (Barron et al. 2016). In der Studie von Barron et al. erfolgte die Anodal-tDCS vor dem Retrieval und nicht während der Enkodierung von neuen Informationen. Dafür wurden insgesamt 53 gesunde Probanden rekrutiert. Eine Stromintensität von 1 mA und eine Stimulationsdauer von 20 min wurden verwendet. Ebenso erfolgte die Applikation über dem linken präfrontalen Kortex. In der Studie von Barron et al. mussten an einem ersten Tag die Probanden zuerst eine Lernaufgabe bewältigen, worauf zwei fMRT-Blöcke folgten. Am zweiten Tag erfolgten zuerst ein weiterer fMRT-Block, eine Spektroskopie-Messung und anschließend eine tDCS mit gleichzeitiger wiederholter Spektroskopie-Messung. Des Weiteren schlossen sich an die Stimulation ein zweiter fMRT-Block sowie eine dritte Spektroskopie an. Danach erfolgte erst die Testung der assoziativen Gedächtnisinhalte aus der Lernaufgabe vom Vortag (Barron et al. 2016). Es handelt sich folglich bei der vorliegenden Studie um ein aufwendiges Protokoll besonders im Hinblick auf die apparative Ausstattung. Man nutzte zudem einen Eldith-Gleichstromstimulator. Die Stimulation fand in einem 7-Tesla-MRT statt.

Bezüglich der Elektrodenmontage wählte man zwei 5 x 7 cm MRT kompatible Elektrodenpatches (Easycap) aus. Die Anode platzierte man auf dem Kopf über dem rechten temporalen Kortex, ca. in der Nähe der T6-Position nach dem 10-20-EEG-System. Die Kathode positionierte man über der kontralateralen supraorbitalen Augenhöhle. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie postulieren Barron et al. (2016) folgendes in Bezug auf das assoziative episodische Gedächtnis: Die neuronale Verbindungen zwischen zwei Kortex Arealen, die jeweilig eine assoziierte Information abgespeichert haben, befindet sich in einem Inaktivitätsstatus bzw. „schlafen“, wenn diese nicht gebraucht werden. Somit werden multiple assoziierte Gedächtniseinträge im Neokortex stabil abgespeichert. Diese ruhende Gedächtnisspur zwischen assoziierten Neuronen-Ansammlungen befindet sich in einer Balance von inhibitorischen und exzitatorischen neuronalen Einflüssen. Zuvor bzw. für die solide Abspeicherung von Informationen wird der Gedächtniseintrag durch eine Modulation von exzitatorischen Synapsen erstellt und die Balance verändert. Durch einen zunehmenden Aufbau von inhibitorischen Synapsen wird nach dem Lernprozess diese Balance wieder hergestellt und die Information kann sicher abgespeichert werden. Durch die Reduktion von GABA mittels Anodal-tDCS vor dem Zugriff auf die abgespeicherten Einträge können diese ruhenden neuronalen Verbindungen wieder „aufgeweckt“ werden. Demzufolge lässt es sich besser auf die assoziierten Informationen zugreifen. Das Resultat äußert sich in einer Leistungsverbesserung in dem verwendeten Rekognitionstest (Barron et al. 2016). Wir nahmen die Studie von Barron et al. (2016) als Inspiration und versuchten die zugrundeliegenden physiologischen Gegebenheiten für unsere Fragestellung geltend zu machen.

In unserer aktuellen Studie wurde, wie bereits erwähnt, die tDCS nicht vor dem Zugriff auf die erlernten Informationen bzw. dem Retrieval, sondern während der Enkodierung von neuen Informationen appliziert. Es konnten keine Lernverbesserungen im späteren Recall beobachtet werden. Wenn wir den Zusammenhang von GABA und Lernprozessen auf unsere Studie beziehen und besser durchleuchten wollen, könnten verschiedene Szenarien eingetreten sein.

Vor dem Hintergrund, dass die Stimulation in unserem Experiment tatsächlich zu einer Reduktion von GABA im linken DLPFC geführt hat, können wir spekulieren, dass die Reduktion von GABA während der Enkodierung von Informationen eine untergeordnete Rolle spielt im Gegensatz zum Retrieval (Barron et al. 2016). Eine Reduktion von GABA könnte zur Folge haben, dass das Zusammenspiel von GABAnergen inhibitorischen Interneuronen in der Gedächtnisbildung von neuen Informationen stark verändert ist. Die inhibitorischen Interneurone scheinen eine bisher unterschätzte wichtige Rolle bei der

Enkodierung von Langzeitgedächtnisinhalten einzunehmen (Lamsa und Lau 2019). Jedoch zeigte sich ebenso wenig eine signifikante Verschlechterung der Gedächtnisleistung bei Probanden mit Real-Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation in unserer Studie. Die Vermutung, dass Veränderungen von Neurotransmittern, wie GABA, nicht mit Gedächtnisformationen zusammenhängen, egal ob diese Modulationen während der Enkodierung oder des Retrievals stattfinden, steht nicht im Einklang mit bisher gesammelten Erkenntnissen: Es konnten zuvor verringerte GABA-Konzentrationen bei Probanden nach der Bewältigung von motorischen Lernaufgaben gemessen werden (Sampaio-Baptista et al. 2015). Mittels *In-Vivo*-Spektroskopie wurde bereits nach einer 30-minütigen motorischen Lernaufgabe eine GABA-Reduktion von fast 20% über dem primären Motorkortex detektiert (Floyer-Lea et al. 2006). Eine GABA-Reduktion, induziert durch Anodal-tDCS, wird mit verbessertem motorischem Lernen assoziiert (Stagg et al. 2011). Dies scheint vereinbar mit der Beobachtung zu sein, dass die Modulation, v. a. die Reduktion von GABA, eine wichtige Rolle in LTP ähnlicher Plastizität beim motorischen Lernen spielt (Ziemann et al. 2001). Der Fokus in Studien bei der Untersuchung von Neurotransmittern und Lernvorgängen lag derzeit auf dem motorischen Kortex. Ein Zusammenhang mit dem assoziativen Gedächtnis lässt sich jedoch vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse vermuten. In einer Arbeit von Thielen et al. (2018) wurde bei der Enkodierung von Bild-Wort-Assoziationen ein Anstieg von Glutamat, jedoch kein Abfall von GABA, im medialen präfrontalen Kortex gemessen. Dies wird positiv mit Gedächtnisleistungen korreliert. Der fehlende Abfall von GABA könnte dabei auf den zu späten Zeitpunkt der Spektroskopiemessung in der Studie zurückzuführen sein, bei dem sich das GABA-Level wieder regenerierte (Thielen et al. 2018). Man könnte ebenso spekulieren, dass die Enkodierungsphase erst nach der 20-minütigen tDCS hätte beginnen müssen. Bachtiar et al. (2015) führte mittels Spektroskopie eine GABA-Messung vor, während und nach einer 20-minütigen Anodal-tDCS mit 1 mA durch. Dabei detektierte man einen signifikanten Abfall von GABA während der Stimulation, der bis zu 30 min anhielt. Jedoch maß man den stärksten GABA-Abfall 10 bis 15 min nach der 20-minütigen Stimulation (Bachtiar et al. 2015). Man könnte somit davon ausgehen, dass zum Zeitpunkt unserer Enkodierungsphase die tDCS noch nicht ihre volle Wirkung entfalten konnte und die suffiziente GABA-Reduktion noch nicht erreicht wurde, um einen Einfluss auf den Lernvorgang bezwecken zu können. In unserer Arbeit endete schließlich die 20-minütige tDCS simultan mit der Lernaufgabe. Weitere Studien in Bezug auf assoziative Gedächtnisleistungen mit Spektroskopie müssen folgen.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit könnte darin bestehen, dass mit unserer Methodik keine GABA-Reduktion erzielt werden konnte bzw., wie eben erwähnt, eine zu geringe Reduktion.

Dieses würde ebenso begründen, warum in der Arbeitsgruppe von de Lara et al. (2017) keine Effekte nachgewiesen werden konnten, als Anodal-tDCS während des Retrievals angewandt wurde. Genau wie bei Barron et al. (2016) verwendete man in der vorliegenden Studie eine Stromintensität von 1 mA und eine Stimulationsdauer von 20 min. Ebenso erfolgte die Applikation über dem linken präfrontalen Kortex. Obwohl die gleiche Intensität von 1 mA verwendet wurde, könnte die Stromintensität zu gering ausgefallen sein, sodass die tangierten Hirnareale nicht suffizient erregt werden konnten.

Wie bereits im Vergleich zur Studie von Barron et al. (2016) erwähnt, könnte der Zeitpunkt der anodalen tDC-Applikation ausschlaggebend für den Erfolg sein. Die Arbeitsgruppe von Medvedeva et al. (2018) beschäftigten sich ebenfalls mit diesem Aspekt. Sie untersuchten den Einfluss von Anodal-tDCS bezogen auf den Zeitpunkt des Gedächtnisprozesses in einem ersten Experiment (Enkodierung) und zweiten Experiment (Retrieval). Desweiteren spezifizierten sie die Untersuchung während der Enkodierung (1. Experiment) und applizierten Strom kurz vor der Lernaufgabe (offline) und während der Lernaufgabe (online) (Nicht zu verwechseln mit Online- und Offline-Effekten). Interessanterweise fügten Medvedeva et al. (2018) weitere Bedingungen hinzu. In einem weiteren 3. Experiment wurde das Phänomen von oberflächlicher vs. tiefer Enkodierungsverarbeitung im Vergleich in einem Zufallstest geprüft. Oberflächlich/tief bezieht sich hierbei auf die persönliche Relevanz der zu lernenden Informationen für den Probanden (Craik und Lockhart 1972). Im letzten 4. Experiment untersuchte man den Unterschied zwischen jüngeren und älteren Probanden. Im 1. Experiment wurden die Probanden aufgefordert einzelne Wörter auswendig zu lernen, die hintereinander präsentiert wurden. Die Studie erfolgte dabei placebo-kontrolliert per Sham-Stimulation. 24 Stunden später erfolgte die Testung mittels eines Rekognitionstests. Ein Wort wurde dem Proband präsentiert und er musste entscheiden, ob er es vorher gelernt hatte oder nicht. Medvedeva et al. (2018) konnten eine signifikante Verbesserung der Rekognition bei der Anodal-tDCS während der Lernaufgabe entdecken, jedoch nicht bei der Offline-Applikation im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Arbeitsgruppe spekuliert, dass tDCS die Rate späterer falscher Rekognition bzw. Wiedererkennungen von neu gelernten Items reduziert und nicht die Gedächtnisspur von alten gelernten Items verstärkt. Diese lässt vermuten, dass tDCS besonders direkt während der Applikation bei der Enkodierung ihren Effekt entfaltet. Im Unterschied zu unserer Studie erfolgte jedoch bei Medvedeva's Studie die Stimulation mit einer anderen Elektrodenkonfiguration, einer doppelten Stromintensität von 2 mA sowie am ventro-lateralen präfrontalen Kortex. Zudem fand die tDCS bei uns Online und Offline statt, d. h. vor und während der Lernaufgabe. Die tDC-Applikation startete vor der Lernaufgabe und endet mit dem Abschluss des Lernvorganges, sodass 20 min stimuliert

wurde. Bei Medvedevas Arbeitsgruppe realisierte man eine Stimulationszeit von 10 min. Das positive Ergebnis in der Online-Gruppe steht demnach weniger im Einklang mit der Spekulation, dass die tDC-Applikation erst nach einer 20-minütigen Stimulation seine effizienteste Wirkung durch ein reduziertes neuronales GABA-Level entfaltet. Eine Übertragung von Medvedeva's Ergebnissen auf unsere Studie birgt weitere Risiken, da ein anderer Aufgabentyp für die Testung von episodischen Gedächtnisinhalten gewählt wurde, der Rekognitions-Test. Probanden wurden in unserer Studie per Cued-Recall getestet (unterschiedliche Testformate siehe Kapitel 1.1.2). Von daher könnte man spekulieren, dass die Wirksamkeit der transkraniellen Stimulation in gewissen Maßen vom Typus des Tests abhängig ist. Leshikar et al. (2017) verglichen die Effekte von Anodal-tDCS über dem linken DLPFC bei der Enkodierung von Lernaufgaben mit Gesicht-Namen-Assoziation mit einem Recall- und Rekognitionstest. Abgesehen vom Lernmaterial und einigen Stimulationsparametern ähneln das Studiendesign und der Fokus der Studie sehr unserer Arbeit. Ebenso erfolgten bei Leshikar et al. direkt nach der Enkodierung ein Test und ein zweiter Test 24 Stunden später. Des Weiteren wurde der linke DLPFC als Stimulationsort gewählt. Dabei konnten signifikant bessere Testergebnisse beim Recall-Test direkt nach der Lernaufgabe und am nächsten Tag im Vergleich zur Sham-Kontrolle erzielt werden. Es wird von einer Performanzverbesserung von mehr als 50% berichtet. Interessanterweise erzielten die Probanden keine besseren Testergebnisse beim Rekognitionstest. Die Arbeitsgruppe von Leshikar mutmaßt, dass tDCS besonders den Rekollektionsprozess von episodischen Gedächtniseinträgen verbessert und es folglich zu verbesserten Lernleistungen kommt (Leshikar et al. 2017). Bei dem Abruf von abgespeicherten Informationen werden zwei involvierte Prozesse diskutiert, die Familiarität und die Rekollektion (Yonelinas 2002). Die Familiarität wird als subjektives Gefühl, dass man den Stimulus bereits zuvor gesehen hat bzw. damit konfrontiert wurde, beschrieben. Bei der Rekollektion handelt es sich um das bewusste Erinnern vom gebotenen Stimulus mit gleichzeitigem Abruf von assoziierten Informationen (Yonelinas 2002). Im Zusammenhang mit episodischen Gedächtnisleistungen finden beim Rekognitionstest beide Prozesse statt, wohingegen beim Recall-Test vor allem der Rekollektionsprozess von Bedeutung ist (Yonelinas 2002). Die Arbeitsgruppen von Leshikar und Gray vermuten, dass tDC-Effekte besonders bei anspruchsvolleren Testaufgaben, wie dem Recall-Test, zu entdecken sind (Gray et al. 2015; Leshikar et al. 2017). Dieser Vermutung folgend könnte man mutmaßen, dass sich trotz der Verwendung eines Recall-Tests in unserer Studie die Aufgabenstellung für die Probanden als zu einfach herausgestellt hat. Die Wort-Paar-Assoziation-Lernaufgabe bezogen wir allerdings von der Arbeitsgruppe Marshall et al. (2014), welche diese Wörterauswahl in ihrer Studie zu tDCS und dem deklarativen

Gedächtnis erfolgreich verwendeten. Der Erklärungsansatz von Leshikar et al. (2017), dass tDCS vor allem den Rekollektionsprozess von episodischen Gedächtnisinhalten verbessert, scheint interessant. Für zukünftige Studien ist der zusätzliche Einsatz von EEG-Messungen zu empfehlen, um die Differenzierung von Abrufprozessen zu objektivieren. Gruber et al. (2008) wiesen mittels EEG nach, dass bei Familiaritätsprozessen beim Abruf von enkodierten Informationen die Gammaband-Aktivität zunimmt. Erst beim zusätzlichen Rekollektionsprozess konnte eine Thetaband-Aktivitäts-Zunahme detektiert werden. Somit scheinen diese Prozesse unabhängig voneinander abzulaufen und der jeweilige Prozess besitzt eine spezifische EEG-Signatur (Gruber et al. 2008). Diese EEG-Signatur könnte in weiteren Studien dabei helfen, diesen Erklärungsansatz zu spezifizieren.

4.2 Hypothese 2: tACS während der Enkodierung von Wortpaaren

Wir stellen die Hypothese auf, dass die theta-gamma cross-frequency coupling tACS, appliziert über dem linken präfrontalen Kortex während der Enkodierung von Wortpaaren, zu Leistungsverbesserungen im episodischen Gedächtnis führen könnte, wenn der tACS-Gamma-Burst in die Spitze der Theta-Welle eingenistet wird, im Vergleich zur Sham-Stimulation.

In unserer Studie versuchten wir mittels *cross-frequency coupling* tACS über dem präfrontalen Kortex die Leistung von episodischen assoziierten Gedächtnisinhalten zu verbessern. Die tACS stellt, wie bereits erwähnt, ein vielversprechendes Verfahren zur Modulation von kognitiven Prozessen dar (Antal und Paulus 2013; Brignani et al. 2013; Fröhlich 2015; Antal und Herrmann 2016; Schutter und Wischnewski 2016; Polanía et al. 2018; Vosskuhl et al. 2018). Das Phänomen des *cross-frequency couplings* tritt einerseits natürlich endogen in zerebralen Prozessen auf (Canolty und Knight 2010; Fell und Axmacher 2011) und wird mit assoziativen episodischen Gedächtnisprozessen in Verbindung gebracht (Nyhus und Curran 2010; Lega et al. 2014). Wir nutzten dieses Phänomen und versuchten es artifiziell per tACS zu imitieren, um auf die Formation von episodischen kognitiven Prozessen Einfluss zu nehmen. Dabei diente der präfrontale Kortex als Target für unsere Stimulation, welcher als essentielle Struktur für die Enkodierung von Langzeitgedächtnisinhalte angesehen wird (Kim 2011). Uns gelang es jedoch nicht, signifikante Unterschiede in der Performanz zwischen einer Sham-Stimulation und einer Wechselstromstimulation in einem Wort-Assoziations-Test nachzuweisen. Es wurden weder Leistungsverbesserungen noch Leistungsverschlechterungen detektiert.

Die Wechselstromstimulation hat bereits erfolgreich ihren Einzug in die wissenschaftliche Welt gefunden. Im Folgenden soll zunächst unsere Studie in den Kontext der aktuellen zugehörigen Literatur gesetzt werden und anschließend unsere Auswahl des tACS-Verfahrens sowie das PAC diskutiert werden.

Nach der Veröffentlichung der ersten tACS-Studie von der Arbeitsgruppe um Antal et al. (2008), in der ein Einfluss von tACS auf motorische Funktionen untersucht wurde, hat sich im Verlauf die Verwendung der Wechselstromstimulation auf weitere Anwendungsgebiete ausgedehnt und die Forschung an höheren kognitiven Funktionen wurde involviert (Voskuhl et al. 2018). Um hier die Ausweitung verschiedener wissenschaftlicher Anwendungsgebiete zu verdeutlichen, erforscht beispielsweise die Arbeitsgruppe um Liu et al. (2019) die Nutzung von tACS zur Verbesserung von romantischen Partnerschaften (Liu et al. 2019).

Eine Großzahl an Studien im Bereich der Gedächtnisprozesse beschäftigen sich mit dem Zusammenhang von tACS und dem Arbeitsgedächtnis (Jaušovec und Jaušovec 2014; Voskuhl et al. 2015; Alekseichuk et al. 2016; Polanía et al. 2018; Wolinski et al. 2018). Für einen Überblick von tACS-Studien zum Neuroenhancement wird auf das Review von Schutter et al. (2016) verwiesen. Mit dem Zusammenspiel vom episodischen Gedächtnis und tACS befassten sich nur wenige Studien nach unserem Wissensstand (Ambrus et al. 2015; De Lara et al. 2018).

Wohlgemerkt gibt es unterschiedliche Varianten/Stimulationsprotokolle von tACS (siehe Kapitel 1.3.2). In einer Studie von Polania et al. (2012) wurde Phase-Phase-tACS verwendet. In diesem Verfahren wurde versucht ein Entrainment von endogenen Prozessen mittels einer tACS mit Theta-Wellen (6 Hz) zu erzielen. Man untersuchte die funktionelle Rolle von Theta-Synchronisationen zwischen frontalen und parietalen Arealen in einer Gehirnhemisphäre während einer visuellen Gedächtnis-Vergleichs-Aufgabe. Solange die Phasen der Thetawellen zwischen frontaler und parietaler Region per tACS synchronisiert waren, reduzierte sich die Reaktionszeit in einem *delayed-match-to-sample-test*, in dem Probanden einen Reiz mit einem vorher gezeigten Reiz vergleichen müssen. Im Gegensatz dazu führte eine antiphasische tAC-Applikation zu einer Desynchronisation zwischen den Thetawellen in beiden Arealen und folglich zu einer schlechteren Reaktionszeit (Polanía et al. 2012). Aus dieser Studie ist zu schlussfolgern, dass einerseits tACS in der Lage ist, neuronale Aktivität zwischen Hirnarealen zu modulieren, und andererseits, um Gedächtnisleistungen zu verbessern tACS synchronisiert zu endogenen Prozessen erfolgen sollte. Ein ähnliches Verfahren verwendete Wolinski et al. (2018). Sie applizierten kranial unterschiedlich schnelle Theta-Wellen 4 Hz und 7 Hz per tACS. Ihr Ergebnis zeigt eine Verbesserung im visuell räumlichen Arbeitszeitgedächtnistest

bei einer 4-Hz-tACS im Vergleich zur Sham-Stimulation. In diesem Kontext sei zu vermuten, dass langsame Frequenzen, wie langsame Theta-Oszillationen, in der Lage sind mehr Gamma-Zirkel pro Schwingung aufzunehmen (Wolinski et al. 2018). Wenn nach der *Theta-Gamma-Cross-Frequency*-Theorie (Wolinski et al. 2018) in einem Gamma-Zirkel ein Informationsbündel integriert ist, lassen sich mehr Information verarbeiten, wenn pro Theta-Schwingung mehr Gamma-Zirkel eingenistet werden können. Folglich steigt die Gedächtniskapazität (Fujisawa und Buzsáki 2011; Wolinski et al. 2018).

Die Ergebnisse von Polanía et al. (2012) und Wolinski et al. (2018) sind schwer direkt mit unserer Arbeit zu vergleichen, da ein Phase-Phase-tAC-Stimulationsverfahren verwendet und die Funktionsweise des Arbeitsgedächtnisses getestet wurde.

Wir nutzten in unserer Studie eine bestimmte Form des *theta-gamma phase-amplitude coupling* tAC-Stimulationsverfahrens, welches die Arbeitsgruppe in unserem Haus um Alekseichuk et al. (2016) als erstes etabliert wurde und damit erfolgreich Arbeitsgedächtnisleistungen verbesserten werden konnten. Zudem gelang der Arbeitsgruppe von Reinhart und Nguyen (2019) mit diesem tAC-Stimulationsverfahren eine Verbesserung von altersbedingt reduzierter Arbeitszeitgedächtnisleistung bei älteren Probanden zu erzielen. Demzufolge besteht unser Verfahren aus einer Art zweifacher simultaner Stimulation. Die Theta-Oszillation wird mit 5 Hz appliziert und zeitgleich erfolgt eine Einnistung von Gamma-Salven von bis zu 80 Hz in die Spitze der Theta-Schwingungen als Co-Stimulation. Mit diesem Verfahren erhofften wir uns, das natürliche PAC-Phänomen zu imitieren und Leistungsverbesserungen nach dem Vorbild der Arbeitsgruppe von Alekseichuk (2016) erzeugen zu können. Dies ist uns leider nicht gelungen, obwohl das gleiche Stimulationsprotokoll sowie auch die *Laplacian multielectrode montage* und Stimulationsparameter wie in der Arbeitsgruppe von Alekseichuks (2016) verwendet wurden.

Wir spekulierten, dass die tACS-Studienkenntnisse über das Arbeitszeitgedächtnis generalisierbar seien und auf unsere episodische Gedächtnisstudie übertragbar wären. Mittels bildgebenden Verfahren hat man nachgewiesen, dass das Arbeitszeitgedächtnis und das episodische Gedächtnis ein gemeinsames zerebrales fronto-parietales Netzwerk nutzen, wobei besonders im linken DLPFC beide Gedächtnisformen involviert sind (Cabeza et al. 2002). Dazu scheinen beiden Formen eng miteinander zu interagieren (Olson et al. 2006). Im Arbeitszeitgedächtnis und Langzeitgedächtnis konnten Theta-Gamma-Interaktionen beobachtet werden (Lisman und Jensen 2013). Auf der Suche nach möglichen Erklärungsansätzen für unsere Studienergebnisse muss das Phänomen des PACs im episodischen Gedächtnis differenzierter durchleuchtet werden: Derzeit herrschen

Diskussionen darüber, ob PAC oder in welcher Art und Weise PAC überhaupt an der Formation von Gedächtniseinträgen beteiligt ist (Vaz et al. 2017). Wie Tort et al. (2009) in ihrer Untersuchung an Ratten nachweisen konnten, korreliert ein erhöhtes Theta-Gamma-PAC in der CA3-Region vom Hippocampus bei der Enkodierung mit einer besseren Performanz in assoziativen Gedächtnisinhalten. Die Gedächtnisleistung bestand in der Verknüpfung vom Kontext einer Situation mit einer folgenden Nahrungsbelohnung (Tort et al. 2009). In einer Studie von Lega et al. (2014) wurden sechsfünfzig refraktorische Epilepsie-Patienten mittels intrakranialer Elektroden bei der Enkodierung von Wortpaaren untersucht. Die Messungen wurden in der Nähe des Hippocampus, des frontalen (Brodmann-Areal 21, 22) und lateralen temporalen Kortex (Brodmann-Areal 6, 8, 9, 10, 46), vorgenommen. Die Arbeitsgruppe wies nach, dass aus einem verstärkten PAC verbesserte Leistungen im nachfolgenden Recall-Test resultierten. Das PAC funktionierte je nach gemessenem Areal unterschiedlich. Die Phase der Theta-Welle modulierte im Hippocampus bei 2,5 – 5 Hz am stärksten die Gamma-Amplitude, wohingegen im Neokortex die optimale Theta-Frequenz für das PAC bei 4 – 9 Hz lag (Lega et al. 2014). Des Weiteren scheint das Thetaband von 2,5 bis 5 Hz höhere Gammafrequenzen zu modulieren (70 – 128 Hz) und das schnellere Thetaband niedrigere Gammabänder (30 – 70 Hz). Demzufolge dürfte es zerebrale räumliche Differenzen in optimalen endogenen PAC-Prozessen geben, welche in unserer Studie nicht beachtet wurden. Obwohl Studienergebnisse darauf hinweisen, dass ein verstärktes PAC bei der Formation von assoziativen Gedächtnisinhalten auftritt (Tort et al. 2009; Friese et al. 2013; Lega et al. 2014; Heusser et al. 2016), liegen hier ebenso kontroverse Ergebnisse von Experimenten vor (Leszczyński et al. 2015; Vaz et al. 2017). Vaz et al. (2017) wiesen eine Abnahme des kortikalen PACs mittels invasiver Messungen bei der Enkodierung von Wortpaaren nach. Am linken und rechten inferioren frontalen Gyrus wurden ein signifikanter Abfall vom Theta- zu hohem Gamma-PAC und Theta- zu niedrigem Gamma-PAC im linken temporalen Lobus erfasst. Des Weiteren wurden unterschiedliche Wellenmorphologien detektiert. Am linken temporalen Kortex wurden *sharp waves* aufgezeichnet und nicht Gammaburst-Einnistungen im Thetaband. Wenn reduzierte PAC-Phänomene in der Gedächtnisformation vorkämen, dann würde eine Förderung von PAC mittels tACS kontraproduktiv erscheinen. Eine Abnahme der Leistung konnte in unserer Studie im Cued-Recall jedoch nicht festgestellt werden. Weitere Studien müssen folgen, um die klare Rolle von PAC in der Gedächtnisformation zu verstehen.

Mit unserem Paradigma versuchten wir endogene zerebrale Prozesse zu imitieren. Man könnte mutmaßen, dass unsere PAC-tACS-Methode nicht den physiologischen Gegebenheiten im Kortex entspricht. Es wird in der Fachwelt vermutet, dass *Cross-Frequency-Coupling*-Phänomene

nicht kontinuierlich auftreten, sondern zeitlich intermittierend (Jones 2016). Jones et al. (2006) geben zu bedenken, dass die zerebralen Oszillationen nicht nur aus sich wiederholenden rhythmischen Zyklen bestehen. Demzufolge könnte unsere kontinuierliche tACS nicht suffizient die physiologische Kortex Aktivität widergespiegelt und folglich zu keinem messbaren Effekt geführt haben.

In einer Studie von Reinhart et al. (2019) wurde das Phänomen von Theta-Gamma-PAC sowie von einer frontotemporalen Theta-Phase-Synchronisation im Arbeitszeitgedächtnis und der Einfluss von Theta-Gamma-PAC-tACS im Vergleich zwischen jüngeren und älteren Probanden getestet (Reinhart und Nguyen 2019). Dazu wurden insgesamt 84 validierbare Probanden rekrutiert. Eine jüngere Gruppe (Alter: 20 – 29 Jahre) und eine ältere Gruppe (Alter: 60 – 76 Jahre) mussten Aufgaben zum Arbeitszeitgedächtnis lösen, bei denen eine gleichzeitige EEG-Messung an einem Screening-Tag stattfand. In der jüngeren Gruppe konnte die Leistung im Arbeitszeitgedächtnistest mit einem Theta-Gamma-PAC assoziiert werden. Das Gammaband lag dabei bei 26 – 34 Hz und das Theta-Band bei 7 – 9 Hz im linken temporalen Kortex. Zudem zeigte sich eine Synchronisation von einem frontotemporalen Theta-Rhythmus. In der älteren Gruppe wies man solche Synchronisationsprozesse zwischen frontalen und temporalen Regionen nicht nach. In einem nächsten Schritt verwendete man ein Theta-Gamma-PAC-tACS-Protokoll. Bei der Elektrodenmontage benutzte man ebenso eine HD-Konfiguration. Jedoch fanden in dieser Studie zwei Elektrodenmontagen Gebrauch: Eine HD-tACS-Montage mit dem Fokus auf den linken präfrontalen Kortex und eine zweite Konfiguration mit dem Ziel, den linken temporalen Kortex zu stimulieren. Die Stimulationsintensität (Spitze zu Spitze) betrug 1,6 mA für die frontotemporale Montage, 1,0 mA für die temporale- sowie 0,6 mA für die frontale Montage. Dabei konnten signifikante Leistungsverbesserungen im Arbeitszeitgedächtnis bei den älteren Probanden nachgewiesen werden, wenn die HD-tACS im individualisierten Theta-Frequenz-Bereich appliziert wurde. Bei der Verwendung einer festen 8-Hz-Theta-Stimulation blieben diese Effekte aus. Reinhart und Nguyen (2019) gelang es hier, ein verstärktes Theta-Gamma-PAC bei den älteren Probanden nach der Stimulation nachzuweisen, was mit Leistungsverbesserungen im Test in Verbindung gebracht werden konnte. Wenn die applizierten Wellenformen nicht den hirneigenen ähneln, dann können tAC-Stimulationseffekte fehlen (Thut et al. 2011). Die tACS erzielt den größten Effekt, wenn die applizierten Parameter den der natürlichen endogenen Oszillationen ähneln (Thut et al. 2011; Reinhart und Nguyen 2019).

In unserem Studiendesign waren keine EEG-Messungen integriert, wodurch die individuellen oszillatorischen Aktivitäten, die bei den verwendeten Lernaufgaben auftraten, nicht gemessen

werden konnten. Die gewählte Frequenz von 5 bis 80 Hz bei der transkraniellen Stimulation wurde anhand von beobachteten Oszillationen in Anlehnung an vorherige tACS-Studien (Alekseichuk et al. 2016) und Studien zu PAC (Lisman und Jensen 2013) festgelegt. Demzufolge herrschten gegebenenfalls andere Frequenzmuster und elektrophysiologische Phänomene bei der Enkodierung von episodischen Gedächtnisinhalten im Individuum und die tACS führte gegebenenfalls zu keinem Entrainment, da möglicherweise kein Synchronisationsprozess stattfand. Ein individualisiertes Stimulationsprotokoll würde hier Abhilfe schaffen. In einer Studie von Vosskuhl et al. (2015) konnten beispielsweise mit Bestimmung der hirneigenen Oszillationen per EEG und tACS unterhalb der individuellen Theta-Frequenz Performanzverbesserungen im Kurzzeitgedächtnis nachgewiesen werden.

In einer Studie in der Arbeitsgruppe um de Lara et al. (2018) in unserem Göttinger Institut wurden die gleiche Methodik und tACS-Technik wie in unserem Experiment verwendet. Lediglich die Elektrodenmontage unterschied sich und der linke temporale Kortex (T7-Position nach dem internationalen 10-20-EEG-System) wurde tangiert (De Lara et al. 2018): Dabei kamen drei verschiedene Stimulationsvariationen zum Einsatz, um den Einfluss dieser Stimulationsverfahren auf das assoziative verbale episodische Gedächtnis zu testen. Eine Theta-Gamma-PAC-tACS (5 – 80 Hz) nutzte man um Verbesserungen in Wort-Assoziations-Aufgaben an Probanden zu überprüfen. Die Einnistung der Gamma-Salven erfolgte einerseits in die Spitze der langsamen Theta-Welle, in einer anderen Variation in das Tal der Theta-Welle. In einer dritten Kontrollgruppe erfolgte die Gamma-Co-Stimulation kontinuierlich während jeder Phase des applizierten Thetabands. Im Gegensatz zu den Erwartungen konnten keine signifikanten Verbesserungen in den episodischen Gedächtnisleistungen bei der ersten Variation, wo der Gammaburst in die Spitze der Theta-Welle eingenistet wurde, erreicht werden. Jedoch verschlechterte sich die Performanz der Probanden bei der tACS-Variation, wo der Gammaburst in das Tal der Thetawelle eintraf. Dieses Ergebnis untermauert die Vermutung, dass das Theta-Gamma-PAC abhängig von der Phase der grundlegenden Theta-Welle bei der Enkodierung von deklarativen Gedächtnisinhalten ist. Fragen, die bei der Betrachtung dieser Studie auftreten, warum beispielsweise nicht alle tACS-Variationen zu einer Perturbation von Gedächtnisleistungen geführt haben, v. a. vor dem Hintergrund, dass PAC nicht unbedingt kontinuierlich auftritt (Jones 2016), bleiben bei de Lara et al. (2018) wie auch in unserer Studie unbeantwortet.

Die Komplexität unserer riesigen neuronalen Netzwerke auf ein einzelnes Phänomen, wie das PAC zu reduzieren, scheint inkorrekt zu sein. Ambrus et al. (2015) verfolgten demgegenüber einen anderen Ansatz, um einen Einfluss auf das episodische Gedächtnis per tES auszuüben. In Ambrus' Studie erfolgte eine tAC-Applikation im sog. High-Ripple-Frequenzbereich

(140 Hz) während der Enkodierung von Wortpaaren kurz vor dem Schlafengehen. Man war in der Lage, signifikante Leistungsverbesserungen im Recall-Test am Folgetag im Vergleich zur Sham-Bedingung nachzuweisen. Es scheint demnach eine zeitliche Verbindung zwischen hippocampalen Ripple-Frequenzen (100 – 200 Hz) und im Schlaf generierten kortikalen Oszillationen im Neokortex zu geben (Axmacher et al. 2008). Des Weiteren scheinen diese Ripple-Oszillationen bei der Konsolidierung von zuvor erlernten Informationen aufzutreten. Ambrus' Arbeitsgruppe applizierte die 140-Hz-tACS immer kurz vor dem Schlafengehen. Die Elektrodenmontage erfolgte nach dem Vorbild von Marshall et al. (2006) per bizephaler Montage mit der Stimulationselektrode über der linken und rechten frontalen Region (F3 und F4 nach dem 10-20-EEG-System) und Elektroden über dem jeweils linken und rechten Mastoid. Folglich wurde hier eine andere Montage zur Stimulation des präfrontalen Kortex verwendet. Die Forscher stellten die Hypothese auf, dass der bilaterale präfrontale Kortex mit der Enkodierung von deklarativen Gedächtnisinhalten und einer schlafabhängigen Konsolidierung vergesellschaftet ist. Diese Studie verwendete ein sehr ähnliches Studiendesign. Die Unterschiede bestehen in dem tAC-Stimulationsverfahren und der Elektroden-Montage. Es präsentiert ein Beispiel für ein ggf. anderes oder zusätzliches zugrundeliegendes elektrophysiologisches Phänomen des hippocampal-kortikalen Netzwerks, welches mit der Verarbeitung von episodischen Gedächtnisinhalten in Verbindung gebracht werden kann (Axmacher et al. 2008). Ein direkter tAC-Effekt im Sinne eines Akut-Effekts konnte bei Ambrus genauso wenig wie in unserer Arbeit nachgewiesen werden. Ambrus et al. 2015 interpretieren die Studienergebnisse a. e. als einen Nacheffekt der tAC-Stimulation. Die tACS könnte eine vermehrte Synchronisation von höheren Frequenzen zwischen Hippokampus und Neokortex bezweckt und folglich die Konsolidierung des zuvor Gelernten gefördert haben. Jedoch scheinen hochfrequente Ripple-tACS (über 140 Hz) und Stimulationen im niedrigen kHz-Bereich (1 – 5 kHz) einen ähnlichen Funktionsmechanismus wie tDCS aufzuweisen, weshalb man eher von einer Modulation der Erregbarkeit von neuronalen Kompartimenten ausgehen würde (Antal und Paulus 2013). In einer weiteren Studie mit Ripple-tACS konnte eine kortikale Erregungserhöhung am M1 mittels zehnminütiger 140-Hz-tACS-Stimulation per MEPs gemessen werden (Moliadze et al. 2010). Die genaue Erklärung der zugrundeliegenden Physiologie ist für die Ripple-tACS sowie für unsere PAC-tACS besonders bezogen auf höhere kognitive Funktionen wie das Gedächtnis derzeit noch ungenau (Stagg et al. 2018). Ein direkter Nachweis oszillatorischer Veränderungen erfolgte bei Ambrus et al. (2015) nicht, weshalb nur die Performanzverbesserung als Marker verwendet werden kann. Ob letztlich ein akuter Effekt

der tACS, bspw. durch Elevation der Exzitabilität im präfrontalen Kortex, oder Nacheffekte durch oszillatorischer Synchronisation erreicht wurden, bleibt unklar.

Wie bereits erwähnt unterscheiden sich die vorliegenden tES-Studien, tACS und tDCS, enorm in ihrem Design, ihren Stimulationsparametern, im Zeitpunkt der Stimulation, im Lernmaterial sowie in der Art und Weise der Testverfahren. Eine weitere Analyse zu den möglichen Gründen, warum wir in unserer Studie nicht den Einfluss von transkranieller Stimulation auf das episodische Gedächtnis experimentell nachweisen konnten, soll im nächsten Kapitel erfolgen. Das Hauptaugenmerk wird dabei auf die Stimulationsparameter, die Elektrodenmontage, den Ort der Stimulation sowie das verwendete Studiendesign gelegt werden.

4.3 Auf der Suche nach Fehlerquellen in unserer Studie

Ein Erklärungsansatz für unsere Ergebnisse ist, dass die von uns gewählte **Intensität** von 1 mA zu gering gewählt wurde und kein suffizientes elektrisches Feld generiert werden konnte, wobei in anderen Studien mit derselben Intensität durchaus Stimulationseffekte für tACS (Alekseichuk et al. 2016; Schutter und Wischnewski 2016) und tDCS (Barron et al. 2016) erzielt werden konnten. Die von uns genutzte Intensität entspricht dem Standard der meisten Studien, in denen zwischen 1 und 2 mA verwendet wurde (Nitsche et al. 2008; Schutter und Wischnewski 2016; Woods et al. 2016; Antal et al. 2017). Mithilfe von intrakraniellen Messungen konnte nachgewiesen werden, dass die von uns verwendeten Parameter prinzipiell ein ausreichend starkes elektrisches Feld generieren können (Opitz et al. 2016). Unser Finite-Element-elektrisches-Feld-Modell berechnete eine maximale elektrische Feldstärke von 0,35 mV/mm und liegt somit im Rahmen der üblichen Werte (Antal und Herrmann 2016). In einer wegweisenden Studie von Fröhlich und McCormick (2010) an anästhetisierten Tieren wurde nachgewiesen, dass Wechselstrom-Felder unter 0,5 mV/mm bereits eine Modulation von hirneigenen neuronalen Aktivitäten auslösen. In einer Studie an Ratten wird jedoch empfohlen, weit höhere Stimulationsintensitäten von über 2 mA zu verwenden (Vöröslakos et al. 2018), wodurch ein elektrisches Feld von 1 mV/mm generiert wird, um neuronale Feuerraten, also die Frequenz von Aktionspotenzialen, zu modulieren. Übertragen auf den Menschen wird dort behauptet, dass Intensitäten von 4 bis 6 mA notwendig seien (Vöröslakos et al. 2018). Die Arbeitsgruppe postuliert, dass 75% der Stromapplikation vom Schädel abgefangen wird (Vöröslakos et al. 2018). Dies steht im Kontrast zu bisherigen Studienresultaten (Woods et al. 2016; Antal et al. 2017). Die maximal empfohlene

Stromintensität bei leichter transkranieller Stimulation beläuft sich in der Fachliteratur derzeit auf 4 mA (Antal et al. 2017). Bezogen auf tACS-Effekte wird von einer linearen Betrachtung zwischen Stromintensität und Effekt abgeraten, da Frequenzmodulationen ebenso Stimulationseffekte beeinflussen (Woods et al. 2016). Vosskuhl et al. (2018) weisen daraufhin hin, dass in Vöröslakos` Arbeit eine erhöhte Stromintensität empfohlen wird, um eine Modulation der Feuerrate von Neuronen per tACS vorzunehmen. Vosskuhl et al. (2018) behaupten, dass der grundlegende Funktionsmechanismus nicht durch eine konstante Veränderung der Feuerrate von Neuronen erklärbar ist, sondern vielmehr durch eine Manipulation der zeitlichen Abfolge von neuronalen Feuerraten erfolgt. Demzufolge scheint die von uns verwendete Stromintensität korrekt im Rahmen des derzeitigen Wissensstands ausgewählt worden zu sein. Sinnvoll wären jedoch weitere Studien zur Suche nach der optimalen Stromintensität, wobei die Sicherheitskriterien immer im Vordergrund stehen müssen (Antal et al. 2017).

In Kapitel 4.1. wurde bereits ausführlich über den gewählten Stimulationszeitpunkt, v. a. in Bezug auf eine kortikale GABA-Konzentration, diskutiert. Einen ebenso fundamentalen Stimulationsparameter stellt die **Stimulationsdauer** dar. In unserer ersten Testgruppe erfolgte eine tDCS von insgesamt 20 min und in der zweiten Gruppe eine tACS von 10 min. In einer Meta-Analyse zu tDCS-Studien mit episodischen Gedächtnisinhalten konnte nachgewiesen werden, dass eine längere Stimulationsdauer (über zehn Minuten) von Anodal-tDCS mit einer höheren Erinnerungsgenauigkeit einhergeht (Galli et al. 2019). Trotz einer ausreichenden Stimulationsdauer von 20 min konnten in unserer tDCS-Studie allerdings keine positiven Effekte nachgewiesen werden. Der Vergleich der Stimulationszeiten mit anderen Studien scheint aufgrund der meist vorhandenen Diskrepanz verschiedener Stimulationsparameter bzw. der Verwendung unterschiedlicher Studiendesigns erschwert. Bei der Gruppe 2 applizierten wir eine zehnminütige tACS. In der bereits erwähnten Studie von Ambrus et al. (2015) erfolgte ebenso eine zehnminütige Stimulation, jedoch wurden Ripple-Frequenzen von 140 Hz appliziert und nicht ein PAC-tACS-Verfahren mit 5 – 80 Hz verwendet. Weitere Arbeitsgruppen verwendeten ebenfalls eine zehnminütige tACS (Antal et al. 2008; Moliadze et al. 2010; Alekseichuk et al. 2016; De Lara et al. 2018).

Bei der Betrachtung vergleichbarer tDCS-Studien fanden abweichende **Elektrodenmontagen** im Vergleich zu unserer Studie Verwendung. Vorrangig wurde die bipolare Montage eingesetzt (Stagg et al. 2009; Hammer et al. 2011; Barron et al. 2016; Leshikar et al. 2017; Medvedeva et al. 2018). Desgleichen kamen in bisherigen tACS-Studien vor allem klassische bipolare Montagen zur Anwendung (Schutter und Wischniewski 2016). In der vorliegenden Studie nutzten wir jedoch eine *Laplacian multielectrode montage*. Die *Laplacian multielectrode montage*

4 x 1 Elektrodenkonfiguration, bei der 4 Referenzelektroden mit kleinen runde Patches (ca. 3 cm²) an der Kopfhaut befestigt werden und diese kreisförmig eine fünfte Aktivelektrode umgeben, sollte nach Finite-Element-elektrisches-Feld-Modell-Berechnungen eine fokussierte Stromapplikation auf das gewünschte Areal bezwecken (Datta et al. 2009; Saturnino et al. 2015), wodurch wir hofften, den linken DLPFC präziser stimulieren zu können. Am Motorkortex führte eine tDC-Applikation mit einer *Laplacian multielectrode montage* zu länger anhaltenden Nacheffekten im Vergleich zum tDCS-Protokoll mit einer konventionellen Elektrodenmontage (Kuo et al. 2013). Anhand unserer Studie lässt es sich nur spekulieren, inwiefern der linken DLPFC transkranial stimuliert wurde. Wünschenswert wäre eine zukünftige Vergleichsstudie mit verschiedenen Elektrodenmontagen über dem linken DLPFC. In unserer *Laplacian multielectrode montage* wurde eine fixe Elektrodenmontage mit der Stimulationselektrode über der AF3-Position nach dem internationalen 10-20-EEG-System an jedem Probanden verwendet. Die Lokalisation des DLPFC kann u. a. bereits durch Geschlecht und Alter variieren (Mylus et al. 2013). In einer aufwendigen Studie von Barron et al. (2016) führte man zuerst eine Pilotstudie durch, in der die Probanden eine assoziative Gedächtnisaufgabe absolvierten, der sich zwei fMRT-Untersuchung anschlossen, um das assoziierte aktivierte Gehirnareal zu identifizieren. Erst im nächsten Schritt folgte eine tDCS in dem identifizierten individualisierten Areal. In dieser Studie konnten Leistungsverbesserungen bei einer tDCS im Retrieval erzielt werden (Barron et al. 2016).

Der DLPFC präsentiert ein hoch frequentiertes Ziel von transkranialen Stimulationsstudien zur Kognition (Hammer et al. 2011; Javadi und Walsh 2012; Nelson et al. 2014; Sandrini et al. 2014; Matzen et al. 2015; Dedoncker et al. 2016b; Habich et al. 2017; Hill et al. 2017; De Lara et al. 2017; Leshikar et al. 2017; Manenti et al. 2017; Wong et al. 2018). Der linke DLPFC soll ebenso besonders involviert sein in der Enkodierung von episodischen Gedächtnisinhalten (Sandrini et al. 2003; Javadi und Walsh 2012). Jedoch könnte der DLPFC nicht ideal als **Stimulationsort** ausgewählt worden sein. Aufgrund von Beobachtungen von fMRT-Studien, wird der ventrolaterale präfrontale Kortex (VLPFC) desgleichen mit episodischen verbalen Enkodierungs- und Retrievalprozessen assoziiert (Badre und Wagner 2007). Weiter Studien weisen auf die Involvierung des VLPFCs in der Formation des episodischen Gedächtnisses hin (Galli 2014; Galli et al. 2017; Medvedeva et al. 2018). Die Arbeitsgruppe von de Lara et al. (2018) wählte den linken temporalen Kortex aus, basierend auf den Beobachtungen, dass Theta-Gamma-PAC bei der Enkodierung von episodischen Gedächtnisinhalten in Ratten und Menschen im medialen temporalen Kortex auftreten (Colgin 2015). Darüber hinaus dient der parietale Kortex als Ziel für episodische Gedächtnisinhalte in Stimulationsprotokollen

(Jacobson et al. 2012; Jones et al. 2014; Pergolizzi und Chua 2015; Pisoni et al. 2015). Jones (2016) erreichte eine Verbesserung in einem freien Recall-Test mittels einer tDC-Applikation während einer verbalen Enkodierung über dem posterioren parietalen Kortex.

Die Verwendung von unterschiedlichen Lokalisationen in Stimulationsprotokollen deutet auf eine derzeitige Unbestimmtheit in der wissenschaftlichen Welt bezüglich der korrekten Lokalisation der episodische Gedächtnisverarbeitungen im Zerebrum hin und folglich auch auf die Frage, an welchen Arealen transkranielle Stimulationsverfahren ihre Anwendung finden sollten. Der Ansatz, lediglich einen fokalen Stimulationsort in unserer Studie auszuwählen, könnte – rückblickend betrachtet - unzureichend sein, da Enkodierungsprozesse im episodische Gedächtnis in einem großen neuronalen Netzwerk über verschiedene zerebrale Regionen stattfinden (Dickerson und Eichenbaum 2010). Mithilfe von funktionellen bildgebenden Verfahren konnten in der Forschung neben dem präfrontalen Kortex, Hippocampus und Parahippocampalen-Regionen ebenso ventrolateral, temporale sowie mediale und parietale Areale mit erhöhter neuronaler Aktivität in Lernprozessen assoziiert werden. Der ventrale temporale Kortex soll beispielsweise bei der Präsentation von Bildern von visuellen Objekten involviert sein (Dickerson und Eichenbaum 2010). Neben spezifischen Arealen spielen die neuronalen Verbindungen zwischen den Arealen für die Formation und Abrufung von Gedächtnisinhalten eine fundamentale Rolle (Dickerson und Eichenbaum 2010; Eichenbaum 2017). Das deklarative Gedächtnis spielt sich offenbar in einem weit verbreiteten Netzwerk von multiplen neokortikalen und medial temporalen Regionen ab (Preston und Eichenbaum 2013). Dabei könnten neue Gedächtnisinhalte in einem spezifischen Muster von Verbindungen und Verknüpfungen zwischen Neuronensembles über multiple zerebrale Areale abgespeichert sein (Tonegawa et al. 2015).

Die Konnektivität zwischen präfrontalen Kortex und Hippokampus wird seit langem untersucht (Preston und Eichenbaum 2013). Für den Retrieval von episodischen Gedächtnisinhalten stellt Eichenbaum (2017) ein Model für das kontextspezifische Gedächtnis bei Ratten vor, das aus einem bidirektionalen Austausch von präsentierten Informationen und kontextgebundenen Erfahrungen zwischen Hippocampus und präfrontalen Kortex besteht. Der Austausch zwischen diesen Arealen verläuft nicht nur direkt, sondern ebenso indirekt mittels des Nucleus-Reuniens als Koordinator sowie indirekt durch den perirhinalen Kortex und entorhinalen Kortex, Arealen die Neurone enthalten, welche für spezifische Objekte und Events enkodieren. Wenn man sich vorstellt, dass zwei assoziierte Informationen in verschiedenen Arealen abgespeichert sind und die Verbindung zwischen den Arealen und die Interaktion mit hippocampalen Strukturen für den Erhalt dieses Wissens von Nöten sind (Eichenbaum 2010; Preston und Eichenbaum 2013), dann sollte eine effektive transkranielle

Stimulation besonders über ein größeres Areal erfolgen, um einen Einfluss auf die Konnektivität der Areale auszuüben. Dies steht im Einklang mit der Vermutung, dass eine direkte isolierte Stimulation am Hippocampus weniger effektiv ist, als eine indirekte Stimulation, wo der Hippocampus über neuronale Verbindungen erregt wird und größere neuronale Netzwerke aktiviert werden (Kim et al. 2016).

Mittels der tACS versuchten wir Synchronisationsprozesse zu imitieren, denen eine besondere Rolle in der Kommunikation und im Informationsaustausch über verbreitete neuronale Netzwerke zugesprochen wird (Fell und Axmacher 2011). Für das erfolgreiche Erinnern an Ereignisse spielt die funktionelle Konnektivität, widergespiegelt durch synchronisierte Phasen von Oszillationen zwischen medial temporalen, frontalen und parietalen Regionen eine wichtige Rolle (Watrous et al. 2013). Wir können spekulieren, dass die Wahl der *Laplacian multielectrode montage* nicht optimal ausgefallen ist, da hierbei eine besonders fokussierte Stimulation auf den PFC erreicht werden sollte (Hill et al. 2017). Eine fokussierte isolierte Stimulation steht jedoch im Kontrast zu der Vermutung, dass ein effektiveres Stimulationsverfahren auf multiple zerebrale Areale im Sinne eines funktionellen Netzwerks abzielen sollte (Kim et al. 2016). Des Weiteren zeigte eine Metaanalyse von Neuroenhancement-tACS-Studien in kognitiven Prozessen und Wahrnehmungsprozessen, dass in einem Stimulationsprotokoll mit einer anterior-posterior Elektrodenmontage am ehesten Leistungsverbesserungen erzielt werden können (Schutter und Wischniewski 2016). Das spräche für eine Elektrodenmontage, die ein größeres Kortiko-Kortikales-Netzwerk berührt, was wiederum die Überlegung unterstützt, dass in unserer Versuchsanordnung die isolierte Stimulation des linken DLPFC nicht die funktionelle Konnektivität zwischen verschiedenen für das episodische Gedächtnis relevanten Arealen ausgelöst haben könnte.

In unserem Studiendesign mussten die Probanden eine Wortpaarliste auswendig lernen, erhielten nach einer zehnminütigen Pause einen ersten Cued-Recall-Test und ca. 24 h später einen zweiten Cued-Recall-Test. Die Wortpaarlisten bezogen wir von der Arbeitsgruppe Marshall et al. (2006). In Marshalls Studie (Marshall et al. 2006) induzierte man mit 0,75-Hz-tDCS langsam oszillierende Potenzialfelder in der frühen *Non-Eye-Rapid-Movement*-Schlafphase (engl.=Nicht-Augen-Bewegungs-Schlafphase). Auf die Art der tDC-Stimulation soll hier nicht weiter eingegangen werden. Hier sollten die Probanden dieselben Wortpaarlisten vor dem Schlafen gehen gegen 21 – 22:30 Uhr erlernen. In der darauffolgenden Nacht applizierte man die transkranielle Stimulation und am nächsten Morgen erfolgte ein Cued-Recall-Test mit Wortpaarlisten, mit dem gleichen Test wie in unserer Studie. Zuletzt gelang es der Arbeitsgruppe aus Lübeck signifikante Leistungsverbesserungen im Recall-Test im Vergleich zur Sham-Bedingung nachzuweisen. Ein allgemeiner Vergleich zwischen unserer Studie und

Marshall's Experiment ist jedoch offensichtlich schwierig aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns. Es lässt sich aber im Vergleich gleichwohl eine methodologische Schwachstelle in unserem Design aufspüren. Die Terminplanungen für die Hauptblöcke erfolgten individuell mit den Probanden nicht zeitlich standardisiert. Dadurch könnte ein Proband seine Sham-Stimulation am Morgen und die Real-Stimulation an einem völlig anderen Zeitpunkt erhalten haben, wie beispielsweise abends. Hiermit schmälert sich die Möglichkeit einer adäquaten Vergleichbarkeit sowie Reproduzierbarkeit. In der bereits mehrfach erwähnten Studie von Ambrus et al. (2015) erfolgte die tAC-Applikation ebenso zu einem eindeutig definierten Zeitpunkt, nämlich kurz vor dem Schlaf. Dies ermöglicht eine präzisere experimentelle Fragestellung. Des Weiteren lag der zweite Recall-Test-Zeitpunkt standardisiert am Folgetag um 8 Uhr morgens (Ambrus et al. 2015), wie bei Marshall et al. (2006). Die fixe Festlegung des Recall-Tests am Folgetag erhöht die Vergleichbarkeit einerseits und reduziert ebenso mögliche Störvariablen bzw. dezimiert Einflussfaktoren auf die Testung wie bspw. zunehmende Müdigkeit bei Recall-Tests am Abend oder vorausgegangenen Alkoholkonsum. Unsere Studien-Bedingung setzte lediglich einen Mindestabstand von 24 Stunden zwischen dem ersten und zweiten Recall-Test voraus.

Die Wahl des Cued-Recall-Tests mittels der genannten Wortpaarlisten scheint eine suffiziente Methode zu Testung episodischer deklarativer Gedächtnisinhalte zu sein, da diese Wortpaarlisten bereits erfolgreich in anderen Studien verwendet wurden (Marshall et al. 2006; Ambrus et al. 2015).

Ein weiterer Diskussionspunkt für placebo-kontrollierten tES-Studien stellt das Zeitintervall zwischen der Sham- und Real-Stimulation dar, genannt *interval between sessions* (IBS) (Dedoncker et al. 2016b). In unserer Studie wurde ein IBS von mindestens fünf Tagen eingehalten. Die IBS unterscheiden sich in verschiedenen Studien erheblich von Stunden bis mehreren Wochen und sollten vereinheitlicht werden, da zu kurze Intervalle beispielsweise die Verblindung erschweren (Dedoncker et al. 2016b). Das minimale IBS wurde in unserer Studie stets eingehalten, wobei sich die maximalen zeitlichen Abstände durchaus unterschieden. Für eine erhöhte Objektivität wäre eine standardisierte Zeitplanung empfehlenswert, obwohl die praktische Ausführung und organisatorische Planung mit Probanden dadurch erschwert wären. Nichtsdestotrotz konnte in der Metaanalyse von tDCS-Studien von Dedoncker et al. (2016b) kein Einfluss der IBS-Länge auf kognitive Funktionen durch präfrontale tDCS nachgewiesen werden.

4.4 Limitationen

Bezogen auf unsere tACS-Studie sollte in Zukunft die Verwendung eines EEGs involviert sein. Dies bietet die Möglichkeit einer Analyse der hirneigenen Oszillationen im natürlichen nicht stimulierten Gehirn bspw. bei der Enkodierung von Wortpaaren. In anderen Worten wird der unbeeinflusste Zustand des zu untersuchenden kognitiven Prozesses beobachtet. Als zweiten Schritt könnte die applizierte Wechselstromstimulation auf den individuellen Probanden adaptiert und eine maximale Wirksamkeit bezweckt werden, wie es empfohlen wird (Thut et al. 2011). Diese empfohlene Identifikation von individuellen endogenen elektrischen Aktivitäten fand im vorliegenden Forschungsansatz nicht statt (Woods et al. 2016). Eine EEG-Analyse während der Sitzung hilft dabei, die oszillatorischen Veränderungen zu detektieren und nachzuweisen, womit Entrainment-Effekte aufgedeckt werden könnten. Nacheffekte durch synaptische Plastizität (Antal und Paulus 2013) könnten belegt werden, wenn EEG-Messungen über die Stimulationsdauer hinaus erfolgten. Einige Studien nutzen bereits diese Möglichkeiten (Aleksichuk et al. 2016; Helfrich et al. 2016; Aleksichuk et al. 2017). Eine Schwierigkeit stellt allerdings die technische Umsetzung der EEG-Messung simultan mit der tES dar, weil die elektrischen Impulse die EEG-Messungen stören und starke Stimulationsartefakte erzeugen (Helfrich et al. 2014). Die Messung von Verhaltensänderungen, wie beispielsweise die in unserem Studiendesign betrachtete Leistungsverbesserung in Gedächtnistests, könnte eine ungenügende Methode zum Nachweis von Stimulationseffekten darstellen. Zur Objektivierung von zu messenden Veränderungen stellten ebenso Spektroskopie-Messungen eine Möglichkeit dar, um Transmittermodulationen im tangierten Hirnareal nachzuweisen (Stagg et al. 2011; Bachtiar et al. 2015; Barron et al. 2016; Stagg et al. 2018). Die Kombination von tDCS/tACS mit diesen Methoden ist in Bezug auf Sicherheitsaspekte unbedenklich, solange die jeweiligen Sicherheitsstandards berücksichtigt werden (Antal et al. 2017).

Eine immer wieder diskutierte Limitation von transkraniellen Stimulationsprotokollen im Rahmen kognitiver Verbesserungsversuche ist das Auftreten von Ceiling-Effekten (Elmer et al. 2009; Furuya et al. 2014; Nikolin et al. 2015; Leshikar et al. 2017). In einer Studie von Furuya et al. (2014) konnten positive tDC-Effekte auf die motorische Fingerkoordination bei musikalisch untrainierten Probanden nachgewiesen werden, welche im Gegensatz dazu bei Pianisten mit einem ausgeprägten motorischen Feingefühl in den Händen nicht beobachtet werden konnten. Bei Pianisten seien die räumlich zeitliche Koordination und die Kommunikation von motorischen Neuronen für die kleinen Fingermuskeln besser ausgeprägt. Demzufolge scheint bei den Musikern aufgrund einer verbesserten neuronalen motorischen

Architektur weniger motorische kortikale Aktivität von Nöten zu sein, um komplexe Fingerbewegungen ausführen zu können, im Gegensatz zu nicht musizierenden Probanden. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Stimulation somit eine zu erhöhte kortikale Aktivität bei den Pianisten verursacht, die den physiologischen kortikalen Prozess nicht widerspiegeln und zu Perturbationen der Fingerkoordination führen könnte, was in der Tat bei diesem Versuch aufgetreten ist (Furuya et al. 2014). Bei einer Übertragung des theoretischen Konstrukts dieser soeben vorgestellten Studie auf unser Gegenstandsfeld, das episodische Gedächtnis, muss mit Vorsicht vorgegangen werden. Jedoch scheinen transkranielle Stimulationsverfahren bei Probandenkorrelaten mit optimierten Gehirnfunktionen in der zu untersuchenden Disziplin nicht notwendigerweise in Leistungsverbesserungen zu resultieren (Habich et al. 2017). Folglich zeigte sich hier ein ähnliches Phänomen wie bei Furuya et al. (2014).

Dies steht ebenso im Einklang mit der Feststellung, dass höhere Stimulationseffekte bei erkrankten Patientenkollektiven erhoben werden können im Vergleich zu gesunden Probandenkollektiven. In anderen Worten könnte man mutmaßen, dass die physiologische Wirkung der tES sich stärker bei der Anwendung an Patienten entfalten kann, im diesbezüglichen Studienkontext, bei Menschen mit meist kognitiven Einschränkungen (Brunoni und Vanderhasselt 2014).

Zudem wurden positive Anodal-tDCS-Effekte besonders bei älteren Probandenkollektiven festgestellt (Manenti et al. 2012; Sandrini et al. 2014; Medvedeva et al. 2018). Der Rückgang von episodischen Gedächtnisleistungen, wie beispielsweise bei der zeitlichen und ortsgebundenen Verknüpfung von Ereignissen, wird mit dem Alterungsprozess assoziiert (Budson 2005). Dazu scheinen diese Dysfunktionen mit strukturellen und neurochemischen Alterationen einherzugehen (Sala-Llonch et al. 2014). Demgemäß konnten positive tDC-Effekte besonders bei Probanden mit reduzierter Funktionsleistung des Gedächtnisses detektiert werden. In der tDCS-Studie von Habich et al. (2017) wurde zu Beginn ein Ausgangsleistungsniveau in episodischen Gedächtnisleistungen in der Probandenauswahl festgelegt und eine Einordnung in Bezug auf das Niveau der Leistung vorgenommen. Die Probanden waren jung und gesund. Dabei wurden nur positive Stimulationseffekte bei Probanden mit einem geringen Ausgangsleistungsniveau in verbalen episodischen Leistungen beobachtet (Habich et al. 2017).

Die Vermutung, dass bei älteren Probanden mit physiologischen kognitiven Einschränkungen und bei Probanden mit niedrigerem kognitivem Leistungsniveau eher positive Stimulationseffekte nachgewiesen werden können, entspricht den Ergebnissen von einer Meta-Analyse zu tDCS-Studien (Hsu et al. 2015). Ob diese Effekte letztendlich mit einer

verbesserten Wirksamkeit der tES zusammenhängen oder es sich letztendlich um Messfehler aufgrund des Probandenkollektivs im Sinne eines *ceiling effects* handelt, ist derzeit noch unklar.

In der bereits erwähnten Studie von Reinhart und Nguyen (2019) wurden das Phänomen von Theta-Gamma-PAC sowie frontotemporalen Theta-Phase-Synchronisation im Arbeitszeitgedächtnis im Vergleich zwischen jüngeren und älteren Probanden und der Einfluss von tACS-PAC erforscht. Einerseits konnten in dieser Studie eine Verbindung zwischen reduzierter frontotemporaler oszillatorischer Dynamik und schlechteren Arbeitszeitgedächtnisleistungen bei älteren Probanden festgestellt werden. Andererseits gelang es der Arbeitsgruppe, Theta-Gamma-PAC-tACS-Effekte lediglich bei älteren Probanden im Gegensatz zu einem jüngeren Probandenkollektiv nachzuweisen (Reinhart und Nguyen 2019). In dieser Studie wird nicht nur die Beobachtung, dass tES besonders bei älteren Probandenkollektiven wirksam ist, unterstützt, es werden zusätzlich unterschiedliche elektrophysiologische oszillatorische Korrelate per EEG-Messungen zwischen den jüngeren und den älteren Probanden präsentiert.

Wenn im Probandenkollektiv zu gute Testergebnisse insgesamt auftreten, besteht die Gefahr von *ceiling effects*. Wenn alle Probanden mit sehr hoher Punktzahl im Test generell abschließen, besteht wenig Potential für eine Leistungsverbesserung und es ist schwierig eine Differenz von Sham-Bedingung und Real-Bedingung zu detektieren (Elmer et al. 2009). *Ceiling effects* wurden bereits in vorherigen Studien (Elmer et al. 2009; Nikolin et al. 2015) als Ursache für das Fehlen von Anodal-tDC-Effekten vermutet. Es handelt sich folglich um Messungenauigkeiten im Testverfahren. Unser Probandenkollektiv bestand primär aus jungen und gebildeten Studenten, weshalb man schlussfolgern könnte, dass unsere Aufgabenstellung und Testdesign für beide Gruppen nicht den passenden Schwierigkeitsgrad für unsere Probanden boten und *ceiling effects* einen Nachweis von positiven Stimulationsauswirkungen verhinderten. In unserem Studiendesign präsentierten wir den Probanden in der Real-Stimulations- und Sham-Stimulationsbedingung die Wortpaarliste zweimal, auch wenn in unterschiedlicher Wortpaarabfolge. Eine Reduktion auf eine einmalige Präsentation könnte beispielsweise den Schwierigkeitsgrad der Aufgabenstellung erhöhen.

Die Veränderung des Schwierigkeitsgrades wäre in unserer Studie durch weitere Maßnahmen realisierbar. Wir nutzten eine etablierte Wortpaar-Liste, welche die Probanden auswendig lernen mussten (Marshall et al. 2006). Die Nutzung einer anderen Liste könnte vielversprechender sein. Desweiteren kann das Interstimulus-Intervall (ISI), also der Zeitabstand bis zum Erscheinen eines neuen Wortpaares, reduziert werden. In unsere Studie betrug es in beiden Gruppen 100 ms. Zudem lässt sich einerseits die Präsentationszeit der

Wortpaare auf dem Computerbildschirm bei der Enkodierung und andererseits bei dem Retrieval bzw. Recall verändern. In unserer tDCS-Gruppe wurde eine Präsentationszeit von 4000 ms bei der Enkodierung und im Recall von 5000 ms gewählt. In der tACS-Gruppe verwendeten wir jeweils 5000 ms. Eine Reduktion dieser Zeit könnte in einer zukünftigen ähnlichen Studie vorgenommen werden.

Stimulationsprotokolle für den Nachweis von negativen Stimulationseffekten könnten genutzt werden, um Unterschiede in Tests mit erhöhter Ceiling-Effekt-Gefahr messen zu wollen. In unserer tDCS-Gruppe könnte eine Kathodal-tDC-Applikation in einer Vergleichsgruppe erfolgen, die vor allem mit einer Erregbarkeitsminderung assoziiert wird (Nitsche et al. 2008). In Bezug auf die tAC-Studie könnte die Gamma-Burst-Co-Stimulation in das Tal der applizierten Theta-Welle eingenistet werden, was mit Perturbationen der Gedächtnisleistung verknüpft werden kann (De Lara et al. 2018).

Nach den Erfahrungen mit unserem Studiendesign ist in zukünftigen Studien zu empfehlen, die zehnmütige Pause zwischen der Enkodierungsphase und des Recalls mit einer Aktivitätsaufgabe oder Ablenkung zu füllen, sodass die Probanden nicht aktiv das soeben Gelernte im Kopf wiederholen und verfestigen. Diese Wiederholung kann zu reduziertem Vergessen führen und somit die Ergebnisse in Bezug auf die Stimulation verfälschen (Oudiette et al. 2013). Desweiteren steigt das Risiko von *ceiling effects*. Dabei dienen beispielsweise der Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test (Habich et al. 2017) oder das Zeigen von Sketch-Videos aus einer TV-Serie (Javadi und Walsh 2012) als Beschäftigungstherapie während der Pause zwischen Enkodierung und Retrieval.

Wie bereits zu Beginn der Diskussion erwähnt, bringen derzeitige tES-Studien sehr heterogene Ergebnisse, weshalb die Effektivität von tES-Verfahren kontrovers diskutiert wird (Tremblay et al. 2014). In mehreren Meta-Analyse konnten keine signifikanten Effekte von Anodal-tDCS auf das episodische Gedächtnis nachgewiesen werden (Dedoncker et al. 2016a; Westwood und Romani 2017; Galli et al. 2019). In anderen Meta-Analysen wurden lediglich Verbesserungen der Reaktionszeit bzgl. tDCS festgestellt (Dedoncker et al. 2016a; Hill et al. 2016). In einer weiteren Meta-Analyse über tES und kognitive Funktionen von Horvath et al. (2015) erwies lediglich eine Studie mit einer Stichprobengröße von $n=16$ signifikante Effekte.

Im Vergleich unserer Studie zu anderen tDCS- und tACS-Studien (siehe Kapitel 4.1, 4.2) fiel auf, dass es große Unterschiede in methodologischen Aspekten, wie beispielsweise der Wahl der Stimulationsparametern, Aufgabenstellungen oder Stimulationsprotokollen, gibt. Folglich ist eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse erschwert und eine allgemeine Aussage über die Effektivität von transkranieller Stimulation nicht einfach zu treffen. In den meisten

Studien fiel die Anzahl des Probandenkollektivs niedrig aus. Meta-Analysen bieten die Möglichkeit, Effekte in einem Forschungsgebiet nachzuweisen, wo einzelne Studien ungenügende Aussagekraft haben (Westwood und Romani 2017). Nichtsdestotrotz verbleiben auch durch die Hinzunahme von Meta-Studien Schwierigkeiten tES-Effekte nachzuweisen. In einer Meta-Analyse von Galli et al. (2019) variierte die Probandenanzahl je nach Studiendesign zwischen 21.5 und 14.9 in tDCS-Studien zu dem episodischen Gedächtnis. In unserer Studie betrug die Probandenanzahl 15 pro Gruppe und bewegte sich somit in derselben Größenordnung. Eine Gefahr bei positiv nachgewiesenen Effekten bei Studien mit geringer Probandenanzahl ist, dass mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein Phänomen zufällig signifikant auftritt, die Studie somit gewisse statistische Schwächen aufweist (Minarik et al. 2016).

In der Untersuchung von Minarik et al. (2016) wurde festgestellt, dass die Stichprobengröße mind. 72 Probanden betragen muss, damit eine 80%ige Wahrscheinlichkeit besteht um einen Effekt mit einer Effektgröße Cohen' s $d = 0,6$ zu detektieren. Bei einer Stichprobengröße von 20 Probanden fand man bei nur unter 20% eine signifikante Modulation der Reaktionszeit mittels tDCS in einem Wahlreaktionszeit-Test (Minarik et al. 2016). Bei niedrigen Stichprobengrößen mit konsekutiv geringerer Trennschärfe besteht ebenso ein erhöhtes Risiko falsch negative Ergebnisse zu erhalten (Minarik et al. 2016). In diesem Zusammenhang wären für zukünftige Studien größere Stichproben wünschenswert.

Im Rahmen der Studie von Wiethoff et al. (2014) zu Anodal- und Kathodal-tDCS und deren Einflüsse auf die Erregbarkeit des Motorkortex wird sogar eine Mindestanzahl von 87 Probanden pro Gruppe empfohlen, um effektiv Unterschiede mit einem Konfidenzintervall von 95% und 80%iger Trennschärfe (*power*) zwischen einer Patientengruppe und Kontrollgruppe herauszufinden.

Neben der bereits erwähnten hohen Variabilität der in Studien verwendeten Stimulationsparameter stellt die Inter-Individuelle-Variabilität von Probanden einen weiteren Aspekt der erschwerten Vergleichbarkeit dar. Es muss beachtet werden, dass aufgrund von inter- und intraindividualen Variabilitäten des Menschen, wie beispielsweise die variierende Anatomie des Schädels, Messergebnisse zwischen Probanden/Patienten sehr verschieden ausfallen können (Peterchev et al. 2012).

Unser Finite-Element-Elektrisches-Feld-Modell errechnete die voraussichtliche Verteilung und Dichte des elektrischen Felds mit Verwendung unserer genutzten Applikationsparameter. Die Inter-Individuelle-Variabilität in der Anatomie des Schädels und des Gehirns wird dabei jedoch nicht beachtet, was zu einem inakkuraten Modelling führen und daher das Ergebnis

der Studie beeinflussen könnte. Hier sind, wie bereits erwähnt, mittels fMRT-Technik Spezifizierungen möglich (Habich et al. 2016).

Weiterhin scheint die sogenannte *state dependency* (engl.=Abhängigkeit vom kognitiven Aktivitätszustand) des einzelnen Probanden neben den Stimulationsparametern einen großen Einfluss auf die Wirksamkeit der tES in Studien auszuüben. Mit der *state dependency* wird das zum Stimulationszeitpunkt vorliegende grundlegende Level an neuronaler Aktivität beim einzelnen Probanden bezeichnet (Silvanto et al. 2008). Dieser neuronale Status erliegt einer multifaktoriellen Genese. Müdigkeit, Vorwissen bezüglich der Aufgaben, Motivationslevel, psychologischer Allgemeinzustand etc. fließen in diesen Status ein (Silvanto et al. 2008). Diese interindividuellen Variabilitäten werden auch als *network activity dependent* (engl.=Netzwerkaktivitäts-abhängig) bezeichnet (Fertonani und Miniussi 2017). Es handelt sich folglich um Faktoren, die mit dem gesamten dynamischen neuronalen Netzwerk zusammenhängen und die sich gegenseitig beeinflussen. Schlussfolgernd ist dies ein Status, der grundsätzlich schwer in Studien zu objektivieren ist. Allein die Motivation und der emotionalen Zustand des einzelnen Probanden spielen in Leistungstests eine nicht unerhebliche Rolle (Ashby und Isen 1999) und können sich auf die Testergebnisse auswirken.

In den im Kapitel 4.1. bereits vorgestellten Studienergebnisse von Marián et al. (2018) konnte nachgewiesen werden, dass Anodal-tDCS zu einem erhöhten neuronalen Aktivitätslevel in einem Zeitpunkt führt, wo dies offensichtlich physiologisch nicht benötigt wird. Man führte die Stimulation während der Wiederholung von zuvor gelernten assoziativen Gedächtnisinformationen durch. Es scheint jedoch bei der Wiederholung von gelernten assoziativen Gedächtniseinträgen die Aktivität im PFC abzunehmen, welches zu einer Stabilisierung und besseren Abspeicherung der Gedächtniseinträge führt. Die unphysiologisch erzeugte konstante Elevation des neuronalen Aktivitätslevels per tDCS führte somit zu einer reduzierten Stabilisierung der Gedächtniseinträge und letztlich zu einer schlechteren Recall-Leistung (Marián et al. 2018). Leider wurde in dieser Studie nicht der Vergleich mit einer Kathodal-tDCS-Gruppe vorgenommen. Die vereinfachte Betrachtungsweise, Anodal-tDCS führe durch eine Erhöhung der Exzitabilität zu Leistungsverbesserungen und Kathodal-tDCS äußere sich durch eine Inhibition neuronaler Aktivität in einer Leistungsverschlechterung, ist zu undifferenziert. Die Fragestellung sollte vor dem Hintergrund des zugrundeliegenden neuronalen Systems genauer formuliert sein.

Weitergehend mutmaßen Trembley et al. (2014), dass die Applikation von tDC kognitive Prozesse modulieren kann, wohl jedoch in diesem Zuge simultan weitere verschiedene kognitive Funktionen mit beeinflusst und verändert werden. Folglich ist ein Effekt der

Stimulation erschwert auf eine spezifische kognitive Funktion alleine zurückzuführen (Tremblay et al. 2014).

Es müssen letztendlich weitere standardisierte Stimulationsprotokolle mit guter Reproduzierbarkeit und spezifischer Fragestellung entwickelt werden (Dedoncker et al. 2016a; Westwood und Romani 2017; Galli et al. 2019). Zur Sicherung der Reliabilität wurden in unserer Studie alle Untersuchungen stets in derselben Räumlichkeit absolviert und mit dem gleichen Untersucher. Auch der Ablauf erfolgte stets weitgehend standardisiert. Des Weiteren erreichten wir eine bessere Objektivität durch das Design einer Doppelblindstudie, um eine höhere Güte gewährleisten zu können. Wie bereits erwähnt könnten zusätzliche technische Hilfsmittel wie EEGs, fMRTs, Resonanzspektroskopie etc. physiologische Effekte nachweisen und eindeutigere kausale Erklärungsansätze für tES liefern.

4.5 tDCS und tACS im Vergleich

In unserer Studie wurden zwei nicht invasive transkranielle Stimulationsverfahren verwendet: die Gleichstromstimulation und die Wechselstromstimulation. Im Folgenden soll kurz auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den beiden Verfahren eingegangen werden.

Wie im Namen bereits impliziert wird bei den divergierenden Verfahren ein unterschiedlicher Stromfluss appliziert. Beim tDCS fließt kontinuierlich ein elektrischer Strom. Die applizierte Stromstärke ändert sich zeitlich nicht und der Strom verläuft in gleichgerichteter Bewegungsrichtung zwischen der Anode und Kathode. Es wird zwischen kathodaler und anodaler Stimulation differenziert (Nitsche et al. 2008). Im Gegensatz dazu wechselt die Polarität beim tACS durchgehend zwischen den Elektroden, die Bewegungsrichtung der Ladungsträger ändert sich periodisch und eine sinusoidale Stromform entsteht (Antal und Herrmann 2016).

Die tDCS verfolgt das Ziel, Neurone und Netzwerke in bestimmten Hirnarealen zu erregen oder zu hemmen. Im Gegensatz dazu wird versucht mit der tACS kognitive Netzwerke zu modulieren und auf natürlicherweise auftretenden Hirnoszillationen Einfluss zu nehmen (Herrmann et al. 2013). Mit der Einführung von tACS können sich kausale Zusammenhänge zwischen kognitiven Funktionen und modulierter Hirnoszillationen ableiten lassen, da versucht wird, gezielt auf zuvor detektierte endogene Oszillationen Einfluss zu nehmen und nicht einfach nur eine Erregung von Gewebe zu erzeugen.

Um den Wirkmechanismus auf das Grundlegendste herunterzubrechen, muss auf dem zellulären Niveau, beim Neuron, begonnen werden. Die tES erzeugt ein elektrisches Feld über dem zerebralen Gewebe und polarisiert somit die Zellmembran eines Neurons (Bikson et al. 2004). Grundlegender Mechanismus für die Erzeugung einer Polarisation mittels elektrischer Stimulation an der Nervenzelle sind die Öffnungen von spannungsabhängigen Ionenkanälen (Chakraborty et al. 2018). Die Polarisation des Neurons hängt von der Anordnung des elektrischen Feldes sowie der Geometrie und der Orientierung des Neurons zum elektrischen Feld ab (Rahman et al. 2013) (detailliert siehe Kapitel 1.3.1.3). Dabei unterscheiden sich die Kompartimente eines Neurons in der Sensitivität für eine Polarisation (Rahman et al. 2013). Nach neueren neurophysiologische Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass das terminale Axon eher polarisiert als das Soma einer Nervenzelle, wenn von extern eine elektrische Stimulation appliziert wird (Chakraborty et al. 2018). Dazu scheint die Polarisation am terminalen Axon eher die Kinetik von Aktionspotenzialen modulieren zu können, wodurch ein stärkerer elektrischer Einfluss auf die Synapse ausgeübt wird, woraufhin ein verstärkter Ca^{2+} -Einstrom zu mehr Transmitterfreisetzungen führen kann. Dies ist unter anderem darin begründet, dass das terminale Axon schlicht räumlich näher zur terminalen Synapse gelegen ist als das Soma einer Nervenzelle (Chakraborty et al. 2018).

Bezüglich der Gleichstromstimulation wird davon ausgegangen, dass eine anodale Stimulation zu einer Depolarisation von kortikalen Neuronen führt und somit das grundlegende Ruhemembranpotenzial angehoben wird. Folglich verringert sich die Schwelle zum Auslösen eines Aktionspotenzials und die Erregbarkeit der Zelle nimmt zu. Die kathodale Stimulation erzeugt das Gegenteil in einer Hyperpolarisation, wodurch die Exzitabilität abnimmt. Dabei handelt es sich beim Wirkmechanismus stets um einen *Subthreshold* (engl.=unterhalb des Schwellenpotenzials) -Verfahren, d. h. es erfolgt keine direkte Auslösung eines Aktionspotenzials (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche et al. 2008). Antal und Herrmann (2016) weisen in ihrem Review darauf hin, dass die Betrachtung einer anodalen/kathodalen Stimulation bezogen auf ein einzelnes Neuron mit Schwierigkeiten verbunden ist und die Erregbarkeitsmodulationen eher in der Darstellung auf eine Ansammlung von Nervenzellen bezogen werden sollten.

Der Unterschied in der Wechselstromstimulation liegt nun in der ständig wechselnden Polarität, weshalb nicht mehr zwischen einer reinen anodalen oder kathodalen Stimulation gesprochen werden kann (Herrmann et al. 2013). Demzufolge alterniert tACS weniger das Membranpotenzial einer Nervenzelle und nicht die allgemeine kortikale Erregbarkeit von Neuronen-Ansammlungen, sondern es erzielt seinen kortikalen Einfluss über ein Entrainment (Antal und Herrmann 2016). Die tACS moduliert die endogenen hirneigenen Oszillationen,

initiiert eine Synchronisation von externen applizierten Frequenzen und hirneigener elektrischer Aktivität und übt somit Einfluss auf zerebrale Prozesse aus (Antal und Herrmann 2016). Inwiefern die tACS diese Modulation vornimmt, v. a. auf dem Mikrolevel (zellulären Niveau) ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt (Antal und Paulus 2013). Vosskuhl et al. (2018) stellen in Ihrem Review zwei in der Literatur besprochene Stimulations-Mechanismen für die Modulation von neuronaler Aktivität vor: Beim tACS verursacht der rhythmische Wechsel der Polarität des elektrischen Feldes eine Veränderung in dem zeitlichen Muster des Auftretens von Aktionspotenzialen, nicht jedoch notwendigerweise eine absolute Veränderung in der Zahl von feuernenden Aktionspotenzialen (Fröhlich und McCormick 2010). Diese Veränderung wird als ein Mechanismus für die Manipulation des dynamischen Netzwerks von kortikaler Aktivität angesehen, womit am ehesten tACS-Wirkweisen, v. a. in der Makroebene, erklärt werden können (Vosskuhl et al. 2018). Ein anderer Mechanismus besteht lediglich in der Zunahme oder Abnahme des Auftretens von Aktionspotenzialen, was in den Rahmen der Wirkweise der Gleichstromstimulation passt (Vöröslakos et al. 2018).

In dem Review von Fertoni und Miniussi (2017) werden verschiedene Modelle zu den Effekten und Mechanismen von transkranieller elektrischer Stimulation vorgestellt, wobei darauf hingewiesen wird, dass die Verwendung von verschiedenen Modellen für den globalen Blick auf tES-Effekte von Nöten sein muss und diese Modelle sich gegenseitig ergänzen, da die Betrachtung nur eines einzelnen Modells nicht der Komplexität der Wirkmechanismen der Stimulationsverfahren gerecht werden kann.

Das *stimulation-dependent model* (engl.=Stimulationsabhängiges Modell) bezieht sich auf die Veränderung der Erregbarkeit durch anodale/kathodale Stimulation. Diese Veränderung auf dem neuronalen Level wird direkt mit Verhaltensveränderung, wie Leistungsverbesserungen, assoziiert, jedoch werden jegliche Zwischenschritte vom Effekt bis zur Wirkung übersprungen. Es handele sich um ein Modell für die Erklärung der ersten grundlegenden tES-Experimente, umfasst jedoch in heutiger Sicht nicht die Komplexität zum vollständigen Verständnis der Studienergebnisse. Im *activity-dependent model* wird die Abhängigkeit von tES-Effekten von der grundlegenden neuronalen Aktivität miteinbezogen. Hier wird davon ausgegangen, dass tES, als *Subthreshold*-Verfahren, lediglich die Neuronen-Ansammlungen, die für die auszuführende Aufgabe kodiert sind, erregt, die sich bereits in einem Aktivitätsstatus befinden. In dem *network activity-dependent model* (engl.=Netzwerk-aktivitätsabhängiges Modell) distanziert man sich erstmalig von der alleinigen Betrachtung einzelner Neuronen oder Neuronen-Populationen und man interpretiert die tES-Effekte als Folge einer Manipulation von einem dynamischen Netzwerk von Neuronen. Die Wirkweise von tACS auf hirneigene Oszillationen lässt sich besonders in dieses Modell integrieren, da ein breiterer Blick auf

kognitive neuronale Vorgänge notwendig ist. Folglich ist tES in der Lage das Aktivitätslevel eines für eine bestimmte Aufgabe bestimmten neuronalen Netzwerks zu modulieren. Im *excitation inhibition balance model* bezieht man sich auf die Vorstellung, dass unsere neuronalen Netzwerke aus einer fragilen Balance zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Einflüssen besteht. Die Erregbarkeitsmodulation resultiert besonders aus einer Transmitterverschiebung, v. a. des GABA-Glutamat-Verhältnisses, und übt so seine Effekte auf die neuronale Aktivität aus. Demzufolge stellt dieses Modell eine Ergänzung zu den vorigen Modellen mit Bezug auf die Transmittersysteme dar. Die erwähnte Studie von Barron et al. (2016) bezieht sich grundlegend auf dieses Modell (für eine detaillierte Erklärung dieser Modelle wird auf das Review von Fertoni und Miniussi (2017) verwiesen). Im Zusammenhang mit tDCS- und tACS-Mechanismen sollen diese Modelle lediglich verdeutlichen, dass die Betrachtungsweise der möglichen Wirkmechanismen auf verschiedensten Ebenen vorgenommen werden kann, vom einzelnen Neuron bis zu dynamischen Systemen im Bereich der Kognition.

Wie schon früh postuliert (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche und Paulus 2001), kann eine tES akute Effekte, die während des Stimulationsvorganges gemessen werden, und Nacheffekte, die über den Stimulationsvorgang hinaus messbar sind, verursachen (detailliert siehe Kapitel 1.3). Die Nacheffekte scheinen auf synaptischer Plastizität zu basieren (Antal und Herrmann 2016). Bei der tDCS ist die Induktion synaptischer Plastizität besser erforscht als bei tACS (Antal und Herrmann 2016). Der Einfluss von tDCS auf die synaptische Plastizität scheint NMDA-Rezeptor abhängig zu sein und erfolgt durch die Modulationen der Dynamik vom intrazellulären Kalziumlevel am Neuron (Nitsche M. A. et al. 2003). Mit dieser Wirkweise interagiert tDCS mit LTP/LTD ähnlichen Prozessen und zeigt seine Effekte in kognitiven Prozessen (Malenka 2004; Shin et al. 2015).

Die Art und Weise, wie tACS plastische Vorgänge in Neuronen initiiert, ist bisher weniger erforscht (Antal und Paulus 2013). Es wird davon ausgegangen, dass tACS nach dem Mechanismus der stochastischen Resonanz funktioniert (Fertoni und Miniussi 2017). Dabei wird eine Verstärkung von neuronalen schwachen Signalen durch eine durch tACS hervorgerufene erhöhte Rauschaktivität per periodischen Stimulationswellen verursacht (McDonnell und Abbott 2009). Bezüglich plastischer Nacheffekte durch tACS wird besonders vom Mechanismus der *spike timing dependent plasticity* (STDP) ausgegangen (Reato et al. 2010), wenn die extern applizierte Frequenz der hirneigenen ähnelt (Zaehle et al. 2010). Weitere Studien zu den genauen Mechanismen von tDCS und tACS müssen folgen, besonders im Kontext der Wirkweise in einem fluktuierenden dynamischen neuronalen Systems, welches in kognitiven Prozessen vorherrscht.

Letztendlich scheint tACS in zwei Punkten einen Vorteil gegenüber anderen tES zu haben. Einerseits könnten wir, wie bereits erwähnt, vorab physiologische oszillatorische Phänomene bei spezifischen kognitiven Prozessen detektierten und in einem zweiten Schritt mittels adaptierten Stimulationsparametern diese neurophysiologischen Phänomene imitieren und modulieren. Dies haben wir im Prinzip in unserer zweiten tACS-Gruppe versucht. Andererseits besteht ein enormer Vorteil darin, dass man mit EEG-Technik leichter eine Rückmeldung zu möglichen oszillatorischen Effekten bekommt und man nicht nur Verhaltensänderungen als Feedback-Mechanismus erhält (Tavakoli und Yun 2017).

5 Zusammenfassung

Die Wirkweisen der nicht invasiven transkraniellen Stromstimulation auf Gedächtnisprozesse sind Gegenstand intensiver Forschung. Der Fokus unserer Arbeit richtete sich auf die Verwendung der tDCS und der tACS, zwei etablierten nicht invasiven transkraniellen Stromstimulationsverfahren, die in Studien zur Modulation des Gedächtnisses bereits beeindruckende Ergebnisse liefern konnten. Um die Effekte dieser Stimulationsverfahren auf kognitive Prozesse zu untersuchen, erfolgten bereits zahlreiche Studien. Unser Interesse richtete sich insbesondere auf die Frage, ob man diese Methode zur Verbesserung des deklarativen episodischen Gedächtnisses verwenden kann, eine Fragestellung, die bisher vergleichsweise wenig in der Wissenschaft durchleuchtet wurde. Das episodische Gedächtnissystem ermöglicht es uns, Erfahrungen aus der Vergangenheit detailliert verknüpft mit Ort und Zeit bewusst wieder abzurufen. Es stellt einen Teil unseres Gedächtnis‘ dar, der besonders im natürlichen Alterungsprozess und bei neurodegenerativen Erkrankungen beeinträchtigt wird. Die Möglichkeit einer Erhaltung oder Verbesserung solcher kognitiven Fähigkeiten des Menschen würde einen ungemeinen Nutzen für das Individuum und unsere Gesellschaft darstellen.

Zur Überprüfung der Wirksamkeit der beiden Stimulationsverfahren auf das deklarative episodische Gedächtnis verwendeten wir ein etabliertes Studiendesign, in dem die Probanden Wortpaare auswendig lernen mussten. Dabei wurden insgesamt 30 Probanden, 16 Frauen und 14 Männer, rekrutiert. Diese wurden in zwei gleich große Versuchsgruppen unterteilt, wobei eine Gruppe eine tDCS vor und während der Bewältigung der Lernaufgabe erhielt. Die Applikation von tAC erfolgte bei der zweiten Gruppe während der Aufgabenbearbeitung. Alle Probanden erhielten eine „echte“ transkranielle Stimulation und eine Placebo-Stimulation in einem Doppel-Verblindungs-Design. Eine Überprüfung der Lernleistungen erfolgte via Cued-Recall-Test, ein vielversprechendes Testverfahren, welches derzeit von einem Großteil von Autoren in diesem Forschungskontext präferiert wird. Eine Testung schloss sich der Stimulation nach kurzer Pause an und eine zweite erfolgte einen Tag später. Unser Fokus lag auf der Frage, ob ein Stimulationsverfahren während der Applikation des Lernprozesses einen Effekt auf das Gedächtnis im Sinne einer Leistungsverbesserung im Recall-Test bewirkt im Vergleich zur Placebo-Stimulation. Im Hinblick auf unsere Wechselstromstimulation nutzten wir ein im klinischen physiologischen Institut der Universitätsmedizin Göttingen erstmalig

etabliertes Protokoll, indem niedrige und hochfrequente Wechselstromwellen in bestimmter Anordnung simultan appliziert werden. Dabei war intendiert, ein elektrophysiologisches zerebrales Phänomen zu imitieren, welches bei der Enkodierung und Verarbeitung von episodischen Gedächtnisinhalten beobachtet wurde. Bei der Benutzung der Gleichstromstimulation bezogen wir uns hauptsächlich auf Erkenntnisse, dass diese Stromapplikation zu einer Reduktion von neuronalen Transmittersystemen führt, die wiederum in Verbindung mit erfolgreichem Lernen von episodischen Gedächtnisinhalten steht.

Leider ist es uns nicht gelungen, durch die Wechselstrom- und die Gleichstromstimulation einen signifikante Lernleistungsverbesserung experimentell nachzuweisen im Vergleich zur Placebo-Bedingung. Es konnten weder in dem an die Stimulation anschließenden Recall-Test noch in dem einen Tag später durchgeführten Test eine Verbesserung in der Fähigkeit zur Wiedergabe der Wortpaare detektiert werden.

Diesen Studienergebnisses können eine Vielzahl von Ursachen zugrunde liegen, die von der Stimulationsparameterauswahl, dem Studiendesign, methodologischen Fehlern bis hin zu interindividuellen Variabilitäten des Probandenkollektivs reichen können, um nur einige aufzulisten. Ein definitiver Kritikpunkt an unserer Studie ist, dass Stimulationseffekte lediglich mit dem Aspekt der Leistungsverbesserung der Probanden verbunden wurden. Auch sollten weiterreichende objektivierbare Techniken, wie EEG oder fMRT, zukünftig Verwendung finden. Um die Frage beantworten zu können, inwiefern die grundlegenden theoretischen neurophysiologischen Überlegungen unserer Studie greifen, müssen Prinzipien und Funktionsmechanismen der transkraniellen Stimulation einerseits besser verstanden und andererseits mehr Wissen über die neuronalen Phänomene des Lernens akquiriert werden. Die transkranielle Stromstimulation stellt sich derzeit als ein sehr kontrovers diskutiertes Verfahren in der wissenschaftlichen Welt dar, zu der die Forschung eine Vielzahl an Studien mit höchst unterschiedlichsten Ergebnissen und Erkenntnissen hervorgebracht hat. Ohne Zweifel sollten weitere Untersuchungen mit hoher Validität und größeren Probandenkollektiven folgen. Die vorliegende Studie liefert, auch wenn die grundlegenden Hypothesen ihres Forschungsansatzes nicht verifiziert werden konnten, zahlreiche nützliche Hinweise auf Optimierungsmöglichkeiten des wissenschaftlich experimentellen Untersuchungsdesigns, die im allgemeinen Fachdiskurs von Interesse sein dürften.

Die tES bietet gewiss eine Methode mit enormem Potenzial zur suffizienten Behandlung von neurologischen, psychologischen sowie neurodegenerativen Erkrankungen, die seit jeher die Menschheit plagen.

6 Anhang

Anlage 1

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG	
Zentrum Neurologische Medizin, Abt. Klinische Neurophysiologie Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen Direktor: Prof. Dr. med. Walter Paulus Tel.: 0551/396650	UMG-NEUROPHYS
Ärztliche Untersuchung	

Proband ID:

Datum:

Vorerkrankungen

Epilepsie:

Migräne:

Metallimplantate:

Herzerkrankungen:

Sonstige:

Medikation:

Ärztliche Untersuchung

RR/Puls:

Gang:

Okulomotorik:

Auffälligkeiten:

Untersuchung wurde durchgeführt von:

Anlage 2

Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)

Participant's code:

Date:

Zeigen Sie bitte welche Ihrer Hände Sie bei den folgenden Tätigkeiten bevorzugen, indem Sie in der entsprechenden Spalte ein + eintragen. Wo die Bevorzugung einer Hand so stark ist, dass Sie nie versuchen würden, die andere Hand dafür zu verwenden, es sei denn, Sie würden dazu gezwungen, tragen Sie ein ++ ein. Für den Fall, dass Sie wirklich keine Ihrer Hände bevorzugen, tragen Sie + in beide Spalten ein. Manche Aktivitäten benötigen beide Hände. In diesen Fällen steht der Teil der Aufgabe oder das Objekt, für den bzw. das Sie entscheiden müssen, welche Hand Sie bevorzugen, in Klammern. Bitte versuchen Sie alle Fragen zu beantworten und tragen Sie nur nichts ein, wenn Sie keinerlei Erfahrung mit dem Objekt oder der Aufgabe haben.

	links	rechts
schreiben		
zeichnen		
werfen		
Schere		
Zahnbürste		
Messer z.B. beim Brotschneiden		
Löffel		
Besen (obere Hand)		
Streichholz anzünde (Streichholz)		
Schachtel öffnen (Deckel)		

Auswertung (bitte frei lassen)

Summe		
--------------	--	--

Laterality Quotient (L.Q.) $L.Q. = (\sum R - \sum L) / (\sum r + \sum L) \times 100$	
---	--

Anlage 3

2Exp. ID: HPC_P

PID:

Date:

List 1, order 2:

	Cue	Correct Response	Correct?
1	MUSIK	BLATT	
2	MAUER	BRÜSTUNG	
3	MÖBEL	LEHNE	
4	FAHRZEUG	KETTE	
5	GARTEN	GLADIOLE	
6	HEER	INFANTERIE	
7	GETREIDE	DINKEL	
8	BRÜCKE	STROM	
9	STIFT	KAPPE	
10	SCHULE	HOLZ	
11	BÜNDNIS	PAKT	
12	ANGABE	ZEUGE	
13	AUFTRAG	ARBEIT	
14	WEBER	KAMM	
15	SCHAUSPIEL	AUSDRUCK	
16	UNTERWELT	TOD	
17	HEFT	NOTE	
18	BAHNHOF	KIOSK	

19	REISE	KONTINENT	
20	GELENK	KEULE	
21	GEDANKE	SPRUCH	
22	KIRCHE	GLOCKEN	
23	REPTIL	ECHSE	
24	INFEKTION	SCHMERZEN	
25	GRUPPE	PERSON	
26	WERBUNG	SÄULE	
27	PFLANZE	GRAS	
28	VOGEL	KRALLEN	
29	AUFSTAND	SCHILD	
30	THEORIE	PRAXIS	
31	FABRIK	PRODUKTION	
32	ZÜGEL	WENDE	
33	MALER	LEINWAND	
34	VERLETZUNG	SCHORF	
35	POST	FAHRRAD	
36	INSTRUMENT	OBOE	
37	SCHIFF	DOCK	
38	WOHNUNG	ZIMMER	
39	GLETSCHER	BÄR	
40	GESICHT	MASKE	
41	FLOTTE	DECK	
42	TIER	DACHS	
43	ALLEE	DICKICHT	
44	PÄCHTER	VERTRAG	
45	TROPEN	IMPFUNG	
46	STUHL	BEIN	

Exp. ID: HPC_P

PID:

Date:

List 1, order 1:

	Cue	Correct Response	Correct?
1	TROPEN	IMPFUNG	
2	FABRIK	PRODUKTION	
3	SCHIFF	DOCK	
4	HEER	INFANTERIE	
5	GETREIDE	DINKEL	
6	MAUER	BRÜSTUNG	
7	GELENK	KEULE	
8	UNTERWELT	TOD	
9	BRÜCKE	STROM	
10	TIER	DACHS	
11	INSTRUMENT	OBOE	
12	WOHNUNG	ZIMMER	
13	POST	FAHRRAD	
14	BÜNDNIS	PAKT	
15	GESICHT	MASKE	
16	GEDANKE	SPRUCH	
17	THEORIE	PRAXIS	
18	HEFT	NOTE	
19	STIFT	KAPPE	
20	ANGABE	ZEUGE	
21	WERBUNG	SÄULE	
22	AUFTRAG	ARBEIT	
23	REPTIL	ECHSE	
24	STUHL	BEIN	

25	GLETSCHER	BÄR	
26	PFLANZE	GRAS	
27	WEBER	KAMM	
28	SCHULE	HOLZ	
29	INFEKTION	SCHMERZEN	
30	GARTEN	GLADIOLE	
31	FLOTTE	DECK	
32	GRUPPE	PERSON	
33	KIRCHE	GLOCKEN	
34	ALLEE	DICKICHT	
35	AUFSTAND	SCHILD	
36	VOGEL	KRALLEN	
37	ZÜGEL	WENDE	
38	MUSIK	BLATT	
39	FAHRZEUG	KETTE	
40	MALER	LEINWAND	
41	MÖBEL	LEHNE	
42	BAHNHOF	KIOSK	
43	VERLETZUNG	SCHORF	
44	PÄCHTER	VERTRAG	
45	SCHAUSPIEL	AUSDRUCK	
46	REISE	KONTINENT	

Anlage 4

Exp. ID: HPC_P

PID:

Date:

List 2, order 1:

	Cue	Correct Response	Correct?
1	SCHACH	TURM	
2	EISENBAHN	SCHIENE	
3	MÄDCHEN	VERLOBUNG	
4	GEBIRGE	FAHNE	
5	FLUGZEUG	TOMATENSAFT	
6	KLEIDUNG	FLIEGE	
7	FEUER	HERD	
8	SCHMIED	HUFEISEN	
9	BIBLIOTHEK	SIGNATUR	
10	REVOLVER	KALIBER	
11	INDUSTRIE	FABRIK	
12	WALD	EIBE	
13	LABOR	PIPETTE	
14	BUCH	SCHRIFTSTELLER	
15	FLASCHE	PAPIER	
16	FAHRRAD	DYNAMO	
17	REGEN	TONNE	
18	GEFÄNGNIS	VERGEHEN	
19	ORKAN	LUFT	
20	AQUARELL	GALERIE	
21	VERORDNUNG	BESCHEID	
22	BERG	FELSBLOCK	
23	LANDSCHAFT	MOOR	
24	RADIO	STIMME	
25	FREUND	TREUE	
26	KÜSTE	DÜNE	
27	THEATER	REIHE	
28	NAHT	KREUZSTICH	
29	GRILLEN	SOMMER	

30	ERGEBNIS	LÖSUNG	
31	ERDE	ELEMENT	
32	GEBÄUDE	SCHUPPEN	
33	KAUFHAUS	PUPPE	
34	ANSTAND	HÖFLICHKEIT	
35	AUTO	SCHEINWERFER	
36	STRAUSS	TULPEN	
37	WEIN	BLUME	
38	KRISE	MANGEL	
39	ENERGIE	ÖL	
40	KELLER	GITTER	
41	KÖRPER	SEHNE	
42	BERUF	FLEISCHER	
43	SPIELZEUG	PLASTIK	
44	KÜCHE	EIMER	
45	MACHT	KAMPF	
46	LADEN	REKLAME	

Exp. ID: HPC_P

PID:

Date:

List 2, order 2:

	Cue	Correct Response	Correct?
--	-----	------------------	----------

1	KRISE	MANGEL	
2	KLEIDUNG	FLIEGE	
3	KÖRPER	SEHNE	
4	ENERGIE	ÖL	
5	ERGEBNIS	LÖSUNG	
6	GEBIRGE	FAHNE	
7	FLUGZEUG	TOMATENSAFT	
8	BIBLIOTHEK	SIGNATUR	
9	ORKAN	LUFT	
10	NAHT	KREUZSTICH	
11	BUCH	SCHRIFTSTELLER	
12	AQUARELL	GALERIE	
13	BERG	FELSBLOCK	
14	THEATER	REIHE	
15	MACHT	KAMPF	
16	SCHMIED	HUFEISEN	
17	GEFÄNGNIS	VERGEHEN	
18	BERUF	FLEISCHER	
19	LADEN	REKLAME	
20	FEUER	HERD	
21	FAHRRAD	DYNAMO	
22	KAUFHAUS	PUPPE	
23	LANDSCHAFT	MOOR	
24	GRILLEN	SOMMER	
25	GEBÄUDE	SCHUPPEN	
26	VERORDNUNG	BESCHIED	

27	KÜSTE	DÜNE	
28	STRAUSS	TULPEN	
29	AUTO	SCHEINWERFER	
30	REGEN	TONNE	
31	EISENBAHN	SCHIENE	
32	WEIN	BLUME	
33	KELLER	GITTER	
34	SPIELZEUG	PLASTIK	
35	LABOR	PIPETTE	
36	INDUSTRIE	FABRIK	
37	MÄDCHEN	VERLOBUNG	
38	WALD	EIBE	
39	FREUND	TREUE	
40	FLASCHE	PAPIER	
41	ERDE	ELEMENT	
42	REVOLVER	KALIBER	
43	ANSTAND	HÖFLICHKEIT	
44	KÜCHE	EIMER	
45	SCHACH	TURM	
46	RADIO	STIMME	

7 Literaturverzeichnis

- Alekseichuk I, Turi Z, de Lara GA, Antal A, Paulus W (2016): Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex. *Curr Biol* 26, 1513–1521
- Alekseichuk I, Pabel SC, Antal A, Paulus W (2017): Intrahemispheric theta rhythm desynchronization impairs working memory. *Restor Neurol Neurosci* 35, 147–158
- Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, Sarp L, Antal A, Paulus W (2012): The fade-in – Short stimulation – Fade out approach to sham tDCS – Reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimulat* 5, 499–504
- Ambrus GG, Pisoni A, Primaßin A, Turi Z, Paulus W, Antal A (2015): Bi-frontal transcranial alternating current stimulation in the ripple range reduced overnight forgetting. *Front Cell Neurosci* 9, 374
- Andrews SC, Hoy KE, Enticott PG, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB (2011): Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulat* 4, 84–89
- Antal A, Paulus W (2012): Investigating Neuroplastic Changes in the Human Brain Induced by Transcranial Direct (tDCS) and Alternating Current (tACS) Stimulation Methods. *Clin EEG Neurosci* 43, 175
- Antal A, Paulus W (2013): Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci* 7, 317
- Antal A, Herrmann CS (2016): Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plast* 2016, 3616807
- Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W (2003): Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res* 150, 375–378
- Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W (2008): Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimulat* 1, 97–105
- Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W (2010): Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short Intracortical Inhibition. *J Pain Symptom Manage* 39, 890–903
- Antal A, Bikson M, Datta A, Lafon B, Dechent P, Parra LC, Paulus W (2014): Imaging artifacts induced by electrical stimulation during conventional fMRI of the brain. *NeuroImage* 85, 1040–1047
- Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, Cohen LG, Douthwaite G, Ellrich J, Flöel A, et al. (2017): Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol* 128, 1774–1809

- Ashby FG, Isen AM (1999): A Neuropsychological Theory of Positive Affect and Its Influence on Cognition. *Psychol Rev* 106, 529–550
- Atkinson RC, Shiffrin RM: Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. In: Spence KW, Spence JT (Hrsg.): *The psychology of learning and motivation*. 2. Auflage; Academic Press, New York 1968, 89–195
- Axmacher N, Mormann F, Fernández G, Elger CE, Fell J (2006): Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Res Rev* 52, 170–182
- Axmacher N, Elger CE, Fell J (2008): Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain* 131, 1806–1817
- Bachtiar V, Near J, Johansen-Berg H, Stagg CJ (2015): Modulation of GABA and resting state functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *eLife* 4, e08789
- Baddeley (2010): Working memory. *Curr Biol* 20, 136–140
- Badre D, Wagner AD (2007): Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia* 45, 2883–2901
- Baker A (1970): Brain stem polarization in the treatment of depression. *S Afr Med J* 44, 473–475
- Barron HC, Vogels TP, Emir UE, Makin TR, O’Shea J, Clare S, Jbabdi S, Dolan RJ, Behrens TEJ (2016): Unmasking Latent Inhibitory Connections in Human Cortex to Reveal Dormant Cortical Memories. *Neuron* 90, 191–203
- Beare J. I. (2010): On memory and reminiscence Aristotle (ca. 350 b.c.). *Ann Neurosci* 17, 87–91
- Bennett M (2000): The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol* 60, 109–137
- Ben-Yakov A, Dudai Y, Mayford MR (2015): Memory Retrieval in Mice and Men. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7, a021790
- Bikson M, Inoue M, Akiyama H, Deans JK, Fox JE, Miyakawa H, Jefferys JGR (2004): Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 557, 175–190
- Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, Mourdoukoutas AP, Kronberg G, Truong D, Boggio P, et al. (2016): Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulat* 9, 641–661
- Bikson M, Brunoni AR, Charvet LE, Clark VP, Cohen LG, Deng Z-D, Dmochowski J, Edwards DJ, Frohlich F, Kappenman ES, et al. (2018): Rigor and reproducibility in research with transcranial electrical stimulation: An NIMH-sponsored workshop. *Brain Stimulat* 11, 465–480
- Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfean JWT (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, 369–382
- Bini (1995): Professor Bini’s Notes on the First Electro-Shock Experiment. *Convuls Ther* 11, 260–261
- Bliss TVP, Collingridge GL (1993): A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31–39

- Blumenfeld RS, Parks CM, Yonelinas AP, Ranganath C (2011): Putting the Pieces Together: The Role of Dorsolateral Prefrontal Cortex in Relational Memory Encoding. *J Cogn Neurosci* 23, 257–265
- Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F (2008): A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11, 249–254
- Boggio PS, Amancio EJ, Correa CF, Cecilio S, Valasek C, Bajwa Z, Freedman SD, Pascual-Leone A, Edwards DJ, Fregni F (2009): Transcranial DC Stimulation Coupled With TENS for the Treatment of Chronic Pain: A Preliminary Study. *Clin J Pain* 25, 691–695
- Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, Martins D, Martins O, Vergari M, Tadini L, Scarpini E, Fregni F, Priori A (2012): Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulat* 5, 223–230
- Brignani D, Ruzzoli M, Mauri P, Miniussi C (2013): Is Transcranial Alternating Current Stimulation Effective in Modulating Brain Oscillations?. *PLoS ONE* 8, e56589
- Brittain J-S, Probert-Smith P, Aziz TZ, Brown P (2013): Tremor Suppression by Rhythmic Transcranial Current Stimulation. *Curr Biol* 23, 436-446
- Brunoni AR, 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
- Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, et al. (2012): Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulat* 5, 175–195
- Buckner RL, Wheeler ME (2001): The cognitive neuroscience of remembering. *Nat Rev Neurosci* 2, 624-634
- Budson AE (2005): Memory Dysfunction. *N Engl J Med* 352, 692–699
- Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L (2002): Similarities and Differences in the Neural Correlates of Episodic Memory Retrieval and Working Memory. *NeuroImage* 16, 317–330
- Canolty RT, Knight RT (2010): The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn Sci* 14, 506–515
- Carney MWP, Cashman MD, Sheffield BF (1970): Polarization in Depression. *Br J Psychiatry* 117, 474–475
- Chakraborty D, Truong DQ, Bikson M, Kaphzan H (2018): Neuromodulation of Axon Terminals. *Cereb Cortex* 28, 2786–2794
- Chen N-F, Lo C-M, Liu T-L, Cheng S (2016): Source memory performance is modulated by transcranial direct current stimulation over the left posterior parietal cortex. *NeuroImage* 139, 462–469
- Chua EF, Ahmed R (2016): Electrical stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex improves memory monitoring. *Neuropsychologia* 85, 74–79

- Clark VP, Coffman BA, Trumbo MC, Gasparovic C (2011): Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: A 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 500, 67–71
- Coffman BA, Trumbo MC, Clark VP (2012): Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention. *BMC Neurosci* 13, 108
- Coffman BA, Clark VP, Parasuraman R (2014): Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *NeuroImage* 85, 895–908
- Cohen XM: Cycles in Mind: How brain rhythms control perception and action. Sinc(x)press, E-Book Ausgabe 2015
- Colgin LL (2015): Theta–gamma coupling in the entorhinal–hippocampal system. *Curr Opin Neurobiol* 31, 45–50
- Craik FIM, Lockhart RS (1972): Levels of processing: A framework for memory research. *J Verbal Learn Verbal Behav* 11, 671–684
- Creutzfeldt (1962): Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* 5, 436–452
- D’amour JA, Froemke RC (2015): Inhibitory and Excitatory Spike-Timing-Dependent Plasticity in the Auditory Cortex. *Neuron* 86, 514–528
- Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M (2009): Gyri –precise head model of transcranial DC stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulat* 2, 201–207
- Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, Vanderhasselt M-A (2016a): A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimulat* 9, 501–517
- Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, Vanderhasselt M-A (2016b): The effect of the interval-between-sessions on prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Neural Transm* 123, 1159–1172
- De Lara GA, Knechtges PN, Paulus W, Antal A (2017): Anodal tDCS Over the Left DLPFC Did Not Affect the Encoding and Retrieval of Verbal Declarative Information. *Front Neurosci* 11, 452
- De Lara GA, Alekseichuk I, Turi Z, Lehr A, Antal A, Paulus W (2018): Perturbation of theta-gamma coupling at the temporal lobe hinders verbal declarative memory. *Brain Stimulat* 11, 509–517
- Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, Ranieri F, Tombini M, Ziemann U, Rothwell JC, Di Lazzaro V (2014): Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol* 10, 597–608
- Dickerson BC, Eichenbaum H (2010): The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders. *Neuropsychopharmacology* 35, 86–104
- Doruk Camsari D, Kirkovski M, Croarkin PE (2018): Therapeutic Applications of Noninvasive Neuromodulation in Children and Adolescents. *Psychiatr Clin North Am* 41, 465–477

- Dudai Y (2004): The Neurobiology of Consolidations, Or, How Stable is the Engram? *Annu Rev Psychol* 55, 51–86
- Düzel E, Penny WD, Burgess N (2010): Brain oscillations and memory. *Curr Opin Neurobiol* 20, 143–149
- Eichenbaum H (2010): Memory systems. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 1, 478–490
- Eichenbaum H (2017): Prefrontal–hippocampal interactions in episodic memory. *Nat Rev Neurosci* 18, 547–558
- Elmer S, Burkard M, Renz B, Meyer M, Jancke L (2009): Direct current induced short-term modulation of the left dorsolateral prefrontal cortex while learning auditory presented nouns. *Behav Brain Funct* 5, 29
- Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J (2013): Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving function and activities of daily living in patients after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, CD009645
- Fell J, Axmacher N (2011): The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci* 12, 105–118
- Ferrucci R, Marceglia S, Vergari M, Cogiamanian F, Mrakic-Spota S, Mameli F, Zago S, Barbieri S, Priori A (2008): Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation Impairs the Practice-dependent Proficiency Increase in Working Memory. *J Cogn Neurosci* 20, 1687–1697
- Fertonani A, Miniussi C (2017): Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms. *The Neuroscientist* 23, 109–123
- Floyer-Lea A, Wylezinska M, Kincses T, Matthews PM (2006): Rapid Modulation of GABA Concentration in Human Sensorimotor Cortex During Motor Learning. *J Neurophysiol* 95, 1639–1644
- Frankland PW, Bontempi B (2005): The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 6, 119–130
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MTA, Paulus W, Pascual-Leone A (2005): Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 166, 23–30
- Friese U, Köster M, Hassler U, Martens U, Trujillo-Barreto N, Gruber T (2013): Successful memory encoding is associated with increased cross-frequency coupling between frontal theta and posterior gamma oscillations in human scalp-recorded EEG. *NeuroImage* 66, 642–647
- Froemke RC, Merzenich MM, Schreiner CE (2007): A synaptic memory trace for cortical receptive field plasticity. *Nature* 450, 425–429
- Fröhlich F (2015): Experiments and models of cortical oscillations as a target for noninvasive brain stimulation. *Prog Brain Res* 222, 41–73
- Fröhlich F, McCormick DA (2010): Endogenous Electric Fields May Guide Neocortical Network Activity. *Neuron* 67, 129–143

- Fujisawa S, Buzsáki G (2011): A 4 Hz Oscillation Adaptively Synchronizes Prefrontal, VTA, and Hippocampal Activities. *Neuron* 72, 153–165
- Furuya S, Klaus M, Nitsche MA, Paulus W, Altenmüller E (2014): Ceiling Effects Prevent Further Improvement of Transcranial Stimulation in Skilled Musicians. *J Neurosci* 34, 13834–13839
- Galli G (2014): What Makes Deeply Encoded Items Memorable? Insights into the Levels of Processing Framework from Neuroimaging and Neuromodulation. *Front Psychiatry* 5, 61
- Galli G, Feurra M, Pavone EF, Sirota M, Rossi S (2017): Dynamic changes in prefrontal cortex involvement during verbal episodic memory formation. *Biol Psychol* 125, 36–44
- Galli G, Vadillo MA, Sirota M, Feurra M, Medvedeva A (2019): A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. *Brain Stimulat* 12, 231–241
- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG (2006): Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 117, 845–850
- Gartside IB (1968): Mechanisms of Sustained Increases of Firing Rate of Neurones in the Rat Cerebral Cortex after Polarization: Reverberating Circuits or Modification of Synaptic Conductance?. *Nature* 220, 382–383
- Geenberg DL (2010): Interdependence of episodic and semantic memory: Evidence from neuropsychology. *J Int Neuropsychol Soc* 16, 748–753
- Gilula MF, Kirsch DL (2005): Cranial Electrotherapy Stimulation Review: A Safer Alternative to Psychopharmaceuticals in the Treatment of Depression. *J Neurother* 9, 7–26
- Gray SJ, Brookshire G, Casasanto D, Gallo DA (2015): Electrically stimulating prefrontal cortex at retrieval improves recollection accuracy. *Cortex* 73, 188–194
- Greenberg JA, Burke JF, Haque R, Kahana MJ, Zaghoul KA (2015): Decreases in theta and increases in high frequency activity underlie associative memory encoding. *NeuroImage* 114, 257–263
- Gruber T, Tsivilis D, Giabbiconi C-M, Müller MM (2008): Induced Electroencephalogram Oscillations during Source Memory: Familiarity is Reflected in the Gamma Band, Recollection in the Theta Band. *J Cogn Neurosci* 20, 1043–1053
- Guderian S, Schott BH, Richardson-Klavehn A, Duzel E (2009): Medial temporal theta state before an event predicts episodic encoding success in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 5365–5370
- Guleyupoglu B, Schestatsky P, Edwards D, Fregni F, Bikson M (2013): Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *J Neurosci Methods* 219, 297–311
- Habich A, Canals S, Klöppel S (2016): Tuning noninvasive brain stimulation with MRI to cope with intersubject variability. *Curr Opin Neurol* 29, 453–458
- Habich A, Klöppel S, Abdulkadir A, Scheller E, Nissen C, Peter J (2017): Anodal tDCS Enhances Verbal Episodic Memory in Initially Low Performers. *Front Hum Neurosci* 11, 542
- Haider B (2006): Neocortical Network Activity In Vivo Is Generated through a Dynamic Balance of Excitation and Inhibition. *J Neurosci* 26, 4535–4545

- Hammer A, Mohammadi B, Schmicker M, Saliger S, Münte TF (2011): Errorless and errorful learning modulated by transcranial direct current stimulation. *BMC Neurosci* 12, 72
- Hanslmayr S, Staudigl T (2014): How brain oscillations form memories — A processing based perspective on oscillatory subsequent memory effects. *NeuroImage* 85, 648–655
- Hanslmayr S, Staresina BP, Bowman H (2016): Oscillations and Episodic Memory: Addressing the Synchronization/Desynchronization Conundrum. *Trends Neurosci* 39, 16–25
- Hasselmo ME (2005): What is the function of hippocampal theta rhythm?—Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus* 15, 936–949
- 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, 320–324
- Helfrich RF, Schneider TR, Rach S, Trautmann-Lengsfeld SA, Engel AK, Herrmann CS (2014): Entrainment of Brain Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation. *Curr Biol* 24, 333–339
- Helfrich RF, Herrmann CS, Engel AK, Schneider TR (2016): Different coupling modes mediate cortical cross-frequency interactions. *NeuroImage* 140, 76–82
- Henke K (2010): A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nat Rev Neurosci* 11, 523–532
- Herrmann C, Demiralp T (2005): Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 116, 2719–2733
- Herrmann CS, Rach S, Neuling T, Strüber D (2013): Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci* 7, 279
- Heusser AC, Poeppel D, Ezzyat Y, Davachi L (2016): Episodic sequence memory is supported by a theta–gamma phase code. *Nat Neurosci* 19, 1374–1380
- Hill (2017): Effects of prefrontal bipolar and high-definition transcranial direct current stimulation on cortical reactivity and working memory in healthy adults. *NeuroImage* 152, 142–157
- Hill AT, Fitzgerald PB, Hoy KE (2016): Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimulat* 9, 197–208
- Hill AT, Rogasch NC, Fitzgerald PB, Hoy KE (2017): Effects of prefrontal bipolar and high-definition transcranial direct current stimulation on cortical reactivity and working memory in healthy adults. *NeuroImage* 152, 142–157
- Hochstenbach JB (2003): Cognitive Recovery After Stroke: A 2-Year Follow-Up. *Arch Phys Med Rehabil* 84, 1499–1504
- Horvath JC, Forte JD, Carter O (2015): Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulat* 8, 535–550

- Hsu W-Y, Ku Y, Zanto TP, Gazzaley A (2015): Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 36, 2348–2359
- Huang Y-Z, Lu M-K, Antal A, Classen J, Nitsche M, Ziemann U, Ridding M, Hamada M, Ugawa Y, Jaberzadeh S, et al. (2017): Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clin Neurophysiol* 128, 2318–2329
- Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu W-H, Gerloff C, Cohen LG (2005): Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128, 490–499
- 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, 206–208
- Jacobson L, Goren N, Lavidor M, Levy DA (2012): Oppositional transcranial direct current stimulation (tDCS) of parietal substrates of attention during encoding modulates episodic memory. *Brain Res* 1439, 66–72
- Jaušovec N, Jaušovec K (2014): Increasing working memory capacity with theta transcranial alternating current stimulation (tACS). *Biol Psychol* 96, 42–47
- Javadi AH, Walsh V (2012): Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimulat* 5, 231–241
- Javadi A-H, Glen JC, Halkiopoulou S, Schulz M, Spiers HJ (2017): Oscillatory Reinstatement Enhances Declarative Memory. *J Neurosci* 37, 9939–9944
- Jones KT, Gözenman F, Berryhill ME (2014): Enhanced long-term memory encoding after parietal neurostimulation. *Exp Brain Res* 232, 4043–4054
- Jones SR (2016): When brain rhythms aren't 'rhythmic': implication for their mechanisms and meaning. *Curr Opin Neurobiol* 40, 72–80
- Josselyn SA, Köhler S, Frankland PW (2015): Finding the engram. *Nat Rev Neurosci* 16, 521–534
- Jutras MJ, Buffalo EA (2010): Synchronous neural activity and memory formation. *Curr Opin Neurobiol* 20, 150–155
- Kandel ER: *In search of memory: the emergence of a new science of mind*. 1. Auflage; W. W. Norton & Company, New York 2006
- Kim H (2011): Neural activity that predicts subsequent memory and forgetting: A meta-analysis of 74 fMRI studies. *NeuroImage* 54, 2446–2461
- Kim K, Ekstrom AD, Tandon N (2016): A network approach for modulating memory processes via direct and indirect brain stimulation: Toward a causal approach for the neural basis of memory. *Neurobiol Learn Mem* 134, 162–177
- Kim S, Stephenson MC, Morris PG, Jackson SR (2014): tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory: A 7T magnetic resonance spectroscopy study. *NeuroImage* 99, 237–243

- Kincses TZ, Antal A, Nitsche MA, Bártfai O, Paulus W (2004): Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia* 42, 113–117
- Kuo H-I, Bikson M, Datta A, Minhas P, Paulus W, Kuo M-F, Nitsche MA (2013): Comparing Cortical Plasticity Induced by Conventional and High-Definition 4×1 Ring tDCS: A Neurophysiological Study. *Brain Stimulat* 6, 644–648
- Kuo M-F, Paulus W, Nitsche MA (2014): Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage* 85, 948–960
- Laakso I, Tanaka S, Koyama S, De Santis V, Hirata A (2015): Inter-subject Variability in Electric Fields of Motor Cortical tDCS. *Brain Stimulat* 8, 906–913
- Laczó B, Antal A, Niebergall R, Treue S, Paulus W (2012): Transcranial alternating stimulation in a high gamma frequency range applied over V1 improves contrast perception but does not modulate spatial attention. *Brain Stimulat* 5, 484–491
- Lamsa K, Lau P (2019): Long-term plasticity of hippocampal interneurons during in vivo memory processes. *Curr Opin Neurobiol* 54, 20–27
- Lega B, Burke J, Jacobs J, Kahana MJ (2014): Slow-Theta-to-Gamma Phase–Amplitude Coupling in Human Hippocampus Supports the Formation of New Episodic Memories. *Cereb Cortex* 26, 268–278
- Leshikar ED, Leach RC, McCurdy MP, Trumbo MC, Sklenar AM, Frankenstein AN, Matzen LE (2017): Transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex during encoding improves recall but not recognition memory. *Neuropsychologia* 106, 390–397
- Leszczyński M, Fell J, Axmacher N (2015): Rhythmic Working Memory Activation in the Human Hippocampus. *Cell Rep* 13, 1272–1282
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002): Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125, 2238–2247
- Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA (2009): Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol* 120, 1161–1167
- Lim S, Goldman MS (2013): Balanced cortical microcircuitry for maintaining information in working memory. *Nat Neurosci* 16, 1306–1314
- Lisman JE, Jensen O (2013): The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron* 77, 1002–1016
- Liu S, Ma R, Liu X, Zhang C, Chen Y, Jin C, Wang H, Cui J, Zhang X (2019): Using Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) to Improve Romantic Relationships Can Be a Promising Approach. *Front Psychol* 10, 365
- Lolas F (1977): Brain polarization: behavioral and therapeutic effects. *Biol Psychiatry* 12, 37–47
- Malenka BC, Bear MF (2004): LTP and LTD: An Embarrassment of Riches. *Neuron* 44, 5–21

- Manenti R, Cotelli M, Robertson IH, Miniussi C (2012): Transcranial brain stimulation studies of episodic memory in young adults, elderly adults and individuals with memory dysfunction: A review. *Brain Stimulat* 5, 103–109
- Manenti R, Sandrini M, Gobbi E, Cobelli C, Brambilla M, Binetti G, Cotelli M (2017): Strengthening of Existing Episodic Memories Through Non-invasive Stimulation of Prefrontal Cortex in Older Adults with Subjective Memory Complaints. *Front Aging Neurosci* 9, 401
- Manenti R, Cotelli MS, Cobelli C, Gobbi E, Brambilla M, Rusich D, Alberici A, Padovani A, Borroni B, Cotelli M (2018): Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study. *Brain Stimulat* 6, 1251–1262
- Marián M, Szöllösi Á, Racsmány M (2018): Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex impairs long-term retention of reencountered memories. *Cortex* 108, 80–91
- Marshall L, Mölle M, Hallschmid M, Born J (2004): Transcranial Direct Current Stimulation during Sleep Improves Declarative Memory. *J Neurosci* 24, 9985–9992
- Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J (2006): Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444, 610–613
- Martin SJ, Grimwood PD, Morris RGM (2000): Synaptic Plasticity and Memory: An Evaluation of the Hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 23, 649–711
- Matzen LE, Trumbo MC, Leach RC, Leshikar ED (2015): Effects of non-invasive brain stimulation on associative memory. *Brain Res* 1624, 286–296
- McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC (1995): Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev* 102, 419–457
- McDonnell MD, Abbott D (2009): What Is Stochastic Resonance? Definitions, Misconceptions, Debates, and Its Relevance to Biology. *PLoS Comput Biol* 5, e1000348
- Medvedeva A, Materassi M, Neacsu V, Beresford-Webb J, Hussin A, Khan N, Newton F, Galli G (2018): Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Over the Ventrolateral Prefrontal Cortex on Episodic Memory Formation and Retrieval. *Cereb Cortex* 29, 657–665
- Minarik T, Berger B, Althaus L, Bader V, Biebl B, Brotzeller F, Fusban T, Hegemann J, Jesteadt L, Kalweit L, et al. (2016): The Importance of Sample Size for Reproducibility of tDCS Effects. *Front Hum Neurosci* 10, 453
- Miniussi C, Harris JA, Ruzzoli M (2013): Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 1702–1712
- Moliadze V, Antal A, Paulus W (2010): Boosting brain excitability by transcranial high frequency stimulation in the ripple range. *J Physiol* 588, 4891–4904
- Moliadze V, Atalay D, Antal A, Paulus W (2012): Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimulat* 5, 505–511

- Monte-Silva K, Kuo M-F, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA (2013): Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulat* 6, 424–432
- Moriwaki A (1991): Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Brain Res* 544, 248–252
- Morris RG: Neurobiology of Learning and Memory. In: (Hrsg.) Pfaff DW: Neuroscience in the 21st Century. Springer, New York 2013, 2173–2211
- Mylius V, Ayache SS, Ahdab R, Farhat WH, Zouari HG, Belke M, Brugières P, Wehrmann E, Krakow K, Timmesfeld N, et al. (2013): Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: Inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *NeuroImage* 78, 224–232
- Nadel L, Moscovitch M (1997): Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 7, 217–227
- Nelson JT, McKinley RA, Golob EJ, Warm JS, Parasuraman R (2014): Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *NeuroImage* 85, 909–917
- Neuling T, Rach S, Herrmann CS (2013): Orchestrating neuronal networks: sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Front Hum Neurosci* 7, 161
- Nikolin S, Loo CK, Bai S, Dokos S, Martin DM (2015): Focalised stimulation using high definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) to investigate declarative verbal learning and memory functioning. *NeuroImage* 117, 11–19
- Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527, 633–639
- Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899–1901
- Nitsche MA, Liebetanz D, Tergau F, Paulus W (2002): Modulation kortikaler Erregbarkeit beim Menschen durch transkranielle Gleichstromstimulation. *Nervenarzt* 73, 332–335
- Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F (2003a): Facilitation of Implicit Motor Learning by Weak Transcranial Direct Current Stimulation of the Primary Motor Cortex in the Human. *J Cogn Neurosci* 15, 619–626
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W (2003b): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114, 600–604
- Nitsche MA., Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003): Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans. *J Physiol* 553, 293–301
- Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004): Consolidation of Human Motor Cortical Neuroplasticity by D-Cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 29, 1573–1578

- Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A (2008): Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulat* 1, 206–223
- Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A (2009): Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review. *Exp Neurol* 219, 14–19
- Nitsche MA, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U (2012): The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs: Pharmacology of non-invasive brain stimulation. *J Physiol* 590, 4641–4662
- Nyhus E, Curran T (2010): Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 1023–1035
- Ohn SH, Park C-I, Yoo W-K, Ko M-H, Choi KP, Kim G-M, Lee YT, Kim Y-H (2008): Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport* 19, 43–47
- Olson IR, Moore KS, Stark M, Chatterjee A (2006): Visual Working Memory Is Impaired when the Medial Temporal Lobe Is Damaged. *J Cogn Neurosci* 18, 1087–1097
- Opitz A, Falchier A, Yan C-G, Yeagle EM, Linn GS, Megevand P, Thielscher A, Deborah A. R, Milham MP, Mehta AD, Schroeder CE (2016): Spatiotemporal structure of intracranial electric fields induced by transcranial electric stimulation in humans and nonhuman primates. *Sci Rep* 6, 31236
- Oudiette D, Antony JW, Creery JD, Paller KA (2013): The Role of Memory Reactivation during Wakefulness and Sleep in Determining Which Memories Endure. *J Neurosci* 33, 6672–6678
- Parent A (2004): Giovanni Aldini: From Animal Electricity to Human Brain Stimulation. *Can J Neurol Sci* 31, 576–584
- Pergolizzi D, Chua EF (2015): Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the parietal cortex leads to increased false recognition. *Neuropsychologia* 66, 88–98
- Peterchev AV, Wagner TA, Miranda PC, Nitsche MA, Paulus W, Lisanby SH, Pascual-Leone A, Bikson M (2012a): Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices. *Brain Stimulat* 5, 435–453
- Pisoni A, Turi Z, Raithel A, Ambrus GG, Alekseichuk I, Schacht A, Paulus W, Antal A (2015): Separating Recognition Processes of Declarative Memory via Anodal tDCS: Boosting Old Item Recognition by Temporal and New Item Detection by Parietal Stimulation. *PLOS ONE* 10, e0123085
- Polanía R, Nitsche MA, Korman C, Batsikadze G, Paulus W (2012): The Importance of Timing in Segregated Theta Phase-Coupling for Cognitive Performance. *Curr Biol* 22, 1314–1318
- Polanía R, Nitsche MA, Ruff CC (2018): Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nat Neurosci* 21, 174–187
- Poo M, Pignatelli M, Ryan TJ, Tonegawa S, Bonhoeffer T, Martin KC, Rudenko A, Tsai L-H, Tsien RW, Fishell G, et al. (2016): What is memory? The present state of the engram. *BMC Biol* 14, 40

- 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, 208–214
- Preston AR, Eichenbaum H (2013): Interplay of Hippocampus and Prefrontal Cortex in Memory. *Curr Biol* 23, 764–773
- Priori A (2003): Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 114, 589–595
- Purpura DP, McMurtry JG (1965): Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28, 166–185
- Radman T, Ramos RL, Brumberg JC, Bikson M (2009): Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimulat* 2, 215–228
- Rahman A, Reato D, Arlotti M, Gasca F, Datta A, Parra LC, Bikson M (2013): Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *J Physiol* 591, 2563–2578
- Ranganath C, Ritchey M (2012): Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nat Rev Neurosci* 13, 713–726
- Reato D, Rahman A, Bikson M, Parra LC (2010): Low-Intensity Electrical Stimulation Affects Network Dynamics by Modulating Population Rate and Spike Timing. *J Neurosci* 30, 15067–15079
- Redfearn JWT, Lippold OCJ, Costain R (1964): A Preliminary Account of the Clinical Effects of Polarizing the Brain in Certain Psychiatric Disorders. *Br J Psychiatry* 110, 773–785.
- Reinhart RMG, Nguyen JA (2019): Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nat Neurosci* 22, 820–827
- Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, Celnik PA, Krakauer JW (2009): Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 1590–1595
- Richardson-Klavehn A (1988): Measures of Memory. *Ann Rev Psychol* 39, 475–543
- Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, Otta E, Fiquer JT, Ribeiro RB, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F (2008): Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 23, 74–76
- Sala-Llonch R, Junqué C, Arenaza-Urquijo EM, Vidal-Piñeiro D, Valls-Pedret C, Palacios EM, Domènech S, Salvà A, Bargalló N, Bartrés-Faz D (2014): Changes in whole-brain functional networks and memory performance in aging. *Neurobiol Aging* 35, 2193–2202
- Sampaio-Baptista C, Filippini N, Stagg CJ, Near J, Scholz J, Johansen-Berg H (2015): Changes in functional connectivity and GABA levels with long-term motor learning. *Neuroimage* 106, 15–20
- Sandrini M, Cappa SF, Rossi S, Rossini PM, Miniussi C (2003): The Role of Prefrontal Cortex in Verbal Episodic Memory: rTMS Evidence. *J Cogn Neurosci* 15, 855–861

- Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA (2018): Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation: *J ECT* 34, 144–152
- Steinhoff BJ, 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
- Summerfield C, Mangels JA (2005): Coherent theta-band EEG activity predicts item-context binding during encoding. *NeuroImage* 24, 692–703
- Sun J-H, Tan L, Yu J-T (2014): Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med* 2, 80
- Tavakoli AV, Yun K (2017): Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Mechanisms and Protocols. *Front Cell Neurosci* 11, 214
- Thielen J, Hong D, Rohani Rankouhi S, Wiltfang J, Fernández G, Norris DG, Tendolkar I (2018): The increase in medial prefrontal glutamate/glutamine concentration during memory encoding is associated with better memory performance and stronger functional connectivity in the human medial prefrontal–thalamus–hippocampus network. *Hum Brain Mapp* 39, 2381–2390
- Thielscher A, Antunes A, Saturnino GB: Field modeling for transcranial magnetic stimulation (2015): A useful tool to understand the physiological effects of TMS?. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015, 222–225
- Thut G, Schyns PG, Gross J (2011): Entrainment of Perceptually Relevant Brain Oscillations by Non-Invasive Rhythmic Stimulation of the Human Brain. *Front Psychol* 2, 170
- Thut G, Miniussi C, Gross J (2012): The Functional Importance of Rhythmic Activity in the Brain. *Curr Biol* 22, 658–663
- Tonegawa S, Pignatelli M, Roy DS, Ryan TJ (2015): Memory engram storage and retrieval. *Curr Opin Neurobiol* 35, 101–109
- Tort AB, Komorowski RW, Manns JR, Kopell NJ, Eichenbaum H (2009): Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 20942–20947
- Tremblay S, Lepage J-F, Latulipe-Loiselle A, Fregni F, Pascual-Leone A, Théoret H (2014): The Uncertain Outcome of Prefrontal tDCS. *Brain Stimulat* 7, 773–783
- Tulving E (1985): How Many Memory Systems Are There? *Am Psychol* 40, 385–398
- Tulving E: Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W (Hrsg.): *Organization of memory*. 1. Auflage; Academic Press, New York 1972, 381–403
- Uhlhaas PJ, Singer W (2006): Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron* 52, 155–168
- Uk ECT Review Group (2003): Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361, 799–808

- Valiengo L, Benseñor IM, Goulart AC, Oliveira JF, Zanao TA, Boggio PS, Lotufo PA, Fregni F, Brunoni AR (2013): The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (select-tDCS): results of the crossover and follow-up phases. *Depress Anxiety* 30, 646–653
- Vaz AP, Yaffe RB, Wittig JH, Inati SK, Zaghoul KA (2017): Dual origins of measured phase-amplitude coupling reveal distinct neural mechanisms underlying episodic memory in the human cortex. *NeuroImage* 148, 148–159
- Vogels TP, Sprekeler H, Zenke F, Clopath C, Gerstner W (2011): Inhibitory Plasticity Balances Excitation and Inhibition in Sensory Pathways and Memory Networks. *Science* 334, 1569–1573
- Vöröslakos M, Takeuchi Y, Brinyiczki K, Zombori T, Oliva A, Fernández-Ruiz A, Kozák G, Kincses ZT, Iványi B, Buzsáki G, Berényi A (2018): Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nat Commun* 9, 483
- Voskuhl J, Huster RJ, Herrmann CS (2015): Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Front Hum Neurosci* 9, 257
- Voskuhl J, Strüber D, Herrmann CS (2018): Non-invasive Brain Stimulation: A Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations. *Front Hum Neurosci* 12, 211
- Watrous AJ, Tandon N, Conner CR, Pieters T, Ekstrom AD (2013): Frequency-specific network connectivity increases underlie accurate spatiotemporal memory retrieval. *Nat Neurosci* 16, 349–356
- Weiss S, Rappelsberger P (2000): Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance. *Cogn Brain Res* 9, 299–312
- Westwood SJ, Romani C (2017): Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulation of picture naming and word reading: A meta-analysis of single session tDCS applied to healthy participants. *Neuropsychologia* 104, 234–249
- Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC (2014): Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimulat* 7, 468–475
- Wolinski N, Cooper NR, Sauseng P, Romei V (2018): The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLOS Biol* 16, e2005348
- Wong LYX, Gray SJ, Gallo DA (2018): Does tDCS over prefrontal cortex improve episodic memory retrieval? Potential importance of time of day. *Cogn Neurosci* 3, 167-180
- Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, Cohen LG, Fregni F, Herrmann CS, Kappenman ES, et al. (2016): A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol* 127, 1031-1048
- Yonelinas AP (2002): The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *J Mem Lang* 46, 441–517
- Zaehle T, Rach S, Herrmann CS (2010): Transcranial Alternating Current Stimulation Enhances Individual Alpha Activity in Human EEG. *PLoS ONE* 5, e13766

- Zaghi S, Heine N, Fregni F (2010): Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag* 2, 339–352
- 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, 521–528
- Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG (2001): Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 124, 1171–1181
- Zwissler B, Sperber C, Aigeldinger S, Schindler S, Kissler J, Plewnia C (2014): Shaping Memory Accuracy by Left Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation. *J Neurosci* 34, 4022–4026

Danksagung

Ich möchte mich herzlichst bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. rer. nat. Andrea Antal sowie meinem Co-Betreuer Gabriel Amador de Lara für die Unterstützung bedanken und dafür, mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden zu haben. Zudem bedanke ich mich vielmals bei all meinen Probanden, ohne die diese Doktorarbeit nicht hätte zustande kommen können.