

Aus der Abteilung Klinische Neurophysiologie
(Prof. Dr. med. W. Paulus)
im Zentrum Neurologische Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Einfluss der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die
stimmungsabhängige Informationsverarbeitung bei gesunden Probanden

INAUGURAL -DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Henriette Pohlens
aus
Erfurt

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Nitsche

II. Berichtstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Irle

III. Berichtstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Virsik-Köpp

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2012

Gliederung

1. Einleitung	1
1.1 Definitionen	1
1.2 Neuronales Netzwerk Emotion	1
1.3 Neuroanatomie des präfrontalen Kortex	2
1.4 Funktion des präfrontalen Kortex	3
1.4.1 Läsionsstudien	3
1.4.2 Neuere Studien	5
1.5 Der DLPFC bei Depression	7
1.6 Antidepressiver Effekt nichtinvasiver Hirnstimulation	9
1.6.1 Transkranielle Magnetstimulation kann depressive Symptome vermindern	9
1.6.2 Transkranielle Gleichstromstimulation als Alternative	11
1.6.2.1 Grundlagen der transkraniellen Gleichstromstimulation	11
1.6.2.2 Nacheffekte der transkraniellen Gleichstromstimulation	12
1.6.2.3 Funktionelle Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation	14
1.7 Ziel der Studie	16
2. Material und Methoden	19
2.1 Probanden	19
2.2 Affektive Stimuli	19
2.3 Stimulation	22
2.4 Versuchsablauf	22
2.5 Berechnungen	25
3. Ergebnisse	26
3.1 Reaktionszeiten	26
3.2 Korrekte Antworten	31
3.3 Nebenwirkungen	34
4. Diskussion	35
5. Zusammenfassung	43
6. Anhang	45
6.1 Aufklärungsbogen	45
6.2 Fotografien aus "Pictures of facial affect"	48
7. Literaturverzeichnis	49

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck Depression Inventory
BOLD	Blood Oxygen Level Dependency
BQ	Beck Questionnaire
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
LTD	Long-term depression
LTP	Long-term potentiation
MEP	motorisch evozierte Potentiale
mPFC	medialer präfrontaler Kortex
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFC	präfrontaler Kortex
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomografie
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation)
TMS	transkranielle Magnetstimulation

1. Einleitung

1.1 Definitionen

Die Fähigkeit **Emotionen** auszudrücken ist höheren Tieren und den Menschen eigen. Dabei lösen Reize wie Objekte, Personen oder bestimmte Situationen spezielle affektive Erlebnisse aus. Im Rahmen dieses komplexen Prozesses unter objektiven und subjektiven Einflüssen kommt es gleichzeitig zu körperlichen Veränderungen und einem angepassten Verhalten im Sinne einer Bewältigung.

Stimmungen sind im Gegensatz zu Emotionen lang andauernd und gelangen nicht immer ins Bewusstsein. Anders als Emotionen, die üblicherweise große Teile der Aufmerksamkeit beanspruchen, bleibt uns ihr Auslöser oftmals verborgen und sie beeinflussen unser Denken und Handeln unbewusst.

Gefühle dagegen bezeichnen lediglich die subjektive Wahrnehmung. Da Gefühle häufig das Attribut angenehm oder unangenehm tragen, sind sie geeignet, unseren Erfahrungen eine gewisse Wertigkeit zuzuweisen.

(Kleinginna und Kleinginna 1981, Morris W und Reilly 1987)

1.2 Neuronales Netzwerk Emotion

Nach heutiger Sichtweise tragen zur Empfindung von Emotionen und Gefühlen zwei Komponenten bei, eine periphere und eine zentrale. Die periphere Komponente besteht aus der Generierung körperlicher Veränderungen als Antwort auf bestimmte sensorische Reize. Hierzu gehören unter anderem Blutdruckanstieg, Tachykardie, Schwitzen, Mydriasis, Reduktion der Darmmotilität. Diese werden durch den Hypothalamus reguliert, der auf Hirnstammebene Einfluss auf das autonome Nervensystem nimmt (Cannon 1927, Hess 1954).

Die zentrale Komponente umfasst die kognitive Verarbeitung der sensorischen Reize und ihre Zusammenfügung zu einer Wahrnehmung, ähnlich der Erzeugung eines Bildes aus visuellen Stimuli beim Sehvorgang. Individuelle Erwartungen und der soziale Kontext werden hierbei in die Wahrnehmung integriert (Schachter und Singer 1962). Lokalisiert

sind diese Vorgänge im zerebralen Kortex, vor allem dem Gyrus cinguli und dem präfrontalen Kortex. Die zentrale Koordination zwischen peripherer Expression und zentralem Erleben von Emotion übernimmt die Amygdala (Iversen et al. 2000).

Die genannten Strukturen sind Bestandteil eines kortikalen Schaltkreises, dem Limbischen System, welches außerdem die Hippokampusformation (bestehend aus dem Hippokampus selbst, dem Gyrus dentatus und dem Subikulum), den parahippokampalen Gyrus, Teile des Hypothalamus, die Septumregion, den Nucleus accumbens im Striatum und neokortikale Anteile wie den orbitofrontalen Kortex umfasst. Es bestehen unter anderem über die Fornix und den Tractus mamillothalamicus ausgedehnte Verbindungen zwischen den einzelnen Regionen untereinander sowie zum präfrontalen Kortex (MacLean 1974, Papez 1995). Innerhalb dieses neuronalen Netzwerkes kommt der Amygdala eine zentrale Rolle zu. Die Amygdala empfängt emotionale Reize und generiert entsprechende Antworten, insbesondere für negative und angstauslösende Stimuli (Breiter et al. 1996, Davidson 2002, Morris JS et al. 1996).

1.3 Neuroanatomie des präfrontalen Kortex

Der präfrontale Kortex (PFC) trägt wesentlich zur zentralen kognitiven Generierung von Emotionen bei. Er nimmt rund 30 Prozent der gesamten Fläche der Großhirnrinde und etwa die Hälfte des Frontallappens ein (Goschke 2002, Robbins und Rogers 2000). Er gehört zu den zerebralen Arealen die phylogenetisch zuletzt myelinisiert werden (Markowitsch und Welzer 2005) und besteht aus einzigartigem granulärem kortikalen Gewebe, welches nur bei Primaten vorkommt (Brodmann 1909).

Der PFC unterhält zahlreiche Verbindungen zu beinahe jeder Hirnregion. Er erhält Afferenzen von den Hauptsinnesorganen indirekt nach Vorverarbeitung in anderen Zentren, olfaktorische Reize werden auch direkt zum PFC vermittelt. Afferenzen aus dem Limbischen System kommen direkt von der Amygdala, indirekt über den anterioren Thalamus vom Hypothalamus sowie indirekt über den mediodorsalen Thalamus aus vielen weiteren limbischen Regionen. Die zahlreichen eingehenden emotionalen und nicht-emotionalen Informationen werden im PFC integriert und beeinflussen den aktuellen Wachheitszustand und die Stimmung über Efferenzen zum Hirnstamm, Tektum,

Zerebellum, neuroendokrinen Hypothalamus und auch rekurrent zum Limbischen System.

Offenbar ist der PFC außerdem in der Lage, über entsprechende exzitatorische und inhibitorische Verschaltungen auf die Amygdala angstverstärkend oder auch angsthemmend einzuwirken: Bei kognitiver Verarbeitung negativer Stimuli wird der ventromediale PFC aktiviert und die Amygdala inhibiert (Quirk und Beer 2006).

1.4 Funktion des präfrontalen Kortex

1.4.1 Läsionsstudien

Sowohl Verletzungen als auch primäre Erkrankungen des Gehirns, wie Ischämien oder Tumoren, sind in den seltensten Fällen auf einzelne anatomische Strukturen begrenzt, daher ist eine präzise Zuordnung einer verlorengegangenen Funktion zu einem bestimmten kortikalen Bereich kaum möglich. Dennoch geben typische Befunde bei Patienten mit struktureller Schädigung im Bereich der frontalen Hirnrinde Hinweise auf die Funktionen einzelner Bereiche des PFC. Die folgenden Untersuchungen belegen die seitengetrennte Repräsentation von positiver und negativer Emotion in der linken bzw. rechten Hemisphäre:

So treten bei Patienten mit Tumoren im linken frontalen Kortex häufig depressive Verstimmungen bis hin zur Apathie auf, es kommt zur Verlangsamung mentaler Vorgänge, Einschränkung der verbalen Merkfähigkeit u.a., während bei rechtsfrontalen Tumoren eher Euphorie und Aufmerksamkeitsdefizite mit erhöhter Ablenkbarkeit beobachtet werden (Belyi 1987).

Patienten mit komplex-partiellen Anfällen, deren Fokus in der linken Hemisphäre liegt, sind meist aggressiver und depressiver als Patienten mit rechts gelegenem Anfallsfokus (Perini 1986).

Linkshemispheriell gelegene Schlaganfälle gehen ebenfalls überdurchschnittlich häufig mit depressiver Symptomatik einher, öfter bei links-frontalem Insult im Vergleich zu links-okzipitaler Läsion (Robinson et al. 1984).

Bei Depressiven mit Encephalitis disseminata finden sich mehr Sklerose-Plaques in der linken Hemisphäre als bei nicht-depressiven ED-Patienten (George et al. 1994).

Charakteristische Veränderungen des Verhaltens und des Affektes nach Verletzung oder nach operativer Entfernung des Frontallappens machen dessen Rolle bei der Regulation von Stimmung und Emotion deutlich:

Ein bekanntes Beispiel ist die Geschichte des Eisenbahnarbeiters Phineas Gage, der nach einer ausgedehnten Verletzung seines linken Frontallappens durch eine Eisenstange im Jahr 1848 als enthemmt, impulsiv und manisch beschrieben wurde. Er galt vor seinem Unfall als besonnener, freundlicher und ausgeglichener Mensch. Motorik und Sprachfähigkeit blieben von der Verletzung unbeeinflusst (Haas 2001, Iversen et al. 2000).

Demgegenüber führt eine begrenzte Schädigung der medio-frontalen Anteile des PFC und des Zingulum zum Symptom der Pseudodepression mit Apathie, Desinteresse und Antriebslosigkeit (Blumer und Benson 1975). Auch die bilaterale Ablation des Frontallappens bei Affen und Hunden machte diese apathisch, ängstlich gegenüber Neuem sowie weniger konzentrationsfähig. Der Affekt verflachte, Stereotypen traten auf (Bianchi 1895). In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden diese Effekte therapeutisch genutzt, indem man entsprechende kortikale Schädigungen operativ herbeiführte. So wurde beispielsweise die orbitofrontale Leukotomie, welche ebenfalls Euphorie und Enthemmung erzeugt, als letzte Therapieoption bei katatoner Depression angewandt (McLardy und Meyer 1949). Die resultierende Affektverflachung nach anteriorer Leukotomie wurde bei manischen Patienten genutzt (Reitman 1948).

Diese Beobachtungen am geschädigten Gehirn legen zum einen nahe, dass der PFC maßgeblich an der Entstehung beziehungsweise der Regulation des Gefühlslebens beteiligt ist. Zum anderen implizieren sie, dass ein gewisses Gleichgewicht zwischen der Aktivität beider präfrontaler Hirnhälften Voraussetzung für ein ausgeglichenes Gefühlsleben ist. Da es sich jedoch hauptsächlich um Untersuchungen aus vergangenen Jahrhunderten mit uneinheitlichen Studienbedingungen sowie um bloße Beobachtungen handelt, bleibt deren Validität zweifelhaft. Weiterhin sind bei den dargestellten Erkrankungen die Ausmaße der zerebralen Schädigung schwer festzustellen, denkt man hier beispielsweise an ein begleitendes Hirnödem, Ischämie oder andere Kollateralschäden. Auch die psychochirurgischen Eingriffe sind in ihrer Effektivität schon bald angezweifelt worden, da statt der angestrebten Heilung oftmals ein dauerhaftes Umschlagen in die entgegengesetzte Stimmungslage erreicht wurde. Zudem schienen hier die sogenannten "Erfolge" weniger von dem präzisen Ausschalten einer bestimmten

funktionellen Einheit abzuhängen als von der Quantität der zerstörten Nervenfasern (Kalinowsky 1952).

1.4.2 Neuere Studien

Einige Schlussfolgerungen aus früheren Beobachtungen am kranken und verletzten Gehirn konnten jedoch teilweise durch moderne Studien der letzten Jahre gestützt werden.

Der PFC kann grob unterteilt werden in einen dorsolateralen, einen dorsomedialen sowie einen orbitofrontalen Anteil. Entsprechend seinem breiten Spektrum an Verbindungen kommt dem medialen präfrontalen Kortex eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung von emotionalen Informationen zu. Verschiedene Subzentren nehmen dabei unterschiedliche Funktionen wahr. Deren exakte Zuordnung ist bisher jedoch nur unvollständig möglich.

In ihrer Meta-Analyse einer Vielzahl von PET- und fMRT-Studien zur Untersuchung von Emotion und Kognition fanden Phan und Mitarbeiter zwar keine präfrontale Struktur die bei allen Aufgabenstellungen aktiviert wurde, bei der Mehrzahl der Studien zeigte sich jedoch eine Aktivitätsveränderung im medialen PFC (mPFC), die nicht spezifisch für eine bestimmte Emotion oder Induktionsmethode war (Phan et al. 2002). Der mPFC repräsentiert also offenbar eine funktionelle Komponente, die vielen emotionalen Aufgabenstellungen gemeinsam ist. Infrage kämen hierfür u.a. kognitive Aspekte der Emotionsverarbeitung, wie die Aufmerksamkeit gegenüber oder die Einschätzung von emotionalen Stimuli (Drevets und Raichle 1998), emotionale Regulation und emotionsbasiertes Treffen von Entscheidungen (Phan et al. 2002). Eine Aktivierung des mPFC findet jedoch nur bei Aufgaben mit emotionalen Inhalten statt, nicht dagegen bei emotionsneutralen Reizen (Lane et al. 1997 a, b).

Eine Segregation des PFC in einen eher emotional orientierten medialen Anteil und einen für kognitive Aufgaben verantwortlichen lateralen Anteil konnten Steele und Lawrie in einer weiteren Meta-Analyse nachweisen, zwischen beiden Bereichen bestehen jedoch größere funktionelle Überlappungen. Des Weiteren ordneten sie besonders dem inferioren mPFC eine Rolle bei der Induktion von Emotionen zu, während der dorsolaterale PFC (DLPFC) in höherem Maße zur Bewältigung kognitiver Aufgaben beiträgt (Steele und Lawrie 2004).

Auch in der Meta-Analyse von Steele und Mitarbeitern wird der mPFC als die Hirnregion angeführt, die am häufigsten mit dem Emotionserleben bei gesunden Probanden in Zusammenhang gebracht wird (Steele et al. 2006).

Grimm und Mitarbeiter konnten innerhalb des PFC eine räumlich getrennte Repräsentation der verschiedenen Dimensionen der Emotionsverarbeitung nachweisen. Für das reine Erkennen der Emotion ist demnach das anteriore Zingulum verantwortlich, für die Einstufung von deren Intensität der ventrolaterale und dorsomediale präfrontale Kortex und für die subjektive Wertigkeit schließlich der dorsolaterale Kortex zusammen mit dem ventromedialen Kortex. Dabei scheint der affektive Aspekt eher im ventromedialen PFC angesiedelt und der evaluative Aspekt eher im DLPFC lokalisiert zu sein (Grimm et al. 2006).

Zusätzlich werden im präfrontalen Kortex auch fröhliche und traurige Stimmung direkt repräsentiert. Dabei bewirkt Fröhlichkeit eine stärkere Aktivierung im DLPFC, während der ventrolaterale PFC eher bei Traurigkeit aktiviert wird (Habel et al. 2005, Ueda et al. 2003).

Eine funktionelle Lateralisierung zwischen den beiden Hemisphären beschreiben Sergerie und Mitarbeiter in ihrer fMRT-Studie. Diese Studie identifizierte zwei verschiedene, partiell überlappende neuronale Netzwerke: das episodische Gedächtnis für neutrale Informationen einerseits und für emotional gefärbte Stimuli auf der anderen Seite. Demnach findet sich das Gedächtnis für Gesichter im Allgemeinen im rechten lateralen PFC, während die Erkennung von emotionalen Gesichtsausdrücken zusätzlich eine homotope Region im linken PFC aktiviert. Eine signifikante Aktivierung des linken DLPFC während dem erfolgreichen Entschlüsseln emotionaler Gesichtsausdrücke im Vergleich zum Entschlüsseln neutraler Gesichter entspricht ebenfalls dieser räumlichen Trennung. Der linke DLPFC scheint demnach in der Lage, Informationen aus verschiedenen Quellen zu integrieren, vor allem emotionale und visuelle Komponenten, und Verbindungen zwischen emotionalen Vorgängen und Gedächtnis zu knüpfen (Sergerie et al. 2005).

Mit verschiedenen Methoden der funktionellen Bildgebung konnte zudem eine seitengetrennte Repräsentation von positiver und negativer Emotion belegt werden:

Einige Studien zeigten einen reduzierten Blutfluss bzw. verminderte Aktivität im rechten PFC während der Induktion von Fröhlichkeit, eine unangenehme Erinnerung führte hingegen zu verminderter Aktivität im linken PFC (Davidson und Irwin 1999). Entsprechend steigt die Stoffwechselrate in Anteilen des rechten PFC bei Erzeugung

eines negativen Affektes, während es bei positivem Affekt zu einem linksbetonten Anstieg des Metabolismus kommt (Davidson 1992, Davidson et al. 1990).

Auch Grimm und Mitarbeiter kamen zu einem entsprechenden Ergebnis. Bei der Bewertung visueller emotionaler Informationen war eine positive Bewertung mit signifikanten Signalanstiegen im fMRT im linken DLPFC verbunden, eine negative Bewertung dagegen mit entsprechenden Veränderungen im rechten DLPFC (Grimm et al. 2006). Diese Lateralisierung der positiven Emotionen nach links und der negativen Emotionen nach rechts ist durch weitere Arbeiten belegt (Dolcos et al. 2004, Murphy et al. 2003).

Eine direkte Verbindung zwischen positivem Affekt und Aktivität im DLPFC stellte Herrington 2005 her: im fMRT erzeugte das Lesen von Wörtern mit positiver Bedeutung eine Aktivitätssteigerung im DLPFC beidseits, wobei die Aktivität im linken DLPFC deutlicher zunahm als in der rechten Hemisphäre (Herrington et al. 2005).

Zusammenfassend kann man aufgrund der bisherigen Untersuchungsergebnisse festhalten, dass der dorsolaterale präfrontale Kortex bedeutend an kognitiven Funktionen beteiligt ist, jedoch vor allem in der linken Hemisphäre auch, vorwiegend emotional gefärbte, Informationen verarbeitet sowie integriert. Dabei haben positive Emotionen eine größere neuronale Aktivitätssteigerung zur Folge als negative.

1.5 Der DLPFC bei Depression

Charakteristische Symptome einer Depression sind neben den affektiven Symptomen wie Affektverflachung, Apathie, Desinteresse, gedrückte Stimmung, Freudlosigkeit und Angst auch Einschränkungen der kognitiven Funktionen, die man hauptsächlich dem DLPFC zuschreibt. Hierzu gehören vor allem Aufmerksamkeitsprozesse, geteilte sowie selektive Aufmerksamkeit und Vigilanz (Baas et al. 2002, Corbetta et al. 1991, Cornette et al. 2002, Dannhauser et al. 2005, Konrad et al. 2005, Ortuño et al. 2002, Pardo et al. 1991). Dementsprechend kommt es zu Antriebshemmung, Denkverlangsamung, Konzentrationsschwierigkeiten sowie Entschlussunfähigkeit.

Zwischen den Veränderungen, die nach Erkrankung oder Zerstörung des DLPFC auftreten, und den Symptomen einer Depression bestehen demnach große Ähnlichkeiten,

sodass die Vermutung nahe liegt, dass eine depressive Symptomatik durch verminderte Aktivität im DLPFC verursacht werden kann. Tatsächlich weisen viele Untersuchungen an depressiven Patienten strukturelle oder metabolische Veränderungen am PFC und vor allem am DLPFC nach. So ist bei Depressiven das Gesamtvolumen des Frontallappens im Durchschnitt 7% kleiner als bei gesunden Menschen (Coffey et al. 1993), das Volumen der grauen Masse im PFC ist signifikant reduziert, besonders in ventrolateralen und dorsolateralen Bereichen (Drevets et al. 1998, Jorge et al. 2004), die Ventrikel sind dementsprechend größer als normal (Dolan et al. 1985).

PET-Studien bei Patienten mit Depression zeigten Anomalien bezüglich Glukose-Stoffwechsel und regionalem Blutfluss in kortikalen und limbischen Strukturen, von denen eine Beteiligung an emotionaler Verarbeitung bekannt ist (Kimbrell et al. 2002, Mottaghy et al. 2002).

In einer Meta-Analyse verschiedener bildgebender Studien von Steele und Kollegen wurden drei Areale ausgemacht, die bei depressiven Patienten überdurchschnittlich häufig abweichende Aktivitäten in verschiedenen PET-, SPECT- und fMRT-Untersuchungen aufwiesen. Neben dem mPFC, wo am häufigsten abnormale Aktivität verzeichnet wurde, und dem lateralen orbitofrontalen Areal wurden abweichende Aktivitätsgrade im DLPFC gefunden, speziell in einem kleinen Bereich innerhalb der Region, die bei emotional-kognitiven Aufgaben gefordert wird (Steele et al. 2006). Vermehrte Stoffwechselaktivität findet sich unter anderem im ventrolateralen PFC, demgegenüber sind der dorsomediale und anterolaterale dorsale PFC hypometabolisch (Drevets et al. 2002).

Bei depressiv Erkrankten fällt eine verminderte Aktivität des DLPFC während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben auf, gleichzeitig ist die limbische Aktivität bei der Verarbeitung emotionaler Reize erhöht. Insgesamt ist die Interaktion zwischen beiden Bereichen reduziert (Siegle et al. 2007).

1.6 Antidepressiver Effekt nichtinvasiver Hirnstimulation

1.6.1 Transkranielle Magnetstimulation kann depressive Symptome vermindern

Verschiedene bildgebende und funktionelle Studien an depressiv erkrankten Patienten haben Veränderungen am PFC, vor allem am DLPFC, aufgezeigt. Da es sich dabei häufig um Veränderungen handelt, die mit einer Hypoaktivität in diesem Hirnareal einhergehen, erscheint es als ein sinnvoller Therapieansatz, auf die neuronale Aktivität anregend einzuwirken. Ein geeignetes Werkzeug dazu wurde 1985 von Barker entwickelt, die transkranielle Magnetstimulation (TMS), deren wiederholte Anwendung als sogenannte repetitive TMS (rTMS) mittels Induktion eines elektromagnetischen Feldes zur Depolarisation von kortikalen Neuronen führt.

Erste Erfolge konnten Höflich und Mitarbeiter bereits 1993 verzeichnen, die bei zwei therapierefraktären Patienten rTMS über dem linken lateralen PFC angewendet hatten (Höflich et al. 1993). In einer ersten randomisierten Studie konnten Pascual-Leone und Mitarbeiter 1996 diese Ergebnisse bestätigen, hier führte fünftägige wiederholte rTMS über dem linken DLPFC zu signifikant niedrigeren, d.h. besseren Bewertungen in zwei Depressionstests, der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) und dem Self-rated Beck Questionnaire (BQ) (Pascual-Leone et al. 1996) Die Wirksamkeit der Methode konnte inzwischen in verschiedenen Versuchen mit schwer depressiven Patienten bestätigt werden (George et al. 1995, Huang et al. 2005). Neben der signifikanten Verminderung von dysthymen Symptomen führte zweiwöchige wiederholte rTMS über dem linken DLPFC außerdem zu Leistungssteigerungen bei kognitiven Aufgaben wie Reaktionszeitaufgaben, prozeduralem Lernen oder dem verbalen Gedächtnis (Kuroda et al. 2006, O'Connor et al. 2005).

Aktuelle Meta-Analysen bestätigen die Überlegenheit der rTMS gegenüber Plazebo-Stimulation, wobei in der Mehrzahl der Studien eine Anwendung über zwei Wochen durchgeführt wurde. Sie führen allerdings nur einen kleinen klinischen Vorteil der Behandlung in der Mehrzahl der Studien an (Mitchell und Loo 2006, Rachid und Bertschy 2006). Hierbei könnte jedoch eine längere Stimulationsdauer zu größeren Erfolgen führen (Rachid und Bertschy 2006). O'Reardon und Mitarbeiter wandten die rTMS wiederholt in fünf Sitzungen pro Woche über vier bis sechs Wochen an, was zu signifikanten Verbesserungen in den Bewertungen verschiedener Depressionsfragebögen führte.

Remissionen traten beinahe doppelt so häufig auf wie unter Plazebo-Stimulation (O'Reardon et al. 2007).

In Übereinstimmung mit der Theorie zur Entstehung der Depression aus dem Ungleichgewicht zwischen hypoaktivem linken PFC und gleichzeitig hyperaktivem rechten PFC (Grimm et al. 2008) stehen die Ergebnisse folgender Studie: Schnelle, also anregende rTMS (20 Hz) über dem linken DLPFC ist zur Therapie von Depressionen genauso effektiv wie langsame, also inhibitorische rTMS (1Hz) über dem rechten DLPFC. Beide Methoden ergaben eine signifikante Verbesserung in den Depressionsbewertungsbögen HDRS und Beck Depression Inventory (BDI) (Isenberg et al. 2005, Klein et al. 1999).

Den Erfolgen bei depressiven Patienten steht im Hinblick auf affektive Modulation die scheinbare Wirkungslosigkeit der rTMS bei gesunden Probanden gegenüber. Zumindest nach einmaliger rTMS über dem linken lateralen PFC beziehungsweise DLPFC konnte keine Veränderung der Stimmung verzeichnet werden, weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung (Baeken et al. 2006, Mosimann et al. 2000). Eine plausible Begründung hierfür findet sich, wenn man den Gedanken zugrunde legt, dass eine pathologisch verminderte Aktivität durchaus von extern gesteigert werden kann, eine gesunde, also normale Aktivität sich jedoch möglicherweise auf einem maximalen Niveau befindet, das nicht mehr wesentlich angehoben werden kann. Beispielsweise könnten einer größeren Aktivitätszunahme durch die Physiologie des Zellstoffwechsels wie die begrenzte Bereitstellung von Substraten oder Energie durch die Zellen Grenzen gesetzt sein. Darüber hinaus scheint eine einmalige Behandlung mit rTMS allgemein nicht ausreichend, um wesentliche Veränderungen zu erzeugen, auch bei Patienten mit Depression nicht. Es ist jedoch möglich, bei gesunden Probanden die kognitiven Funktionen des DLPFC durch rTMS-Stimulation zu verbessern, zum Beispiel konnte im Stroop Test die Reaktionszeit signifikant gesenkt werden, während die Stimmung unbeeinflusst blieb (Vanderhasselt et al. 2006). Auch Aufmerksamkeitsfunktionen können stimmungsunabhängig beeinflusst werden (Vanderhasselt et al. 2007).

1.6.2 Transkranielle Gleichstromstimulation als Alternative

1.6.2.1 Grundlagen der transkraniellen Gleichstromstimulation

Eine alternative Methode zur Modulation neuronaler Aktivität ist die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS). Ihre Entwicklung geht auf frühe elektrophysiologische Untersuchungen, hauptsächlich in den 1960er Jahren, zurück.

Bindman und Mitarbeiter stimulierten an der freipräparierten Kortexoberfläche der anästhesierten Ratte. Oberflächenpositive Polarisierung mit geringen Stromstärken bewirkte eine erhöhte Erregbarkeit sowie Spontanaktivität kortikaler Neurone. Oberflächennegative Stimulation führte dagegen zu einer Abnahme der Entladungsfrequenz und bei ausreichender hoher Stimulationsintensität sogar zu reversibler Inaktivität (Bindman et al. 1964 a, b).

Diese Ergebnisse stimmen weitgehend überein mit Beobachtungen, die Creutzfeldt und Mitarbeiter 1962 am freipräparierten Motorkortex der Katze gemacht hatten und die eine annähernd lineare Beziehung zwischen induzierter Stromstärke und Entladungsrate im Bereich von 250 bis 1000 Mikroampere zeigten (Creutzfeldt et al. 1962).

40 Jahre später konnten Nitsche und Paulus mit oberflächlich angebrachten Elektroden entsprechende Veränderungen im Humanexperiment erzeugen. Schwache Gleichstromstimulation von vier Sekunden durch Skalp und Schädel hindurch reichten aus, um deutliche Verschiebungen der kortikalen Erregbarkeit zu erzielen. Quantifiziert wurden diese durch Messung motorisch evozierter Potentiale (MEP), welche mittels transkranieller Magnetstimulation über dem motorischen Kortexareal des M. abductor minimus ausgelöst wurden, vor und während Stimulation dieses Areals. Anodale Stimulation vergrößerte die MEP-Amplitude, kathodale Stimulation verkleinerte sie (Nitsche und Paulus 2000).

Als Grundlage der veränderten Erregbarkeit werden Verschiebungen im neuronalen Membranpotential durch den applizierten Strom angenommen, die aber nicht groß genug sind, um Aktionspotentiale auszulösen (Purpura und McMurtry 1965, Scholfield 1990). Relevante Parameter für die Effektivität der Stimulation sind dabei die Stimulationsintensität und die Größe des stimulierten Areals. Ihr Quotient ergibt die Stromdichte. Sie bestimmt das Maß der Potentialauslenkung und damit den Einfluss auf neuronale Spontanaktivität und Erregbarkeit (Agnew und McCreery 1987, Nitsche und Paulus 2000).

1.6.2.2 Nacheffekte der transkraniellen Gleichstromstimulation

Bindman und Mitarbeiter stellten bei oben aufgeführter Untersuchung fest, dass die erzeugten neuronalen Aktivitätsverschiebungen auch nach Beendigung der Stimulation anhielten, wenn diese länger als fünf Minuten durchgeführt wurde. So zeigten sich bei 20-minütiger oberflächenpositiver Stimulation vermehrte Spontanentladungen, deren Frequenz nach Beendigung der Stimulation weiter leicht anstieg und nach mehr als vier Stunden noch erhöht war. Oberflächennegative Polarisation über zehn Minuten bewirkte eine Verminderung der kortikalen Spontanaktivität für über eine Stunde nach Unterbrechung des Stromflusses, welche nur langsam zum Ausgangswert zurückkehrte. Auch für die sensibel evozierten Potentiale wurden entsprechende Nacheffekte nachgewiesen (Bindman et al. 1964 b).

Abhängig von der verabreichten Gesamtladung lassen sich auch am menschlichen Motorkortex Nacheffekte von wenigen Minuten bis zu über einer Stunde erzeugen. Nitsche und Paulus untersuchten hierzu den Einfluss von tDCS auf mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) erzeugte motorisch evozierte Potentiale.

Ausgehend von einem Stimulationsprotokoll, das zur Erzeugung von kurzzeitigen Nacheffekten geeignet ist, konnten Nitsche und Paulus zeigen, dass sowohl die isolierte Verlängerung der Stimulationsdauer als auch die alleinige Erhöhung der Stromstärke zur Entstehung von Nacheffekten führte (Nitsche und Paulus 2000). Für die Erzeugung von einstündigen Nacheffekten ist eine anodale Stimulation von dreizehn Minuten und eine kathodale Stimulation von neun Minuten geeignet (Nitsche und Paulus 2001, Nitsche et al. 2003 b). Ausreichend lange tDCS erzeugt nicht nur langanhaltende Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit, sondern beeinflusst auch die kortikale Aktivität (Baudewig et al. 2001).

Dass die Nacheffekte nicht auf zirkulierender elektrischer Aktivität beruhen, sondern von der zellulären Proteinsynthese abhängig sind, zeigte Gartside an der Ratte. Mittels zehnteiliger anodaler Stimulation an der Kortexoberfläche produzierte er langanhaltende Nacheffekte. Nach kurzzeitiger Unterbrechung aller elektrischer Hirnaktivität durch Kühlung des gesamten Körpers auf 18°C kehrte die kortikale Aktivität mit einer Latenz von 15 bis 20 Minuten auf die erhöhten Werte nach Stimulation zurück, nicht auf die Ausgangswerte. Gleiches geschah nach kortikaler Applikation von einigen Tropfen Kaliumchlorid, von dem bekannt ist, dass es nach initialer Aktivierung eine

reversible, komplette Inaktivität aller Neurone hervorruft. Im Gegensatz dazu führte die lokale Applikation von Antimetaboliten der Bioproteinsynthese, wie zum Beispiel 8-aza-Guanin, während zehninütiger anodaler Stimulation zwar zu einer Steigerung der neuronalen Aktivität, nach Unterbrechung des Stromflusses sank diese jedoch schnell wieder auf den Ausgangswert vor Stimulation zurück (Gartside 1968 a, b).

Grundlegende Voraussetzung für die Erzeugung von Nacheffekten sind die Verschiebungen des Membranpotentials während der Polarisierung. Die pharmakologische Blockierung von Natrium- sowie Kalziumkanälen, die maßgeblich an der Entstehung des Membranpotentials elektrisch erregbarer Zellen beteiligt sind, unterbindet sowohl die Veränderung des Membranpotentials während anodaler Stimulation als auch nach deren Beendigung. Carbamazepin als Blocker von Natriumkanälen hat hierbei eine vollständig eliminierende Wirkung, während Flunarizin, ein Kalziumkanalblocker, die exzitatorischen Effekte und Nacheffekte deutlich dämpft. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass zumindest die erregbarkeitsmodulierende Wirkung während tDCS durch unterschwellige Verschiebungen des Membranpotentials entsteht. Die Tatsache, dass beide Medikamente keinerlei Einfluss auf die Effekte kathodaler Stimulation zeigten, hängt vermutlich mit deren spannungsabhängigem Wirkmechanismus zusammen (Nitsche et al. 2003 a).

Für die Stabilisierung dieser Effekte nach Stimulation ist der NMDA-Rezeptor von Bedeutung. Antagonisierung desselben mittels Dextromethorphan hat zwar keinen Einfluss auf die kurzzeitigen Erregbarkeitsveränderungen während anodaler und kathodaler tDCS, die Erzeugung von Nacheffekten wird dagegen bei beiden Polaritäten vollständig blockiert (Liebetanz et al. 2002). Demgegenüber kann die prolongierte Exzitabilitätssteigerung nach anodaler Stimulation durch die Gabe von D-Cycloserin, einem partiellen NMDA-Agonisten, signifikant verlängert werden (Nitsche et al. 2004 a). Hier finden sich Parallelen zur sogenannten long-term-potentiation (LTP) und long-term-depression (LTD), auch bei deren Entstehung spielen NMDA-Rezeptoren eine Rolle. Als LTP und LTD werden Veränderungen der synaptischen Effizienz bezeichnet, deren molekulare Mechanismen als biochemisches Substrat für Lernvorgänge und Gedächtnisleistung gelten. Sie sind bisher am Hippokampus am besten untersucht. Weitere Charakteristika von LTP und LTD sind die Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels sowie des intrazellulären cAMP. Auch unter längerdauernder tDCS

kommt es zur intraneuralen Anreicherung von Kalzium und cAMP (Hattori et al. 1990, Islam et al. 1995). Wie die Long-term-potential, so sind auch die Langzeiteffekte der tDCS durch dopaminerge und durch GABAerge Substanzen modulierbar (Nitsche et al. 2004 b, Nitsche et al. 2006). Diese Untersuchungsergebnisse legen für die Entstehung von exzitatorischen Nacheffekten der tDCS einen ähnlichen Wirkmechanismus nahe wie bei der LTP.

Weniger gut untersucht sind die Mechanismen, die den kathodal erzeugten Nacheffekten zugrunde liegen. In Analogie zu den Untersuchungsergebnissen der anodalen Nacheffekte werden Mechanismen vermutet, die zur NMDA-Rezeptor-vermittelten Abnahme synaptischer Effizienz führen, ähnlich der LTD (Liebetanz et al. 2002, Nitsche et al. 2003 b). Möglicherweise steuern hier auch nicht-synaptische Mechanismen bei, wie Veränderungen von Transmembranproteinen oder des pH-Wertes (Ardolino et al. 2005).

1.6.2.3 Funktionelle Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation

Es konnte in einer Reihe von Studien gezeigt werden, dass die tDCS geeignet ist, präfrontale kortikale Funktionen zu modulieren.

So wurden bei gesunden Probanden Verbesserungen des Arbeitsgedächtnisses unter anodaler tDCS des linken DLPFC beschrieben (Fregni et al. 2005). Des Weiteren konnte mittels tDCS über dem PFC eine Steigerung in einer PCL-Aufgabe (probabilistic classification learning, eine Form des implizierten Lernens) erreicht werden (Kincses et al. 2004), sowie Veränderungen von risiko-angepasstem Verhalten (Fecteau et al. 2007) und Impulsivität (Beeli et al. 2008). An depressiven Patienten konnten ebenfalls positive Auswirkungen auf das Arbeitsgedächtnis gezeigt werden. In einer Go - no go - Aufgabe wurde die Zahl der richtigen Antworten signifikant gesteigert (Boggio et al. 2008).

Es ist des Weiteren versucht worden, durch externe Stimulation gezielt die emotionalen Defizite bei depressiven Patienten zu vermindern. Bereits in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden die Auswirkungen von externer Stimulation des ZNS untersucht. In den frühen Jahren sind hierfür zunächst größere Bereiche des Gehirns in die Stimulation einbezogen worden. Redfearn und Mitarbeiter berichten von einigen beeindruckenden Erfolgen durch oberflächenpositive Stimulation der Stirn mit der Referenzelektrode am Bein bei schwer depressiven und seit langer Zeit depressiven

Patienten, die weder auf medikamentöse Behandlung noch auf Elektrokrampftherapie Besserung gezeigt hatten (Redfearn et al. 1964).

Vergleichbare positive Ergebnisse bei Patienten mit Depression erreichten auch andere Arbeitsgruppen mit ähnlichen Elektrodenanordnungen (Baker 1970, Carney et al. 1970, Herjanic und Moss-Herjanic 1967, Nias und Shapiro 1974, Ramsay und Schlagenhaut 1966). Eine nachfolgende kontrollierte Studie konnte die Beobachtungen aus Pilotstudien jedoch nicht bestätigen (Arfai et al. 1970).

Auch bei gesunden Probanden sind die Effekte auf die Stimmung untersucht worden. Lippold und Mitarbeiter hatten an gesunden Probanden, u.a. sich selbst, die psychologischen Effekte von Stimulation der Schädeloberfläche untersucht. Dabei stellten sie fest, dass eine oberflächenpositive Stimulation der Stirn mit der Referenzelektrode am Bein eine gesteigerte Aufmerksamkeit, aufgehellte Stimmung und sogar den Drang zum Kichern auslöste, während die Probanden bei umgekehrter Stimulation mit der negativen Elektrode am Schädel stiller, verschlossener sowie in ihrer Reaktion verlangsamt wurden (Lippold und Redfearn 1964).

Jedoch waren die positiven Effekte aus den frühen Jahren der kortikalen Polarisation in späteren kontrollierten Studien ebenfalls nicht immer reproduzierbar (Sheffield und Mowbray 1968, Koenigs et al. 2009). Gründe hierfür liegen neben den kleinen Probandenzahlen und den uneinheitlichen Untersuchungsbedingungen möglicherweise in der undifferenzierten Stimulation ganz unterschiedlicher zerebraler Areale, auch ohne die nachgewiesene funktionelle Lateralisierung zwischen beiden Hemisphären zu berücksichtigen. Es liegt durch die spezielle Elektrodenanordnung mit der hirnfernen Referenzelektrode, z.B. am Bein, die Vermutung nahe, dass trotz der Stimulationselektroden über dem PFC eher der Hirnstamm mit seinen aktivierenden Zentren, der Area ventralis tegmentalis (AVT) oder dem Aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS), stimuliert wurde. Mit der verfeinerten Methode der tDCS, welche auf ein eng begrenztes kortikales Areal fokussiert werden kann, ist nun eine gezielte Stimulation der Bereiche möglich, die an der Generierung und Verarbeitung von Emotionen beteiligt sind.

2006 konnten Fregni und Mitarbeiter nachweisen, dass depressive Patienten, die bisher keinerlei antidepressive Behandlung erhalten hatten, nach fünf Durchgängen 20minütiger anodaler tDCS über dem linken DLPFC von der Stimulation profitierten: Die Bewertungen

in den Depressionstests Hamilton depression score (HAM) und Beck depression inventory (BDI) wurden um bis zu 70 Prozent reduziert (Fregni et al. 2006). In einer nachfolgenden Studie mit der doppelten Zahl an Stimulationsdurchgängen und doppelter Stimulationsintensität wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt, welche bis zu 30 Tage nach Beendigung der Stimulation anhielten (Boggio et al. 2008). Des Weiteren konnte für die tDCS des DLPFC eine mit dem Antidepressivum Fluoxetin vergleichbare Wirksamkeit nachgewiesen werden (Rigonatti et al. 2008).

Unter dem Aspekt der Modulierbarkeit der emotionalen Informationsverarbeitung durch tDCS ergab eine kürzlich durchgeführte Studie vielversprechende Hinweise. In dieser Untersuchung wurde der Einfluss von tDCS über dem DLPFC auf die Einschätzung der Schmerzintensität beim Betrachten von Bildern mit entsprechenden unangenehmen Situationen überprüft. Es kam dabei zu einer deutlichen Reduktion des gefühlten Schmerzes unter anodaler tDCS (Boggio et al. 2009).

Die tDCS hat sich demnach als geeignete Methode erwiesen, verschiedene Funktionen des DLPFC positiv zu beeinflussen. Folglich könnte man auch einen Einfluss der tDCS auf die emotionale Informationsverarbeitung bei gesunden Probanden erwarten.

1.7 Ziel der Studie

Verschiedene Studienergebnisse weisen darauf hin, dass der DLPFC an der Entstehung von Emotion und Stimmung beteiligt ist, speziell an der stimmungsabhängigen Verarbeitung emotional gefärbter Informationen.

Neuronale Minderaktivität im Bereich des linken DLPFC führt zu kognitiven Einschränkungen und depressiven Symptomen wie Desinteresse, gedrückter Stimmung und Freudlosigkeit. Diese Symptome können durch therapeutische Aktivierung des DLPFC teilweise gemildert werden, auch eine subjektive Verbesserung der Stimmung ist bei depressiven Patienten erreicht worden. Eine geeignete Methode hierzu ist die rTMS. Dabei wurde jedoch beobachtet, dass die rTMS im Gegensatz zu Depressiven bei gesunden Probanden keine Auswirkung auf die subjektive Stimmung hat.

Für die Anwendung von transkranieller Stromapplikation bei depressiven Patienten

liegen bereits Untersuchungen aus der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts vor. Während im Hinblick auf Depression die älteren Arbeiten uneinheitliche Ergebnisse zeigten, wird in einer Anzahl neuerer Arbeiten der letzten Jahre deutlich, dass auch mit Hilfe der tDCS die depressive Symptomatik nachhaltig gemildert werden kann.

Die Datenlage zur Beeinflussbarkeit der Stimmung bei gesunden Personen ohne Depression ist jedoch widersprüchlich. Anfänglich waren Verbesserungen unter externer Stimulation beobachtet worden, in einer kontrollierten Studie jedoch nicht mehr nachweisbar. Die Ursache hierfür liegt vermutlich in den großen Unterschieden zwischen den verwendeten Stimulationsprotokollen in den frühen Untersuchungen und den kontrollierten Studien der letzten Jahre, u.a. hinsichtlich der Elektrodenanordnung. Aktuelle Studien zeigen jedoch vielversprechende Ergebnisse im Hinblick auf die Modulierbarkeit sowohl der Stimmung als auch der emotionalen Informationsverarbeitung.

Vor dem Hintergrund der uneinheitlichen Ergebnisse bezüglich der Modulierbarkeit der Stimmung bei Gesunden sowie fehlenden Studien zu Veränderungen der emotionsbasierten Informationsverarbeitung unter tDCS führten wir ein kontrollierte Studie zur Untersuchung des Einflusses von tDCS auf die Verarbeitung von emotional gefärbten Reizen durch. Wir wählten den linken DLPFC als Stimulationsareal, da von diesem eine Beteiligung an der Verarbeitung emotional gefärbter Stimuli sowie an der Generierung und Integration von Emotionen belegt ist. Hierzu stellten wir gesunden Probanden die Aufgabe, eine Unterscheidung zwischen gleichzeitig präsentierten emotionalen und neutralen Gesichtsausdrücken vorzunehmen. Entsprechend der Beteiligung des stimulierten Areals, des linken DLPFC, an der Verarbeitung emotional gefärbter Informationen mit Schwerpunkt auf positivem Material, also fröhlichen bzw. angenehmen Reizen, erwarteten wir aufgrund der nachgewiesenen neuronalen Mehraktivität bei Durchgängen mit anodaler tDCS ein erleichtertes Erkennen der positiven Gesichtsausdrücke. Die untersuchten Parameter sind hierbei die Reaktionszeit einerseits sowie die Fehlerquote auf der anderen Seite. Diese Parameter erscheinen aufgrund ihrer objektiven Überprüfbarkeit geeignet, eine Veränderung der Stimmung des Individuums anzuzeigen. Zugrunde liegt dieser Idee eine Untersuchung von Bower, in welcher er zeigen konnte, dass bei der Verarbeitung und Integration von emotionalen Reizen die Wahrnehmungsschwelle für affektkongruente Informationen sinkt und solche Informationen außerdem besser gelernt und erinnert werden (Bower 1981). Auch weitere Studien zeigten, dass Probanden emotional gefärbte

Informationen besser wiedergeben konnten, wenn ihre augenblickliche Stimmungslage mit der im Material enthaltenen Stimmung übereinstimmte (Derouesné 2000). Entgegengesetzte Stimmungen in Proband und zu bearbeitendem Material erschweren dagegen die Verarbeitung und Wiedergabe der Informationen. Dementsprechend erwarteten wir bei kathodaler Stimulation in oben genannter Aufgabe bessere Ergebnisse für die negativen Gesichtsausdrücke, also kürzere Reaktionszeiten und weniger Fehler, sowie eine Verschlechterung bei den positiven Gesichtern.

Wenn sich unter tDCS entsprechende Veränderungen ergäben, so wäre dies eine Bestätigung, dass die tDCS eine geeignete Methode zur Modulation affektiver Informationsverarbeitung ist. Da eine entsprechende Untersuchung mit rTMS bei Gesunden ohne nennbaren Effekt blieb, könnten die erwarteten Ergebnisse eine gewisse Überlegenheit der tDCS gegenüber der rTMS anzeigen, welche für den möglichen klinischen Einsatz relevant sein könnte. Darüber hinaus würde eine Beteiligung des linken DLPFC an der Verarbeitung von Informationen mit emotionalen Inhalten bestätigt, welche aufgrund von bildgebenden Untersuchungen und Studien am kranken bzw. verletzten Gehirn bereits als sehr wahrscheinlich gilt. Die Studie wäre somit ein weiterer Beitrag zur Vervollständigung der anatomischen Zuordnung von verschiedenen Funktionen des menschlichen Gehirns.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden

17 gesunde Probanden (acht Frauen, neun Männer, mittleres Alter 24,88 Jahre, Standardabweichung 2,34) nahmen an der Untersuchung teil. Sie wurden zumeist durch Aushänge rekrutiert und erhielten eine Aufwandsentschädigung. Alle Probanden gaben nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über den Ablauf der Studie sowie Risiken der Teilnahme ihr schriftliches Einverständnis (siehe Anhang).

An der Studie konnten gesunde Probanden und Probandinnen von 18 bis 75 Jahren teilnehmen. Generell von der transkraniellen Gleichstromstimulation ausgeschlossen waren Probanden mit Herzschrittmacher oder intrakraniellen Metallimplantaten.

Weitere Ausschlusskriterien waren:

- Hinweise auf eine neurologische Erkrankung in der Vorgeschichte
- intrazerebrale Ischämie in der Vorgeschichte
- Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte
- gravierende internistische oder psychiatrische Vorerkrankung
- Schwangerschaft oder Stillperiode
- Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit
- Einnahme von Medikamenten mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem.

Die Studie ist von der Ethikkommission der Universität Göttingen genehmigt worden und entspricht den Leitlinien der Deklaration von Helsinki. Die Antragsnummer lautet 35/3/02 (Amendment vom 25.06.2003).

2.2 Affektive Stimuli

Unsere Probanden bekamen die Aufgabe, unter zwei zeitgleich präsentierten Bildern mit affektiven Gesichtsausdrücken zwischen emotional und neutral bzw. emotionslos zu unterscheiden. Zugrunde legten wir hierfür Fotografien aus Ekman's Broschüre "Pictures

of facial affect" (Ekman und Friesen 1976, siehe Anhang). Sie zeigen die Gesichter von zwei Männern und einer Frau mit jeweils positivem, negativem oder neutralem Gesichtsausdruck. Hieraus ergaben sich zwölf verschiedene Kombinationsmöglichkeiten. Auf jeder Bildschirmhälfte erschien gleichzeitig jeweils ein Bild derselben Person für 50 Millisekunden, je eins mit neutralem Gesichtsausdruck und eins mit emotionalem Gesichtsausdruck, welcher vom Affekt positiv oder negativ bzw. freundlich oder missmutig war.

Präsentiert wurden die Bilder von einer DOS-basierten Software, dem Experimental Runtime System©, BeriSoft Cooperation. Vor jedem Bilderpaar erschien für 1000 Millisekunden ein rotes Kreuz in der Mitte des sonst schwarzen Bildschirms, welches die Probanden fixieren sollten. So sollte sichergestellt werden, dass nicht nur eine Seite des Bildschirms und damit nicht nur ein Gesicht betrachtet wurde, sondern beide Bilder simultan wahrgenommen wurden. Nach Präsentation des Bilderpaares, gefolgt von zwei Fragezeichen anstelle der Gesichter, sollten die Probanden möglichst schnell durch Drücken der entsprechenden Taste in der rechten bzw. linken Hälfte der Tastatur entscheiden, auf welcher Seite sie den emotionalen Gesichtsausdruck gesehen hatten. Zum Fixieren des roten Kreuzes sowie zum möglichst schnellen und korrekten Drücken einer Taste wurden die Probanden ausdrücklich instruiert.

Siehe hierzu Abbildung 1, Seite 21.

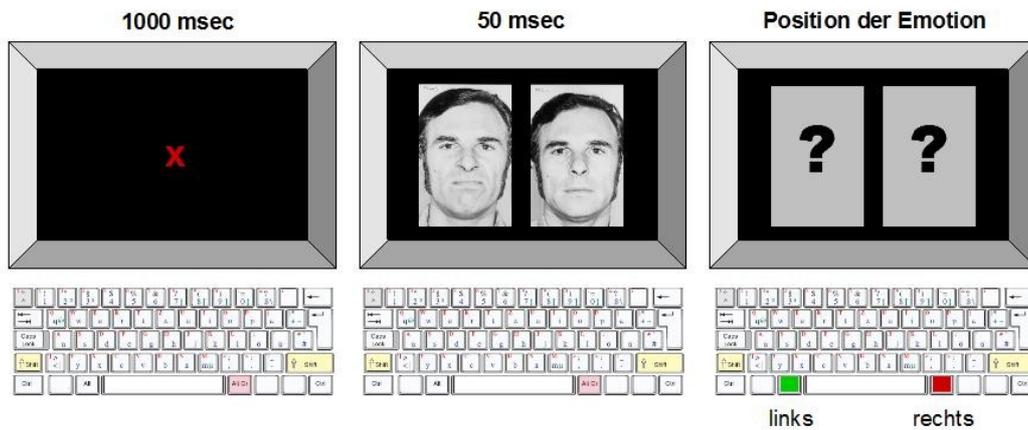


Abbildung 1: Ablauf der Bildschirmpräsentation

Abbildung 1 veranschaulicht die Präsentation der Gesichter. Für 1 Sekunde erschien das rote Kreuz zur Fixierung der Bildschirmmitte. Anschließend wurde für 50 ms das Gesichterpaar gezeigt. Nach Verschwinden der Gesichter zeigten zwei Fragezeichen die Notwendigkeit zum Drücken der rechten oder linken Taste an. Nach Drücken einer Taste begann die nächste Präsentation mit dem Erscheinen des Kreuzes.

2.3 Stimulation

Gleichstrom von 1 mA konstanter Stromstärke wurde von einem speziell entwickelten batteriebetriebenen Gleichstromstimulator der Firma Schneider Electronics (Gleichen) erzeugt und über zwei 35 cm² (5 x 7 cm) große angefeuchtete Schwammelektroden verabreicht. Die Stimulationselektrode wurde über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, entsprechend Position F3 nach internationalem 10-20-System, mittels elastischem Gummiband befestigt, die zweite Elektrode oberhalb der rechten Orbita.

Um beim An- und Abschalten des Stromes unangenehme Empfindungen, wie zum Beispiel Lichtblitze, zu vermeiden, wurde der Stromfluss zu Beginn über etwa 10 Sekunden rampenförmig hoch- und zu Ende der Stimulation entsprechend herunterreguliert. Bei der Plazebo-Stimulation wurde jeweils zum Stimulationsbeginn und -ende der Stromfluss über mehrere Sekunden rampenförmig bis auf 1 mA und anschließend zurück auf null gestellt. Es konnte gezeigt werden, dass unter diesen Bedingungen Verum- und Plazebo-Stimulation vom Probanden nicht unterschieden werden können (Gandiga et al. 2006). Die Stimulationsdauer betrug je Sitzung zehn Minuten. Sie fand während der Durchführung des zweiten und dritten Blockes statt. Während der Stimulation wurde mittels Voltmeter der konstante Stromfluss überwacht.

Jeder Proband durchlief je eine Sitzung mit anodaler, kathodaler und Plazebo-Stimulation, zwischen zwei Sitzungen verging mindestens eine Woche, um eine Überlagerung von Effekten auszuschließen. Die sechs verschiedenen Möglichkeiten der Stimulationsreihenfolge wurden annähernd gleichmäßig auf die Probandenzahl verteilt.

2.4 Versuchsablauf

Die Studienteilnehmer nahmen in einem Polsterstuhl platz, vor sich einen kleinen Tisch mit dem Monitor von 21 Zoll Größe und der Tastatur. Der Abstand vom Gesicht zum Monitor betrug etwa 70 cm. Der rechte und der linke Zeigefinger lagen jeweils auf der rechten und linken Seite der Tastatur auf einer Taste, welche entsprechend als Antworttaste für rechts bzw. links markiert war (siehe Abbildung 1, Seite 21). Die Elektroden wurden vor Beginn der Bildschirmpräsentation angebracht.

Nach Installation der Elektroden erfolgte ein Baseline-Durchgang ohne Stimulation. Während der anschließenden zehnmütigen Stimulation wurden zwei Blöcke bearbeitet, einer zwei Minuten und einer sechs Minuten nach Stimulationsbeginn. Sofort nach Beendigung der Stimulation wurde ein vierter Durchgang bearbeitet, zwei weitere fünf und zehn Minuten nach Stimulationsende, dann folgte jeweils einer 20 und 30 Minuten nach Beendigung der Stimulation. Der letzte Block wurde 60 Minuten nach Stimulationsende bearbeitet. Siehe hierzu Abbildung 2, Seite 24.

Insgesamt wurden also neun Blöcke bearbeitet. Ein Block bestand dabei aus insgesamt 50 Bilderpaaren in randomisierter Anordnung, von denen jeweils die ersten zwei aus der Bewertung ausgeschlossen wurden. Jede der zwölf möglichen Gesichterkombinationen erschien pro Block vier mal, die Bearbeitung eines Blockes dauerte etwa 2,5 Minuten. Um die Aufgabenstellung zu proben, wurde vor der ersten Sitzung ein Block außerhalb der Wertung durchgeführt.

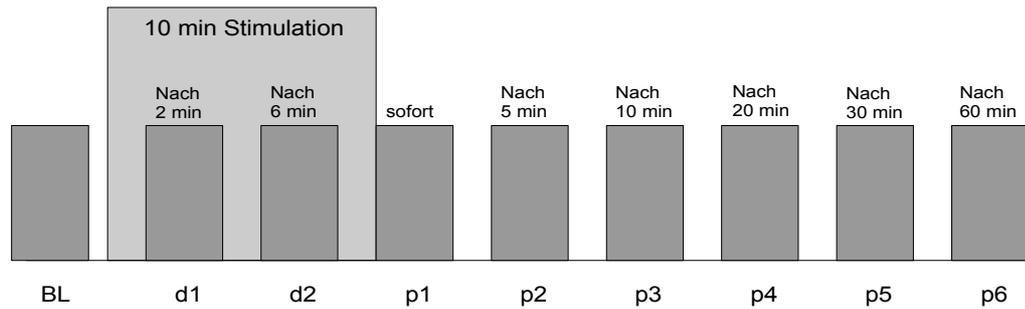


Abbildung 2: Schema zum Versuchsablauf

Abbildung 2 veranschaulicht die Reihenfolge der einzelnen Untersuchungen. Dargestellt sind dunkelgrau die einzelnen Blöcke während derer das Computerprogramm bearbeitet wurde, Dauer jeweils etwa 2,5 min. Vermerkt sind zusätzlich die Startzeiten nach Beginn sowie nach Beendigung der Stimulation. Der zehnmünütige Zeitraum der Stimulation ist hellgrau markiert.

2.5 Berechnungen

Die Zielwerte Reaktionszeit und Fehlerzahl wurden von der ERTS-Software über jeden Block gemittelt und die Mittelwerte mit Standardabweichung für jeden Block gesondert ausgegeben, getrennt nach Emotion (positiv/negativ) und Ergebnis (richtige/falsche Antwort). Die Reaktionszeit bezog sich dabei auf die Zeit vom Verschwinden des Gesichterpaars als visuellen Stimulus bis zum Drücken einer Taste durch den Probanden.

Die weitere statistische Auswertung erfolgte für die Reaktionszeit und die Anzahl der korrekten Antworten mittels ANOVAs (analysis of variance, Varianzanalysen). Die unabhängigen Variablen waren hierbei die Stimulationsbedingung, die dargestellte Emotion sowie der Zeitpunkt innerhalb des Untersuchungsablaufes. Die Reaktionszeit und die Anzahl richtiger Antworten stellten die abhängigen Variablen dar. ANOVAs wurden für absolute und standardisierte Werte separat berechnet. Im Anschluss führten wir zusätzliche t-Tests durch, um zu überprüfen, ob sich in den jeweiligen Konditionen Veränderungen zur Baseline ergaben, und ob zu einem definierten Zeitpunkt Unterschiede zwischen den Konditionen zu sehen waren. Um auch kleine Effekte der tDCS zu erkennen, haben wir in den t-Tests nicht bezüglich Multipler Vergleiche adjustiert.

3. Ergebnisse

3.1 Reaktionszeiten

Absolute Werte:

Zur Überprüfung der verschiedenen Einflussfaktoren auf die absoluten Reaktionszeiten, nämlich dargestellte Emotion, Stimulationspolarität und Zeitpunkt sowie deren Interaktionen, führten wir zuerst eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durch. Diese ergab signifikante Haupteffekte für die Variablen Emotion sowie Zeit, nicht aber für die tDCS-Bedingung (siehe Tabelle 1, Seite 27). Eine Tendenz zu schnelleren Reaktionszeiten unter echter tDCS-Stimulation im Vergleich zu den Plazebo-Durchgängen war jedoch erkennbar. Nachfolgend angewandte t-Tests zeigten sowohl für positive als auch für negative Gesichtsausdrücke eine signifikant kürzere Reaktionszeit während und nach anodaler Stimulation im Vergleich zu den Baseline-Durchgängen. Signifikante Effekte zeigten sich hierbei bereits im ersten Durchlauf d1 mit anodaler tDCS.

Kathodale Polarität führte schon während Stimulation zu verbesserten Reaktionszeiten bei negativen Gesichtsausdrücken, für positive Gesichtsausdrücke zeigte sich ein entsprechender Effekt erst nach Beendigung der Stimulation.

Auch Plazebo-Stimulation bewirkte verbesserte Reaktionszeiten, jedoch erst später im Verlauf des Experiments (siehe Abbildung 3, Seite 28). Für die einzelnen Zeitpunkte waren jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Plazebo-Stimulation und den echten tDCS-Bedingungen zu verzeichnen.

Beim Betrachten der grafischen Darstellungen der gemessenen Werte stellt man übereinstimmend mit oben dargestellten Ergebnissen fest, dass unter jeder Stimulationspolarität sowie für jede Emotion die absoluten Reaktionszeiten im Verlauf des Experiments abnehmen. Die deutlichste Verbesserung fällt bei der Gruppe mit anodaler Stimulation und positiven Gesichtsausdrücken auf (siehe Abbildung 3, Seite 28). Im Vergleich der Baseline-Werte untereinander ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Stimulationspolaritäten, ein Trend zu unterschiedlichen Reaktionszeiten zwischen den einzelnen Bedingungen vor Beginn der Stimulation ist allerdings erkennbar.

Variablen	Freiheitsgrade	F-Wert	p-Wert
<i>Absolute Reaktionszeiten</i>			
tDCS	2	0,077	0,926
Emotion	1	7,731	0,012*
Zeit	8	14,637	< 0,001*
tDCS x Emotion	2	0,718	0,494
tDCS x Zeit	16	0,982	0,476
Emotion x Zeit	8	1,246	0,276
tDCS x Emotion x Zeit	16	0,721	0,773
<i>Standardisierte Reaktionszeiten</i>			
tDCS	2	2,064	0,063
Emotion	1	1,527	0,231
Zeit	8	11,448	< 0,001*
tDCS x Emotion	2	1,780	0,182
tDCS x Zeit	16	1,158	0,301
Emotion x Zeit	8	1,308	0,234
tDCS x Emotion x Zeit	16	0,759	0,732
<i>Absolute korrekte Antworten</i>			
tDCS	2	1,554	0,224
Emotion	1	12,918	0,002*
Zeit	8	7,062	< 0,001*
tDCS x Emotion	2	1,948	0,156
tDCS x Zeit	16	1,064	0,389
Emotion x Zeit	8	2,104	0,038*
tDCS x Emotion x Zeit	16	0,401	0,981
<i>Standardisierte korrekte Antworten</i>			
tDCS	2	2,244	0,119
Emotion	1	1,884	0,185
Zeit	8	8,075	< 0,001*
tDCS x Emotion	2	0,542	0,586
tDCS x Zeit	16	0,915	0,552
Emotion x Zeit	8	1,866	0,069
tDCS x Emotion x Zeit	16	0,419	0,977

Tabelle 1

ANOVAs (Varianzanalysen), berechnet jeweils für die absoluten sowie die standardisierten Reaktionszeiten und korrekten Zuordnungen. Sternchen * kennzeichnen signifikante Haupteffekte bzw. Interaktionen.

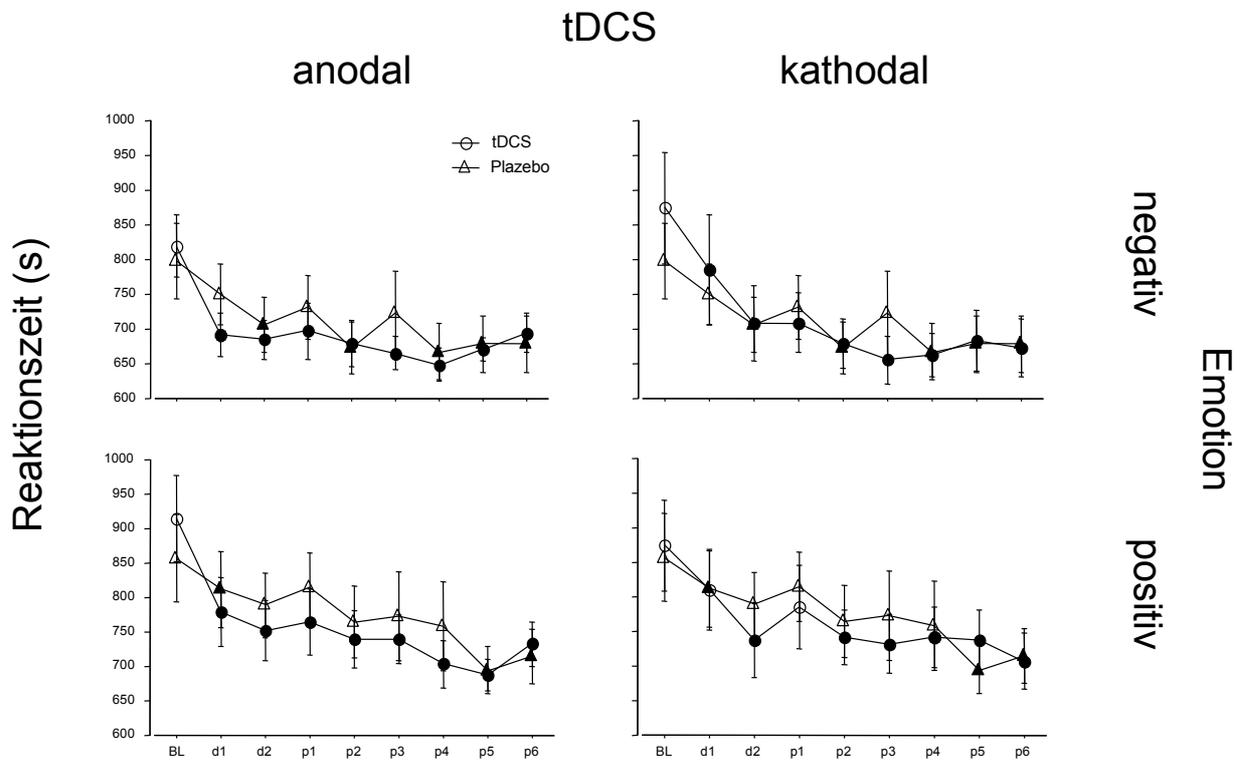


Abbildung 3

Abbildung 3 zeigt die absoluten Werte der Reaktionszeiten in Millisekunden, aufgetragen gegen die Messzeitpunkte bevor (BL), während (d1 und d2) sowie nach Stimulation (p1 bis p6). Unter jeder Stimulationspolarität sowie für jeden Gesichtsausdruck ist eine Abnahme der Reaktionszeit erkennbar; es fällt jedoch auf, dass für die echten tDCS-Bedingungen signifikante Verbesserungen schon früher im Verlauf der Untersuchung auftreten und nach Beendigung der Stimulation über alle Messzeitpunkte stabil bleiben. Signifikante Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten (BL) sind durch ausgefüllte Symbole dargestellt. Senkrechte Balken geben die Standardfehler an.

BL: Baseline-Durchgang ohne Stimulation

d1, d2: Durchgänge während Stimulation

p1 - p6: Durchgänge nach Beendigung der Stimulation

Standardisierte Werte:

Durch die Berechnung des Quotienten aus den einzelnen Messwerten und der jeweiligen Reaktionszeit vor Stimulation (Standardisierung) reduzierten wir Einflüsse, die aus den Trends zu unterschiedlichen Baseline-Reaktionszeiten resultieren könnten (siehe oben).

Für die standardisierten Reaktionszeiten ergab die ANOVA nur noch für die Einflussgröße Zeit einen signifikanten Effekt (siehe Tabelle 1, Seite 27). Auch hier zeigten die t-Tests signifikante Veränderungen im Sinne von verkürzten Reaktionszeiten. Dabei traten unter den anodalen Bedingungen bereits während des ersten Stimulationsdurchlaufs signifikant schnellere Reaktionen im Vergleich zur jeweiligen Baseline auf, während es unter Plazebo-Stimulation erst 20 bis 30 Minuten nach Stimulationsende zu stabilen Veränderungen kam. Die t-Tests enthüllten zusätzlich signifikante Unterschiede bezüglich der Reaktionszeit zwischen anodaler Stimulation und Plazebo (siehe Abbildung 4, Seite 30). Die Reaktionszeiten für negative Emotionen während und zehn Minuten nach anodaler Stimulation waren im Vergleich zu den Plazebo-Bedingungen signifikant verkürzt, ein entsprechender Effekt für positive Gesichtsausdrücke trat ebenfalls bereits während Stimulation auf und hielt sich bis 20 Minuten nach Stimulationsende.

Auch kathodale Stimulation führte zu schnellerem Erkennen der Gesichtsausdrücke. Vom ersten Durchgang mit Stimulation an verzeichneten wir hier sowohl bei den positiven als auch bei den negativen Gesichtern signifikant schnellere Reaktionszeiten gegenüber dem Ausgangswert. Die Effekte der kathodalen Stimulation unterschieden sich jedoch während der gesamten Untersuchung nicht signifikant von denen der Plazebo-Bedingung. Allerdings ist in den Grafiken eine Tendenz zu kürzeren Reaktionszeiten unter kathodaler tDCS im Vergleich zu Plazebo zu erkennen (siehe Abbildung 4, Seite 30).

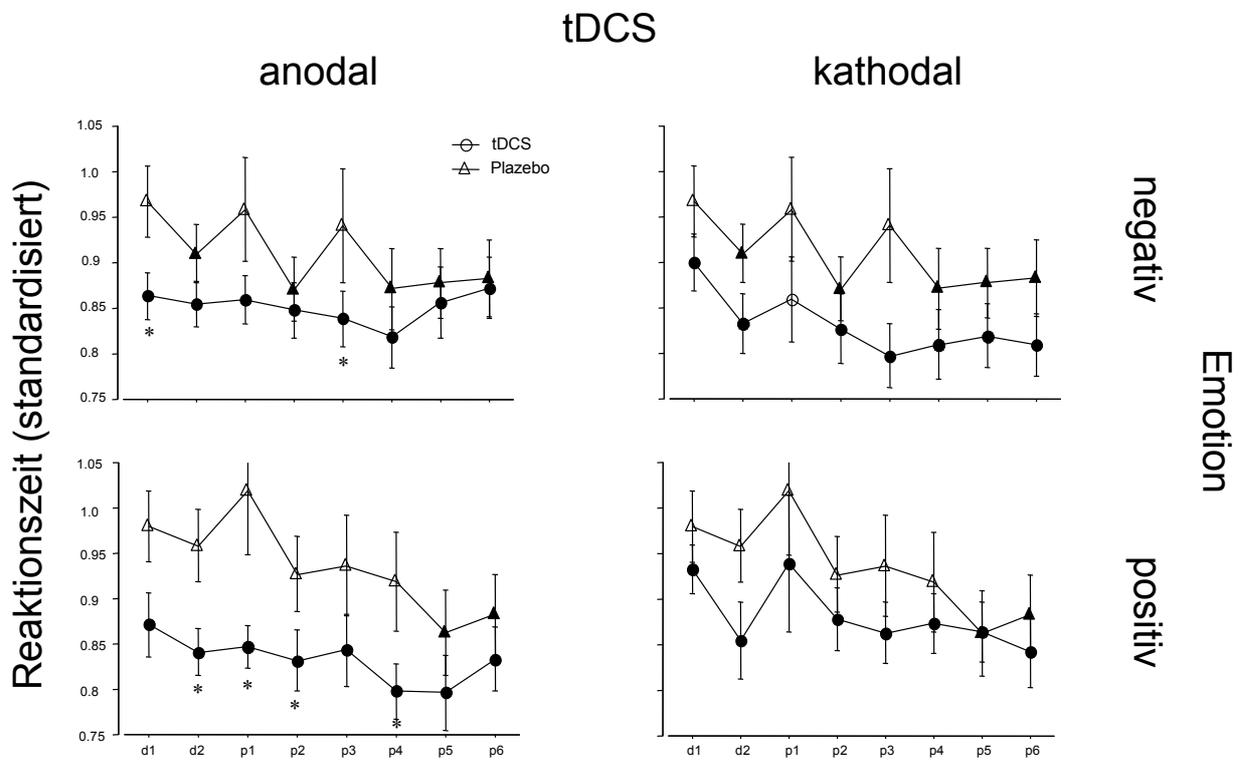


Abbildung 4

Abbildung 4 zeigt die standardisierten Reaktionszeiten für alle Messzeitpunkte während (d1, d2) und nach Stimulation (p1 bis p6). Auch hier ist für alle Untersuchungsbedingungen eine beschleunigte Zuordnung der dargestellten Emotionen zu sehen. Wie bei den absoluten Messwerten auch treten bei den Durchgängen mit Plazebo-Stimulation erst gegen Ende des Experiments stabile, signifikante Veränderungen auf.

Ausgefüllte Symbole kennzeichnen signifikante Unterschiede zum Ausgangswert, Sternchen * zeigen signifikante Differenzen zwischen der jeweiligen tDCS-Bedingung und Plazebo-Stimulation zum entsprechenden Untersuchungszeitpunkt an.

Die Fehlerbalken stellen die Standardfehler dar.

3.2 Korrekte Antworten

Um zu überprüfen, ob die unabhängigen Variablen Stimulationspolarität, dargestellte Emotion sowie Messzeitpunkt innerhalb des Untersuchungsdurchganges zu Unterschieden bezüglich der Anzahl korrekter Gesichtererkennung führten, führten wir ebenfalls eine ANOVA durch, gefolgt von t-Tests.

Absolute Werte:

Ähnlich wie in der Auswertung der absoluten Reaktionszeiten ergaben die Variablen Zeit sowie dargestellte Emotion in der Varianzanalyse signifikante Werte. Zusätzlich lieferte die Interaktion zwischen beiden Faktoren signifikante Ergebnisse (siehe Tabelle 1, Seite 27).

Unter anodaler Polarität konnten mittels t-Test durchgehend signifikante Ergebnisse für die Anzahl richtig erkannter negativer Gesichtsausdrücke ermittelt werden, d.h. zu allen Untersuchungszeitpunkten d1 bis p6 wurden mehr negative Emotionen richtig zugeordnet als in den Baseline-Durchgängen vor Stimulation (siehe Abbildung 5, Seite 33). Für die positiven Emotionen fielen lediglich die Werte zum Untersuchungszeitpunkt p3 und p6, also zehn Minuten und 60 Minuten nach Stimulationsende, signifikant aus.

Kathodale tDCS führte ausschließlich im letzten Durchgang und nur bei negativer Emotion zu signifikanter Verbesserung.

Unter Plazebo-Stimulation wurden für beide Emotionsqualitäten mehr richtige Zuordnungen erreicht als unter echter tDCS. Die Grafik zeigt, dass die negativen Gesichtsausdrücke bereits ab Stimulationsbeginn d1 bis einschließlich zum letzten Durchgang p6 signifikant häufiger richtig erkannt wurden als in den Baseline-Durchgängen, bei den fröhlichen Gesichtern hingegen ist nur in den beiden letzten Durchgängen eine signifikante Steigerung gegenüber den Ausgangswerten sichtbar.

Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Stimulationsbedingungen zeigten sich lediglich zum Zeitpunkt p3, also zehn Minuten nach Beendigung der Stimulation. Hier wurden unter anodaler Polarität signifikant mehr negative Emotionen richtig erkannt als zum gleichen Zeitpunkt bei der Plazebo-Bedingung.

Standardisierte Werte:

Bei der Varianzanalyse der standardisierten Werte blieb wiederum nur der Einfluss der

Variable Zeit signifikant (siehe Tabelle 1, Seite 27). Abbildung 3 zeigt dementsprechend in den späten Durchläufen (p5, p6) signifikante Ergebnisse im Sinne von mehr korrekten Zuordnungen für jede einzelne Stimulationsbedingung und beide Emotionsqualitäten (siehe Abbildung 3, Seite 28).

Lediglich unter den Plazebo-Bedingungen wurden über die gesamte Erhebung signifikant bessere Ergebnisse für das Erkennen von negativen Gesichtsausdrücken verzeichnet als in den entsprechenden Baselinedurchgängen. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Plazebo-Stimulation und den wahren tDCS-Bedingungen für die einzelnen Zeitpunkte.

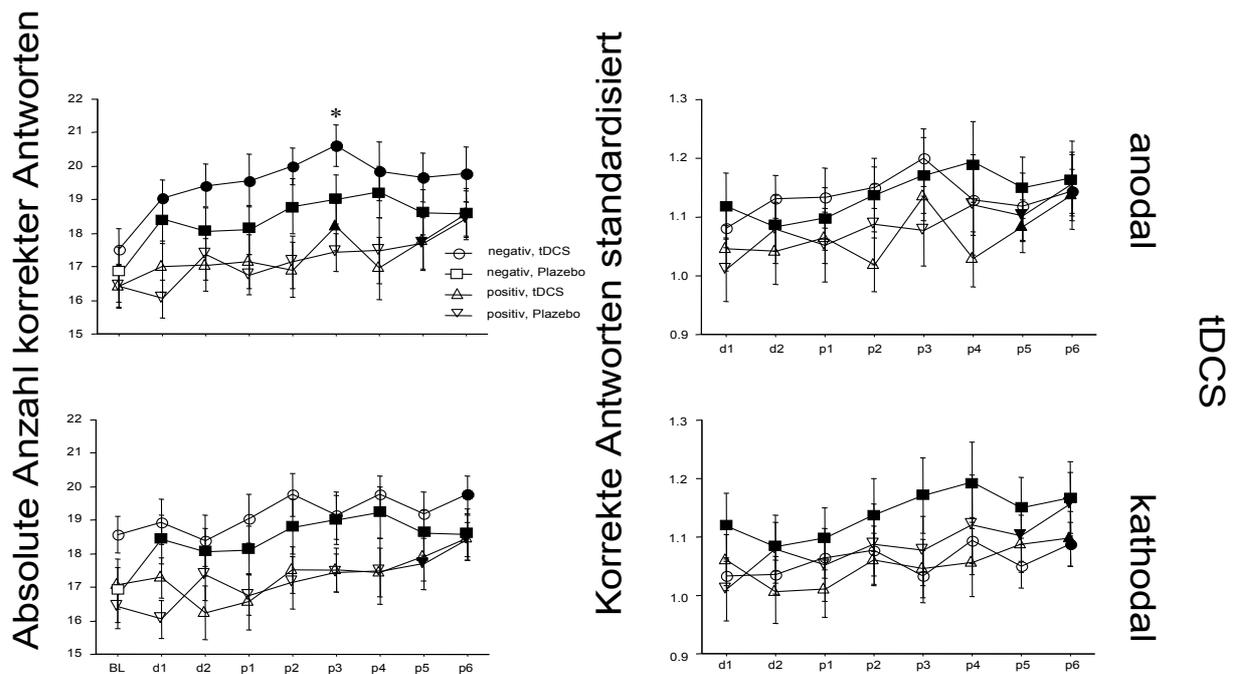


Abbildung 5

Hier sind die absoluten und die standardisierten Zahlen für die richtig zugeordneten Gesichtsausdrücke grafisch dargestellt. Der Anteil richtiger Antworten wird unter allen Stimulationspolaritäten sowie für beide dargestellten Emotionen gegen Ende der Durchläufe größer. Für die Plazebo-Bedingungen ergeben sich signifikante Veränderungen allerdings schon zu Beginn der Stimulation. Signifikant mehr korrekte Antworten sind auch unter anodaler Stimulation, auch schon zu früheren Zeitpunkten, zu verzeichnen, jedoch nur für negative Gesichtsausdrücke und nur in den Berechnungen mit den Absolutwerten. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Stimulationsbedingungen gibt es hier nur für den Zeitpunkt p3.

3.3 Nebenwirkungen

Gelegentlich berichteten Probanden während laufender Stimulation von einem leichten Prickeln oder auch Brennen auf der Kopfhaut, welches durch erneutes Tränken der Elektrodenschwämme mit Wasser beseitigt werden konnte. Einmalig beklagte ein Proband leichte Kopfschmerzen, die sich nach Beendigung des Untersuchungsdurchganges entwickelten und über den Nachmittag anhielten. Darüber hinaus traten keine weiteren Nebenwirkungen bei den Probanden auf.

4. Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung konnten wir mittels tDCS die emotionsgebundene Informationsverarbeitung bei gesunden Probanden beeinflussen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass der linke dorsolaterale präfrontale Kortex an der emotionsgebundenen Informationsverarbeitung beteiligt ist.

Anodale Stimulation des linken DLPFC führte im Vergleich mit den Ausgangswerten zu einer signifikanten Reduktion der Reaktionszeiten bei der Zuordnung der gezeigten Gesichtsausdrücke, schon während und auch nach der Stimulation. Ähnliche Ergebnisse traten unter kathodaler Stimulation auf. Auch unter Plazebo-Stimulation traten signifikante Reaktionszeitverminderungen auf, allerdings erst relativ spät im Untersuchungsverlauf. Die standardisierten Werte für die Reaktionszeiten zeigten zusätzlich signifikante Unterschiede zwischen anodaler und Plazebo-Stimulation: Die Reaktionszeiten für das Erkennen sowohl der positiven als auch der negativen Gesichtsausdrücke waren während und nach anodaler Stimulation signifikant kürzer als zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten unter Plazebo. Dies können wir auf einen spezifischen Effekt der anodalen tDCS zurückführen.

Auch kathodale Stimulation führte im Vergleich mit der Plazebo-Stimulation zu schnellerem Erkennen der Gesichtsausdrücke. Vom ersten Durchgang unter Stimulation an verzeichneten wir hier signifikant kürzere Reaktionszeiten gegenüber dem Ausgangswert. Dabei trat die Verbesserung bei negativen Gesichtsausdrücken bereits während Stimulation, für positive Gesichtsausdrücke erst nach Stimulationsende auf. Die Effekte der kathodalen Stimulation unterschieden sich jedoch während der gesamten Untersuchung nicht signifikant von denen der Plazebo-Bedingung. Allerdings ist unter kathodaler Polarität im Vergleich mit Plazebo-Stimulation zumindest eine Tendenz zu kürzeren Reaktionszeiten zu den einzelnen Messzeitpunkten erkennbar. In den Grafiken sind dementsprechend zwischen den Reaktionszeiten von Kathode und Plazebo deutlich größere, wenn auch nicht signifikante, Unterschiede für die negativen Gesichtsausdrücke zu erkennen als für die positiven Gesichtsausdrücke.

Darüberhinaus waren die Probanden am Ende unseres Experimentes unabhängig von der Stimulationsbedingung in der Lage, die Position des auf dem Bildschirm gezeigten emotionalen Gesichtsausdruckes schneller zu erkennen. Für die echten tDCS-

Bedingungen fielen die Veränderungen jedoch etwas deutlicher aus als für die Plazebo-Stimulation und zeigten sich zudem früher im Versuchsverlauf. Auch die Anzahl der richtigen Zuordnungen nahm im Versuchsablauf zu, zeigte allerdings zwischen den einzelnen Stimulationsbedingungen keine signifikanten Unterschiede.

Die Probanden waren nach der Applikation von anodaler tDCS in der Lage, emotionale Gesichtsausdrücke signifikant schneller zuzuordnen als nach der Plazebo-Stimulation. Dieses Ergebnis, die verbesserte Leistung bei der Verarbeitung von emotionalen Reizen unter erregbarkeitssteigernder anodaler tDCS des DLPFC, stimmt mit der Studie von Sergerie und Mitarbeitern von 2005 überein, welche aufgrund spezifischer Aktivierungsmuster im fMRI dem linken DLPFC eine Rolle bei der Wahrnehmung und Prozessierung emotional gefärbter Stimuli, speziell emotionaler Gesichtsausdrücke, zuspricht (Sergerie et al. 2005).

Besonders die Erkennung von positiver Emotion konnte mit anodaler tDCS über dem linken DLPFC verbessert werden. Eine entsprechende spezielle Lateralisierung bei der Verarbeitung von positiven Stimuli in die linke Hemisphäre ist durch Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung sowie durch verschiedene Untersuchungen am kranken bzw. verletzten Gehirn (sogenannte Läsionsstudien) belegt (Belyi 1987, Perini 1986, Robinson et al. 1984) und wird durch unsere Untersuchungsergebnisse weiter untermauert.

Weiterhin entsprechen diese Ergebnisse der Beobachtung von Herrington mittels fMRT. Er sah im DLPFC eine Aktivitätszunahme beim Lesen von positiv besetzten Wörtern, in der linken Hemisphäre noch deutlicher als in der rechten. Hierbei war eine gesteigerte Aktivität auch mit schnelleren Reaktionszeiten bei der Zuordnung dieser Worte verbunden (Herrington et al. 2005). Der Zusammenhang zwischen Aktivität im linken DLPFC, positivem Affekt und verbesserter Funktion konnte durch unsere Studie bestätigt werden.

Es ist bereits mehrfach gezeigt worden, dass eine pathologisch verminderte Aktivität des linken DLPFC im Rahmen von Depressionen durch externe Stimulation gesteigert werden kann. Sowohl rTMS als auch tDCS sind hierzu geeignet, klinische Symptome können durch beide Verfahren gemildert werden (Boggio et al. 2008, Fregni et al. 2006, George et al. 1995, Höflich et al. 1993, Huang et al. 2005, Klein et al. 1999, Mitchell und Loo 2006, Pascual-Leone et al. 1996, Rachid und Bertschy 2006, Rigonatti et al. 2008). Jedoch fehlt für eine entsprechende Anwendung der rTMS bei gesunden Personen ohne Anzeichen

einer depressiven Störung bisher der Nachweis der Wirksamkeit im Hinblick auf die Modulation affektiver Informationsverarbeitung (Koenigs et al. 2009, Sheffield und Mowbray 1968). Überlegungen hierzu führten eine bereits maximale Aktivität im gesunden DLPFC an, die nicht mehr gesteigert werden kann. Unsere Ergebnisse zeigen nun, dass durch tDCS eine Modulation affektiver Informationsverarbeitung möglich ist. Möglicherweise waren Stimulationsintensität oder Anwendungsdauer in den rTMS-Studien nicht ausreichend hoch, um eindeutige Effekte zu erzielen. Hinweise auf eine Wirksamkeit der tDCS bei gesunden Probanden, bezogen auf die affektive Informationsverarbeitung, hatten neuere Studien gegeben, die ebenfalls die Verarbeitung von emotionalen Informationen zum Inhalt hatten (Beeli et al. 2008, Boggio et al. 2009, Fecteau et al. 2007).

Zur Frage nach den zugrundeliegenden Wirkmechanismen der tDCS, die zu der veränderten Informationsverarbeitung geführt haben, erscheint es denkbar, dass eine linkshemisphärielle Aktivitätssteigerung zu einer unterschwelligen Anhebung der Grundstimmung des Probanden geführt hat. Bei Voraktivierung einer bestimmten Stimmung soll affektkongruentes Material, also Informationen, die in ihrer emotionalen Färbung der aktuellen Stimmungslage des Individuums entsprechen, schneller erkannt werden. Offenbar sind bei einer bestimmten vorherrschenden Stimmung entsprechende Gedächtnisinhalte bereits ohne äußeren Stimulus aktiviert, sodass die Wahrnehmungsschwelle für neue Reize, die in ihrer emotionalen Wertigkeit mit der aktuellen Grundstimmung übereinstimmen, sinkt. Hierdurch kommt es zu einer selektiveren Wahrnehmung ebendieser Reize (Bower 1981, Derouesné 2000). Dieser Effekt, das sogenannte emotionale Priming, hat möglicherweise zu den signifikanten Ergebnissen unter anodaler tDCS beigetragen und würde die deutlichere Reduktion der Reaktionszeiten bei positiven Gesichtsausdrücken gegenüber den Veränderungen bei negativen Gesichtsausdrücken erklären. Auf dem Boden der besseren Stimmung können demnach vor allem Gesichter mit Merkmalen positiver Emotion besser erkannt werden, weil sie in ihrer Wertigkeit mit der vorherrschenden Stimmung des Individuums eher übereinstimmen. Dass tDCS des linken DLPFC durchaus eine Verbesserung der Stimmung bewirken kann, ist bei depressiven Probanden bereits gezeigt worden (Fregni et al. 2006). Vermutlich finden sich hier zwei unterschiedliche Ansätze für Priming: auf der

einen Seite die affektiven Gesichtsausdrücke, unabhängig von emotionaler Qualität, und auf der anderen Seite die positive Emotion, die allerdings nicht zwangsweise selbstbezogen sein muß. Das Vorhandensein beider Effekte könnte auch erklären, warum die Wirkung der anodalen tDCS nicht auf das Erkennen emotional positiver Gesichtsausdrücke beschränkt war.

Auch bezüglich der korrekten Zuordnung der Gesichtsausdrücke ergaben sich im Verlauf der Untersuchung Veränderungen. Sowohl unter Plazebo-Stimulation als auch unter echten tDCS-Bedingungen stieg die Zahl der richtig lokalisierten Emotionen. Für die Abbildungen mit negativer Stimmung waren diese Veränderungen deutlicher ausgeprägt als für die positiven Emotionen, was dadurch bedingt sein kann, dass die negativen Gesichter grundsätzlich schwieriger zu identifizieren waren. Stimulationsspezifische Ergebnisse ergaben sich für dieses Kriterium allerdings nicht.

Dass sich die Effekte der tDCS vor allem auf die Reaktionszeiten auswirken und kaum auf die Fehlerquote, führen wir darauf zurück, dass die Reaktionszeit der sensitivere Parameter für die angestrebten Veränderungen ist. Während die Fehlerquote nur angibt, ob ein Gesichtsausdruck überhaupt in der vorgegebenen Zeitspanne erkannt wurde, können die Reaktionszeiten schnelleres von langsamerem Erkennen differenzieren und somit schon kleinere Unterschiede anzeigen als die Fehlerquote.

Möglich scheint aber auch, dass durch Aktivierung des DLPFC weniger die Wahrnehmung der dargebotenen Informationen verbessert wird, als die Identifikation dieser und die Verknüpfung mit der Wertigkeit der gezeigten Emotion. Wie oben dargestellt, ist das ja eine der Hauptfunktionen des DLPFC. Die elementare Wahrnehmung dagegen hängt vermutlich eher von der Aktivität anderer Zentren ab, beispielsweise visueller Assoziationsareale, und wurde in unserer Untersuchung weniger beeinflusst.

Nicht nur unter anodaler, sondern auch unter kathodaler tDCS sowie unter Plazebo-Stimulation waren die Probanden im Verlauf der Experimente in der Lage, die gezeigten Gesichter schneller zuzuordnen. Diese Ergebnisse weisen zum einen darauf hin, dass während der Durchgänge ein gewisser Lernprozess stattgefunden hat, der von der Art der

Stimulation unabhängig war. Darüber hinaus kommt allerdings, wie oben dargestellt, ein zusätzlicher Einfluss der echten tDCS-Bedingungen zum Tragen.

Angesichts der schwerpunktmäßigen Verbesserung bei der Zuordnung der Gesichtsausdrücke unter anodaler sowie unter kathodaler Stimulation liegt primär die Vermutung nahe, dass der Stromfluss während der echten tDCS-Durchgänge einen unspezifischen Einfluss auf die allgemeine Erregbarkeit bzw. die Aufmerksamkeit der Probanden hatte, beispielsweise durch Sensationen auf der Kopfhaut; und so deren Wahrnehmung und das Reaktionsvermögen positiv beeinflusste. Dies ist jedoch aus mehreren Gründen unwahrscheinlich. Zum einen ist durch Gandiga und Mitarbeiter nachgewiesen worden, dass die Probanden unter bestimmten Stimulationsbedingungen, welche auch wir in unserer Untersuchung anwendeten, eine echte Gleichstromstimulation nicht von einer Plazebo-Stimulation differenzieren können (Gandiga et al. 2006). Entsprechend dieser Untersuchung achteten wir bei Plazebo-Stimulation darauf, jeweils zu Beginn und zu Ende der Durchgänge über zehn Sekunden die Stromstärke hoch- und anschließend wieder herunterzuregulieren. Hiermit können die unterschiedlichen Stimulationseffekte also nicht ausreichend begründet werden.

Des Weiteren haben frühere Studien unserer Arbeitsgruppe bereits gezeigt, dass die Effekte der tDCS von Stimulationspolarität und auch Elektrodenposition abhängen (Boggio et al. 2009, Fregni et al. 2005, Nitsche et al. 2002). Diesen Studienergebnissen entsprechend waren auch in unserer Untersuchung die Reaktionszeiten für die Lokalisation der Gesichtsausdrücke vor allem unter anodaler tDCS verkürzt, sowohl für positive als auch für negative Emotionen. Die Aktivität des linken DLPFC ist also durch anodale tDCS modulierbar. Weiterhin haben wir durchaus differenzierte Ergebnisse erhalten: unter anodaler Stimulation zeigten sich Veränderungen vor allem für positive Gesichtsausdrücke, unter kathodaler Stimulation eher für negative. Der bloße Lerneffekt sollte jedoch Verbesserungen unabhängig von der spezifischen Emotionsqualität bewirken. Demnach stellt ein unspezifischer Effekt der tDCS keine ausreichende Begründung für unsere unterschiedlichen Stimulationseffekte dar.

Es ist mehrfach gezeigt worden, dass kathodale Stimulation einen hemmenden Effekt auf die neuronale Erregbarkeit hat (Bindman et al. 1964 a, b, Creutzfeldt et al. 1962, Nitsche und Paulus 2000, Nitsche et al. 2003 b). Daher könnte man bei kathodaler

Stimulation über dem DLPFC zunächst eine Verschlechterung affektiver Informationsverarbeitung erwarten. Die Tatsache, dass es auch hier zu einer Verbesserung kam, kann einerseits durch einen sogenannten Fokussierungseffekt erregbarkeitsvermindernder kathodaler tDCS erklärt werden, wie er durch Antal beschrieben wurde. Hierbei werden durch eine mäßige Verminderung der kortikalen Erregbarkeit auch störende kortikale Aktivitäten, sogenanntes „Rauschen“, reduziert, was wiederum die Wahrnehmung der relevanten Informationen erleichtert (Antal et al. 2004).

Auf dieser Grundlage war auch in weiteren Studien ein tendentiell gleichgerichteter Effekt anodaler und kathodaler tDCS erklärt worden (Nitsche et al. 2003 c).

Ein weiterer Erklärungsansatz für diese Ergebnisse findet sich in der möglichen Stimulation des rechten präfrontalen Kortex durch die anodale Referenzelektrode. Wir hatten die Referenzelektrode jeweils direkt oberhalb der rechten Augenbraue platziert, was zu einer relevanten Aktivierung des rechten frontopolen Kortex geführt haben könnte. Wie bereits angeführt, sind beide Hemisphären des PFC am Erleben und Verarbeiten von Emotionen beteiligt (Herrington et al. 2005, Phan et al. 2002, Steele et al. 2006). Aufgrund der von uns gewählten Elektrodenanordnung ist es nicht auszuschließen, dass die verbesserten Leistungen in unserer Untersuchung nicht aus der kathodalen, also aktivitätsreduzierenden Stimulation des *linken* DLPFC resultierten, sondern aus der simultanen anodalen, also erregbarkeitssteigernden Stimulation über dem *rechten* PFC.

Berücksichtigt man diesen möglichen Nebeneffekt der kathodalen tDCS über dem linken präfrontalen Kortex, kann man weitere Funktionen des rechten PFC zur Deutung der Ergebnisse heranziehen: Sergerie und Mitarbeiter hatten zwei verschiedene kortikale Areale beschrieben, die zur Erkennung von Gesichtsausdrücken beitragen. Ein Bereich im rechten lateralen PFC ist demnach für das allgemeine Erkennen von Gesichtern ohne spezifische Merkmale zuständig. Sind emotionale Komponenten enthalten, wird er durch Aktivität im linken lateralen PFC ergänzt (Sergerie et al. 2005). Vor dem Hintergrund der Beteiligung rechtshemispherieller Kortexareale an der Generierung und Verarbeitung von Emotionen kann ein Einfluss des rechten präfrontalen Kortex auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Alternativ wäre hier als zugrundeliegender Mechanismus die Erzeugung einer unterschwellig negativen Stimmung durch die Aktivierung im rechten PFC denkbar, analog zu den Ergebnissen unter anodaler Stimulation des linken DLPFC. Bedenkt man hier

wieder den bereits beschriebenen Priming-Effekt, lässt sich auf dieser Grundlage gut erklären, dass das Erkennen und Zuordnen vor allem der negativen Emotionen verbessert wurde. Die entsprechende Tendenz ist in unseren Ergebnissen durchaus erkennbar.

Um den spezifischen Effekt der tDCS über dem linken DLPFC zu validieren, sollte in nachfolgenden Studien eine funktionell unipolare tDCS zum Einsatz kommen. Dies kann durch den Einsatz einer deutlich größeren Referenzelektrode erreicht werden. Es ist gezeigt worden, dass mit der Fläche der Elektrode bei konstanter Stromstärke die Eindringtiefe der applizierten Ladung bestimmt wird (Agnew und McCreery 1987, McCreery et al. 1990, Miranda et al. 2009, Yuen et al. 1981). Mit einer größeren Elektrode kann demnach durch eine reduzierte Eindringtiefe die Wirkung auf darunterliegende Kortexanteile verringert werden (Nitsche et al. 2007). Entsprechend dieser Überlegungen könnte in weiterführenden Untersuchungen auch überprüft werden, ob mit höherer Stromdichte an der Stimulationselektrode, entweder durch kleinere Fläche oder durch größere Stromstärke, deutlichere Effekte der tDCS erzielt werden können.

Es ist bekannt, dass der linke DLPFC Sitz des Arbeitsgedächtnisses ist (Cornette et al. 2002, Corbetta et al. 1991, Dannhauser et al. 2005, Konrad et al. 2005, Ortuño et al. 2002, Pardo et al. 1991). Zweifellos wurde zur Bearbeitung unserer Zuordnungsaufgabe das Arbeitsgedächtnis beansprucht. Hier stellt sich die Frage inwieweit die Verbesserung dieser Funktion durch die anodale tDCS über dem linken DLPFC zur Reduktion der Reaktionszeiten beigetragen hat. Durch die enge räumliche Nachbarschaft der beiden Funktionen des DLPFC, einerseits Arbeitsgedächtnis und andererseits emotionale Informationsverarbeitung, lassen sich die beiden Effekte in unserem Studienaufbau nicht eindeutig trennen. Ein Hinweis auf die tatsächliche Verbesserung bei der Verarbeitung emotionaler Reize findet sich jedoch im Schwerpunkt der Funktionssteigerung, der auf den noch besser erkannten positiven Emotionen liegt. Eine alleinige Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses sollte sich demgegenüber auf alle dargestellten emotionalen Qualitäten gleichermaßen auswirken.

Diese Frage könnte mit künftigen Untersuchungen genauer geklärt werden, wenn jene eine Aufgabenstellung beinhalten, die die Funktion von Arbeitsgedächtnis und emotionaler Informationsverarbeitung deutlicher trennt als das in unserer Studie der Fall war.

Beispielsweise könnte eine nachfolgende Studie emotionale und nicht-emotionale Reize

getrennt präsentieren. Hier sollte dann eine vergleichende Auswertung der Auswirkungen anodaler tDCS auf die Verarbeitung erfolgen.

Der Mechanismus, der unseren Überlegungen zugrunde liegt, ist das sogenannte emotionale Priming. Demzufolge werden Reize, die der eigenen aktuellen Grundstimmung entsprechen, eher wahrgenommen als Reize mit entgegengesetzter Wertigkeit.

Ausgangspunkt für die Verbesserungen in der emotionsgebundenen Reizverarbeitung wäre dann die unterschwellige Modulation der Stimmung des Probanden an sich oder auch eine vom eigenen Erleben unabhängige Aktivierung emotionsrepräsentierender kortikaler Areale. Um diese Annahme zu untersuchen, sollten in einer nachfolgenden Studie sowohl der Einfluss von tDCS auf die emotionale Informationsverarbeitung als auch auf die Stimmung des Probanden erfasst werden, um zwischen beiden einen direkten Zusammenhang herzustellen. Eine geeignete Möglichkeit, die Veränderung der Stimmung der Probanden zu erfassen, könnte die Erfassung durch einen Fragebogen zur aktuellen Stimmung sein.

Zusammenfassend können wir sagen, dass wir einen Einfluss präfrontaler tDCS auf die emotionale Gesichtererkennung nachgewiesen haben. Dieser ist allerdings relativ gering ausgeprägt. In nachfolgenden Studien sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine Optimierung des Stimulationsverfahrens die Auswirkungen der tDCS auf die stimmungsabhängige Informationsverarbeitung verstärken kann. Eine solche Optimierung könnte beispielsweise durch die Verwendung einer größeren Referenzelektrode erreicht werden, sowie durch Stimulation mit höheren Stromstärken. Es könnten andere kortikale Areale zur Stimulation ausgewählt werden, da neben dem DLPFC noch viele weitere Bereiche an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt sind. Nicht zuletzt sollte bei der Aufgabenstellung eine deutlichere Trennung zwischen Arbeitsgedächtnis und affektiver Informationsverarbeitung angestrebt werden, um die Effekte eindeutiger zuordnen zu können.

5. Zusammenfassung

Verschiedene Läsionsstudien am verletzten bzw. erkrankten Gehirn, frühe Beobachtungen aus dem vergangenen Jahrhundert an Tieren und an psychiatrischen Patienten sowie moderne Untersuchungen des menschlichen Gehirns mittels funktioneller Bildgebungsverfahren zeigen, dass der präfrontale Kortex im Allgemeinen und speziell der linke dorsolaterale präfrontale Kortex an der Verarbeitung emotionaler Informationen sowie der Erzeugung von Stimmungen beteiligt sind. Durch neuronale Hypoaktivität in diesen Bereichen kommt es zur Entstehung depressiver Symptome wie kognitive Einschränkungen, Antriebsverlust, Affektverflachung. Mithilfe von nicht-invasiven Verfahren zur Hirnstimulation, rTMS und tDCS, kann die neuronale Aktivität in den betroffenen Arealen angeregt und so die depressive Symptomatik reduziert werden.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war der Effekt der tDCS auf die Verarbeitung emotionaler Informationen bei nicht-depressiven Probanden. Über dem linken DLPFC wurde anodale, kathodale und, zur Kontrolle, Plazebo-tDCS appliziert. Mithilfe der bekannten Ekman-Gesichter wurde der Einfluss der Stimulation auf die Geschwindigkeit und die Genauigkeit beim Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke erfasst. Für 50 Millisekunden wurden zwei Gesichter, ein emotionales und ein emotionsloses, parallel präsentiert. Per Tastendruck sollten die Probanden möglichst schnell die Seite angeben, wo sie die Emotion gesehen hatten.

Entsprechend unseren Erwartungen zeigte sich unter anodaler, also aktivitätssteigernder Stimulation in den Varianzanalysen sowie in den t-Tests eine signifikante Verkürzung der Reaktionszeiten sowohl im Vergleich zu den Ausgangswerten als auch gegenüber den Werten unter Plazebo-Stimulation. Diese Veränderungen traten während der Stimulation auf und hielten bis 60 min danach an.

Unerwarteterweise kam es auch unter kathodaler, also aktivitätsreduzierender tDCS zu verkürzten Reaktionszeiten, allerdings waren diese nur im Vergleich mit den Ausgangswerten signifikant verändert. Mögliche Erklärungen hierfür könnten sich im sog. Fokussierungseffekt finden. Möglich wären aber auch die zusätzliche Aktivierung des rechten frontopolen Kortex durch die Referenzelektrode oder die Erzeugung einer negativen Stimmung und somit ein emotionaler Priming-Effekt. Ein bloßer Lerneffekt als alleinige Ursache für die Verbesserungen, die unter allen drei Stimulationsbedingungen

auftraten, kann weitgehend ausgeschlossen werden.

Bei der Zahl der korrekten Zuordnungen kam es ebenfalls zu signifikanten Veränderungen, die allerdings nicht polaritätsspezifisch waren.

Insgesamt ist der Effekt der tDCS gering ausgeprägt und könnte möglicherweise durch Optimierung der Stimulationsbedingungen noch gesteigert werden.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass es einen Effekt der tDCS auf die Verarbeitung emotional gefärbter Informationen bei nicht-depressiven Probanden gibt. Dieser kann aber durchaus in Folgestudien mit verbessertem Studiendesign noch gesteigert werden.

6. Anhang

6.1 Aufklärungsbogen

Information für Teilnehmer über die Untersuchung: Einfluß transkranieller Gleichstromstimulation auf Stimmung, depressive Symptomatik, Schlafparameter und Dauer der antidepressiven Wirkung nach Schlafentzug bei depressiven Patientinnen und Patienten sowie Gesunden

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir möchten Sie bitten, an o.g. wissenschaftlicher Untersuchung teilzunehmen und möchten Ihnen den Ablauf der Studie anhand dieses Informationsbogens erläutern. Sie selbst werden nicht unmittelbar von dieser Studie profitieren, die Ergebnisse ermöglichen es uns jedoch, weiterführende Erkenntnisse über Ursachen und Therapiemöglichkeiten der depressiven Erkrankung zu gewinnen.

Es soll überprüft werden, ob sich die Stimmung bei Gesunden durch die Applikation schwachen Gleichstroms über die Kopfhaut verändert. Es wird angenommen, daß bei der Depression ein Ungleichgewicht in der Aktivität der Hirnrinde vorliegt. Bei gesunden Probanden ist transkranielle (=durch den Schädelknochen) Gleichstromstimulation in der Lage, die Erregbarkeit der Hirnrinde zu verändern. Es soll nun überprüft werden, ob diese Maßnahme die Stimmung Gesunder beeinflusst. Langfristige Effekte über Tage oder Wochen werden in dieser Studie nicht angestrebt, es geht zunächst um die grundsätzliche Überprüfung der Wirksamkeit des Verfahrens.

Diese Studie umfaßt drei Termine im Abstand von mindestens einer Woche, die jeweils etwa eineinhalb Stunden andauern. Vor, während und nach der Stimulation werden Ihnen jeweils auf einem Computermonitor Gesichter gezeigt, die verschiedene Stimmungen ausdrücken. Sie sollen hier möglichst schnell entscheiden, ob ein Gesicht eine positive, negative oder neutrale Stimmung ausdrückt.

In jeder Sitzung werden zwei Elektroden auf Ihrer Kopfhaut angebracht. Über diese Elektroden fließt während der Untersuchung für 15 Minuten ein schwacher Gleichstrom. Dieser Strom ist für Sie nicht oder allenfalls sehr geringfügig wahrnehmbar. Dieses nicht invasive (=nicht verletzende) und schmerzfreie Verfahren wurde bereits in mehreren Untersuchungen angewendet und hat sich als risiko- und nebenwirkungsarm erwiesen. Selten und lediglich nach kontinuierlicher Gleichstromapplikation über Stunden traten leichte Kopfschmerzen und Hautreizungen im Bereich der Elektroden auf, die sich relativ schnell vollständig zurückbildeten.

Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und, ohne daß Ihnen hieraus Nachteile entstehen, von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Nachhaltige Wirkungen werden durch diese Untersuchung nicht angestrebt und sind auch nicht zu erwarten.

Für die Teilnahme an dieser Studie erhalten Sie 7 Euro pro begonnener Stunde als Aufwandsentschädigung.

Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich:

1. Herzschrittmacher
2. Metallimplantate im Kopfbereich (in den Kopfbereich eingesetztes Metall, z.B. Clips nach Operation eines intrazerebralen Aneurysmas (Gefäßaussackung im Bereich der Gehirngefäße), Implantation einer künstlichen Hörschnecke, eventuell auch Metallimplantate (Nägel, Platten, Schrauben) in anderen Körperabschnitten)
3. Alter < 18 oder > 75 Jahre.
4. Hinweise auf eine chronische oder Residuen (Reste) einer neurologischen Erkrankung (Erkrankung des Nervensystems) in der Vorgeschichte.
5. Intrazerebrale Ischämien (Mangeldurchblutung des Gehirns/Schlaganfall/Blutungen) in der Vorgeschichte.
6. Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.
7. Vorliegen einer gravierenden internistischen (Erkrankung der inneren Organe) oder psychiatrischen (seelische Erkrankung) Vorerkrankung, insbesondere Schizophrenie (seelische Erkrankung mit Wahn, Trugwahrnehmungen und Störungen des Denkens) oder Manie (Erkrankung des Gemütes mit gehobener Stimmung).
8. Schwangerschaft oder Stillperiode
9. Drogen-, Medikamenten- und/oder Alkoholabhängigkeit
10. Rezeptive oder globale Aphasie (Störung des Sprachverständnisses bzw. zusätzlich des Sprechens)

Die aus der Studie gewonnenen Daten werden anonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Alle Erfordernisse des Datenschutzes werden dabei beachtet. Die möglichen Risiken sind als sehr gering einzustufen, dennoch wurde eine Probandenversicherung (Versicherungsnummer 70-005125471-0, Gerling Industrie-Service GmbH, Theodor-Heuss-Allee 108, 60486 Frankfurt) abgeschlossen. Sollten Sie als Folge der Studie Gesundheitsschädigungen erleiden, bitten wir Sie, uns dies unverzüglich mitzuteilen, damit wir dies der Versicherung melden können.

Prof. Dr. med. W. Paulus
Leiter der Abteilung
Klinische Neurophysiologie

Dr. med. Michael Nitsche
Assistenzarzt der Abteilung
Klinische Neurophysiologie

Dr. med. Frithjof Tergau
Assistenzarzt der Abteilung
Klinische Neurophysiologie

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung: Einfluß transkranieller Gleichstromstimulation auf Stimmung, depressive Symptomatik, Schlafparameter und Dauer der antidepressiven Wirkung nach Schlafentzug bei depressiven Patientinnen und Patienten sowie Gesunden

Herr/Frau Dr. _____ hat mir heute anhand der Hinweise auf dem Informationsbogen für Teilnehmer an o.g. Studie die Durchführung der Untersuchung erläutert. Ich habe diesbezüglich keine weiteren Fragen mehr und willige hiermit in die dargestellten Untersuchungen ein. Alle mich interessierenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Ich erkläre darüber hinaus, daß ich alle Angaben zur Krankengeschichte wahrheitsgemäß gemacht habe.

Mir ist bekannt, daß ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die weitere Untersuchung ablehnen bzw. meine Einverständniserklärung widerrufen kann, ohne daß mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin bereit, an der Studie teilzunehmen.

Alle Befunde sind vertraulich und werden unter strikter Einhaltung des Datenschutzes gehandhabt. Eine Kopie dieser Erklärung wurde mir überreicht.

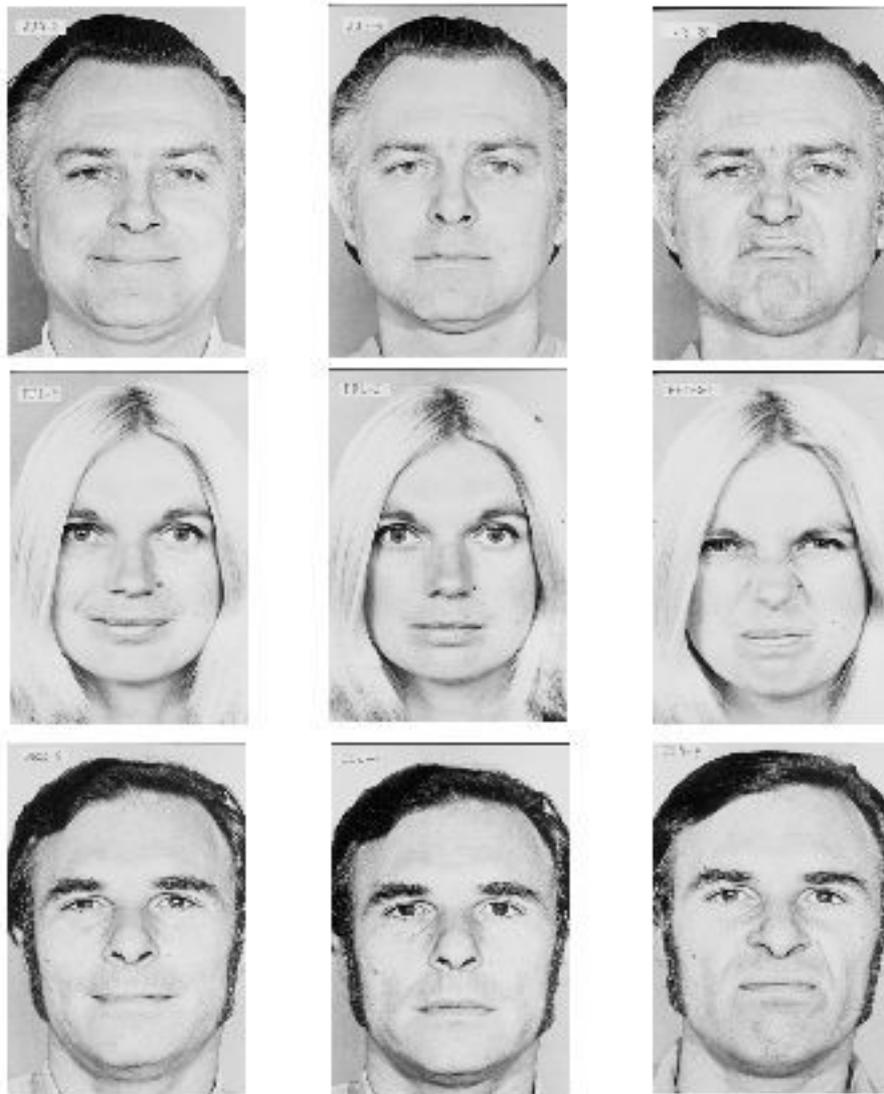
Göttingen, den _____

Name der aufklärenden Arztes (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Name des Patienten (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

6.2 Fotografien aus "Pictures of facial affect"

(Ekman und Friesen 1976)



7. Literaturverzeichnis

1. Agnew WF, McCreery DB (1987): Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery* 20(1), 143-7
2. Antal A, Nitsche MA, Kruse W, Kincses TZ, Hoffmann KP, Paulus W (2004): Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci* 16(4), 521-7
3. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A (2005): Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal tDCS of the human brain. *J Physiol* 568(2), 653-63
4. Arfai E, Theano G, Montagu JD, Robin AA (1970): A controlled study of polarization in depression. *Br J Psychiatry* 116, 433-4
5. Baas JM, Kenemans JL, Mangun GR (2002): Selective attention to spatial frequency: An ERP and source localization analysis. *Clin Neurophysiol* 113, 1840-54
6. Baeken C, Leyman L, De Raedt R, Vanderhasselt MA, D'haenen H (2006): Lack of impact of repetitive High Frequency Transcranial Magnetic Stimulation on mood in healthy female subjects. *J Affect Disord* 90(1), 63-6
7. Baker AP (1970): Brain stem polarization in the treatment of depression. *S Afr Med J* 44, 473-5
8. Baudewig J, Nitsche MA, Frahm J, Paulus W (2001): Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 45, 196-201
9. Beeli G, Casutt G, Baumgartner T, Jäncke L (2008): Modulating presence and impulsiveness by external stimulation of the brain. *Behav Brain Funct* 4, 33
10. Belyi BI (1987): Mental impairment in unilateral frontal tumours: Role of the laterality of the lesion. *Int J Neurosci* 32(3-4), 799-810
11. Bianchi L (1895): The functions of the frontal lobes. *Brain* 18, 497-522
12. Bikson M, Inoue M, Akiyama H, Deans JK, Fox JE, Miyakawa H, Jefferys JG (2004): Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 557, 175-90
13. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT (1964 a): Relation between the size and form of potentials evoked by sensory stimulation and the background electrical

- activity in the cerebral cortex of the rat. *J Physiol* 171, 1-25
14. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT (1964 b): The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172, 369-82
 15. Blumer D, Benson D: Personality changes with frontal and temporal lobe lesions. *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. Grune & Stratton, New York 1975
 16. Boggio PS, Berman F, Vergara AO, Muniz AL, Nahas FH, Leme PB, Rigonatti SP, Fregni F (2007): Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord* 101, 91-8
 17. 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, 249-54
 18. Boggio PS, Zaghi S, Fregni F (2009): Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia* 47, 212-7
 19. Bower GH (1981): Mood and memory. *Am Psychol* 36(2), 129-48
 20. Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR (1996): Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17(5), 875-87
 21. Brodmann K: Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. J. A. Barth Verlag, Leipzig 1909
 22. Cannon WB (1927): The James-Lange Theory of Emotions: A Critical Examination and an Alternative Theory. *Am J Psychol* 39, 106-24
 23. Carney MW, Cashman MD, Sheffield BF (1970): Polarization in depression. *Br J Psychiatry* 117, 474-5
 24. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, Figiel GS, Spritzer CE (1993): Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 50(1), 7-16
 25. Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE (1991): Selective

and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: Functional anatomy by positron emission tomography. *J Neurosci* 11(8), 2383-402

26. Cornette L, Dupont P, Orban GA (2002): The neural substrate of orientation short-term memory and resistance to distractor items. *Eur J Neurosci* 15(1), 165-75
27. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H (1962): Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* 5, 436-52
28. Dannhauser TM, Walker Z, Stevens T, Lee L, Seal M, Shergill SS (2005): The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 128(6), 1418-27
29. Davidson RJ (1992): Emotion and affective style: Hemispheric substrates. *Psychol Sci* 3, 39-43
30. Davidson RJ (2002): Anxiety and affective style: Role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry* 51(1), 68-80
31. Davidson RJ, Irwin W (1999): The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 3(1), 11-21
32. Davidson RJ, Ekman P, Saron CD, Senulis JA, Friesen WV (1990): Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: Emotional expression and brain physiology. *J Pers Social Psychol* 58, 330-41
33. Derouesné C (2000): Memory and affect. *Rev Neurol* 156(8-9), 732-7
34. Dolan RJ, Calloway SP, Mann AH (1985): Cerebral ventricular size in depressed subjects. *Psychol Med* 15(4), 873-8
35. Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R (2004): Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 23(1), 64-74
36. Drevets WC, Raichle ME (1998): Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between emotion and cognition. *Prog Brain Res* 126, 413-31
37. Drevets WC, Ongür D, Price JL (1998): Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry* 3(3), 220-6, 190-1

38. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME (2002): Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 12(6), 527-44
39. Ekman P, Friesen WV: *Pictures of facial affect*. Consulting Psychologist Press, Palo Alto, CA 1976
40. Fecteau S, Pascual-Leone A, Zald DH, Liguori P, Théoret H, Boggio PS, Fregni F (2007): Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making. *J Neurosci* 27, 6212-8
41. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MT, Paulus W, Pascual-Leone A (2005): Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 166(1), 23-30
42. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A (2006): Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 8(2), 203-4
43. 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(4), 845-50
44. Gartside IB (1968 a): 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, 382-3
45. Gartside IB (1968 b): Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: Role of protein synthesis *Nature* 220, 383-4
46. George MS, Kellner CH, Bernstein H, Goust JM (1994): A magnetic resonance imaging investigation into mood disorders in multiple sclerosis: a pilot study. *J Nerv Ment Dis* 182(7), 410-2
47. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM (1995): Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 6(14): 1853-6
48. Goschke T: Volition und kognitive Kontrolle; in: *Allgemeine Psychologie*; hrsg. v.

Müsseler J, Prinz W; Spektrum, Heidelberg 2002, 271-335

49. Grimm S, Schmidt CF, Bermpohl F, Heinzl A, Dahlem Y, Wyss M, Hell D, Boesiger P, Boeker H, Northoff G (2006): Segregated neural representation of distinct emotion dimensions in the prefrontal cortex - an fMRI study. *Neuroimage* 30(1), 325-40
50. Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Bermpohl F, Niehaus L, Boeker H, Northoff G (2008): Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 63(4), 369-76
51. Haas L (2001): Phineas Gage and the science of brain localisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71(6), 761
52. Habel U, Klein M, Kellermann T, Shah NJ, Schneider F (2005): Same or different? Neural correlates of happy and sad mood in healthy males. *Neuroimage* 26(1), 206-14
53. Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y (1990): Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 116, 320-4
54. Herjanic M, Moss-Herjanic B (1967): Clinical report on a new therapeutic technique: polarization. *Can Psychiatr Assoc J* 12, 423-4
55. Herrington JD, Mohanty A, Koven NS, Fisher JE, Stewart JL, Banich MT, Webb AG, Miller GA, Heller W (2005): Emotion-modulated performance and activity in left dorsolateral prefrontal cortex. *Emotion* 5(2), 200-7
56. Hess WR: Diencephalon: Autonomic and Extrapyrmidal Functions. Grune and Stratton, New York 1954
57. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller HJ (1993): Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 8, 361-5
58. Huang CC, Su TP, Wei IH (2005): Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating medication-resistant depression in Taiwan: a preliminary study. *J Chin Med Assoc* 68(5), 210-5

59. Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, North C, Kormos TC (2005): Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 17(3), 153-9
60. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y (1995): Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 684, 206-8
61. Iversen S, Kupfermann I, Kandel ER: Emotional States and Feelings; in: *Principles of Neural Science*, 4th ed.; hrsg. v. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM; McGraw-Hill, New York 2000, 982-97
62. Jorge RE, Robinson RG, Moser D, Tateno A, Crespo-Facorro B, Arndt S (2004): Major depression following traumatic brain injury. *Arch Gen Psychiatry* 61(1), 42-50
63. Kalinowsky LB (1952): Quantitatives Prinzip und Stirnhirnfunktion bei den psychochirurgischen Methoden. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 187, 435-40
64. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, Herscovitch P, Post RM (2002): Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry* 51(3), 237-52
65. 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, 113-7
66. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M (1999): Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 56(4), 315-20
67. Kleinginna PR, Kleinginna AM (1981): A categorized list of emotion definitions, with suggestions for a consensual definition. *Motiv Emot* 5, 345-79
68. Koenigs M, Ukeberuwa D, Campion P, Grafman J, Wassermann E (2009): Bilateral frontal transcranial direct current stimulation: Failure to replicate classic findings in healthy subjects. *Clin Neurophysiol* 120(1), 80-4
69. Konrad K, Neufang S, Thiel CM, Specht K, Hanisch C, Fan J, Herpertz-Dahlmann B, Fink GR (2005): Development of attentional networks: an fMRI study with children and adults. *Neuroimage* 28(2), 429-39

70. Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, Ito S, Takano A, Nishikawa T, Suhara T (2006): Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on [¹¹C]raclopride binding and cognitive function in patients with depression. *J Affect Disord* 95(1-3), 35-42
71. Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ (1997 a): Neuroanatomical correlates of happiness, sadness and disgust. *Am J Psychiatry* 154, 926-33
72. Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz GE (1997 b): Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35, 1437-44
73. 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(10), 2238-47
74. Lippold OC, Redfearn JW (1964): Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *Br J Psychiatry* 110, 768-72
75. MacLean PD: Triune Conception of the Brain and Behaviour (The Clarence M. Hincks memorial lectures). University of Toronto Press, Toronto 1974
76. Markowitsch HJ, Welzer H: Das autobiographische Gedächtnis: Hirnorganische Grundlagen und biosoziale Entwicklung. Klett-Cotta, Stuttgart 2005
77. McCreery DB, Agnew WF, Yuen TG, Bullara L (1990): Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 37, 996-1001
78. McLardy T, Meyer A (1949): Anatomical Correlates of Improvement after Leucotomy. *J Ment Sci* 95, 182-96
79. Miranda PC, Faria P, Hallett M (2009): What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? *Clin Neurophysiol* 120(6), 1183-7
80. Mitchell PB, Loo CK (2006): Transcranial magnetic stimulation for depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2006 40(5), 406-13
81. Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ (1996): A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 383(6603), 812-5
82. Morris W, Reilly N (1987): Toward the Self-Regulation of Mood: Theory and

Research. *Motiv Emot* 11, 215 - 49

83. Mosimann UP, Rihs TA, Engeler J, Fisch H, Schlaepfer TE (2000): Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in healthy volunteers. *Psychiatry Res* 94(3), 251-6
84. Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, Ly J, Thall M, Parker JA, Pascual-Leone A (2002): Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Res* 115(1-2), 1-14
85. Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence AD (2003): Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3(3), 207-33
86. Nias DK, Shapiro MB (1974): The effects of small electrical currents upon depressive symptoms. *Br J Psychiatry* 125, 414-5
87. Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527, 633-9
88. Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899–901
89. Nitsche MA, Liebetanz D, Tergau F, Paulus W (2002): Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation. *Nervenarzt* 73(4), 332-5
90. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003 a): Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553(1), 293-301
91. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W (2003 b): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114(4), 600-4
92. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F (2003 c): Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 15(4), 619-26
93. Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004 a): Consolidation of externally induced human motor cortical neuroplasticity by d-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 29(8), 1573-8

94. Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Frommann K, Lang N, Henning S, Paulus W, Tergau F (2004 b): GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci* 19(10), 2720-6
95. Nitsche MA, Lampe C, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2006): Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 23(6), 1651-7
96. Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2007): Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 97(4), 3109-17
97. O'Connor MG, Jerskey BA, Robertson EM, Brennkemeyer C, Ozdemir E, Leone AP (2005): The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on procedural memory and dysphoric mood in patients with major depressive disorder. *Cogn Behav Neurol* 18(4), 223-7
98. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA (2007): Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 62(11), 1208-16
99. Ortuño F, Ojeda N, Arbizu J, López P, Martí-Climent JM, Peñuelas I, Cervera S (2002): Sustained attention in a counting task: normal performance and functional neuroanatomy. *Neuroimage* 17(1), 411-20
100. Papez JW (1995): A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7(1), 103-12
101. Pardo JV, Fox PT, Raichle ME (1991): Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature* 349(6304), 61-4
102. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD (1996): Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348(9022), 233-7
103. Perini GI (1986): Emotions and personality in complex partial seizures. *Psychother*

Psychosom 45(3), 141-8

104. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I (2002): Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16(2), 331-48
105. Purpura DP, McMurtry JG (1965): Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28, 166-85
106. Quirk GJ, Beer JS (2006): Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Curr Opin Neurobiol* 16, 723-7
107. Rachid F, Bertschy G (2006): Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years. *Neurophysiol Clin* 36(3), 157-83
108. Ramsay JC, Schlagenhauf G (1966): Treatment of depression with low voltage direct current. *South Med J* 59, 932-4
109. Redfearn JW, Lippold OC, Costain R (1964): A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 110, 773-85
110. Reitman F (1948): Evaluation of leucotomy results. *Am J Psychiatry* 105(2), 86-9
111. 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, 74-6
112. Robbins TW, Rogers RD (2000): Functioning of Frontostriatal Anatomical "Loops" in Mechanisms of Cognitive Control; in: *Control of cognitive processes: attention and performance XVIII*; hrsg. v. Monsell S, Driver J; The MIT Press, Cambridge 2000, 475-509
113. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR (1984): Mood disorders in stroke patients: Importance of location of lesion. *Brain* 107(1), 81-93
114. Roth BJ (1994): Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng* 22, 253-305
115. Schachter S, Singer JE (1962): Cognitive, Social, and Physiological Determinants of Emotional State. *Psychol Rev* 69(5), 379-99
116. Scholfield CN (1990): Properties of K-currents in unmyelinated presynaptic axons of

- brain revealed by extracellular polarisation. *Brain Res* 507, 121-8
117. Sergerie K, Lepage M, Armony JL (2005): A face to remember: emotional expression modulates prefrontal activity during memory formation. *Neuroimage* 24(2), 580-5
 118. Sheffield LJ, Mowbray RM (1968): The effects of polarization on normal subjects. *Br J Psychiatry* 114(507), 225-32
 119. Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME (2007): Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry* 61(2), 198-209
 120. Steele JD, Lawrie SM (2004): Segregation of cognitive and emotional function in the prefrontal cortex: a stereotactic meta-analysis. *Neuroimage* 21(3), 868-75
 121. Steele JD, Currie J, Lawrie SM, Reid I (2006): Prefrontal cortical functional abnormality in major depressive disorder: a stereotactic meta-analysis. *J Affect Disord* 101(1-3), 1-11
 122. Ueda K, Okamoto Y, Okada G, Yamashita H, Hori T, Yamawaki S (2003): Brain activity during expectancy of emotional stimuli: an fMRI study. *Neuroreport* 14(1), 51-5
 123. Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, Leyman L, D'haenen H (2006): The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Exp Brain Res* 169(2), 279-82
 124. Vanderhasselt MA, de Raedt R, Baeken C, Leyman L, D'haenen H (2007): A single session of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex influences attentional control in depressed patients. *World J Biol Psychiatry* 17, 1-9
 125. Yuen TG, Agnew WF, Bullara LA, Jacques S, McCreery D (1981): Histological evaluation of neural damage from electrical stimulation: Considerations for the selection of parameters for clinical application. *Neurosurgery* 9(3), 292-9

Danksagung

Ich bedanke mich besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Nitsche für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Anleitung zur Durchführung der Untersuchungen sowie die vielfältigen Hinweise und die ausdauernde Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Des Weiteren gilt mein Dank Frau Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Janka Koschack für die Entwicklung der ERTS© Software sowie für die hilfsbereite Beantwortung aller Fragen.

Nicht zuletzt danke ich meinen Probanden für die Teilnahme an dieser Untersuchung.

Lebenslauf

Ich wurde am 4. August 1981 in Erfurt als erstes Kind von Christa Pohlers, Lehrerin, und Matthias Pohlers, Arzt, geboren. Meine Schwester Friederike wurde 1987 geboren.

Nach dem Besuch der POS 55 bzw. der Grundschule 3 in Erfurt von 1988 bis 1992 und anschließend des Heinrich-Mann-Gymnasiums in Erfurt schloss ich meine Schulzeit am 21. Juni 2000 mit dem Abitur ab. Im Anschluss begann ich eine Berufsausbildung zur Arzthelferin in einer Kinderarztpraxis, konnte jedoch am 1. April 2001 das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen aufnehmen. Nach meinem Praktischen Jahr, welches ich zu je einem Tertial in Durban, Südafrika, Lüneburg und Basel, Schweiz, ableistete, legte ich am 20. November 2007 an der Universität Göttingen das Staatsexamen ab. Trotz meines großen Interesses am Fach Neurologie habe ich mich nach dem Praktischen Jahr mit dem Wahlfach Anästhesie für eine Weiterbildung in der Anästhesiologie entschieden und bin seit dem 1. Januar 2008 als Assistenzärztin in der Abteilung Anästhesie und Intensivmedizin an den HELIOS Kliniken Schwerin tätig.