

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

**Vergleichende Untersuchung der Effekte schwacher transkranieller
Gleichstromstimulation in Abhängigkeit von der Händigkeit der Probanden**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

Sebastian Schade

aus

Leipzig

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter/in: Prof. Dr. rer. nat. A. Antal

II. Berichterstatter/in: PD Dr. med. Dr. rer. nat. T. U. Manzke

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.09.2014

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	1
1.1.1	Überblick mit historischen Aspekten	1
1.1.2	Physikalische und neurophysiologische Grundlagen.....	2
1.1.3	Wirkmechanismus der Stimulation	5
1.1.4	Wissenschaftlicher Einsatz.....	7
1.1.5	Klinische Anwendungen	8
1.1.6	Sicherheit und Nebenwirkungen	9
1.2	Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	12
1.2.1	Überblick mit historischen Aspekten	12
1.2.2	Physikalische und neurophysiologische Grundlagen.....	13
1.2.3	Wissenschaftlicher Einsatz.....	17
1.2.4	Sicherheit und Nebenwirkungen	18
1.3	Handpräferenz	20
1.3.1	Demographie	20
1.3.2	Theorien und Erklärungsmodelle	21
1.3.3	Weitere Lateralisierungsprozesse.....	26
1.3.4	Erhebungsverfahren	28
2	ZIELSTELLUNG.....	31
3	METHODIK.....	32
3.1	Studiendesign	32

3.2	Probandengruppe	33
3.2.1	Probandeneinschluss	33
3.2.2	Ausschlusskriterien	33
3.2.3	Aufklärung	34
3.2.4	Bestimmung der Handpräferenz.....	35
3.3	Experimentelle Vorgehensweise	36
3.3.1	Positionierung der Magnetspule.....	36
3.3.2	Bestimmung der Ausgangsparameter.....	37
3.3.3	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	37
3.3.4	Messprotokoll.....	38
3.3.5	Auswertung der Messergebnisse	39
3.4	Statistische Auswertung	40
4	ERGEBNISSE.....	42
4.1	Probandengruppe.....	42
4.2	Studienverlauf	43
4.3	Ergebnisse der Ausgangsparameter.....	44
4.4	Ergebnisse der Zielgrößen.....	46
5	DISKUSSION	49
5.1	Kritische Bewertung der Methodik	49
5.2	Diskussion der motorischen Schwellenwerte.....	51
5.3	Diskussion der Zielgrößen.....	53
5.3.1	Diskussion der Zielgrößen anhand der aktuellen Studienlage	53

5.3.2	Diskussion im erweiterten Kontext der Studienlage zu komplex-motorischen kortikalen Prozessen.....	56
5.3.3	Diskussion im erweiterten Kontext der Studienlage zu non-motorischen kortikalen Prozessen.....	59
5.4	Klinische Relevanz.....	62
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	64
7	ANHANG.....	66
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	70

A	Ampere
AMT	active motor threshold
ANOVA	analysis of variance
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
EEG	Elektroenzephalografie
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EMG	Elektromyografie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Hz	Hertz
IHI	inter-hemisphärische Inhibition
LTD	long-term depression (= Langzeit-Depression)
LTP	long-term potentiation (= Langzeit-Potenzierung)
M.	Musculus
M1	primär-motorische Rinde / Motorischer Kortex
MEP	motorisch evozierte Potentiale
min	Minute
MRI/MRT	magnetic resonance imaging / Magnetresonanztomografie
NaCl	Natriumchlorid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
RMT	resting motor threshold
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation

s	Sekunde
SD	standard deviation (= Standardabweichung)
SP	silent period
tDCS	transcranial direct-current stimulation (= transkranielle Gleichstromstimulation)
TES	transcranial electrical stimulation (= transkranielle elektrische Stimulation)
TMS	transcranial magnetic stimulation (= transkranielle Magnetstimulation)
UK	United Kingdom
V	Volt
ZNS	Zentralnervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

1.1.1 Überblick mit historischen Aspekten

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist eine nicht-invasive, einfach anwendbare und schmerzfreie Methode zur Stimulation des Gehirns von wachen Probanden und Patienten. Der Umgang mit elektrischem Strom im neurophysiologisch-medizinischen Alltag ist schon seit langem bekannt. So sind erste Versuche mit Zitterrochen¹ zur Behandlung von Kopfschmerzen bereits aus vorchristlichen Zeiten überliefert (Magis et al. 2012). Große wissenschaftliche Aufmerksamkeit erregte allerdings erst die intensive Debatte zweier bedeutender italienischer Wissenschaftler im ausgehenden 18. Jahrhundert. Luigi Galvani gelang es in Bologna, Kontraktionen an Froschschenkeln zwischen zwei Metallen auszulösen. Er postulierte daraufhin eine tierische Elektrizität („*elettricità animale*“), die jedem Organismus innewohne. Alessandro Volta negierte diese -von ihm als Galvanismus bezeichnete- Theorie und verfocht die Annahme, dass es sich hier um eine Irritation von außen handele („*elettricità estrinseca*“), welche durch die zwei unterschiedlichen Metalle ausgelöst werde. Diese Hypothese war der Ausgang seiner intensiven Forschung auf dem Gebiet der Elektrizität und mündete letztendlich in der Entdeckung der Batterie (Pera 1986). Galvanis Neffe Giovanni Aldini publizierte daraufhin wohl erstmalig Beschreibungen elektrischer Stimulation des menschlichen Hirns (Priori 2003, Zago et al. 2008). Dennoch scheiterte die weitere Forschung zumeist an technischen Unzulänglichkeiten. So gelang es dem großen Neuroanatomen Luigi Rolando nicht, das Kleinhirn derartig zu stimulieren, dass er seine Theorien über einen Zusammenhang zwischen Hirnstruktur und motorischer Funktion hiermit hätte beweisen können (Caputi et al. 1995, Sammet 2007). Und auch Fritsch & Hitzig haben wohl 1870 einen Nystagmus aufgrund einer Stimulation der Vestibularis-

¹ Der Zitterrochen (bzw. Torpedorochen wie *Torpedo marmorata*), welcher elektrische Stromstöße verursachen kann, wurde von dem Arzt Scribonius Largus zur Behandlung von Kopfschmerzen des römischen Kaisers Claudius eingesetzt (Magis et al. 2012).

nerven und nicht – wie zunächst angenommen – des Hirnstamms provoziert. Trotzdem wird ihnen die erstmalige Gleichstromstimulation am Menschen zugeschrieben (Hess 2007).

Weitere Untersuchungen erfolgten zunächst vorrangig am offenen Gehirn im Rahmen neurochirurgischer Operationen. Transkraniell applizierte Reizmethoden erwiesen sich immer wieder aufgrund großer Schmerzhaftigkeit nicht als praktikabel und blieben somit vorerst Tierversuchen vorbehalten (u.a. Patton & Amassian 1954). Pionierarbeit leisteten dann Merton und Morton (1980), indem sie erstmalig mit kurzpulsigen Hochvoltstimulationen durch den intakten Schädel die Ergebnisse der vorangegangenen neurochirurgischen Studien reproduzieren konnten. Zwar war dies aufgrund ausgeprägter Missempfindungen noch nicht für die breite klinische Anwendung umsetzbar, jedoch eröffnete sich ein weites Forschungsfeld zentraler Erregungsleitungsstudien. So führten Priori et al. (1998) Versuche mit schwachem transkraniell applizierten Gleichstrom durch und versuchten Effekte auf den motorischen Kortex exakt zu erfassen, indem sie mittels transkranieller magnetischer Stimulation (TMS) MEP-Potentiale induzierten und ableiteten. Anhand dieser Methodenkombination konnten sie nachweisen, dass auch kleine elektrische Felder den Schädel durchdringen und das Gehirn beeinflussen. Nachdem Nitsche & Paulus (2000) mit gleicher Methodik nachweisen konnten, dass transkraniell applizierter Gleichstrom (tDCS) die zerebrale Erregbarkeit auch beim Menschen² über die Dauer des Stromflusses hinaus modulieren kann, eröffnete sich ein gänzlich neues Feld der nicht-invasiven Hirnstimulation.

1.1.2 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen

Bei der tDCS werden Elektroden auf der Kopfhaut angebracht, über welche ein schwacher, kontinuierlicher Gleichstrom appliziert wird. Dieser durchdringt den Skalp, löst aufgrund der niedrigen Stromstärke -im Gegensatz zur transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) oder zur transkraniellen magnetischen Stimulation (TMS)- jedoch kein Aktionspotential aus, sondern moduliert die zerebrale Erregbarkeit (Nitsche et al. 2008). Bislang am besten untersucht sind hierbei die exzitatorischen und inhibierenden Effekte auf das primär

² In Tierversuchen gab es bereits Hinweise auf Langzeiteffekte der zerebralen Stromstimulation (Bindman et al. 1964)

motorische Handareal (M1) anhand von TMS-Studien. Als grobe Faustregel konnte abgeleitet werden, dass anodaler Strom die Erregbarkeit steigert und kathodaler Strom diese inhibiert (Nitsche & Paulus 2000, Jacobson et al. 2012)³. Dies bestätigend, zeigen auch funktionell bildgebende Studien mittels *blood oxygenation level dependent magnetic resonance imaging* (BOLD-MRI) bzw. mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) gleichermaßen gerichtete Effekte der Veränderungen der kortikalen motorischen Aktivität (Baudewig et al. 2001, Lang et al. 2005) durch die tDCS.

Für die langwirksamen Effekte der tDCS sind die *Position der Elektroden* und die Stimulationsparameter (*Stimulationsdauer*, *Stromdichte* und *Stromflussrichtung*) von entscheidender Bedeutung (Nitsche et al. 2003b).

Hinsichtlich der *Elektrodenposition* zeigten Nitsche & Paulus (2000), dass die optimale Positionierung zur Stimulation des Motorkortex (M1) ein C3-Fp2- bzw. C4-Fp1-Design⁴ ist. D.h., die eine Elektrode befindet sich in Projektion der primär-motorischen Repräsentation der Handmuskulatur auf der Schädeloberfläche und die andere Elektrode auf der Stirn oberhalb der jeweils kontralateralen Orbita (supraorbital). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass ein Mindestabstand der Elektroden voneinander von entscheidender Bedeutung ist. Sind die Elektroden weniger als 5 cm auseinander, so ist der Anteil des Kurzschlussstroms (*shunting effect of the scalp*) über den Skalp größer als jener, der transkranial wirkt (Rush & Driscoll 1968). Allgemein gilt, dass mit größerer Distanz zwischen den Elektroden der kurzgeschlossene Strom abnimmt und die Stromdichte in der Tiefe des Gehirns steigt (Miranda et al. 2006). Dennoch geht man davon aus, dass nur circa 50 % der applizierten Stromdichte nach dem Durchtritt durch die Schädelkalotte tatsächlich auf das Zerebrum wirken (Rush & Driscoll 1968, Ferdjallah et al. 1996, Miranda et al. 2006).

Die *Dauer der Stimulation* beeinflusst vor allem die Dauer der über die Stimulation hinausgehenden Effekte. So konnte gezeigt werden, dass eine Stimulation über 5 Minuten Nacheffekte von wenigen Minuten bewirkt, während bereits eine Stimulation über 13

³ Diese Dichotomie scheint sich für non-motorische kognitive Prozesse nicht zu bestätigen. Während hier anodaler Strom ebenfalls exzitatorisch wirkt, können inhibitorische Effekte des kathodalen Stroms häufig nicht nachgewiesen werden (Jacobson et al. 2012).

⁴ Ein Überblick über weitere Elektroden-Montagen mit Effekten in anderen Hirnregionen findet sich bei Nitsche et al. (2008).

Minuten signifikante Effekte bis 90 Minuten Dauer erbringt (Nitsche & Paulus 2001). Auch in tierexperimentellen Studien zeigte sich nach ausreichend langen Stimulationen (bis 30 Minuten), dass die Nacheffekte auf mehrere Stunden ausgedehnt werden können (Bindman et al. 1962).

Prinzipiell ist das unter der Stimulationselektrode erzeugte elektrische Feld homogen und nimmt mit zunehmender Distanz von der Elektrode exponentiell ab. Diese Idealannahme vorausgesetzt, berechneten Miranda et al. (2006) unter Verwendung einer Stromstärke von 2 mA und Schwammelektroden von 25 cm² am Kopfmodell eine erzeugte *Stromdichte* (Stromstärke/Elektrodenfläche)⁵ von 0,1 A/m² (entspricht einem elektrischen Feld von 0,22 V/m), die auf die relevanten zerebralen Areale wirkt. Jedoch ist zu bedenken, dass derartige Modellrechnungen nur orientierende Werte geben können. Als größte Fehlervariable hierbei erscheint die inhomogene Oberfläche des Schädelknochens, was letztlich kein tatsächlich homogenes elektrisches Feld gewährleistet, sondern fokal deutlich höhere Feldstärken bedingt.⁶

Um eine konstante Stromstärke (bzw. Stromdichte) über die Dauer der Applikation zu gewährleisten, wird die angelegte Spannung (automatisch durch den Stimulator) an die inter- und intraindividuell sehr variablen Haut- und Knochenwiderstände angepasst (Hahn et al. 2013). Diese Anpassung ist kontinuierlich notwendig, da sich die Hautwiderstände im Laufe der Stimulation verändern (Prausnitz 1996). Bei optimaler Elektrodenmontage sowie Verwendung von in Kochsalzlösung getränkten Schwämmen zwischen Elektroden und Haut sind Spannungen von > 20 Volt jedoch nicht notwendig (Hahn et al. 2013).

Ob verschiedene Stromstärken/Stromdichten die kortikale Exzitabilität unterschiedlich modulieren, wurde jüngst in Frage gestellt. Kidgell et al. (2013) zeigten für 0,8 mA, 1,0 mA und 1,2 mA anodalen tDCS keine Unterschiede im Anstieg der (TMS-induzierten) MEP-Amplituden zu keinem Zeitpunkt und auch die intrakortikale Inhibition änderte sich nicht. Andererseits erscheinen die untersuchten Intensitätsunterschiede recht marginal, sodass ein

⁵ Ausführliche mathematische Erläuterungen zu Stromdichte, elektrischer Gesamtladung und elektrischer Ladungsdichte finden sich bei Paulus (2011).

⁶ Eine gute Übersicht über die Fortschritte der meist MR-gestützten Kopfmodelle sowie der Effekte von Knochendefekten u.ä. auf den Stromfluss findet sich bei Bikson et al. (2012).

tatsächlicher Effekt auf die MEP-Größe möglicherweise subtil war und in der Statistik (bei 14 Probanden) verloren ging.

1.1.3 Wirkmechanismus der Stimulation

Man geht davon aus, dass der angelegte Strom die Polarisation von Neuronen verändert. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass der intrazelluläre Kalziumspiegel steigt und der zelluläre cAMP-Spiegel (Noradrenalin-vermittelt) zunimmt (Hattori et al. 1990, Moriwaki 1991, Islam et al. 1995). Somit wird das Ruhepotential der Zellen verschoben und daraus resultierend die Erregbarkeit moduliert⁷. Dabei erscheint die Ausrichtung der Nervenzelle im elektrischen Feld von besonderer Bedeutung (Rahman et al. 2013). Liegt die neuronale Achse parallel zur Stromflussrichtung, so baut sich eine Potentialdifferenz über das gesamte Axon auf, was die genannte Verschiebung des Membranpotentials bewirken kann und somit eine Art intrinsische neuronale Plastizität bedingt. Diese Hypothese wird durch pharmakologische Studien mit Natrium- und Calcium-Kanalblockern (Carbamazepin und Flunarizin) untermauert. So zeigten Liebetanz et al. (2002) anhand des membranstabilisierenden Carbamazepins (Natrium-Kanalblocker), dass zumindest für die Nacheffekte der anodalen Stimulation eine Depolarisation des Membranpotentials essentiell ist. Ebenso wie Carbamazepin verhindert Flunarizin (Calcium-Kanalblocker) sowohl den sofortigen als auch den Langzeiteffekt der anodalen tDCS (Nitsche et al. 2003a). Auf die Wirkung der kathodalen Stimulation zeigten beide Substanzen kaum Auswirkungen. Man geht davon aus, dass bei der kathodalen Stimulation das Ruhepotential hyperpolarisiert wird (Purpura & McMurtry 1965). Da die Natrium- und Kaliumkanäle spannungsabhängig wirken, wären sie in diesem Fall deaktiviert. Somit hätten pharmakologische Kanalblocker keinerlei Auswirkung (Nitsche et al. 2003a).

Die erläuterten Verschiebungen des Membranpotentials erklären jedoch nicht ausreichend die langanhaltenden Effekte auch nach Abschalten des Stromflusses. Hier scheint sekundär (bedingt durch die erhöhte neuronale Spontanentladungsrate während des Stromflusses) die synaptische Übertragung moduliert zu werden. Dies weist Parallelen zu den bekannten

⁷ Als gute Übersicht sei auf Nitsche et al. 2008 verwiesen.

hippokampalen Effekten im Sinne einer Langzeitpotenzierung (LTP=*long term potentiation*) bzw. Langzeitinhibition (LTD=*long term depression*) auf, welche anhand von zellulären (Linden 1994) und tierexperimentellen (Heynen et al. 1996) Studien veranschaulicht werden konnten. Dass die langanhaltenden Nacheffekte der anodalen tDCS diesen Prozessen ähneln, lässt sich an der Rolle von N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren, welche als Kernelement der LTP/LTD gelten (D'Angelo & Rossi 1998), verdeutlichen. Zumindest lassen sich die Nacheffekte pharmakologisch durch einen partiellen NMDA-Rezeptor-Agonisten (D-Cycloserine) deutlich verlängern bzw. durch Antagonisten eliminieren (Liebetanz et al. 2002, Nitsche et al. 2004b). Aber auch andere Transmittersysteme scheinen eine Rolle zu spielen. Dopaminerge Substanzen, so der D2 (und D1)-Rezeptor-Agonist Pergolid oder auch L-Dopa selbst (als pharmakologische Dopamin-Vorstufe), verlängern die Effekte der kathodalen Stimulation (Nitsche et al. 2006, Kuo et al. 2008). Auch für katecholaminerge (e.g. Amphetamine, Propanolol), serotonerge und GABAerge Substanzen konnten teils spezifische Beeinflussungen der Wirksamkeit der tDCS nachgewiesen werden (Nitsche et al. 2004a, Nitsche et al. 2004c, Nitsche et al. 2009b). Die pharmakologischen Studien untermauernd, zeigten Stagg et al. (2009) mittels Magnetresonanzspektroskopie im stimulierten Hirnareal eine lokale Reduktion von GABA nach anodaler (exzitatorischer) Stimulation sowie von Glutamat nach kathodaler (inhibitorischer) Stimulation. Dies bestätigt die Annahme, dass unterschiedliche Neurotransmittersysteme beeinflusst werden und somit für die Nacheffekte der tDCS eine Rolle spielen.⁸

Es ist davon auszugehen, dass die Wirkmechanismen der tDCS nicht nur auf zellulärer Ebene verstanden werden dürfen. Im komplexen Geflecht neuronaler Bahnen und Projektionen sind höchstwahrscheinlich - sei es primär oder sekundär - verschiedene Neuronenpopulationen in auch anderen Hirnarealen beteiligt. Folglich wird ein weiterer Wirkmechanismus der tDCS in der Beeinflussung oberflächlicher, inhibitorischer Neurone auf den M1 gesehen (Nitsche et al. 2005). Kidgell et al. (2013) zeigten unter anodaler tDCS eine deutliche Reduktion der intrakortikalen Inhibition für bis zu 30 Minuten nach der Stimulation. Lang et al. 2004a fanden, dass eine Stimulation der linken Hemisphäre die transkallosale Inhibition ausgehend von der kontralateralen (rechten) Hemisphäre moduliert, die entgegengesetzte Inhibition

⁸ Einen guten Überblick über die bisherige Studienlage zu den verschiedenen Neurotransmittersystemen und ihren Auswirkungen auf die Effekte der tDCS liefern zwei Reviews von Stagg & Nitsche (2011) sowie Medeiros et al. (2012).

(ausgehend von der linken, also stimulierten Hemisphäre) allerdings nicht verändert. Sie postulierten einen Effekt der tDCS nur auf die Interneurone im stimulierten Areal, welche die transkallosale Inhibition „erhalten“ (und weiterleiten), nicht jedoch auf die transkallosalen Bahnen selbst. Eine bildgebende Studie mittels PET zeigte, dass die Effekte der tDCS sich nicht regional nur auf den M1 beschränken (Lang et al. 2005). Hier wurden ebenso erhöhte regionale zerebrale Blutflüsse exemplarisch im primären sensomotorischen Kortex oder in posterioren Regionen nach tDCS des M1 nachgewiesen. Ob diese Daten auch auf funktionelle Effekte projiziert werden können, ist nicht endgültig geklärt, zumal Lang et al. (2004a) fanden, dass die TMS-induzierten MEPs sich nur von der stimulierten -und nicht von der kontralateralen- Hemisphäre änderten⁹.

Dass auch die Exzitabilität spinaler Neurone (möglicherweise sekundär) verändert wird, erscheint nach derzeitiger Datenlage unwahrscheinlich, vor allem weil Studien keinen Effekt der tDCS auf H-Reflexe oder elektrisch-induzierte MEPs (TES) nachweisen konnten (Nitsche et al. 2003c).

Zusammengefasst finden sich nach tDCS sowohl kurzfristige Effekte als auch langandauernde Nacheffekte. Dabei erscheinen verschiedenen Mechanismen eine Rolle zu spielen. Hierzu zählen lokale Verschiebungen von Ionen-Konzentrationen, Veränderungen von Transmembranproteinen und somit der Membranstruktur, Modulation der synaptischen Exzitabilität (in Abhängigkeit von der NMDA-Rezeptor-Aktivität) sowie unterschiedlich selektive Aktivierung von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen auch in anderen Hirnregionen außerhalb des M1.

1.1.4 Wissenschaftlicher Einsatz

Nicht nur für den motorischen Kortex konnte eine modulatorische Wirksamkeit der tDCS nachgewiesen werden. Im Rahmen der breiten fundamentalen Forschung der vergangenen Jahre wurden u.a. auch Effekte auf den visuellen Kortex¹⁰, auf Kognition (Demirtas-Tatlidede

⁹ Eine weitere Diskussion zu den Ergebnissen von Lang et al. (2004) erfolgt im Kapitel 5.3 (S. 57).

¹⁰ Für eine ausführliche Übersicht sei auf Antal et al. (2011) verwiesen.

et al. 2013), auf Verhalten (Vallar & Bolognini 2011), auf Lernprozesse (Antal et al. 2004, Nitsche et al. 2003e, Tanaka et al. 2011) sowie auf somatosensorische Areale (Been et al. 2007) nachgewiesen.

Ein weiterer Schwerpunkt der derzeitigen Forschung liegt auf Möglichkeiten, die bisherigen passageren Effekte zu prolongieren. Eine Option ist hierbei die Kombination mit anderen Stimulationsverfahren wie der repetitiven TMS (rTMS). Erste Studienergebnisse erscheinen hier erfolgsversprechend (Lang et al. 2004b, Siebner et al. 2004). Andere Ansätze wären die Kombination mit pharmakologischen Substanzen, die die Nacheffekte der tDCS modulieren, wie es bereits im Kapitel 1.1.2 beschrieben wurde.

1.1.5 Klinische Anwendungen

Besondere Aufmerksamkeit erfährt die Methodik der tDCS derzeit als Anwendung in klinischen Studien vor allem bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Zum Beispiel zeigte eine kürzlich publizierte Metaanalyse vielversprechende Effekte auf dem Gebiet der Rehabilitation nach Schlaganfällen (Bastani & Jaberzadeh 2012). So wird nach zerebralen Insulten die kortikale motorische Exzitabilität mittels tDCS gesteigert und ein positiver Effekt auf die Verbesserung der motorischen Funktion durch rehabilitative Verfahren konnte nachgewiesen werden (Hummel et al. 2005, Bolognini et al. 2009, Bolognini et al. 2011). Ebenso zeigten sich in ersten kleinen Fallstudien vielversprechende Effekte auf die Rehabilitation von Aphasien nach Schlaganfall (Hamilton et al. 2011, Schlaug et al. 2011). Man geht davon aus, dass die Modulation der kortikalen Exzitabilität durch tDCS neue synaptische Plastizität induziert, eine Imbalance der interhemisphärischen Inhibition (IHI) reduziert sowie eine Umstrukturierung der funktionellen Repräsentation von zerebralen ischämischen Läsionen fördert (Nowak et al. 2009). Ähnliche erste positive Erkenntnisse wurden in der Rehabilitation nach traumatischen zerebralen Läsionen gesammelt (Villamar et al. 2012).

Das gesamte Forschungsgebiet der klinischen Anwendung der tDCS steckt allerdings noch immer in den Kinderschuhen und legt das Augenmerk auf die Optimierung der Protokolle im Zusammenspiel von rehabilitativen Maßnahmen und transkranieller Hirnstimulation sowie in Kombination mit weiteren additiven Verfahren wie der peripheren Nervenstimulation (Celnik

et al. 2009). Für die Akutphase nach ischämischen Schlaganfällen hingegen konnte kürzlich keine relevante Beschleunigung der Rehabilitation nachgewiesen werden (Rossi C et al. 2013), hier sind ebenso weitere Protokolloptimierungen vonnöten.

Auch auf dem Gebiet neurodegenerativer Erkrankungen werden erste Erfahrungen gesammelt. So konnte eine Besserung der motorischen Funktion bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom nachgewiesen werden (Fregni et al. 2006b), weitere Studien zu Parkinson und Dystonie liefern erste Wirksamkeitshinweise (Wu et al. 2008). Ebenso gibt der Einsatz der tDCS bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ Hoffnung auf mögliche positive Effekte hinsichtlich der kognitiven Funktionen (Boggio et al. 2011, Freitas et al. 2011).

Die Anzahl klinischer Studien ist groß und nahm in den vergangenen 10 Jahren rasant zu. Exemplarisch konnten auf dem Gebiet chronischer Schmerzen und Migräne erste Ergebnisse publiziert werden, wenngleich die Effektivität aufgrund der geringen Datenmenge umstritten ist (Fregni & Pascual-Leone 2007, Antal et al. 2010 & 2011, O'Connell et al. 2011, Magis et al. 2012, Mylius et al. 2012). Pilotstudien (u.a. die Stimulation der linken temporoparietalen Hirnregion durch Fregni et al. (2006c) mit anodaler tDCS) zeigten zumindest eine transiente Reduktion des Tinnitus (Plewnia 2011, Song et al. 2012). Bei den meisten klinischen Studien handelt es sich jedoch bisher nur um Pilotprojekte mit kleinen Fallzahlen, deren Ergebnisse noch nicht reproduziert bestätigt sind. Selbiges gilt für eine breite Anwendung auf dem Gebiet psychiatrischer Erkrankungen wie der Depression (Fregni et al. 2006a, Nitsche et al. 2009a, Brunoni et al. 2010, Kalu et al. 2012, Demirtas-Tatlidede et al. 2013) oder Abhängigkeits-erkrankungen (Feil & Zangen 2010).

1.1.6 Sicherheit und Nebenwirkungen

Mit einer Erfahrung von mittlerweile mehreren Tausend Probanden in Laboratorien weltweit gilt die tDCS als eine sichere und nebenwirkungsarme Methode (Nitsche et al. 2008). Gleichwohl sollten einige Vorkehrungen und Richtlinien beachtet werden, um auch zukünftig schwere Nebenwirkungen zu verhindern. Die wichtigsten sicherheitsrelevanten Parameter sind dabei die Stromdichte und die Applikationsdauer (Nitsche et al. 2003d).

Tierexperimentell gilt eine Stromdichte unter 25 mA/cm^2 als unbedenklich hinsichtlich möglicher Schädigungen des zerebralen Gewebes (McCreery et al. 1990). Die bisher maximal applizierte Stromdichte im Rahmen von humanen Studien betrug $0,0666 \text{ mA/cm}^2$, also circa ein Tausendstel des gesetzten Sicherheitswerts (Bastani & Jaberzadeh 2012). Jedoch sollten die Stimulationselektroden nicht über Defekten oder Foramen des Schädelknochens angebracht werden, da hier ggf. deutlich höhere fokale Stromdichten erreicht werden können (Rush & Driscoll 1968), die möglicherweise diese Sicherheitsparameter übersteigen (Nitsche et al. 2003b). Selbiges gilt für zerebrale Läsionen, wie bei Patienten nach ischämischem zerebralen Insult, da auch hier, nach einem Modell von Wagner et al. (2007) lokal erhöhte Stromdichten resultieren könnten.

Die Gefahr der Schädigung neuronalen Gewebes durch die elektrische Stimulation mit unterschiedlichen Stromstärken wurde in den vergangenen 30 Jahren intensiv untersucht. Tierexperimentell licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zugrunde gelegt, ergeben sich für die bisher verwendeten Stimulationsparameter am Menschen keine Hinweise auf die Gefahr neuronaler Schäden (Agnew & McCreery 1987, Nitsche et al. 2003d). Gewebsschädigungen konnten mit epikraniellen Elektroden in Ratten erst in 100fach höheren Ladungsdichten als beim Menschen (Liebetanz et al. 2009) nachgewiesen werden. Eine Meta-Analyse von Tierexperimenten mit tDCS bestätigte den sicheren Charakter dieser Anwendung. Keine Studie verzeichnete Verbrennungen oder Hautläsionen. Mit einer Ausnahme (ein Tier in einer Studie von Wachter et al. 2011) konnte in den durchgeführten lichtmikroskopischen Untersuchungen *postmortem* kein Hinweis auf Hirnschädigungen -bei deutlich höheren Stromdichten als beim Menschen- gefunden werden (Brunoni et al. 2011b). Auch Hinweise auf eine pro-convulsive Wirkung fanden sich in Tiermodellen nicht, es zeigte sich gar, dass die kathodale tDCS anti-epileptisch wirkt (Liebetanz et al. 2006).

Sicherheitsstudien am Menschen konnten keinen messbaren Anstieg der neuronenspezifischen Enolase (Nitsche & Paulus 2001; Nitsche et al. 2003c) als Marker neuronaler Gewebsschädigung nachweisen. Zerebrale Ödeme, Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke oder strukturelle Veränderungen fanden sich in MRT-Studien nicht (Nitsche et al. 2004d). Eine Studie von Iyer et al. (2005) konnte keine negativen neurophysiologischen Effekte oder abnorme EEG-Befunde einer Frontallappenstimulation mit bis zu 2 mA tDCS nachweisen. Fregni et al. (2006a) bestätigten dies für wiederholte Sitzungen mit 1 mA tDCS.

Die theoretische Überlegung negativer Auswirkungen von metallischen Ionen der Elektroden erscheinen aufgrund des deutlichen Abstandes zum Hirngewebe bei intakter Hautbarriere irrelevant. Eine Interaktion mit der Haut selbst wird bei Anwendung von in Kochsalzlösung getränkten Schwämmen als zu vernachlässigend angesehen (Nitsche et al. 2003d). Eine relevante Temperaturerhöhung unter den Elektroden mit Hautschädigungen konnte mit den bisherigen Stimulationsparametern nicht nachgewiesen werden (Nitsche et al. 2003b) und trat selbst unter 20 Minuten einer 2 mA-Stimulation in einem 7-Tesla-MRT-Gerät nicht auf (Stagg et al. 2009).

Abgesehen von leichten Kopfschmerzen und gelegentlichem Juckreiz unter den Elektroden, gilt die tDCS als nebenwirkungsarm (Poreisz et al. 2007, Brunoni et al. 2011a). In der Literatur findet sich bis dato nur ein Bericht von schweren extradermalen Nebenwirkungen (Brunoni et al. 2011a). Dabei handelt es sich um einen Fall mit respiratorischer Insuffizienz.¹¹ Da hier der Hirnstamm stimuliert, also möglicherweise das respiratorische Zentrum der *Formatio reticularis* beeinflusst wurde, sollten derartige Elektrodenpositionen mit Stromfluss über den Hirnstamm aus Sicherheitsgründen vermieden werden.

Eine sowohl ethische als auch nebenwirkungsrelevante Fragestellung ergibt sich zudem aus der Eventualität der Beeinflussung menschlichen Verhaltens und menschlicher Entscheidungsfindung. So konnte bereits gezeigt werden, dass je nach Stimulationsparametern Probanden in Entscheidungstest häufiger riskante bzw. häufiger risikoarme Alternativen wählten (Fecteau et al. 2007). Die - zugegebenermaßen aktuell noch rein spekulative - Anwendung der Hirnstimulationsverfahren als moderne „Lügendetektoren“ oder als „Steuerungsmittel“ für menschliches Verhalten bedürfen in der weiteren Entwicklung stets kritischer ethischer und juristischer Evaluation (Luber et al. 2009).

¹¹ Die Probandin war Teil einer psychiatrischen Studie von Lippold & Redfearn (1964), die Symptome sind bei Redfearn et al. (1964) bzw. Nitsche et al. (2008) beschrieben.

1.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.2.1 Überblick mit historischen Aspekten

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nicht-invasive, einfach anwendbare und schmerzfreie Methode zur Stimulation von Hirnarealen an wachen Patienten. Auf Grundlage des physikalischen Prinzips der magnetischen Induktion kann mittels eines Magnetfeldes ein Impuls zur intrakraniellen Erregungsstimulation erzeugt werden, ohne dabei die Schädelkalotte eröffnen zu müssen. Erstmals 1985 gelang es Barker et al. eine entsprechende Apparatur zu konstruieren und unwillkürliche Bewegungen per Magnetstimulation zu evozieren; zuvor hatten D'Arsonval 1896 und Thompson 1910 unter deutlich schlechteren technischen Voraussetzungen „lediglich“ unwillkürliche Lichteindrücke, sog. Phosphene, mittels Magnetstimulation auslösen können (Hasey 1999). Vor allem die geringe Aktivierung von Nozizeptoren erwies sich in der Folge als entscheidender Vorteil gegenüber der bisherigen, äußerst schmerzhaften, elektrischen Hirnstimulation (Patton & Amassian 1954; Merten & Morton 1980). Der weitere Fortschritt erfolgte rasant. 1988 konstruierten Ueno et al. die erste fokale Magnetspule und Rösler et al. entwickelten ein Jahr später die heute vor allem gebräuchliche achtförmige Doppelspule (*figure-of-eight coil*). Mittlerweile gehört die TMS zum Alltag in der Neurologie und Klinischen Neurophysiologie. In der klinischen Routine ist die TMS eine supportive Untersuchungsmethode in der differentialdiagnostischen Abklärung u.a. von demyelinisierenden Erkrankungen und Motoneuronaffektionen (Rösler 2001). Im wissenschaftlichen Alltag findet die TMS vor allem unter drei verschiedenen Aspekten Anwendung (Siebner & Rothwell 2003). Einerseits können Aussagen über kortikale Repräsentationen von zerebralen Funktionen und deren Veränderungen in den einzelnen Hirnregionen getroffen werden, bspw. kann die kortikale Repräsentation eines bestimmten Zielmuskels bestimmt werden (*motor mapping*). Andererseits kann die funktionelle Relevanz von Hirnregionen hinsichtlich zerebraler Prozesse evaluiert werden, u.a. indem durch einen Magnetstoß eine kurze -räumlich und zeitlich begrenzte- Störung der kortikalen Funktion verursacht wird, was man auch als *virtual lesions*¹² bezeichnet (Pascual-Leone et al. 1999).

¹² Exemplarisch kann mit optimalen Parametern eine Stimulation des Broca-Areals zum passageren Spracharrest führen, um die hemisphärische Lateralität der Sprache zu bestimmen (Epstein et al. 1996).

Als Drittes versucht man über die rTMS auch die Plastizität des Gehirns zu beeinflussen (Di Lazzaro et al. 2005, Bestmann 2008).

1.2.2 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen

Das Ziel der TMS ist eine von außen bewirkte Depolarisation kortikaler Nervenzellen, welche mittels Reizweiterleitung über die neuronalen Leitstrukturen eine periphere Antwort im Erfolgsorgan bewirken kann. So führt exemplarisch die Depolarisation von Nervenzellen des motorischen Kortex zu (unwillkürlichen) Muskelkontraktionen im jeweils repräsentierten Muskel. Der grundlegende physikalische Mechanismus zur neuronalen Depolarisation liegt dabei im Aufbau eines transienten elektrischen Feldes. Im Gegensatz zur elektrischen Stimulation erfolgt dies allerdings nicht unmittelbar über Stimulationselektroden, sondern über den „Umweg“ der elektromagnetischen Induktion. Mittels einer Magnetspule wird über dem Schädel ein passageres Magnetfeld aufgebaut, welches das biologische Gewebe ohne nennenswerte Abschwächung durchdringt (Rothwell 1997). Vorteilhaft ist hierbei, dass die Spule lediglich tangential zum Schädel ausgerichtet sein, der Kopf allerdings nicht unbedingt berührt werden muss. Man vermeidet somit die Erzeugung hoher, schmerzhafter Stromdichten über der Haut, welche für die direkte elektrische Stimulation ein limitierendes Kriterium darstellen.

Nach dem *Farraday'schen Prinzip* induziert ein sich zeitlich veränderndes magnetisches Feld eine Spannung. Dies wird bei der TMS insofern praktisch umgesetzt, als dass von der Spule nur ein passageres Magnetfeld („Magnetstoß“) aufgebaut wird. Der Auf- und Abbau dieses magnetischen Feldes bildet dabei die zeitliche Komponente (Terao & Ugawa 2002).

Je nach Firma kommen verschiedene Handgeräte zum Einsatz. Allen gemeinsam ist, dass durch einen elektrischen Leiter ein passagerer Strom fließt und somit ein magnetisches Feld aufgebaut wird. Der Leiter wird mehrfach gewunden (Spule), um die magnetische Feldstärke zu erhöhen. Die technisch älteste Spule ist die sog. Rundspule. In einer kreisförmigen Anordnung wird der elektrische Leiter spiralförmig aufgewunden. Das resultierende magnetische Feld hat sein Maximum entsprechend im Zentrum und unterhalb der Spule. Das induzierte elektrische Feld hat sein Maximum in der Peripherie. Auch wenn die Tiefenreichweite recht hoch ist, so bleibt das Stimulationsareal topographisch recht unpräzise (Cohen et

al. 1990). Doppelspulen in achtförmiger Anordnung (sog. *figure-of-eight-coils*) können diesen Nachteil ausgleichen. Hier befindet sich das Maximum des induzierten elektrischen Feldes genau zwischen den beiden nebeneinanderliegenden Spulen und gewährt ein höheres Maß an Fokalität (Hallet 2000)¹³. Durch weitere konstruktionstechnische Tricks, wie die Abwinklung der beiden Spulen zueinander, werden noch präzisere Stimulationsareale oder bessere Stimulationstiefen erzielt (Terao & Ugawa 2002).

Der Wirkmechanismus der TMS ist jedoch unweigerlich nicht nur mit physikalischen Grundgesetzen erklärbar. Das menschliche Gehirn in seinen strukturellen Feinheiten der Makroanatomie bis hin zur Histologie bedingt weitgehende Probleme der Übertragung von Modellvorstellungen auf den Menschen. Trotzdem helfen diese Modelle, die Grundprinzipien der beteiligten Mechanismen zu verstehen. So ergibt sich aus solchen theoretischen Berechnungen für ein elektrisch homogenes Material, dass die o.g. maximale evozierte elektrische Feldstärke einer *figure-of-eight*-Spule in deren Zentrum lokalisiert ist (Cohen et al. 1990). Ein dreischichtiges Modell (Haut, Schädelknochen, Kortex) von Roth et al. (1991) berechnete dabei einen Abfall des induzierten elektrischen Feldes auf 75 % je 10 mm. Abseits der Modellvorstellung haben in der Praxis jedoch unterschiedliche Faktoren eine wesentliche Auswirkung auf die induzierte Feldstärke. So zeigten weitere Studien (abermals am Modell) eine Abhängigkeit des induzierten elektrischen Feldes von der Geometrie der Gyri sowie der jeweiligen Stärke des darüber liegenden Liquor cerebrospinalis, wobei die größte elektrische Feldstärke an der Grenze zwischen grauer Substanz und Liquor angenommen wird (Bijsterbosch et al. 2012).

Auch die Frage, welche neuronalen Strukturen durch die magnetisch induzierten Stromflüsse aktiviert oder deaktiviert werden, ist alles andere als trivial. Ein „Magnetstoß“ (*single pulse*) dauert circa 10^{-5} Sekunden und baut eine magnetische Feldstärke von bis zu 2 Tesla auf. Ein zylindrisches Volumen von circa 1 cm Durchmesser und einer Tiefe von 2 cm wird dabei stimuliert (Rothwell 1997). Histologisch betrachtet, befinden sich in diesem Bereich verschiedene neuronale Strukturen, welche beeinflusst werden könnten. Da die höchste Dichte an Ionenkanälen im Bereich der Axone von Nervenzellen lokalisiert ist, besteht hier

¹³ Der im Rahmen dieser Studie verwendete MagStim 200+ ist mit einer *figure-of-eight*-Spule versehen und baut ein magnetisches Feld binnen 150 μ s auf, welches in der nächsten Millisekunde wieder auf null reduziert wird (Rothwell 1997).

die größte Wahrscheinlichkeit einer Aktivierung (Huerta & Volpe 2009). Diese Axone können sowohl zu exzitatorischen als auch zu inhibitorischen Nervenzellen gehören. Im Allgemeinen haben inhibitorische Interneurone den niedrigsten Schwellenwert, gefolgt von exzitatorischen Interneuronen und schließlich den Pyramidenzellen (Cheeran et al. 2010). Die größte Wahrscheinlichkeit einer Aktivierung besteht für Nervenfasern, die parallel zum Zentrum der *figure-of-eight*-Spule orientiert sind und deren Durchmesser min. 20 μm beträgt (Basser & Roth 1991, Roth & Basser 1990). Dabei sind vor allem „Kurven“ in den Nervenfasern von Bedeutung. Die höchste Aktivierung erfährt eine um 90° gebogene Nervenfasern (Amassian & Maccabee 2006). Somit werden wahrscheinlich durch einen magnetischen Impuls vor allem Interneurone aktiviert, da deren Dendrite parallel zu Hauptachse des Gyrus präzentralis angeordnet sind (Weber & Eisen 2002), gefolgt von thalamo-kortikalen und kortiko-kortikalen Axonen (Huerta & Volpe 2009). Diese zusammen generieren letztendlich ein Summenaktionspotential der Pyramidenzellen. Elektrophysiologische Messungen bestätigen diese Hypothese. Leitet man elektrisch evozierte Potentiale (TES) epidural im Bereich der Halswirbelsäule ab, so misst man sog. D- and I-waves (Patton & Amassian 1954). Erstere repräsentieren die Entladung der Pyramidenbahnzellen (Ališauskienė et al. 2005), letztere sind Populationen von Interneuronen zuzuschreiben (Cheeran et al. 2010). Die I-waves treten in einem Abstand von circa 1,5 ms auf (Day et al. 1989), was wahrscheinlich der Zeitspanne der synaptischen Übertragung entspricht (Reis et al. 2008). Bei der Routine-TMS-Untersuchung (leicht über dem Schwellenwert) treten Wellen mit einer Latenz auf, die mit den I-waves vergleichbar sind. Somit ist naheliegend, dass zuerst Interneurone stimuliert werden, die wiederum ein Aktionspotential der Pyramidenzellen auslösen. Erst unter sehr hohen magnetischen Stimulationsintensitäten treten zusätzliche Wellen mit kürzerer Latenz auf, welche den D-waves entsprechen könnten, also direkt von den Pyramidenzellen entsandt werden (Di Lazzaro et al. 2004, 2008).

Im Folgenden sollen noch jene neurophysiologischen Größen erläutert werden, die für die vorliegende Arbeit von Relevanz sind. Die dabei angegebenen Definitionen fanden im Rahmen der hier zugrunde liegenden Studie Anwendung.

Motor evoked potentials (MEP, motorisch evozierte Potentiale)

Stimuliert man transkraniell den primär-motorischen Kortex mit einem überschwelligem Magnetstoß, so löst dies eine Muskelantwort im jeweils repräsentierten Muskel aus. Diese peripher über Oberflächen- oder Nadelelektroden gemessene elektromyografische Antwort wird motorisch evoziertes Potential (*motor evoked potential*, MEP) genannt.

Silent period (SP)

Wird der Zielmuskel durch den Probanden willkürlich dauerhaft kontrahiert, so zeigt die elektromyografische Ableitung direkt nach einem transkraniellen Magnetstimulus eine Suppression der muskulären Aktivität (Curra et al. 2002). Dieses Phänomen wird als *silent period* bezeichnet (Ališauskienė et al. 2005). Der frühe Anteil der SP wird dabei spinalen Mechanismen zugeschrieben, der spätere Anteil wird auf kortikale Interneurone zurückgeführt (Fuhr et al. 1991, Tergau et al. 1999).

Motor threshold (motorischer Schwellenwert)

Da die Stimulationsintensität, welche zur Generierung einer Muskelantwort gebraucht wird, von Person zu Person bzw. Hirnregion zu Hirnregion variiert (Stewart et al. 2001), werden zur Standardisierung Schwellenwerte bestimmt. Dabei definiert sich der passive motorische Schwellenwert (*resting motor threshold*, RMT) als die niedrigste Intensität, die man braucht, um MEPs des ruhenden Muskels mit einer Amplitude von min. 50 μV zu generieren, welche sich in mindestens fünf aufeinanderfolgenden Stimuli als konstant erweisen (Rossini et al. 1994). Jene niedrigste Intensität, die in einem isotonisch angespannten Muskel in fünf aufeinanderfolgenden Stimuli die elektromyografisch gemessene motorische Aktivität für mindestens 5 ms unterdrückt (sog. *silent period*, SP), wird als aktive motorische Schwelle (*active motor threshold*, AMT) bezeichnet (Matsunaga et al. 1998). Die Intensitäten werden dabei in Prozent der maximalen Stimulatorleistung angegeben. Ist die motorische Schwelle niedrig, so spricht dies für eine hohe Exzitabilität des M1. Pharmakologische Studien zeigen, dass der MT durch Inhibitoren von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen gesteigert werden kann. Dahingegen haben GABAerge oder dopaminerge Medikamente keinen Einfluss

(Ziemann et al. 1996). Die in dieser Studie angewandte tDCS hat keinen relevanten Einfluss auf die MT (Nitsche et al. 2005).

Central motor conduction time (CMCT, zentrale motorische Leitungszeit)

Die Zeit vom M1 hin zum spinalen alpha-Motoneuron wird als *central motor conduction time* (CMCT) bezeichnet. Sie ergibt sich aus der Differenz der gesamten Leitungszeit (Zeit vom kortikalen Stimulus bis hin zur muskulären Antwort) und der peripheren Leitungszeit (durch Stimulation auf Höhe der Spinalwurzeln oder durch Bestimmung von F-Wellen (Curra et al. 2002)). Die CMCT ist u.a. bei Demyelinisierungsprozessen der zentralen motorischen Leitungsbahnen verlängert (Curra et al. 2002).

1.2.3 Wissenschaftlicher Einsatz

In den vergangenen Jahren sind neue Stimulations-Protokolle entwickelt worden. So erfolgt nicht mehr nur ein Magnetstoß (*single-pulse*) sondern Paare von Magnetstößen in unterschiedlichen Intervallen (*paired-pulse*) oder gar ganze Serien (repetitiv, rTMS) werden appliziert (Chen 2000). Darüber hinaus werden derzeit die Effekte von kurzen hochfrequenten Serien von Magnetstößen (sog. *Theta-burst-Protokolle*) untersucht (Pascual-Leone et al. 1994, Huang et al. 2005). Die rTMS scheint plastizitätsartige Veränderungen der kortikalen Funktion hervorzurufen (Di Lazzaro et al. 2005, Bestmann 2008). So wurde für die hochfrequente rTMS (>5 Hz) eine gesteigerte kortikale Exzitabilität beschrieben (Pascual-Leone et al. 1994).

Mehr und mehr wird die TMS auch in Kombination mit anderen Verfahren verwendet um Nachteilen der Untersuchungsform entgegenzuwirken (Walsh & Cowey 2000). Eine hohe zeitliche Auflösung kann bei simultaner elektroenzephalografischer Ableitung erreicht werden, während die Kombination mit der fMRT (und zu einem gewissen Ausmaß auch dem PET) eine hohe örtliche Auflösung gewährleistet (Ziemann 2011).

Einen besonderen Schwerpunkt erlebte in den letzten Jahren der wissenschaftliche Einsatz zur Untersuchung von pharmakophysiologischen Wirkmechanismen der TMS (Ziemann 2004).

So konnte gezeigt werden, dass die MT wesentlich von spannungsabhängigen Natriumkanälen abhängt und somit exemplarisch durch Carbamazepin (Natriumkanal-Blocker) beeinflusst wird (Paulus et al. 2008; Ziemann 2011). Umgekehrt können in pharmakologischen Studien akute Effekte von zentral wirksamen Substanzen auf die zerebrale Exzitabilität durch die TMS (dann im Sinne eines Biomarkers) gemessen werden (Ziemann 2004).

Vor allem die Stimulationsprotokolle mit rTMS sind aktuell Gegenstand intensiver Forschung. Man versucht Kenntnisse zu gewinnen, welche Auswirkungen die rTMS-induzierten Plastizitätsveränderungen verschiedener Hirnareale bspw. auf das menschliche Verhalten haben (Walsh & Cowey 2000, Hallett 2007). Darüber hinaus werden zahlreiche klinischen Studien hinsichtlich Therapie und Diagnostik bei Patienten mit neurologischen (Parkinson, Schlaganfall, Dystonie etc.) und psychiatrischen (Depression, Schizophrenie, Angststörungen etc.) Erkrankungen durchgeführt (George et al. 2002). Die Ergebnisse sind bisher teils erfolgsversprechend, teils widersprüchlich, weshalb es vor dem Einsatz in der klinischen Routine noch weiterer Studien bedarf (George & Aston-Jones 2010).

1.2.4 Sicherheit und Nebenwirkungen

Im Allgemeinen gilt die TMS als eine sichere und nebenwirkungsarme Untersuchungsmethode.¹⁴ So geht man davon aus, dass die Erwärmung des Gewebes durch einen Magnetstoß $<0,1^{\circ}\text{C}$ beträgt. Allerdings ist erhöhte Vorsicht bei konduktiven Implantaten geboten, die ggf. höhere Temperaturanstiege bedingen können.¹⁵ Besondere Sicherheitsbesorgnis erregt die Frage nach TMS-induzierten epileptischen Anfällen. In mehreren Kombinationsstudien aus TMS und EEG/EP-Ableitung konnten relevante Späteffekte (e.g. oszillierende Aktivität) von bis zu 70 Minuten Dauer (Enomoto et al. 2001) nach rTMS nachgewiesen werden. Die (auch im Rahmen dieser Studie verwendete) *single-pulse* Methode

¹⁴ Die im Folgenden diskutierten Sicherheits- und Nebenwirkungsaspekte fußen auf den Ergebnissen einer Consensus Konferenz in Certosa di Pontignano, Siena 2008 (Rossi S et al. 2009). Der Großteil der in diesem Kapitel besprochenen Sachverhalte ist daher dieser Publikation entnommen.

¹⁵ Im Rahmen der Studie für diese Dissertation bildete jedwede Form von Metallimplantaten ein Ausschlusskriterium.

gilt jedoch diesbezüglich als unbedenklich (ebd.). Eine Meta-Analyse durch Rossi S et al. (2008) der Jahre 1998 bis 2008 erbrachte lediglich vier epileptische Vorfälle unter Beachtung der internationalen Sicherheitsbestimmungen nach Wassermann (1998), wovon drei unter pro-convulsiver Medikation erfolgten und zwei möglicherweise retrospektiv als nicht-epileptische Anfälle zu werten sind. Insgesamt wird das Risiko epileptischer Anfälle - o.g. Fälle einbezogen - angesichts der mehreren tausend Studienteilnehmer weltweit bis dato mit weniger als 0,5 % angenommen (George & Aston-Jones 2010).

Häufige, aber klinisch weniger bedeutsame Nebenwirkungen sind lokale Schmerzen und Kopfschmerzen. Weniger als 2 % der Probanden brechen die Untersuchungen aufgrund dieser Missempfindungen ab.

Weitere teils subklinische Nebenwirkungen (e.g. endokrin, immunologisch, psychiatrisch) werden vor allem in Bezug auf die rTMS-Protokolle diskutiert, erscheinen für die *single-pulse* TMS jedoch von vernachlässigbarer Bedeutung. Strukturelle Hirnläsionen konnten in tierexperimentellen Studien und *postmortem*-Untersuchungen nicht nachgewiesen werden (Nobler et al. 2000). Ebenso ergaben MR-volumetrische Daten keinen Hinweis auf eine Reduktion von Hirnmasse/-volumen (Nahas et al. 2000).

Zusammenfassend kann die TMS, vor allem für *single-pulse*-Protokolle als eine sichere und nebenwirkungsarme Untersuchungsmethode angesehen werden, wenn die Sicherheitsrichtlinien nach Wassermann (1998) und Rossi S et al. (2008) beachtet werden.

1.3 Handpräferenz

1.3.1 Demographie

Albert Einstein war es; Ludwig van Beethoven sagt man es nach; und auch Johann Wolfgang von Goethe soll es gewesen sein. Die Liste berühmter Linkshänder ist lang und erstreckt sich über alle Kulturen und Epochen. Meta-Analysen schätzen den Anteil der Linkshänder an der Bevölkerung auf circa 8-13 % (McManus 1991, Raymond et al. 1996 sowie dortige Verweise), wobei die Angaben je nach Studiendesign und Herkunftsland zwischen 0.7 % und 20.7 % schwanken (Teng et al. 1976, Raymond & Pontier 2004). Dennoch erscheint eine gewisse Konstanz der Prävalenz über die Kulturen hinweg zu bestehen (Peters et al. 2006). So zeigten Teng et al. (1976) zwar, dass unter 4143 taiwanesischen Schülern und Studenten lediglich 0.7 % mit der linken Hand schreiben, Hardyck et al. (1975) fanden demgegenüber, dass unter 538 US-amerikanischen Schülern orientalischer Herkunft ein Anteil von 6.5 % Linkshändern besteht. Beide Autoren interpretieren ihre Ergebnisse unter dem Einfluss einer starken soziokulturellen Einflussgröße (z.B. starker Konformitätsdruck an taiwanesischen Schulen), welche mehr im Vordergrund stehe, als die Rassenangehörigkeit per se.

Meta-Analysen erbrachten signifikante geschlechterspezifische Unterschiede. Dabei zeigte sich der Anteil linkshändiger Männer stets höher als jener unter Frauen (Davis & Annett 1994, Gilbert & Wysocki 1992). Bildgebende und funktionelle Lateralisationsstudien (z.B. hinsichtlich einer Asymmetrie des *Planum temporale*) konnten jedoch bisher keinen Einfluss des Geschlechts nachweisen (Sommer et al. 2008). Ob der geschlechterspezifische Unterschied ein anatomisches Korrelat hat, bleibt somit bisher unbeantwortet.

Einige epidemiologische Studien postulieren eine höhere Prävalenz der Linkshändigkeit bei jüngeren als bei älteren Probanden (Davis & Annett 1994, Gilbert & Wysocki 1992, Lansky et al. 1988). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollten jedoch soziokulturelle Aspekte (stärkere Tendenz zur „Umerziehung“ in der Kindheit der jetzt „alten Probanden“) sowie eventuell abgelaufene zerebrale Pathologien (e.g. „stumme Infarkte“ mit konsekutiver Remodellierung der zerebralen Strukturen) mit in Betracht gezogen werden.

Des Weiteren scheint die hemisphärische Asymmetrie des Menschen über die gesamte Zeitspanne der Entwicklungsepochen vorhanden gewesen zu sein. So lassen paleopathologische

Umfangsmessungen früh- und prähistorischer Knochenfunde aus dem Pleistozän eine unterschiedliche Beanspruchung der linken und rechten Extremität vermuten (Trinkaus et al. 1994). Exakte Aussagen über eine Häufigkeitsverteilung von Links- und Rechtshändern hingegen sind aufgrund der wenigen gut erhaltenen Funde rein spekulativ. Anthropologen bedienen sich daher zusätzlich indirekter Verfahren, um zumindest die Tendenz zur Rechtshändigkeit unserer Vorfahren zu beweisen. So zeigen Untersuchungen prähistorischer Handwerkzeuge eine deutliche Präferenz der rechten Hand (Toth 1985). Untersuchungen von Malerei (Coren & Porac 1977) oder altägyptischen Grafiken (Dennis 1958) untermauern ebenfalls diese Annahme. Im Rahmen dieser indirekten Studien werden auch Kunstobjekte und Handwerkzeuge beschrieben, die auf die Verwendung der linken Hand hinweisen (Steele & Uomini 2005), jedoch bleibt hier unklar, ob das jeweilige prähistorische Individuum nicht doch ambivalent in der Handpräferenz war, oder ob eine Pathologie der rechten Hand (z.B. traumatische Fraktur) zur Nutzung der linken Hand gezwungen hat.

1.3.2 Theorien und Erklärungsmodelle

Die Existenz einer Lateralisation unserer Händigkeit wirft die wissenschaftliche Frage nach dem Ursprung dieser auf. Verschiedene Hypothesen und Erklärungsmodelle versuchen hierfür eine Antwort zu liefern. Dabei spielen vor allem *evolutionäre*, *genetische*, *soziokulturelle* und *pathophysiologische* Ansätze bzw. deren Kombination eine Rolle. Im Folgenden soll ein Überblick über diese Theorien gegeben werden.

Evolutionäre Theorien können zur Erklärung der Häufigkeitsverteilung der Händigkeit herangezogen werden. Dabei erscheint zunächst bemerkenswert, dass eine Ratio der Linkshändigkeit von circa 1:10 nahezu konstant vorherrscht. Hätte die Händigkeit keine evolutionäre Relevanz, so würde man eine Häufigkeitsverteilung von 50:50 erwarten, wohingegen ein Selektionsvorteil der Rechtshändigkeit eine stetig abnehmende Linkshändigkeit mit auf Dauer nur noch vereinzelt vorkommenden Fällen vermuten lassen würde (Gutwinski et al. 2011). Für diesen Widerspruch liefern Ghirlanda et al. (2009) in ihrem hypothetischen Modell einen Erklärungsansatz. Sie legen ihren Überlegungen die Annahme zu Grunde, dass die Lateralisierung an sich, unabhängig von der Seitorientierung (also

gleichgültig ob rechts oder links), einen evolutionären Vorteil bringt. Dabei wird zum einen auf eine bessere neuronale Effizienz hingewiesen, sprich die Spezialisierung einer bestimmten Funktion auf eine Hemisphäre schafft Raum für andere (gegebenenfalls neue) Funktionen in der anderen Hemisphäre (Levy 1977) bzw. eröffnet die Möglichkeit für ein paralleles Ablaufen an sich verschiedener kognitiver Prozesse (Vallortigara & Rogers 2005). Eine Seitendominanz vermeidet darüber hinaus Duplikationen neuronaler Bahnen (Corballis 2009) bzw. verhindert eine simultane Initiierung kortikal miteinander interferierender Abläufe in beiden Hemisphären (Ghirlanda et al. 2009). Diese *Ökonomisierung* des Gehirns kann also einen evolutionären Vorteil von asymmetrischen gegenüber symmetrischen kortikalen Repräsentationen begründen, erklärt allerdings nicht die generelle Präferenz für eine Seite innerhalb einer Population (z.B. überwiegende Rechtshändigkeit). Hierzu werden in der Literatur interindividuelle Dynamiken innerhalb der jeweiligen Population herausgearbeitet und diskutiert. So veranschaulicht Vallortigara (2000) in seinem Modell eines Fischeschwarms die Vor- und Nachteile einer abgestimmten Lateralisierung innerhalb einer Population: In Konfrontation mit einem Raubfisch wird die Überlebenswahrscheinlichkeit eines jeden einzelnen Fisches des Schwarms erhöht, wenn alle Fische zur gleichen Seite (z.B. nach rechts) ausweichen. Jener Fisch, der entgegen der allgemeinen Vorgabe ausweicht, verliert den Schutz des Schwarms. Dieses Prinzip der Kooperation und Gleichausrichtung aller Individuen einer Population wird von anderen Autoren auf die menschliche Händigkeit projiziert. Zur Argumentation für die Hypothese einer *Right-Sided-World* werden Studien, die ein erhöhtes Unfallrisiko und entsprechend eine niedrigere Lebenserwartung für Linkshänder zeigten, herangezogen (Halpern & Coren 1991, Aggleton et al. 1993).

Vallortigara (2000) baut sein Modell des immer nach rechts fliehenden Fischeschwarms weiter aus, indem der Raubfisch lernt, immer in die gleiche Richtung zu folgen, um seine Beutewahrscheinlichkeit zu erhöhen. In dieser erweiterten Version hat ein einzelnes Individuum, welches nach links ausweicht, sogar einen gewissen Überlebensvorteil. Dieses gedankliche Konstrukt funktioniert allerdings nur so lange, wie die Mehrheit der Fische nach rechts ausweicht. Es kommt also zu einer „Balance zwischen antagonistischen (kompetitiven) und synergistischen (kooperativen) Interaktionen“ (Ghirlanda et al. 2009). Mathematische Modelle begründen, basierend auf diesen Modellvorstellungen, eine Ratio der Linkshändigkeit von 1:10. Man spricht auch von einer „negativen Frequenz-abhängigen Selektion“ (Billiard et al. 2005). Linkshändern wird dabei ein gewisser Überraschungseffekt in interindividuellen Konfrontationen zugeschrieben; so hätten sie in verschiedenen Mann-

gegen-Mann-Sportarten gewisse Vorteile¹⁶ (Raymond et al. 1996). In einer modernen Gesellschaft könnten diese Vorteile auch in außergewöhnlichen künstlerischen, sprachlichen oder mathematischen Fähigkeiten der Linkshänder gesehen werden (Llaurens et al. 2009). Auch hier würde man annehmen, dass diese Vorteile nur so lange gültig sind, wie die Mehrheit in einer Population Rechtshänder sind, also eben diese außergewöhnlichen Fähigkeiten nicht besitzen.

Die *Genetischen Theorien* basieren auf Vererbungsmodellen. Dabei weisen Stammbaumuntersuchungen auf einen genetischen Polymorphismus hin. Linkshänder haben demzufolge häufiger linkshändige Eltern (Risch & Pringle 1985), und zwar vor allem linkshändige Mütter (McManus 1991, Llaurens et al. 2009). Ein maternaler Vererbungsmodus wird daher (teils kontrovers) diskutiert. So bestätigten Adoptionsstudien, dass nicht-biologische, linkshändige Mütter keinen Einfluss auf die Händigkeit der adoptierten Kinder haben. Jedoch werden diese Studien aufgrund empirischer Schwächen bei geringen Teilnehmerzahlen von Gegnern der maternalen Vererbungstheorie scharf kritisiert (Carter-Saltzman 1980, Saudino & McManus 1998). Ähnliche statistische Probleme ergeben sich auch bei einer Vielzahl von Zwillingsstudien. Sicotte et al. (1999) konnte zumindest anhand einer umfangreichen Meta-Analyse zeigen, dass monozygote Zwillinge mit einer höheren Wahrscheinlichkeit die gleiche Händigkeit aufweisen wie heterozygote Zwillinge. Jedoch erbrachte eine aktuellere, groß angelegte epidemiologische Studie von Medland et al. (2009) gegenteilige Ergebnisse. Es wurden ca. 26000 australische und niederländische Zwillingsfamilien systematisch untersucht und man konnte keine signifikanten Korrelationen des Auftretens von Linkshändern bei Zwillingen oder ihren Verwandten nachweisen. Darüber hinaus fand sich kein Unterschied der Händigkeitsprävalenz im Vergleich monozygoter und dizygoter Zwillinge. Auch das Geschlecht der Zwillinge hatte keinen Einfluss auf die Handpräferenz. Die Autoren errechneten einen Einfluss genetischer Variablen auf die Händigkeit von maximal 25 % und schreiben die restlichen 75 % anderweitigen Umweltfaktoren zu.

Im Jahre 2007 proklamierten Francks et al. den ersten potentiellen genetischen Einfluss auf die Händigkeit im Gen *LRRTM1* auf Chromosom 2 gefunden zu haben und lösten eine hitzige

¹⁶ Dies ist exemplarisch die für den rechtshändigen Gegner ungewohnte „Linke“ im Boxkampf.

Debatte über den Wert dieser Daten aus (Crow et al. 2009, Francks 2009). Diese Diskussion ist aktuell nicht abgeschlossen und bedarf daher noch weiterer Studien.

Im Rahmen der genetischen Theorien sind vor allem zwei Hypothesen der Vollständigkeit halber zu erläutern:

Einerseits geht Annetts *right shift theory* davon aus, dass nicht die Händigkeit selbst, sondern ein sog. *right shift factor* (RSF) vererbt wird. Hetero- oder homozygote Individuen für diesen Faktor (RSF/RSF und RSF/0) haben eine Tendenz zur Rechtshändigkeit, was durch soziokulturellen Druck dann noch verstärkt wird. Lediglich homozygote Individuen ohne einen *right shift factor* (0/0) entwickeln ihre Händigkeit nach dem Zufallsprinzip (Annett 1972).

Andererseits vertritt McManus die *dextral chance-Theorie*. Hierbei gibt es die Allele *dextral* (D, Rechtshändigkeit) und *chance* (C, Zufall). Individuen, welche homozygot für *dextral* sind (D/D), werden auf jeden Fall Rechtshänder. Homozygotie für *chance* (C/C) resultiert in einer 50:50-Verteilung der Händigkeit. Heterozygote (D/C) haben eine Wahrscheinlichkeit von 25 % für die Linkshändigkeit (McManus 1991).

Soziokulturelle Theorien schreiben dem „Lernen“ und „Umlernen“ eine entscheidende Rolle zu. Epidemiologische (zum Teil bereits erwähnte) Studien legen einen hohen „soziokulturellen Druck“ nahe, da in streng konformitätsbestrebten Ländern der Anteil an Linkshändern nur bei 0,7 % (Taiwan, Teng et al. 1976) bis 3,5 % (China, Hung et al. 1985) liegt, während „liberale“ Länder einen Linkshänderanteil von circa 10 % aufweisen. In den letzten 100 Jahren habe im Zuge der „Emanzipation“ der Anteil der Linkshänder in Ländern wie den USA, Australien oder Neuseeland von circa 2 % auf 12 % zugenommen (Laland et al. 1995). Collins (1975) lieferte interessante Ergebnisse aus einem Mausmodell. Er testete ca. 700 Tiere desselben genetischen Stammes auf ihre Handpräferenz in einer *unbiased world*. Diese definierte er als einen Käfig, in welchem sich ein Futterspender exakt in der Mitte zu den beiden angrenzenden Außenwänden befand. Mäuse, die regelmäßig mit der rechten Pfote nach dem Futter griffen, wurden als rechtshändig (bzw. umgekehrt) bezeichnet. Interessanterweise verteilte sich die Händigkeit deutlich U-förmig, wobei > 40 % der Mäuse eine extreme Lateralisierung mit gleicher Verteilung nach links und rechts aufwiesen. In einer *biased world* (Der Futterspender befand sich also links oder rechts näher an der Außenwand.)

änderte sich das Verteilungsmuster. Collins fand eine J-Distribution, sodass nur noch ca. 10 % der Mäuse die jeweilig entgegengesetzte Händigkeit aufwiesen. Dies gleicht sich interessanterweise sehr den humanen Statistiken mit ca. 10 % Linkshändern in einer rechtshändigen Welt an, auch wenn eine direkte Übertragung des Mausmodells auf die Menschheit sicherlich nicht unkritisch betrachtet werden sollte.

Pathophysiologische Theorien basieren überwiegend auf statistischen Untersuchungen und funktionell anatomischen Überlegungen. Dabei dominiert die Annahme, dass Schädigungen in der frühen zerebralen Entwicklung von entscheidender Bedeutung für eine abweichende Händigkeit sind. So werten Satz et al. (1985) eine Hirnschädigung bis spätestens zum 6. Lebensjahr gar als Basis für ein „pathologisches Linkshändigkeitssyndrom“. Als Ursache der zerebralen Pathologien diskutiert man dabei aber vor allem perinatale Ätiologien. So werden u.a. Assoziationen zwischen Linkshändigkeit und Geburtsgewicht (O’Callaghan et al. 1987, Powls et al. 1996), Frühgeburtslichkeit (Witelson & Nowakowski 1991), Geburtsstress (Bakan et al. 1973), niedrigem neonatalen APGAR-Score (Schwartz 1988) oder kindlicher Reanimationspflichtigkeit (Williams et al. 1992) postuliert. Kim H et al. (2001) fanden einen Zusammenhang zwischen linksseitiger Temporallappenepilepsie und Linkshändigkeit und sehen eine Ursache für deren Koexistenz ebenfalls in frühen Schädigungen des Gehirns. Auch andere möglicherweise hirnorganisch bedingte Erkrankungen werden statistisch gehäuft bei Linkshändern gesehen. Dabei liegen u.a. Daten zu Dyslexie (Geschwind & Galaburda 1985), Autismus (Boucher 1977, Dane & Balci 2007), Stottern (Kushner 2012) und Lernentwicklungsstörungen (Schachter et al. 1987) vor. Auch hinsichtlich psychiatrischer Krankheitsbilder sind zahlreiche Untersuchungen erfolgt. Dabei weckte vor allem die Schizophrenie die Aufmerksamkeit der Wissenschaft. Dies mag historisch gesehen in einer gewissen Stigmatisierung der Linkshändigkeit als Krankheit begründet liegen, doch auch neuere Publikationen halten die Diskussion aktuell (Satz & Green 1999, Sommer et al. 2001, Dragovic & Hammond 2005, Dollfus et al. 2012). Hasan et al. (2012) wiesen erst kürzlich eine atypische bihemispherische Neuroplastizität und –konnektivität bei Schizophrenie-Patienten nach.

Zwei der Pioniere der modernen zerebralen Asymmetrie-Forschung, Geschwind & Behan (1982), postulierten darüber hinaus Assoziationen zwischen Linkshändigkeit und weiteren Erkrankungen. Umstritten bleiben davon vor allem Migräne (Messinger et al. 1988, Hering

1995, Biehl et al. 2008) und Autoimmunerkrankungen (Segalowitz et al. 1994) wie der systemische Lupus erythematoses (Chavance et al. 1990), Myasthenia gravis (McManus et al. 1990, Bryden et al. 1994), Multiple Sklerose (Gardener et al. 2009), Diabetes mellitus Typ I (Searleman & Fugagli 1987, Preti et al. 2008) oder chronisch entzündliche Darm-erkrankungen (Searleman & Fugagli 1987, Morris et al. 2001, Dancy et al. 2005). Diese konnten bisher weder abschließend be- noch widerlegt werden.

1.3.3 Weitere Lateralisierungsprozesse

Spätestens seit Paul Pierre Broca (1824-1880) und Carl Wernicke (1848-1905) kennt die Wissenschaft Lateralisierungsprozesse im menschlichen Gehirn (Geschwind 1970). Bald wurde der Begriff der hemisphärischen Dominanz eingeführt. Besonderes Augenmerk galt dabei dem Lateralisierungsprozess der Sprache. Reiss & Reiss (2000) fassen in ihrer Übersichtsarbeit die Studienlage zusammen: So haben mehr als 95 % der rechtshändigen Bevölkerung ihr Sprachzentrum in der linken Hemisphäre, während dies bei Linkshändern nur circa 70 % sind. Die restlichen Linkshänder haben zu 2/3 eine rechtshemisphärielle Sprachdominanz zu 1/3 weisen sie keine Lateralisierung auf.

Auch hinsichtlich der *Füßigkeit* ist mittlerweile eine gewisse Datenlage vorhanden. Gabbard & Iteya (1996) fassen verschiedene Studien zusammen und finden Ähnlichkeiten zur Händigkeit. Nach ihrer Auffassung zeigt sich bei untersuchten Kindern zwar generell eine Mehrheit von Rechtsfüßigkeit (60 %), deutlich häufiger als bei Studien zur Händigkeit allerdings auch keine Seitenpräferenz (33 %). Bei Erwachsenen jedoch verschiebt sich dieses Verhältnis zu einer Bevorzugung des rechten Beines (circa 75 %), während eine Linksfüßigkeit mit circa 8 % ungefähr der Datenlage zur Linkshändigkeit entspricht. Erklärungsansätze beziehen sich auch hier auf Annett's (1972) *right-shift theory* zur Händigkeit mit Anwendung der Hypothese einer *right-sided-world* (Porac & Coren 1981) zur Erklärung dieser Verschiebung der Fußpräferenz im Laufe des Lebens (Gabbard & Iteya 1996, Bell & Gabbard 2000).

In Bezug auf die *Äugigkeit* wird eine gewisse Kongruenz zur Händigkeit postuliert (Bourassa et al. 1996, Porac 1997, Dellatolas et al. 1998), auch wenn diese weniger ausgeprägt sei, als die Hand-Fuß-Korrelation (Coren & Porac 1980). Entsprechend finden sich sowohl

Befürworter (Reiss & Reiss 1997), als auch Gegner (Dellatolas et al. 1998) der Theorie zur Erbllichkeit der Äugigkeit. Öztürk et al. (1999) zeigten, dass die Entwicklung der Äugigkeit in einem signifikant späteren Lebensalter eintritt, als eine Händigkeit bei Kleinkindern gefunden werden kann. Eventuell beeinflusst die Händigkeit dann die Entwicklung der Äugigkeit. In der neueren Literatur¹⁷ versucht man, zwischen einer Augenpräferenz und einer Augendominanz zu unterscheiden. Dabei beschreibt die Augenpräferenz, welches Auge zum Beispiel beim Schauen durch ein Schlüsselloch oder durch ein Teleskop verwendet wird. Die Augendominanz hingegen beschreibt den Effekt, wenn beim binokularen Sehen zwei rivalisierende Stimuli verarbeitet werden müssen und die Bildinformationen des non-dominanten Auges zu Gunsten des dominanten Auges ausgeschaltet werden. Hierbei erscheint die Augendominanz intraindividuell deutlich weniger konstant ausgeprägt zu sein als die Augenpräferenz (Fagard et al. 2008).

Die Bedeutung der *Ohrigkeit* ist bisher am wenigsten untersucht (Reiss & Reiss 1999). Diese wird definiert als die Notwendigkeit, bei gewissen Tätigkeiten mit nur einem Ohr zu hören (Reiss & Reiss 2002). Hierzu zählen beispielhaft an einer Tür lauschen, nach dem Herzschlag horchen oder eine Uhr in einer Schachtel hören (Reiss 1998). Die Ohrigkeit ist abermals schlechter zur Händigkeit korreliert als bereits die Äugigkeit und weist eine Konkordanz der Ohrigkeit bei Rechtshändern von 74 % und bei Linkshändern von 65 % auf (Noonan & Axelrod 1981). Eine Vererbbarkeit der Ohrigkeit wird in den wenigen zur Verfügung stehenden Quellen u.a. anhand von kleinen Erhebungen unter ein- und zweieiigen Zwillingen weitestgehend verneint (Reiss et al. 1999).

Darüber hinaus sind verschiedene Verhaltensweisen auf Lateralisierungstendenzen untersucht worden. So wurden Seitpräferenzen beim Küssen (Ocklenburg & Güntürkün 2009), beim Kauen (Martinez-Gomis et al. 2009, Barcellos et al. 2012), bei der Ausrichtung des Stethoskops um den Hals (Antonarakis 2006) etc. untersucht. Die Ergebnisse sind heterogen. Funktionelle Bildgebungsstudien des Gehirns versuchen darüber hinaus, Emotionen zu lokalisieren. Durchaus bestand lange die Vorstellung, dass Emotionen in der rechten Hemisphäre lokalisiert sind. Daneben stand die Theorie, dass positive Emotionen links-anterior, negative Emotionen rechts-anterior ihren Ursprung haben (Davidson & Irwin 1999).

¹⁷ Eine gute Zusammenfassung findet sich bei Fagard et al. (2008).

Mit dem Fortschritt der bildgebenden Technologien in den letzten Jahren zeigte sich jedoch ein komplexeres Bild der kortikalen Emotionsverarbeitung (Wager et al. 2003).

1.3.4 Erhebungsverfahren

Zur Bestimmung der Händigkeit kommen verschiedene Methoden zu Anwendung. Klassifizieren lassen sich diese in eine *einfache Selbsteinschätzung*, die Erstellung von *Fragebögen*, *Beobachtungsstudien* und *Leistungstests* (Reiss & Reiss 2000).

Eine *einfache Selbsteinschätzung* im Sinne der Frage nach Links- oder Rechtshändigkeit ist mit wenig Aufwand verbunden, birgt aber den Nachteil einer nur dichotomen Abbildung der Händigkeit. Darüber hinaus fand man, dass gerade die selbsterklärte Linkshändigkeit häufig mit einer überraschend guten Funktion der rechten Hand einhergeht (Benton et al. 1962, Satz et al. 1967).

Die Verwendung von *Fragebögen* ist die in der wissenschaftlichen Routine wohl am häufigsten angewandte Form der Erhebung der Händigkeit. Indem verschiedene, zumeist monomanuelle Aktionen abgefragt werden, ergibt sich ein umfassenderes Bild und je nach Fragebogen lassen sich Lateralitätsquotienten errechnen, um Abstufungen in der Handpräferenz besser abbilden zu können. Welche verschiedenen Items man abfragt und wie man diese interpretiert, ist weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. So veranschaulicht die Frage nach der Schreibhand gut die Problematik, dass bei in der Kindheit „umgelernten“ Probanden, diese Frage keine verlässliche Aussage zur zerebralen Lateralisierung zulässt. Verschiedene Autoren haben unterschiedliche Items untersucht und hinsichtlich Validität und Stabilität untersucht. Daraus resultieren unzählige Fragebögen und deren Varianten, worunter jene von Crovitz & Zener (1962), Annett (1970), Raczkowski et al. (1974) und Chapman &

Chapman (1987) die bekanntesten sind. Mit Abstand am häufigsten Verwendung (Bishop et al. 1996) findet allerdings Oldfield's (1971) Edinburgh Handedness Inventory (EHI).¹⁸

Auch wenn die Fragebögen im Allgemeinen eine gute Test-Retest-Stabilität, Reliabilität sowie Validität aufweisen (Reiss & Reiss 2000), so zeigt sich testintern ein gewisser Fragekontexteffekt. Bourassa et al. (1996) fanden in ihrer Metaanalyse, dass Rechtshänder, die zuerst detailreich zu ihrer Händigkeit befragt wurden, eine Tendenz haben, anschließend auch Fragen hinsichtlich der Äugigkeit mit „rechts“ zu beantworten. Wurde die Äugigkeit hingegen objektiv bestimmt, so zeigten sich divergente Ergebnisse.

In *Beobachtungsstudien* können die gleichen, wie in den Fragebögen erhobenen Tätigkeiten untersucht werden, nur dass letztlich ein höheres Maß an Objektivität erreicht wird (Reiss & Reiss 2000). Besonders zur Untersuchung der Händigkeit von Kindern eignen sich Beobachtungsstudien besser als Fragebögen. Ein Beispiel ist der *WatHand Box Test* von Bryden et al. (2000), bei welchem verschiedene monomanuelle Tätigkeiten, wie Hämmern, eine Tür aufschließen oder einen Ball werfen beobachtet werden. Eine hohe Korrelation zu Ergebnissen von Fragebögen (Cavill & Bryden 2003) und motorischen Tests der Händigkeit (Brown et al. 2006) wurde bewiesen.

Bei der Durchführung von motorischen *Leistungstests* werden quantitative und qualitative Unterschiede zwischen beiden Händen gemessen. Reiss & Reiss (2000) unterteilen diese Tests hinsichtlich der Variablen Kraft, Geschicklichkeit und Geschwindigkeit und grenzen den Begriff einer Leistungshändigkeit (*performance*) klar von der Präferenzhändigkeit (*preference*) ab. Kritik an Leistungstests wird vor allem aufgrund eines gewissen Routineaspekts geäußert. Manche Unterschiede in der Leistungshändigkeit werden auf eine Erfahrung im Umgang mit der Händigkeit zurückgeführt und würden dann Ergebnisse in extreme Bereiche gewichten (Brown et al. 2006). So zeigen Schreibtests, dass eine bereits in der Kindheit festgelegte Schreibhand deutlich routinierter ist und extrem bessere Ergebnisse aufweist, als es dem tatsächlichen Grad der Lateralisierung eigentlich entsprechen würde

¹⁸ Eine genauere Auseinandersetzung mit den Gütekriterien dieses auch im Rahmen dieser Studie verwendeten Fragebogens erfolgt im Kapitel 3.2.4 Bestimmung der Handpräferenz.

(Peters 1998). Folglich werden zur Bestimmung der Leistungshändigkeit weniger spezialisierte Tests, wie der *Finger-Tapping-Test* oder der *Peg-Moving-Test* herangezogen (Brown et al. 2006). Beim Ersteren versucht der Proband in einem vorgegebenen Zeitraum einen Schalter oder eine Taste möglichst oft zu betätigen. Dabei wird der Unterarm aufgestützt und die Bewegung erfolgt aus dem Handgelenk (Provins & Cunliffe 1972) oder aus dem Fingergrundgelenk (Brown et al. 2006). Beim *Peg-Moving-Test* muss der Proband mit einer Hand kleine Bolzen oder ähnliches in eine Reihe von Löchern stecken. Es wird für jede Hand die Zeit gemessen, um die Aufgabe vollständig zu erfüllen. Standardisierte *Peg-Moving-Tests* sind u.a. das Annett Pegboard (Annett 1985), der Crawford Small Parts Dexterity-Test (Crawford & Crawford 1956), der Purdue Pegboard-Test (Tiffin & Asher 1948) und der Grooved Pegboard-Test (Kløve 1963). Die Verwendung nur eines der Leistungshändigkeitstests stößt allerdings auf Kritik, da dieser allein die Händigkeit nicht immer korrekt klassifiziert. Kombinationen aus verschiedenen Messungen werden daher empfohlen (Provins & Cunliffe 1972, Corey et al. 2001).

2 ZIELSTELLUNG

Die Möglichkeit der Beeinflussung der kortikalen Exzitabilität durch Anwendung von schwachem transkranial appliziertem Gleichstrom ist hinlänglich bekannt. Dieses non-invasive Verfahren hat aufgrund seiner modulatorischen Eigenschaften hinsichtlich der neuronalen Plastizität große Aufmerksamkeit erhalten. Vor allem in der Therapie von neurologischen Erkrankungen wird hierbei ein großes Potential gesehen. Man weiß, dass der Effekt der tDCS letztlich auf einer Veränderung der Membranpotentiale von Neuronen beruht und NMDA-abhängig ähnlich der bekannten Langzeitpotenzierung/-inhibition (LTP, LTD) die synaptische Übertragung moduliert. Dabei führt eine anodale Stimulation zu einer Erhöhung der kortikalen Exzitabilität, wohingegen kathodale Settings diese reduzieren¹⁹. Trotz bereits jahrelanger intensiver Forschung ist das Verständnis der Komplexität von zerebralen Prozessen bisher sehr lückenhaft. U.a. ist die Relevanz der Dominanz einer Hemisphäre für die Effekte der tDCS nicht geklärt. Es gibt Hinweise, dass je nachdem, ob die dominante, oder non-dominante Hemisphäre stimuliert werden, teils unterschiedliche Effekte ein- und derselben Stimulation erzielt werden, so zum Beispiel hinsichtlich der motorischen Funktion oder der IHI. Ziel dieser Studie ist es daher, ein besseres Verständnis hinsichtlich des Einflusses der Händigkeit auf die Effekte der tDCS in gesunden Probanden zu gewinnen. Die Relevanz dieser Erkenntnis liegt vor allem in der Annahme, dass ein verändertes Ansprechen je nach hemisphärischer Dominanz auch in zukünftigen Studien, sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der klinischen Forschung, berücksichtigt werden müsste. Möglicherweise hat die tDCS im Rahmen der Rehabilitation nach Schlaganfällen einen besseren Effekt, je nachdem ob der dominante oder non-dominante Arm paretisch ist.

¹⁹ Zu den genauen Ausführungen und Quellenangaben sei auf das Kapitel 1.1 verwiesen.

3 METHODIK

3.1 Studiendesign

Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag auf der Relevanz der Handpräferenz für die tDCS als neurophysiologische Forschungsmethode. Hierzu erfolgte die Gleichstromapplikation über der kortikalen Repräsentation des M. interosseus dorsalis manus I (*first dorsal interosseus*, FDI) sowohl bei Links- als auch bei Rechtshändern. Als Zielgröße dienten die TMS-induzierten, lokal abgeleiteten MEPs dieses Muskels, welche vor der Gleichstromapplikation und in bestimmten Zeitabständen danach registriert wurden und ein gutes Abbild der motorischen zentralen Exzitabilität bieten (Rothwell 1993). Die Veränderung der MEPs vor und nach Intervention lassen dann Rückschlüsse auf die Veränderung der kortikalen Erregbarkeit ziehen.

Die Untersuchung erfolgte in 5 Sitzungen je Proband. Dabei wurde pro Seitenlokalisierung sowohl anodaler als auch kathodaler Gleichstrom appliziert. Zusätzlich wurde in einer 5. Sitzung keine Gleichstromapplikation angewandt (*sham*-Stimulation, Placebo). Der Abstand zwischen zwei Untersuchungen betrug mindestens 3 Tage, um kumulative Effekte auszuschließen²⁰.

²⁰ Wenngleich nach derzeitiger Auffassung bei Stimulationsprotokollen mit zu erwartenden Nacheffekten von maximal 10 Minuten eine einstündige Pause zwischen zwei Sitzungen ausreichend wäre (Nitsche et al. 2008).

3.2 Probandengruppe

3.2.1 Probandeneinschluss

In die Studie wurden 24 gesunde Probanden eingeschlossen. Die Teilnehmerakquisition erfolgte über Aushänge und aus dem persönlichen Umfeld des Untersuchers. Alle Teilnehmer hatten zuvor an keiner anderen Studie unter Verwendung von tDCS oder TMS teilgenommen. Sie waren somit naiv hinsichtlich der Untersuchungsmethodik. Ein Kontakt erfolgte nur zwischen Untersucher und Probanden. Die Studienleiterin und die Probanden blieben einander unbekannt. Die Probanden der Studie wurden für ihren Aufwand finanziell entschädigt.

3.2.2 Ausschlusskriterien

- 1.) Die Einnahme jedweder Arznei führte zum Ausschluss aus der Studie, um eine eventuelle zentrale, peripher-nervale oder neuromuskuläre Beeinflussung durch Medikamente auszuschließen. Eine Ausnahme bildeten Kontrazeptiva.

Für die Anwendung der tDCS sowie der TMS galten folgende Kontraindikationen (aus Sicherheitsaspekten) und führten somit ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie:

- 2.) Implantierte (Herz)-Schrittmacher: Eine Beeinträchtigung der Funktion des Herzschrittmachers durch die Magnetimpulse kann nicht sicher ausgeschlossen werden.
- 3.) (Metall-)Implantate im Kopfbereich (Clips, künstliche Hörknöchel etc.) und im Körperbereich (Osteosynthesen, Metallsplinter, Spirale etc.): Metallimplantate können lokal deutlich erhöhte Stromdichten bedingen, die sich möglicherweise außerhalb der anerkannten Sicherheitsparameter bewegen (Nitsche et al. 2003d).
- 4.) Patienten mit Verdacht auf, Zustand nach oder Nachweis von neurologischen Erkrankungen: Eine bekannte Epilepsie oder ein einmaliger epileptischer Anfall, Hinweise auf Migräne, Zustände nach intrazerebralen Ischämien oder nach Enzephalitiden sowie

anderen ZNS-Erkrankungen führten zum Ausschluss aus der Studie: Neurologische Erkrankungen können mit einem veränderten Neurotransmitterhaushalt und somit einer veränderten Wirksamkeit der tDCS einhergehen. Ebenso können zerebrale Läsionen fokal deutlich erhöhte Stromdichten sicherheitsrelevant bedingen (Wagner et al. 2007).

- 5.) Patienten mit bekannten psychiatrischen Vorerkrankungen (Schizophrenie, Manie, Depression etc.): Psychiatrische Erkrankungen beeinflussen die Effekte der tDCS (Hasan et al. 2012).
- 6.) Patienten mit gravierenden internistischen Vorerkrankungen: Exemplarisch könnten Polyneuropathien im Zusammenhang mit Diabetes mellitus oder Alkoholabusus einen Einfluss auf die Messergebnisse haben.
- 7.) bekannte Schwangerschaft oder Stillperiode

3.2.3 Aufklärung

Die an der Studie teilnehmenden Probanden erhielten mehrere Tage vor der ersten Sitzung ein Informationsblatt über den Verlauf der Studie, den wissenschaftlichen Hintergrund, Ausschlusskriterien und Risiken der Untersuchungsmethoden sowie den Datenschutz und die Aufwandsentschädigung²¹. Zusätzlich wurde Ihnen die Einverständniserklärung²² zur freiwilligen Teilnahme an der Studie ausgehändigt. Diese wurde nach einem persönlichen Gespräch und Klärung offen gebliebener Fragen kurz vor der ersten Sitzung unterzeichnet. Jeder Proband wurde explizit darauf hingewiesen, dass ein Abbruch der Sitzungen jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich ist. In Übereinstimmung mit der aktuellen Version der Deklarationen von Helsinki (World Medical Association 2008) wurde die Studie von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen genehmigt.

²¹ Siehe Anhang 1 – Informationsblatt für Probanden (Seite 66)

²² Siehe Anhang 2 – Einverständniserklärung für Probanden (Seite 68)

3.2.4 Bestimmung der Handpräferenz

Zur Einschätzung der Händigkeit der Probanden übersetzten wir das Edingburgh Handedness Inventory (EHI) nach Oldfield (1971) ins Deutsche²³. Es ist der in Studien zur Handpräferenz am häufigsten verwendete Fragebogen (Bishop et al. 1996).

Die Probanden wurden gebeten, ein „+“ bei jeder genannten Tätigkeit in die Spalten „links“ und „rechts“ zu setzen, um somit ihre hierbei bevorzugte Hand anzuzeigen. Jene Aktivitäten, bei denen die Handpräferenz so stark ist, dass sie nie versuchen würden, die andere Hand zu verwenden, außer man wird dazu gezwungen, sollten mit „++“ markiert werden. Zur Quantifizierung der Ergebnisse wurden die Antworten in eine Skala von -2 („++“ bei links) über 0 (keine Handpräferenz) bis +2 („++“ bei rechts) konvertiert. Das Ergebnis der von Oldfield (1971) selbst vorgeschlagenen Items (kurze Version) wurde für jeden Probanden addiert und durch die maximal mögliche Punktzahl dividiert. Anschließend wurde mit 100 multipliziert, um einen Hand-Präferenz-Index von -100 für extreme Linkshändigkeit bis +100 für extreme Rechtshändigkeit zu erhalten. Probanden mit einem Lateralitätsquotienten $> +50$ wurden zur Subgruppe Rechtshänder/rechtshändig gezählt, mit einem Quotienten < -50 als Linkshänder/linkshändig. Probanden mit Werten zwischen -50 und +50 galten als Beidhänder/beidhändig.

²³ Siehe Anhang 3 – Edingburgh Handedness Inventory – Deutsche Version (Seite 69)

3.3 Experimentelle Vorgehensweise

Zu Beginn jeder Sitzung wurden die Probanden erneut darauf hingewiesen, dass ein Abbruch jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich ist. Während der ersten Sitzung wurde jeder Schritt kommentiert und erläutert. Die Probanden saßen während der gesamten Untersuchung entspannt auf einem Untersuchungsstuhl in halbaufrechter Position. Der Kopf lehnte gegen eine spezielle Stütze auf Höhe des Oberkörpers des stehenden Untersuchers. Der jeweils abgeleitete Arm lagerte auf einem Kissen auf einer Seitenlehne. Hier wurden die Elektroden zur Ableitung der TMS-induzierten MEPs angebracht. Dabei wurden Silber/Silberchlorid-Napf-Elektroden (Ag/AgCl) verwendet. Die Ableitung erfolgte mittels einer bipolaren Elektrodenanordnung über dem Muskelbauch des FDI sowie über der dorsalen *Articulatio phalangis proximalis digiti secundi*. Die Erdung wurde am ipsilateralen Handgelenk angelegt.

Es erfolgte zunächst die Bestimmung der optimalen Position der Magnetspule mit anschließender Aufnahme einer *Baseline* von 20 TMS-induzierten MEPs (Ausgangswerte). Nach Messung und Dokumentation der AMT und RMT begann die eigentliche Gleichstromstimulation. Das anschließende Messprotokoll wurde entsprechend den Erkenntnissen einer Studie von Nitsche & Paulus (2000) sowie entsprechend den Ergebnissen erster eigener Voruntersuchungen entwickelt.

Eine Sitzung dauerte circa 1,5 Stunden. Die gesamte Studie erfolgte stets in demselben Raum mit denselben Geräten. Alle Untersuchungen wurden durch einen Untersucher durchgeführt.

3.3.1 Positionierung der Magnetspule

Die Magnetspule wurde jeweils über der kontralateralen Hemisphäre des zu stimulierenden Muskels positioniert und über jenem Areal, auf welches sich der motorische Kortex projiziert, tangential zum Schädel ausgerichtet. Die Magnetimpulsstöße lieferte ein Magstim200+ der Firma Magstim Inc. (Whiteland, Dyfed, UK) über eine *figure-of-eight*-Spule (Durchmesser einer Windung: 70 mm; maximale magnetische Flussdichte: 2,2 Tesla). Die gemessenen MEPs wurden verstärkt und gefiltert mit einer Zeitkonstante von 10 ms und einem

Tiefpassfilter von 2,5 kHz. Anschließend wurden die Signale mit einem Analog-Digital-Umsetzer (Abtastrate 2,5 Hz) umgewandelt und direkt grafisch auf einem Laborcomputerbildschirm mittels der Neuroscan System-Software der Firma Neuroscan Inc. (Herndon, VA, USA) abgebildet. So konnte die Intensität des Magnetstimulators visuell entsprechend adjustiert werden, um MEPs von circa 1 mV (Minimum-Maximum-Amplitude) aufzuzeichnen. Die Position wurde leicht variiert, um jene Lokalisation mit optimalen, möglichst konstanten MEPs auszumachen. Diese Stelle wurde auf der Kopfhaut markiert und im Folgenden mittels zweier Zusatzuntersuchungen verifiziert. Als optimale Position wurde eine Lokalisation definiert, bei der bei mindestens 10%-ig niedrigerer Intensität noch ein schwaches MEP von 0,05 mV für mindestens sechs aufeinanderfolgende Stimuli bei 0,25 Hz ableitbar ist. Zusätzlich sollten bei willkürlicher Kontraktion des FDI durch den Probanden mindestens acht aufeinanderfolgende SPs bei 0,25 Hz induzierbar sein.

3.3.2 Bestimmung der Ausgangsparameter

Nach Auffinden der optimalen Spulenposition und einer kurzen Pause wurde eine Baseline von 20 Stimuli bei 0,25 Hz aufgenommen. Ein Mittelwert der Minimum-Maximum-Amplituden von 1 mV ($\pm 0,2$ mV SD) galt als Voraussetzung. Anschließend wurden die aktiven und passiven Schwellenwerte (AMT, RMT) bestimmt. Das RMT wurde als niedrigste Stimulationsintensität (Angabe in Prozent der maximalen Magnetstimulator-Stärke) definiert, bei der noch Potentiale von mindestens 0,1 mV in fünf aufeinanderfolgenden Stimuli (bei 0,25 Hz) aufgezeichnet werden konnten (Rossini et al. 1994). Die AMT wurde als niedrigste Stimulationsintensität definiert, bei der eine SP von mindestens 5 ms in fünf aufeinanderfolgenden Stimuli (bei 0,25 Hz) registriert werden konnte.

3.3.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Der Gleichstrom wurde mittels rechteckiger Elektroden mit einer Oberfläche von 35 cm² appliziert. Die Elektroden waren mit einem Schwamm umkleidet und mit Natriumchlorid-Lösung (0,9 %) gut befeuchtet, um unangenehme elektrische Sensationen auf ein Minimum

zu reduzieren (Dundas et al. 2007). Eine Elektrode wurde über der zuvor mittels TMS bestimmten optimalen Stelle über dem motorischen Kortex angebracht (Die in dieser Arbeit verwendeten Begriffe anodal und kathodal beziehen sich jeweils auf diese Elektrode). Die zweite Elektrode wurde auf der Stirn oberhalb der kontralateralen Orbita positioniert. Diese Anordnung entspricht der Vorgehensweise in der bereits erwähnten Studie von Nitsche & Paulus (2000). Den Strom lieferte ein spezieller batteriebetriebener Gleichstromstimulator der Firma NeuroConn (Ilmenau, Germany). Wir applizierten für 5 Minuten einen Gleichstrom von 1 mA. Zu Beginn stieg die Stromintensität von 0 auf 1 mA über 16 Sekunden an (*fading in*), am Ende der Stimulation fiel sie entsprechend über 16 Sekunden auf 0 mA ab (*fading out*). Es erfolgten je zwei Verumstimulationen je Hemisphäre. Dabei handelte es sich entweder um anodalen²⁴ oder kathodalen Stromfluss. Über der dominanten Hemisphäre (bei den Beidhändern über der rechten Hemisphäre) erfolgte eine dritte Placebostimulation (*sham*), zu welcher nur 25 Sekunden Gleichstrom (plus 10 Sekunden *fading in/out*) appliziert wurden, um die initialen Stromflussempfindungen zu imitieren. Somit kann der Proband nicht mehr zwischen Verum- und Placebostimulation unterscheiden (Gandiga et al. 2006). Der kurze Stromfluss selbst produziert keine relevanten Nacheffekte (Nitsche & Paulus 2000). Das Stimulationsgerät wurde durch die Studienkoordinatorin vorprogrammiert; Proband und Untersucher blieben somit für jede Hemisphäre gegenüber dem Stimulationsmodus (anodal vs. kathodal, bzw. anodal vs. kathodal vs. *sham*) verblindet.

3.3.4 Messprotokoll

Nitsche und Paulus (2000) zeigten, dass nach einer 5-minütigen Gleichstromstimulation mit 1 mA eine Änderung der Exzitabilität innerhalb der ersten fünf post-stimulatorischen Minuten nachweisbar ist. Signifikanz bestand für die ersten drei Minuten. Entsprechend beinhaltete unser Protokoll zunächst ein Set von 75 Stimuli mit einer Frequenz von 0,25 Hz direkt im Anschluss an die tDCS, um somit die ersten fünf Minuten nach Gleichstromstimulation

²⁴ Bei der anodalen Stimulation tritt der Strom per definitionem an der Elektrode über dem motorischen Kortex in den Schädel ein und verlässt diesen über der kontralateralen Orbita.

messen zu können. Anschließend zeichneten wir jeweils 25 TMS-induzierte MEPs bei 0,25 Hz im 5-Minuten-Abstand von der 10. bis zur 30. post-stimulatorischen Minute auf.

3.3.5 Auswertung der Messergebnisse

Die MEPs wurden während der Messung mittels einer speziellen Software (Signal, Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK) aufgezeichnet, grafisch dargestellt und als Rohdaten abgespeichert. Hieraus wurden, mithilfe visuell gesetzter Marker, die MEP-Amplituden (Maximum-Minimum-Amplitude) durch das NuCursor Programm (IoN, UCL, London, UK) automatisch bestimmt. MEPs mit eindeutigen EMG-Artefakten (z.B. Muskelfaszikulationen kurz vor dem Stimulus) wurden vor der weiteren Auswertung herausgenommen. Zu diesem Zeitpunkt war der Untersucher/Auswerter weiterhin hinsichtlich des Stimulationsmodus (anodal vs. kathodal vs. *sham*) verblindet. Die Werte der 75 TMS-induzierten MEPs direkt im Anschluss an die Gleichstromstimulation wurden in 5 Sets à 15 MEPs unterteilt, um sie somit den ersten 5 post-stimulatorischen Minuten separat zuordnen zu können. Anschließend wurden die arithmetischen Mittel aller erhobenen MEP-Amplituden zu den jeweiligen Zeitpunkten (*Baseline*, 1 min, 2 min, 3 min, 4 min, 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min, 30 min) berechnet. Diese zur *Baseline* normierten Mittelungen waren die Ausgangswerte für die weitere statistische Berechnung.

3.4 Statistische Auswertung

Alle Analysen wurden mithilfe der Software STATISTICA 9 (StatSoft (Europe) GmbH, Hamburg) durchgeführt. Hinsichtlich der Fragestellung der Studie erfolgte eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (*repeated measures ANOVA*) in Hinblick auf die Händigkeit (rechts- vs. links- vs. beidhändig), den Stimulationsmodus (anodal vs. kathodal), die Hemisphäre (rechts vs. links) sowie die Zeit (1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 Minuten post-Stimulation). Ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen der Händigkeit und den genannten Faktoren, so wurde der Student's *t-test* zum Vergleich der Effekte der Stimulation zu bestimmten Zeitpunkten herangezogen. Hierbei handelt es sich um die für TMS-Studien übliche Vorgehensweise (Ziemann 2004), zumal die Retest-Reliabilität der Methodik im Allgemeinen als besonders hoch angesehen wird (Maeda et al. 2002; Wassermann 2002). Darüber hinaus erfolgte eine Analyse der Veränderung der MEP-Amplitude am Ende der Stimulation zwischen den unterschiedlichen Gruppen im Hinblick auf die Händigkeit mittels des Student's *t-tests*. Alle Ergebnisse wurden als signifikant betrachtet für ein $p < 0.05$.

Alternativ wäre auch eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen lediglich hinsichtlich des Stimulationsmodus (anodal vs. kathodal) und der Zeit denkbar, um diese Modi für die einzelnen Gruppen (links- vs. rechts- vs. beidhändig) in Bezug auf die Hemisphären (links, rechts) separat zu betrachten (mit anschließendem Student's *t-test* zum Vergleich der Effekte der Stimulationen an den verschiedenen Zeitpunkten, wenn ein Haupteffekt der Händigkeit oder des Stimulationsmodus oder eine Interaktion der Händigkeit gefunden wurde). Da jedoch die Rolle der einzelnen Faktoren nicht vollends bekannt ist, erscheint jedwede initiale Separierung fehlerbehaftet, sodass hier die multifaktorielle Analyse (wie oben beschrieben) bevorzugt wird.

Es erfolgten weitere Analysen im Hinblick auf die Qualität des Studiensettings. Die im Rahmen des Studienablaufs dokumentierten Werte der RMT (*resting motor thresholds*), der AMT (*active motor thresholds*) sowie die *Baseline*-Werte wurden mittels des Student *t-test* für die verschiedenen Stimulationsmodi und Händigkeit verglichen, um relevante Unterschiede in der Ausgangsexzitabilität aufzudecken bzw. auszuschließen.

Darüber hinaus wurden die Verumstimulationen (anodal, kathodal) mit den Scheinstimulationen (*sham*) der dominanten Hemisphäre verglichen. Dies diente zur Sicherung der Güte unseres Studienablaufs, vor allem in Hinsicht auf Objektivität und Reliabilität, sollten die bekannten Effekte, wie sie ursprünglich von Nitsche & Paulus (2000) beschrieben wurden, reproduziert werden können. Hierzu erfolgte eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (*repeated measures* ANOVA) hinsichtlich Zeit (1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 Minuten post-Stimulation) und des Stimulationsmodus (anodal, kathodal, *sham*) für die dominante Hemisphäre (TMS-induzierte MEP-Amplituden als abhängige Variable).

4 ERGEBNISSE

4.1 Probandengruppe

Insgesamt 24 Probanden beendeten die Studie und wurden in die Wertung aufgenommen. Hiervon schätzten sich 8 Probanden als Rechtshänder, 16 als Linkshänder ein. Die Auswertung des EHI bestätigte diese Zuordnung, wobei eine weitere Unterteilung der Linkshänder in linkshändig und beidhändig zu je 8 Probanden erfolgte. 9 Probanden waren männlich, 15 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 26 Jahre ($\pm 6,47$ SD) mit einer Variationsbreite von 20 bis 51. Details der Probandeneigenschaften finden sich in Tab. 1.

Tab. 1: Probandeneigenschaften					
	n	w	Alter (\pm SD)	L (\pm SD)	
Rechtshänder	8	6	24,5 \pm 4,5	80,6 \pm 19,2	
Beidhänder	8	5	25,3 \pm 2,7	-23,8 \pm 14,3	
Linkshänder	8	4	29,1 \pm 9,8	-65,6 \pm 15,7	
n= Anzahl Probanden					
w= Anzahl weiblicher Probanden					
L= mittlerer Lateralitätsquotient (errechnet nach EHI, siehe 3.3.2)					
SD= Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)					

4.2 Studienverlauf

Alle Probanden tolerierten die Stimulationen. Bis auf gelegentlicher Juckreiz und transiente lokale Hautreaktionen (Erythem ohne Juckreiz/Schmerzen) traten keine Nebenwirkungen auf. Alle 24 in die Wertungen einbezogenen Probanden nahmen an der kompletten Studie teil ohne vorzeitigen Abbruch. In der Phase der Probandenrekrutierung zeigten mehrere Personen ein initiales Interesse, lehnten aber nach Lektüre der bereitgestellten Informationsblätter eine Teilnahme ab. Drei zusätzliche Probanden brachen die Studie während oder nach der ersten Sitzung ab (Begründung: Fehleinschätzung hinsichtlich des zeitlichen Aufwandes, unangenehmes Gefühl der „Fremdbeeinflussung“ durch die TMS). Drei weitere Probanden gaben während der Studie das Vorliegen von Ausschlusskriterien an, sodass ein nachträglicher Ausschluss erfolgte, sie gingen nicht in die Analysen ein. Bei 3 Probanden konnten mangels ausreichender muskulärer Entspannung keine quantifizierbaren Ergebnisse gemessen werden. Bereits die Baseline ließ sich (EMG-Artefakt-überlagert) nicht valide bestimmen. Eine Gleichstromapplikation erfolgte somit nicht.

4.3 Ergebnisse der Ausgangsparameter

Die Analyse der aktiven und passiven Schwellenwerte (AMT, RMT) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0,05$). Es fand sich lediglich ein marginaler (nicht-signifikanter) Trend mit höheren AMTs über der linken Hemisphäre für Rechtshänder im Vergleich zu Linkshändern ($p = 0,059$) und Beidhändern ($p = 0,051$). Details der erhobenen Werte finden sich in Tab. 2.

Tab. 2: <i>Baseline</i> -Schwellenwerte der Probandengruppen			
	n	Rechter FDI	Linker FDI
Rechtshänder	8		
AMT (\pm SD)		32,3 \pm 4,7	30,4 \pm 6,4
RMT (\pm SD)		39,9 \pm 6,6	38,4 \pm 7,3
Beidhänder	8		
AMT (\pm SD)		29,3 \pm 2,6	27,7 \pm 4,6
RMT (\pm SD)		37,1 \pm 5,3	34,0 \pm 6,7
Linkshänder	8		
AMT (\pm SD)		28,8 \pm 4,1	28,9 \pm 4,7
RMT (\pm SD)		38,3 \pm 6,9	36,9 \pm 7,8
n – Anzahl der Probanden			
AMT – <i>active motor threshold</i> (aktiver Schwellenwert)			
RMT – <i>resting motor threshold</i> (passiver Schwellenwert)			
FDI – <i>first dorsal interosseus</i> (M. interosseus dorsalis manus I)			
Alle <i>motor thresholds</i> – Angaben als arithmetisches Mittel der prozentualen maximalen Stimulatorleistung			

Die Analyse der *Baseline*-MEP-Werte ergab keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die einzelnen Stimulationsmodi, Hemisphären und Händigkeitgruppen. Die Ausgangswerte sind somit vergleichbar. Die entsprechenden Ausgangswerte sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Tab. 3: <i>Baseline</i> -MEP-Werte der Probandengruppen					
	Anodale tDCS		Kathodal tDCS		<i>Sham</i> tDCS
	Rechter M1	Linker M1	Rechter M1	Linker M1	
Rechtshänder	1,03 ± 0,05	1,02 ± 0,04	1,03 ± 0,04	1,02 ± 0,04	0,93 ± 0,04
Beidhänder	0,94 ± 0,03	1,01 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,05 ± 0,06	0,97 ± 0,04
Linkshänder	0,93 ± 0,06	0,95 ± 0,04	1,03 ± 0,04	0,94 ± 0,06	0,93 ± 0,02

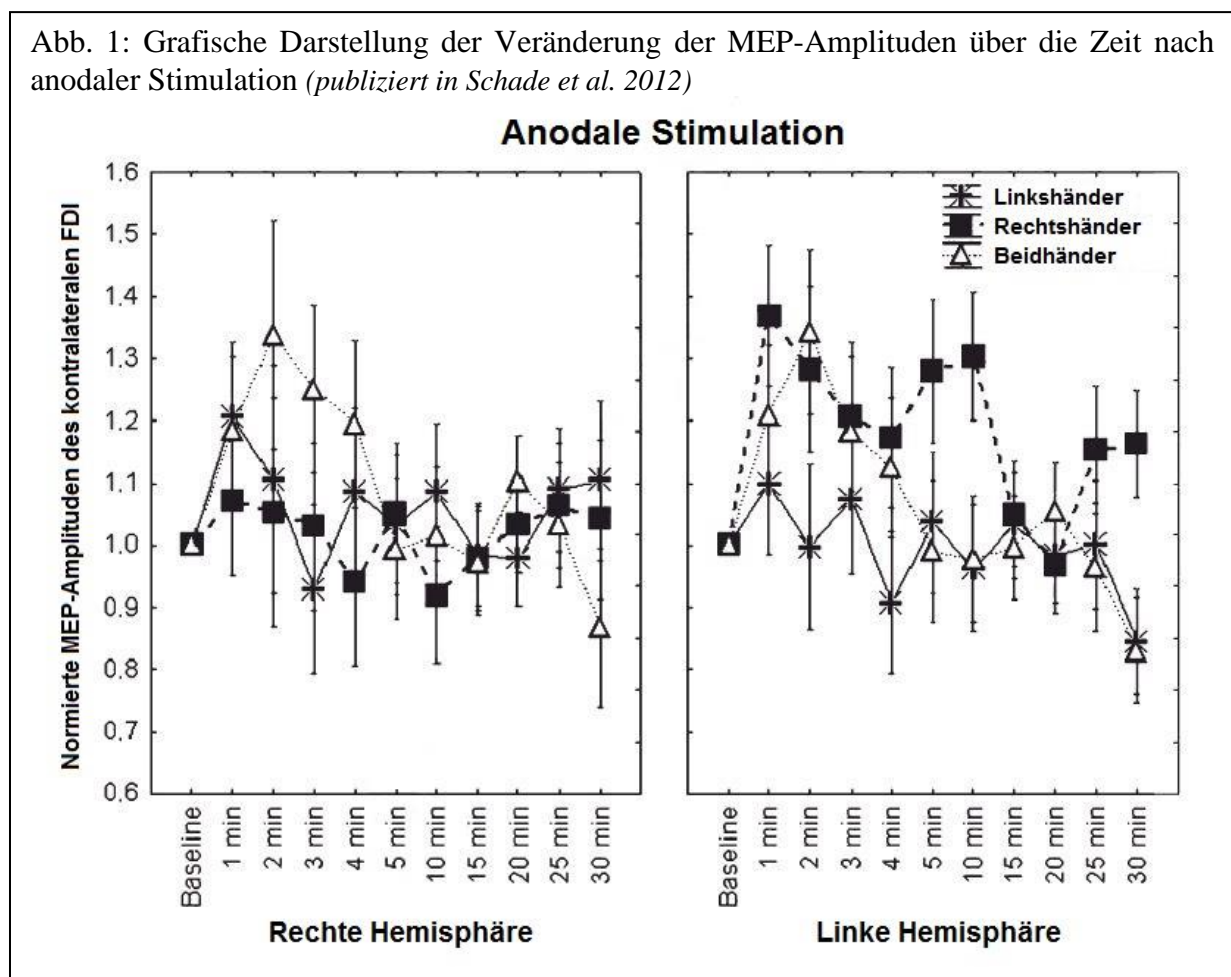
Alle Werte bilden die *Baseline*-MEPs nach TMS des jeweiligen Motorkortex in mV (± SD) ab.

M1 = kortikale, motorische Repräsentation des M. interosseus dorsalis manus I (FDI)

4.4 Ergebnisse der Zielgrößen

Nach anodaler Stimulation des rechten M1 zeigte sich ein Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität um 10 % bei Rechtshändern, um 10-20 % bei Linkshändern und um 20-30 % bei Beidhändern. Für die anodale Stimulation des linken M1 ergab sich ein Anstieg der zerebralen Erregbarkeit um 40 % sowohl bei Rechtshändern als auch bei Beidhändern. Für Linkshänder konnte hier keine Änderung verzeichnet werden. Eine grafische Darstellung findet sich in Abb. 1.

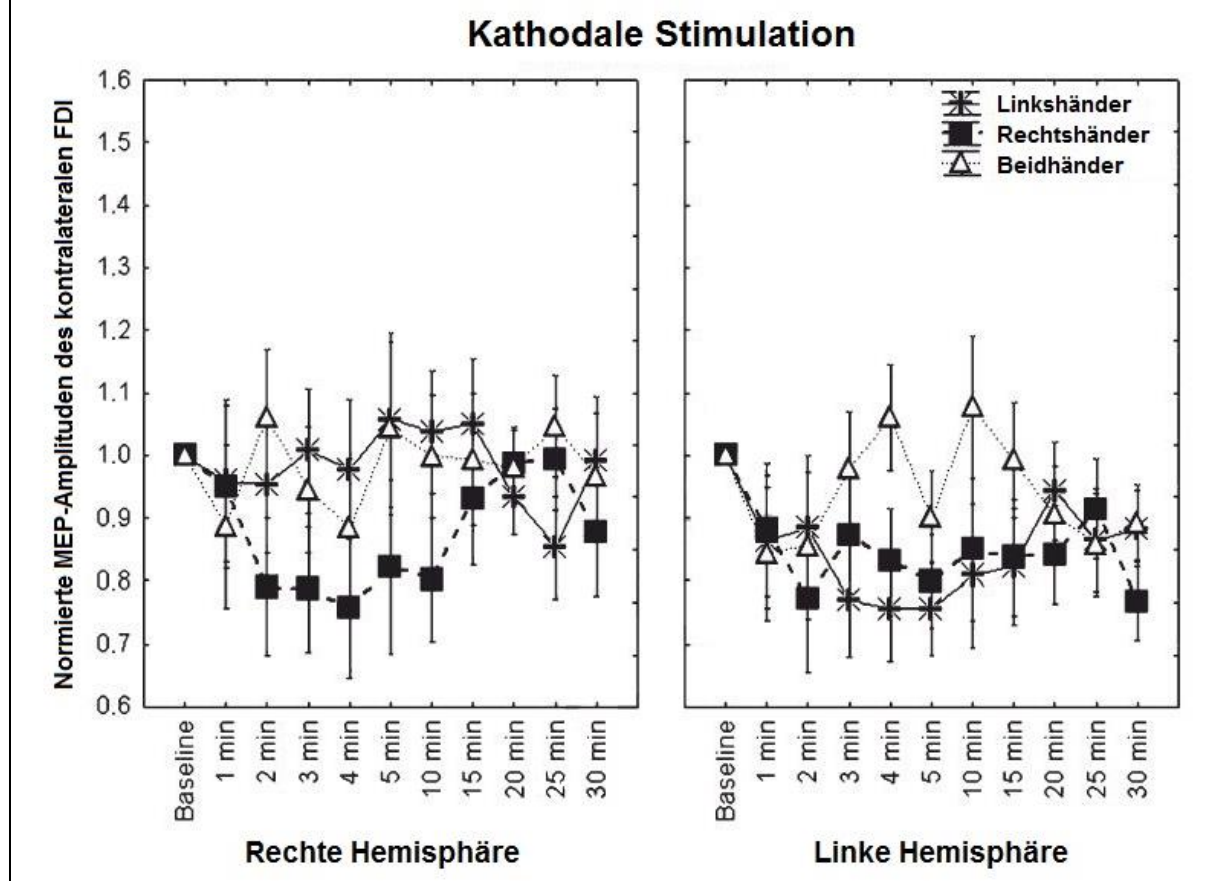
Abb. 1: Grafische Darstellung der Veränderung der MEP-Amplituden über die Zeit nach anodaler Stimulation (*publiziert in Schade et al. 2012*)



Die kathodale Stimulation des rechten M1 erbrachte eine Minderung der kortikospinalen Exzitabilität um 20 % bei Rechtshändern und keine Änderung in den Messungen bei Links- und Beidhändern. Nach kathodaler Stimulation des linken M1 zeigte sich eine Minderung der

Erregbarkeit um 20 % in Rechts- und Linkshändern sowie eine Minderung um 10 % bei Beidhändern. Die Werte sind grafisch in Abb. 2 abgebildet.

Abb. 2: Grafische Darstellung der Veränderung der MEP-Amplituden über die Zeit nach kathodaler Stimulation (*publiziert in Schade et al. 2012*)



Die statistische Analyse mittels ANOVA zeigte keinen Haupteffekt für Händigkeit ($F(1,21)=0,5$, $p=0,62$) und Hemisphäre ($F(1,21)=0,12$, $p=0,66$). Jedoch ergaben sich für den Stimulationsmodus ($F(1,21)=14,9$, $p=0,0009$), die Zeit ($F(9,189)=2,2$, $p=0,02$) und auch für die Interaktion zwischen Stimulationsmodus und Zeit ($F(9,189)=3,26$, $p=0,001$) signifikante Ergebnisse. Ebenso war die Interaktion zwischen Händigkeit und Zeit ($F(18,189)=1,66$, $p=0,05$) signifikant. Hinsichtlich der einzelnen Zeitpunkte ergab der Student's *t-Test* signifikante Unterschiede zwischen Links- und Rechtshändern 10 und 30 Minuten nach anodaler Stimulation des linken M1 sowie zwischen Rechts- und Beidhändern 10 und 30 Minuten nach anodaler Stimulation des rechten M1. Für die kathodale Stimulation zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Links- und Beidhändern 4 Minuten nach Applikation über dem linken M1. Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Anstieg der

MEP-Amplituden direkt nach anodaler Stimulation des linken M1 zwischen Links- und Rechtshändern ($p=0,01$) sowie eine Tendenz zwischen Rechts- und Beidhändern ($p=0,08$).

5 DISKUSSION

5.1 Kritische Bewertung der Methodik

Die vorliegende Studie wurde als Pilotstudie angelegt, die nur eine kleine Probandenzahl in Hinblick auf Links- und Rechtshändigkeit einschloss. Entsprechend können allenfalls Trends bewertet werden. Größere Studien wären notwendig, um sichere Aussagen treffen zu können, sie sind aufgrund des hohen zeitlichen und räumlichen Aufwandes jedoch schwer durchführbar. Trotz alledem bewegt sich der Umfang unserer Untersuchung im Rahmen des Üblichen bei Studien mit tDCS. Mit wiederholten Sitzungen der gleichen Probanden können große Datenmengen erhoben werden und senken somit den Aufwand der Teilnehmerakquirierung. Dies entspricht dem üblichen Vorgehen auf dem Gebiet der tDCS-Forschung, zumal eine hohe intra-individuelle Test-Retest-Reliabilität vorliegt (Maeda et al. 2002, Wassermann et al. 2002). Zur weiteren Sicherung des Gütekriteriums Reliabilität erfolgten zudem alle Untersuchungen durch denselben Untersucher mit denselben Geräten in denselben Räumlichkeiten. Ebenso konnten in einer separaten Auswertung der Placebo-kontrollierten Stimulation des linken M1 der Rechtshänder die weitgehend anerkannten Resultate, wie sie von Nitsche & Paulus 2000 erstmalig beschrieben wurden, reproduziert werden. Dies unterstützt die Inter-Rater-Reliabilität des Versuchsprotokolls.

Darüber hinaus wurden weitere Maßnahmen ergriffen, um eine höhere Güte (insbesondere Objektivität) der Untersuchung zu gewährleisten. Die Probanden waren naiv hinsichtlich der Untersuchungsmethode, die Untersucher und Probanden verblindet hinsichtlich Stimulationsmodus (*double-blind*) und der experimentelle Ablauf randomisiert. Die Verblindung erstreckte sich auch über die Auswertung der Rohdaten, um ein voreingenommenes Verwerfen von EMG-Artefakt-belasteten Daten zu verhindern. Somit sollte eine Verzerrung der Ergebnisse (v.a. durch eine *experimenter bias*) möglichst reduziert werden.

Da unterschiedliche Ausgangsniveaus der kortikalen Exzitabilität die Effektivität der tDCS beeinflussen können, wurden die Ausgangswerte der TMS-induzierten MEPs (*baseline*) zwischen allen Probanden verglichen. Hier ergaben sich keine wesentlichen gruppen- oder hemisphärenspezifischen Unterschiede. Im Hinblick auf die hier durchgeführte Studie legt dies somit nahe, dass für die gemessenen Effekte der Gleichstromstimulation unterschiedliche

Ausgangsniveaus der zerebralen Erregbarkeit zwischen den einzelnen Gruppen kaum eine Rolle gespielt haben dürften. Weitere Einflussfaktoren auf die Wirkung der tDCS wurden weitgehend reduziert. So waren Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, die neurobiologische Pathologien (zum Beispiel im Transmitterhaushalt) aufweisen können, aus der Studie ausgeschlossen. Auch die Einnahme zentral wirksamer Substanzen führte zum Ausschluss.

Bisher befassten sich nur wenige Studien mit den Gütekriterien des EHI²⁵ nach Oldfield (1971) zur Erhebung der Händigkeit. Oldfield selbst empfahl eine kürzere Version²⁶. Dragovic (2004) zeigte, dass die zusätzliche Streichung von drei weiteren Items die Validität und interne Konsistenz des Fragebogens erhöht. Hierbei wurde die Kolinearität zwischen den Items „Schreiben“ und „Malen/Zeichnen“ bemängelt und ein deutlicher Messfehler bei den Items „den Deckel einer Box öffnen“ und „Besen (Welche Hand setzt dabei oben an?)“ festgestellt. Auch Salmaso & Longoni (1985) kritisieren die Einbeziehung dieser Items und führen hinsichtlich der Items „Schreiben“ und „Malen/Zeichnen“ zudem eine starke *Dichotomisierung* der befragten Population an, welche eine als Kontinuum betrachtete Lateralisierung stark in extreme Händigkeiten verzerrt. Das heißt, das Einbeziehen dieser Items führt möglicherweise zu einem extremeren Lateralitätskoeffizienten (v.a. bei Linkshändern) als dies tatsächlich der wirklichen zerebral-funktionellen Lateralisierung entsprechen würde. In der Interpretation unserer Ergebnisse muss daher beachtet werden, dass möglicherweise in der Gruppe der Linkshänder sich normalerweise als Beidhänder zu klassifizierende Probanden befinden. Ein Rückschluss auf die Seitenlokalisation der dominanten Hemisphäre anhand des EHI sollte daher nur unter eingeschränkter Kenntnis dieses Sachverhaltes erfolgen.

²⁵ Siehe Anhang 3 – Edinburgh Handedness Inventory – Deutsche Version (Seite 69)

²⁶ Eine retrospektive Betrachtung der unsererseits erhobenen Fragebögen erbrachte bei der Berechnung der Händigkeit ohne diese Items keine Änderung der Gruppenzugehörigkeit (Links-, Beid- oder Rechtshänder) einzelner Probanden. Wir verwendeten somit die von Oldfield vorgeschlagene Version (kurze Version) für die Berechnung der Lateralitätsquotienten, da diese in der wissenschaftlichen Routine am häufigsten Anwendung findet und somit eine bessere Vergleichbarkeit gewährleistet ist (Bishop et al. 1996).

5.2 Diskussion der motorischen Schwellenwerte

Die motorischen Schwellenwerte waren nicht Zielgröße dieses Forschungsprojekts. Dennoch sind zur Bestimmung der optimalen Spulenposition sowohl RMT als auch die AMT detailliert dokumentiert worden. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede sowohl hinsichtlich der Händigkeit als auch hinsichtlich der stimulierten Hemisphäre.

Eine Abhängigkeit der motorischen Schwellenwerte von der hemisphärischen Dominanz bzw. der Händigkeit des Probanden wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Triggs et al. (1994) fanden in 30 Rechtshändern, dass die Schwelle zur Stimulation des rechten Armes niedriger lag als auf der Gegenseite. Für 30 Linkshänder wurden umgekehrte Ergebnisse erzielt. Je konsistenter der Proband in der Nutzung einer Hand war, desto deutlicher zeigte sich diese hemisphärische Asymmetrie. Spätere Studien bestätigten ebenfalls diese Tendenz (Matsunaga et al. 1998, De Gennaro et al. 2004). Macdonell et al. (1991) beschrieben hingegen, dass die Reizschwelle der linken Hemisphäre -und zwar unabhängig von der Händigkeit- immer niedriger sei. Sie zeigten, dass dieser hemisphärische Unterschied der Reizschwellen umso deutlicher ausgeprägt ist, je weniger der Proband die rechte Hand verwendet. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen u.a. Bäumer et al. (2007). Andere Autoren wiederum konnten keine hemisphärischen Unterschiede feststellen. Bereits 1992 untersuchten Rossini et al. 65 Probanden aus verschiedenen Altersgruppen und fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen linker und rechter Hemisphäre. Eine Studie mit 32 Probanden von Brouwer et al. (2001) reproduzierte diese Ergebnisse auch für die Untergruppen Links- bzw. Rechtshänder. Weitere Studien mit kleineren Probandenzahlen bestätigten diese Ergebnisse (Cicinelli et al. 1997, Civardi et al. 2000, Helmich et al. 2005).

Zusammenfassend betrachtet erscheint die bisherige Studienlage hinsichtlich der Abhängigkeit der motorischen Schwellenwerte von der Hemisphärendominanz ausgesprochen heterogen. Im Rahmen unserer Studie mutet zwar eine leichte Tendenz (ohne statistische Signifikanz) zu höheren Schwellen in der linken Hemisphäre an (unabhängig von der Händigkeit), jedoch gehen wir davon aus, dass hier andere Faktoren eine entscheidendere Rolle spielen. So werden in der Literatur u.a. der Abstand zwischen M1 und Schädeloberfläche (Kozel et al. 2000, McConnell et al. 2001, Cukic et al. 2009), die Ausrichtung der Nervenfasern in der weißen Substanz (Herbsman et al. 2009) sowie die

genetische Veranlagung (Wassermann 2002) als relevante Einflussgrößen postuliert. Die Auffassung einer Altersabhängigkeit der motorischen Schwellen wird von einigen Autoren vertreten (Rossini et al. 1992, Kozel et al. 2000, Smith et al. 2009), bleibt bis heute aber umstritten (McConnell et al. 2001, Wassermann 2002, Müller-Dahlhaus et al. 2008, Herbsman et al. 2009) und begründet sich eventuell eher in altersbedingten Veränderungen der Volumina von weißer Substanz und zerebrospinalem Liquor (Silbert et al. 2006).

5.3 Diskussion der Zielgrößen

5.3.1 Diskussion der Zielgrößen anhand der aktuellen Studienlage

Die Zielstellung der Studie war es, einen Überblick über den Einfluss der Händigkeit auf die kortikalen Effekte der tDCS zu erlangen. Es ist bereits bekannt, dass die Stimulation des linken M1 mit nur fünf Minuten tDCS die zerebrospinale Erregbarkeit moduliert, indem kathodaler Strom inhibiert und anodaler Strom die Exzitabilität steigert (Nitsche & Paulus 2000). Wir untersuchten 24 Probanden unterschiedlicher Händigkeit auf die Effekte der tDCS sowohl der dominanten, als auch der non-dominanten Hemisphäre. In der Analyse der Daten bestätigte sich zunächst ein Anstieg der MEP-Amplituden bei Rechts- und Beidhänder direkt nach Stimulation der linken Hemisphäre um bis zu 40%. Dieser Anstieg erwies sich auch Placebo-kontrolliert als signifikant. Somit konnten die wissenschaftlich weitgehend anerkannten Ergebnisse von Nitsche & Paulus (2000) reproduziert werden, was die Güte unseres Studienablaufs, vor allem in Hinsicht auf Objektivität und Reliabilität, bestätigt.

In der weiteren Auswertung der erhobenen Daten zeigte sich, dass die neuroanatomisch bekannte hemisphärische Asymmetrie (Amunts et al. 1996, Foundas et al. 1998) auch für die Modulation der zerebrospinalen Exzitabilität mittels tDCS gültig zu sein scheint. So fanden wir, dass die Steigerung der Erregbarkeit (nach Nitsche & Paulus 2000) nach *anodaler Stimulation der linken Hemisphäre* bei Rechtshändern für die gleiche (also hier non-dominante) Seite bei strengen Linkshändern (EHI-Lateralitätsquotient < -50) nicht reproduziert werden konnte. Es zeigte sich keine relevante Änderung der MEP-Amplituden direkt nach der Stimulation. Dieser Gruppenunterschied zwischen strengen Links- und Rechtshändern für die Stimulation des linken M1 war auch statistisch signifikant. Interessanterweise wäre nach Auswertung der Daten getrennt nach lediglich 2 Gruppen (entsprechend der Antwort auf die Frage „Sind sie Links- oder Rechtshänder“) dieser Unterschied nicht signifikant gewesen. Hier scheint der Einfluss der „Beidhänder“ (EHI-Lateralitätsquotient zwischen -50 und $+50$), welche sich vorrangig als Linkshänder bezeichnen, eine wesentliche Rolle zu spielen. Entsprechend scheint der Grad der Lateralisierung nicht unerheblich für die Effekte der tDCS zu sein. Ähnliche Hinweise fanden auch Brouwer et al. (2001) für die arbeitsabhängige Plastizität (*use-dependend*

*plasticity/facilitation*²⁷). Hier zeigte sich bei strengen Links- oder Rechtshändern (*consistent hand preference*) ein anderes Bild als bei ambivalenten Beidhändern (*non-consistent hand preference*)²⁸. Ob auch ein mathematischer Zusammenhang zwischen Lateralitätsquotient und Effektivität der tDCS besteht, lässt sich anhand unserer Daten aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl nicht einschätzen. Zudem ist nicht geklärt, ob der Lateralitätsquotient ein valides Mittel für den Grad der funktionellen Lateralisierung wäre. Die Graduierung der Händigkeit anhand von Fragebögen hängt stark von den gewählten Items ab. Manche Fragen (z.B. nach der Schreibhand) resultieren in sehr dichotomen Antworten (Salmaso & Longoni 1985), was wiederum den Lateralitätsquotient zum einen oder anderen Extrem hin auslenkt. Möchte man die Händigkeit im Sinne eines Kontinuums auffassen (Hardyck & Petrinovich 1977) mit verschiedenen graduellen Abstufungen der Lateralisation, dann erscheinen Fragebögen hier weniger gut geeignet. Weitere Untersuchungen hierzu, möglicherweise auch in Kombination verschiedener Verfahren (moderne Bildgebung, Fragebögen, Leistungstests etc.) zur Erhöhung der Validität des Lateralitätsquotienten wären notwendig.

Man kann mutmaßen, dass die bei Rechtshändern gemessenen Effekte nach Stimulation der linken Hemisphäre, bei Linkshändern möglicherweise für deren dominante, also die *anodale Stimulation der rechten Hemisphäre* gültig sind. Hier zeigte sich jedoch nur ein geringes Ansprechen der Linkshänder, wenngleich ein marginaler Anstieg der MEP-Amplituden (10-20 %) tatsächlich nachgewiesen werden konnte. Statistische Signifikanz bestand hier jedoch nicht. Einschränkend sei zu diesen hypothetischen Überlegungen erwähnt, dass allein vom Lateralitätsquotienten nicht ausreichend valide auf die Seitenlokalisierung der dominanten Hemisphäre geschlossen werden kann²⁹. Entsprechend kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige der nach EHI als Linkshänder klassifizierten Probanden trotzdem funktionell-anatomisch eine Dominanz der linken Hemisphäre aufweisen. Spekulativ könnten also die Ergebnisse der anodalen Stimulation der rechten Hemisphäre bei Linkshändern mit valideren Messmethoden der hemisphäriellen Dominanz doch signifikante Ergebnisse erreichen.

²⁷ Hierunter versteht man eine Art erhöhtes „Bereitschaftspotential“ des motorischen Kortex während der Ausführung von motorischen Aktionen.

²⁸ Es sei angemerkt, dass die Vergleichbarkeit der Studie aufgrund unterschiedlicher Methodik und Zielgrößen nur eingeschränkt beurteilbar ist. Hierauf wird im Weiteren noch genauer eingegangen.

²⁹ Dieser Aspekt ist bereits im Kapitel „Kritische Bewertung der Methodik“ auf Seite 50 diskutiert worden.

Die bisher beschriebene Ergebniskonstellation wäre vereinbar mit der Annahme, dass die modulatorischen Effekte der tDCS wesentlich von dem Grad der Lateralisierung und der hemisphäriellen Dominanz abhängen. Wie bereits mehrfach gezeigt werden konnte, ist das durch TMS stimulierte Areal, welches die Fingermuskulatur kortikal repräsentiert, jeweils auf der dominanten Hemisphäre größer (Krings et al. 1997; Triggs et al. 1999). Nimmt man an, dass ein größeres Areal auch besser stimulierbar ist, so würde dies das deutliche Ansprechen der Rechtshänder nach Stimulation der linken Hemisphäre sowie zumindest ein marginales Ansprechen der Linkshänder nach Stimulation der rechten Hemisphäre erklären. Gleichmaßen erbrachte die kathodale Stimulation der linken Hemisphäre bei Rechtshändern die bekannten inhibitorischen Effekte (Nitsche & Paulus 2000), für die rechte Hemisphäre bei Linkshändern jedoch keine signifikante Änderung der kortikalen Plastizität.

Weshalb die Stimulation bei Linkshändern im Bereich der rechten Hemisphäre, also der vermuteten dominanten Hemisphäre, nicht die gleichen deutlichen Effekte erzielt, wie bei Stimulation der dominanten Hemisphäre bei Rechtshändern, ist womöglich ebenfalls neuroanatomisch zu erklären. Mehrere Studien mit funktionellen MRT-Darstellungen des Kortex wiesen eine deutliche Asymmetrie der motorischen Repräsentationen mit einer ausgeprägten Lateralisierung auf die linke Hemisphäre bei Rechtshändern nach. Bei Linkshändern jedoch konnten keine großen hemisphäriellen Unterschiede gesehen werden (Kim SG et al. 1993; Klöppel et al. 2007; Willems & Hagoort 2009). Möglicherweise bedeutet eine stärkere Lateralisierung (funktionell neuroanatomisch) des motorischen Kortex eine stärker gebündelte Stimulationsmöglichkeit, sodass durch die Stimulation des linken M1 bei Rechtshändern schlicht ein größerer Anteil der relevanten Hirnstrukturen beeinflusst wird. Bei strengen Linkshändern mit deutlich niedriger ausgeprägter funktionell-anatomischer Lateralisierung werden entsprechend deutlich weniger funktionell beteiligte Areale stimuliert um signifikante Messergebnisse erlangen zu können. Entsprechend lagen die Ergebnisse der Beidhänder -mit dieser Annahme gut vereinbar- hauptsächlich zwischen den Ergebnissen von Links- und Rechtshändern.

Zusammengefasst zeigte sich also, dass die anodalen Effekte der tDCS auf die kortikale Exzitabilität für die jeweils dominante Hemisphäre grundsätzlich deutlicher ausfallen, möglicherweise weil hier ein größeres Areal stimuliert wird. Diese hemisphärielle Asymmetrie ist jedoch bei Linkshändern weniger stark ausgeprägt, was im Einklang mit

funktionell bildmorphologischen Daten steht, die hier eine weniger starke Lateralisierung der motorischen Repräsentation bestätigen.

5.3.2 Diskussion im erweiterten Kontext der Studienlage zu komplex-motorischen kortikalen Prozessen

In der erweiterten Betrachtung stellt sich die Frage, wie sich die hier beschriebene Asymmetrie der Effektivität der tDCS in die bisherigen Forschungsergebnisse in Hinblick auf komplexere kortikale Prozesse (motorisches Lernen, Leistungsfähigkeit, Geschicklichkeit etc.) einfügt. Boggio et al. (2006a) untersuchten den Effekt anodaler Stimulation (1mA, 20 Minuten) sowohl über der dominanten als auch der non-dominanten Hemisphäre bei Rechtshändern auf die motorische Leistungsfähigkeit anhand des Jebsen Taylor Hand Function-Tests (Jebsen et al. 1969). Sie fanden hier eine deutliche Steigerung der Handfunktion nach Stimulation der non-dominanten Hemisphäre, jedoch keine Effekte nach Stimulation des dominanten M1. Die Autoren begründen diese Ergebnisse mit der „Mindernutzung“ der linken Hand und einem hieraus resultierenden höheren Lern- und Verbesserungspotential. Ein gewisser *ceiling effect*, der für die dominante Hand schneller erreicht ist, wird von den Autoren postuliert³⁰. Cirillo et al. (2010) bestätigen mit anderer Methodik das höhere Lernpotential der non-dominanten Hand bei Rechtshändern, indem sie einen größeren Anstieg der arbeits-abhängigen Plastizität (*use-dependend plasticity*) nach multiplen repetitiven Abduktionen des Daumens im Vergleich zur dominanten Hand nachwiesen. Nach dem Training zeigten sich deutlich höhere TMS-induzierte MEPs (als Ausdruck der kortikalen Exzitabilität) vor allem für die non-dominante (linke) Hand. Die gleichen Tendenzen berichteten auch Semmler & Nordstrom (1998) sowie Brouwer et al. (2001). Letztere fanden darüber hinaus auch für starke Linkshänder eine asymmetrische arbeitsabhängige Plastizität zu Gunsten der linken (somit allerdings dominanten) Hand³¹.

³⁰ Einschränkung sei jedoch angemerkt, dass die Studie aufgrund einer niedrigen Probandenzahl (5) eine gewisse statistische Schwäche aufweist.

³¹ Für die „inkonsistente“ Händigkeit (Beidhänder) fanden sich dahingegen sehr heterogene, teils inverse Ergebnisse, wie bereits weiter oben berichtet.

Die beschriebenen Studien erscheinen zumindest zum Teil konträr zu den Ergebnissen unserer Studie. Allerdings muss beachtet werden, dass nicht unbedingt die gleichen kortikalen Mechanismen, die in den verschiedenen Studienprotokollen gemessen wurden, eine Rolle spielen. Es muss sogar davon ausgegangen werden, dass alle Untersuchungen zur motorischen Leistungsfähigkeit, die kortikal beteiligten Prozesse betrachtend, über ein basales Maß der kognitiven Plastizität im M1 hinausgehen. Während wir die basale kortikale Exzitabilität des M1 per se gemessen haben³², ist davon auszugehen, dass bei Untersuchungen zum motorischen Lernen weitere höhergradige zerebrale Systeme von funktioneller Relevanz sind. Da sich der Einfluss der tDCS nicht nur auf die kortikale Plastizität des M1 beschränkt, sondern auch supplementär-motorische Kortexareale moduliert werden (funktionell-bildmorphologisch bestätigt durch Lang et al. 2005), können zunächst scheinbar divergente Ergebnisse durchaus einer logischen Begründung unterliegen, zumal das dichotome Schema „anodal stimuliert, kathodal hemmt“ für höher kortikale Prozesse jüngst infrage gestellt wurde (Jacobson et al. 2012). Anschaulich wird diese Betrachtungsweise bei einem Vergleich der Studien von Lang et al. (2004a) und Vines et al. (2006). Erstere zeigten nach Stimulation des linken M1 (bei Rechtshändern), dass die bekannten Effekte nach Nitsche & Paulus (2000) für die TMS-induzierten MEPs der kontralateralen (in diesem Fall also nicht stimulierten) Hemisphäre nicht reproduzierbar sind. Die tDCS wirkt somit (gemäß der Interpretation der Autoren) nur auf den stimulierten (ipsilateralen) M1. Vines et al. (2006) zeigten jedoch für die Stimulation des linken M1 im Hinblick auf die sequentielle Fingermotorik deutliche Effekte für beide Hände, sowohl die stimulierte als auch die nicht-stimulierte Seite. Diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich möglicherweise unter Beachtung der gemessenen Zielparameter erklären. Es liegt nahe, dass einerseits die basale kortikale Exzitabilität (mittels TMS-induzierter MEPs) und andererseits die Exzitabilität eines komplexen motorischen Systems (sequentielle Fingermotorik) gemessen wurden. Bisher ist unser Verständnis vor allem der höher-kortikalen Prozesse noch sehr lückenhaft. Gerade der motorische Lernprozess stellt die Wissenschaft immer wieder vor Herausforderungen. Nur exemplarisch zeigten Garry et al. 2004, dass der bekannte aktivitäts-abhängige Anstieg der kortikalen Exzitabilität (*use-dependent facilitation*) sich interessanterweise nur auf die Repräsentationsareale „bewusst“

³² Die ausführliche Diskussion der durch TMS gemessenen kortikalen Strukturen ist bereits im Kapitel 1.2.2 erfolgt.

beteiligter Muskeln bezieht. Konkret heißt dies, dass bei Probanden, die den Pegboard-Task³³ durchführten, ein Anstieg der Exzitabilität in der Repräsentation des M. interosseus dorsalis I und des M. abductor pollicis brevis gesehen werden konnte, nicht jedoch im M. adductor digiti minimi, welcher zwar auch aktiviert wird, für die Durchführung des Pegboard-Tasks aber nicht von funktioneller Bedeutung ist. Es müssen also vorgeschaltete hoch-selektive Prozesse ablaufen. Dass es sich dabei um rein kortikale (vs. kortikospinale) Prozesse handeln muss, zeigten Semmler & Nordstrom (1998), indem auch sie die asymmetrische *use-dependent facilitation* mit höheren MEPs der non-dominanten nachweisen konnten, vergleichend jedoch die transkraniell elektrische Stimulation (TES) als indirekter Hinweis für die kortikospinale Exzitabilität keine Asymmetrie zwischen beiden Seiten auswies.

Weitere zu beachtende Parameter, welche die kortikalen Prozesse beeinflussen, sind inhibitorische Projektionen. Bereits 1995 zeigten Netz et al., dass die IHI ausgehend vom dominanten M1 bei Rechtshändern deutlich stärker ausgeprägt ist als die inverse Inhibition. Für Linkshänder wurden hier inhomogene Ergebnisse erhoben³⁴. Duque et al. bestätigten 2007 eine solche hemisphärische Asymmetrie der IHI. Sie fanden in Rechtshändern, dass die IHI von der dominanten Hemisphäre, wenn die dominante Hand motorisch aktiv ist, deutlich stärker ist als die IHI der non-dominanten Hemisphäre bei Aktivität der non-dominanten Hand. Ein ähnliches Schema wiesen Stinear & Byblow (2004) für passive Bewegungen nach. So zeigte die dominante Hemisphäre von Rechtshändern eine höhere Kapazität, die kontralaterale Repräsentation zu disinhibieren, als umgekehrt. Andere Studien lieferten teils widersprüchliche Ergebnisse. Dabei sei die Arbeit von De Gennaro et al. (2004) erwähnt, welche keine Unterschiede (unter Betrachtung von Hemisphäre und Händigkeit) in der interhemisphärischen, transkallosalen Inhibition (*paired-pulse*-Protokoll) postulierten.

Zusammenfassend zeigt sich also, dass Studien zu höhergradigen motorischen Funktionen untereinander per se methodisch sehr verschieden sind und somit unterschiedliche Ergebnisse, je nach gemessener Zielgröße, aufweisen können. So fanden Vines et al. (2008) entgegen den weiter oben beschriebenen Ergebnissen von Boggio et al. (2006a) und Cirillo et al. (2010), dass sich die kontralaterale sequentielle Fingermotorik mit anodalem Gleichstrom unabhängig

³³ Der Test wurde im Kapitel 1.3.4 erläutert.

³⁴ Ein ähnliches prinzipielles Schema, wie es auch in unserer Studie für die kortikale Exzitabilität an sich gefunden wurde.

von der stimulierten Hemisphäre beeinflussen lässt. Sie applizierten 1 mA tDCS für 20 Minuten bei 17 Rechtshändern. Dabei führte die anodale Stimulation der linken Hemisphäre zu einer deutlichen Zunahme der motorischen Leistung im Vergleich zur Stimulation der linken Hemisphäre.³⁵ Hierbei darf aber eine zusätzliche visuelle Komponente (Die Probanden mussten eine Zahlenfolge, welche auf einem Bildschirm erscheint, auf einer Tastatur tippen.) nicht außer Acht gelassen werden, sodass die Studie mit den Ergebnissen von Boggio et al. (2006a) nur eingeschränkt vergleichbar wird. Bisher liegen nicht ausreichend Daten vor, auf welchen Ebenen des motorischen Lernprozesses die tDCS (zusätzlich zum M1) signifikante Auswirkungen hat. Darüber hinaus finden sich bisher nur wenige Hinweise darauf, welche der beteiligten höhergradigen funktionellen Areale ebenfalls eine hemisphärische Asymmetrie aufweisen. Nur exemplarisch zeigten Kim et al. (1993) einen stärkeren Einfluss des ipsilateralen sensomotorischen Kortex auf Fingerbewegungen für die linke Hand im Vergleich zur rechten Hand.

5.3.3 Diskussion im erweiterten Kontext der Studienlage zu non motorischen kortikalen Prozessen

In ersten Studien zur Anwendung der tDCS auf dem Gebiet der non-motorischen Kognition zeigte sich, dass auch Gedächtnisleistungen moduliert können (Coffman et al. 2013). Zum Beispiel reduziert die anodale Stimulation des links-anterioren Schläfenlappens das Auftreten fehlerhafter Erinnerungen in Gedächtnistests (Boggio et al. 2009a). Die anodale Stimulation des linken präfrontalen Kortex wiederum verbessert u.a. das Arbeitsgedächtnis (Kincses et al. 2004; Fregni et al. 2005b; Ohn et al. 2008; Jeon & Han 2012), während die anodale Stimulation der links-superioren temporalen Region (Wernicke-Areal) den Spracherwerb fördert (Flöel et al. 2008; Sparing et al. 2008). Auch in Patientenpopulationen (Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer) konnten diese Effekte gesehen werden (Boggio et al. 2006b; Boggio et al. 2009b). Die bekannte Dichotomie aus Studien zur Motorik (anodal = steigernd, kathodal = hemmend) ist jedoch auf dem Gebiet der Kognition umstritten (Jacobson et al.

³⁵ Dies entspricht den Trends, wie wir sie für die kortikale Exzitabilität in unseren rechtshändigen Probanden zeigten. Für unsere Linkshänder fanden wir ein ähnliches Muster nach Stimulation der rechten, wahrscheinlich dominanten, Hemisphäre.

2012). Hier liegt die Hypothese nahe, dass die Hemmung einer kognitiven Leistung mehr Kapazitäten in anderen kognitiven Bereichen „freigibt“ bzw. umgekehrt deren Verbesserung gleichzeitig andere hemmt (Iuculano & Cohen Kadosh 2013), die Ergebnisse von Studien unter Anwendung der tDCS also davon abhängen, welche Domäne der Kognition man misst. Zusätzlich scheinen auch unterschiedliche Elektrodenpositionen wie bipolare Stimulationen (Marshall et al. 2005; Chi et al. 2010; Penolazzi et al. 2010) oder Stimulationen gegen eine Referenzelektrode am Mastoid (Zaehle et al. 2011) vorbekannte Effekte teils in das Gegenteil umkehren zu können.

Die meisten der genannten Studien untersuchten ausschließlich Rechtshänder, wenige machten keine Angaben zur Händigkeit der Probanden. Zunehmend ergeben sich jedoch testpsychologisch Hinweise auf inter-individuelle Unterschiede auch non-motorischer Prozesse in Abhängigkeit von dem Grad der Händigkeit, so auch für die Gedächtnisleistung (Prichard et al. 2013). Nach der Hypothese von Tulving (1986) gibt es ein semantisches und episodisches Gedächtnis, wobei ersteres nur linkshemisphärisch lokalisiert ist während das zweite in beiden Hemisphären prozessiert wird (Tulving et al. 1994). Diese Verteilung der Lateralisierung der Gedächtnisinhalte wirft die Hypothese auf, dass Probanden mit einer weniger stark ausgeprägten Lateralisierung (Beidhänder) in Tests zum episodischen Gedächtnis besser abschneiden, da hier eine bessere interhemisphärielle Konnektivität von Vorteil sein könnte.³⁶ Dieser vermutete Zusammenhang wird untermauert durch neuropsychologische Testungen, bei denen Probanden mit familiärer Linkshändigkeit hinsichtlich des episodischen Gedächtnisses besser abschneiden (Christman & Propper 2001). Dies zusätzlich bestätigend, untersuchten Propper et al. (2005) ausführlich das episodische Gedächtnis in Abhängigkeit von der Händigkeit und fanden, dass hier beidhändige Probanden (EHI +80 bis -80) besser abschnitten als strenge Rechtshänder (EHI > +80)³⁷. Ähnliche Tendenzen eines besseren Abschneidens von beidhändigen Probanden vor allem hinsichtlich des episodischen Gedächtnisses finden sich in mehreren weiteren Studien zur Gedächtnisleistung (Prichard et al. 2013). Dies entspricht insbesondere Erfahrungen bei

³⁶ Interessanterweise konnte bei Linkshänder tatsächlich ein größerer Hirnbalken (Corpus callosum) als mögliches neuroanatomisches Korrelat einer besseren interhemisphäriellen Konnektivität gesehen werden (Burke & Yeo 1994, Clarke & Zaidel 1994).

³⁷ Strenge Linkshänder (EHI < -80) wurden nicht untersucht.

Autisten (Beversdorf et al. 2000), die eine atypische hemisphärielle Dominanz aufweisen und ein besonders gutes visuelles Gedächtnis aufweisen (Hillier et al. 2007).³⁸

Auch funktionell bildmorphologisch bestätigt sich die unterschiedliche zerebrale Asymmetrie der Kognition in Abhängigkeit von der Händigkeit, bspw. in Form einer stärkeren Aktivierung des linken medialen Temporallappens (Amygdala, Hippokampus) bei Linkshändern während eines verbalen Gedächtnistests (Cuzzocreo et al. 2009).

Betrachtet man die oben genannten neurophysiologischen Erkenntnisse (tDCS moduliert auch non-motorische kognitive Prozesse) im Hinblick auf den beschriebenen neuropsychologischen Kenntnisstand (die Leistungsfähigkeit in bestimmten kognitiven Domänen, hier v.a. des episodischen Gedächtnisses, korreliert mit dem Grad der Lateralisierung), so ist auch für die Modulation kognitiver Prozesse mittels tDCS eine zerebrale Asymmetrie in Abhängigkeit von dem Grad der Lateralisierung, wie sie im Rahmen dieser Studie für den motorischen Kortex nachgewiesen werden konnte, durchaus denkbar. Weitere Studien unter dem Blickwinkel der Händigkeit sind daher auch für die non-motorische Kognition notwendig. Interessanterweise ergibt sich auch auf dem Gebiet der kognitiven Leistungsforschung, dass nicht unbedingt die Seite der Handpräferenz, sondern der Grad der Lateralisierung (strenge Links- oder Rechtshänder vs. inkonsistente Beidhänder) von Relevanz ist, was sich mit den Ergebnissen der hier beschriebenen Studie³⁹ deckt.

Natürlich beschränkt sich die non-motorische Kognitionsforschung nicht ausschließlich auf die Gedächtnisleistung, wenngleich diese standardisiert und einfach prüfbar ist und hierzu somit die meisten Daten vorliegen. Zunehmend werden weitere Domänen der Kognition untersucht. So zeigte sich, dass die Hemmung des linken präfrontalen Kortex auch die *kognitive Flexibilität* erhöhen kann (Chrysikou et al. 2013). Hier legen verschiedene neuropsychologische Testverfahren eine höhere kognitive Flexibilität bei inkonsistenter Händigkeit gegenüber streng einseitiger Händigkeit (Prichard et al. 2013) nahe. Weitere tDCS-Studien beschäftigten sich mittlerweile auch mit *Vigilanz* und *Aufmerksamkeit* und konnten hier modulatorische Effekte nachweisen (Nelson et al. 2012, Coffman et al. 2012, Gladwin et al. 2012). Hier wird vor allem eine Dominanz der rechten Hemisphäre (Sturm &

³⁸ Interessanterweise ist der Anteil der Linkshänder unter Menschen mit Erkrankungen des Autismus-Spektrums höher als in der gesunden Population (Boucher 1977, Dane & Balci 2007).

³⁹ Dies wurde im Kapitel 5.3.1 diskutiert.

Willmes 2001) beschrieben, je nach Schwere und Selektivität des Aufmerksamkeitstests findet sich aber auch eine zunehmende Aktivierung der linken Hemisphäre (Helton et al. 2010). Interessant wäre, ob diesbezüglich Beidhänder - entsprechend den o.g. Theorien zu einer besseren interhemisphäriellen Konnektivität - in Tests mit hohem Aufmerksamkeitsanspruch oder sehr selektiver Aufmerksamkeit besser abschneiden als strenge Rechtshänder. Sollte dies der Fall sein, wäre auch hier eine unterschiedliche Effektivität der tDCS je nach Grad der Lateralisierung zu erwarten.

5.4 Klinische Relevanz

Die klinische Relevanz unserer Studie ergibt sich u.a. aus der Fragestellung, ob in der Rehabilitation von zentralen Paresen nach Schlaganfall in den Studien eine hemisphärische Asymmetrie beachtet werden muss, welche die Wirksamkeit der tDCS erheblich beeinflussen könnte. Möglicherweise ist aus diesem Grund die bisherige Studienlage heterogen, je nachdem wie groß der untersuchte Linkshänderanteil war. Allein aus sozioökonomischen Aspekten wäre eine Kenntnis des Potentials der tDCS in der Rehabilitation je nach Dominanz der kranken Hemisphäre von großem Nutzen. Man verfolgt derzeit das Konzept, dass nach einem Schlaganfall eine kortikale Imbalance entsteht mit reduzierter kortikaler Plastizität im erkrankten Areal und einem Übergewicht der IHI von der nicht betroffenen Seite (Nowak et al. 2009). Entsprechend versucht man die kortikale Plastizität in der Läsion zu erhöhen oder die IHI von der gesunden Seite zu verringern. So zeigten Fregni et al. (2005a) nach kathodaler Stimulation der gesunden Hemisphäre (Prinzip der Verringerung der IHI) einen Anstieg der motorischen Leistungsfähigkeit in der betroffenen Hand von Schlaganfallpatienten um circa 12%. Alle Patienten waren Rechtshänder, bei der Hälfte der Patienten war die nicht-dominante Hemisphäre betroffen. Im Rahmen unserer Studie konnte eine bessere inhibitorische Wirksamkeit der kathodalen Stimulation auf die dominante Hemisphäre im Vergleich zur non-dominanten Seite gezeigt werden. Möglicherweise ist dies relevant für die Rehabilitation von Schlaganfallpatienten. Ist die gesunde Hemisphäre gleichzeitig die dominante, so könnte theoretischerweise der Effekt der tDCS hier deutlicher ausfallen, da eventuell eine deutlich stärkere Inhibition von der gesunden Hemisphäre ausgeht, wenn dies die gesunde Seite ist. Entsprechend könnte hier eine kathodale tDCS besser wirken. Eine

Subgruppen-Analyse hinsichtlich der Dominanz der Läsionsseite von Fregni et al. (2005a) bzw. weitere Studien mit größerem Patienteneinschluss wären diesbezüglich interessant. Selbiges gilt für die anodale Stimulation der kranken Hemisphäre. So stimulierten Hummel et al. (2005) in fünf Rechtshändern und einem Linkshänder die dominante oder die non-dominante Seite (je nach Lokalisation der Läsion). Auch hier wären die Subgruppen-Unterschiede interessant, wenngleich allenfalls Trends erkennbar sein werden angesichts der niedrigen Probandenzahl. Auch aktuellere Studien zur Rehabilitation bei akuten und sub-akuten Schlaganfällen mit negativen Ergebnissen könnten unter Beachtung der möglichen Einflussvariablen Händigkeit doch noch relevante Unterschiede feststellen (Hesse et al. 2011, Rossi et al. 2013). Aber auch in allen anderen Bereichen der derzeitigen klinischen Forschung (neurodegenerative Erkrankungen, idiopathische Kopfschmerzsyndrome, psychiatrische Erkrankungen etc.) könnte die Händigkeit ein wichtiger Faktor sein, der beachtet werden sollte. Weitere Studien zur Untersuchung der fundamentalen Wirkmechanismen der tDCS sollten in jedem Fall die Händigkeit der Probanden beachten, da wir für die anodale Stimulation der linken Hemisphäre signifikante Unterschiede zwischen Links- und Rechtshändern zeigen konnten.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die tDCS ist eine einfache, nicht-invasive, technisch wenig aufwendige und nebenwirkungsarme Methode zur Modulation der zerebralen Plastizität. Dies führte seit der Neuentdeckung im Jahre 2000 zu einem immensen Forschungseifer nicht nur im Rahmen fundamenaler Hirnforschung, sondern auch mit ersten positiven Ansätzen in der Therapie von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Es ist mittlerweile allgemein anerkannt, dass die Applikation von anodalem transkraniellen Gleichstrom über dem primär motorischen Kortex zu einer Steigerung der zerebralen Exzitabilität führt, während kathodaler Gleichstrom hemmende Eigenschaften hat. Trotz alledem bleiben weiterhin basale Wirkmechanismen und mögliche Einflussvariablen teils unverstanden. Dies bezieht sich auch auf den Faktor Händigkeit. Sowohl makro- als auch funktionell-anatomisch ist eine hemisphärielle Asymmetrie des Zerebrums bereits lange bekannt. Inwieweit sich dies auch in der Wirksamkeit der tDCS niederschlägt, sollte im Rahmen dieser Studie geprüft werden. Wir untersuchten 24 Probanden unterschiedlicher Händigkeit hinsichtlich des Einflusses anodaler und kathodaler tDCS auf die zerebrale Exzitabilität des primär motorischen Kortex, beidseits gemessen, anhand transkraniell magnetisch evozierter Potentiale des M. interosseus dorsalis manus I in einem Placebo-kontrollierten, doppelblind-randomisierten Studiendesign. Zielparame- ter war die Änderung der MEP-Amplituden vor und nach fünfminütiger anodaler und kathodaler tDCS über beiden Hemisphären. Wir konnten zeigen, dass die anatomisch und neurofunktionell bekannte zerebrale Asymmetrie auch auf die modulatorische Wirksamkeit der tDCS zutrifft. Dies zeigte sich vor allem durch einen niedrigeren Anstieg der zerebralen Exzitabilität nach anodaler Stimulation bei Rechtshändern nach Stimulation der non-dominanten (rechten) Hemisphäre im Vergleich zur dominanten Seite. Ein entsprechend umgekehrtes Schema konnte auch bei Linkshändern nachgewiesen werden, wenngleich hier der Anstieg der Exzitabilität für die dominante (rechte) Hemisphäre nicht so deutlich ausfiel. Dies kann einerseits in einer weniger starken Lateralisierung der Linkshänder begründet sein, andererseits kann auch die Validität des Lateralitätsquotienten bei Erhebung durch den EHI eine Rolle spielen, da Fragen mit dichotomen Antwortmuster (e.g. nach der Schreibhand) möglicherweise den Quotienten „extremisieren“. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen notwendig. Die Relevanz der erhobenen Daten ergibt sich insbesondere auch im Hinblick auf

weitere Studien, wie in der Anwendung zur Rehabilitation nach Schlaganfall. Möglicherweise kann die Effektivität entscheidend von der Dominanz der betroffenen (läsionierten) Hemisphäre abhängen. Auch unter sozioökonomischen Aspekten wäre dies von Interesse. Im Hinblick darauf sind weitere Studien sowohl zu den fundamentalen Mechanismen als auch zur klinisch-therapeutischen Anwendung vonnöten. Zukünftige Studien zur tDCS sollten ein Augenmerk auf die Händigkeit der Probanden als mögliche Einflussvariable haben, da die modulatorischen Effekte sich für die anodale Stimulation der linken Hemisphäre zwischen Links- und Rechtshändern signifikant unterscheiden.

7 ANHANG

Anhang 1 – Informationsblatt für Probanden

Zentrum Neurologische Medizin
Abteilung Neurologie (Prof. Dr. Bähr)
Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)



Abt. Klin. Neurophysiologie
Leiter: Prof. Dr. W. Paulus
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Telefon: +49 551 39-6650/52
Telefax: +49 5 51 39-8126

Information für Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Untersuchung: Einfluss schwachen transkranial applizierten Gleichstroms auf die zerebrale Exzitabilität

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 den Einfluss schwachen Gleichstroms auf die zerebrale Erregbarkeit des Gehirns zu gewinnen.

In den Sitzungen werden zwei Elektroden auf Ihrer Kopfhaut angebracht. Über diese Elektroden fließt während der Untersuchung für 5 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.

In gleicher Sitzung wollen wir mittels durch die Kopfhaut und den Schädel (transkranial) gegebenen Magnetimpulsen mit Einzelreizen Erregungs- und Hemmungsvorgänge im Bereich der für die Arme zuständigen Gehirnzellen messen. Die transkraniale Magnetstimulation ist eine nicht-invasive und schmerzfreie Untersuchungsmethode.

Zu einem Stimulationstermin werden Sie eine wirksame, zu einem anderen eine nicht wirksame Stimulation erhalten, eine sogenannte Placebo-Stimulation. Um Erwartungseffekte zu vermeiden, wird Ihnen die Art der Stimulation nicht mitgeteilt. Auch der Untersucher weiß zum Untersuchungszeitpunkt hierüber nicht Bescheid.

Eine Untersuchung umfasst voraussichtlich 5 Sitzungen, von jeweils 1,5-2 Stunden

Gesamtdauer. Ein Abstand von mindestens 3 bis 4 Tagen wird zwischen den Sitzungen eingehalten. *Die Entlohnung beträgt 7 Euro pro begonnener Stunde.* Wir streben an, dass jeder Proband/jede Probandin alle Untersuchungen durchläuft.

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.

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

- *Herzschrittmacher*
- *Metallimplantate im Kopfbereich (z.B. Clips nach Operation eines intrazerebralen Aneurysmas (Gefäßbaussackung im Bereich der Gehirngefäße)), Implantation eines künstlichen Hörknöchels, Metallimplantate (Nägel, Platten, Schrauben, Spirale) in anderen Körperabschnitten, Metallsplitter nach Kriegsverletzungen*
- *Alter < 18 oder > 55 Jahre*
- *Hinweise auf eine chronische oder Residuen (Reste) einer neurologischen Erkrankung (Erkrankung des Nervensystems) in der Vorgeschichte*
- *Intrazerebrale Ischämien (Mangeldurchblutung des Gehirns/Schlaganfall/ Blutungen) in der Vorgeschichte*
- *Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte*
- *Hinweise auf Migräne*
- *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)*
- *Schwangerschaft oder Stillperiode*

Die aus der Studie gewonnenen Daten werden anonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Alle Erfordernisse des Datenschutzes werden dabei beachtet. Zudem werden die Untersuchungstermine, Ihr Name und der Name der Studie in einer abteilungsinternen Datenbank dokumentiert. Sollten Sie als Folge der Studie Gesundheitsschädigungen erleiden, bitten wir Sie, uns dies unverzüglich mitzuteilen.

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

Dr Michael Nitsche
Klinische Neurophysiologie

PD Dr Andrea Antal
Klinische Neurophysiologie

Anhang 2 – Einverständniserklärung für Probanden

Zentrum Neurologie

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)



Abt. Klin. Neurophysiologie

Leiter: Prof. Dr. W. Paulus

Robert-Koch-Str. 40

37075 Göttingen

Telefon: +49 551 39-6650/52

Telefax: +49 5 51 39-8126

Einverständniserklärung Patienten/innen zur Teilnahme an der Untersuchung: Einfluss schwachen transkranial applizierten Gleichstroms auf die zerebrale Exzitabilität und dessen Modulierbarkeit durch transkraniale Magnetstimulation

Frau/Herr _____ hat mir heute anhand der Hinweise auf dem Informationsbogen für Teilnehmerinnen und Teilnehmer an der o.g. Studie die Durchführung der Untersuchung erläutert. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Alle mich interessierenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

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. Ferner ist mir bekannt, dass ich auch mein Einverständnis zur Speicherung personenbezogener Daten widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Ich bin bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin damit einverstanden, dass Daten, welche sich aus der Studie ergeben, ohne Erwähnung meiner Identität anonym veröffentlicht oder an zuständige Behörden weitergeleitet werden. Alle Befunde sind vertraulich und werden unter strikter Einhaltung des Datenschutzes gehandhabt. Zudem dürfen die Untersuchungstermine, mein Name und der Name der Studie in einer abteilungsinternen Datenbank dokumentiert werden.

Eine Kopie dieser Erklärung wurde mir überreicht.

Göttingen, den _____

Name des aufklärenden Arztes (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Name des Patienten (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Anhang 3 – Edingburgh Handedness Inventory – Deutsche Version

HÄNDIGKEIT

Bestimmung der Händigkeit nach Oldfield
Lange Version

Bitte setzen Sie je nach bevorzugt verwendeter Hand ein „+“ in die richtige Spalte. Jene Aktivitäten bei denen Ihre Handpräferenz so stark ist, dass Sie nie versuchen würden, die andere Hand zu verwenden, außer Sie sind dazu gezwungen, markieren Sie bitte mit „++“. Sollten Sie keine bestimmte Hand bevorzugen bzw. beide Hände gleichermaßen verwenden, so setzen Sie bitte in beide Spalten ein „+“. Für manche Aktivitäten werden beide Hände benötigt. In diesen Fällen finden Sie genauere Anweisung in Klammern. Besteht Ihres Erachtens nach keine Präferenz für eine der Seiten, so setzen Sie bitte ein „+“ in beide Spalten. Bitte versuchen Sie alle Fragen zu beantworten und lassen Sie nur jene Zeilen unbeantwortet, bei denen Sie mit dem Objekt oder der Aktivität keine Erfahrung haben.

	R	L
1. Schreiben		
2. Malen/Zeichnen		
3. Werfen		
4. Schere		
5. Kämmen		
6. Zähne putzen		
7. Messer (ohne Gabel)		
8. Löffel		
9. Hammer		
10. Schraubenzieher		
11. Tennisschläger		
12. Messer (mit Gabel)		
13. Cricketschläger (Welche Hand setzt dabei unten an?)		
14. Golfschläger (Welche Hand setzt dabei unten an?)		
15. Besen (Welche Hand setzt dabei oben an?)		
16. Harke (Welche Hand setzt dabei oben an?)		
17. Streichholz anzünden		
18. den Deckel einer Box öffnen		
19. Karten geben (Welche Hand teilt die Einzelkarte aus?)		
40. Welches ist Ihr Spielbein (Tritt nach einem Ball)?		
41. (Vom Untersucher auszufüllen)		

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Aggleton et al. 1993 Aggleton JP, Kentridge RW, Neave NJ (1993): Evidence for longevity differences between left handed and right handed men: an archival study of cricketers. *J Epidemiol Community Health* 47(3), 206-209
- Agnew & McCreery 1987 Agnew WF, McCreery DB (1987): Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery* 20(1), 143-147
- Ališauskienė et al. 2005 Ališauskienė M, Truffert A, Vaičienė N, Magistris MR (2005): Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. *Medicina (Kaunas)* 41(10), 813-824
- Amassian & Maccabee 2006 Amassian VE, Maccabee PJ (2006): Transcranial magnetic stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1, 1620-1623
- Amunts et al. 1996 Amunts K, Schlaug G, Schleicher A, Steinmetz H, Dabringhaus A, Roland PE, Zilles K (1996): Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *Neuroimage* 4(3), 216-222
- Annett 1970 Annett M (1970): A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol* 61(3), 303-321
- Annett 1972 Annett M (1972): The distribution of manual asymmetry. *Br J Psychol* 63(3), 343-358
- Annett 1985 Annett M: *Left, right, hand and brain: The right shift theory*; Lawrence Erlbaum Associates, London 1985
- Antal & Paulus 2010 Antal A, Paulus W (2010): Transkranielle repetitive Magnet- und Gleichstromstimulation in der Schmerztherapie. *Schmerz* 24(2), 161-166
- Antal et al. 2001 Antal A, Nitsche MA, Paulus W (2001): External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport* 12(16), 3553-3555
- Antal et al. 2004 Antal A, Nitsche MA, Kincses TZ, Kruse W, Hoffmann KP, Paulus W (2004): Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci* 19(10), 2888-2892
- Antonarakis 2006 Antonarakis ES (2006): Orientation of the stethoscope around the neck: A random phenomenon or an indicator of cerebral lateralisation? Cross-sectional survey. *Laterality* 11(3), 287-293

- Bakan et al. 1973 Bakan P, Dibb G, Reed P (1973): Handedness and birth stress. *Neuropsychologia* 11(3), 363-366
- Barcellos et al. 2012 Barcellos DC, da Silva MA, Batista GR, Pleffken PR, Pucci CR, Borges AB, Rocha Gomes Torres C, Gonçalves SE (2012): Absence or weak correlation between chewing side preference and lateralities in primary, mixed and permanent dentition. *Arch Oral Biol* 57(8), 1086-1092
- Barker et al. 1985 Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1(8437), 1106-1107
- Basser & Roth 1991 Basser PJ, Roth BJ (1991): Stimulation of a myelinated nerve axon by electromagnetic induction. *Med Biol Eng Comput* 29(3), 261-268
- Bastani & Jaberzadeh 2012 Bastani A, Jaberzadeh S (2012): Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 123(4), 644-657
- Baudewig et al. 2001 Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J (2001): Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 45(2), 196-201
- Bäumer et al. 2007 Bäumer T, Dammann E, Bock F, Klöppel S, Siebner HR, Münchau A (2007): Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness. *Exp Brain Res* 180(2), 195-203
- Been et al. 2007 Been G, Ngo TT, Miller SM, Fitzgerald PB (2007): The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Res Rev* 56(2), 346-361
- Bell & Gabbard 2000 Bell J, Gabbard C (2000): Foot preference changes through adulthood. *Laterality* 5(1), 63-68
- Benton et al. 1962 Benton AL, Meyers R, Polder GJ (1962): Some aspects of handedness. *Psychiatr Neurol (Basel)* 144(6), 321-337
- Bestmann 2008 Bestmann S (2008): The physiological basis of transcranial magnetic stimulation. *Trends Cogn Sci* 12(3), 81-83
- Beversdorf et al. 2000 Beversdorf DQ, Smith BW, Crucian GP, Anderson JM, Keillor JM, Barrett AM, Hughes JD, Felopulos GJ, Bauman ML, Nadeau SE, Heilman KM (2000): Increased discrimination of "false memories" in autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(15), 8734-8737

- Biehl et al. 2008 Biehl K, Frese A, Marziniak M, Husstedt IW, Evers S (2008): Migraine and left-handedness are not associated. a new case-control study and meta-analysis. *Cephalalgia* 28(5), 553-557
- Bijsterbosch et al. 2012 Bijsterbosch JD, Barker AT, Lee KH, Woodruff PWR (2012): Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Med Biol Eng Comput* 50(7), 671-681
- Bikson et al. 2012 Bikson M, Rahman A, Datta A, Fregni F, Merabet L (2012): High-resolution modeling assisted design of customized and individualized transcranial direct current stimulation protocols. *Neuromodulation* 15(4), 306-315
- Billiard et al. 2005 Billiard S, Faurie C, Raymond M (2005): Maintenance of handedness polymorphism in humans: a frequency-dependent selection model. *J Theor Biol* 235(1), 85-93
- Bindman et al. 1962 Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT (1962): Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature* 196, 584-585
- Bindman et al. 1964 Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT (1963): 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(3), 369-382
- Bishop et al. 1996 Bishop DV, Ross VA, Daniels MS, Bright P (1996): The measurement of hand preference: A validation study comparing three groups of right-handers. *Br J Psychol* 87(2), 269-285
- Boggio et al. 2006a Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, Braitte R, Cruz VC, Rocha RR, Rigonatti SP, Silva MTA, Fregni F (2006a): Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett* 404(1-2), 232-236
- Boggio et al. 2006b Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F (2006b): Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 249(1), 31-38
- Boggio et al. 2009a Boggio PS, Fregni F, Valasek C, Ellwood S, Chi R, Gallate J, Pascual-Leone A, Snyder A (2009a): Temporal lobe cortical electrical stimulation during the encoding and retrieval phase reduces false memories. *PLoS One* 4(3), e4959
- Boggio et al. 2009b Boggio PS, Khoury LP, Martins DC, Martins OE, de Macedo EC, Fregni F (2009b): Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(4), 444-447

- Boggio et al. 2011 Boggio PS, Valasek CA, Campanhã C, Giglio AC, Baptista NI, Lapenta OM, Fregni F (2011): Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil* 21(5), 703-716
- Bolognini et al. 2009 Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F (2009): Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J Neuroeng Rehabil* 6(8), 1-13
- Bolognini et al. 2011 Bolognini N, Vallar G, Casati C, Latif LA, El-Nazer R, Williams J, Banco E, Macea DD, Tesio L, Chessa C et al. (2011): neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 25(9), 819-829
- Boucher 1977 Boucher J (1997): Hand preference in autistic children and their parents. *J Autism Child Schizophr* 7(2), 177-187
- Bourassa et al. 1996 Bourassa DC, McManus IC, Bryden MP (1996): Handedness and eye-dominance: a meta-analysis of their relationship. *Laterality* 1(1), 5-34
- Brouwer et al. 2001 Brouwer B, Sale MV, Nordstrom MA (2001): Asymmetry of motor cortex excitability during a simple motor task: relationships with handedness and manual performance. *138(4)*, 467-476
- Brown et al. 2006 Brown SG, Roy EA, Rohr LE, Bryden PJ (2006): Using hand performance measures to predict handedness. *Laterality* 11(1), 1-14
- Brunoni et al. 2010 Brunoni AR, Teng CT, Correa C, Imamura M, Brasil-Neto JP, Boechat R, Rosa M, Caramelli P, Cohen R, Del Porto JA et al. (2010): Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: Challenges and recommendations from a working group meeting. *Arq Neuropsiquiatr* 68(3), 433-451
- Brunoni et al. 2011a Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F (2011a): A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 14(8), 1133-1145
- Brunoni et al. 2011b Brunoni AR, Fregni F, Pagano RL (2011b): Translation research in transcranial direct current stimulation (tDCS): a systematic review of studies in animals. *Rev Neurosci* 22(4), 471-481
- Bryden et al. 1994 Bryden MP, McManus IC, Bulman-Fleming MB (1994): Evaluating the empirical support for the geschwind-behan-galaburda model of cerebral lateralization. *Brain Cogn* 26(2), 103-167

- Bryden et al. 2000 Bryden PJ, Pryde KM, Roy EA (2000): A developmental analysis of the relationship between hand preference and performance: II. A performance-based method of measuring hand preference in children. *Brain Cogn* 43(1-3), 60-64
- Burke & Yeo 1994 Burke HL, Yeo RA (1994): Systematic variations in callosal morphology: The effects of age, gender, hand preference, and anatomic asymmetry. *Neuropsychology* 8(4), 563-571
- Caputi et al. 1995 Caputi F, Spaziante R, de Divitiis E, Nashold BS (1995): Luigi Rolando and his pioneering efforts to relate structure to function in the nervous system. *J Neurosurg* 83(5), 933-937
- Carter-Saltzman 1980 Carter-Saltzman L (1980): Biological and sociocultural effects on handedness: comparison between biological and adoptive families. *Science* 209(4462), 1263-1265
- Cavill & Bryden 2003 Cavill S, Bryden P (2003): Development of handedness: comparison of questionnaire and performance-based measures of preference. *Brain Cogn* 53(2), 149-151
- Celnik et al. 2009 Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen LG (2009): Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke* 40(5), 1764-1771
- Chapman & Chapman 1987 Chapman LJ, Chapman JP (1987): The measurement of handedness. *Brain Cogn* 6(2), 175-183
- Chavance et al. 1990 Chavance M, Dellatolas G, Bousser MG, Amor B, Gardel B, Kahan A, Kahn MF, Le Floch JP, Tchobroutsky G (1990): Handedness, immune disorders and information bias. *Neuropsychologia* 28(5), 429-441
- Cheeran et al. 2010 Cheeran B, Koch G, Stagg CJ, Baig F, Teo J (2010): Transcranial magnetic stimulation: from neurophysiology to pharmacology, molecular biology and genomics. *Neuroscientist* 16(3), 210-221
- Chen 2000 Chen R (2000): Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve Suppl* 9, 26-32
- Chi et al. 2010 Chi RP, Fregni F, Snyder AW (2010): Visual memory improved by non-invasive brain stimulation. *Brain Res* 1353, 168-175
- Christman & Propper 2001 Christman SD, Propper RE (2001): Superior episodic memory is associated with interhemispheric processing. *Neuropsychology*. 15(4), 607-616

- Chrysikou et al. 2013 Chrysikou EG, Hamilton RH, Coslett HB, Datta A, Bikson M, Thompson-Schill SL (2013): Noninvasive transcranial direct current stimulation over the left prefrontal cortex facilitates cognitive flexibility in tool use. *Cogn Neurosci.* 4(2), 81-89
- Cicinelli et al. 1997 Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM (1997): Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve* 20(5), 535-542
- Cirillo et al. 2010 Cirillo J, Rogasch NC, Semmler JG (2010): Hemispheric differences in use-dependent corticomotor plasticity in young and old adults. *Exp Brain Res* 205(1), 57-68
- Civardi et al. 2000 Civardi C, Cavalli A, Naldi P, Verrasi C, Cantello R (2000): Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. *Clin Neurophysiol* 111(4), 624-629
- Clarke & Zaidel 1994 Clarke JM, Zaidel E (1994): Anatomical-behavioral relationships: corpus callosum morphometry and hemispheric specialization. *Behav Brain Res* 64(1-2), 185-202.
- Coffman et al. 2012 Coffman BA, Trumbo MC, Clark VP (2012): Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention. *BMC Neurosci.* 13, 108
- Coffman et al. 2013 Coffman BA, Clark VP, Parasuraman R (2013): Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. (Neuroimage, im Druck)
- Cohen et al. 1990 Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M (1990): Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75(4), 350-357
- Collins 1975 Collins RL (1975): When left-handed mice live in right-handed worlds. *Science* 187(4172), 181-184
- Corballis 2009 Corballis MC (2009): The evolution and genetics of cerebral asymmetry. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364(1519), 867-879
- Coren & Porac 1977 Coren S, Porac C (1977): Fifty centuries of right-handedness: The historical record. *Science* 198(4317), 631-632
- Coren & Porac 1980 Coren S, Porac C (1980): Family patterns in four dimensions of lateral preference. *Behav Genet* 10(4), 333-348

- Corey et al. 2001 Corey DM, Hurley MM, Foundas AL (2001): Right and left handedness defined: A multivariate approach using hand preference and hand performance measures. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14(3), 144-152
- Crawford & Crawford 1956 Crawford JE, Crawford DM: Crawford small parts dexterity test: Manual; Psychological Corporation, New York 1956
- Crovitz & Zener 1962 Crovitz HF, Zener K (1962): A group-test for assessing hand- and eye-dominance. *Am J Psychol* 75, 271-276
- Crow et al. 2009 Crow TJ, Close JP, Dagnall AM, Priddle TH (2009): Where and what is the right shift factor or cerebral dominance gene? A critique of Francks et al. (2007). *Laterality* 14(1), 3-10
- Cukic et al. 2009 Cukic M, Kalauzi A, Ilic T, Miskovic M, Ljubisavljevic M (2009): The influence of coil-skull distance on transcranial magnetic stimulation motor-evoked responses. *Exp Brain Res* 192(1), 53-60
- Curra et al. 2002 Curra A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berardelli A (2002): Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology* 59(12), 1851-1859
- Cuzzocreo et al. 2009 Cuzzocreo JL, Yassa MA, Verduzco G, Honeycutt NA, Scott DJ, Bassett SS (2009): Effect of handedness on fMRI activation in the medial temporal lobe during an auditory verbal memory task. *Hum Brain Mapp.* 30(4), 1271-1278
- Dancey et al. 2005 Dancey CP, Attree EA, Bardos G, Kovacs A (2005): Is there a link between irritable bowel syndrome and left-handedness?. An exploratory study. *Integr Physiol Behav Sci* 40(1), 55-59
- Dane & Balci 2007 Dane S, Balci N (2007): Handedness, eyedness and nasal cycle in children with autism. *Int J Dev Neurosci* 25(4), 223-226
- D'Angelo & Rossi 1998 D'Angelo E, Rossi P (1998): Integrated regulation of signal coding and plasticity by NMDA receptors at a central synapse. *Neural Plast* 6(3), 8-16
- D'Arsonval 1896 D'Arsonval A (1896): Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C R séances Soc Biol ses fil (Paris)* 3, 450-457
- Davidson & Irwin 1999 Davidson RJ, Irwin W (1999): The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 3(1), 11-21
- Davis & Annett 1994 Davis A, Annett M (1994): Handedness as a function of twinning, age and sex. *Cortex* 30(1), 105-111

- Day et al. 1989 Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989): Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 412,449-473
- De Gennaro et al. 2004 De Gennaro L, Cristiani R, Bertini M, Curcio G, Ferrara M, Fratello F, Romei V, Rossini PM (2004): Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal excitability and not of transcallosal inhibition. *Clin Neurophysiol* 115(6), 1305-1312
- Dellatolas et al. 1998 Dellatolas G, Curt F, Dargent-Paré C, De Agostini M (1998): Eye dominance in children: A longitudinal study. *Behav Genet* 28(3), 187-195
- Demirtas-Tatlidede et al. 2013 Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A (2013): Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders?. *Neuropharmacology* 64, 566-578
- Dennis 1958 Dennis W (1958): Early graphic evidence of dextrality in man. *Percept Mot Skills* 8(h), 147-149
- Di Lazzaro et al. 2004 Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC (2004): The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 115(2), 255-266
- Di Lazzaro et al. 2005 Di Lazzaro V, Pilato F, Saturno E, Oliviero A, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Ranieri F, Huang YZ et al. (2005): Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J Physiol* 565(3), 945-950
- Di Lazzaro et al. 2008 Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon RN (2008): State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul* 1(4), 345-362
- Dollfus et al. 2012 Dollfus S, Alary M, Razafimandimby A, Prelipceanu D, Rybakowski JK, Davidson M, Galderisi S, Libiger J, Hranov LG, Hummer M et al. (2012): Familial sinistrality and handedness in patients with first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Laterality* 17(2), 217-224
- Dragovic 2004 Dragovic M (2004): Towards an improved measure of the Edinburgh Handedness Inventory: A one-factor congeneric measurement model using confirmatory factor analysis. *Laterality* 9(4), 411-419
- Dragovic & Hammond 2005 Dragovic M, Hammond G (2005): Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatr Scand* 111(6), 410-419

- Dundas et al. 2007 Dundas JE, Thickbroom GW, Mastaglia FL (2007): Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clin Neurophysiol* 118(5), 1166-1170
- Duque et al. 2007 Duque J, Murase N, Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Mazzocchio R, Olivier E, Cohen LG (2007): Intermanual differences in movement-related interhemispheric inhibition. *J Cogn Neurosci* 19(2), 204-213
- Enomoto et al. 2001 Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, Shiio Y, Furubayashi T, Iwata NK, Kanazawa I (2001): Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 112(11), 2154-2158
- Epstein et al. 1996 Epstein CM, Lah JJ, Meador K, Weissman JD, Gaitan LE, Dihenia B (1996): Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology* 47(6), 1590-1593
- Fagard et al. 2008 Fagard J, Monzalvo-Lopez K, Mamassian P (2008): Relationship between eye preference and binocular rivalry, and between eye-hand preference and reading ability in children. *Dev Psychobiol* 50(8), 789-798
- Fecteau et al. 2007 Fecteau S, Knoch D, Fregni F, Sultani N, Boggio P, Pascual-Leone A (2007): Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: A direct current stimulation study. *J Neurosci* 27(46), 12500-12505
- Feil & Zangen 2010 Feil J, Zangen A (2010): Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 34(4), 559-574
- Ferdjallah et al. 1996 Ferdjallah M, Bostick FX, Barr RE (1996): Potential and current density distributions of cranial electrotherapy stimulation (ces) in a four-concentric-spheres model. *IEEE Trans Biomed Eng* 43(9), 939-943
- Flöel et al. 2008 Flöel A, Rösler N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C (2008): Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci* 20(8), 1415-1422
- Foundas et al. 1998 Foundas AL, Hong K, Leonard CM, Heilman KM (1998): Hand preference and magnetic resonance imaging asymmetries of the central sulcus. *Neuropsychiatry Neuropsychology Behav Neurol* 11(2), 65-71

- Francks 2009 Francks C (2009): Understanding the genetics of behavioural and psychiatric traits will only be achieved through a realistic assessment of their complexity. *Laterality* 14(1), 11-16
- Francks et al. 2007 Francks C, Maegawa S, Laurén J, Abrahams BS, Velayos-Baeza A, Medland SE, Colella S, Groszer M, McAuley EZ, Caffrey TM et al. (2007): LRRTM1 on chromosome 2p12 is a maternally suppressed gene that is associated paternally with handedness and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 12(12), 1129-1139
- Fregni & Pascual-Leone 2007 Fregni F, Pascual-Leone A (2007): Technology Insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol* 3(7), 383-393
- Fregni et al. 2005a Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJL, Lima MC, Rigonatti SP, Marcolin MA, Freedman SD, Nitsche MA et al. (2005a): Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 16(14), 1551-1555
- Fregni et al. 2005b Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MTA, Paulus W, Pascual-Leone A (2005b): Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 166(1), 23-30
- Fregni et al. 2006a Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A (2006a): Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety* 23(8), 482-484
- Fregni et al. 2006b Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, Silva MTA, Barbosa ER, Nitsche MA, Pascual-Leone A (2006b): Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21(10), 1693-1702
- Fregni et al. 2006c Fregni F, Marcondes R, Boggio PS, Marcolin MA, Rigonatti SP, Sanchez TG, Nitsche MA, Pascual-Leone A (2006c): Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurol* 13(9), 996-1001
- Freitas et al. 2011 Freitas C, Mondragón-Llorca H, Pascual-Leone A (2011): Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. *Exp Gerontol* 46(8), 611-627

- Fritsch & Hitzig 1870 Fritsch G, Hitzig E. (1870): Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol wiss Med* 37, 330-332 (1870); reprint in: *Epilepsy Behav* 15(2), 123-130
- Fuhr et al. 1991 Fuhr P, Agostino R, Hallett M (1991): Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81(4), 257-262
- Gabbard & Iteya 1996 Gabbard C, Iteya M (1996): Foot laterality in children, adolescents, and adults. *Laterality* 1(3), 199-205
- Gandiga et al. 2006 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), 845-850
- Gardener et al. 2009 Gardener H, Munger K, Chitnis T, Spiegelman D, Ascherio A (2009): The relationship between handedness and risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 15(5), 587-592
- Garry et al. 2004 Garry MI, Kamen G, Nordstrom MA (2004): Hemispheric differences in the relationship between corticomotor excitability changes following a fine-motor task and motor learning. *J Neurophysiol* 91(4), 1570-1578
- George & Aston-Jones 2010 George MS, Aston-Jones G (2010): Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* 35(1), 301-316
- George et al. 2002 George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Denslow S, Yamanaka K, Mishory A, Foust MJ, Bohning DE (2002): mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 18(4), 170-181
- Geschwind 1970 Geschwind N (1970): The organization of language and the brain. *Science* 170(3961), 940-944
- Geschwind & Behan 1982 Geschwind N, Behan P (1982): Left-handedness: Association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79(16), 5097-5100
- Geschwind & Galaburda 1985 Geschwind N, Galaburda AM (1985): Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol* 42(5), 428-459

- Ghirlanda et al. 2009 Ghirlanda S, Frasnelli E, Vallortigara G (2009): Intraspecific competition and coordination in the evolution of lateralization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364(1519), 861-866
- Gilbert & Wysocki 1992 Gilbert AN, Wysocki CJ (1992): Hand preference and age in the United States. *Neuropsychologia* 30(7), 601-608
- Gladwin et al. 2012 Gladwin TE, den Uyl TE, Fregni FF, Wiers RW (2012): Enhancement of selective attention by tDCS: Interaction with interference in a Sternberg task. *Neurosci Lett.* 512(1), 33-37
- Gutwinski et al. 2011 Gutwinski S, Löscher A, Mahler L, Kalbitzer K, Heinz A, BERPohl F (2011): Understanding left-handedness. *Dtsch Arztebl Int* 108(50), 849-853
- Hahn et al. 2013 Hahn C, Rice J, Macuff S, Minhas P, Rahman A, Bikson M (2013): Methods for extra-low voltage transcranial direct current stimulation: Current and time dependent impedance decreases. *Clin Neurophysiol* 124(3), 551-556
- Hallett 2000 Hallett M (2000): Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406(6792), 147-150
- Hallett 2007 Hallett M (2007): Transcranial Magnetic Stimulation: A primer. *Neuron* 55(2), 187-199
- Halpern & Coren 1991 Halpern DF, Coren S (1991): Handedness and life span. *N Engl J Med* 324(14), 998
- Hamilton et al. 2011 Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B (2011): Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain Lang* 118(1-2), 40-50
- Hardyck & Petrinovich 1977 Hardyck C, Petrinovich LF (1977): Left-handedness. *Psychol Bull* 84(3), 385-404
- Hardyck et al. 1975 Hardyck C, Goldman R, Petrinovich LF (1975): Handedness and sex, race, and age. *Human Biology* 47(3), 369-375
- Hasan et al. 2012 Hasan A, Aborowa R, Nitsche MA, Marshall L, Schmitt A, Gruber O, Falkai P, Wobrock T (2012): Abnormal bihemispheric responses in schizophrenia patients following cathodal transcranial direct stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262(5), 415-423
- Hasey 1999 Hasey GM (1999): Transcranial magnetic stimulation: using a law of physics to treat psychopathology. *J Psychiatry Neurosci* 24(2), 97-101

- Hattori et al. 1990 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(3), 320-324
- Helmich et al. 2005 Helmich RCG, Bäumer T, Siebner HR, Bloem BR, Münchau A (2005): Hemispheric asymmetry and somatotopy of afferent inhibition in healthy humans. *Exp Brain Res* 167(2), 211-219
- Helton et al. 2010 Helton WS, Warm JS, Tripp LD, Matthews G, Parasuraman R, Hancock PA (2010): Cerebral lateralization of vigilance: A function of task difficulty. *Neuropsychologia* 48(6), 1683-1688
- Herbsman et al. 2009 Herbsman T, Forster L, Molnar C, Dougherty R, Christie D, Koola J, Ramsey D, Morgan PS, Bohning DE, George MS et al. (2009): Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: the impact of white matter fiber orientation and skull-to-cortex distance. *Hum Brain Mapp* 30(7), 2044-2055
- Hering 1995 Hering R (1995): Migraine, tension headache and left-handedness. *Cephalalgia* 15(2), 145-146
- Hess 2007 Hess CW: Hirnstimulation – Historischer Überblick; in: *Das TMS-Buch, Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*; hrsg. v. Siebner H, Ziemann U unter Mitarbeit namenhafter Autoren; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007, 4-16
- Hesse et al. 2011 Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C (2011): Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patient : An exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil Neural Repair* 25(9), 838-846
- Heynen et al. 1996 Heynen AJ, Abraham WC, Bear MF (1996): Bidirectional modification of CA1 synapses in the adult hippocampus in vivo. *Nature* 381(6578), 163-166
- Hillier et al. 2007 Hillier A, Campbell H, Keillor J, Phillips N, Beversdorf DQ (2007): Decreased false memory for visually presented shapes and symbols among adults on the autism spectrum. *J Clin Exp Neuropsychol* 29(6), 610-616.
- Huang et al. 2005 Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005): Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45(2), 201-206
- Huerta & Volpe 2009 Huerta PT, Volpe BT (2009): Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *J Neuroeng Rehabil* 6(1), Art.No. 7

- Hummel et al. 2005 Hummel F, Celnik P; Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, Cohen LG (2005): Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128(3), 490-499
- Hung et al. 1985 Hung CC, Tu YK, Chen SH, Chen RC (1985): A study on handedness and cerebral speech dominance in right-handed chinese. *J Neurolinguist* 1(1), 143-163
- Islam et al. 1995 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(2), 206-208
- Iuculano & Cohen Kadosh 2013 Iuculano T, Cohen Kadosh R (2013): The mental cost of cognitive enhancement. *J Neurosci* 33(10), 4482-4486
- Iyer et al. 2005 Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM (2005): Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64(5), 872-875
- Jacobson et al. 2012 Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M (2012): tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: A meta-analytical review. *Exp Brain Res* 216(1), 1-10
- Jebsen et al. 1969 Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA (1969): An objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil* 50(6), 311-319
- Jeon & Han 2012 Jeon SY, Han SJ (2012): Improvement of the working memory and naming by transcranial direct current stimulation. *Ann Rehabil Med* 36(5), 585-595
- Kalu et al. 2012 Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP (2012): Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: A meta-analysis. *Psychol Med* 42(9), 1791-1800
- Kidgell et al. 2013 Kidgell DJ, Daly RM, Young K, Lum J, Tooley G, Jaberzadeh S, Zoghi M, Pearce AJ (2013): Different current intensities of anodal transcranial direct current stimulation do not differentially modulate motor cortex plasticity. *Neural Plast* 2013, Art.Nr. 603502
- Kim H et al. 2001 Kim H, Yi S, Son EI, Kim J (2001): Evidence for the pathological Right-Handedness Hypothesis. *Neuropsychology* 15(4), 510-515
- Kim SG et al. 1993 Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Uğurbil K, Georgopoulos AP (1993): Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: Hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 261(5121), 615-617

- Kincses et al. 2004 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(1), 113-117
- Klöppel et al. 2007 Klöppel S, van Eimeren T, Glauche V, Vongersichten A, Münchau A, Frackowiak RSJ, Büchel C, Weiller C, Siebner HR (2007): The effect of handedness on cortical motor activation during simple bilateral movements. *Neuroimage* 34(1), 274-280
- Kløve 1963 Kløve H (1963): Clinical Neuropsychology. *Med Clin North Am* 47, 1647-1658
- Kozel et al. 2000 Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, Risch SC, George MS (2000): How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12(3), 376-384
- Krings et al. 1997 Krings T, Buchbinder BR, Butler WE, Chiappa KH, Jiang HJ, Cosgrove GR, Rosen BR (1997): Functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation: Complementary approaches in the evaluation of cortical motor function. *Neurology* 48(5), 1406-1416
- Kuo et al. 2008 Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA (2008): Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex* 18(3), 648-651
- Kushner 2012 Kushner HI (2012): Retraining left-handers and the aetiology of stuttering: The rise and fall of an intriguing theory. *Laterality* 17(6), 673-693
- Laland et al. 1995 Laland KN, Kumm J, Van Horn JD, Feldman MW (1995): A gene-culture model of human handedness. *Behav Genet* 25(5), 433-445
- Lang et al. 2004a Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN (2004a): Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* 156(4), 439-443
- Lang et al. 2004b Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC (2004b): Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* 56(9), 634-639

- Lang et al. 2005 Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN, Frackowiak RS (2005): How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?. *Eur J Neurosci* 22(2), 495-504
- Lansky et al. 1988 Lansky LM, Feinstein H, Peterson JM (1988): Demography of handedness in two samples of randomly selected adults (N = 2083). *Neuropsychologia* 26(3), 465-477
- Levy 1977 Levy J (1977): The mammalian brain and the adaptive advantage of cerebral asymmetry. *Ann N Y Acad Sci* 299, 264-272
- Liebetanz et al. 2002 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), 2238-2247
- Liebetanz et al. 2006 Liebetanz D, Klinker F, Hering D, Koch R, Nitsche MA, Potschka H, Löscher W, Paulus W, Tergau F (2006): anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia* 47(7), 1216-1224
- Liebetanz et al. 2009 Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA (2009): Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol* 120(6), 1161-1167
- Linden 1994 Linden DJ (1994): Long-term synaptic depression in the mammalian brain. *Neuron* 12(3), 457-472
- Lippold & Redfearn 1964 Lippold OCJ, Redfearn JWT (1964): Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *Br J Psychiatry* 110, 768-772
- Llaurens et al. 2009 Llaurens V, Raymond M, Faurie C (2009): Why are some people left-handed? An evolutionary perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364(1519), 881-894
- Luber et al. 2009 Luber B, Fisher C, Appelbaum PS, Ploesser M, Lisanby SH (2009): Non-invasive brain stimulation in the detection of deception: Scientific challenges and ethical consequences. *Behav Sci Law* 27(2), 191-208
- Macdonell et al. 1991 Macdonell RA, Shapiro BE, Chiappa KH, Helmers SL, Cros D, Day BJ, Shahani BT (1991): Hemispheric threshold differences for motor evoked potentials produced by magnetic coil stimulation. *Neurology* 41(9), 1441-1444

- Maeda et al. 2002 Maeda F, Gangitano M, Thall M, Pascual-Leone A (2002): Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol* 113(3), 376-382
- Magis et al. 2012 Magis D, Jensen R, Schoenen J (2012): Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future. *Curr Opin Neurol* 25(3), 269-276
- Marshall et al. 2005 Marshall L, Mölle M, Siebner HR, Born J (2005): Bifrontal transcranial direct current stimulation slows reaction time in a working memory task. *BMC Neurosci* 6, 23
- Martinez-Gomis et al. 2009 Martinez-Gomis J, Lujan-Climent M, Palau S, Bizar J, Salsench J, Peraire M (2009): Relationship between chewing side preference and handedness and lateral asymmetry of peripheral factors. *Arch Oral Biol* 54(2), 101-107
- Matsunaga et al. 1998 Matsunaga K, Uozumi T, Tsuji S, Murai Y (1998): Age-dependent changes in physiological threshold asymmetries for the motor evoked potential and silent period following transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109(6), 502-507
- McConnell et al. 2001 McConnell KA, Nahas Z, Shastri A, Lorberbaum JP, Kozel FA, Bohning DE, George MS (2001): The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: A replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biol Psychiatry* 49(5), 454-459
- McCreery et al. 1990 McCreery DB, Agnew WF, Yuen TGH, Bullara L (1990): Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 37(10), 996-1001
- McManus 1991 McManus IC (1991): The inheritance of left-handedness. *Ciba Found Symp* 162, 251-267
- McManus et al. 1990 McManus IC, Naylor J, Booker BL (1990): Left-handedness and myasthenia gravis. *Neuropsychologia* 28(9), 947-955
- Medeiros et al. 2012 Medeiros LF, de Souza ICC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, Fregni F, Caumo W, Torres ILS (2012): Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry* 3, 110

- Medland et al. 2009 Medland SE, Duffy DL, Wright MJ, Geffen GM, Hay DA, Levy F, van-Beijsterveldt CEM, Willemsen G, Townsend GC, White V et al. (2009): Genetic influences on handedness: data from 25,732 Australian and Dutch twin families. *Neuropsychologia* 47(2), 330-337
- Merton & Morton 1980 Merton PA, Morton HB (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285(5762), 227
- Messinger et al. 1988 Messinger HB, Messinger MI, Graham JP (1988): Migraine and Left-Handedness: Is There a Connection?. *Cephalalgia* 8(4), 237-244
- Miranda et al. 2006 Miranda PC, Lomarev M, Hallett M (2006): Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 117(7), 1623-1629
- Moriwaki 1991 Moriwaki A (1991): Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Brain Res* 544(2), 248-252
- Morris et al. 2001 Morris DL, Montgomery SM, Galloway ML, Pounder RE, Wakefield AJ (2001): Inflammatory bowel disease and laterality: is left handedness a risk?. *Gut* 49(2), 199-202
- Müller-Dahlhaus et al. 2008 Müller-Dahlhaus JFM, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U (2008): Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* 187(3), 467-475
- Mylius et al. 2012 Mylius V, Borckardt JJ, Lefaucheur JP (2012): Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain* 153(7), 1350-1363
- Nahas et al. 2000 Nahas Z, DeBrux C, Chandler V, Lorberbaum JP, Speer AM, Molloy MA, Liberatos C, Risch SC, George MS (2000): Lack of significant changes on magnetic resonance scans before and after 2 weeks of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *J ECT* 16(4), 380-390
- Nelson et al. 2012 Nelson JT, McKinley RA, Golob EJ, Warm JS, Parasuraman R (2012): Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). (*Neuroimage*, im Druck)
- Netz et al. 1995 Netz J, Ziemann U, Hömberg V (1995): Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res* 104(3), 527-533
- Nitsche & Paulus 2000 Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527(3), 633-639

- Nitsche & Paulus 2001 Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57(10), 1899-1901
- Nitsche et al. 2003a Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003a): Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553(1), 293-301
- Nitsche et al. 2003b Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W (2003b): Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation - technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 56, 255-276
- Nitsche et al. 2003c Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W (2003c): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114(4), 600-604
- Nitsche et al. 2003d Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W (2003d): Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 114(11), 2220-2222
- Nitsche et al. 2003e Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F (2003e): Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 15(4), 619-626
- Nitsche et al. 2004a Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004a): Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex* 14(11), 1240-1245
- Nitsche et al. 2004b Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004b): Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 29(8), 1573-1578
- Nitsche et al. 2004c Nitsche MA, Liebetanz D, Schitterlau A, Henschke U, Fricke K, Frommann K, Lang N, Henning S, Paulus W, Tergau F (2004c): GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci* 19(10), 2720-2726
- Nitsche et al. 2004d Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W, Meyer BU (2004d): MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 115(10), 2419-2423

- Nitsche et al. 2005 Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, Fricke K, Liebetanz D, Lang N, Antal A et al. (2005): Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 568(1), 291-303
- Nitsche et al. 2006 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 Neuosci* 23(6), 1651-1657
- Nitsche et al. 2008 Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F et al. (2008): Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 1(3), 206-223
- Nitsche et al. 2009a Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A (2009a): Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review. *Exp Neurol* 219(1), 14-19
- Nitsche et al. 2009b Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wächter R, Liebetanz D, Paulus W (2009b): Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry* 66(5), 503-508
- Nobler et al. 2000 Nobler MS, Teneback CC, Nahas Z, Bohning DE, Shastri A, Kozel FA, George MS (2000): Structural and functional neuroimaging of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 12(3), 144-156
- Noonan & Axelrod 1981 Noonan M, Axelrod S (1981): Earedness (ear choice in monaural tasks): its measurement and relationship to other lateral preferences. *J Aud Res* 21(4), 263-277
- Nowak et al. 2009 Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR (2009): Interhemispheric competition after stroke: Brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair* 23(7), 641-656
- O'Callaghan et al. 1987 O'Callaghan MJ, Tudehope DI, Dugdale AE, Mohay H, Burns Y, Cook F (1987): Handedness in children with birthweights below 1000 g. *Lancet* 1(8542), 1155
- Ocklenburg & Güntürkün 2009 Ocklenburg S, Güntürkün O (2009): Head-turning asymmetries during kissing and their association with lateral preference. *Laterality* 14(1), 79-85
- O'Connell et al. 2011 O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH (2011): Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 47(2), 309-326

- Oldfield 1971 Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1), 97-113
- Ohn et al. 2008 Ohn SH, Park CI, Yoo WK, Ko MH, Choi KP, Kim GM, Lee YT, Kim YH (2008): Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport* 19(1),43-47
- Özturk et al. 1999 Özturk C, Durmazlar N, Ural B, Karaagaoglu E, Yalaz K, Anlar B (1999): Hand and eye preference in normal preschool children. *Clin Pediatr (Phila)* 38(11), 677-680
- Patton & Amassian 1954 Patton HD, Amassian VE (1954): Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17(4), 345-363
- Pascual-Leone et al. 1994 Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M (1994): Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 177(4), 847-858
- Pascual-Leone et al. 1999 Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP (1999): Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354(1387), 1229-1238
- Paulus 2011 Paulus W (2011): Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil* 21(5), 602-617
- Paulus et al. 2008 Paulus W, Classen J, Cohen LG, Large CH, Di Lazzaro V, Nitsche M, Pascual-Leone A, Rosenow F, Rothwell JC, Ziemann U (2008): State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 1(3), 151-163
- Penolazzi et al. 2010 Penolazzi B, Di Domenico A, Marzoli D, Mammarella N, Fairfield B, Franciotti R, Brancucci A, Tommasi L (2010): Effects of transcranial direct current stimulation on episodic memory related to emotional visual stimuli. *PLoS One* 5(5), e10623.
- Pera 1986 Pera M: *La rana ambigua: la controversia sull'elettricità animale tra Galvani e Volta*; Einaudi, Torino 1986
- Peters 1998 Peters M (1998): Description and validation of a flexible and broadly usable handedness questionnaire. *Laterality* 3(1), 77-96
- Peters et al. 2006 Peters M, Reimers S, Manning JT (2006): Hand preference for writing and associations with selected demographic and behavioral variables in 255,100 subjects: the BBC internet study. *Brain Cogn* 62(2), 177-189

- Petersen 2003 Petersen NT, Pyndt HS, Nielsen JB (2003): Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 152(1), 1-16
- Plewnia 2011 Plewnia C (2011): Brain stimulation: New vistas for the exploration and treatment of tinnitus. *CNS Neurosci Ther* 17(5), 449-461
- Porac 1997 Porac C (1997): Eye Preference patterns among left-handed adults. *Laterality* 2(3-4), 305-316
- Porac & Coren 1981 Porac C, Coren S: Lateral preferences and human behavior; Springer-Verlag, New York 1981
- Poreisz et al. 2007 Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W (2007): Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 72(4-6), 208-214
- Powls et al. 1996 Powls A, Botting N, Cooke RW, Marlow N (1996): Handedness in very-low-birthweight (VLBW) children at 12 years of age: relation to perinatal and outcome variables. *Dev Med Child Neurol* 38(7), 594-602
- Prausnitz 1996 Prausnitz MR (1996): The effects of electric current applied to skin: A review for transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 18(3), 395-425
- Preti et al. 2008 Preti A, Lai A, Serra M, Zurrada GG (2008): Mixed handedness prevails among children and adolescents with infantile asthma and diabetes. *Pediatr Allergy Immunol* 19(8), 769-772
- Prichard et al. 2013 Prichard E, Propper RE, Christman SD (2013): Degree of handedness, but not direction, is a systematic predictor of cognitive performance. *Front Psychol* 4, 9
- Priori 2003 Priori A (2003): Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 114(4), 589-595
- Priori et al. 1998 Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M (1998): Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 9(10), 2257-2260
- Propper et al. 2005 Propper RE, Christman SD, Phaneuf KA (2005): A mixed-handed advantage in episodic memory: A possible role of interhemispheric interaction. *Mem Cognit* 33(4), 751-757
- Provins & Cunliffe 1972 Provins KA, Cunliffe P (1972): The reliability of some motor performance tests of handedness. *Neuropsychologia* 10(2), 199-206

- Purpura & McMurtry 1965 Purpura DP, McMurtry JG (1965): Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28, 166-185
- Raczkowski et al. 1974 Raczkowski D, Kalat JW, Nebes R (1974): Reliability and validity of some handedness questionnaire items. *Neuropsychologia* 12(1), 43-47
- Rahman et al. 2013 Rahman A, Reato D, Arlotti M, Gasca F, Datta A, Parra LC, Bikson M (2013): Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *J Physiol* 591(10), 2563-2578
- Raymond & Pontier 2004 Raymond M, Pontier D (2004): Is there geographical variation in human handedness?. *Laterality* 9(1), 35-51
- Raymond et al. 1996 Raymond M, Pontier D, Dufour AB, Møller AP (1996): Frequency-dependent maintenance of left handedness in humans. *Proc Biol Sci* 263(1377), 1627-1633
- Redfearn et al. 1964 Redfearn JWT, Lippold OCJ, Costain R (1964): A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 110, 773-785
- Reis et al. 2008 Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, Perez MA, Ragert P, Rothwell JC, Cohen LG (2008): Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol* 586(2), 325-351
- Reiss 1998 Reiss M (1998): Aktuelle Untersuchungen zur Präferenzohrigkeit. *Folia Phoniatr Logop* 50(1), 19-27
- Reiss & Reiss 1997 Reiss M, Reiss G (1997): Ocular dominance: Some family data. *Laterality* 2(1), 7-15
- Reiss & Reiss 1999 Reiss M, Reiss G (1999): Einige Gesichtspunkte sensorischer Asymmetrien. *Praxis (Bern 1994)* 88(40), 1610-1616
- Reiss & Reiss 2000 Reiss M, Reiss G (2000): Zur Untersuchung der motorischen Asymmetrien. *Fortschr Neurol Psychiatr* 68(2), 70-79
- Reiss & Reiss 2002 Reiss M, Reiss G (2002): Wozu zwei Ohren?. *Praxis (Bern 1994)* 91(8), 321-322
- Reiss et al. 1999 Reiss M, Tymnik G, Kögler P, Kögler W, Reiss G (1999): Laterality of hand, foot, eye, and ear in twins. *Laterality* 4(3), 287-297

- Risch & Pringle 1985 Risch N, Pringle G (1985): Segregation analysis of human hand preference. *Behav Genet* 15(4), 385-400
- Rösler 2001 Rösler KM (2001): Transcranial magnetic brain stimulation: A tool to investigate central motor pathways. *News Physiol Sci* 16, 297-302
- Rösler et al. 1989 Rösler KM, Hess CW, Heckmann R, Ludin HP (1989): Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci Lett* 100(1-3), 347-352
- Rossi C et al. 2013 Rossi C, Sallustio F, Di Legge S, Stanzione P, Koch, G (2013): Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *Eur J Neurol* 20(1), 202-204
- Rossi S et al. 2009 Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Avanzini G, Bestmann S, Berardelli A, Brewer C, Canli T, Cantello R et al. (2009): Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120(12), 2008-2039
- Rossini & Rossi 2007 Rossini PM, Rossi S (2007): Transcranial magnetic stimulation: Diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 68(7), 484-488
- Rossini et al. 1992 Rossini PM, Desiato MT, Caramia MD (1992): Age-related changes of motor evoked potentials in healthy humans: non-invasive evaluation of central and peripheral motor tracts excitability and conductivity. *Brain Res* 593(1), 14-19
- Rossini et al. 1994 Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH et al. (1994): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91(2), 79-92
- Roth & Basser 1990 Roth BJ, Basser PJ (1990): A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. *IEEE Trans Biomed Eng* 37(6), 588-597
- Roth et al. 1991 Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG (1991): A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81(1), 47-56

- Rothwell 1993 Rothwell JC (1993): Evoked potentials, magnetic stimulation studies, and event-related potentials. *Curr Opin Neurol* 6(5), 715-723
- Rothwell 1997 Rothwell JC (1997): Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 74(2), 113-122
- Rush & Driscoll 1968 Rush S, Driscoll DA (1968): Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg* 47(6), 717-723
- Salmaso & Longoni 1985 Salmaso D, Longoni AM (1985): Problems in the assessment of hand preference. *Cortex* 21(4), 533-549
- Sammet 2007 Sammet K (2007): Luigi Rolando (1773-1831). *J Neurol* 254(3), 404-405
- Satz & Green 1999 Satz P, Green MF (1999): Atypical Handedness in schizophrenia: Some methodological and theoretical issues. *Schizophr Bull* 25(1), 63-78
- Satz et al. 1967 Satz P, Achenbach K, Fennell E (1967): Correlations between assessed manual laterality and predicted speech laterality in a normal population. *Neuropsychologia* 5(4), 295-310
- Satz et al. 1985 Satz P, Orsini DL, Saslow E, Henry R (1985): The pathological left-handedness syndrome. *Brain Cogn* 4(1), 27-46
- Saudino & McManus 1998 Saudino K, McManus IC (1998): Handedness, footedness, eyedness and earedness in the Colorado Adoption Project. *Br J Dev Psychol* 16(2), 167-174
- Schachter et al. 1987 Schachter SC, Ransil BJ, Geschwind N (1987): Associations of handedness with hair color and learning disabilities. *Neuropsychologia* 25(1B), 269-276
- Schade et al. 2012 Schade S, Moliadze V, Paulus W, Antal A (2012): Modulating neuronal excitability in the motor cortex with tDCS shows moderate hemispheric asymmetry due to subjects' handedness: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 30(3), 191-198
- Schlaug et al. 2011 Schlaug G, Marchina S, Wan CY (2011): The use of non-invasive brain stimulation techniques to facilitate recovery from post-stroke aphasia. *Neuropsychol Rev* 21(3), 288-301
- Schwartz 1988 Schwartz M (1988): Handedness, prenatal stress and pregnancy complications. *Neuropsychologia* 26(6), 925-929

- Searleman & Fugagli 1987 Searleman A, Fugagli AK (1987): Suspected autoimmune disorders and left-handedness: evidence from individuals with diabetes. Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neuropsychologia* 25(2), 367-374
- Segalowitz et al. 1994 Segalowitz SJ, Berge BE, Lawson S, Brown D (1994): If you can replicate the handedness-immune disorder effect, the more power to you. *Brain Cogn* 26(2), 217-227
- Semmler & Nordstrom 1998 Semmler JG, Nordstrom MA (1998): Hemispheric differences in motor cortex excitability during a simple index finger abduction task in human. *J Neurophysiol* 79(3), 1246-1254
- Sicotte et al. 1999 Sicotte NL, Woods RP, Mazziotta JC (1999): Handedness in twins: A meta-analysis. *Laterality* 4(3), 265-286
- Siebner & Rothwell 2003 Siebner HR, Rothwell J (2003): Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 148(1), 1-16
- Siebner et al. 2004 Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC (2004): Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: Evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 24(13), 3379-3385
- Silbert et al. 2006 Silbert LC, Nelson C, Holman S, Eaton R, Oken BS, Lou JS, Kaye JA (2006): Cortical excitability and age-related volumetric MRI changes. *Clin Neurophysiol* 117(5), 1029-1036
- Smith et al. 2009 Smith AE, Ridding MC, Higgins RD, Wittert GA, Pitcher JB (2009): Age-related changes in short-latency motor cortex inhibition. *Exp Brain Res* 198(4), 489-500
- Sommer et al. 2001 Sommer IE, Ramsey N, Kahn R, Aleman A, Bouma A (2001): Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: Meta-analysis. *Br J Psychiatry* 178, 344-351
- Sommer et al. 2008 Sommer IE, Aleman A, Somers M, Boks MP, Kahn RS (2008): Sex differences in handedness, asymmetry of the Planum Temporale and functional language lateralization. *Brain Res* 1206, 76-88
- Song et al. 2012 Song JJ, Vanneste S, Van de Heyning P, De Ridder D (2012): Transcranial direct current stimulation in tinnitus patients: A systemic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal* 2012, Art.Nr. 427841

- Sparing et al. 2008 Sparing R, Dafotakis M, Meister IG, Thirugnanasambandam N, Fink GR (2008): Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation: A transcranial direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia* 46(1), 261-268
- Stagg & Nitsche 2011 Stagg CJ, Nitsche MA (2011): Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 17(1), 37-53
- Stagg et al. 2009 Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM, Johansen-Berg H (2009): Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 29(16), 5202-5206
- Steele & Uomini 2005 Steele J, Uomini N: Humans, tools and handedness; in: Stone knapping: The necessary conditions for a uniquely hominin behaviour" hrsg v. Roux V, Bril B unter Mitarbeit namhafter Autoren; McDonald Institute for Archaeological Research, Cambridge 2005, 217-239
- Stewart et al. 2001 Stewart LM, Walsh V, Rothwell JC (2001): Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia* 39(4), 415-419
- Stinear & Byblow 2004 Stinear JW, Byblow WD (2004): An interhemispheric asymmetry in motor cortex disinhibition during bimanual movement. *Brain Res* 1022(1-2), 81-87
- Sturm & Willmes 2001 Sturm W, Willmes K (2001): On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *Neuroimage* 14(1), 76-84
- Tanaka et al. 2011 Tanaka S, Sandrini M, Cohen LG (2011): Modulation of motor learning and memory formation by non-invasive cortical stimulation of the primary motor cortex. *Neurophychol Rehabil* 21(5), 650-675
- Teng et al. 1976 Teng EL, Lee PH, Yang KS, Chang PC (1976): Handedness in a chinese population: Biological, social, and pathological factors. *Science* 193(4258), 1148-1150
- Terao & Ugawa 2002 Terao Y, Ugawa Y (2002): Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 19(4), 322-343
- Tergau et al. 1999 Tergau F, Wanschura V, Canelo M, Wischer S, Wassermann EM, Ziemann U, Paulus W (1999): Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 124(4), 447-454
- Thompson 1910 Thompson SP (1910): A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 82(557), 396-398

- Tiffin & Asher 1948 Tiffin J, Asher EJ (1948): The Purdue Pegboard: Norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol* 32(3), 234-247
- Toth 1985 Toth N (1985): Archaeological evidence for preferential right-handedness in the lower and middle pleistocene, and its possible implications. *J Hum Evol* 14(6), 607-614
- Triggs et al. 1994 Triggs WJ, Calvanio R, Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH (1994): Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 636(2), 270-276
- Triggs et al. 1999 Triggs WJ, Subramaniam B, Rossi F (1999): Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. *Brain Res* 835(2), 324-329
- Trinkaus et al. 1994 Trinkaus E, Churchill SE, Ruff CB (1994): Postcranial robusticity in homo. II: Humeral bilateral asymmetry and bone plasticity. *Am J Phys Anthropol* 93(1), 1-34
- Tulving 1986 Tulving E (1986): What kind of a hypothesis is the distinction between episodic and semantic memory? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 12(2), 307-311
- Tulving et al. 1994 Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S (1994): Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(6), 2016-2020.
- Ueno et al. 1988 Ueno S, Tashiro T, Harada K (1988): Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys* 64(10), 5862-5864
- Vallar & Bolognini 2011 Vallar G, Bolognini N (2011): Behavioural facilitation following brain stimulation: Implications for neurorehabilitation. *Neuropsychol Rehabil* 21(5), 618-649
- Vallortigara 2000 Vallortigara G (2000): Comparative neuropsychology of the dual brain: A stroll through animals' left and right perceptual worlds. *Brain Lang* 73(2), 189-219
- Vallortigara & Rogers 2005 Vallortigara G, Rogers LJ (2005): Survival with an asymmetrical brain: Advantages and disadvantages of cerebral lateralization. *Behav Brain Sci* 28(4), 575-589
- Villamar et al. 2012 Villamar M, Santos Portilla A, Fregni F, Zafonte R (2012): Noninvasive brain stimulation to modulate neuroplasticity in traumatic brain injury. *Neuromodulation* 15(4), 326-338

- Vines et al. 2006 Vines BW, Nair DG, Schlaug G (2006): Contralateral and ipsilateral motor effects after transcranial direct current stimulation. *Neuroreport* 17(6), 671-674
- Vines et al. 2008 Vines BW, Nair D, Schlaug G (2008): Modulating activity in the motor cortex affects performance for the two hands differently depending upon which hemisphere is stimulated. *Eur J Neurosci* 28(8), 1667-1673
- Wachter et al. 2011 Wachter D, Wrede A, Schulz-Schaeffer W, Taghizadeh-Waghefi A, Nitsche MA, Kutschenko A, Rohde V, Liebetanz D (2011): Transcranial direct current stimulation induces polarity-specific changes of cortical blood perfusion in the rat. *Exp Neurol* 227(2), 322-327
- Wager et al. 2003 Wagner TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF (2003): Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage* 19(3), 513-531
- Wagner et al. 2007 Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A (2007): Transcranial direct current stimulation: A computer-based human model study. *Neuroimage* 35(3), 1113-1124
- Walsh & Cowey 2000 Walsh V, Cowey A (2000): Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 1(1), 73-79
- Wassermann 1998 Wassermann EM (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108(1), 1-16
- Wassermann 2002 Wassermann EM (2002): Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol* 113(7), 1165-1171
- Weber & Eisen 2002 Weber M, Eisen AA (2002): Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. *Muscle Nerve* 25(2), 160-175
- Willems & Hagoort 2009 Willems RM, Hagoort P (2009): Hand preference influences neural correlates of action observation. *Brain Res* 1269, 90-104
- Williams et al. 1992 Williams CS, Buss KA, Eskenazi B (1992): Infant resuscitation is associated with an increased risk of left-handedness. *Am J Epidemiol* 136(3), 277-286

- Witelson & Nowakowski 1991 Witelson SF, Nowakowski RS (1991): Left out axons make men right: a hypothesis for the origin of handedness and functional asymmetry. *Neuropsychologia* 29(4), 327-333
- World Medical Association 2008 World Medical Association General Assembly, Seoul, Korea (2008): Declaration of Helsinki: Ethical principles for research involving human subjects. *World Med J* 54(4), 122-125
- Wu et al. 2008 Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A (2008): Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics* 5(2), 345-361
- Zaehle et al. 2011 Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, Jäncke L, Herrmann CS (2011): Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: Combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci* 12, 2
- Zago et al. 2008 Zago S, Ferrucci R, Fregni F, Priori A (2008): Bartholow, Sciamanna, Alberti: Pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Neuroscientist* 14(5), 521-528
- Ziemann 2004 Ziemann U (2004): TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 115(8), 1717-1729
- Ziemann 2011 Ziemann U (2011): Transcranial magnetic stimulation at the interface with other techniques: A powerful tool for studying the human cortex. *Neuroscientist* 17(4), 368-381
- Ziemann et al. 1996 Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996): Effects of Antiepileptic Drugs on Motor Cortex Excitability in Humans: A Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Ann Neurol* 40(3), 367-378

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. W. Paulus, dem Direktor der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Georg-August-Universität Göttingen, möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, in seiner Abteilung eine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Frau Prof. Dr. rer. nat. A. Antal danke ich sehr für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit. Ich möchte mich darüber hinaus für ihre Unterstützung bei deren Verwirklichung und Publikation bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Vera Moliadze, die mich in die Methodik der TMS und tDCS einführte und mir während der gesamten Phase der Datenerhebung und Auswertung mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Probanden bedanken, die sich freundlicherweise für die Experimente zur Verfügung gestellt haben.

Schließlich gilt mein Dank allen kritisch beratenden Freunden und Kollegen, hier insbesondere Gunnar Gutsche, Franziska Schade, Dr. med. Monika Schade und Daniel Storbeck.