

Aus der Klinik für Neurologie Charité Campus Mitte  
Der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

# Dissertation

## **Der Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation des visuellen Kortex auf die Kontrastwahrnehmung in der Schwellenwertperimetrie**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der  
Charité –Universitätsmedizin Berlin

von  
Jasper Röhmel  
aus Berlin

Datum der Promotion: 25.10.2013

## **Vorwort**

Während meiner Mitarbeit in der Vision & Motor Group bei Prof. Dr. Stephan Brandt an der Klinik für Neurologie der Charité Berlin Mitte sind folgende wissenschaftliche Veröffentlichungen und Posterbeiträge unter meiner Mitwirkung entstanden:

Olma, M. C., Kraft A., Roehmel J., Irlbacher K., Brandt S. A., 2011. *Excitability changes in the visual cortex quantified with signal detection analysis*. Restorative Neurology and Neuroscience, 29(6):453-61.

Kraft A., Roehmel J., Olma M. C., Schmidt S., Irlbacher K., Brandt S. A., 2010. *Transcranial direct current stimulation affects visual perception measured by threshold perimetry*. Experimental Brain Research, (3-4):283-90.

Olma M. C., Roehmel J., Kraft A., Irlbacher K., Schmidt S., Brandt S. A., 2010. *Foveal effects of transcranial direct current stimulation in visual psychophysical performance*. Klinische Neurophysiologie, 41: ID97.

Roehmel J., Kraft A., Olma M., Schmidt S., Irlbacher K., Brandt S. A., 2010. *Effects of transcranial direct current stimulation on threshold perimetry*. Klinische Neurophysiologie, 41: ID36.

# Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Übersicht.....	1
1.2	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	2
1.2.1	Physiologische Grundlagen.....	2
1.2.2	TDCS im visuellen System.....	7
1.2.3	Sicherheit bei humaner Anwendung.....	10
1.3	Das visuelle System.....	11
1.3.1	Übersicht.....	11
1.3.2	Anatomische Grundlagen.....	12
1.3.3	Projektion des Gesichtsfelds auf den visuellen Kortex.....	16
1.3.4	Kontrastwahrnehmung.....	18
1.4	Perimetrie.....	21
2	Fragestellung und Motivation.....	23
3	Methoden.....	25
3.1	Probanden.....	25
3.2	Transkranielle Gleichstromstimulation.....	25
3.3	Perimetrie.....	29
3.4	Versuchsprotokoll.....	33
3.5	Datenanalyse.....	36
3.6	Statistische Auswertung.....	38
4	Ergebnisse.....	39
4.1	Stimulationseffekte.....	39
4.1.1	Analyse der visuellen Halbfelder.....	39
4.1.2	Analyse der Einzelfelder.....	42
4.1.3	Analyse der Exzentrizitäten.....	46
4.1.4	Analyse der globalen Indizes.....	48
4.2	Lerneffekte.....	49
4.2.1	Analyse der Exzentrizitäten.....	49
4.2.2	Analyse der globalen Indizes.....	51

5	Diskussion .....	53
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	53
5.2	Effekt auf die Kontrastwahrnehmung .....	54
5.3	Lokalisation der Stimulationseffekte .....	56
5.4	Lerneffekte .....	58
5.5	Möglichkeiten für nachfolgende Studien .....	59
5.6	Klinischer Ausblick .....	62
6	Zusammenfassung .....	65
7	Literatur .....	67
8	Anhang .....	73
8.1	Eidesstattliche Erklärung .....	73
8.2	Lebenslauf .....	74
8.3	Danksagung .....	77

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Auswirkung der tDCS auf die Spontanfeuerrate von Neuronen.....	4
Abbildung 2: Auswirkung von tDCS des visuellen Kortex auf die Kontrastwahrnehmung. ....	10
Abbildung 3: Sehbahn des Menschen. ....	14
Abbildung 4: Variable Größe der visuellen Kortices. ....	15
Abbildung 5: Retinotopie des visuellen Kortex beim Menschen.....	17
Abbildung 6: Alltagsrelevanz der Kontrastdiskrimination. ....	18
Abbildung 7: Sehhügel.....	21
Abbildung 8: Elektrodenposition auf dem Kortex. Ansicht von dorsal.....	28
Abbildung 9: Messpositionen des SITA 10-2 Messverfahrens.....	30
Abbildung 10: Versuchsablauf.....	35
Abbildung 11: Kontrastschwellen, aufgeteilt nach Halbfeld und Messzeitpunkt.....	41
Abbildung 12: Differenzbeträge im perimetrischen Raster.....	44
Abbildung 13: Kumulierte Häufigkeiten von Differenzbeträgen der Kontrastschwellen.....	45
Abbildung 14: Kontrastschwellen, dargestellt nach Exzentrizitäten und Stimulationskondition.....	47
Abbildung 15: Kontrastschwellen, dargestellt nach Exzentrizitäten und Messtag.....	50

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Auswirkung der tDCS auf MD und PSD, Standardabweichung in Klammern. ....	49
Tabelle 2: Die Auswirkung perzeptuellen Lernens auf die globalen Indizes MD und PSD.....	52

# 1 Einleitung

## 1.1 Übersicht

In der vorliegenden Dissertation wird die Modifikation der Kontrastwahrnehmung durch die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS - transcranial direct current stimulation) des visuellen Kortex untersucht. Bei der tDCS handelt es sich um ein nichtinvasives, transkranielles Kortexstimulationsverfahren, mit dem Areale des Gehirns durch die intakte Schädeldecke hindurch mit einem schwachen Gleichstrom (bis 2 Milliampere) polarisiert werden können. Die Polarisation führt zu einer temporären, polaritätsspezifischen Veränderung der neuronalen Exzitabilität (Nitsche et al., 2002). Die tDCS erlangt besonderes Interesse in der neurologischen und psychiatrischen Forschung, da die Veränderungen, die sie hervorbringt, die eigentliche Stimulation um bis zu mehrere Stunden überdauern können (Kuo et al., 2008). Die den Stimulationseffekten zugrundeliegenden Mechanismen haben dabei Ähnlichkeiten mit neuroplastischen Prozessen wie der Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression (Stagg et al., 2011).

Nachdem die tDCS bereits in den 1950er und 1960er Jahren meist in Tierstudien angewandt wurde (siehe Abschnitt 1.2), hat sich erst in den letzten zehn Jahren durch systematische Untersuchungen durch Arbeitsgruppen des Instituts für Neurophysiologie der Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. W. Paulus ein Quasi-Standard für die humane Anwendung etabliert (Nitsche et al., 2002, 2003, 2004). Zeitgleich hat das Verfahren international wieder zunehmendes Interesse geweckt und kommt sowohl in der neurologischen, als auch psychiatrischen klinischen und Grundlagenforschung zum Einsatz. Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die auf einen möglichen Nutzen der tDCS zum Beispiel in der Rehabilitation nach Schlaganfällen, bei Dystonie, Depressionen oder Migräneschmerzen hinweisen (Antal et al., 2011a; Dargie et al., 2012; Kalu et al., 2012). Ein weiterer möglicher Nutzen beruht auf der Annahme, dass mit der tDCS neuroplastische Prozesse gezielt induziert und ihre physiologischen Ursprünge untersucht werden können (Monte-Silva et al., 2010).

In den vergangenen Jahren wurde die tDCS überwiegend im motorischen System eingesetzt. Hier wurde mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) ein geeignetes Werkzeug für die Darstellung und Quantifizierung der Stimulationseffekte gefunden. Für

das visuelle System liegen bisher vergleichsweise wenige Erkenntnisse über die funktionellen Auswirkungen der tDCS vor (vgl. Übersicht Antal et al., 2008, 2011b; Kraft et al., 2010). Um über mögliche klinische Einsatzmöglichkeiten (zum Beispiel Sehstörungen nach postgeniculären Läsionen) entscheiden zu können, ist ein besseres Verständnis der Stimulationseffekte in Abhängigkeit zu den Stimulationsparametern (Polarität, Dauer, Stromstärke, Lokalisation) notwendig. In der vorliegenden Dissertation soll daher der Einfluss der tDCS auf das Vermögen, Helligkeiten voneinander unterscheiden zu können, mit der Quantifizierung von Kontrastschwellen untersucht werden. In der Neurologie und Ophthalmologie hat sich für die Messung von Kontrastschwellen die computerisierte Perimetrie etabliert. Dieses Verfahren wird zum Bewerten und zur Verlaufskontrolle verschiedener ophthalmologischer und neurologischer Erkrankungen eingesetzt, so zum Beispiel bei Glaukomen oder nach Schlaganfällen mit visuellen Felddausfällen (Heijl et al., 2002). Die Perimetrie bietet den Vorteil, ein genaues Abbild der Kontrastwahrnehmung des Gesichtsfelds zu prüfen und kann so selbst kleine, lokale Defekte detektieren. Das Verfahren ist dabei schnell, präzise und standardisiert.

Im folgenden Abschnitt 1.2 werden zunächst die Grundlagen zur tDCS erklärt und ein Überblick über die bisherigen Erkenntnisse im visuellen System gegeben. Da beim Einsatz von Gleichstrom am Kortex auch vorübergehende Funktionseinschränkungen denkbar sind, wird anschließend ausführlich auf die gesicherten Erkenntnisse zur Unbedenklichkeit beim Einsatz am Menschen eingegangen. Im Abschnitt 1.3 werden die zum Verständnis dieser Studie nötigen Grundlagen des visuellen Systems dargestellt. Hierbei werden die anatomischen und physiologischen Grundlagen des visuellen Systems sowie die grundlegenden kortikalen Mechanismen der Kontrastwahrnehmung erläutert. Im Abschnitt 1.4 wird ein kurzer Überblick über die computerisierte Perimetrie und ihre klinische Bedeutung bei der Messung von Kontrastschwellen gegeben. Eine ausführlichere Darlegung erfolgt zusätzlich im Methodenteil in Abschnitt 3.5.

## **1.2 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

### **1.2.1 Physiologische Grundlagen**

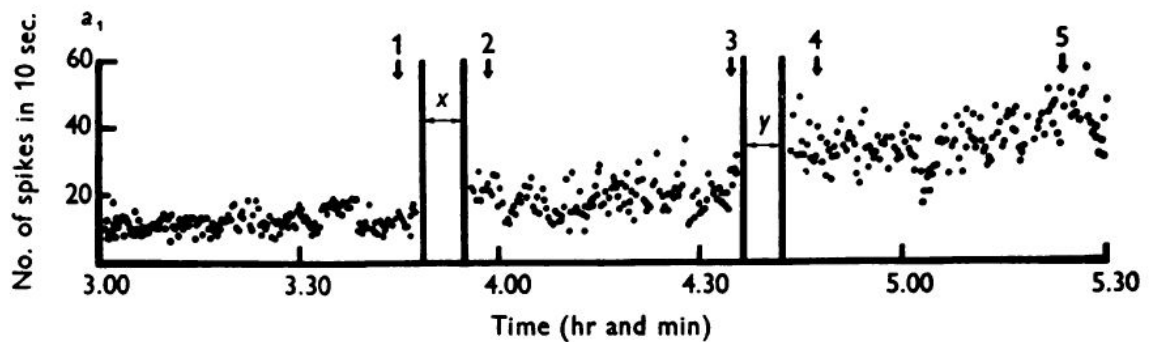
Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein Verfahren, bei dem über zwei auf die Kopfhaut angebrachte Elektroden ein schwacher Gleichstrom appliziert wird. Dabei finden Stromstärken bis 2 Milliampere (mA) und Stimulationsdauern bis über 30

Minuten Verwendung. Die Elektronen fließen von der negativ geladenen Kathode zur positiv geladenen Anode. Dieser Elektronenfluss erzeugt ein elektrisches Feld.

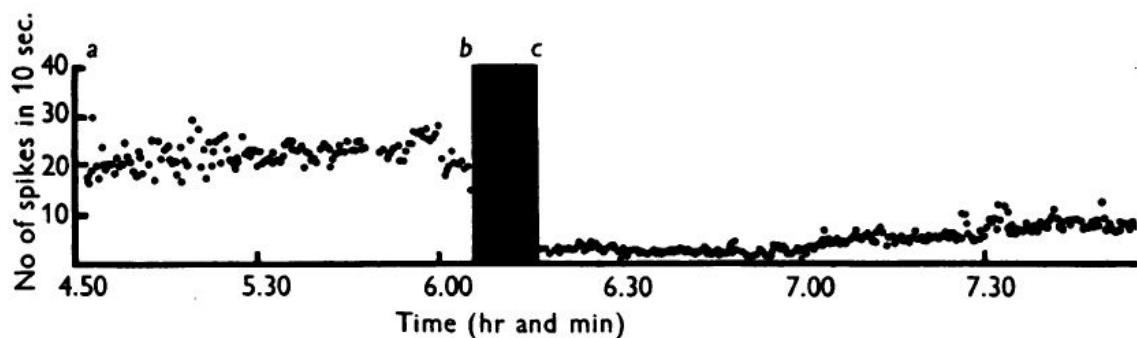
Die Grundlagen zu den Auswirkungen polarisierender Gleichströme auf Nervenzellen wurden in den 1950er und 1960er Jahren in mehreren Tierstudien erforscht – so z.B. an Ratten und Katzen (Purpura et al., 1965; Terzuolo et al., 1956; Bindman et al., 1964; Creutzfeldt et al., 1962). In diesen wurde im Gegensatz zur tDCS invasiv stimuliert, d.h. die Elektroden lagen direkt auf den Hirnhäuten auf oder wurden in das Nervengewebe eingebracht. Die Effekte dieser Stimulation wurden in Einzelzelleableitungen betrachtet. Es zeigte sich, dass Gleichstrom das Ruhemembranpotenzial der Nervenzellen polaritätsspezifisch verschieben kann. Im Bereich der Anode wurde das Ruhemembranpotenzial gesenkt und im Bereich der Kathode angehoben. Diese Verschiebungen waren unterschwellig, d.h. es kam zu keiner direkten Depolarisation der Nervenzellen. Allerdings wurde die Spontanfeuerrate dieser Nervenzellen im Bereich der Anode angehoben und im Bereich der Kathode abgesenkt (siehe Abbildung 1).



A



B



**Abbildung 1: Auswirkung der tDCS auf die Spontanfeurrate von Neuronen.**

**A:** Darstellung der Spontanfeurraten von Neuronen des sensorischen Kortex einer Ratte. Die Stimulation der Neurone und Ableitung der Spontanfeurraten erfolgte invasiv in  $500\mu\text{m}$  Tiefe. Zu den Zeitpunkten x und y wurde für jeweils 20 Minuten anodal stimuliert. **B:** Zum Zeitpunkt b erfolgte 20 Minuten kathodale Stimulation (Bindman et al., 1964).

Die Veränderungen des Ruhemembranpotenzials und der Spontanfeurrate ist von der Geometrie und Lage der Neurone im Verhältnis zum elektrischen Feld abhängig: Vertikal zum elektrischen Feld ausgerichtete Neurone, d.h. Axon, Soma und Dendriten, die in einer Geraden mit den elektrischen Feldlinien liegen, werden deutlich stärker polarisiert, als schräg bzw. horizontal ausgerichtete Neurone (Terzuolo et al., 1956). Um  $180^\circ$  gedrehte Neurone können entgegengesetzt stimuliert werden.

Die Ausprägung der Stimulationseffekte ist abhängig von der applizierten Stromdichte. Mit zunehmender Stromstärke bzw. abnehmender Elektrodenfläche kommt es zu stärkeren und länger andauernden Stimulationseffekten und umgekehrt. Nicht jede Zellart im Kortex ist dabei im gleichen Maß sensibel auf die applizierte Stromdichte. Nicht-

Pyramidenzellen werden bereits bei niedrigeren Strömen als Pyramidenzellen beeinflusst (Creutzfeldt et al., 1962).

Aufbauend auf diesen grundlegenden Erkenntnissen zur Auswirkung polarisierender Ströme auf Nervenzellen, wurden in nachfolgenden Studien die zugrundeliegenden zellulären Mechanismen untersucht. Man geht mittlerweile davon aus, dass die Veränderungen durch tDCS während der Stimulation durch andere Mechanismen ausgelöst werden, als jene nach der Stimulation (vgl. Übersicht Stagg et al., 2011).

Die Veränderungen während der Stimulation sind am ehesten auf die Modulation des Ruhemembranpotenzials zurückzuführen und nicht von synaptischen Interaktionen abhängig. So konnte in einer pharmakologischen Interventionsstudie am Menschen durch das Blockieren von spannungsabhängigen Natrium- und Calciumkanälen, die zur Veränderung des Ruhemembranpotenzials beitragen, die Effekte während der anodalen Stimulation abgeschwächt bzw. aufgehoben werden (Nitsche et al., 2003b). Die Veränderung des Ruhemembranpotenzials allein ist aber nicht in der Lage, die Effekte nach Beendigung der Stimulation zu erklären. Zudem gibt es Studien, in denen eine Zunahme der Modulation des Ruhemembranpotenzials und der Spontanfeuerrate nach dem Ende der Stimulation aufgetreten ist (Bindman et al., 1964). Es kommt also zu kortikalen Prozessen, die eine über Minuten bis Stunden andauernde Veränderung der Exzitabilität verursachen. Die synaptische Übertragung zwischen Nervenzellen unterliegt im Allgemeinen dynamischen Anpassungsmechanismen. Zwei zugrundeliegende Mechanismen sind die Langzeitpotenzierung (LTP) und die Langzeitdepression (LTD), die zu einer langanhaltenden Verstärkung (LTP) oder Abschwächung (LTD) der synaptischen Übertragung beitragen (Malenka et al., 2004). Dies ist eine Voraussetzung für das dynamische Umformen und Stabilisieren von neuronalen Schaltkreisen und damit notwendig für Lernprozesse (Cooke et al., 2006). Die LTP und LTD sind abhängig von glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA) und werden meist durch Veränderungen der Calciumkonzentration getriggert. Zum Aufrechterhalten der LTP und LTD sind Veränderungen in der Proteinsynthese und Genexpression notwendig (Cooke et al., 2006).

Den Nacheffekten von tDCS liegen ähnliche Mechanismen zugrunde. Ein Blockieren der intrazellulären Proteinsynthese mittels Chloramphenicol konnte die Nacheffekte komplett aufheben (Gartside et al., 1968). Auch eine Veränderung der Konzentration cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) wurde nachgewiesen (Hattori et al., 1990). Die

intrazelluläre Calciumkonzentration konnte unter anodaler Stimulation gesteigert werden (Islam et al., 1995). Zudem zeigten sich Veränderungen in der frühen Genexpression (Islam et al., 1995). In pharmakologischen Interventionsstudien am Menschen konnten die Nacheffekte anodaler und kathodaler Stimulation durch die Gabe von NMDA-Antagonisten abgeschwächt bzw. aufgehoben werden, nicht jedoch die Effekte während der Stimulation (Nitsche et al., 2003b). Letzteres belegt nochmals die Unterschiede der tDCS Effekte während und nach Stimulation.

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, ist die Effektrichtung und -stärke der tDCS von der Stromdichte und geometrischen Anordnung des elektrischen Felds abhängig. Die Ausrichtung der Neurone zum elektrischen Feld entscheidet über die Effektrichtung. So können z.B. zwei Neurone, die in ihrer Längsachse um 180° gedreht sind, unterschiedliche Effektrichtungen aufweisen. Somit ist die Geometrie des elektrischen Felds zwischen den Elektroden von großer Bedeutung. Dabei sind die aus invasiven Tierstudien erworbenen Erkenntnisse über das Verhältnis applizierten Stroms zu den tatsächlich anliegenden Stromdichten nur bedingt auf die heute angewendete tDCS zu übertragen. In diesen Studien wurde invasiv stimuliert, d.h. die Elektroden lagen direkt auf den Hirnhäuten auf oder waren intrakortikal gelegen. Bei den humanen Versuchen hingegen liegen zwischen den Elektroden und der Hirnoberfläche Haut, Muskeln, Schädelknochen mit Suturen und Foraminae, cerebrospinale Flüssigkeit (CSF) sowie die Hirnhäute. All diese Strukturen, inklusive der weißen und grauen Substanz, weisen verschiedene Konduktivitäten auf. Die Studien sind daher nicht direkt miteinander vergleichbar. Aufgrund fehlender Möglichkeiten zu invasiven Ableitungen resultieren die Erkenntnisse zum Verhalten des elektrischen Felds bei humaner tDCS überwiegend aus mathematischen und computerisierten Simulationen (Rush et al., 1975; Miranda et al., 2006; Sadleir et al., 2010). Einzig eine Studie an therapierefraktären Epilepsiepatienten, denen temporär intrazerebral Elektroden implantiert wurden, beschreibt die Stromdichten im realen Versuch (Dymond et al., 1975). Sowohl die Ergebnisse der invasiven Tierstudien, als auch die Ergebnisse der computerisierten Simulationen indizieren, dass etwa 45–50 % des applizierten Stroms das Gehirn erreichen können. Der Rest wird wahrscheinlich über sogenanntes „Shunting“ über die Haut und die CSF abgeleitet. Die maximale Stromdichte wird unterhalb der Elektroden erreicht. Die umliegenden Gebiete werden nicht von wirkvollen Stromdichten durchflossen (Nitsche et al., 2007). Trotzdem gibt es Simulationen, die von wirksamen Stromdichten in

intrakortikal gelegenen Kerngebieten ausgehen (Sadleir et al., 2010). In strukturell besonderen Regionen wie Foraminae, Suturen oder Infarktregionen können zudem Fokussiereffekte auftreten (Datta et al., 2010). Auch wenn die Erkenntnisse aus den verschiedenen Simulationen viele Überschneidungen aufweisen, so ist es von großer Bedeutung, den Verlauf des elektrischen Felds in Zukunft exakter bestimmen zu können und die Elektroden präzise auf der Schädeloberfläche anzubringen.

Die Elektrodenpositionierung erfolgt in den meisten humanen Studien nach dem sogenannten 10-20-System. Hierbei handelt es sich um ein aus dem EEG bekanntes Verfahren, bei dem einzelnen kortikalen Arealen Positionen auf der Schädeloberfläche zugeordnet werden. Durch zahlreiche Versuche wurden jene Positionen des 10-20-Systems bestimmt, die ausgewählte kortikale Areale am effektivsten stimulieren (Nitsche & Paulus, 2000; Antal et al., 2004a). Individuelle anatomische Gegebenheiten können durch das 10-20-System jedoch nicht berücksichtigt werden.

### 1.2.2 TDCS im visuellen System

Unter den zahlreichen tDCS Studien befassen sich weniger als fünf Prozent mit dem visuellen System. In diesen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Funktion des visuellen Systems durch tDCS beeinflussbar ist. Allerdings zeigte sich auch, dass die Stimulation weniger effektiv und nicht so langanhaltend ist wie z.B. im motorischen Kortex. Dies ist mutmaßlich auf die spezielle anatomische Lage und den anderen histologischen Aufbau dieser Kortexareale zurückzuführen (Antal et al., 2011b).

Die Studien der tDCS im visuellen System lassen sich in folgende drei Kategorien unterteilen:

1. Studien, in denen der visuelle Kortex stimuliert wird und die Auswirkung der tDCS mit grundlegenden, physiologischen Parametern wie z.B. visuell evozierten Potenzialen (VEPs) oder Phosphenen überprüft wird (Antal et al., 2003, 2004a).
2. Studien, in denen der visuelle Kortex stimuliert wird und die Auswirkung der tDCS in psychophysischen Tests auf verhaltensrelevante Parameter wie z.B. die Kontrastwahrnehmung oder die Diskriminierung verschieden orientierter Balken bestimmt wird (Antal et al., 2001; Kraft et al., 2010; Olma et al., 2011).

3. Studien, in denen extrastriatale Areale stimuliert werden. Hier werden verschiedenste Funktionen wie z.B. die Orientierung im Raum oder visuomotorische Koordinationsaufgaben überprüft (Antal et al., 2004b; Schweid et al., 2008).

*Studien zur Auswirkung der tDCS auf grundlagenphysiologische Parameter:*

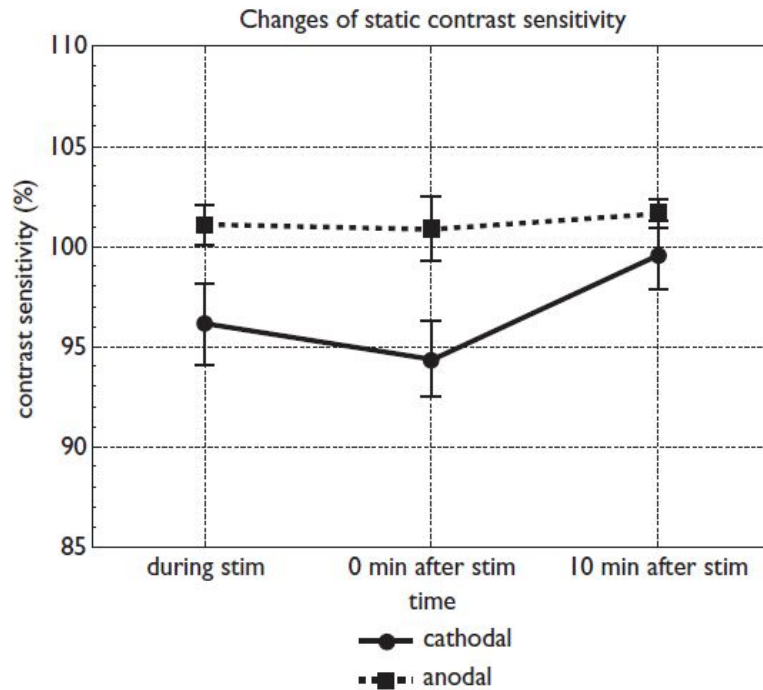
Ein erster Nachweis, dass die Exzitabilität der Neurone des visuellen Kortex durch tDCS veränderbar ist, gelang mit Hilfe von Phosphenen. Dabei handelt es sich um durch einen Magnetimpuls (transkranielle Magnetstimulation; TMS) induzierte Entladungen kortikaler Neurone im visuellen Kortex, die zu einer vom Probanden wahrnehmbaren Lichterscheinung führen. Während und nach anodaler Stimulation konnten diese Phänomene leichter, nach kathodaler Stimulation erschwert ausgelöst werden (Antal et al., 2003; Brindley et al., 1968). In einer weiteren Untersuchung konnten Veränderungen in den Amplituden von VEPs festgestellt werden. Als visueller Stimulus diente hier ein Kontrastaster (sinusoidal grating). Es stellte sich eine Verstärkung der Amplitude der N70 Komponente unter anodaler und eine Abschwächung unter kathodaler Stimulation heraus. In beiden Fällen dauerte der Effekt jeweils bis 10 Minuten nach Stimulationsende an. Effekte auf die Amplitude der P100 Komponente waren deutlich schwächer ausgeprägt und in umgedrehter Effektrichtung. Diese Effekte waren abhängig vom Kontrast des Stimulus. Bei höheren Kontrasten wurden keine anodalen Stimulationseffekte mehr beobachtet. Dies wurde durch den sogenannten Ceiling-Effekt erklärt, d.h. die Stimulation konnte den optimalen Reiz in der Wahrnehmung nicht mehr beeinflussen (Antal et al., 2004a). In einer weiteren VEP-Studie wurden entgegengesetzte Effekte auf die Amplitude der P100 Komponente festgestellt. Hierbei wurde jedoch eine andere Elektrodenpositionierung (Oz-Nacken vs. Oz-Cz), und ein anderer Stimulus (Schachbrettmuster) verwendet (Accornero et al., 2006). Bei beiden Studien waren die kathodalen Effekte langanhaltender und stärker in ihrer Ausprägung als die anodalen Effekte. In diesen Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, welche Elektrodenpositionierungen besonders erfolgreich den visuellen Kortex stimulieren können. Dabei erwies sich die Stimulation von Oz mit der Referenzelektrode über Cz als am effektivsten (Antal et al., 2004a). Darüber hinaus konnte eruiert werden, dass tDCS die Netzwerkreaktion auf einen visuellen Stimulus polaritätsspezifisch verändern kann. Es kam zu einer gerichteten Aktivitätsverschiebung von Rhythmen im Gamma- und Beta-Band (Antal et al., 2004c).

In allen genannten Studien waren die Nacheffekte der Stimulation nie länger als 10 Minuten nach der Stimulation signifikant nachweisbar. Im Vergleich dazu werden im motorischen System Effekte mit einer Dauer von 30 Minuten und mehr nach der Stimulation berichtet (Nitsche et al., 2002).

*Studien zur Auswirkung der tDCS auf verhaltensrelevante Parameter:*

Darüber hinaus existieren eine Reihe von Studien, die sich mit verhaltensrelevanten Parametern des visuellen Systems im Zusammenhang mit tDCS beschäftigen. In einer Studie (Antal et al., 2001) wurde, ähnlich der Grundidee dieser Dissertation, der Einfluss von tDCS auf die Kontrastwahrnehmung eines 13x13 visuellen Grad großen, sinusoidalen Gabor-Reizes untersucht. Die Probanden wurden für 7 Minuten bei 1 mA stimuliert (heute üblich bis 30 Minuten bei 1-2mA) und die Elektroden über Oz und Cz positioniert. Deutlich wurde eine signifikante Anhebung der Kontrastschwelle bei kathodaler Stimulation und eine leichte, nichtsignifikante Absenkung der Schwelle bei anodaler Stimulation. Diese Effekte konnten aber nur während und unmittelbar nach Beendigung der Stimulation nachgewiesen werden (Antal et al., 2001). Ein die Stimulation überdauernder Effekt auf die Kontrastwahrnehmung war nachweislich nicht vorhanden (siehe Abbildung 2).

In einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Brandt et al., Charité Berlin, die mit Hilfe der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation gestaltet wurde, konnte mit anodaler tDCS die Diskriminationsleistung in einer Orientierungsausgabe gesteigert werden. Es wurden verschieden orientierte Balken entweder foveal oder in einem Abstand von 2° in allen vier Quadranten des visuellen Felds präsentiert. Foveal konnte durch anodale tDCS eine signifikante Steigerung der richtigen Antworten bei gleichzeitiger Reduktion der Fehlerrate erreicht werden (Olma et al., 2011).



**Abbildung 2: Auswirkung von tDCS des visuellen Kortex auf die Kontrastwahrnehmung.** (Antal et al., 2001).

#### *Studien zur Auswirkung der tDCS auf extrastriatale Areale:*

In der dritten Kategorie finden sich Studien, die die Effekte der tDCS nach Stimulation von extrastriatalen Arealen in komplexen visuell-motorischen und visuell-räumlichen Aufgaben untersuchen. So konnte durch anodale Stimulation von V5, einem visuellen Areal für die Erkennung von Bewegung, die Leistung der frühen Lernphase einer visuo-motorischen Koordinationsaufgabe verbessert werden (Antal et al., 2004b). In einer älteren Tierstudie konnte an Affen eine Behinderung in einer visuellen Diskriminationsaufgabe durch anodale Stimulation des visuoparietalen Kortex erreicht werden (Ward et al., 1969). In einer aktuellen Tierstudie wurde bei Katzen nach kathodaler Stimulation des rechten visuoparietalen Kortex eine unilaterale Verschlechterung in der räumlichen Ausrichtung auf einen Lichtreiz erreicht (Schweid et al., 2008).

#### 1.2.3 Sicherheit bei humaner Anwendung

Die heute verwendeten Stimulationsprotokolle, d.h. Stromstärken von 1-2 mA über einen Zeitraum von 10-30 Minuten, gelten als sicher. Elektrischer Gleichstrom kann Nervengewebe durch drei Mechanismen schädigen: durch überschwellige Erregung, durch Erwärmung und durch Elektrolyse. Diese Effekte sind dosisabhängig und werden maß-

geblich durch die Strom- und Ladungsdichte beeinflusst (McCreery et al., 1990). In verschiedenen Tierstudien konnten Grenzwerte ermittelt werden, deren Überschreitung zu histologischen Schäden führten. Je nach Studie variierten die Grenzwerte für Stromdichten zwischen  $14,3 \text{ mA/cm}^2$  (Liebetanz et al., 2009) und  $25 \text{ mA/cm}^2$  (McCreery et al., 1990) und lagen damit deutlich über den heute in Humanstudien verwendeten Stromdichten von  $0,03 - 0,08 \text{ mA/cm}^2$ . Da es sich bei der tDCS um ein unterschwelliges Stimulationsverfahren handelt, scheidet eine Schädigung durch überschwellige Aktivierung der Neurone aus. Eine Erhöhung der Temperatur unterhalb der Elektroden konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Nitsche et al., 2000).

In verschiedenen Untersuchungen am Menschen konnten keine Schäden am Nervengewebe nachgewiesen werden. Die neuronenspezifische Enolase, ein spezifischer Serummarker für neuronalen Zelluntergang, wurde durch tDCS nicht erhöht (Nitsche et al., 2003a). In einer MRT-Studie konnten 30 und 60 Minuten nach tDCS keine Unterschiede in der Struktur und im Diffusionsverhalten des Gewebes festgestellt werden (Nitsche et al., 2004). Zudem wurden keine pathologischen EEG-Veränderungen registriert (Nitsche et al., 2003a) und eine Beeinflussung des Hirnstamms und seiner vegetativen Steuerungsfunktionen konnte ebenfalls nicht bestätigt werden. Des Weiteren gab es keinen Einfluss auf Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck (Vandermeeren et al., 2010).

Die Nebenwirkungen von tDCS sind harmlos und reversibel. Die meisten Probanden verspüren abhängig von der Stromdichte lediglich ein leichtes Kribbeln bis Brennen unter den Elektroden. Dies ist auf den beginnenden Stromfluss zurückzuführen und lässt in der Regel innerhalb einer Minute nach. Weitere Nebenwirkungen sind leichte Müdigkeit, Jucken sowie leichte Kopfschmerzen. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass all diese Symptome in ähnlich hohem Maß auch bei Placebostimulationen auftreten (Nitsche et al., 2003a; Poreisz et al., 2007).

## **1.3 Das visuelle System**

### **1.3.1 Übersicht**

Das visuelle System setzt sich aus zahlreichen interagierenden Komponenten zusammen. Die Verarbeitung des Gesehenen beginnt bereits im Auge und endet in kortikalen Regionen vor allem im Okzipital-, aber auch im Parietal-, Temporal- und Frontallappen.



Die visuelle Verarbeitung kann als parallel-hierarchischer Prozess verstanden werden. Bei diesem werden zunächst einfache Eigenschaften (Helligkeit, Farbe, Kontrast) und später immer komplexere Eigenschaften (Form, Textur, Bewegung, Gesichter) analysiert, interpretiert und schließlich zu einer Sehwanehmung zusammengefügt.

In der vorliegenden Dissertation geht es um die Auswirkungen der tDCS der Neurone des visuellen Kortex auf die Wahrnehmung von Kontrasten. Daher werden in den folgenden drei Abschnitten die entsprechend relevanten anatomischen und physiologischen Grundlagen des visuellen Systems dargestellt. Im ersten Abschnitt wird die Anatomie der Sehbahn und des visuellen Kortex erklärt. Hierbei liegt ein besonderes Augenmerk auf der Variabilität der Größe des visuellen Kortex und seiner Lage zur Schädeloberfläche. Im zweiten Abschnitt erfolgt die Darstellung der Projektion des Gesichtsfelds auf den visuellen Kortex. Im dritten Abschnitt werden die Grundlagen der Kontrastwahrnehmung erläutert. Diese drei Abschnitte schaffen das grundlegende Verständnis, um die in der Hypothese formulierten Stimulationseffekte und Stimulationslokalisationen nachvollziehen zu können.

### 1.3.2 Anatomische Grundlagen

#### *Sehbahn*

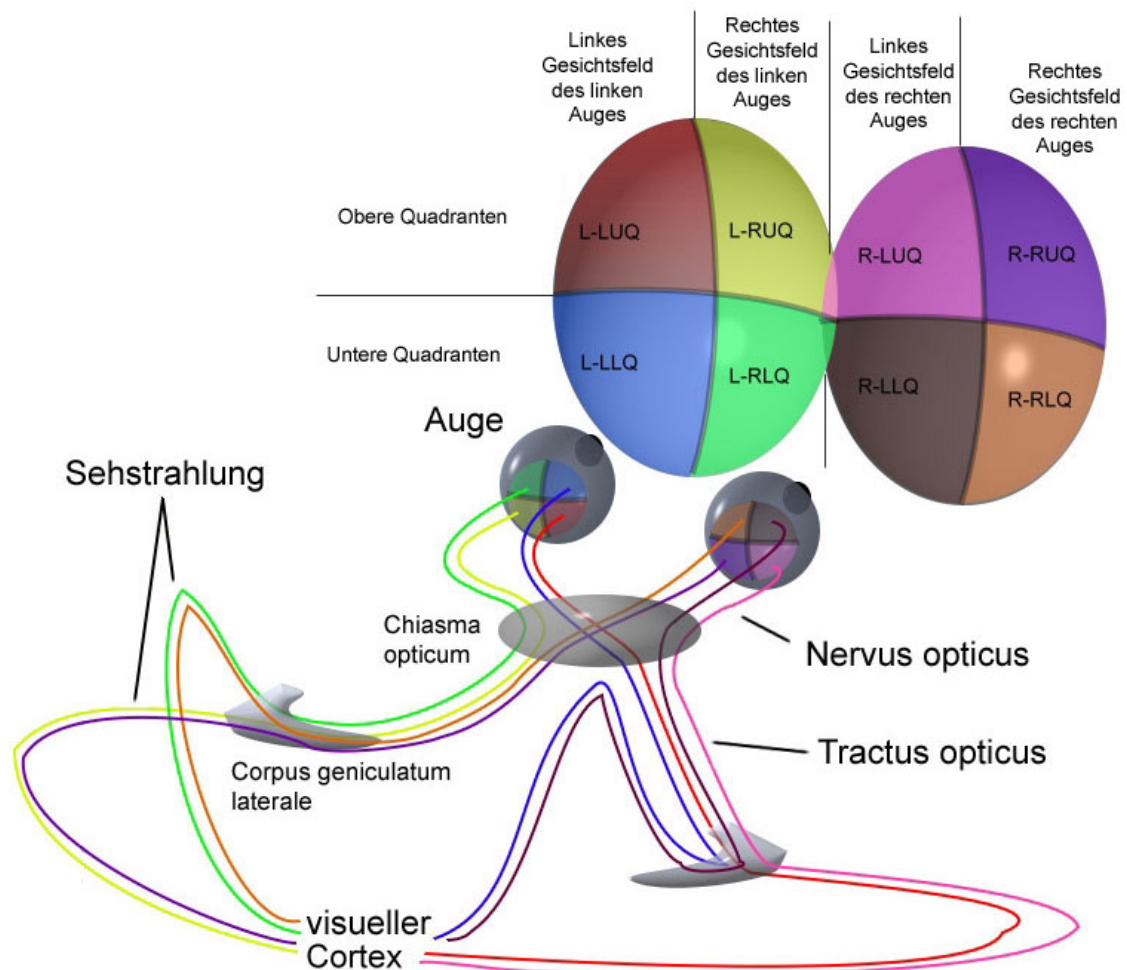
Die Sehbahn beschreibt alle neuronalen Verarbeitungsstufen des visuellen Systems vom Auge bis zum Kortex. Die Objekte in unserer Umwelt werden über die Hornhaut und den Linsenapparat des Auges horizontal und vertikal invertiert und verkleinert auf die Retina projiziert. Hier wird die Lichtenergie von Photorezeptoren in elektrische Signale umgewandelt.

In der Retina befinden sich drei Zellschichten: Photorezeptoren, Bipolarzellen sowie Ganglienzellen. Diese sind zusätzlich horizontal über Interneurone (Horizontalzellen und Amakrinzellen) miteinander verschaltet. Jedes Auge hat ca. 126 Millionen Photorezeptoren, darunter 120 Millionen Stäbchen und 6 Millionen Zapfen. Die Stäbchen vermitteln keine Farbsicht; sie sind in erster Linie für die Kontrastwahrnehmung der peripheren Anteile des Gesichtsfelds und die Nachtsicht verantwortlich. Die Zapfen vermitteln das zentrale scharfe Sehen und unterscheiden Farben. Die Photorezeptoren sind mit den Bipolarzellen verschaltet und diese wiederum mit den Ganglienzellen.

Die Axone der Ganglienzellen bilden die beiden Sehnerven, die die Augen in der Sehnervenpapille verlassen. Die Sehnerven treffen im Chiasma opticum aufeinander, wo etwa fünfzig Prozent der Nervenfasern auf die jeweilige Gegenseite kreuzen. Die kreuzenden Fasern entsprechen den medialen Anteilen der Retina, die den lateralen Anteilen des Gesichtsfelds entsprechen. Vom Chiasma opticum gelangen die beiden Faserstränge als Tractus opticus zum Thalamus, genauer gesagt zum dorsalen Kerngebiet, dem sogenannten Corpus geniculatum laterale (CGL) und werden dort umgeschaltet. Kleinere Anteile des Tractus opticus ziehen für reflektorische und vegetative Steuerungen zum Colliculus superius und in die prätektale Region. Die Axone des CGL ziehen dann als Radiata optica zum jeweils ipsilateralen primären visuellen Kortex (V1) im Okzipitallappen (siehe Abbildung 3). Eine Besonderheit von V1 liegt darin, dass es das einzige kortikale Areal ist, an dem alle Sehinformationen des gesamten visuellen Felds (z.B. Kontraste, Farben, Orientierung) eintreffen und verarbeitet werden. Von hier aus findet eine spezifische Verschaltung in viele weitere visuelle Zentren statt, die grob in einen ventralen und einen dorsalen Verarbeitungspfad unterteilt werden können: Der ventrale Pfad verläuft zum inferotemporalen Kortex und ist mit seinen verschiedenen Zentren an der Erkennung von Farben und Formen bis hin zu vollständigen Objekten beteiligt. Der dorsale Pfad zieht zum posterioren parietalen Kortex und ist z.B. an der Erkennung von Bewegungen und der Orientierung im Raum beteiligt (Kandel et al., 2000; Bear et al., 2006).

Innerhalb der Sehbahn bestehen sogenannte rezeptive Felder. Unter einem rezeptiven Feld versteht man den Bildausschnitt, der ein bestimmtes Neuron stimuliert. In der Retina werden die rezeptiven Felder durch eine Reduktionsschaltung realisiert. Hier konvergieren 126 Millionen Photorezeptoren auf 10 Millionen Bipolarzellen und diese wiederum auf eine Million Ganglienzellen. Zusätzlich findet eine laterale Verschaltung durch Interneurone statt. Demnach besteht das rezeptive Feld einer Bipolarzelle im Mittel aus den Seheindrücken von 12 Photorezeptoren, das jeder Ganglienzelle im Mittel aus 126 Photorezeptoren. Die Größe der rezeptiven Felder ist jedoch von der Position im Gesichtsfeld abhängig. Je zentraler sie liegen, desto kleiner sind sie, da hier die Umschaltung der Photorezeptoren auf die Ganglienzellen direkter erfolgt. In der Fovea, dem zentralen Ort des schärfsten Sehens, werden sie sogar 1:1 auf Bipolarzellen und Ganglienzellen umgeschaltet. In der Peripherie sind die rezeptiven Felder viel größer, hier konvergieren viele Photorezeptoren auf eine Ganglienzelle. Das Prinzip der rezeptiven

Felder ist nicht auf die Retina beschränkt. Diese Grundstruktur ist in allen Verarbeitungsstufen des visuellen Systems vorhanden, so z.B. im CGL, im Thalamus und auch im visuellen Kortex. Die funktionellen Konsequenzen, die sich aus der Verschaltung in rezeptive Felder ergeben, werden ausführlich im Abschnitt 1.3.4. erläutert.



**Abbildung 3: Sehbahn des Menschen.**

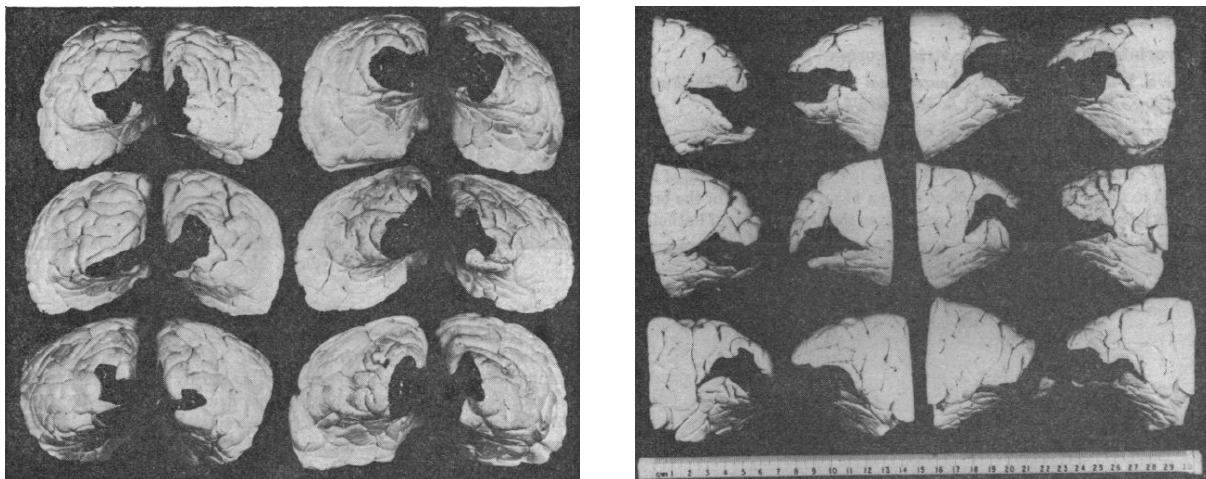
Die Sehbahn des Menschen und die Projektion des Gesichtsfelds auf den visuellen Kortex ([http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/f/f7/Sehbahn\\_3D\\_v2.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/f/f7/Sehbahn_3D_v2.jpg), 5. März 2012).

### *Der visuelle Kortex*

Der visuelle Kortex entspricht den Brodman-Arealen 17-19 und macht den Großteil des Okzipitallappens aus. Er setzt sich flächenmäßig überwiegend aus den visuellen Zentren V1, V2 und V3 zusammen. Von diesen wiederum nimmt der primäre visuelle Kortex (V1) die größte Fläche ein. Jedes dieser Zentren bildet mit den rezeptiven Feldern seiner

Neurone das gesamte Gesichtsfeld ab. In V1 erfolgt die Abbildung streng kontralateral, in V2 und V3 können auch ipsilaterale receptive Felder einfließen (Tootell et al., 1998). Die Hauptanteile von V1, V2 und V3 liegen in den medialen Anteilen des Okzipitallappens zwischen den Hemisphären. Medioventral werden sie durch den Sulcus parietookzipitale begrenzt, lateral gibt es keine eindeutige anatomische Begrenzung. Der medial gelegene Sulcus calcarinus ist eine der wenigen regelhaften Orientierungspunkte im visuellen Kortex. Er wird in dorsoventraler Richtung von V1 umrahmt und markiert den horizontalen Meridian im visuellen Feld.

Der Flächenanteil des visuellen Kortex am gesamten Kortex unterscheidet sich stark von Individuum zu Individuum und auch die visuellen Kortices beider Hemisphären eines Individuums können sich deutlich voneinander unterscheiden (siehe Abbildung 4). So zeigte ein Vergleich an 15 autopsierten Patienten, dass die Oberfläche von V1 zwischen  $1441 \text{ mm}^2$  und  $3221 \text{ mm}^2$  variierte und die rechte Hemisphäre im Mittel mit  $2477 \text{ mm}^2$  größer war als die linke mit  $2315 \text{ mm}^2$ . Auch konnte eine Korrelation der Ausdehnung des Sulcus calcarinus und der Größe von V1 festgestellt werden (Andrews et al., 1997; Stensaas et al., 1974). Die Größe der einzelnen visuellen Zentren V1, V2 und V3 unterscheidet sich ebenfalls. Zudem sind Verlagerungen des Okzipitalpols bekannt, so dass der interhemisphärielle Spalt von dorsal betrachtet nicht mittig liegt.



**Abbildung 4: Variable Größe der visuellen Kortices.**

Visuelle Kortices von 12 autopsierten Patienten markiert mit dunkler Tinte. Betrachtung von posterior (linke Abbildung) bzw. medial (rechte Abbildung), (Brindley et al., 1972).

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Anatomie des visuellen Kortex interindividuell sehr unterschiedlich ist. Somit kann das Positionieren der Elektroden für die tDCS nach dem 10-20-System unter Umständen zur Stimulation von nicht gewünschten Arealen führen. In den dieser Dissertation zugrundeliegenden Versuchen wird daher eine genauere Positionierung vorgenommen.

### 1.3.3 Projektion des Gesichtsfelds auf den visuellen Kortex

#### *Das Gesichtsfeld*

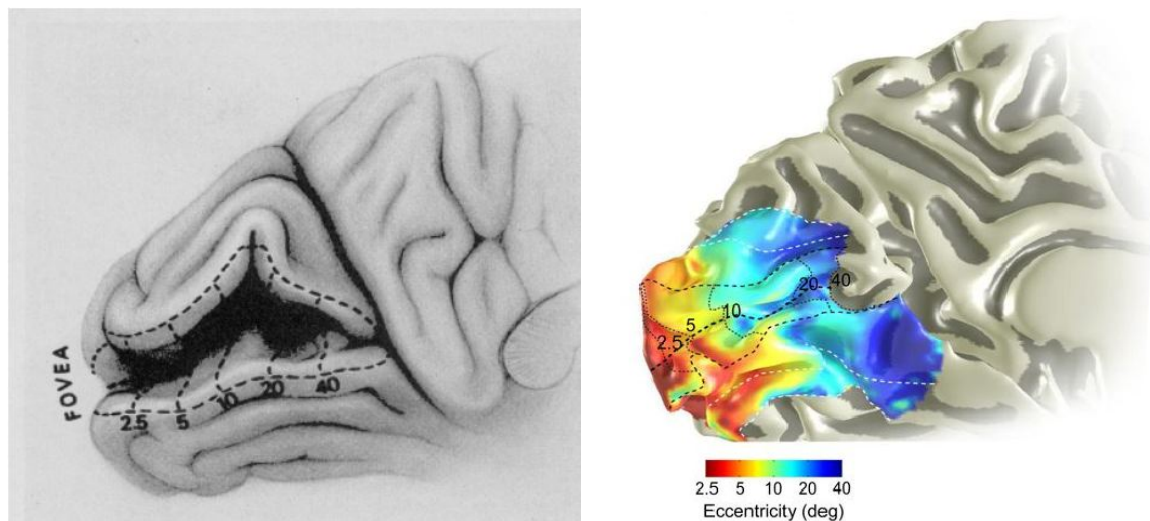
Das visuelle Feld besteht aus dem von beiden unbewegten Augen erfassten Bildausschnitt. Der Mensch kann mit beiden Augen zusammen in der Vertikalen ca.  $120^\circ$  und in der Horizontalen ca.  $180^\circ$  überblicken. Das visuelle Feld setzt sich aus zwei Halbfeldern zusammen, die durch den vertikalen Meridian getrennt werden. Dieser verläuft als Senkrechte durch den Fixationspunkt der Augen und markiert die Trennlinie, ab der die visuellen Informationen entweder im linken oder rechten visuellen Kortex weiterverarbeitet werden. Die strenge unilaterale Trennung gilt nur für den primären visuellen Kortex. Höhere visuelle Areale können Informationen aus beiden Halbfeldern erhalten. Der horizontale Meridian verläuft als Waagerechte durch den Fixationspunkt der Augen und wird in V1 durch den Sulcus calcarinus repräsentiert. Oberhalb des Sulcus calcarinus wird der untere Teil des Halbfeldes verarbeitet und umgekehrt. Dies erklärt sich durch das Invertieren des Bildes im Auge (siehe Abbildung 3). Das visuelle Feld kann zudem in einen binokulären und einen monokulären Anteil unterteilt werden. Im zentralen binokulären visuellen Feld wird durch die frontale Anordnung der Augen beim Menschen jede Ortskoordinate in beiden Augen von korrespondierenden retinalen Arealen gesehen. In den peripher gelegenen monokulären visuellen Feldanteilen sieht nur noch ein Auge bzw. Retinaareal das Bild. Das binokuläre Feld misst ca.  $110^\circ$  in der Horizontalen und  $100^\circ$  in der Vertikalen und wird durch die Kreuzung der Fasern des Nervus opticus im Chiasma opticum realisiert. Hiernach verlaufen die Faserstränge im Hinblick auf das Gesichtsfeld streng unilateral, d.h. das rechte Halbfeld gelangt zum linken CGL und von dort zum linken V1 und umgekehrt (Kandel et al., 2000).

#### *Retinotopie im visuellen Kortex*

Unsere Umwelt wird im visuellen System retinotop abgebildet. Darunter versteht man die räumliche Anordnung neuronaler Reaktionen auf einen visuellen Stimulus. Veranschaulicht bedeutet dies, dass z.B. zwei benachbarte Objekte auf der Retina in V1 be-

nachbart verarbeitet werden. Im visuellen Kortex und anderen kortikalen Arealen konnten durch moderne funktionelle MRT-Untersuchungen zahlreiche Areale ausgemacht werden, die eigene visuelle Feldkarten mit eigenen rezeptiven Feldern und einer eigenen retinotopen Anordnung aufweisen (Wandell et al., 2007).

Die großen Zentren des visuellen Kortex V1, V2 und V3 haben gemein, dass vom Okzipitalpol ausgehend zentrale Anteile des Gesichtsfelds abgebildet werden und nach ventral (sowohl medial als auch lateral) eher peripherere Anteile repräsentiert werden (siehe Abbildung 5). Nicht jeder Fläche im Bildausschnitt entspricht dabei eine proportional gleich große kortikale Fläche. Den zentralen 2° des Gesichtsfelds entsprechen fast 50% der Oberfläche des visuellen Kortex. Man spricht hierbei von kortikaler Magnifikation (Cowey et al., 1974). Im Gegensatz zur Reduktionsschaltung innerhalb der Retina, wo 120 Millionen Sinneszellen auf 1 Million Ganglienzellen konvergieren, entsprechen im Durchschnitt 140 kortikale Neurone in V1 einer Faser des Nervus opticus.

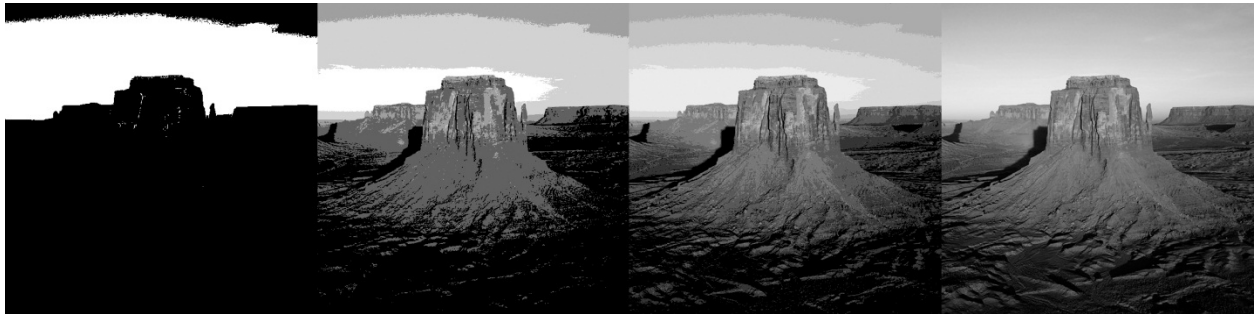


**Abbildung 5: Retinotopie des visuellen Kortex beim Menschen.**

Mediale Ansichten auf humane visuelle Kortices. Die abgebildeten Zahlen bilden die Exzentrizitäten des visuellen Felds ab, die von dem entsprechenden Kortexareal verarbeitet werden. Die Erkenntnisse wurden entweder durch Läsionsstudien gesammelt (linke Abbildung, Horton et al., 1991) bzw. durch moderne funktionelle Magnetresonanztomographie (rechte Abbildung, Wandell et al., 2011).

### 1.3.4 Kontrastwahrnehmung

Das Unterscheiden verschiedener Helligkeiten, die entweder örtlich oder zeitlich versetzt aufeinandertreffen, zählt zu den grundlegendsten analytischen Fähigkeiten des visuellen Systems, ohne die die komplexeren Funktionen nicht möglich wären (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6: Alltagsrelevanz der Kontrastdiskrimination.**

Die Anzahl an Helligkeitsabstufungen entscheidet über den Informationsgehalt des Bildes. Könnte der Mensch nur einen Kontrast unterscheiden, würde diese Berglandschaft wie links abgebildet wahrgenommen werden. Mit jedem Bild nimmt die Anzahl der Kontrastabstufungen und damit die Bildinformation zu (Beispielbild aus Windows 7, Bildausschnitt und Kontrastierung eigene Bearbeitung).

Mit der Entdeckung rezeptiver Felder konnten bereits vor mehr als fünfzig Jahren grundlegende neuronale Mechanismen abgebildet werden, die das Erkennen von Kontrasten ermöglichen (siehe Abschnitt 1.3.2). Die rezeptiven Felder der Ganglienzellen in der Retina werden durch jeweils zwei antagonistisch verschaltete konzentrische Felder realisiert (sogenannter Zentrum-Peripherie-Antagonismus). Die Aktivitäten der Ganglienzellen steigen besonders stark an, wenn sich die Lichtintensitäten in den beiden Feldern unterscheiden. Werden beide Felder von derselben Lichtintensität gereizt, fallen die Reaktionen der Ganglienzellen schwach aus. Ein stärkerer Kontrast führt also bereits in der Retina zu einer stärkeren neuronalen Reaktion. Dieses Prinzip ist nicht auf die Retina beschränkt: Im Corpus Geniculatum Laterale und im Thalamus konnten auch runde rezeptive Felder nachgewiesen werden. Hubel und Wiesel zeigten in ihren später mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Versuchen, dass Neurone im primären visuellen Kortex von Maquaqueaffen rechteckige rezeptive Felder aufweisen, die in einer bestimmten Orientierung vorliegen (Hubel & Wiesel, 1959). In höheren visuellen Arealen (V2, V3, etc.) ist die Form der rezeptiven Felder bisher nicht sicher bekannt. Das Prinzip der rezeptiven Felder zur Detektion von Kontrasten ist demnach von den ersten Verar-

beitungsstufen im Auge bis zur späteren Verarbeitung im visuellen Kortex wiederzufinden.

Zusätzlich zur reinen Detektion von Kontrasten, können die Neurone im visuellen Kortex auch die Kontrastintensitäten kodieren. Neurone, denen in ihrem zugehörigen rezeptiven Feld ein variierender Kontraststimulus präsentiert wird, verändern ihre Aktivität mit der Kontraststärke (Dean et al., 1981). Unterhalb eines Schwellenkontrasts gleicht die Aktivität der Neurone der Spontanaktivität in diesem Areal. Ab Erreichen eines Schwellenkontrasts erhöht sich die Aktivität mit zunehmendem Kontrast, wobei hier je nach Studie eine lineare, meist jedoch eine sigmoidale Korrelation von Kontrast zu Aktivität angenommen wird. Ab einem bestimmten Kontrast nimmt die Aktivität der Neurone nicht mehr zu. Zusätzlich haben die Neurone eine Präferenz für einen bestimmten Kontrastbereich, in dem sich ihre Aktivität besonders effektiv beeinflussen lässt.

Die bisherige Darstellung beschreibt die kortikale Kontrastdetektion, d.h. die Abbildung des Kontrasts im visuellen Kortex. Diese ist von der Kontrastwahrnehmung des Individuums zu unterscheiden. Nicht jede zelluläre Aktivität im visuellen Kortex ist mit einer Seh wahrnehmung gleichzusetzen. Um die Zusammenhänge von Kontrast und Wahrnehmung zu untersuchen, können beim Menschen nichtinvasive psychophysische Tests verwendet werden. Hierbei müssen die Versuchspersonen das Erkennen eines Stimulus entweder verbal oder motorisch signalisieren. Es wird also nicht die kortikale Reaktion, sondern eine bewusste Wahrnehmung überprüft. Es stellt sich dabei heraus, dass steigende Kontraste mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Detektion einhergehen (Chauhan et al., 1993). Ein weiterer Messparameter, der in psychophysischen Tests verwendet wird, ist die Reaktionszeit zum bewussten Erkennen eines Stimulus. Diese sinkt bei steigendem Stimuluskontrast und steigt bei sinkendem Stimuluskontrast.

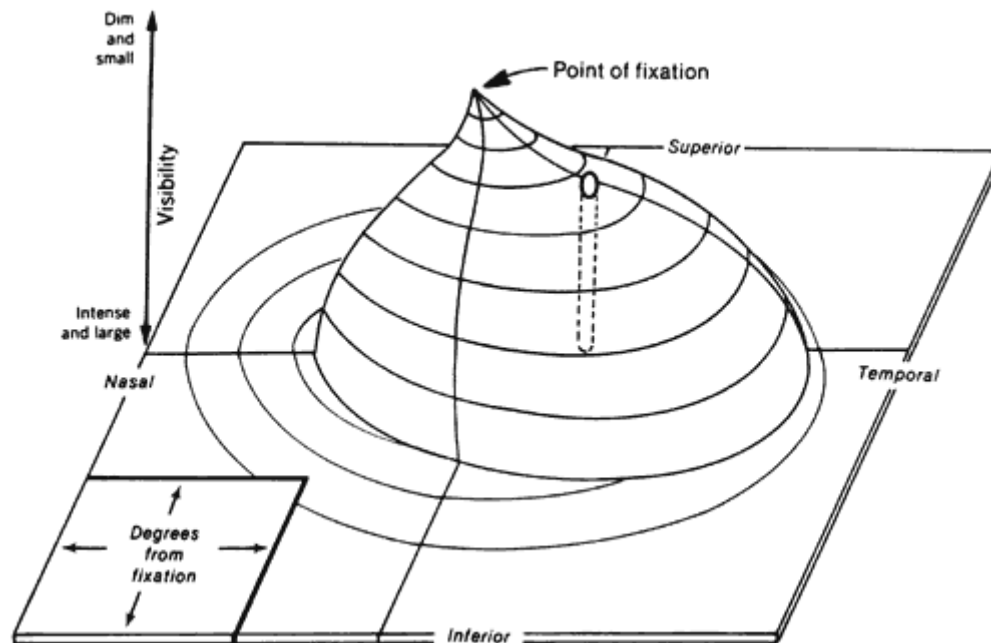
Durch moderne MRT-Untersuchungen konnten die Zusammenhänge von Stimuluskontrast, der kortikalen Reaktion im primären visuellen Kortex und der Wahrnehmungswahrscheinlichkeit beim Menschen gezeigt werden. Je stärker die kortikale Aktivität durch einen Stimulus gesteigert wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit seiner bewussten Detektion (Ress et al., 2003).

In weiteren Studien konnten zwei Mechanismen entdeckt werden, die die Wahrnehmung sowohl auf zellulärer Ebene als auch in psychophysischen Untersuchungen beein-



flussen können. Durch visuell räumliche Aufmerksamkeit kann ein Areal des visuellen Felds unabhängig von einer Augenbewegung bevorzugt verarbeitet werden. So kommt es zu einer temporären Herabsetzung der Kontrastschwellen der Neurone in diesen Arealen und zu einer bewussten Wahrnehmung bereits bei niedrigeren Kontrasten (Cameron et al., 2002; Ito et al., 1999). Eine weitere Veränderung der Wahrnehmungsleistung wird durch sogenanntes perzeptuelles Lernen erreicht. Hierbei handelt es sich um eine langanhaltende Verbesserung der Wahrnehmungsleistung auf spezifische visuelle Reize, die durch Erfahrung generiert wird. Durch diese Veränderungen kommt es bereits in frühen visuellen Arealen, wie dem primären visuellen Kortex, zu Veränderungen der neuronalen Antworten (Fahle 2004).

Durch den anatomischen Aufbau des visuellen Systems ist die Leistung der Kontrastwahrnehmung von der Lage im Gesichtsfeld abhängig. Wie in den Abschnitten 1.3.2 und 1.3.3 beschrieben, erfolgt die Verschaltung der Sinneszellen der Retina in den zentralen Anteilen fast 1:1 auf die nachfolgenden Bipolar- und Ganglienzellen. Die rezeptiven Felder der Ganglienzellen bestehen hier aus wenigen Sinneszellen und sind dementsprechend klein. Je peripherer die Sinneszellen liegen, je indirekter erfolgt die Umschaltung auf die Bipolar- und Ganglienzellen. Die rezeptiven Felder der Ganglienzellen bestehen hier aus vielen Sinneszellen und sind größer. Den zentralen Anteilen des Gesichtsfelds entspricht dem entgegengesetzt viel mehr kortikale Oberfläche als den peripheren Anteilen. Aus diesen anatomischen Gegebenheiten resultiert eine Abnahme der Kontrastwahrnehmungsleistung von zentral nach peripher. Dies wird mit dem sogenannten Sehhügel (auch visueller Hügel) veranschaulicht (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7: Sehhügel.**

Der Sehhügel macht die Verteilung der Kontrastschwellen im visuellen Feld kenntlich. Je höher der Hügel ist, umso niedrigere Kontraste können wahrgenommen werden. Vom zentralen Fixationspunkt nimmt mit zunehmender Entfernung das Vermögen ab, Kontraste zu unterscheiden. Bei ca. 15° im temporalen Gesichtsfeld befindet sich der blinde Fleck, der durch die Sehnervenpapille entsteht. Hier befindet sich ein physiologisches Skotom (Anderson, 1987).

## 1.4 Perimetrie

Bei der Perimetrie handelt es sich um ein standardisiertes, klinisch weltweit etabliertes Verfahren zur Vermessung des visuellen Gesichtsfelds. Die Perimetrie bietet die Möglichkeit, in kurzer Zeit einen umfassenden Einblick in Funktion und Integrität des visuellen Systems zu erhalten. In der Klinik wird die Perimetrie zur Beobachtung von okulären, retinalen und neurologischen Erkrankungen eingesetzt, die mit einer sukzessiven Verschlechterung bis hin zum Verlust der Sehleistung einhergehen. Besondere Bedeutung hat die Perimetrie bei Diagnose und Verlaufskontrolle von Glaukomen.

Moderne Perimeter können verschiedene visuelle Teilleistungen überprüfen. Eine Kernleistung ist das Ermitteln von Kontrastschwellen. Der große Vorteil des Perimeters ist, dass diese Schwellenwerte nicht nur an einer, sondern an vielen verschiedenen Lokalisationen des Gesichtsfelds bestimmt werden, so dass ein genaues Abbild der Kontrastschwellen des visuellen Felds entsteht. Ein Perimeter Typ Humphrey II, welches in der folgenden Studie verwendet wird, gehört zur modernsten Ausbaustufe dieser Geräte-

klasse. Durch den Einsatz von Computertechnik können innerhalb kürzester Zeit sehr genaue Schwellenwerte ermittelt werden. Dies wird unter anderem durch die Verwendung mathematischer Algorithmen wie den sogenannten SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) erreicht. Dies ist ein moderner Schwellenalgorithmus, dessen Funktion in Abschnitt 3.3 näher erklärt wird. Er wurde 1997 von B. Bengtsson vorgestellt (Bengtsson et al., 1997) und kann mittels komplexer statistischer Berechnungen, die auch während einer Messung ablaufen, in kürzester Zeit sehr genaue Schwellen bestimmen. Im Gegensatz zum vorherigen Goldstandard, der sogenannten Full Threshold Methode, kann die durchschnittliche Testdauer beim Vermessen eines 30° Gesichtsfeldes von 12,27 Minuten auf 6,14 Minuten reduziert werden. Dabei weist das SITA-Verfahren eine vergleichbar große Genauigkeit und geringe Variabilität bei Messwiederholungen auf (Bengtsson et al., 1998).

Die perimetrischen Messungen unterliegen wie die meisten psychophysischen Tests dynamischen Lernprozessen. Es zeigte sich sowohl bei gesunden Probanden (Hong et al., 2007; Gardiner et al., 2008), als auch bei Glaukompatienten (Heijl & Bengtsson, 1996) eine signifikante Verbesserung der Kontrastschwellen vor allem zwischen dem ersten und dem zweiten Test. Dies wird unter anderem durch Veränderungen der Aufmerksamkeit und des Antwortverhaltens erklärt. Als Konsequenz ergibt sich die Relevanz von Übungsmessungen für das Erheben stabiler Schwellenwerte und von einer Auswertung der Daten auf mögliche Lerneffekte.

## 2 Fragestellung und Motivation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein nichtinvasives, kostengünstig und einfach anzuwendendes Verfahren, bei dem mit einem schwachen Gleichstrom die Funktion kortikaler Neurone moduliert wird. Diese Veränderungen können die eigentliche Stimulation überdauern und induzieren neuroplastische Prozesse. Um einen potenziellen klinischen Nutzen dieser Veränderungen bewerten zu können, ist es von großer Bedeutung, die funktionellen Konsequenzen der Stimulation in den verschiedenen kortikalen Arealen genau zu untersuchen. Hierbei wäre es von großem Vorteil, auf klinisch standardisierte und etablierte Untersuchungsparameter zurückgreifen zu können. In der vorliegenden Dissertation wird daher die Auswirkung der tDCS auf den visuellen Kortex mit Hilfe der Kontrastschwellenperimetrie überprüft.

Die bisher gewonnenen Erkenntnisse zur Auswirkung von tDCS im visuellen Kortex wurden in nur wenigen hierzu durchgeführten Studien gesammelt. In diesen Studien stand zudem die Untersuchung grundlagenphysiologischer Parameter, wie z.B. visuell evozierter Potenziale oder Phosphene im Vordergrund, die jedoch keine direkte alltagsrelevante Funktion des visuellen Systems abbilden. Nur in einer einzigen Studie wurde, ähnlich wie in der vorliegenden Dissertation, die Auswirkung der tDCS auf die Kontrastwahrnehmung bestimmt. In dieser Studie wurde jedoch nur kurz stimuliert, so dass keine Nacheffekte und nur ein schwacher polaritätsspezifischer Stimulationseffekt nachgewiesen werden konnten. Darüber hinaus war keine Differenzierung der tDCS-Effekte für verschiedene Bereiche des Gesichtsfelds möglich (z.B. zentral versus peripher) (Antal et al., 2001).

Generell weisen die Ergebnisse der Studien zur tDCS im visuellen Kortex auf vergleichsweise schwächere und kürzer anhaltende Stimulationseffekte als im Motorkortex hin (Antal et al., 2008). Visueller Kortex und motorischer Kortex unterscheiden sich in der Lage zur Schädeloberfläche: Ein größerer Anteil des visuellen Systems liegt im Interhemisphärenspalt verborgen und hat damit eine völlig andere geometrische Ausrichtung zu einer auf der Kopfhaut aufgelegten Elektrode als z.B. die Neurone im Motorkortex. Es ist noch unklar, in welchem Ausmaß diese Regionen effektiv durch tDCS zu stimulieren sind.

Bei den bisherigen Untersuchungen im visuellen Kortex war man aufgrund zwei verschiedener Aspekte noch nicht in der Lage, einen genauen Zusammenhang zwischen dem Stimulationsort und der Lokalisation der Effekte zu beschreiben. Zum einen wurden ausschließlich große visuelle Reize zum Erheben der Stimulationseffekte verwendet. Diese lassen aber nur in sehr eingeschränkter Weise Rückschlüsse auf die Lokalisation der Effekte im Gesichtsfeld zu. Zum anderen wäre es wünschenswert, die individuellen anatomischen Gegebenheiten des visuellen Kortex stärker zu berücksichtigen, als dies im 10-20-System möglich ist.

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Studie unterscheidet sich daher in drei wesentlichen Ansätzen von den anderen Studien zur tDCS im visuellen System:

1. Es werden kleinere Elektroden verwendet, die eine höhere Stromdichte gewährleisten und so die Stimulationseffekte verstärken (Nitsche et al., 2007).
2. Die Elektroden werden mit einem Neuronavigationssystem aufgelegt, welches MRT-Aufnahmen der Probanden verwendet und so die individuellen anatomischen Gegebenheiten berücksichtigt.
3. Mit der Perimetrie wird ein Verfahren angewendet, das im Sinne der Zielsetzung ideale Voraussetzungen bietet, um ein hochaufgelöstes, räumliches Abbild der Kontrastwahrnehmung vor und nach der Stimulation zu erhalten. Das kann Rückschlüsse über die räumliche Verteilung der Stimulationseffekte zulassen.

Die hier vorliegende Studie mit den beschriebenen methodischen Erweiterungen soll so einen Beitrag zur Beantwortung folgender zentraler Fragestellungen leisten:

1. **Wie wirkt sich anodale und kathodale tDCS des visuellen Kortex auf die Kontrastwahrnehmung aus? Lassen sich diese Veränderungen mit der Perimetrie abbilden?**
2. **In welchen Regionen des Gesichtsfelds lässt sich mit der tDCS eine Veränderung der Kontrastwahrnehmung induzieren? Sinkt die Effektstärke mit zunehmender Entfernung zur Stimulationselektrode? Gibt es seitenspezifische Effekte?**

Im Abschnitt „3.5 Datenanalyse“ des Methodenteils wird ausführlich beschrieben, wie diese Fragestellungen mit Hilfe der erhobenen Daten beantwortet werden können.

### 3 Methoden

#### 3.1 Probanden

Die Studie wurde an der Klinik für Neurologie der Charité Berlin Campus Mitte durchgeführt. Es nahmen 12 gesunde Probanden teil, darunter 7 Frauen und 5 Männer im Alter zwischen 22 und 30 Jahren (Mittelwert 25,9 Jahre; Standardabweichung 1,83 Jahre). Alle Probanden waren rechtshändig. Die Sehleistung der beiden Augen musste einem Visus von 0,9 oder besser entsprechen. Kontaktlinsen waren als Sehhilfe erlaubt. Anamnestisch wurde ein ausführlicher Probandenstatus erhoben und besonderer Augenmerk auf die Überprüfung der Ausschlusskriterien gerichtet: Bei den Probanden durften keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen bestehen, keine Schwangerschaft vorliegen, keine psychomotorisch aktiven Medikamente eingenommen werden und keine akuten bzw. ausgeheilten Kopfverletzungen vorliegen. Des Weiteren durften in der Anamnese der Probanden keine Krampfanfälle oder ein Epilepsiesyndrom vorliegen. Jeder Proband wurde ausführlich über den Studienablauf und die eingesetzten Methoden informiert. Abschließend unterzeichnete der Proband eine schriftliche Einverständniserklärung, von der er eine Kopie ausgehändigt bekam. Eine finanzielle Aufwandsentschädigung wurde zeitanteilig ausbezahlt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité zugelassen und nach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

#### 3.2 Transkranielle Gleichstromstimulation

##### *Geräteaufbau*

Die Stimulation der Probanden erfolgte doppelt geblindet mit einem DS5<sup>®</sup>-Gleichstromstimulator der Firma Digitimer. Dieses Gerät verfügte über keine eigene Steuerungsfunktion und musste von einem externen Signalgeber angesteuert werden. Hierfür wurde ein Power1401<sup>®</sup> der Firma CED verwendet. Das Gerät wurde über die Skriptsprache Spike5 in allen für die Stimulation relevanten Parametern (Stromstärke, Zeit, Stromverlauf/Zeit) programmiert. Der Gleichstrom wurde bei anodaler und kathodaler Stimulation über einen Zeitraum von 15 Minuten mit einer Stromstärke von 1,0 mA appliziert. Bei der Placebostimulation endete der eigentliche Stromfluss bereits nach 30

Sekunden, sodass keine Effekte zum Zeitpunkt der perimetrischen Messungen mehr vorhanden sein konnten (Nitsche et al., 2000). Der kurze Stromfluss diente der besseren Placebowirkung, da so die üblichen, leichten Kribbelsensationen zu Beginn der Stimulation vorhanden waren. Die finale Stromstärke wurde nicht abrupt ein- bzw. ausgesetzt, sondern über jeweils 15 Sekunden auf- bzw. abgebaut. Dies reduzierte die nach dem Stromfluss einsetzenden Kribbelempfindungen. Zudem kann ein zu abruptes Einsetzen des Stroms selbst bei geringen Stromstärken zur Wahrnehmung von Phosphenen führen. Die Verblindung des Untersuchers erfolgte über ein eigens hierfür programmiertes Skript in Spike5. Der Untersucher gab eine Probandennummer ein, die Software startete dann automatisch das entsprechende Stimulationsprotokoll, ohne Informationen über die tatsächlichen Parameter anzuzeigen.

#### *Elektrodenpositionierung*

Die Stimulation wurde über zwei Gummielektroden realisiert, die in Baumwollschwämme eingelegt wurden. Die Schwämme wurden zur Verbesserung des elektrischen Übergangswiderstands in Natriumchlorid-Lösung getaucht. Dies reduzierte die von den Probanden zu Beginn der Stimulation wahrnehmbaren Kribbelgefühle (Dundas et al., 2007). Bei Probanden mit dichtem Haarwuchs wurde die über dem Stimulationsareal liegende Kopfbehaarung zusätzlich mit Natriumchlorid-Lösung befeuchtet. Die Stimulationselektrode hatte eine Größe von  $25 \text{ cm}^2$  und wurde an den Grenzflächen der beiden Hemisphären bzw. der Hemisphäre zum Cerebellum entweder links (O1) oder rechts (O2) positioniert (siehe Abbildung 8). Die Referenzelektrode hatte eine Größe von  $70 \text{ cm}^2$  und wurde mittig auf Cz nach dem 10-20-System aufgelegt. Die Fixation am Kopf erfolgte mit selbsthaftenden elastischen Binden. Um den korrekten Kontakt der Elektroden mit der Kopfhaut zu überprüfen, wurde in Spike5 eine Sicherheitsschaltung programmiert. Bei einem elektrischen Widerstand größer 15 Kiloohm wurde die Stimulation abgebrochen bzw. gar nicht gestartet. Dies wurde dem Untersucher mit einer Monitormeldung mitgeteilt.

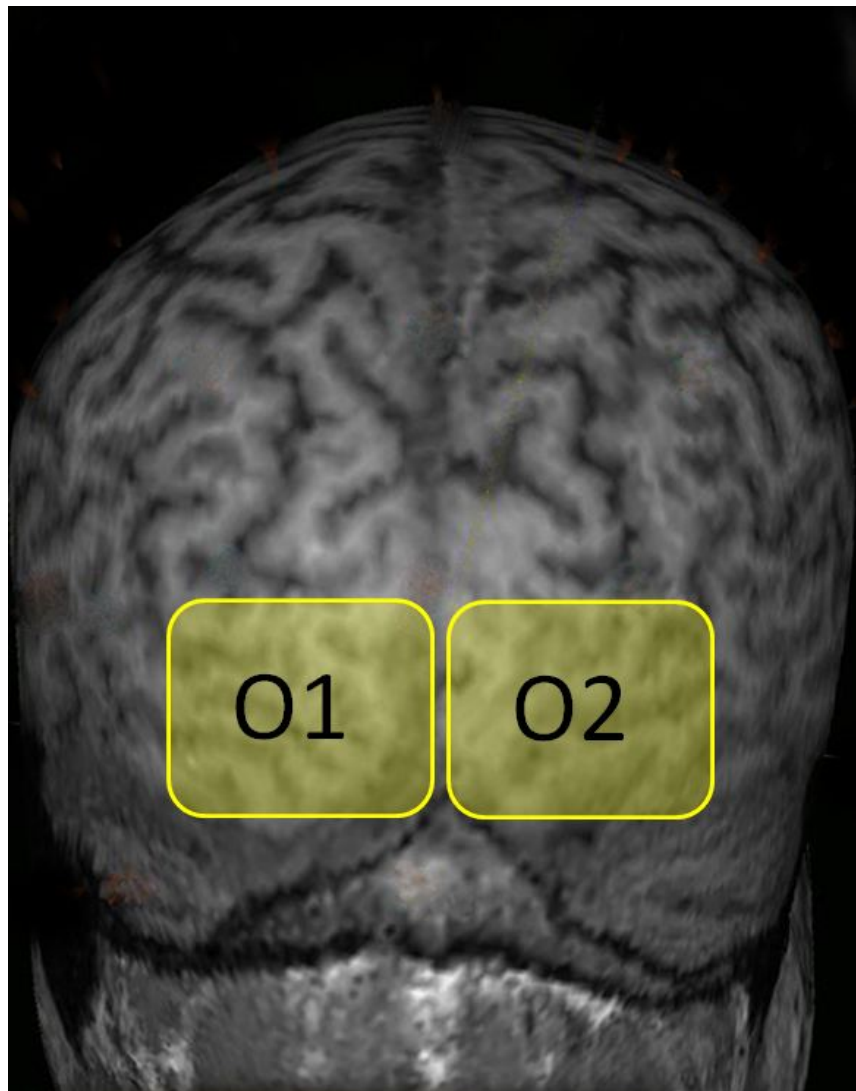
Die Elektrodenpositionierung orientierte sich an denjenigen Positionen, die sich in den bisherigen Studien als am effektstärksten herausgestellt haben. In diesen Studien wurde überwiegend mit einer  $35 \text{ cm}^2$  großen Elektrode über Oz stimuliert und die Referenzelektrode über Cz positioniert. Die Entscheidung zugunsten einer kleineren Stimulationselektrode ( $25 \text{ cm}^2$ ) in der vorliegenden Studie fiel aufgrund der relativ kurzen und

schwachen Stimulationseffekte der bisherigen tDCS-Studien im visuellen Kortex. Um diese Effekte zu verstärken, kann die Stromdichte mittels einer kleineren Elektrode vergrößert werden. Die resultierende Stromdichte blieb jedoch mit  $0,04 \text{ mA/cm}^2$  immer noch weit unter den sicherheitsrelevanten Grenzwerten (siehe Abschnitt 1.2.3). Die deutlich größere Referenzelektrode über Cz wurde zur Vermeidung gegenläufiger Stimulationseffekte eingesetzt, wodurch die Stromdichte hier nicht mehr effektiv war (Nitsche et al., 2007). Die Positionierung der Stimulationselektrode über dem linken bzw. rechten Okzipitalpol sollte möglichst optimal den visuellen Kortex stimulieren. In einigen Studien wurde die Effektschwäche bei Positionierung über Oz einem möglichen Shunting-Effekt des Stroms über die cerebrospinale Flüssigkeit zugeschrieben. Dieser Shunting-Effekt könnte bei der hier vorliegenden Positionierung ggf. reduziert werden.

Um die Elektroden genauer und reproduzierbarer positionieren zu können, als dies im bisher verwendeten 10-20-System möglich ist, wurde in dieser Untersuchung das Neuronavigationssystem eines TMS-Stimulators der Firma Nexstim<sup>®</sup> verwendet. Dieses Gerät erlaubte eine auf 1mm genaue Korrelation der Kopfhaut mit dem darunter liegenden Kortexareal. Eine spezielle Software errechnete hierfür aus individuellen MRT-Aufnahmen der Probanden dreidimensionale Schalenmodelle der Köpfe mit einer Schichtdicke von 1mm (siehe Abbildung 8). Dadurch wurden die individuellen anatomischen Gegebenheiten der Kortices berücksichtigt, wie z.B. Asymmetrien der Okzipitalpole. Um das Schalenmodell des Kopfes mit dem Probanden zu korrelieren, musste dieser räumlich registriert werden. Der Proband trug eine spezielle Brille mit Markierungskugeln, die von zwei Infrarotkameras im Raum auf 1mm genau dreidimensional geortet werden konnten. Dann wurden mit einem speziellen Markierungsstab, der auch von den Infrarotkameras geortet werden konnte, knöcherne Registrierungspunkte der Probanden markiert (Nasion und präaurikuläre Region). Anschließend wurden vom Schalenmodell des Kopfes fortlaufend 1mm dicke Schichten entfernt, bis der Okzipitalpol, der Interhemisphärenspalt und die Abgrenzung zum Cerebellum sichtbar war. Diese Punkte konnten dann mithilfe des Markierungsstabs für die spätere Elektrodenpositionierung auf der Kopfhaut der Probanden aufgezeichnet werden.



Die anatomischen MRT-Aufnahmen wurden mit einem 1.5 Tesla Magnetom Vision<sup>®</sup> der Firma Siemens durchgeführt. Verwendet wurde eine T1-gewichtete MP-RAGE-Sequenz (Orientierung sagittal, TE 4ms, TR 10ms, Flipwinkel 12°, Voxelvolumen 1mm<sup>3</sup>, Dauer 7:54 min.). Die Aufnahmen wurden zur weiteren Verwendung in das NBS<sup>®</sup>-System eingelesen.

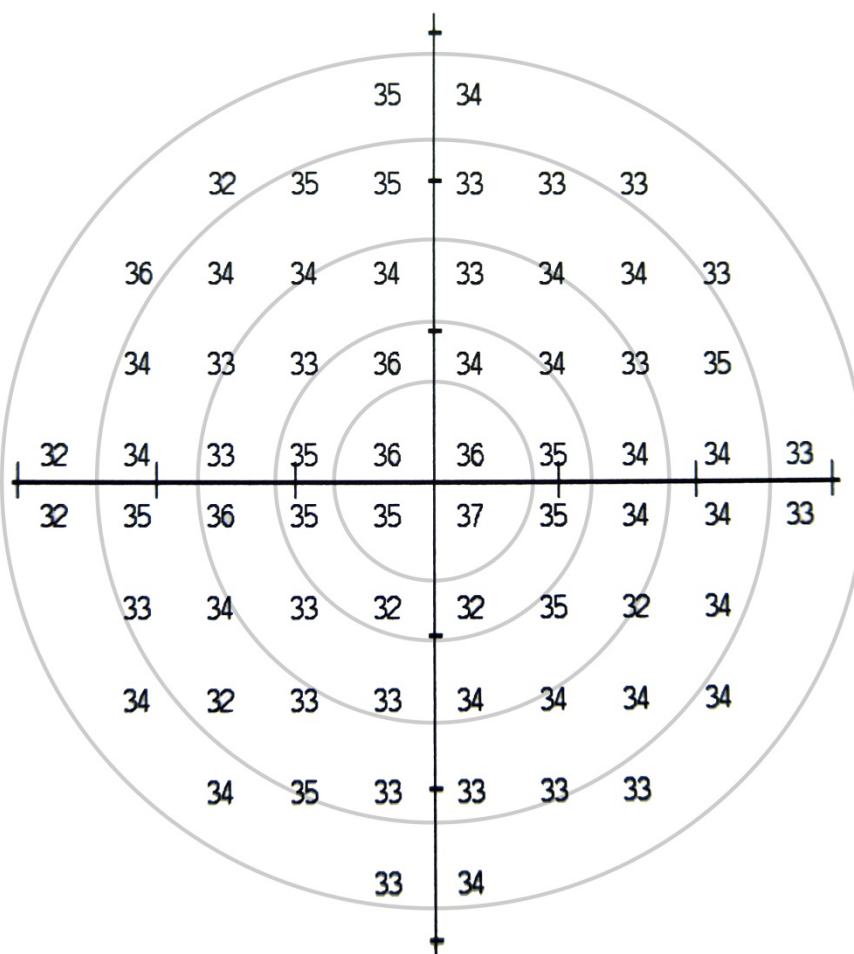


**Abbildung 8: Elektrodenposition auf dem Kortex. Ansicht von dorsal.**  
(MRT-Aufnahme eines Probanden dieser Studie).

### 3.3 Perimetrie

Die perimetrischen Untersuchungen wurden mit einem Humphrey<sup>®</sup>-Field Analyzer II der Firma Carl Zeiss Meditec Inc. durchgeführt. Verwendet wurde ein 10° Schwellentest mit der SITA-Messstrategie (Swedish Interactive Threshold Algorithm). Dieser Test dauerte je nach individueller Leistung der Probanden zwischen 261 und 475 Sekunden (Mittelwert 323,6 Sekunden; Standardabweichung 42,3 Sekunden) pro Auge. Es wurden innerhalb der zentralen 10° des visuellen Felds an 68 Einzelpunkten individuelle Kontrastschwellen bestimmt (siehe Abbildung 9). Sie wurden in Dezibel (dB), einer logarithmischen Transformation von Apostilb (Asb) angegeben. Apostilb ist ein lineares Maß für die Leuchtdichte. Die Darstellung in Dezibel erfolgt reziprok, höhere Werte entsprechen kleineren Leuchtdichten:

Dezibel	0	10	20	30	40	50
Apostilb	10.000	1000	100	10	1	0,1



**Abbildung 9: Messpositionen des SITA 10-2 Messverfahrens.**

Die SITA 10-2 Strategie misst an 68 Punkten innerhalb eines  $10^\circ$  Gesichtsfelds individuelle Kontrast-schwellen. Hier abgebildet ist das Testergebnis eines Probanden dieser Studie. Die grauen, konzentrischen Ringe wurden im Nachhinein eingefügt und entsprechen jeweils Exzentrizitäten von  $2^\circ$ . Die Kreuzungsstelle in der Mitte der Abbildung markiert den Fixationspunkt der Probanden.

Während einer perimetrischen Untersuchung blickt ein Proband innerhalb einer halbkugelförmigen Apparatur auf einen zentralen Fixationspunkt und es werden  $4,4 \text{ mm}^2$  (Goldman III bzw.  $0,47^\circ$ ) große Lichtreize, pseudorandomisiert für Ort und Helligkeit, in 30 cm Entfernung eingeblendet. Beim Erkennen eines Lichtreizes wird ein Schalttaster mit der rechten Hand betätigt. Jeder Lichtreiz wird für 200 Millisekunden eingeblendet. Die kurze Zeit soll einerseits Summationseffekte minimieren und andererseits willkürliche Sakkaden vermeiden, die zu einer zentralen fovealen Abbildung des Stimulus führen würden. Je nachdem, ob der Proband bestimmte Leuchtdichten erkennt oder auslöst, entscheidet der Algorithmus über die Leuchtdichte des kommenden Reizes. Im Gegensatz zu den älteren Staircase-Algorithmen mit einer fixen Stufenanzahl und Stufenab-

ständen, kommt beim SITA ein moderneres Verfahren zum Einsatz, dass erst durch die Computertechnik möglich wurde. Der Algorithmus verwendet Bayessche bedingte Wahrscheinlichkeiten. Hiermit ist es möglich, die Anzahl der pro Messpunkt gezeigten Reize um über 30% und die Testdauer um mehr als 50 % zu reduzieren, indem die Ergebnisse mehrerer zehntausend perimetrischer Untersuchungen gesunder und kranker Probanden in Form von altersnormierten, bedingten Wahrscheinlichkeiten berücksichtigt werden. Nachdem der Algorithmus an vier Messpunkten die Schwellen im älteren Staircase-Verfahren überprüft hat, stuft er den Probanden in eine zu erwartende, altersnormierte Leistungskategorie ein. So erwartet der Algorithmus an den 68 Messpunkten bestimmte Schwellenwerte und testet nur noch die Richtigkeit dieser Annahme. Nach jeder Antwort des Probanden fließen die gewonnenen Erkenntnisse über sein individuelles Antwortverhalten in die bedingten Wahrscheinlichkeiten ein und beeinflussen so die Präsentation des nächsten Reizes. Zusätzlich werden die Reaktionszeiten der Probanden berücksichtigt. Je schneller ein Reiz erkannt wird, umso höher die Wahrscheinlichkeit, dass ein Stimulus niedrigerer Leuchtdichte erkannt wird. Es werden so lange Reize eingeblendet, bis an allen Messpunkten eine bestimmte Schwellenwahrscheinlichkeit vorliegt (Bengtsson et al., 1997).

Die daraus resultierende Schwelle definiert sich als niedrigster Leuchtdichteunterschied (bzw. als visueller Kontrast), bei der ein Stimulus mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% erkannt werden kann. Der Kontrast wird dabei aus der Differenz der Umgebungshelligkeit im Gerät und der Leuchtstärke des Stimulus berechnet. Die Hintergrundbeleuchtung im Gerät beträgt 31,5 Asb. Ermittelt das Perimeter z.B. eine Kontrastschwelle von 40 dB, so kann der Proband einen Stimulus mit 32,5 Asb gegenüber dem Hintergrund mit 31,5 Asb erkennen. Die Hintergrundleuchtstärke von 31,5 Asb wurde gewählt, da sie die minimale Leuchtdichte darstellt, bei der in gesicherter Annahme die Zapfen der Retina angesprochen werden. Diese sind vor allem für das zentrale scharfe Sehen verantwortlich, welches für alltägliche Dinge wie z.B. Lesen relevant ist. Wäre die Umgebung dunkler, würde die Stäbchenfunktion überwiegen. Die Stäbchen reagieren eher auf absolute Helligkeitswerte als auf Kontraste. Zudem sind sie in den zentralen 10° des Gesichtsfelds schwächer repräsentiert als die Zapfen (Heijl et al., 2002; Walsh, 2011).

Die SITA-Messstrategie kann bei verschiedenen perimetrischen Tests angewendet werden. Diese unterscheiden sich z.B. in der Größe des gemessenen Gesichtsfelds. Die Verwendung des kleinen 10° Gesichtsfelds ist aus vier Gründen vorteilhaft:

1. Mit zunehmender Entfernung vom Zentrum steigt die Varianz der Kontrastschwellen erheblich an. Die Ergebnisse wären demnach bei periphereren Testarealen statistisch weniger aussagekräftig.
2. Die zentralen Anteile des Gesichtsfelds sind für den Menschen viel wichtiger als die periphereren Anteile. Das zentrale, scharfe Sehen ermöglicht Funktionen wie Lesen, Objekterkennung oder präzise Farbwahrnehmung.
3. Beim 10° Test liegen die einzelnen Messpositionen enger beieinander. So kann wahrscheinlich ein genaueres Abbild der Effektverläufe dargestellt werden.
4. Da die peripheren Anteile des Gesichtsfelds zu einem großen Teil in Arealen des visuellen Kortex repräsentiert sind, die im Interhemisphärenspalt weit entfernt von der Stimulationselektrode liegen, sind dort die schwächsten Stimulationseffekte zu erwarten.

Zusätzlich zu den Kontrastschwellen gibt das Perimeter zwei globale Indizes aus, die das visuelle Feld bzw. den Sehhügel beschreiben. Die Mean Deviation (MD) bildet ein Maß für die Leistung des gesamten Sehhügels im Vergleich mit einem altersgenormten Kollektiv. Sie zeigt flächenhafte Veränderungen der Kontrastwahrnehmung an und ignoriert lokale Unterschiede. Die MD nimmt negative Werte an, wenn die Leistung schlechter als die des Vergleichskollektivs ist und positive Werte bei besserer Leistung. Die Pattern Standard Deviation (PSD) ist dagegen ein Maß für lokale Unebenheiten im Sehhügel und ignoriert großflächige Veränderungen. Je größer der Wert ist, desto mehr Unebenheiten weist der Sehhügel im Vergleich zum altersgenormten Kollektiv auf. Das Humphrey Perimeter enthält zur Berechnung der altersgenormten Gruppendaten die sogenannte STATPAC-Datenbank.

Das Perimeter erhebt drei Reliabilitätsmarker, die die Zuverlässigkeit der Probanden während der Tests bewerten:

1. Fixationsverluste: Während des gesamten Tests werden mit einer Kamera die Blickrichtung und die Pupillenweite gemessen. Zudem werden im Bereich des

blinden Flecks überschwellige Reize eingeblendet (9dB), deren Erkennen als Fixationsverlust gewertet wird. Es werden nur Tests ausgewertet, bei denen weniger als 10% der überschwelligen Reize erkannt wurden.

2. Falsch Positive Antworten: Reagiert ein Proband ohne vorherigen Stimulus, so wird dies als falsch positive Antwort gewertet. Dies kann z.B. durch Übermotiviertheit oder eine Unkonzentriertheit des Probanden entstehen. Das Perimeter ermittelt falsch positive Antworten durch das Einblenden von unterschwelligen Reizen an Orten, deren Schwelle bereits ermittelt wurde. Es werden nur Tests ausgewertet, bei denen weniger als 5% der unterschwelligen Reize zu einer Probandenantwort geführt haben.
3. Falsch Negative Antworten: Findet keine Reaktion des Probanden auf einen überschwelligen Reiz (9dB) statt, so spricht man von falsch negativen Antworten. Zur Ermittlung dieser wird an einem Reizort, dessen Schwelle bereits erfolgreich ermittelt wurde, ein überschwelliger Reiz eingeblendet. Es werden nur Tests ausgewertet, bei denen weniger als 5% der überschwelligen Reize übersehen wurden. Falsch negative Antworten kommen zum Beispiel durch Müdigkeit oder gehäuftes Blinzeln zustande.

In keiner der 36 Untersuchungen kam es zu einer Überschreitung der Grenzwerte, d.h. alle Tests konnten ausgewertet werden.

### **3.4 Versuchsprotokoll**

Die Studie wurde balanciert randomisiert und doppelblind durchgeführt. Die randomisierten Faktoren waren Stimulationskondition (Anodal bzw. Kathodal bzw. Placebo), Elektrodenposition (O1 bzw. O2) und die Reihenfolge der perimetrischen Tests (linkes Auge/rechtes Auge bzw. rechtes Auge/linkes Auge). Die Studie war als Crossover-Studie aufgebaut, d.h. jeder Proband hat alle drei Stimulationskonditionen erhalten, die in ihrer Reihenfolge randomisiert waren.

Jeder Proband durchlief eine Versuchsprozedur von vier Tagen (siehe Abbildung 10). Der erste Studientag galt der Aufklärung und Vorbereitung. In einem ausführlichen Gespräch wurden die einzelnen Versuchsabschnitte erklärt und dabei insbesondere auf das Verfahren tDCS eingegangen. Anschließend wurden in einem Anamnesegespräch alle studienrelevanten Gesundheitsparameter überprüft und dokumentiert. Die Sehkraft

wurde mithilfe einer Landoltschen Tafel bestimmt und musste ohne Sehhilfe oder mit Kontaktlinsen einem Visus von 0,9 oder besser entsprechen. Eine Einverständniserklärung des Probanden zur Studienteilnahme und zur anonymisierten Datenverarbeitung wurde unterzeichnet und den Probanden in Kopie ausgehändigt.

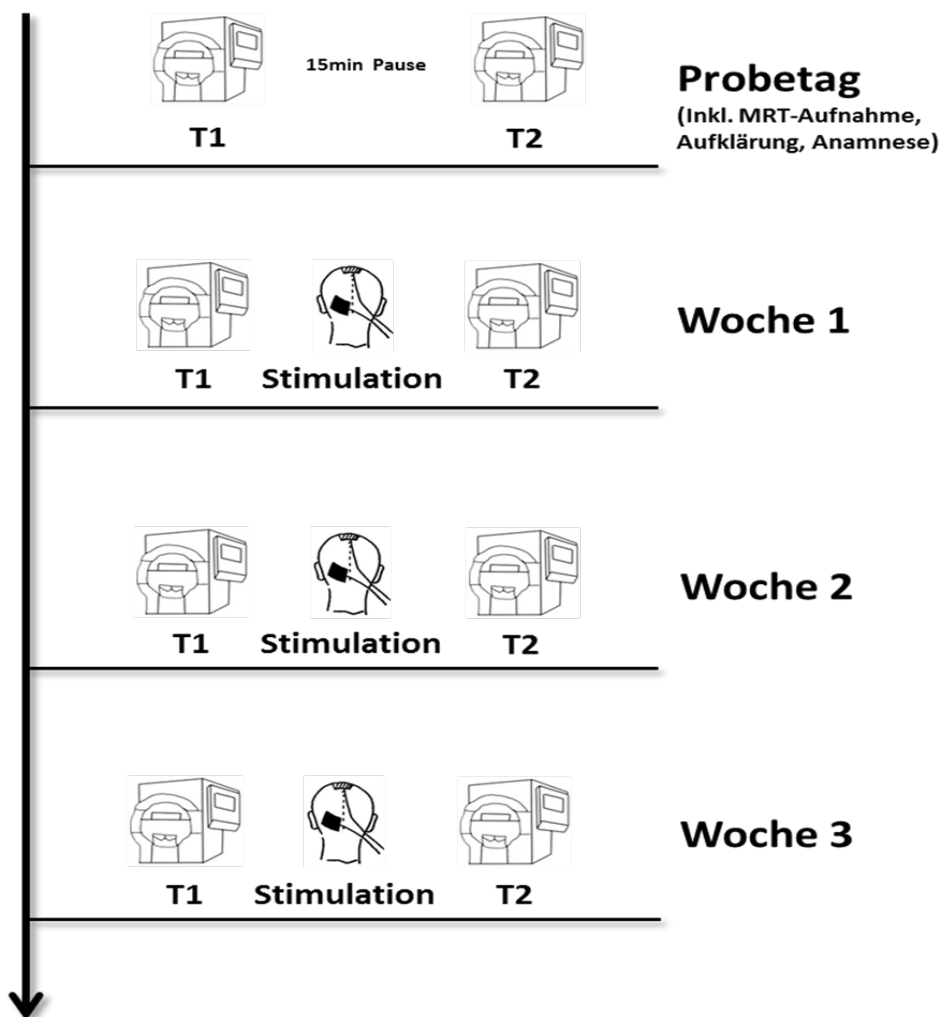
Die Probanden wurden über die Risiken und Nebenwirkungen der MRT-Untersuchung mit dem klinischen Aufklärungsbogen der Charité Berlin aufgeklärt. Zwei Probanden wurden aufgrund von Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung von der Studie ausgeschlossen. Eine Probandin hatte eine bekannte, klaustrophobische Angststörung, bei einem anderen Probanden konnte nicht ausgeschlossen werden, dass sich Metallsplinter in der Augenregion befanden. Da die Studie für 12 Probanden ausgelegt war, wurden zwei weitere Probanden rekrutiert.

Am ersten Studientag wurden die folgenden Studientage simuliert, es fand jedoch noch keine Stimulation statt. Während der perimetrischen Messung wurde das nicht untersuchte Auge mit einer Augenklappe verschlossen. Der Schalttaster zum Bestätigen eines erkannten Stimulus wurde in die rechte Hand genommen. Erst wurden beide Augen im SITA 10-2 Verfahren gemessen und danach eine kurze Pause eingelegt. Anschließend wurden die Messungen wiederholt. Diese Übungssitzung (Probetag, Abbildung 10) wurde zur Erhebung stabilerer Testergebnisse für den kommenden Studienteil durchgeführt. Wie unter Abschnitt 1.4 beschrieben, könnte es innerhalb der ersten Messungen einen starken Lerneffekt geben.

Die kommenden drei Versuchstage (vgl. Abbildung 10) waren vom Ablauf her grundsätzlich gleich, zwischen den einzelnen Terminen lag jedoch eine Pause von jeweils einer Woche. Diese zeitliche Distanz sollte sicherstellen, dass keine Stimulationseffekte kumulieren. Zu Beginn jedes Versuchstags wurden mit Hilfe des Neuronavigationssystems vier Stiftmarkierungen am Kopf des Probanden gesetzt, die die späteren Elektrodenlagen festlegten. Im Untersuchungsraum wurde anschließend eine Dunkeladaptationszeit von 10 Minuten sichergestellt. Der Raum war ausschließlich durch die Hintergrundbeleuchtung des Perimeters beleuchtet, was in etwa der Leuchtkraft einer 10 Watt Glühlampe entspricht. Anschließend hat der Untersucher den Probandennamen und den jeweiligen Testtag in das Spike5 Programm eingetragen und erhielt in einer Bildschirm-anweisung die Instruktion, in welcher Reihenfolge die Augen getestet werden. Anschließend wurde das jeweils nicht untersuchte Auge mit einer Augenklappe verschlossen

und beide Augen im SITA 10-2 Verfahren gemessen. Nachdem die Elektroden entsprechend der Stiftmarkierungen angelegt waren, startete die Stimulation. Der Untersucher erhielt währenddessen keinerlei Rückmeldung über die Stimulationskondition. Lediglich das Ende der Stimulation bzw. eine Fehlermeldung bei erhöhtem Übergangswiderstand der Elektroden zur Haut wurde ausgegeben. Dies geschah lediglich einmalig und konnte durch erneutes Anlegen der Elektroden behoben werden. Nach der Stimulation wurden die Elektroden vom Untersucher entfernt und der perimetrische Test für beide Augen erneut durchgeführt.

Keine der Stimulationen musste vorzeitig abgebrochen werden. Kein Proband hat die Studie vorzeitig verlassen.



**Abbildung 10: Versuchsablauf.**

T1 entspricht den perimetrischen Messungen vor Stimulation, T2 entspricht den perimetrischen Messungen nach Stimulation.



### 3.5 Datenanalyse

Durch die balanciert randomisierte Crossover Ausgestaltung dieser Studie, mit perimetrischen Messungen vor und nach der Stimulation, ergeben sich zwei verschiedene Vergleichsmöglichkeiten, um die Effekte der tDCS darstellen zu können. Die Effekte können sich sowohl im Vergleich der Schwellenwerte vor Stimulation (im Folgenden T1) mit den Schwellenwerten nach Stimulation (im Folgenden T2) zeigen, aber auch im Vergleich der echten Interventionen (anodale oder kathodale Stimulation) zur Placebo-intervention. Für beide Vergleiche werden folgende drei Fragestellungen ausgewertet: Analyse der visuellen Halbfelder, Analyse der Einzelfelder und Exzentrizitäten sowie Analyse der globalen Indizes MD und PSD.

Zusätzlich zu den beschriebenen Analysen der Stimulationseffekte, können die Daten auch auf mögliche vorhandene Lerneffekte untersucht werden. Dies wird dadurch ermöglicht, dass die perimetrischen Messungen bei jedem Probanden mehrfach durchgeführt wurden.

#### *Analyse der visuellen Halbfelder*

Da die zwölf Probanden innerhalb der Randomisierung an zwei verschiedenen Positionen stimuliert werden (O1 oder O2), ergeben sich zwei Gruppen (N=6) mit verschiedener Elektrodenlage. Aufgrund der funktionellen Anatomie des visuellen Systems könnten die Stimulationseffekte seitenspezifisch auftreten, d.h. bevorzugt in einem der beiden visuellen Halbfelder nachweisbar sein. Aus diesem Grund wird auch das Vorliegen von Seiteneffekten untersucht. Sollten Seiteneffekte vorliegen, so müssten in der Konsequenz die Daten beider Gruppen getrennt ausgewertet werden. Sollten hingegen keine Seiteneffekte auftreten, so hat die Elektrodenposition in diesem Versuch keinen spezifischen Einfluss auf die Effektlokalisation. Dann könnten die Daten aller Probanden gemeinsam ausgewertet werden.

#### *Analyse der Einzelfelder und Exzentrizitäten*

Die perimetrische Messung ermittelt Kontrastschwellen an 68 einzelnen Positionen. Bei der Auswertung werden nicht nur die einzelnen Messpositionen miteinander verglichen, sondern auch über größere Felder hinweg die Schwellenwerte gemittelt und diese Felder wiederum miteinander verglichen. Dies hat zwar den Nachteil einer reduzierten

räumlichen Auflösung, bietet jedoch den großen Vorteil einer deutlichen Reduktion der Varianzen und statistischen Tests und damit einer potenziell größeren Aussagekraft. Dies könnte vor allem beim Nachweis von schwachen Effekten von Vorteil sein. Zudem werden methodische Störfaktoren reduziert, wie z.B. eine nicht vollständig stabile Blickachse. Zwar überwacht das Perimeter die Blickachse, jedoch können nur Blickabweichungen ab  $1^\circ$  detektiert werden. Somit wäre es rein theoretisch möglich, dass Probanden die nur  $0,47^\circ$  großen Lichtreize nicht exakt an derselben retinalen Position abbilden.

Die Stimulationseffekte werden in der höchst möglichen räumlichen Auflösung dargestellt. Hierzu werden die 68 Messwerte der einzelnen Messpositionen miteinander verglichen. Dieser Vergleich wird sowohl für T2 Intervention zu T1 Intervention, als auch für T2 Intervention zu T2 Placebo durchgeführt.

Zusätzlich wird eine Auswertung in fünf Exzentrizitäten durchgeführt. Zu diesem Zweck werden die 68 Messpositionen in fünf konzentrische Felder eingeteilt und für jedes konzentrische Feld gemittelt (vgl. Abbildung 9). Diese bilden jeweils zwei Grad des visuellen Felds ab ( $0^\circ$ - $2^\circ$ ,  $>2^\circ$ - $4^\circ$ ,  $>4^\circ$ - $6^\circ$ ,  $>6^\circ$ - $8^\circ$  und  $>8^\circ$ - $10^\circ$ ). Die Darstellung in Exzentrizitäten bietet den großen Vorteil, die unterschiedlichen Distanzen der Elektrode zum kortikalen Areal, welches die jeweilige Messpositionen verarbeitet, zu berücksichtigen und so potenzielle Veränderungen der Stimulationseffekte mit Zunahme der Entfernung zur Elektrode nicht zu verdecken. Andere Mittelungen wie z.B. Quadranten, Halbfelder oder Meridiane wären dazu nicht in der Lage. Wie in der Einleitung beschrieben, nimmt physiologisch vom Zentrum zur Peripherie hin die Diskriminationsleistung von Kontrasten ab. So befinden sich innerhalb einer Exzentrizität Messpunkte mit ähnlichen Kontrastschwennwerten. Durch eine Mittelung nach Exzentrizitäten wird die Varianz weiter reduziert. Auch bei dieser Auswertung findet ein Vergleich der Messwerte vor Stimulation (T1) mit denen nach Stimulation (T2), sowie der Messwerte nach Intervention zu denen nach Placebointervention statt.

#### *Analyse der globalen Indizes MD und PSD*

Zusätzlich zur Auswertung der Kontrastschwennen werden die Veränderungen der globalen Indizes Mean Deviation (MD) und Pattern Standard Deviation (PSD) durch die tDCS untersucht. Hier werden in gleicher Weise die Messergebnisse vor Intervention mit denen nach Intervention, sowie die Messergebnisse nach Intervention mit denen nach Placebointervention verglichen.

### *Analyse der Lerneffekte*

Wie bereits im Abschnitt 1.4 beschrieben, wird eine Verbesserung der Testleistung unabhängig von der Intervention über die drei Testwochen erwartet. Zudem kann es Leistungsunterschiede innerhalb eines Messtages geben. Die Lerneffekte werden in der Darstellung der Exzentrizitäten analysiert. Es wird erwartet, dass die Lerneffekte in den periphereren Anteilen stärker sind als in den zentralen Anteilen (Castro 2008). Die Daten werden nach Testtagen sortiert und unabhängig von der Stimulationskondition ausgewertet und die Leistungen für die Zeitpunkte T1 und T2 getrennt über die drei Messstage dargestellt. Zudem werden die Leistungen innerhalb eines Messtages unabhängig von der Stimulationskondition untersucht. Zusätzlich wird untersucht, ob sich in den globalen Indizes MD und PSD Lerneffekte darstellen lassen.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Zur Auswertung der Stimulationseffekte wird mit der Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) ein etabliertes statistisches Verfahren verwendet, welches die zahlreichen Interaktionen des Versuchsaufbaus berücksichtigt. Hierbei fließen je nach Fragestellung eine Kombination der Faktoren Elektrodenposition [linke Hemisphäre/rechte Hemisphäre (O1/O2)] als Zwischensubjektfaktor, sowie Stimulationskondition [Anodal/Kathodal/Placebo (A/K/P)], Messzeit [vor Stimulation/nach Stimulation (T1/T2)], visuelles Halbfeld [links/rechts (L/R)], Messposition [1-68] oder Exzentrizität [E1-E5] als Innersubjektfaktoren ein. Die Freiheitsgrade wurden nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Komplettiert wird die Analyse durch zweiseitige, gepaarte T-Tests. Die statistischen Rechnungen wurden mit SPSS 18.0 durchgeführt. Die Daten wurden vorher mit Matlab 7.6 (R2008A) entsprechend der Fragestellung strukturiert. Die Abbildungen und Tabellen des Ergebnisteils wurden in Excel 2007 erstellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Stimulationseffekte

#### 4.1.1 Analyse der visuellen Halbfelder

In der von uns durchgeführten Studie wurden die Probanden in zwei Gruppen eingeteilt. Bei der einen Gruppe wurde die Stimulationselektrode linkshemisphärisch (O1) positioniert und bei der anderen rechtshemisphärisch (O2). Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung von seitenspezifischen Stimulationseffekten präsentiert.

Für jede Stimulationskondition (Anodal, Kathodal, Placebo) wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) durchgeführt, die folgende Faktoren berücksichtigt: Elektrodenposition (O1, O2) als Zwischensubjektfaktor und Zeit (T1, T2), visuelles Halbfeld (L/R) und Messposition (1-34) als Innersubjektfaktoren. Die ANOVA berücksichtigt darüber hinaus alle Interaktionen dieser Faktoren.

Die ANOVA der anodalen Stimulationskondition ergibt im Hinblick auf Seiteneffekte folgende Ergebnisse: Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die Elektrodenposition [ $F(1;10)=5,46$ ;  $p=0,04$ ] und kein signifikanter Unterschied für das visuelle Halbfeld [ $F(1;10)=0,01$ ;  $p=0,95$ ]. Die Interaktionen Elektrodenposition x visuelles Halbfeld [ $F(1;10)=0,27$ ;  $p=0,62$ ], Elektrodenposition x Zeit x visuelles Halbfeld [ $F(1;10)=0,33$ ;  $p=0,58$ ] und Elektrodenposition x Zeit x visuelles Halbfeld x Messposition [ $F(7,1;71,0)=0,95$ ;  $p=0,47$ ] zeigen keine Signifikanz.

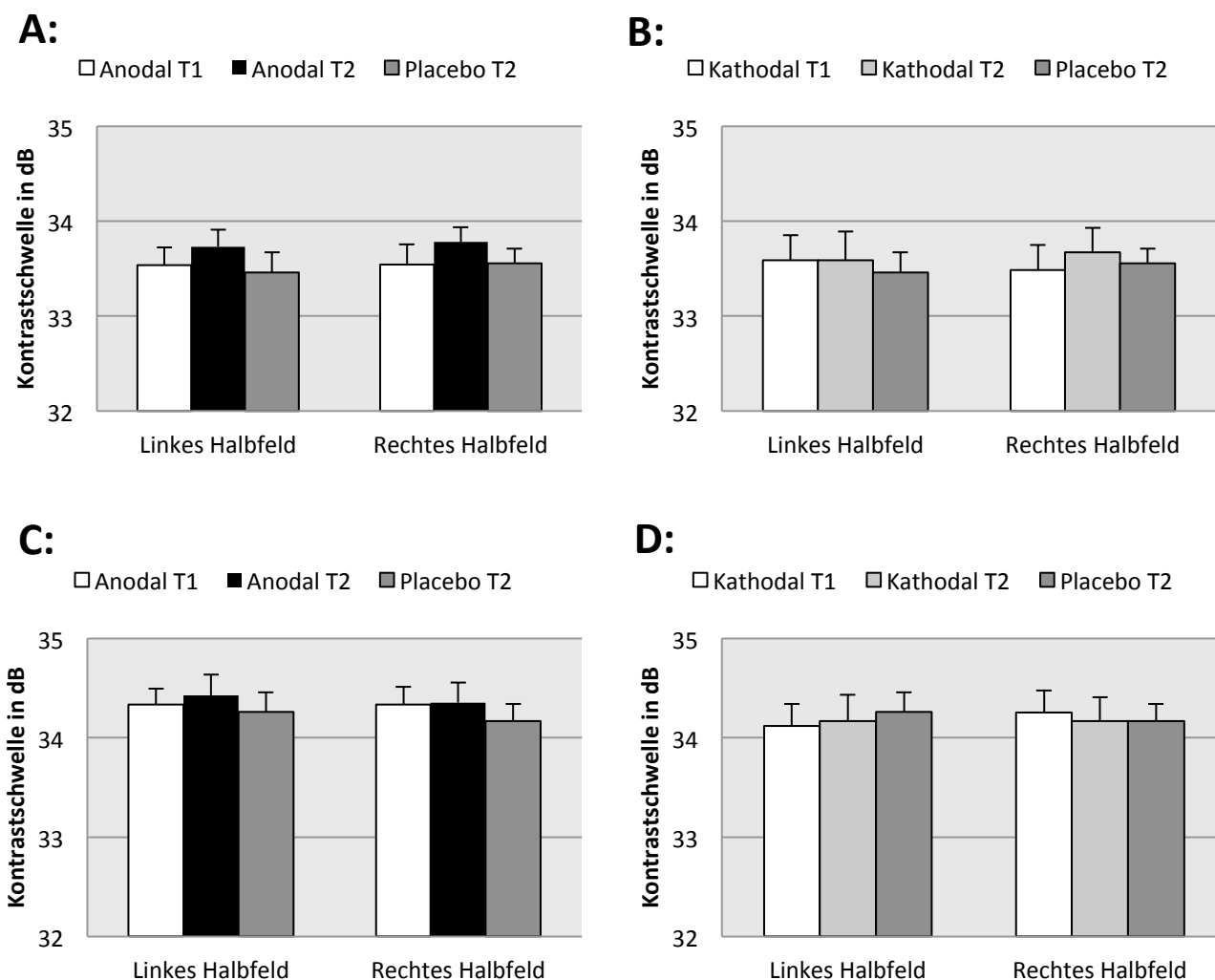
Bei der kathodalen Stimulationskondition zeigt sich kein signifikanter Unterschied für die Elektrodenposition [ $F(1;10)=1,82$ ;  $p=0,21$ ] und das visuelle Halbfeld [ $F(1;10)=0,02$ ;  $p=0,9$ ], sowie keine signifikanten Interaktionen für die Elektrodenposition x visuelles Halbfeld [ $F(1;10)=1,4$ ;  $p=0,26$ ], Elektrodenposition x Zeit x visuelles Halbfeld [ $F(1;10)=0,35$ ;  $p=0,55$ ] und Elektrodenposition x Zeit x visuelles Halbfeld x Messposition [ $F(7,3;73,2)=0,72$ ;  $p=0,66$ ].

Bei der Placebokondition zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die Elektrodenposition [ $F(1;10)=6,76$ ;  $p=0,03$ ], kein signifikanter Unterschied für das visuelle Halbfeld [ $F(1;10)=0,05$ ;  $p=0,84$ ] und keine signifikanten Interaktionen für Elektrodenposition x visuelles Halbfeld [ $F(1;10)=0,89$ ;  $p=0,37$ ], Elektrodenposition x Zeit x visuelles Halbfeld

[ $F(1;10)=0,41$ ;  $p=0,54$ ] und Elektrodenposition x Zeit x visuelles Halbfeld x Messposition [ $F(6,9;69,7)=0,66$ ;  $p=0,47$ ].

Es ergeben sich demnach keine Hinweise auf Stimulationseffekte, die sich in einer Präferenz für ein visuelles Halbfeld ausdrücken. Der Faktor Elektrodenposition unterteilt zwei Probandengruppen, insofern sagt sein Signifikanzniveau allein nichts über stimulationsbedingte Seiteneffekte aus. Seine Signifikanz zeigt lediglich verschiedene Leistungsniveaus der Probandengruppen an (Gruppe O1: Mittelwert 33,54 dB, Standardabweichung 1,28 dB; Gruppe O2: Mittelwert 34,39 dB, Standardabweichung 1,26 dB; T-Test:  $p<0,0001$ ).

In einer weiteren Post-hoc Analyse werden die Kontrastschwellen der perimetrischen Untersuchung über das linke und über das rechte Halbfeld gemittelt. Dies geschieht sowohl für die Probandengruppe O1 wie für die Probandengruppe O2. Die Abbildung 11 stellt die Ergebnisse dar, sowohl für anodale als auch für kathodale Stimulation jeweils im Vergleich zur Placebostimulation und zum Messzeitpunkt vor Intervention. Es zeigen sich keine signifikanten Effekte, die auf eine Präferenz für ein bestimmtes visuelles Halbfeld hinweisen, d.h. die Elektrodenposition hat darauf keinen Einfluss. In den folgenden Abschnitten können die Gruppen O1 und O2 daher gemeinsam ausgewertet werden.



**Abbildung 11: Kontrastschwellen, aufgeteilt nach Halbfeld und Messzeitpunkt.**

Darstellung der Kontrastschwellen gemittelt über visuelle Halbfelder der Probandengruppen O1 (A+B) und O2 (C+D). **A:** Kontrastschwellen des linken und rechten visuellen Halbfelds der Probandengruppe O1 in dB vor Stimulation (T1, weiße Balken), nach 15 Minuten anodaler Stimulation (T2, schwarze Balken) und nach 15 Minuten Placebostimulation (T2, graue Balken). **B:** Kontrastschwellen des linken und rechten visuellen Halbfelds der Probandengruppe O1 in dB vor Stimulation (T1, weiße Balken), nach 15 Minuten kathodaler Stimulation (T2, hellgraue Balken) und nach 15 Minuten Placebostimulation (T2, graue Balken). **C:** Kontrastschwellen des linken und rechten visuellen Halbfelds der Probandengruppe O2 in dB vor Stimulation (T1, weiße Balken), nach 15 Minuten anodaler Stimulation (T2, schwarze Balken) und nach 15 Minuten Placebostimulation (T2, graue Balken). **D:** Kontrastschwellen des linken und rechten visuellen Halbfelds der Probandengruppe O2 in dB vor Stimulation (T1, weiße Balken), nach 15 Minuten kathodaler Stimulation (T2, hellgraue Balken) und nach 15 Minuten Placebostimulation (T2, graue Balken). Es zeigen sich in allen Post-hoc-Analysen keine signifikanten Unterschiede. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler dar.

#### 4.1.2 Analyse der Einzelfelder

Im Folgenden werden die Stimulationseffekte in der räumlich höchst möglichen Auflösung, nämlich im direkten Vergleich der einzelnen Messpositionen, analysiert. Hierzu wurde eine dreifache ANOVA mit den Faktoren Stimulationskondition (A/K/P), Zeit (T1/T2) und Messposition (1-68) durchgeführt.

Der Hauptfaktor Stimulationskondition ist nicht signifikant [ $F(1,3;14,3)=0,56$ ;  $p=0,51$ ], ebenso nicht der Hauptfaktor Zeit [ $F(1;11)=0,13$ ;  $p=0,91$ ]. Der Hauptfaktor Messposition zeigt Signifikanz [ $F(8,1;89,0)=49,5$ ;  $p<0,0001$ ]. Die Interaktionen Stimulationskondition x Zeit [ $F(1,9;21,3)=1,72$ ;  $p=0,2$ ], Stimulationskondition x Messposition [ $F(8,9;98)=0,77$ ;  $p=0,64$ ] und Stimulationskondition x Zeit x Messposition [ $F(9,3;102,7)=0,88$ ;  $p=0,55$ ] zeigen keine Signifikanz. Der signifikante Einfluss der Messposition auf die Kontrastschwelle ist durch die physiologische Abnahme der Kontrastschwelle vom Zentrum zur Peripherie zu erklären.

Da sich die Messergebnisse vor Intervention (T1) für die verschiedenen Konditionen nicht signifikant voneinander unterscheiden [ $F(1,6;17,6)=0,51$ ;  $p=0,57$ ], wurde für die folgende Post-hoc Untersuchung für jede Messposition ein über die drei Stimulationskonditionen gemittelter T1-Wert gebildet. So erhält man einen stabileren Vergleichsparameter. Die Messwerte nach den Interventionen (T2) werden weiterhin getrennt nach Stimulationskonditionen zur Analyse herangezogen.

Wie in Abbildung 12 ersichtlich, verbessert sich die Kontrastwahrnehmung nach anodaler Stimulation. Im T1-T2 Vergleich zeigen acht der 68 Messpositionen eine signifikante Verbesserung der Schwellenwerte, im T2 (Intervention) zu T2 (Placebo) Vergleich sogar zehn Messpositionen. Die Verteilung der signifikanten Verbesserungen im Gesichtsfeld folgt dabei keinem klaren räumlichen Verteilungsmuster: weder das Ober- oder Unterfeld, noch das linke oder rechte Halbfeld weisen relativ mehr signifikante Unterschiede auf.

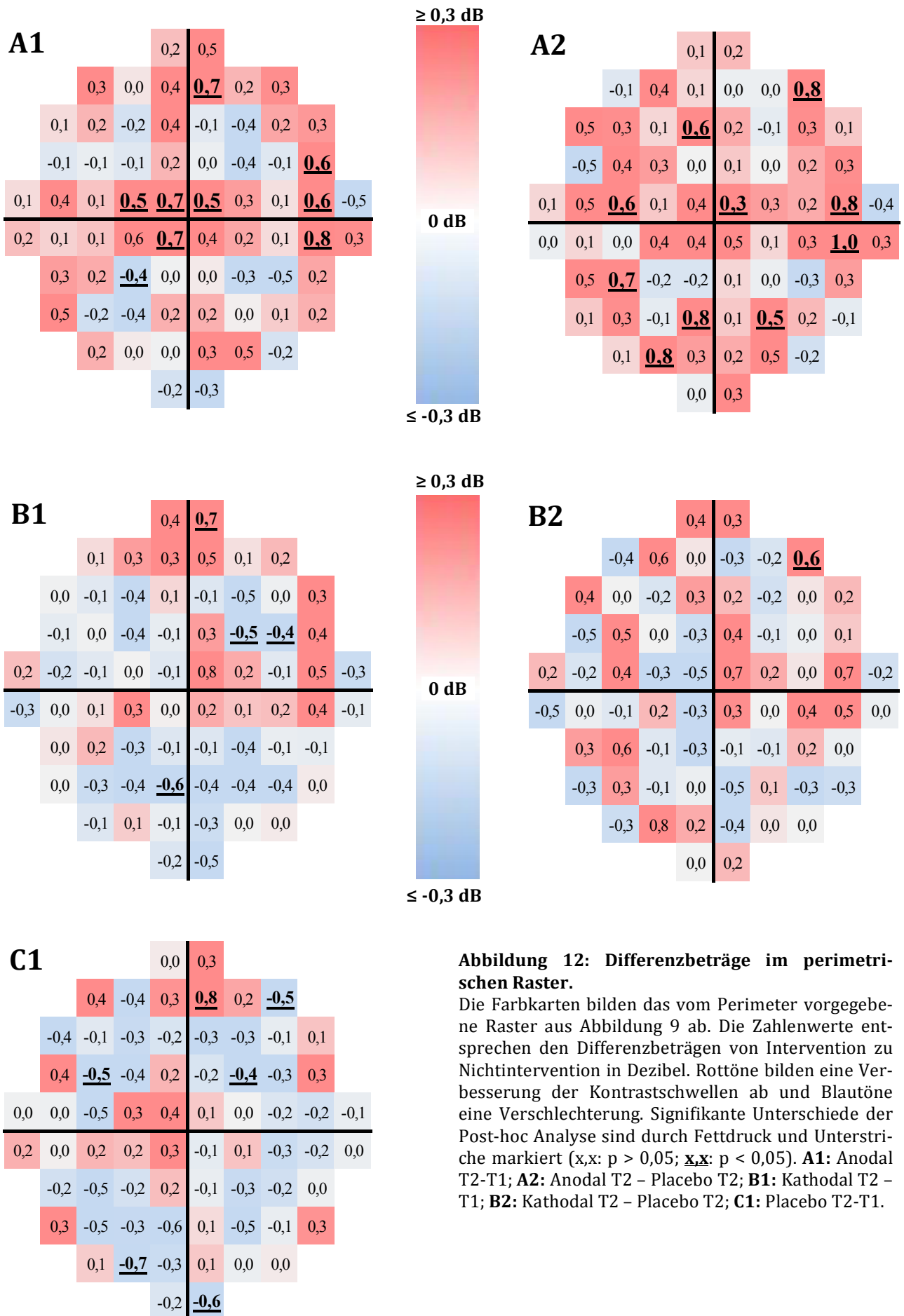
Bei der kathodalen Stimulation zeigen sich im T1-T2 Vergleich nur vier signifikant veränderte Messpositionen, darunter drei mit einer Verschlechterung und eine mit einer Verbesserung der Kontrastwahrnehmung. Im T2 (Intervention) zu T2 (Placebo) Vergleich findet sich nur eine signifikant verbesserte Messposition.

Bei der Placebostimulation zeigen sich im T1-T2 Vergleich sechs signifikant veränderte Messpositionen, darunter fünf mit verschlechterter Leistung und eine mit verbesserter Leistung.

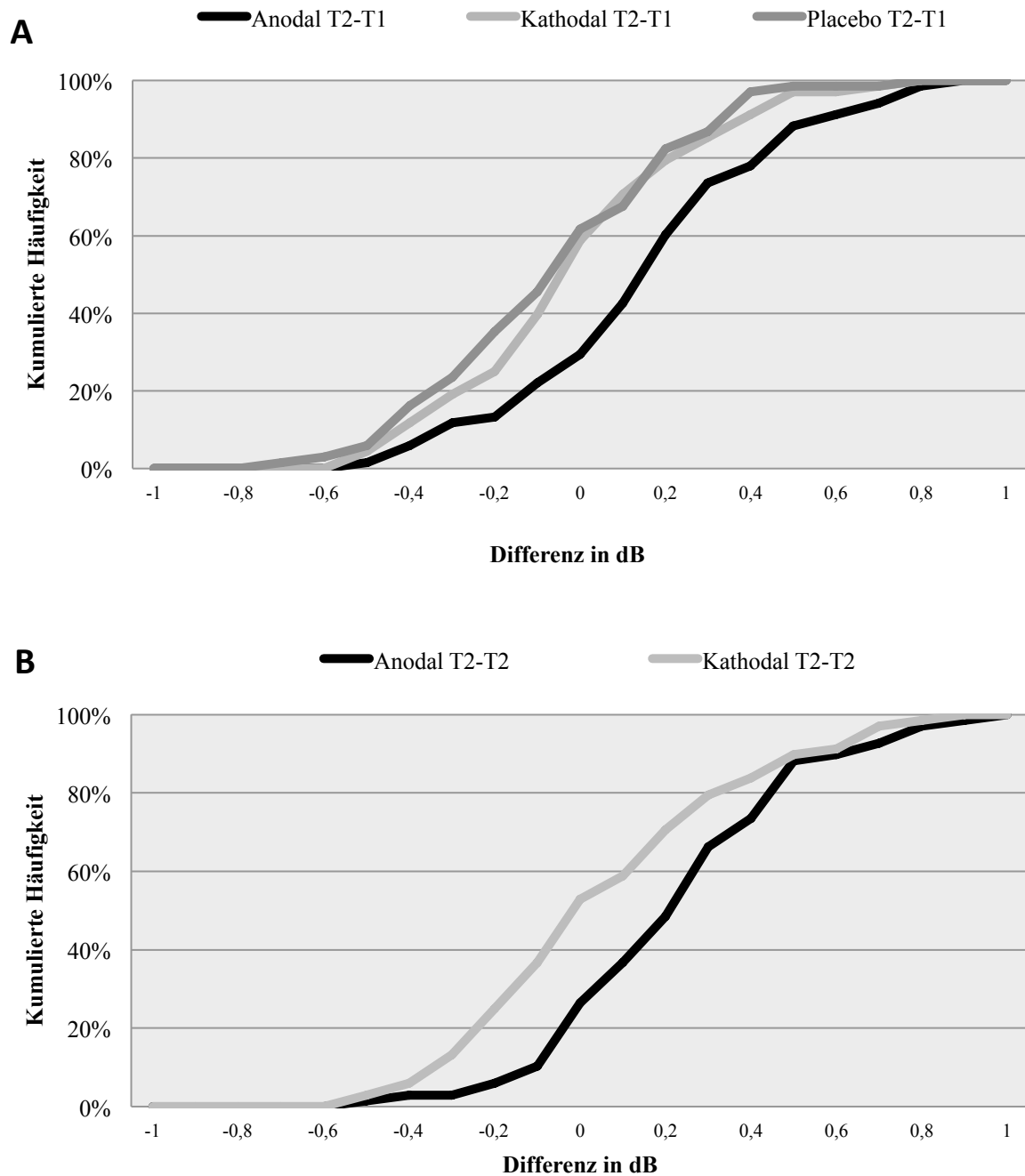
Insgesamt zeigen sich also nach anodaler Stimulation die meisten signifikanten Veränderungen der Kontrastschwellen mit einer eindeutigen Tendenz zur Verbesserung der Kontrastwahrnehmung. Nach kathodaler Stimulation zeigen sich deutlich weniger signifikante Unterschiede mit einer leichten Tendenz zur Verschlechterung der Leistung. Ähnliches gilt für die Placebostimulation. Auch hier zeigt sich eine leichte Tendenz zur Verschlechterung.

Um diese Zusammenhänge noch weiter zu verdeutlichen, wird in Abbildung 13 die kumulierte Häufigkeit der Differenzbeträge von Intervention zu Nicht-Intervention veranschaulicht. Durch diese Art der Darstellung können die Stimulationseffekte der tDCS für das gesamte Gesichtsfeld abgebildet werden. So wird z.B. erkennbar, dass für über 70% der Messpositionen nach anodaler Stimulation ein Differenzbetrag größer Null, d.h. eine Verbesserung der Kontrastwahrnehmung vorliegt. Nach kathodaler bzw. Placebostimulation ist nur für 38% bzw. 47% der Messpositionen eine Verbesserung der Kontrastwahrnehmung festzustellen. Die Ergebnisse der Placebointervention zeigen allerdings, dass die Messwerte einer Messposition ohne Stimulation zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich sind. Besonders auffällig ist, dass die kumulierten Häufigkeiten der Differenzbeträge der kathodalen Stimulation sich nicht von den kumulierten Häufigkeiten der Differenzbeträge der Placebostimulation unterscheiden. Es liegt offensichtlich kein kathodaler Stimulationseffekt vor.





**Abbildung 12: Differenzbeträge im perimetrischen Raster.**  
 Die Farbkarten bilden das vom Perimeter vorgegebene Raster aus Abbildung 9 ab. Die Zahlenwerte entsprechen den Differenzbeträgen von Intervention zu Nichtintervention in Dezibel. Rottöne bilden eine Verbesserung der Kontrastschwellen ab und Blautöne eine Verschlechterung. Signifikante Unterschiede der Post-hoc Analyse sind durch Fettdruck und Unterstriche markiert (x,x:  $p > 0,05$ ; x,x:  $p < 0,05$ ). **A1**: Anodal T2-T1; **A2**: Anodal T2 – Placebo T2; **B1**: Kathodal T2 – T1; **B2**: Kathodal T2 – Placebo T2; **C1**: Placebo T2-T1.



**Abbildung 13: Kumulierte Häufigkeiten von Differenzbeträgen der Kontrastschwellen.**

Es werden die kumulierten Häufigkeiten aller Differenzbeträge der 68 Messpositionen dargestellt. Negative Werte entsprechen einer Verschlechterung der Kontrastschwellen nach Intervention, positive Werte entsprechen einer Verbesserung nach Intervention. **A:** Differenzen von T2 – T1 ; **B:** Differenzen von T2 Intervention – T2 Placebo.

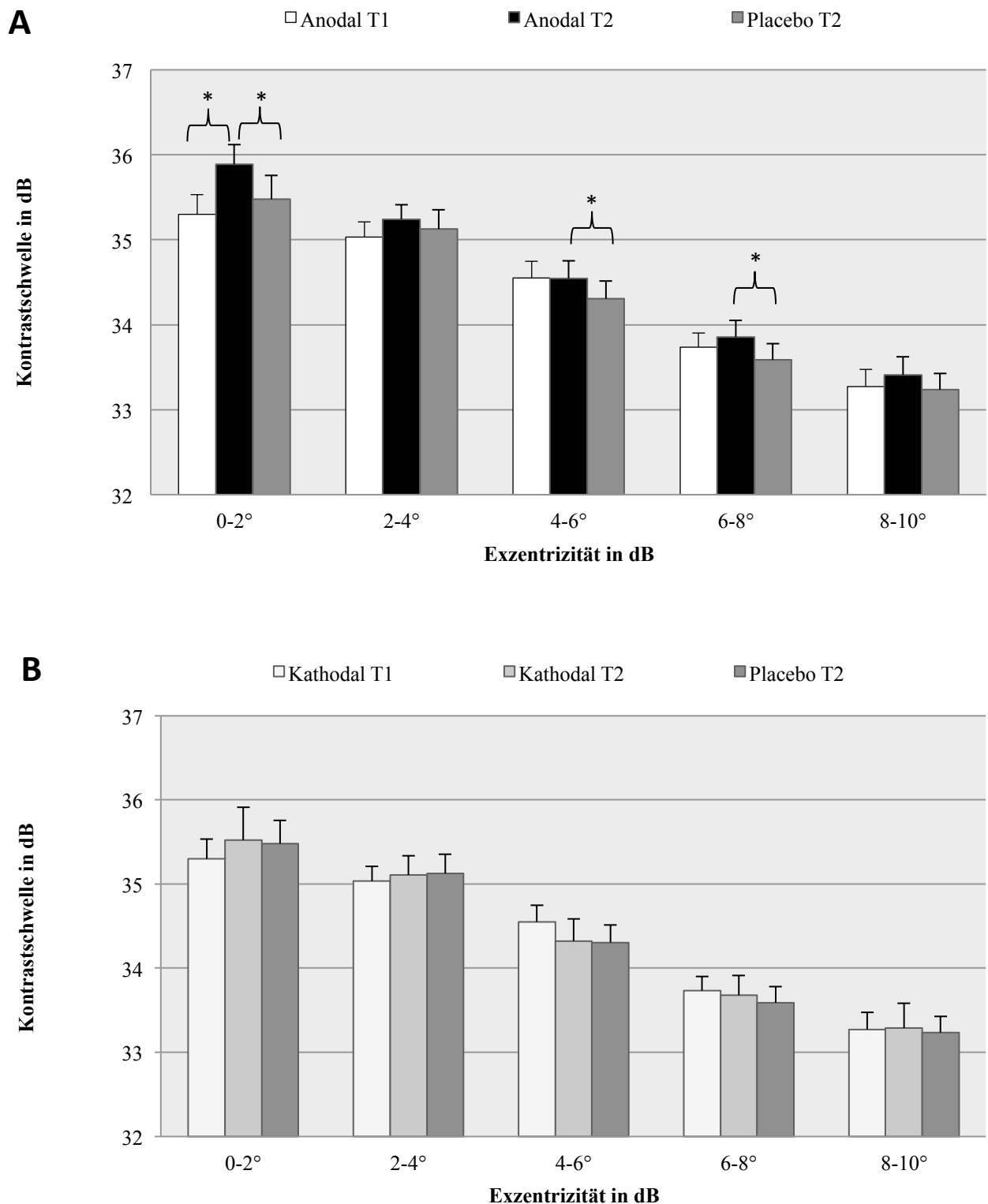
#### 4.1.3 Analyse der Exzentrizitäten

Im Folgenden findet eine Auswertung der Kontrastschwellen für fünf unterschiedliche Exzentrizitäten statt. Wie in Abschnitt 3.5 beschrieben, kann in dieser Darstellung eine entscheidende Reduktion der Varianzen erreicht und zusätzlich die Entfernung zur Stimulationselektrode berücksichtigt werden.

In einer ANOVA für die Faktoren Stimulationskondition x Zeit x Exzentrizität ergeben sich für die Hauptbedingungen Stimulationskondition [ $F(1,2;12,7)=0,74$ ;  $p=0,42$ ] und Zeit [ $F(1;11)=0,21$ ;  $p=0,66$ ] keine signifikanten Effekte. Der Faktor Exzentrizität zeigt signifikante Unterschiede [ $F(1,8;20,7)=180,9$ ;  $p<0,001$ ]. Die Interaktion für Zeit x Exzentrizität erreicht Signifikanz [ $F(2,1;23,2)=5,94$ ;  $p=0,01$ ]. Die Interaktionen für Kondition x Zeit [ $F(2;21,5)=0,8$ ;  $p=0,23$ ], Kondition x Exzentrizität [ $F(3,7;41,1)=0,42$ ;  $p=0,78$ ] und die Dreifachinteraktion von Kondition x Zeit x Exzentrizität [ $F(4,1;45,2)=0,74$ ;  $p=0,57$ ] erreichen keine Signifikanz. Wie in der Einzelfeldanalyse zeigt das Signifikanzniveau der Exzentrizität die physiologische Abnahme der Kontrastschwellen vom Zentrum zur Peripherie des Gesichtsfelds an.

In der Post-hoc Analyse der Exzentrizitäten wurden wie bereits in der Gesamtfeldanalyse Vergleiche zwischen den Zeitpunkten T1 zu T2, sowie T2 Intervention zu T2 Placebo durchgeführt (siehe Abbildung 14). Nach anodaler Stimulation zeigt sich im T2-T1 Vergleich eine signifikante Verbesserung der Kontrastwahrnehmung für die zentralste Exzentrizität ( $0^{\circ}$ - $2^{\circ}$ ). Im Vergleich Anodal T2 – Placebo T2 zeigen zusätzlich die Exzentrizitäten für  $4^{\circ}$ - $6^{\circ}$  und  $6^{\circ}$ - $8^{\circ}$  eine signifikante Verbesserung. Im Gegensatz dazu kann weder bei der kathodalen, noch bei der Placebostimulation eine signifikante Veränderung nachgewiesen werden.

In der Gesamtbetrachtung stellt sich also auch bei der Auswertung der Kontrastschwellen in Exzentrizitäten für die anodale Stimulation eine Verbesserung der Leistung heraus. Die Ausprägung dieser Veränderungen ist für den zentralsten Abschnitt des Gesichtsfelds am größten. Nach kathodaler Stimulation und Placebostimulation sind keine signifikanten Veränderungen zu erkennen.



**Abbildung 14: Kontrastschwellen, dargestellt nach Exzentrizitäten und Stimulationskondition.**

**A:** Kontrastschwelle in dB vor Stimulation (T1, weiße Balken), nach 15 Minuten anodaler Stimulation (T2, schwarze Balken) und nach Placebostimulation (T2, graue Balken) unterteilt in den Exzentrizitäten 0°-2°, >2°-4°, >4°-6°, >6°-8°, >8°-10°. **B:** Kontrastschwelle in dB vor Stimulation (T1, weiße Balken), nach 15 Minuten kathodaler Stimulation (T2, hellgraue Balken) und nach Placebostimulation (T2, graue Balken) unterteilt in den Exzentrizitäten 0°-2°, >2°-4°, >4°-6°, >6°-8°, >8°-10°. Der Stern (\*) markiert einen signifikanten Unterschied in der Post-hoc-Analyse, d.h.  $p < 0,05$ . Die Fehlerbalken markieren den Standardfehler.

#### 4.1.4 Analyse der globalen Indizes

Im Folgenden wird überprüft, ob sich die Auswirkungen der tDCS in globalen Indizes der perimetrischen Untersuchung abbilden. Die Mean Deviation (MD) und Pattern Standard Deviation (PSD) sind solche globalen Indizes und dienen als Indikatoren für flächenhafte (MD) bzw. lokale (PSD) Unterschiede der Kontrastwahrnehmung des visuellen Hügels im Vergleich zum altersgenormten Kollektiv.

Die ANOVA der MD zeigt keine signifikanten Effekte für die Hauptfaktoren Kondition [ $F(1,7;15)=0,29$ ;  $p=0,67$ ] bzw. Zeit [ $F(1;11)=2,37$ ;  $p=0,15$ ] und keine signifikante Interaktion für Kondition x Zeit [ $F(1,9;20,6)=1,92$ ;  $p=0,17$ ]. Die Post-hoc Analyse zeigt keine signifikanten Effekte nach anodaler Stimulation (T1-T2 Vergleich  $p=0,39$ ; T2 Intervention-T2 Placebo Vergleich  $p=0,10$ ) bzw. kathodaler Stimulation (T1-T2 Vergleich  $p=0,44$ ; T2 Intervention-T2 Placebo Vergleich  $p=0,48$ ). Nach Placebostimulation fällt ein signifikanter Unterschied für den T1-T2 Vergleich ( $p=0,04$ ) auf, wobei die Leistung postinterventionell schlechter ist. Es lassen sich also keine Stimulationseffekte nachweisen (siehe Tabelle 1).

Die ANOVA des PSD für die Faktoren Kondition und Zeit zeigt keine Signifikanz für den Hauptfaktor Kondition [ $F(1,3;14,6)=0,56$ ;  $p=0,52$ ] oder für die Interaktion von Kondition x Zeit [ $F(1,9;20,8)=0,97$ ;  $p=0,39$ ]. Ersichtlich ist ein signifikanter Effekt für den Hauptfaktor Zeit [ $F(1;11)=25,6$ ;  $p<0,001$ ]. Die Post-hoc Analyse ergibt für jede Stimulationskondition im T1-T2 Vergleich eine signifikante Erhöhung des PSD (alle  $p<0,001$ ) nach Intervention, jedoch keine signifikanten Effekte im Vergleich Anodal T2 – Placebo T2 ( $p=0,59$ ) bzw. Kathodal T2 – Placebo T2 ( $p=0,36$ ). Im Ergebnis ist festzustellen, dass die PSD nach Intervention höher ist als davor und zwar unabhängig von der Stimulationskondition. Die Erhöhung des PSD ist damit nicht auf die Stimulation zurückzuführen (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Auswirkung der tDCS auf MD und PSD, Mittelwerte. Standardabweichung in Klammern.**

MD (in dB)		Anodal	Kathodal	Placebo
T1		-0,22 ± (0,19)	-0,31 ± (0,23)	-0,15 ± (0,19)
T2		-0,39 ± (0,22)	-0,51 ± (0,29)	-0,65 ± (0,26)
PSD (in dB)		Anodal	Kathodal	Placebo
T1		1,01 ± (0,03)	1,07 ± (0,05)	1,09 ± (0,07)
T2		1,68 ± (0,14)	1,64 ± (0,17)	1,73 ± (0,13)

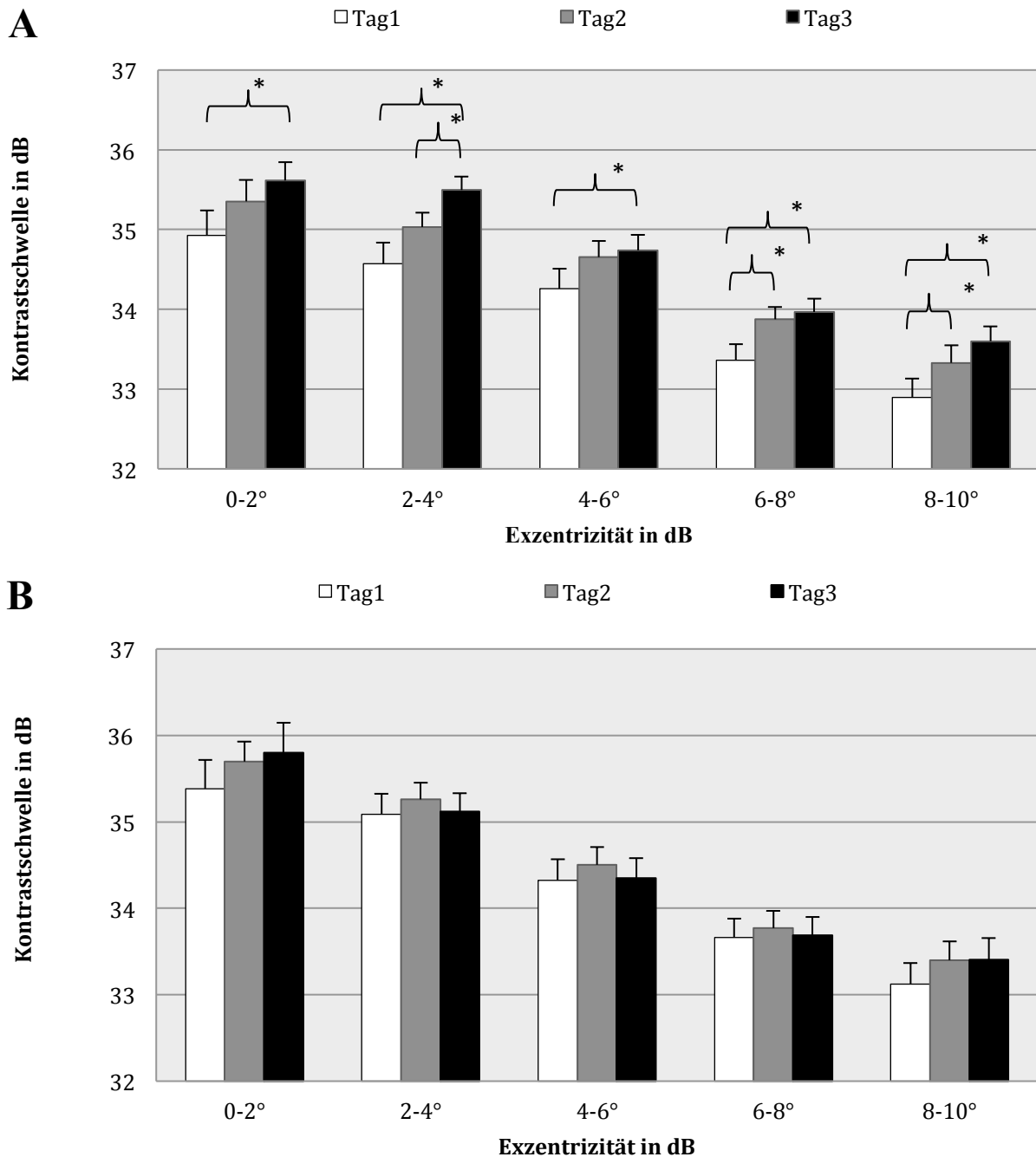
## 4.2 Lerneffekte

### 4.2.1 Analyse der Exzentrizitäten

Bei der Interpretation von Ergebnissen seriell durchgeführter perimetrischer Messungen ist das Auftreten von Lerneffekten zu berücksichtigen. Diese äußern sich in einer Verbesserung der Kontrastwahrnehmung. Mit zunehmender Erfahrung der Probanden sinken die Lerneffekte.

Die perimetrischen Daten wurden für die Untersuchung der Lerneffekte nicht mehr nach Stimulationskondition, sondern nach Untersuchungstag (Messwoche 1-3) sortiert und gemittelt. In einer ANOVA mit den Faktoren Tag (Messwoche 1-3), Zeit (T1, T2) und Exzentrizität (E1-E5) zeigt sich ein signifikanter Effekt für den Tag [ $F(1,4;15,2)=9,16$ ;  $p=0,01$ ] und die Exzentrizität [ $F(1,8;20,7)=180,9$ ;  $p<0,0001$ ], jedoch keine Signifikanz für die Zeit [ $F(1;11)=0,21$ ;  $p=0,66$ ]. Die Interaktionen von Tag x Zeit [ $F(2;21,9)=5,37$ ;  $p=0,01$ ] und Zeit x Exzentrizität [ $F(2,1;23,2)=5,99$ ;  $p<0,01$ ] zeigen Signifikanz, die Interaktion von Tag x Exzentrizität [ $F(3,6;39,8)=0,99$ ;  $p=0,42$ ] ist nicht signifikant. Die Signifikanz des Hauptfaktors Exzentrizität spiegelt die physiologische Abnahme der Kontrastschwellen vom Zentrum zur Peripherie des Gesichtsfelds wider. Die Signifikanz des Hauptfaktors Tag bestätigt Lerneffekte über die drei Messwochen.

Die Post-hoc Analyse wurde aufgrund der signifikanten Interaktion von Tag x Zeit getrennt für die Messzeiten T1 und T2 durchgeführt. Hier zeigen sich signifikante Verbesserungen mit fortschreitenden Messtagen für die Messungen vor Intervention (T1), nicht jedoch für die Messungen nach Intervention (T2). Die Lerneffekte sind in allen fünf Exzentrizitäten nachweisbar (siehe Abbildung 15).



**Abbildung 15: Kontrastschwellen, dargestellt nach Exzentrizitäten und Messtag.**

**A:** Kontrastschwelle in dB vor Stimulation an Tag 1 (weiße Balken), vor Stimulation an Tag 2 (graue Balken) und vor Stimulation an Tag 3 (schwarze Balken) unterteilt in den Exzentrizitäten  $0^{\circ}$ - $2^{\circ}$ ,  $>2^{\circ}$ - $4^{\circ}$ ,  $>4^{\circ}$ - $6^{\circ}$ ,  $>6^{\circ}$ - $8^{\circ}$ ,  $>8^{\circ}$ - $10^{\circ}$ . **B:** Kontrastschwelle in dB nach Stimulation an Tag 1 (weiße Balken), nach Stimulation an Tag 2 (graue Balken) und nach Stimulation an Tag 3 (schwarze Balken) unterteilt in den Exzentrizitäten  $0^{\circ}$ - $2^{\circ}$ ,  $>2^{\circ}$ - $4^{\circ}$ ,  $>4^{\circ}$ - $6^{\circ}$ ,  $>6^{\circ}$ - $8^{\circ}$ ,  $>8^{\circ}$ - $10^{\circ}$ . Der Stern (\*) markiert einen signifikanten Unterschied in der Post-hoc-Analyse, d.h.  $p < 0.05$ . Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler. Die Stimulationskonditionen anodal, kathodal und placebo sind über die Versuchstage und die Probanden ausgeglichen.

#### 4.2.2 Analyse der globalen Indizes

Es ist üblich, Lerneffekte der Perimetrie anhand der Veränderungen der globalen Indizes Mean Deviation (MD) und Pattern Standard Deviation (PSD) zu untersuchen (Hong 2007). In dieser Absicht wurde jeweils eine ANOVA für die MD und die PSD mit den Faktoren Tag (Messwoche 1-3) und Zeit (T1, T2) durchgeführt. Für die MD ist ein signifikanter Effekt für den Tag erkennbar [ $F(1,5;16,5) = 8,76; p < 0,01$ ], jedoch keine signifikanten Effekte für Zeit [ $F(1;11) = 2,37; p = 0,15$ ] oder die Interaktion von Tag x Zeit [ $F(1,6;17,8) = 3,43; p = 0,06$ ]. Die Post-hoc Analyse ergibt für den Zeitpunkt T1 einen signifikanten Lerneffekt zwischen Tag 1 und Tag 2 ( $p < 0,01$ ) sowie zwischen Tag 1 und Tag 3 ( $p < 0,0001$ ). Tag 2 zu 3, sowie alle Vergleiche zum Zeitpunkt T2 sind nicht signifikant. Der MD als Index der Leistung des gesamten Untersuchungsbereichs bestätigt damit das oben ermittelte Ergebnis: Es finden Lerneffekte über die drei Untersuchungstage statt, allerdings nur für die Messung vor Intervention. Die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse belegen darüber hinaus die Abnahme des Lerneffekts mit zunehmender Erfahrung: So sind die Lerneffekte zwischen Messtag 1 und 2, sowie zwischen Messtag 1 und 3 signifikant, andererseits lassen sich zwischen den Messtagen 2 und 3 keine signifikanten Lerneffekte nachweisen (siehe Tabelle 2).

In der ANOVA der PSD ist kein signifikanter Effekt für den Tag zu entdecken [ $F(1,7;18,2) = 0,78; p = 0,45$ ], jedoch signifikante Effekte für die Zeit [ $F(1;11) = 25,64; p < 0,0001$ ]. Es gibt keine signifikanten Effekte der Interaktion von Tag x Zeit [ $F(2;21,8) = 0,157; p = 0,86$ ]. Die Post-hoc Analyse ergibt keine signifikanten Unterschiede über die Tage, weder zum Zeitpunkt T1, noch zum Zeitpunkt T2. Innerhalb eines Tages zeigen sich im T2-T1 Vergleich signifikante Verschlechterungen (für alle Tage  $p < 0,001$ ). Die PSD weist damit keine Lerneffekte über die drei Untersuchungstage auf. Auffällig ist, dass die Leistung vor Intervention schlechter ist als die nach Intervention. Dieser Umstand kann auch in der Auswertung nach Stimulationskonditionen (siehe Abschnitt 4.1.4) nachgewiesen werden. Es handelt sich dabei offenbar um eine Abnahme der Leistung mit zunehmender Anzahl der Messungen innerhalb eines Tages. Diese Leistungsreduktion ist wahrscheinlich durch Ermüdung zu erklären.



**Tabelle 2: Die Auswirkung perzeptuellen Lernens auf die globalen Indizes MD und PSD, Mittelwerte. Standardabweichung in Klammern.**

<b>MD (in dB)</b>		<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag 3</b>
<b>T1</b>		-0,60 ± (0,21)	-0,14 ± (0,18)	0,06 ± (0,17)
<b>T2</b>		-0,61 ± (0,28)	-0,57 ± (0,27)	-0,35 ± (0,23)
<b>PSD (in dB)</b>				
<b>T1</b>		1,06 ± (0,04)	1,1 ± (0,07)	1,01 ± (0,04)
<b>T2</b>		1,7 ± (0,18)	1,71 ± (0,15)	1,65 ± (0,11)

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung kann nachgewiesen werden, dass eine über 15 Minuten applizierte anodale tDCS vorübergehend zu einer geringen, aber deutlich signifikanten Reduktion der Wahrnehmungsschwelle von Graukontrasten führt. Die Auswertung aller 68 Messlokalisationen zeigt nach anodaler Stimulation an 70% der Messpunkte Verbesserungen der Kontrastwahrnehmung im Vergleich zur Placebointervention bzw. zur Messung vor Intervention. In dieser Auswertung lässt sich keine klare räumliche Präferenz der Effekte erkennen, denn die signifikant verbesserten Messpunkte sind über das gesamte untersuchte Gesichtsfeld verteilt. Auch in der Auswertung der Exzentrizitäten ergeben sich nach anodaler Stimulation signifikante Verbesserungen der Kontrastwahrnehmung innerhalb der ersten 8° des visuellen Felds. Für die Exzentrizitäten 0°-2°, 4°-6° und 6°-8° treten nach anodaler Stimulation im Vergleich zur Placebostimulation signifikante Verbesserungen bis 0,6 dB auf. Hierbei lässt sich zudem eine Effektabnahme vom Zentrum hin zur Peripherie konstatieren. Vergleicht man die Kontrastwahrnehmung vor und nach anodaler Stimulation ergibt sich lediglich für die zentralste Exzentrizität 0°-2° eine signifikante Verbesserung. Im parafovealen Bereich von 2°-4° konnten keine signifikanten Effekte nachgewiesen werden. Dies gilt sowohl für den Vergleich vor und nach anodaler Stimulation als auch für den Vergleich anodaler Stimulation zu Placebo. Die Mean Deviation (MD) als Maß für die Flächenleistung des gesamten Sehhügels, sowie die Pattern Standard Deviation (PSD) als Maß für lokale Unebenheiten im Sehhügel, weisen keine stimulationsbedingten Veränderungen auf.

Nach kathodaler tDCS lässt sich in der Einzelfeldanalyse allenfalls eine leichte Tendenz zur Verschlechterung der Kontrastwahrnehmung feststellen. Diese Tendenz trifft jedoch auch für die Placebostimulation zu und könnte zum Beispiel durch Müdigkeit nach wiederholten Messungen erklärbar sein. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass die kathodale Stimulation im vorliegenden Versuchsaufbau keine weitere Auswirkung auf die Kontrastwahrnehmung hat. In der Auswertung der Exzentrizitäten wird dieses Ergebnis zusätzlich untermauert. Für keine der fünf Exzentrizitäten kann ein signifikanter Stimulationseffekt festgestellt werden. Wie bei der anodalen Stimulation werden die beiden globalen Indizes MD und PSD nicht beeinflusst.

Es können Lerneffekte über die drei Untersuchungstage festgestellt werden. Diese Lerneffekte sind jedoch ausschließlich für die Messungen vor Intervention nachweisbar. Für alle fünf Exzentrizitäten ist festzustellen, dass die Kontrastwahrnehmung vor Stimulation an Messtag 3 signifikant besser ist als an Messtag 1. Es stellt sich außerdem heraus, dass die Ausprägung dieser Verbesserungen mit zunehmender Erfahrung abnimmt. Die MD verifiziert diese Lerneffekte in gleicher Weise. Es liegt eine signifikante Verbesserung zwischen den Messtagen 1 und 2, sowie 1 und 3 vor. Dies gilt wieder nur für die Messung vor Stimulation. Die PSD weist keine bedeutsamen Lerneffekte auf.

## 5.2 Effekt auf die Kontrastwahrnehmung

Die Studienergebnisse legen den Schluss nah, dass nach anodaler Stimulation geringere Kontrastunterschiede vom Probanden wahrgenommen werden können als ohne Stimulation. Auch wenn eine Verbesserung im Bereich kleiner 1dB gering erscheinen mag, so entspricht dies unter Berücksichtigung der absoluten Lichtenergie einer Reduktion der nötigen Lichtmenge um 5%. Dies könnte also gerade in kontrastarmer Umgebung zu einer Verbesserung der Wahrnehmungsleistung führen.

In der bis heute einzigen vorliegenden Studie zur Auswirkung der tDCS auf die Kontrastwahrnehmung gesunder Probanden (Antal et al., 2001) konnte nach 7-minütiger Stimulation über Oz (Referenz Cz) lediglich eine signifikante Reduktion der Kontrastwahrnehmung während und direkt nach kathodaler Stimulation nachgewiesen werden. Während und nach anodaler Stimulation war zwar eine leichte Verbesserung erkennbar, diese war aber nicht signifikant. In der hier durchgeführten Studie wurde deutlich länger (15 Minuten vs. 7 Minuten) und mit einer kleineren Elektrode ( $25\text{cm}^2$  vs.  $35\text{cm}^2$ ) stimuliert. Diese beiden Faktoren könnten erklären, warum hier ein anodaler Stimulatioeffekt nachgewiesen werden kann. In der Studie von Antal et al. 2001 wurde im Vergleich zur vorliegenden Studie zudem ein deutlich größerer Lichtreiz verwendet ( $13^\circ \times 13^\circ$  vs.  $0,47^\circ \times 0,47^\circ$ ). Der Versuch erfolgte binokular und mit deutlich hellerer Hintergrundbeleuchtung ( $30\text{cd}/\text{m}^2$  vs.  $10\text{cd}/\text{m}^2$  im Perimeter). Hier ist also von einer deutlich stärkeren Aktivierung des visuellen Kortex auszugehen. Es ist nicht auszuschließen, dass aufgrund des gewählten Versuchsaufbaus gering ausgeprägte Effekte der anodalen Stimulation nicht dargestellt wurden. Vielleicht sorgte die verstärkte Grundaktivierung des visuellen Kortex auch zum Ausbleiben einer weiteren Stimulation durch anodale tDCS.

Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der Studie von Antal et al. 2004 gestützt. In dieser Arbeit wurde postuliert, dass vor allem die Wahrnehmung von Reizen mit niedrigen Kontrasten durch tDCS besonders erfolgreich moduliert werden kann. Niedrig kontrastierte Reize können demnach sowohl durch anodale tDCS als auch durch kathodale tDCS in ihrer Wahrnehmung moduliert werden. Dies trafe auf stärkere Reize nicht in gleichem Ausmaß zu. Eine ähnliche Erkenntnis konnte durch Ableitung von VEPs nach 15 minütiger Stimulation über Oz (Referenz Cz) gewonnen werden. Hier konnte insbesondere bei einem niedrig kontrastierten Reiz die Amplitude der N70 Komponente der VEPs polaritätsspezifisch verändert werden, wohingegen die P100 Komponente unbeeinflusst blieb. Nach anodaler Stimulation war die Amplitude signifikant erhöht und nach kathodaler Stimulation signifikant reduziert. Die Effekte waren jedoch nach kathodaler Stimulation stärker ausgeprägt. Die Amplitude der N70 Komponente korreliert mit der Anzahl und Aktivität der aktivierten Neurone. Dies kann also ein Hinweis darauf sein, dass die Wahrnehmung des Reizes durch kathodale Stimulation erschwert und durch anodale erleichtert wurde (Antal et al., 2004a). Dies deckt sich – zumindest für die anodale Stimulation – mit den vorliegenden Ergebnissen.

Interessanterweise konnten Accornero und Kollegen (Accornero et al., 2006) bei einem ähnlichen Versuch Effekte auf die P100 Komponente der VEPs feststellen. Nach anodaler Stimulation von Oz kam es zu einer signifikanten Reduktion der Amplitude und nach kathodaler Stimulation zu einer signifikanten Anhebung. Die Referenzelektrode lag bei diesem Versuch jedoch im Nacken und nicht über Cz. Die differierende Geometrie des elektrischen Felds hat also ggf. die Auswirkung der tDCS auf die Neurone verändert.

In der hier durchgeführten Untersuchung konnten keine Effekte nach kathodaler Stimulation nachgewiesen werden. Gerade diese Stimulationskondition zeigt allerdings in den meisten Studien im visuellen System die stärkeren und länger andauernden Effekte. Vielleicht ist die unterschiedliche Elektrodenpositionierung dafür verantwortlich. Während die überwiegende Zahl der Studien zur tDCS im visuellen System über Oz stimulieren, wurden in der vorliegenden Studie die Elektroden mit Hilfe der neuronavigierten Positionierung genau über dem visuellen Kortex links- oder rechtshemisphärisch angelegt. Dies führt zu einer anderen Geometrie des elektrischen Felds. Welche Auswirkungen dies auf die Effektausrichtung haben kann, zeigen obige Ausführungen zu den beiden VEP Studien (Antal et al., 2004a; Accornero et al., 2006). In der vorliegenden Unter-

suchung war zudem die Stimulationsstärke und -dauer höher als in vorangegangenen Studien. Dies kann tiefere kortikale Zellschichten stimulieren und so den resultierenden Stimulationseffekt verändern (Creutzfeld et al., 1962). Möglicherweise waren ebenfalls kathodale Stimulationseffekte vorhanden, die jedoch im Rahmen der geringen zeitlichen Auflösung des Perimeters nicht mehr detektiert werden konnten.

Eine weitere Erklärung für das Ausbleiben kathodaler Effekte könnte in der sog. homöostatischen Regulation liegen. In mehreren tDCS Studien stellte sich heraus, dass sowohl im motorischen als auch im visuellen Kortex die neuronale Aktivität nur in einem gegebenen physiologischen Rahmen veränderbar ist (Lang et al., 2007; Quartarone et al., 2005). Es ist daher nicht auszuschließen, dass während der perimetrischen Untersuchungen – einer sehr reizlosen und kontrastarmen Umgebung - nach kathodaler Stimulation eine Gegenregulation stattfand, wogegen eine Anhebung der neuronalen Aktivität durch anodale Stimulation toleriert wurde.

Die globalen perimetrischen Indizes MD und PSD werden weder durch anodale noch durch kathodale Stimulation signifikant beeinflusst. Dies ist auf die Definition dieser Indizes zurückzuführen. Die MD ist ein Flächenmaß für das gesamte gemessene 10° Gesichtsfeld. Sie stellt zum Beispiel Veränderungen der Leistung durch unterschiedliche Aufmerksamkeit des Probanden dar, die das gesamte Gesichtsfeld betreffen. Am Beispiel der anodalen Stimulationseffekte zeigt sich, dass die signifikanten Effekte nicht das gesamte Messfeld betreffen. Daher ist dieser Index im vorliegenden Versuchsaufbau nicht in der Lage, die Effekte darzustellen. Die PSD ist ein Maß für lokale Unebenheiten im Sehhügel bzw. Gesichtsfeld. Veränderungen dieses Index zeigen drastische, regionale Veränderungen der Sehleistung an. Die gering ausgeprägten und im 10° Gesichtsfeld breit verteilten signifikanten Veränderungen z.B. durch anodale Stimulation werden daher nicht abgebildet.

### **5.3 Lokalisation der Stimulationseffekte**

Ein weiteres Anliegen dieser Studie war neben der genauen Bestimmung der Kontrast-schwellen und deren Veränderung durch die tDCS auch die Lokalisation dieser Veränderungen.

Da die Stimulationselektrode entweder über dem linken oder über dem rechten visuellen Kortex positioniert wurde, folgte eine Untersuchung auf seitenspezifische Effekte. Aufgrund der Anatomie des visuellen Kortex wäre bei Stimulation des linken visuellen Kortex eher ein Effekt im rechten visuellen Halbfeld zu erwarten - und umgekehrt. Wie in Abschnitt 4.1.1 beschrieben, konnten jedoch keine signifikanten, seitenspezifischen Effekte nachgewiesen werden. Auch in der Auswertung der 68 Einzelfelder konnte keine regionale Präferenz für die signifikanten anodalen Stimulationseffekte gefunden werden. Diese waren über alle 4 Quadranten des visuellen Felds nahezu gleich verteilt.

Dies ist bei genauer Betrachtung der anatomischen Verhältnisse im visuellen Kortex nicht verwunderlich, da selbst bei einseitiger Stimulation die zentralen Repräsentationen der primären Sehrinde beider Gesichtsfelder stimuliert werden können. Diese liegen mit ihren medialen Anteilen wenige Millimeter voneinander entfernt, nur durch den Interhemisphärenspalt mit cerebrospinaler Flüssigkeit getrennt. Bei der anodalen Stimulation einer Hemisphäre wird die kontralaterale Hemisphäre wahrscheinlich mitstimuliert. Es wurden bisher nur wenige praktische Erfahrungen gesammelt, wie fokal tDCS applizierbar ist. Die meisten Erkenntnisse hierüber basieren auf theoretischen Modellen (z.B. Miranda et al., 2006). Bei einer Studie an gesunden Probanden konnte nach Stimulation des motorischen Kortex festgestellt werden, dass die tDCS mit Hilfe kleiner Elektroden sehr fokal zu applizieren ist. Hier konnte bei Verwendung einer 3,5cm<sup>2</sup> großen Stimulationselektrode gezielt das kortikale Areal des Musculus interosseus dorsalis I (FDI) stimuliert werden, während das benachbarte kortikale Areal des Abductor digiti minimi (ADM) unbeeinflusst blieb. Die Areale des FDI und ADM liegen in der Regel nur ca. 3 mm auseinander (Nitsche et al., 2007). Durch die speziellen anatomischen Verhältnisse im visuellen Kortex, der zu großen Anteilen senkrecht zur Stimulationselektrode liegt, ist ein direkter Vergleich derzeit noch nicht möglich. Zudem wurden von uns größere Stimulationselektroden verwendet, die weniger fokal wirken.

In der vorliegenden Studie wurden außerdem die Zusammenhänge der Effektstärke mit der Entfernung zur Stimulationselektrode untersucht. Aufgrund der retinotopen Anordnung des visuellen Kortex liegen zentrale Anteile des Gesichtsfelds in der Umgebung des Okzipitalpols (siehe Abschnitt 1.3.3). Mit steigender Entfernung vom Okzipitalpol sind peripherere Anteile des Gesichtsfelds repräsentiert. Dies wird durch die Mittelung der 68 einzelnen Messpositionen in Exzentrizitäten berücksichtigt.

Die stärksten signifikanten Stimulationseffekte konnten für den zentralen, fovealen Bereich des visuellen Felds zwischen  $0^{\circ}$ - $2^{\circ}$  gesehen werden. Die Verbesserung lag hier nach Intervention bei 0,5 dB. Interessanterweise ergab sich in der angrenzenden Exzentrizität ( $2^{\circ}$ - $4^{\circ}$ ) kein Effekt. In den parafovealen Arealen zwischen  $4^{\circ}$ - $6^{\circ}$  und  $6^{\circ}$ - $8^{\circ}$  wurde wiederum eine statistisch signifikante Verbesserung sichtbar, wenngleich sie hier mit absolut 0,25 dB deutlich schwächer ausgeprägt war als im zentralen Bereich. In den periphersten Arealen zwischen  $8^{\circ}$ - $10^{\circ}$  war kein signifikanter Effekt mehr zu sondieren. Die Abnahme des anodalen Stimulationseffekts hin zu periphereren Anteilen könnte also durch die zunehmende Entfernung der Elektrode zu dem jeweils korrespondierenden Kortexareal zu erklären sein.

Eine weitere Erklärung für die größten Stimulationseffekte in der zentralsten Exzentrizität liegt in der Größe des korrespondierenden Kortexareals. Je zentraler die Anteile, desto größer das korrespondierende Kortexareal. Man spricht hier von kortikaler Magnifikation (siehe Abschnitt 1.3.3).

Das Fehlen signifikanter anodaler Stimulationseffekte für die Exzentrizität  $2^{\circ}$ - $4^{\circ}$  könnte eventuell mit lateralen Inhibitionen im Rahmen von Aufmerksamkeitsprozessen erklärbar sein. In einer psychophysischen Untersuchungen zur Diskrimination von verschiedenen Buchstaben wurde bestätigt, dass Stimuli, die ein gewisses Maß an Aufmerksamkeit generieren, ein sie umgebendes konzentrisches Feld mit inhibierter Wahrnehmungsleistung generieren. Je weiter die Buchstaben voneinander entfernt waren, je genauer war die Diskrimination (Cutzu et al., 2003). Zwar ist die Perimetrie mit diesem Versuchsaufbau nicht direkt vergleichbar, der zentrale Fixationspunkt im Perimeter könnte jedoch ein gewisses Maß an Aufmerksamkeit – und damit auch ein umgebendes Feld inhibierter Diskriminationsleistung - generieren. Es sollte in nachfolgenden Studien kontrolliert werden, ob sich das Ausbleiben von Stimulationseffekten bei  $2^{\circ}$ - $4^{\circ}$  reproduzieren lässt.

#### **5.4 Lerneffekte**

Bei psychophysischen Tests wie z.B. der Schwellenwertperimetrie können Lerneffekte beobachtet werden, die mit einer Erhöhung der Wahrnehmungsleistung aufgrund sukzessiv zunehmender Erfahrung einhergeht (Fahle 2004). Diese Effekte treten bei verschiedensten perimetrischen Tests auf, so z.B. bei der Frequenzverdopplungsperimetrie, der Blau-/Gelblichtperimetrie aber auch bei der von uns verwendeten SITA 10-2 Weiß-

lichtperimetrie (Wild et al., 1996; Heijl et al., 1989) und wurden regelmäßig bei gesunden Probanden sowie bei Glaukompatienten beobachtet. Die Verbesserung der Leistung durch das Lernen ist dabei abhängig von der Position im Gesichtsfeld. Die Lerneffekte sind schwach in den zentralen 10° des Gesichtsfelds ausgeprägt und machen Schwellenwertverbesserungen bis ca. 0,6 dB aus. In periphereren Arealen können stärkere Lerneffekte beobachtet werden, bei 30° können sie beispielsweise bis zu 1,5 dB betragen (Heijl et al., 1989). Die größten Lerneffekte werden nach der ersten Messung beobachtet und sie nehmen mit zunehmender Erfahrung ab (Hong et al., 2007). Sie sind außerdem unabhängig von Alter, Geschlecht und Bildungsstand der Probanden (Castro et al., 2008).

Zum Erheben stabilerer und zuverlässigerer Kontrastschwellen wurde in der vorliegenden Studie ein Probemesstag ohne Stimulation durchgeführt. Damit sollten die Lerneffekte reduziert werden. Dennoch können deutliche Lerneffekte über die drei Untersuchungstage festgestellt werden. Dies trifft jedoch nur für die Messungen vor Intervention zu, nicht für jene nach Intervention. Für die Messung vor der Intervention kommt es in den fünf Exzentrizitäten von Messtag 1 zu Messtag 3 zu einer Verbesserung der Kontrastwahrnehmung zwischen 0,5 dB und 0,9 dB. Es ist aber keine Tendenz zu stärkeren Lerneffekten in den periphereren Exzentrizitäten zu verzeichnen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen also, dass bei seriellen perimetrischen Messungen die Kontrastwahrnehmung über die Messtage hin verbessert wird. Möchte man also die Auswirkungen anodaler und kathodaler tDCS mit der Perimetrie überprüfen, so sollten die Messwerte nach tatsächlicher Stimulation mit den Messwerten nach Placebostimulation verglichen werden und nicht mit den Messwerten vor Stimulation.

## **5.5 Möglichkeiten für nachfolgende Studien**

Aus den in der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnissen leiten sich weiterführende, möglicherweise auch klinisch-relevante Fragestellungen ab. Diese werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.



### *Stimulation*

In der vorliegenden Studie konnten keine Unterschiede für die beiden Elektrodenpositionen O1 und O2 festgestellt werden. Dies könnte durch die Mitstimulation des jeweils kontralateralen visuellen Kortex zu erklären sein. Es wäre interessant, in einer zukünftigen Studie kleinere Stimulationselektroden zu verwenden, um die Stimulationseffekte fokussierter zu applizieren. Es gibt Empfehlungen, hierfür anstatt der etablierten Elektrodengrößen zwischen 25 – 35 cm<sup>2</sup> Elektroden mit 3,5 - 12 cm<sup>2</sup> zu verwenden. Hier soll das Optimum aus kortikaler Wirkstärke und verminderter Streuung des elektrischen Felds liegen (Faria et al., 2011).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Dauer der durch tDCS induzierten Effekte zu verlängern. Eine Möglichkeit ist, die Stromdichte zu erhöhen. Zwar wäre eine deutliche Steigerung der Stromdichte mit den Sicherheitsanforderungen bei humaner Anwendung vereinbar, jedoch wird die Stimulation mit zunehmender Stromdichte spürbarer oder sogar unangenehm. Eine solche Stimulation könnte also vom Probanden von einer Placebostimulation unterschieden werden. Eine weitere Möglichkeit zur Verlängerung der tDCS-Effekte liegt in repetitiver Stimulation (rtDCS) mit derselben Stimulationskondition. So war eine zunehmende Verbesserung der motorischen Fähigkeiten in einer motorischen Kraftmodulationsaufgabe nach mehrfacher anodaler Stimulation des Motorkortex ersichtlich (Reis et al., 2009). Aufbauend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnten Behrends et al. 2011 für den visuellen Kortex zeigen, dass die anodale Stimulation über O1 an fünf aufeinanderfolgenden Tagen zu einer stärkeren und lang anhaltenden Verbesserung der Kontrastwahrnehmung führt. Die Verbesserungen der Kontrastwahrnehmung wurden hier direkt nach der Stimulation nachgewiesen und es kam zu keinen weiteren Verbesserungen nach einer nächtlichen Ruhephase. Dem entgegengesetzt wurden die deutlichsten Verbesserungen zwei Wochen nach Beendigung der repetitiven Stimulation nachgewiesen. Dies legt nahe, die Therapieerfolge der tDCS in Zukunft zu verschiedenen Zeitpunkten und außerdem nach Beendigung der Stimulation genau zu evaluieren.

### *Perimetrie*

In der vorliegenden Studie wurden die perimetrischen Messungen im 10° Gesichtsfeld durchgeführt. Hiermit wurde das alltagsrelevanteste Areal des Gesichtsfelds abgebildet, welches z.B. Funktionen wie Lesen oder Objekt- und Farberkennung vermittelt. Es wäre

darüber hinaus von Interesse, die Auswirkungen der Stimulation auf ein größeres Gesichtsfeld zu überprüfen. So können zusätzliche Erkenntnisse darüber gewonnen werden, welche weiteren Areale des visuellen Kortex effektiv stimuliert werden können.

Da die Effekte der tDCS zeitlich begrenzt sind, könnte in zukünftigen Studien die perimetrische Untersuchung auf ein Auge beschränkt und so die Testdauer von ca. 10 Minuten auf ca. 5 Minuten halbiert werden. Dies würde die zeitliche Auflösung deutlich verbessern. Zudem erfordern perimetrische Messungen ein hohes Maß an Konzentration. Mit zunehmender Testdauer kommt es zu abnehmender Leistung durch abfallende Konzentration (Heijl et al., 1977, Hudson et al., 1994). Solche Ermüdungseffekte würden beim Testen nur eines Auges verringert.

### *Lernphase*

Die Auswirkung der tDCS kann abhängig von der Erfahrung sein, die ein Proband mit einem bestimmten Versuch hat. So konnte in einer Studie, bei der der präfrontale Kortex mit tDCS stimuliert wurde, gezeigt werden, dass die Wirkung einer bestimmten Stimulationskondition (anodal bzw. kathodal) nur in einer bestimmten Lernphase des Versuchs auftritt. In einer „Tower Of London Task“, einem Test der das Planungsvermögen von Individuen überprüft, zeigten sich Verbesserungen nach kathodaler Stimulation nur in der frühen Lernphase und Verbesserungen nach anodaler Stimulation nur in der späten Lernphase (Dockery et al., 2009). Dies wurde mit einer Veränderung der kortikalen Aktivierung in den verschiedenen Lernphasen gedeutet. In einer weiteren Studie zur tDCS im visuellen System wurde herausgearbeitet, dass nach Stimulation von V5, einem visuellen Areal für die Bewegungserkennung, die Leistung in einer visuomotorischen Trackingaufgabe nur in der frühen Lernphase beeinflussbar war. Auch in diesem Fall ließ sich konstatieren, dass die Auswirkungen der tDCS von der Aktivierung des entsprechenden Kortexareals abhängig waren (Antal et al., 2004b).

In dem vorliegenden Studienaufbau kann die Ausrichtung der Stimulationseffekte in Abhängigkeit zur Erfahrung des Probanden nicht berücksichtigt werden. Um dies zu analysieren, wäre eine Studie mit voneinander unabhängigen Probandengruppen für anodale und Placebostimulation durchzuführen.

### *Grundaktivität*

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Effekte anodaler und kathodaler tDCS durch die Veränderung der kortikalen Grundaktivität des entsprechenden Areals beeinflussbar sind. So wurde in einem Versuch während der Stimulation des Motor-kortex entweder eine kognitive Aufgabe, eine motorische Aufgabe oder keine Aufgabe durchgeführt. Die Effekte waren bei allen drei Konditionen unterschiedlich ausgeprägt (Antal et al., 2007). In der vorliegenden Studie wurde während der tDCS kein Versuch durchgeführt, d.h. die Stimulation wirkte auf einen relativ inaktiven Kortex ein. Es könnten sich andere Effekte zeigen, wenn man während der Stimulation perimetrische Tests durchführt. Vielleicht würden sich so z.B. die kathodalen Stimulationseffekte auf die Kontrastwahrnehmung wie bei Antal et al. 2001 reproduzieren lassen. Hier wurde während der Kontrastwahrnehmung stimuliert.

### *Probandengruppe*

In einer Studie zur tDCS im visuellen System wurden geschlechterspezifische Effekte nachgewiesen. Es wurde über Oz stimuliert und Phosphenschwellen bzw. die Amplituden von VEPs bestimmt. Nach anodaler Stimulation zeigten sich die Phosphenschwellen reduziert und die VEP Amplituden erhöht. Diese Effekte waren bei Frauen deutlich stärker ausgeprägt als bei Männern. Frauen wurden demnach deutlich effektiver stimuliert (Chaieb et al., 2008). Es wäre also ggf. vorteilhaft, in kommenden Studien die Stimulation des visuellen Kortex mit einer ausschließlich weiblichen Probandengruppe durchzuführen. Hier muss jedoch der Hinweis gegeben werden, dass durch das in den meisten Fällen längere Kopfhair bei Frauen die Stimulation technisch schwieriger durchzuführen ist. Die Haare verschlechtern den elektrischen Übergangswiderstand von der Elektrode zur Haut.

## **5.6 Klinischer Ausblick**

Ein zentrales Anliegen der Studien zur tDCS ist, den klinischen Nutzen der Stimulationseffekte zu bewerten und damit neue, wirkungsvolle Therapiekonzepte für Erkrankungen zu entwickeln, bei denen eine Dysfunktion kortikaler Areale vorliegt. Die Zahl der klinischen Studien zur tDCS wächst in den letzten Jahren rasant an. Aus vielen dieser Studien werden positive Auswirkungen der Stimulation auf psychische und neurologische Er-

krankungen wie z.B. Depressionen oder chronische Schmerzen und jüngst auch auf Patienten mit Hemianopsien nach posterioren Infarkten (Plow et al., 2012) beschrieben.

Dennoch sind die aktuell vorliegenden Erkenntnisse nicht ausreichend, die transkranielle Gleichstromstimulation regulär im klinischen Alltag neben anderen etablierten Therapieverfahren einzusetzen. Aktuell werden in vielen explorativen Studien sehr viele verschiedene Stimulationsprotokolle und Untersuchungsparameter an kleinen Studienpopulationen angewendet. So ist eine wichtige Zielsetzung für zukünftige Studien, die Stimulations- und Studienprotokolle weiter zu standardisieren und fokussieren, um dann in größeren klinischen Studien bis hin zu multizentrischen Studien den klinischen Nutzen der Stimulation – insbesondere im Vergleich zu den jeweils etablierten Therapieverfahren – zu bewerten.

Um das klinische Potenzial von Gleichstromstimulation gezielt für den visuellen Kortex und seine Erkrankungen abschätzen zu können, sind weitere grundlegende Fragen zu beantworten. Es muss überprüft werden, wie sich die tDCS auf weitere visuelle Teilleistungen (z.B. Bewegungs-, Farb-, Stereosehen) auswirkt. Mit der Kontrastwahrnehmung ist eine sehr relevante Teilleistung untersucht worden. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Wirkung in anderen visuellen Teilleistungen unterscheidet. Vorstellbar ist, dass die Verbesserung der einen Teilleistung mit der Verschlechterung einer anderen einhergeht. Es sollten daher weitere alltagsrelevante Teilleistungen überprüft werden, wie z.B. die Farbwahrnehmung oder die Objekterkennung. Nur so kann abgeschätzt werden, ob letztendlich für den Patienten ein klinischer Nutzen entsteht.

In zukünftigen Studien sollte darüber hinaus die Auswirkung in dysfunktionalen kortikalen Arealen, wie z.B. nach Schlaganfällen überprüft werden. Es muss geprüft werden, ob sich hier ähnliche Auswirkungen zeigen wie bei gesunden Probanden. Es könnte sein, dass die Effekte hier anders ausgeprägt oder ausgerichtet sind, als in funktionalen kortikalen Arealen.

Auf Grundlage der Erkenntnisse der vorliegenden Studie konnten zwei Folgestudien durchgeführt werden, die weitere wichtige grundlegende Erkenntnisse für den klinischen Einsatz der tDCS im visuellen System gesammelt haben. So zeigen Behrends et al. 2011, dass bei ähnlichem Versuchsaufbau, jedoch repetitiver anodaler Stimulation über

fünf Tage hinweg, ein kumulativer Stimulationseffekt nachgewiesen werden kann, der auch vier Wochen nach Stimulation noch nachweisbar ist. Eine Verlängerung der Effekte ist eine grundlegende Voraussetzung, um für den Patienten einen tatsächlichen Nutzen zu erbringen. Darüber hinaus zeigen Dargie et al. 2012, dass die repetitive anodale Stimulation von Patienten mit homonymen Gesichtsfeldausfällen infolge posteriorer, kortikaler Infarkte einen positiven Langzeiteffekt auf die Kontrastwahrnehmung und Bewegungserkennung haben kann. Hier muss jedoch in weiteren Studien geklärt werden, ob diese Verbesserungen auch einen alltagsrelevanten Nutzen für den Patienten darstellen.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde die Auswirkung der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) des visuellen Kortex beim gesunden Probanden auf die Kontrastwahrnehmung mit Hilfe der Kontrastschwellenperimetrie überprüft. Ziel war es, anhand von objektivierbaren, psychophysischen Messparametern die Modulierbarkeit einer alltäglichen Sehfunktion mittels tDCS im Hinblick auf einen klinischen Einsatz beim Patienten zu untersuchen. Im Zentrum stand dabei die Frage, wie sich die verschiedenen Stimulationskonditionen (Anodal, Kathodal und Placebo) auf die Kontrastwahrnehmung auswirken. Außerdem wurde die Lokalisation dieser Effekte im visuellen Feld analysiert. Der Einsatz der computerisierten Perimetrie zur Quantifizierung der Stimulationseffekte bot dabei entscheidende Vorteile: Das Verfahren erlaubt in kurzer Zeit standardisiert sehr genaue Schwellenwerte zu erfassen und die Kontrastschwellen mit ihrer retinotopen Verteilung darzustellen.

Die vorliegenden Untersuchungen unterscheiden sich methodisch in drei wesentlichen Aspekten von den bisherigen Studien zur tDCS im visuellen System. Die Elektrodenpositionierung erfolgte über dem visuellen Kortex nicht nach dem 10-20-System, sondern mit einem Neuronavigationssystem, welches die individuellen anatomischen Gegebenheiten der Kortices stärker berücksichtigt. Dieses erlaubte eine individuelle, auf 1mm genaue Positionierung der Elektroden über dem visuellen Kortex. Zudem erfolgte die Stimulation nicht über Oz, sondern links- bzw. rechtshemisphärisch genau über dem visuellen Kortex. Darüber hinaus wurde mit einer kleineren Elektrode stimuliert, sodass stärkere Effekte ermöglicht wurden.

Die Stimulation wurde an 12 Probanden an 3 verschiedenen Messtagen durchgeführt. Jeder Proband wurde randomisiert mit allen drei Konditionen (Anodal, Kathodal, Placebo) stimuliert. Vor und nach der Stimulation wurden jeweils zwei perimetrische Messungen durchgeführt. Es wurde hierbei ein modernes SITA 10-2 Verfahren verwendet, welches an 68 Messpositionen in einem 10° Gesichtsfeld individuelle Kontrastschwellen ermittelt. Diese Messpositionen wurden einzeln und gemittelt in fünf Exzentrizitäten ausgewertet.

Folgende zentrale Ergebnisse wurden dabei erzielt: Anodale tDCS des visuellen Kortex verbessert signifikant die Kontrastwahrnehmung. Hierbei werden Verbesserungen bis

1dB gemessen, die einer Reduktion der notwendigen Lichtmenge um mehr als 5% entsprechen. Die stärksten Stimulationseffekte nach anodaler tDCS können für die zentralsten Areale des untersuchten Gesichtsfelds ermittelt werden. Die Kontrastwahrnehmung nach kathodaler Stimulation unterscheidet sich nicht signifikant von der Placebostimulation.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die tDCS die Kontrastwahrnehmung vorübergehend verbessert und sich diese Effekte mit der Kontrastschwellenperimetrie darstellen lassen. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen sollten weitere Studien folgen, in denen beispielsweise die Auswirkungen der tDCS in dysfunktionalen Kortexarealen überprüft wird. Ein positiver Effekt konnte – aufbauend auf den Ergebnissen dieser Studie – zum Beispiel an Patienten mit homonymen Gesichtsfeldausfällen nach Schlaganfällen nachgewiesen werden.

## 7 Literatur

Accornero, N., 2006. Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Experimental Brain Research*, 178(2), S.261–266.

Andrews, T.J., Halpern, S.D., Purves, D., 1997. Correlated size variations in human visual cortex, lateral geniculate nucleus, and optic tract. *The Journal of neuroscience*, 17(8), S.2859.

Anderson, D. R., 1987. *Perimetry with and without automation*. Mosby, 2<sup>nd</sup> Edition.

Antal, A., Paulus, W., Nitsche, M.A., 2011b. Electrical stimulation and visual network plasticity. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29, S.365-374.

Antal, A., Kriener, N., Boros, K., Paulus, W., 2011a. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalgia*, 31(7), S.820-828.

Antal, A., Paulus, W., 2008. Transcranial direct current stimulation and visual perception. *Perception* 37(3) 367 – 374.

Antal, A., Terney, D., Poreisz, C., Paulus, W., 2007. Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *European Journal of Neuroscience*, 26, S. 2687-2691.

Antal, A., 2004a. Excitability Changes Induced in the Human Primary Visual Cortex by Transcranial Direct Current Stimulation: Direct Electrophysiological Evidence. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(2), S.702–707.

Antal, A., Nitsche, M. A., 2004b. Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *European Journal of Neuroscience*, 19(10), S.2888–2892.

Antal, A., Varga, E.T., 2004c. Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. *Neuroreport*, 15(8), S.1307.

Antal, A., Nitsche, M. A., 2003. Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Experimental brain research*, 150(3), S.375–378.

Antal, A., Nitsche, M. A & Paulus, W., 2001. External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport*, 12(16), S.3553.

Bear, M., Connors, B. & Paradiso, M., 2006. *Neuroscience: Exploring the Brain* (Third Edition), Lippincott Williams & Wilkins.

Behrens, J. R., Olma, M. C., Kraft, A., Irlbacher, K., Brandt, S. A., 2011. Multiple session tDCS over the visual cortex improves contrast sensitivity across one month. 55. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung.



- Bengtsson, B. u. a., 1997. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 75(4), S.368–375.
- Bengtsson, B. & Olsson, J., 1998. Evaluation of a new threshold visual field strategy, SITA, in normal subjects. *Swedish Interactive Thresholding Algorithm.* , 76(2)(76(2)), S.165–169.
- Bindman, L.J., Lippold, O.C.J. & Redfearn, J.W.T., 1964. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of Physiology*, 172(3), S.369.
- Brindley, D.S. & Lewin, W.S., 1968. The Sensations Produced By Electrical Stimulation Of The Visual Cortex. *Journal of Physiology*, S.479–493.
- Brindley, G. S., 1972. The variability of the human striate cortex. *Journal of physiology*, 225(2), S.1-3.
- Cameron, E. L., Tai, J. C., Carrasco, M., 2002. Covert attention affects the psychometric function of contrast sensitivity. *Vision research*, 42, S. 949-967.
- Castro, D.P. & Melo, S., 2008. Learning effect of standard automated perimetry in healthy subjects. , *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*(71).
- Chaieb, L., Antal, A. & Paulus, W., 2008. Gender-specific modulation of short-term neuroplasticity in the visual cortex induced by transcranial direct current stimulation. *Visual neuroscience*, 25(01), S.77–81.
- Chauhan, B.C. u. a., 1993. Characteristics of frequency-of-seeing curves in normal subjects, patients with suspected glaucoma, and patients with glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*, 34(13), S.3534.
- Cooke, S.F. & Bliss, T.V.P., 2006. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129(7), S.1659 –1673.
- Cowey, A. & Rolls, E.T., 1974. Human cortical magnification factor and its relation to visual acuity. *Experimental Brain Research*, 21(5), S.447–454.
- Creutzfeldt, O.D., Fromm, G.H. & Kapp, H., 1962. Influence of transcortical dc currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*, 5(6), S.436–452.
- Cutzu, F. & Tsotsos, J.K., 2003. The selective tuning model of attention: psychophysical evidence for a suppressive annulus around an attended item. *Vision Research*, 43(2), S.205–219.
- Dargie, R., A., Olma, M., C., Brandt, S., A., 2012. Serial transcranial direct current stimulation in the treatment of homonymous visual field defects: A double-blind placebo-controlled study. 56. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung.

Datta, A., Bikson, M. & Fregni, F., 2010. Transcranial direct current stimulation in patients with skull defects and skull plates: High-resolution computational FEM study of factors altering cortical current flow. *NeuroImage*, 52(4), S.1268–1278.

Dean, A.F., 1981. The relationship between response amplitude and contrast for cat striate cortical neurones. *The Journal of Physiology*, 318(1), S.413–427.

Dockery, C.A. u. a., 2009. Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 29(22), S.7271.

Dundas, J., Thickbroom, G. & Mastaglia, F., 2007. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clinical neurophysiology*, 118(5), S.1166–1170.

Dymond, 1975. Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biological Psychiatry*, 10(1), S. 101.104.

Fahle, M., 2004. Perceptual learning: a case for early selection. *J Vision* 4(10):879–890.

Faria, P., Hallett, M. & Miranda, P.C., 2011. A finite element analysis of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density in tDCS. *Journal of Neural Engineering*, 8, S.066017.

Gardiner, S.K., Demirel, S. & Johnson, C.A., 2008. Is There Evidence for Continued Learning Over Multiple Years in Perimetry? *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 85(11), S.1043.

Gartside, I.B., 1968. Mechanisms of Sustained Increases of Firing Rate of Neurones in the Rat Cerebral Cortex after Polarization: Role of Protein Synthesis. *Nature*, 220(5165), S.383–384.

Hattori, Y., Moriwaki, A. & Hori, Y., 1990. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neuroscience Letters*, 116(3), S.320–324.

Heijl, Anders, 1977. Time changes of contrast thresholds during automatic perimetry. *Acta Ophthalmol*, 55, S. 696–708.

Heijl, Anders, Lindgren, G. & Olsson, Jonny, 1989. The Effect of Perimetric Experience in Normal Subjects. *Archives of Ophthalmology*, 107(1), S.81–86.

Heijl, A. & Bengtsson, B., 1996. The effect of perimetric experience in patients with glaucoma. *Archives of ophthalmology*, 114(1), S.19.

Heijl, Anders, 2002. Essential perimetry: The field analyzer primer.

Hong, S., 2007. Learning effect of Humphrey Matrix perimetry. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 42(5), S. 707-711.

- Horton, J. C., Hoyt, W. F., 1991. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Archives of ophthalmology*, 109(6), S. 816-824.
- Hubel, D.H. & Wiesel, T.N., 1959. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *The Journal of Physiology*, 148(3), S.574.
- Hudson, C., Wild, J.M., O'Neill, E.C., 1994. Fatigue Effects During a Single Session of Automated Static Threshold Perimetry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 35(1), S. 268-280.
- Islam, N., Moriwaki, A., u. a., 1995. c-Fos Expression Mediated by N-Methyl--aspartate Receptors Following Anodal Polarization in the Rat Brain. *Experimental Neurology*, 133(1), S.25–31.
- Islam, N., Aftabuddin, M., u. a., 1995. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Research*, 684(2), S.206–208.
- Ito, M., Gilbert, C. D., 1999. Attention modulates contextual influences in the primary visual cortex of alert monkeys. *Neuron*, 22, S. 593-604.
- Kalu, U., G., Sexton, C., E., Loo, C., K., Ebmeier, K., P., 2012. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 12:1-10.
- Kandel, E., Schwartz, J. & Jessell, T., 2000. *Principles of Neural Science*.
- Kuo, M.F., Paulus, W. & Nitsche, M.A., 2008. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cerebral Cortex*, 18(3), S.648–651.
- Lang, N. u. a., 2007. Bidirectional modulation of primary visual cortex excitability: a combined tDCS and rTMS study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 48(12), S.5782.
- Liebetanz, D. u. a., 2009. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology*, 120(6), S.1161–1167.
- Malenka, R.C. & Bear, M.F., 2004. Ltp and ltd:: An embarrassment of riches. *Neuron*, 44(1), S.5–21.
- McCreery, D., 1990. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 37(10), S.996-1001.
- MI Sereno, AM Dale, JB Reppas, KK Kwong, JW Belliveau, TJ Brady, BR Rosen, and RBH Tootell, 1995. Borders of multiple visual areas in himans revealed by functional MRI. *Science*, 268, S.889–893.

- Miranda, Pedro Cavaleiro, Lomarev, M. & Hallett, Mark, 2006. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical neurophysiology*, 117(7), S.1623–1629.
- Monte-Silva, K., Liebetanz, D., Paulus, W., Nitsche, M., A., 2010. Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. *Journal of physiology*, 588(18), S.3415-3424.
- Nitsche, M. A. & Paulus, W., 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), S.633 –639.
- Nitsche, M. A. u. a., 2002. Modulation kortikaler Erregbarkeit beim Menschen durch transkranielle Gleichstromstimulation. *Der Nervenarzt*, 73(4), S.332–335.
- Nitsche, M. A. u. a., 2003a. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(11), S.2220–2222.
- Nitsche, M. A. u. a., 2003b. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*, 553(1), S.293–301.
- Nitsche, M. A, Nitsche, M.S., u. a., 2003c. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 114(4), S.600–604.
- Nitsche, M. A. u. a., 2004. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(10), S.2419–2423.
- Nitsche, M. A. u. a., 2007. Shaping the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of the Human Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 97(4), S.3109 –3117.
- Olma, M. C., Kraft, A., Roehmel, J., Irlbacher, K., Brandt, S. A., 2011. Excitability changes in the visual cortex quantified with signal detection analysis. *Restorative neurology and neuroscience*, 29(6):453-61.
- Plow, E. B., Obretenova, S. N., Fregni, F., Pascual-Leone, A., Merabet, L. B., 2012. Comparison of visual field training for hemianopia with active versus sham transcranial direct current stimulation. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, ahead of print.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., Paulus, W., 2007. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain research bulletin*, 72(4-6), S.208-214.
- Purpura, D.P. & McMurtry, J.G., 1965. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 28(1), S.166.

- Quartarone, A. u. a., 2005. Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain*, 128(8), S.1943.
- Ress, D. & Heeger, D.J., 2003. Neuronal correlates of perception in early visual cortex. *Nat Neurosci*, 6(4), S.414–420.
- Rush, S. & Driscoll, D.A., November. Current Distribution in the Brain From Surface Electrodes. *Anesthesia & Analgesia*, 47(6), S.717 –723.
- Sadleir, R.J. u. a., 2010. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in a realistic head model. *Neuroimage*, 51(4), S.1310–1318.
- Schweid, L., Rushmore, R. & Valero-Cabré, A., 2008. Cathodal transcranial direct current stimulation on posterior parietal cortex disrupts visuo-spatial processing in the contralateral visual field. *Experimental Brain Research*, 186(3), S.409–417.
- Stagg, C.J. & Nitsche, M. A., 2011. Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), S.37–53.
- Stensaas, S., Eddington, D., Dobelle, W., 1974. The topography and variability of the primary visual cortex in man. *Journal of Neurosurgery*, 40(6), S.747-755.
- Terzuolo, C. & Bullock, T., 1956. Measurement of imposed voltage gradient adequate to modulate neuronal firing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 42(9), S.687–693.
- Tootell, R.B.H. u. a., 1998. The representation of the ipsilateral visual field in human cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(3), S.818 –824.
- Vandermeeren, Y., Jamart, J. & Ossemann, M., 2010. Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC neuroscience*, 11(1), S.38.
- Walsh, T.J., 2011. *Visual Fields: Examination and Interpretation*.
- Wandell, B. A., Winawer J., 2011. Imaging retinotopic maps in the human brain. *Vision research*, 51(7), S. 718-737.
- Wandell, B. A., Dumoulin, S.O. & Brewer, A.A., 2007. Visual Field Maps in Human Cortex. *Neuron*, 56(2), S.366–383.
- Ward, R. & Weiskrantz, L., 1969. Impaired discrimination following polarisation of the striate cortex. *Experimental Brain Research*, 9(4), S.346–356.
- Wild, J.M., Moss, I.D., 1996, Baseline alterations in blue-on-yellow normal perimetric sensitivity. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*, Volume 234, Number 3, 141-149.

## 8 Anhang

### 8.1 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Jasper Röhmel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Der Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation des visuellen Kortex auf die Kontrastwahrnehmung in der Schwellenwertperimetrie“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Anteilerklärung an Publikationen:

An den im Vorwort dieser Dissertation gelisteten Publikationen bzw. Posterbeiträgen habe ich am Studieninhalt, Studienaufbau, Methoden, Durchführung, Auswertung, Layout und Ausarbeitung wesentlich mitgewirkt.

## **8.2 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

### **8.3 Danksagung**

Hiermit möchte ich meiner Familie für ihre immer währende Unterstützung in meinen verschiedenen Lebensbereichen danken. Sie ermöglichte mir meinen schulischen, universitären und jetzt auch beruflichen Werdegang. Besonders hervorzuheben ist meine Schwester Justine Röhmel, die mir wertvolle Ratschläge für das Anfertigen meiner Dissertationsschrift gab.

Weiterhin gilt mein Dank der Vision & Motor Group von Prof. Dr. Stephan Brandt an dem Institut für Neurologie der Charité Berlin, Campus Mitte. Hier erhielt ich das Rüstzeug für wissenschaftliches Arbeiten, welches die vorliegende Dissertation erst möglich machte. Besonders hervorzuheben ist mein Doktorvater Prof. Dr. Stephan Brandt sowie Dr. Antje Kraft und Dr. Manuel Olma. Sie haben mich während meiner Mitarbeit in der Arbeitsgruppe immer freundlich empfangen und mir oft ihre Zeit für verschiedenste Fragestellungen geopfert – und dies auch, nachdem mich mein beruflicher Werdegang in eine andere Fachrichtung verschlagen hat.