

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Modulation exekutiver Funktionen durch transkranielle Gleich-
stromstimulation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maral Abbarin
aus Hannover

Datum der Promotion: 06.09.2019

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Strobach, T., Antonenko, D., Abbarin, M., Escher, M., Flöel, A., & Schubert, T. (2018). Modulation of dual-task control with right prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Experimental Brain Research*, 236(1), 227–241. doi: 10.1007/s00221-017-5121-2

Eine detaillierte Beschreibung des Beitrags der Autorin an der erfolgten Publikation sind der Anteilserklärung zu entnehmen (siehe S. 84).

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | iii |
| Abkürzungsverzeichnis..... | vi |
| Tabellenverzeichnis..... | viii |
| Abbildungsverzeichnis..... | viii |
| Zusammenfassung | ix |
| Abstract | xi |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Einführung in die Thematik | 1 |
| 1.2 Exekutive Funktionen..... | 2 |
| 1.3 Doppelaufgabenparadigma..... | 4 |
| 1.4 Anatomische Grundlagen | 7 |
| 1.5 Kognitive Kontrolle im Doppelaufgabenparadigma..... | 9 |
| 1.6 Transkranielle Gleichstromstimulation..... | 14 |
| 1.6.1 Wirkmechanismus..... | 15 |
| 1.6.2 Technische Grundlagen und Stimulationsparameter..... | 19 |
| 1.6.3 Sicherheit | 20 |
| 1.7 TDCS in Doppelaufgaben | 21 |
| 1.8 Hinführung zur Fragestellung..... | 23 |
| 2 Material und Methoden | 25 |
| 2.1 Rekrutierung und Charakteristika der Stichprobe | 25 |
| 2.2 Technische Materialien | 26 |
| 2.3 Studiendesign..... | 26 |
| 2.4 Studienablauf..... | 27 |
| 2.5 Neuropsychologische Testbatterie | 28 |
| 2.5.1 Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2 Test)..... | 28 |
| 2.5.2 Wortschatztest (WST)..... | 28 |
| 2.5.3 Edinburgh Handedness Inventory/ Händigkeitstest..... | 29 |
| 2.6 Doppelaufgabenparadigma | 29 |
| 2.6.1 Auditorische Einzelaufgabe | 29 |
| 2.6.2 Visuelle Einzelaufgabe | 29 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.6.3 | <i>Doppelaufgaben</i> | 30 |
| 2.6.4 | <i>Aufbau und Anordnung der Blöcke</i> | 30 |
| 2.7 | Elektrodenpositionierung und tDCS Prozedur | 31 |
| 2.8 | Auswertung..... | 33 |
| 2.8.1 | <i>Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)</i> | 33 |
| 2.8.2 | <i>Wortschatztest (WST)</i> | 33 |
| 2.8.3 | <i>Händigkeit</i> | 33 |
| 2.8.4 | <i>tDCS Nebenwirkungen</i> | 33 |
| 2.8.5 | <i>Verblindung</i> | 34 |
| 2.8.6 | <i>Doppelaufgabenexperiment: Übungsphase (Prästimulationsanalysen)</i> | 34 |
| 2.8.7 | <i>Doppelaufgabenexperiment: Experimentalphase</i> | 34 |
| 2.8.8 | <i>Regressionsanalysen</i> | 35 |
| 3 | Ergebnisse | 36 |
| 3.1 | Verblindung | 36 |
| 3.2 | Neuropsychologische Tests..... | 36 |
| 3.2.1 | <i>Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)</i> | 36 |
| 3.2.2 | <i>Wortschatztest (WST)</i> | 36 |
| 3.3 | Doppelaufgabenexperiment | 37 |
| 3.3.1 | <i>Prästimulationsanalysen (Übungsphase)</i> | 37 |
| 3.3.2 | <i>Experimentalphase (random order Blöcke)</i> | 40 |
| 3.3.3 | <i>Regressionsanalysen</i> | 45 |
| 3.4 | TDCS Nebenwirkungen..... | 47 |
| 4 | Diskussion | 48 |
| 4.1 | Zentrale Ergebnisse | 48 |
| 4.2 | Diskussion der Ergebnisse | 49 |
| 4.2.1 | <i>Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlage</i> | 49 |
| 4.2.2 | <i>Unterschiedliche Effekte links- und rechtshemisphärischer Stimulation</i> | 51 |
| 4.2.3 | <i>Exklusive tDCS Effekte unter der same order Bedingung</i> | 52 |
| 4.2.4 | <i>Abhängigkeit der tDCS Effekte vom Schwierigkeitslevel der Aufgabe</i> | 54 |
| 4.3 | Methodische Diskussion..... | 57 |
| 4.3.1 | <i>Einflussfaktoren auf tDCS Effekte</i> | 57 |
| 4.4 | Limitationen der Studie | 63 |
| 4.4.1 | <i>Kontrolle der Einflussfaktoren</i> | 63 |
| 4.4.2 | <i>Bestimmung des Zielareals und Fokalität</i> | 64 |
| 4.4.3 | <i>Neurophysiologische Korrelate</i> | 65 |

| | |
|---|-----------|
| 4.4.4 Aufgabenparadigma und Studiendesign..... | 65 |
| 4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick..... | 66 |
| 5 Literatur | 69 |
| Eidesstattliche Versicherung | 83 |
| Anteilerklärung an erfolgter Publikation | 84 |
| Lebenslauf | 85 |
| Publikationsliste..... | 87 |
| Danksagung | 88 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------------------|---|
| ADHS | Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung |
| ANOVA | <i>engl. analysis of variance</i> |
| atDCS | anodale tDCS |
| BDNF | <i>engl. Brain-derived neurotrophic factor</i> |
| cAMP | cyklisches Adenosinmonophosphat |
| cm ² | Quadratcentimeter |
| COMT | Catechol-O-Methyltransferase |
| ctDCS | kathodale tDCS |
| <i>different order</i> | wechselnde Reihenfolge |
| <i>divided attention</i> | geteilte Aufmerksamkeit |
| <i>df</i> | <i>engl. number of degrees of freedom</i> , Statistik |
| dIPFC | <i>engl. dorsolateral prefrontal cortex</i> |
| EEG | Elektroenzephalographie |
| et al. | <i>lat.</i> und andere |
| <i>F</i> | F-Wert, Statistik |
| <i>fixed order</i> | feste Reihenfolge |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| fNIRS | funktionelle Nahinfrarotspektroskopie |
| IFJ | <i>engl. inferior frontal junction</i> |
| IFS | <i>engl. inferior frontal sulcus</i> |
| GABA | <i>engl. γ-Aminobutyric acid</i> |
| LTD | <i>engl. long-term depression</i> |
| LTP | <i>engl. long-term potentiation</i> |
| mA | Milliampere |
| MEP | motorisch evozierte Potentiale |
| Met | Methionin, essentielle Aminosäure |
| MFG | <i>engl. middle frontal gyrus</i> |
| MRS | Magnetresonanzspektroskopie |
| ms | Millisekunden |
| η^2 | partielltes Eta-Quadrat, Statistik |
| n | Stichprobenumfang |

| | |
|-------------------------------|---|
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| NSE | neuronenspezifische Enolase |
| p | <i>engl.: probability</i> , Signifikanzwert, Statistik |
| PRP | <i>engl. Psychological Refractory Period</i> |
| R^2 | Bestimmtheitsmaß, Statistik |
| r | Korrelationskoeffizient nach Pearson, Statistik |
| <i>random order</i> | zufällige Reihenfolge |
| RT | <i>engl. reaction time</i> |
| <i>same order</i> | gleichbleibende Reihenfolge |
| <i>sham</i> tDCS | Placebostimulation |
| SD | <i>engl. standard deviation</i> , Standardabweichung, Statistik |
| SOA | <i>engl. stimulus onset asynchrony</i> |
| SPSS | <i>engl. Statistical Package for Social Sciences</i> |
| SSRI | Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer |
| <i>task order control</i> | Kontrolle der Aufgabenreihenfolge |
| <i>task order preparation</i> | Vorbereitung der Aufgabenreihenfolge |
| <i>task set maintenance</i> | Aufrechterhaltung von Task Sets |
| t -Wert | T-Wert, Statistik |
| tDCS | <i>engl. transcranial direct current stimulation</i> |
| tFUS | <i>engl. transcranial focused ultrasound stimulation</i> |
| TMS | <i>engl. transcranial magnetic stimulation</i> |
| Val | Valin, essentielle Aminosäure |
| WCST | <i>engl. Wisconsin Card Sorting Test</i> |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Tabelle 1: Ablauf der Untersuchungssitzungen</i> | 27 |
| <i>Tabelle 2: Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)</i> | 36 |
| <i>Tabelle 3: Wortschatztest (WST)</i> | 37 |
| <i>Tabelle 4: Ergebnisse der Prästimulationsanalysen</i> | 39 |
| <i>Tabelle 5: TDCS-Nebenwirkungen</i> | 47 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| <i>Abbildung 1: Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley und Hitch (1974)</i> | 3 |
| <i>Abbildung 2: Doppelaufgabe vom PRP-Typ mit kurzem und langem SOA</i> | 6 |
| <i>Abbildung 3: Interferenzverarbeitung am Flaschenhals</i> | 6 |
| <i>Abbildung 4: Anatomische Lokalisation der IFJ</i> | 9 |
| <i>Abbildung 5: fixed order und random order Blöcke</i> | 10 |
| <i>Abbildung 6: same order und different order Durchgänge</i> | 11 |
| <i>Abbildung 7: same vs. different order Durchgänge: präfrontale Aktivierungsmuster im fMRT</i> | 13 |
| <i>Abbildung 8: Aufgabenblöcke in Übungs- und Experimentalphase</i> | 31 |
| <i>Abbildung 9: Elektrodenpositionierung (tDCS)</i> | 32 |
| <i>Abbildung 10: Versuchsbedingungen der Experimentalphase</i> | 35 |
| <i>Abbildung 11: Reaktionszeiten der 1. Aufgabe (Experimentalphase)</i> | 41 |
| <i>Abbildung 12: Reaktionszeiten der 2. Aufgabe (Experimentalphase)</i> | 41 |
| <i>Abbildung 13: Fehlerraten der 1. Aufgabe (Experimentalphase)</i> | 43 |
| <i>Abbildung 14: Fehlerraten der 2. Aufgabe (Experimentalphase)</i> | 43 |
| <i>Abbildung 15: Fehlerraten der 1. Aufgabe (same order/200ms): sham vs. atDCS</i> | 44 |
| <i>Abbildung 16: Fehlerraten der 2. Aufgabe (same order/200ms): sham vs. atDCS</i> | 45 |
| <i>Abbildung 17: Regressionsanalysen (Fehlerraten der 1. Aufgabe)</i> | 46 |
| <i>Abbildung 18: Regressionsanalysen (Fehlerraten der 2. Aufgabe)</i> | 46 |

Zusammenfassung

Hintergrund Versuchen wir zwei Reize gleichzeitig zu verarbeiten und auf sie zu reagieren, sind wir in der Regel langsamer in unseren Reaktionen und machen mehr Fehler. Im experimentellen Rahmen wird ein solcher Zusammenhang mit dem Doppelaufgabenparadigma untersucht. Bei der Bewältigung dieser Doppelaufgaben spielen exekutive Funktionen eine Rolle und sind in bildgebenden Studien mit einer Aktivierung im inferioren frontalen Kreuzungsareal (*engl. inferior frontal junction, IFJ*) im Bereich des lateralen präfrontalen Cortex assoziiert. Dabei zeigten sich unterschiedliche Aktivierungsmuster zwischen linker und rechter Hemisphäre. Durch ein nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren, der sog. transkraniellen Gleichstromstimulation (*engl. transcranial direct current stimulation, tDCS*), lassen sich neuronale Aktivitäten stimulierter Areale modulieren und entsprechende Verhaltenseffekte messen. Hierüber lassen sich kausale Zusammenhänge zwischen Hirnarealen und kognitiven Funktionen aufstellen. Vorangegangene Arbeiten zeigten, dass die Applikation von tDCS über der linken IFJ Leistungen in Doppelaufgaben verbessert. Erstmals untersuchten wir in der vorliegenden Studie die Rolle der rechten IFJ in der Bewältigung von Doppelaufgaben.

Methoden In einer placebokontrollierten Studie an 30 jungen, gesunden Probanden untersuchten wir den Effekt von tDCS über der rechten IFJ in gemixten Doppelaufgaben. Die Doppelaufgaben waren kombinierte Wahlreaktionsaufgaben mit je einem visuellen und einem auditorischen Reiz, welche in ihrer Reihenfolge und ihrem Zeitabstand (200ms/400ms) variierten. Während der Aufgabendurchführung applizierten wir in zwei getrennten Sitzungen jeweils anodale tDCS (1mA, 20min) bzw. Placebostimulation (1mA, 30s) über der rechten IFJ. Reaktionszeiten und Fehlerraten wurden mittels mehrfaktorieller Varianzanalysen mit Messwiederholungen evaluiert.

Ergebnisse Unter dem Einfluss anodaler tDCS zeigten sich im Vergleich zur Placebostimulation signifikant niedrigere Fehlerraten in gemixten Doppelaufgaben ($p < .05$). Die Effekte traten jedoch nur unter Bedingungen gleichbleibender Reizreihenfolge und kurzen zeitlichen Reizabständen auf. Ein Stimulationseffekt auf die Reaktionszeiten war nicht festzustellen. Der leistungssteigernde Effekt auf die Fehlerraten war umso größer, je schlechter die Ausgangsperformanz vor Stimulationsbeginn war ($p < .01$).

Schlussfolgerung Die signifikant niedrigere Fehlerrate unter dem Einfluss anodaler tDCS über der rechten IFJ deutet auf einen kausalen Zusammenhang dieses Hirnareals und exekutiven Funktionen in Doppelaufgaben hin. Dass die Probanden mit der schlechtesten Ausgangsperformanz am meisten von der Stimulation profitierten, ist vereinbar mit der in vielen Studien bestätigten Annahme, dass tDCS Effekte positiv mit dem Schwierigkeitslevel der Aufgabe korrelieren. Die Leistungsverbesserung könnte durch gesteigerte Koordinations- oder Arbeitsgedächtnisprozesse bedingt sein. Welche kognitiven Prozesse moduliert wurden, um die beobachteten Verhaltenseffekte hervorzurufen, lässt sich aus dieser Untersuchung nicht schließen. Zukünftige Studien sollten spezifischere Doppelaufgabenparadigmen anwenden, um einzelne kognitive Funktionen gezielter zu untersuchen.

Abstract

Background Processing and reacting to two stimuli simultaneously makes our reactions slower and more prone to errors. In an experimental design this phenomenon is investigated in dual-task paradigms. Executive functions are essential when processing dual tasks. Functional imaging studies show a related activation in the lateral prefrontal cortex, especially of the inferior frontal junction (IFJ), revealing different activation patterns between the left and right hemisphere. Transcranial direct current stimulation (tDCS), a non-invasive brain stimulation technique, modulates neuronal activities of stimulated brain areas. The evaluation of tDCS-induced behavioral effects facilitates conclusions about causal relations between stimulated brain areas and cognitive functions. Previous studies have reported that tDCS over the left IFJ improves performance in dual-task situations. In the present study, we investigated the functional role of the right IFJ in dual-task processing for the first time.

Methods In a placebo-controlled trial with 30 young, healthy patients we evaluated the effects of tDCS over the right IFJ in dual tasks with a random task order. The dual tasks were combined choice reaction tasks consisting of a visual and an auditory stimulus, which varied in their task order and time interval (200ms/400ms). In two separate sessions subjects received anodal tDCS (1mA, 20min) in contrast to placebo stimulation (1mA, 30s) during task execution. Reaction times and error rates were evaluated in multifactorial analyses of variance with repeated measurements.

Results Anodal tDCS reduced error rates significantly in random order dual tasks in comparison to placebo stimulation ($p < .05$). However, the effects occurred exclusively in trials with repeated task order and a short time interval (200ms) between stimuli. No effect on reaction times could be observed. The baseline performance correlated with tDCS-induced performance improvement in error rates ($p < .01$).

Conclusions Anodal tDCS over the right IFJ reduced error rates significantly implicating its causal relation to executive functioning in dual-task processing. The fact that the subjects with the worst initial performance benefited most from the stimulation is consistent with the findings of precedent studies that the level of task difficulty correlates with tDCS-induced effects positively. The performance improvement could be due to

coordination or working memory processes. It is not possible to determine exactly which cognitive processes lead to the observed behavioral effects. Future studies should apply more specific dual-task paradigms to investigate separate cognitive functions in a more targeted manner.

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Brodelnde Kochtöpfe im Auge zu behalten und dabei gleichzeitig eine Unterhaltung am Telefon zu führen- diese so wie unzählige andere Situationen, in denen wir unsere Aufmerksamkeit auf mehrere Dinge gleichzeitig richten und auf diese möglichst korrekt reagieren müssen, stellen uns vor die Herausforderung des sogenannten Multitaskings. Dem einen liegt die Bewältigung solcher Situationen vielleicht mehr als dem anderen. Doch was sind auf neuropsychologischer Ebene Gründe für eine bessere oder schlechtere Bewältigung von Multitasking Situationen? Welche kognitiven Prozesse sind relevant und wie werden sie gesteuert? Welche Hirnfunktionen liegen ihnen zu Grunde und wo sind diese lokalisiert? All diese Fragen sind bereits seit vielen Jahren Gegenstand intensiver Forschung. In der experimentellen Psychologie ist das Doppelaufgabenparadigma ein beliebtes Aufgabenmodell, um die Funktion von Multitasking zu untersuchen. Bei diesem sollen Probanden zwei Reize gleichzeitig wahrnehmen und nach entsprechender Verarbeitung auf sie reagieren. Kognitive Funktionen, die für das Gelingen von Multitasking zuständig sind, fallen in den Bereich der exekutiven Funktionen, die vor allem im Hirnareal des lateralen präfrontalen Cortex (IPFC) lokalisiert sind (Funahashi, 2001; Koechlin & Summerfield, 2007; Logue & Gould, 2014; Yuan & Raz, 2014).

Gegenüber Gesunden zeigte sich bei Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Schizophrenie, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) oder Parkinson die Leistung in exekutiven Funktionen in vergangenen Studien eingeschränkt (Seiferth & Thienel, 2013). Bildgebende Verfahren legten offen, dass diese Einschränkungen insbesondere mit Hypo- bzw. Hyperaktivitäten im IPFC einhergehen (Fitzgerald et al., 2008; Rasser et al., 2005; Wolf et al., 2009). Es stellt sich die Frage, ob eine aktive Manipulation der Aktivitätslevel im Bereich des IPFC diese sogenannten exekutiven Dysfunktionen beeinflussen könnte.

Die transkranielle Gleichstromstimulation (*engl. transcranial direct current stimulation, tDCS*), die mittels oberflächlicher Gleichstromapplikation Aktivitätslevel darunter liegender Neurone manipulieren kann, bietet eine solche Möglichkeit (Nitsche et al., 2008).

Dabei bleibt die genaue Lokalisation der einzelnen exekutiven Funktionen, bspw. auch derer, die in Doppelaufgaben involviert sind, noch weitestgehend unklar. Doch liefern bildgebende Studien Evidenz dafür, dass der dorsolaterale präfrontale Cortex (engl. *dorsolateral prefrontal cortex*, dlPFC) in für Doppelaufgaben relevante exekutive Funktionen involviert ist (D'Esposito et al., 1995; Herath, 2001; Koechlin & Summerfield, 2007). Wir untersuchen in unserer Studie, ob durch tDCS über dem rechten dlPFC die exekutiven Funktionen im Rahmen von Doppelaufgaben bei 30 gesunden, jungen Probanden verbessert werden können.

1.2 Exekutive Funktionen

Es gibt verschiedene Definitionen des Begriffs exekutive Funktionen. Im Allgemeinen beschreibt er kognitive Prozesse, „die durch die Kontrolle, Steuerung und Koordination verschiedener Subprozesse das Erreichen eines übergeordneten Ziels ermöglichen“ (Seiferth & Thienel, 2013, S.360). Zu den beteiligten Prozessen gehören u.a. Inhibition, Planung, Entscheidung, kognitive Flexibilität und Handlungsüberwachung. Basierend auf Studien, in welchen Patienten mit frontaler Hirnschädigung Einbußen in diesen Funktionen zeigten, wurden sie im IPFC lokalisiert (Godefroy, Cabaret, Petit-Chenal, Pruvo, & Rousseaux, 1999; Stuss & Alexander, 2000). Bei diesen Patienten traten schwere Defizite in der Bewältigung von Alltagssituationen auf. Sie schnitten jedoch auch im experimentellen Rahmen schlechter ab als die gesunde Vergleichsgruppe. Hierbei handelte es sich um Paradigmen, die hohe Ansprüche an kognitive Funktionen stellten, wie z.B. der Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Grant & Berg, 1948). Bei diesem werden nach bestimmten Regeln Karten sortiert, wobei sich die Sortierungsregeln in unregelmäßigen Abständen ändern. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Frontalhirnschäden sich nicht an die neu geänderte Regel anpassen konnten und stattdessen an der zuletzt bestehenden Regel festhielten (Milner, 1963). Weitere Studien wiesen ein vermindertes Entscheidungs-, Urteils- und Planungsvermögen bei Patienten mit frontaler Hirnschädigung nach (Funahashi, 2001).

Zwei größere Theorien zur Organisation der exekutiven Funktionen existieren: das *unity* und das *diversity* Modell. Ersteres besagt, dass es keine Trennung einzelner exekutiver Funktionen gibt, sondern alle abhängig von einem gemeinsamen Kontrollzentrum funktionieren. Mit ihrem Arbeitsgedächtnismodell lieferten die britischen Psychologen Baddeley und Hitch (1974) ein grundlegendes Modell für diese Vorstellung (s. Abbildung 1).

Sie gehen von einer zentralen Exekutive aus, die dem visuell-räumlichen und phonologischen Arbeitsspeicher übergeordnet ist. Sie kontrolliert die Arbeitsspeicher, indem sie Aufmerksamkeit fokussiert, sie von einem System zum anderen verlagert (*task switching*), bei gleichzeitiger Ausführung von Aufgaben Aufmerksamkeitsverteilung koordiniert (*dual tasking*) und Inhalte von Arbeits- und Langzeitgedächtnis verknüpft (Drechsler, 2007). Später wurde das Modell durch einen sog. episodischen Puffer ergänzt, der sowohl phonologische wie auch visuell-räumliche Informationen in Form von Episoden zusammenfügen und abspeichern kann (Baddeley, 2000).

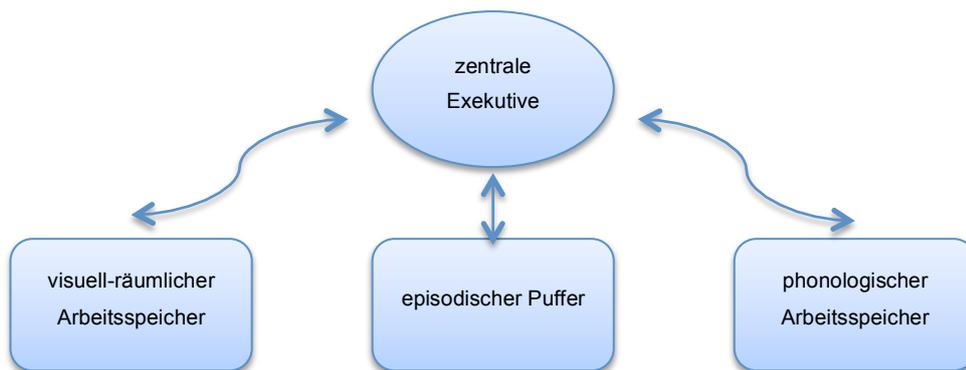


Abbildung 1: Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley und Hitch 1974.

Auch Norman und Shallice (1986) gingen von einer einheitlichen und hierarchischen Struktur der exekutiven Funktionen aus (*unity Modell*). Während das hierarchisch untergeordnete *contention scheduling* (CS) für das Abspielen der automatisierten Handlungsabläufe bei bestimmten Reizen zuständig ist, greift die zentrale Schaltstelle, das *Supervisory Attentional-System* (SAS) ein, wenn eine neue oder komplexere Situation auftritt und von diesen automatisierten Abläufen abgewichen werden muss. Die Lokalisation des SAS ordneten Norman und Shallice auch dem PFC zu. Das *diversity Modell* besagt hingegen, dass es eine Unabhängigkeit zwischen den einzelnen exekutiven Funktionen gibt und diese eigenständig funktionieren. Dafür sprechen Studien, die Leistungen von Patienten mit Frontalhirnschädigung in verschiedenen Tests bewerteten, welche jeweils unterschiedliche exekutive Funktionen untersuchen. Es zeigte sich, dass die Patienten in einigen Tests verminderte Leistungen erbrachten, während sie in anderen Tests normal oder gut abschnitten (Godefroy et al., 1999; Parkin, 1998).

Um ein wenig Klarheit in die Diskussion der *unity* vs. *diversity* Theorien zu bringen, untersuchten Miyake und Kollegen (2000) die am häufigsten postulierten und grundlegendsten exekutiven Funktionen: *shifting*, *inhibition* und *updating*. Das *shifting* be-

schreibt das flexible Wechseln zwischen Aufgaben oder Gedankensträngen. Beliebte Aufgabenmodelle zur Untersuchung dieser exekutiven Funktion sind das Aufgabenwechselparadigma und das Doppelaufgabenparadigma. *Inhibition* bezeichnet das Stoppen oder Unterdrücken unangebrachter Antworten. Das *updating* meint das konstante Überwachen, schnelle Hinzufügen oder Löschen von Arbeitsgedächtnisinhalten. Die Autoren fanden heraus, dass die oben genannten Teilbereiche der exekutiven Funktionen zwar statistisch moderat miteinander zusammenhängen jedoch faktorenanalytisch klar voneinander abzugrenzen sind. Niendam et al. (2012) führten eine quantitative Meta-Analyse von 193 funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Studien mit insgesamt 2832 gesunden Patienten verschiedener Altersklassen durch. In diesen wurden die Aktivierungsmuster während der Ausführung einiger exekutiver Funktionen wie der kognitiven Flexibilität, Inhibition, Arbeitsgedächtnis, Vigilanz, Initiierung und Planung anhand von für diese exekutiven Funktionen jeweils spezifischen Tests untersucht. Ziel war es herauszufinden, ob es allen exekutiven Funktionen übergeordnete und gemeinsam aktivierte Areale gibt, die als übergeordnetes kognitives Kontrollnetzwerk im Sinne der *unity* Perspektive funktionieren. Es konnte sowohl eine für die jeweilige exekutive Funktion domänenspezifische neuronale Aktivierung (*diversity*) als auch eine allen exekutiven Funktionen gemeinsame Aktivierung von Arealen im präfrontalen sowie dem parietalen Cortex (nämlich des DIPFC, frontopolen Cortex, orbitofrontalen Cortex, mittleren cingulären Cortex) festgestellt werden. Es konnten demnach Hinweise sowohl für die *unity* wie auch die *diversity* Perspektive geliefert werden.

Weiterhin besteht keine Klarheit bzgl. der Theorien zu den exekutiven Funktionen, jedoch können wir aktuell von miteinander korrelierenden, aber trennbaren exekutiven Funktionen ausgehen (Friedman et al., 2008).

1.3 Doppelaufgabenparadigma

Dass die gleichzeitige Bewältigung mehrerer Aufgaben schwieriger ist als die Bewältigung einzelner Aufgaben nacheinander, ist auch im experimentellen Rahmen nachgewiesen worden (Pashler, 1994; Telford, 1931; Welford, 1952). Im sogenannten Doppelaufgabenparadigma reagieren Probanden auf zwei nahezu simultan präsentierte Reize und sind demnach mit der Verarbeitung zweier Aufgabenstränge gleichzeitig konfrontiert. Beim Einzelaufgabenparadigma sind die Probanden hingegen mit einem einzelnen

Reiz konfrontiert, auf den sie reagieren müssen, bevor ein neuer Reiz präsentiert wird. Probanden zeigen in der Doppelaufgabenbedingung eine schlechtere Performanz als in der Einzelaufgabenbedingung, insbesondere bei der in der Doppelaufgabe als zweites durchgeführten Aufgabe. Dies bedeutet konkret längere Reaktionszeiten und höhere Fehlerraten und wird unter dem Begriff der Doppelaufgabenkosten zusammengefasst. Ein Modell, was gerne zur Erklärung dieser Einbußen in der Performanz genutzt wird, ist das Flaschenhalsmodell. Dieses geht von einer dreistufigen Verarbeitung von Reizen aus: der Reizwahrnehmung, der Reaktionsauswahl und der Reaktionsausführung (*Perception, Response Selection, Response Execution*). Hierbei geht man davon aus, dass es begrenzte Kapazitäten bei der Verarbeitung von nahezu simultan auftretenden Reizen gibt. Nach dem zentralen Flaschenhalsmodell von Welford (1952) sind diese vor allem auf dem Level der Reaktionsauswahl begrenzt, d.h. die Wahrnehmung wie auch die motorische Antwort auf zwei oder mehrere Reize kann parallel stattfinden, die Reaktionsauswahl jedoch nicht. Welford lokalisiert den Flaschenhals somit in der zentralen Stufe der Reaktionsauswahl. Das Modell beschreibt demnach die gleichzeitige Wahrnehmung zweier Reize, die jedoch nicht simultan verarbeitet werden können. Während also die Verarbeitung des ersten Reizes stattfindet, ist die Verarbeitung des zweiten Reizes pausiert und setzt sich erst fort, wenn das Stadium der Reaktionsauswahl des ersten Reizes abgelaufen ist (s. Abbildung 2). Durch diese Verzögerung in der Aufgabenprozessierung kommt es zu schlechterer Performanz in der Reaktion auf den zweiten Reiz. Hierbei ist der zeitliche Abstand zwischen dem Auftreten der beiden Reize ausschlaggebend, die sogenannte SOA (*engl. Stimulus onset asynchrony*). Treten die beiden Reize in größerem zeitlichen Abstand, also längerem SOA, voneinander auf, ist der Konflikt der begrenzten Kapazität bei der Reizverarbeitung geringer und in der Folge kommt es zu weniger Einbußen in der Performanz. Ist der zeitliche Abstand zwischen den Reizen aber gering, ist das Gegenteil der Fall (s. Abbildung 2). Dieses Phänomen wird als sogenannte Psychologische Refraktärzeit bezeichnet (*engl. Psychological Refractory Period, PRP*; Pashler, 1994; Telford, 1931; Welford, 1952). Erst wenn ein solcher Effekt auftritt (längere Reaktionszeit und höhere Fehlerrate), geht man davon aus, dass es bei der Bearbeitung der zwei Reize zu einer Interferenz bei der Reizverarbeitung gekommen ist (Doppelaufgabe vom PRP-Typ).

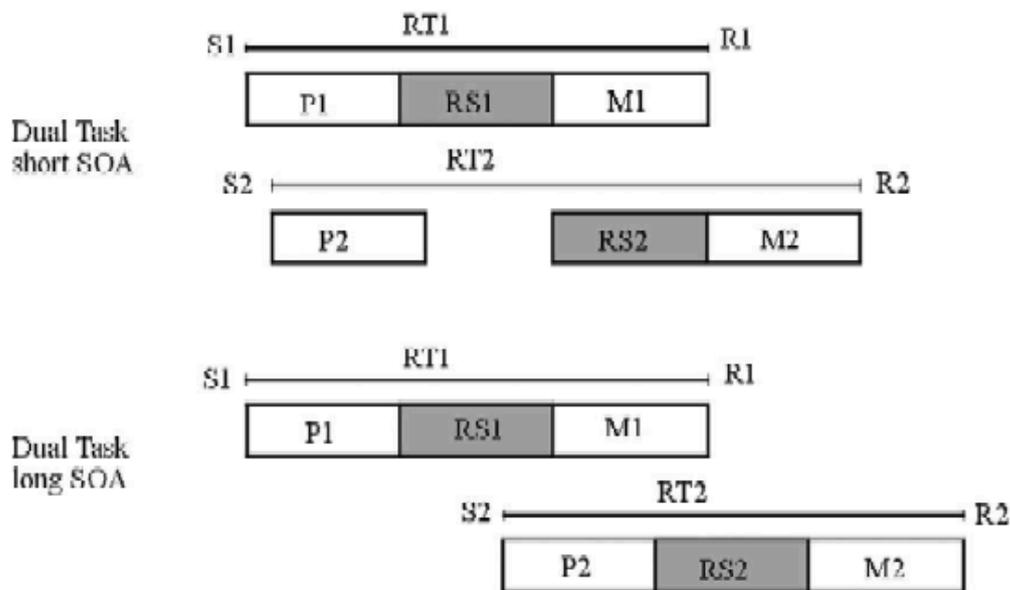


Abbildung 2: Doppelaufgabe mit kurzem und langem SOA. S, Stimulus. R, Reaktion. P, Reizwahrnehmung. RS, Reaktionsauswahl. M, Reaktionsausführung. RT, Reaktionszeit. SOA, Zeitabstand zwischen den Einzelreizen. Die Nummerierungen 1 und 2 ordnen die Phasen der Aufgabenprozessierung jeweils der 1. und 2. Aufgabe zu. Das Stadium der Reaktionsauswahl von Aufgabe 1 und 2 kann nicht parallel stattfinden. Es wird deutlich, dass eine kurze SOA eine längere RT2 bedingt (Schubert & Szameitat, 2003).

Zwei Theorien beschreiben, wie die Lösung dieser Interferenz am Flaschenhals vorstättengeht: Eine Theorie geht von einem passiven Prozess aus, bei dem ausschließlich die Ankunftszeit der Stimuli am Flaschenhals für die Reihenfolge der Reizverarbeitung ausschlaggebend ist, sodass zunächst der erste und anschließend der zweite Reiz verarbeitet wird, ohne dass aktive Entscheidungsprozesse zum Tragen kommen (Pashler, 1994). Die andere Theorie geht davon aus, dass aktive kognitive Prozesse im Sinne exekutiver Funktionen in die Reizverarbeitung am Flaschenhals involviert sind: das Inhibieren der Verarbeitung der zweiten Aufgabe, und das Wiederaufnehmen derselben, nachdem die Verarbeitung der ersten Aufgabe abgeschlossen ist (s. Abbildung 3).

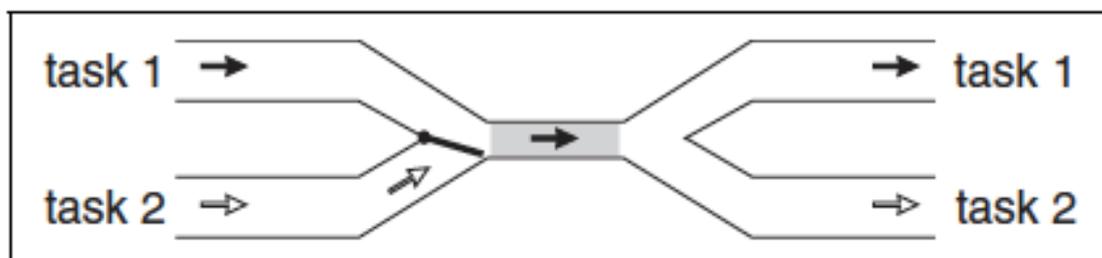


Abbildung 3: Dual Task Situation vom PRP-Typ. Aktive kognitive Prozesse im Sinne exekutiver Funktionen koordinieren am Flaschenhals die Reihenfolge der Aufgabenbearbeitung. Hier wurde die Verarbeitung von Aufgabe 2 angehalten, damit zunächst die Verarbeitung der Aufgabe 1 stattfinden kann (Szameitat et al, 2002).

Für die erste Theorie des sogenannten *passive queuings* lieferte eine bildgebende Studie Evidenz, die trotz Performanzeinbußen bei kurzem SOA in einem Doppelaufgabenparadigma keine Aktivität von für exekutive Funktionen relevanten Arealen feststellen konnte (Jiang, Saxe, & Kanwisher, 2004). Für einen aktiven Prozess sprechen hingegen die Studien, die insbesondere mittels fMRT nachweisen konnten, dass einige Areale nur in der Doppelaufgabenbedingung aktiviert wurden und zwar additiv zu den in Einzelaufgaben aktivierten Arealen (Szameitat, Lepsien, Von Cramon, Sterr, & Schubert, 2006; Szameitat, Schubert, Müller, & Von Cramon, 2002). Weitere Evidenz dafür, dass aktive Kontroll- und Koordinationsprozesse im Sinne exekutiver Funktionen in die Verarbeitung von Doppelaufgaben involviert sind, lieferten Studien, die den Einfluss kognitiven Trainings auf Doppelaufgabenkosten untersuchten. Sie stellten heraus, dass kognitives Training in der Doppelaufgabenbedingung dem alleinigen Üben der jeweiligen Einzelaufgaben überlegen war (Strobach & Schubert, 2017). So zeigten Untersuchungsgruppen, die zuvor die Doppelaufgabenbedingung geübt hatten, gegenüber anderen Untersuchungsgruppen, in denen ausschließlich die Einzelaufgabenbedingung trainiert worden war, im Anschluss an das kognitive Training stärkere Performanzverbesserungen in bereits geübten und zum Teil auch neuen Doppelaufgabenparadigmen (Liepelt, Strobach, Frensch, & Schubert, 2011; Schubert, Liepelt, Kübler, & Strobach, 2017; Strobach, Frensch, Soutschek, & Schubert, 2012; Strobach, Salminen, Karbach, & Schubert, 2014). Die Autoren vermuteten, dass nur durch das Training der Doppelaufgabenbedingung relevante exekutive Funktionen so trainiert wurden, dass die simultane Aufgabenverarbeitung besser koordiniert und optimiert werden konnte.

Somit sprechen sowohl bildgebende Studien als auch Studien zum kognitiven Training in Doppelaufgaben für aktive kognitive Kontrollprozesse, die zur Bewältigung von Doppelaufgaben benötigt werden. In den bildgebenden Studien zeigte sich überwiegend eine Aktivierung im Gebiet des dlPFC, weswegen diesem Areal eine grundlegende Rolle für diese kognitiven Kontrollprozesse zugeschrieben wurde (D'Esposito et al., 1995; Herath, 2001; Schubert & Szameitat, 2003). Zunächst wollen wir einen genaueren Blick auf die anatomischen Verhältnisse dieses Areals werfen.

1.4 Anatomische Grundlagen

Der präfrontale Cortex erreicht im menschlichen Gehirn evolutionär seine größte relative Ausdehnung (Förstl, 2005). Er beschreibt das vorderste Areal des Frontallappens

(rostral des motorischen und prämotorischen Cortex) und ist Teil des Assoziationscortex. Er wird makroskopisch vom Sulcus arcuatus, der Fissura centralis inferior und den Sulcus cinguli begrenzt. Er umfasst nach Brodmann die Areale 8 bis 12, 44 bis 47 und 24 bis 32 (Förstl, 2005). Der PFC, insbesondere der dlPFC, wird hauptsächlich mit der Funktion der kognitiven Kontrolle in Verbindung gebracht: die Koordinierung von sensorischen und motorischen Prozessen zur Verfolgung und Realisierung eines internalen Zieles. So ist es nicht verwunderlich, dass der PFC in seiner übergeordneten Rolle als Kontrollinstanz starke Vernetzungen zu anderen Hirnarealen aufweist. Genauer handelt es sich um eine „Kollektion untereinander vernetzter neokortikaler Areale, die Projektionen zu fast allen kortikalen sensorischen und motorischen, wie auch subkortikalen Strukturen aufweist.“ (Miller & Cohen, 2001, S.168). Bspw. wird der PFC von fast allen sensorischen Assoziationskortexen informiert, ebenso wie vom Hypothalamus, den Raphe-Kernen und dem ventralem Tegmentum. Reziproke, also wechselseitige, Verbindungen bestehen zum Septum, der Amygdala, dem Pons und dem Nucleus caudatus, ebenso ist der PFC mit dem primären motorischen Cortex verbunden (Förstl, 2005). Durch weitere bildgebende Studien hat sich innerhalb des posterioren IPFC ein weiteres Areal als womöglich relevant für die kognitive Kontrolle hervorgetan: das inferiore frontale Kreuzungsareal (*engl. inferior frontal junction, IFJ*), ein Kreuzungsareal zwischen dem Sulcus frontalis inferior (*engl. inferior frontal sulcus, IFS*) und dem Sulcus praecentralis inferior (*engl. inferior precentral sulcus*) im Bereich des posterioren IPFC (s. Abbildung 4; Brass, Derrfuss, Forstmann, & Von Cramon, 2005; Derrfuss, Brass, Neumann, & Von Cramon, 2005; Derrfuss, Brass, & Von Cramon, 2004; Muhle-Karbe et al., 2016). Die IFJ lässt sich auch auf Basis ihrer Zytoarchitektur und Rezeptoreigenschaften gut von umgebenden Arealen abgrenzen. Sie liegt in einer Transitionszone zwischen prämotorischem und präfrontalen Cortex und ist inmitten dreier funktionell neuroanatomischen Domänen lokalisiert: der prämotorischen, der Sprach- und der Arbeitsgedächtnisdomäne. Ihre Rolle könnte somit in der Integration von Informationen aus den genannten Domänen bestehen (Brass et al., 2005; Muhle-Karbe et al., 2016).

Der durch fMRT Studien deutlich gewordene Zusammenhang der Aktivitätssteigerung in Bereichen des dlPFC und des Auftretens von Doppelaufgabenkosten wirft die Frage auf, welche kognitiven Prozesse es im Einzelnen sind, die in der Bewältigung von Doppelaufgaben relevant sind, und wo genau diese jeweils im dlPFC lokalisiert sind.

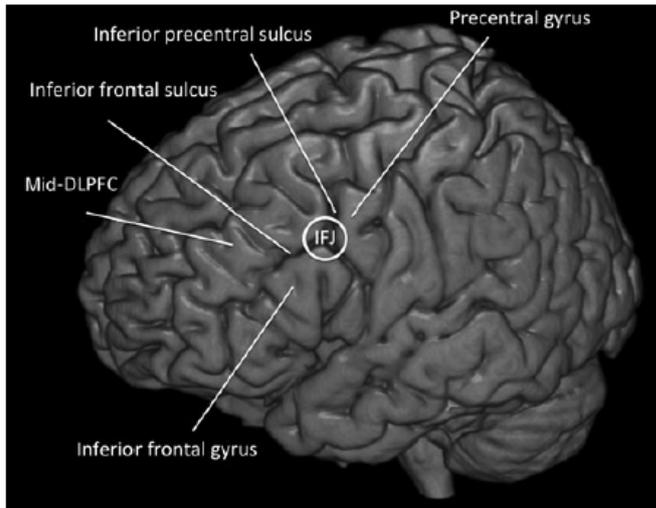


Abbildung 4: Anatomische Lokalisation der IFJ und ihrer angrenzenden Gebiete im IPFC (Muhle-Karbe et al., 2016)

1.5 Kognitive Kontrolle im Doppelaufgabenparadigma

Die erwähnten bildgebenden Studien, die eine Aktivierung des dIPFC mit dem Auftreten von Doppelaufgabenkosten in Zusammenhang brachten, haben insbesondere Veränderungen im fMRT zwischen der Einzelaufgabenbedingung und der Doppelaufgabenbedingung verglichen: Mittels kognitiver Subtraktionsmethode wurden aktivierte Areale in den Einzelaufgabenbedingungen summiert und von den in der Doppelaufgabenbedingung aktivierten Arealen subtrahiert (D'Esposito et al., 1995; Herath, 2001; Schubert & Szameitat, 2003; Stelzel, Kraft, Brandt, & Schubert, 2008; Szameitat et al., 2006; Szameitat et al., 2002). Laut Theorie blieben demnach nur Areale übrig, die in der Doppelaufgabenbedingung relevant sind und kognitive Prozesse widerspiegeln, die zur Lösung der dort auftretenden Interferenzen benötigt werden. Verglichen mit der Einzelaufgabenbedingung sind es jedoch mehrere kognitive Prozesse, die in der Doppelaufgabenbedingung zusätzlich beansprucht werden: Zum einen ist das die Kontrolle der Aufgabenreihenfolge, d.h. die Planung einer angemessenen Sequenz von Aktionen und die gleichzeitige Überwachung ihrer Einhaltung. Zum anderen fallen hierunter auch Arbeitsgedächtnisprozesse, z.B. die Aufrechterhaltung der Task Sets der beiden Aufgaben im Arbeitsgedächtnis, sowie Anforderungen an die geteilte Aufmerksamkeit (Stelzel et al., 2018; Stelzel et al., 2008; Szameitat et al., 2006; Szameitat et al., 2002). Ein Task Set beschreibt dabei die Konfiguration kognitiver Prozesse, die zur Bearbeitung der jeweiligen Aufgabe aktiv aufrecht erhalten werden. Dies umfasst Informationen zu Wahrnehmungs-, Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Motorprozessen, die für die Be-

arbeitung der Aufgabe relevant sind (Sakai, 2008). Somit lässt sich mit der genannten Methode nicht bestimmen, welche kognitiven Prozesse es spezifisch sind, die im dIPFC lokalisiert sind. Eine Methode, um kognitive Prozesse mit neuroanatomischen Korrelaten zu assoziieren, ist das parametrische Design (*engl. parametric design*) in bildgebenden Studien (Braver et al., 1997; Stelzel et al., 2008). Hierbei wird die Anforderung an einen spezifischen kognitiven Prozess über das Aufgabenparadigma manipuliert und anschließend mittels bildgebender Verfahren bspw. der fMRT das neuroanatomische Korrelat lokalisiert.

Um herauszustellen, dass die Aktivierung des dIPFC in der Doppelaufgabenbedingung mit einer vermehrten Beanspruchung der Kontrolle der Aufgabenreihenfolge (*task order control*) assoziiert ist, haben Szameitat et al. (2002) ein Doppelaufgabenparadigma mit zwei Wahlreaktionsaufgaben folgendermaßen manipuliert: In sogenannten *fixed order* Blöcken blieb die Reizreihenfolge innerhalb eines Doppelaufgabendurchgangs immer gleich, z.B. folgte in jedem Doppelaufgabendurchgang nach einem auditorischen ein visueller Reiz. In *random order* Blöcken hingegen war die Reihenfolge der Reize innerhalb eines Doppelaufgabendurchgangs unvorhersehbar, d.h. mal gab es einen visuellen Erstreiz, mal einen auditorischen (s. Abbildung 5). Die Anforderung an die Kontrolle der Aufgabenreihenfolge war somit in den *random order* Blöcken im Vergleich zu den *fixed order* Blöcken erhöht, da die Probanden permanent die Reihenfolge der Aufgabenbearbeitung koordinieren und kontrollieren mussten. In der *random order* Bedingung waren verglichen mit der *fixed order* Bedingung sowohl Reaktionszeiten als auch Fehlerraten erhöht. Außerdem konnte eine Mehraktivierung des IPFC entlang des IFS und des Gyrus frontalis medius (*engl. middle frontal gyrus, MFG*) nachgewiesen werden.

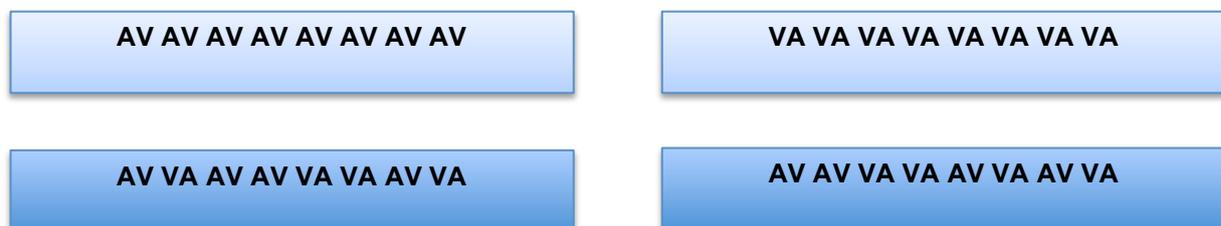


Abbildung 5: *fixed order* Blöcke (oben) vs. *random order* Blöcke (unten). A= auditorischer Reiz, V= visueller Reiz. In den *random order* Blöcken wechselt die Reizreihenfolge von einem Doppelaufgabendurchgang zum nächsten unvorhersehbar.

Das gesamte Aufgabendesign stellte in Bedingung B (*random order*) höhere Anforderungen an die geteilte Aufmerksamkeit als in Bedingung A (*fixed order*). Somit könnte

die unterschiedliche Aktivierungsintensität im fMRT auch auf eine verstärkte geteilte Aufmerksamkeit und nicht auf die Kontrolle der Aufgabenreihenfolge zurückzuführen sein. Um diesen Störfaktor zu eliminieren und den Zusammenhang zwischen dlPFC Aktivierung und dem kognitiven Prozess der Kontrolle der Aufgabenreihenfolge zu erhärten, führte dieselbe Arbeitsgruppe eine zusätzliche Studie durch, in der eine weitere Ebene betrachtet wurde. Dazu wurden diesmal ausschließlich *random order* Blöcke untersucht. Diese setzen sich, wie bereits erläutert, aus Durchgängen zusammen, in denen die Reizreihenfolge innerhalb eines Durchganges unvorhersehbar wechselt. Durchgänge, bei denen sich die Reihenfolge der Reize im Vergleich zum vorigen Durchgang wiederholte, sogenannte *same order* Durchgänge, wurden mit Durchgängen, bei denen die Reihenfolge der Reize im Vergleich zum vorigen Durchgang wechselte, sogenannten *different order* Durchgängen, verglichen (Szameitat et al., 2006). Eine Veranschaulichung der *same* und *different order* Durchgänge findet sich in Abbildung 6.

***random order* Block**

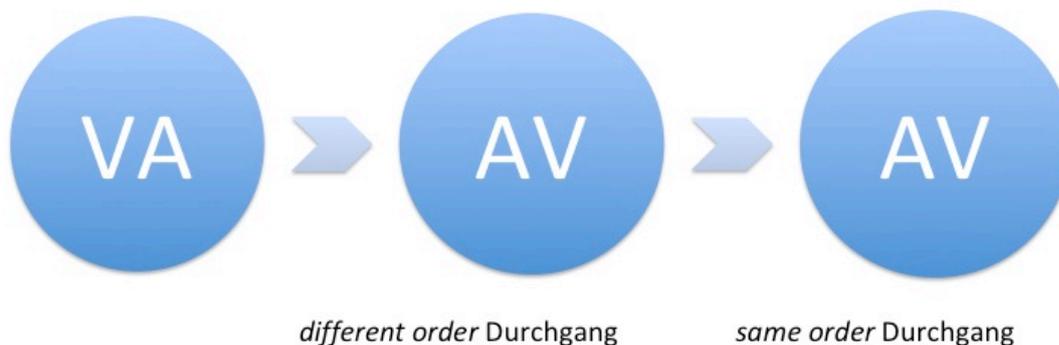


Abbildung 6: Darstellung eines *random order* Blocks mit drei Doppelaufgabendurchgängen. Bei dem mittleren Durchgang handelt es sich um ein *different order* Durchgang, da die Reizreihenfolge im Vgl. zum vorigen Durchgang wechselt (VA->AV). Der rechts dargestellte Durchgang ist ein *same order* Durchgang, da die Reizreihenfolge im Vgl. zum vorigen Durchgang bestehen bleibt (AV->AV).

Die Reihenfolge der Reize in der Doppelaufgabe wechselte von einem Durchgang zum nächsten. Hierbei waren die Anforderungen an die geteilte Aufmerksamkeit sowohl in *same order* wie auch in *different order* Durchgängen ähnlich hoch, da die Probanden nie wussten, in welcher Reihenfolge die Reize präsentiert werden würden. Jedoch war die Anforderung an die Kontrolle der Aufgabenreihenfolge in Durchgängen mit wechselnder Reizreihenfolge höher als bei denen mit gleichbleibender Aufgabenreihenfolge. Denn De Jong (1995) und Luria und Meiran (2003) haben gezeigt, dass Probanden sich vor jedem Durchgang auf die Verarbeitung der Aufgabenreihenfolge vorbereiten. Weil sie sich dabei an dem jeweils vorangegangenen Durchgang orientieren, sind sie vor

Durchgängen, bei denen die Reizreihenfolge wechselt, falsch vorbereitet. Deshalb ist die Anforderung an die Kontrolle der Aufgabenreihenfolge in *different order* Durchgängen erhöht. Auch hier konnte in der Bildgebung eine verstärkte Aktivierung der linken IFS und der rechten MFG gefunden werden, wie bereits in der vorigen Studie gezeigt. Insbesondere wurde auch eine bihemisphärische Aktivierung im Bereich der IFJ sichtbar. Diese Areale waren auch in den *same order* Durchgängen aktiviert, jedoch verstärkte sich die Aktivierung in den *different order* Durchgängen (s. Abbildung 7). Szameitat und Kollegen (2006) assoziierten damit die Aktivierung im IPFC insbesondere mit Prozessen zur Kontrolle der Aufgabenreihenfolge. Auch in anderen experimentellen Paradigmen, die die Koordination verschiedener, interferierender Aufgaben untersuchen, zeigt sich eine erhöhte Aktivierung dieser Areale, bspw. im Aufgabenwechselparadigma (Dove, Pollmann, Schubert, Wiggins, & Von Cramon, 2000) und dem WCST (Goldberg et al., 1998).

Um zu erhärten, dass die Aktivierung im IPFC in der Doppelaufgabenbedingung neuroanatomisches Korrelat für die Anforderung an die Kontrolle der Aufgabenreihenfolge ist und nicht mit der Aufrechterhaltung von Task Sets im Arbeitsgedächtnis korreliert, manipulierten Stelzel und Kollegen (2008) das Aufgabenparadigma auf einer weiteren Ebene. Dabei veränderten sie jeweils die Anforderungen an beide kognitive Prozesse in ihrem Doppelaufgabenparadigma aus einer auditorischen und visuellen Wahlreaktionsaufgabe: Die Anforderung an die Kontrolle der Aufgabenreihenfolge wurde wie schon bei Szameitat und Kollegen (2002) durch Einführen von *fixed* und *random order* Blöcken variiert. Die Anforderung an die Aufrechterhaltung von Task Sets wurde erhöht, indem die Anzahl an möglichen Reiz-Reaktions-Assoziationen folgendermaßen gesteigert wurde: Im niedrigeren Schwierigkeitslevel erforderte die Präsentation zweier Reize (bspw. zwei unterschiedlich hoher Töne) dieselbe Reaktion (bspw. das Betätigen der Computertaste A). Im höheren Schwierigkeitslevel erforderte die Präsentation derselben zwei Reize zwei verschiedene Reaktionen (der höhere Ton sollte bspw. mit Betätigen der Taste A beantwortet werden, der tiefere Ton mit Betätigen der Taste S). Anschließend untersuchten sie die jeweilige Auswirkung ihrer Manipulationen auf Aktivitäten im IPFC. Sie stellten fest, dass ausschließlich die gesteigerte Anforderung an die Kontrolle der Aufgabenreihenfolge zu einer Mehraktivierung im IPFC führte, während die Aufrechterhaltung der Task Sets insbesondere zu einer Aktivierung in Arealen des lateralen prämotorischen Cortex führte. Sie schließen daher zum einen darauf, dass die

Kontrolle der Aufgabenreihenfolge einen trennbaren kognitiven Prozess in der Doppelaufgabenverarbeitung darstellt, der von der Aufrechterhaltung von Task Sets abzugrenzen ist, und zum anderen nur er mit den beobachteten Aktivitätssteigerungen im IPFC assoziiert zu sein scheint. Insgesamt liegt ausreichend Evidenz dafür vor, dass der IPFC im Rahmen von Doppelaufgaben erstens eine Rolle spielt und dabei zweitens mit der Kontrolle bzw. Koordinierung der Aufgabenreihenfolge assoziiert sein könnte.

Ein Problem, was sich durch die fMRT Studien ergibt, ist der fehlende kausale Zusammenhang zwischen aktiviertem Hirnareal und kognitiver Funktion (Logothetis, 2008). Stattdessen ist der Zusammenhang korrelativ. Weiterhin kommt es neben der Aktivierung von Arealen, die für exekutive Funktionen zuständig sind, auch zur Aktivierung von Arealen, die für die jeweilige Aufgabe spezifisch sind, was das Schließen kausaler Zusammenhänge zusätzlich erschwert (Stelzel, Brandt, & Schubert, 2009). Um jedoch einen kausalen Zusammenhang herstellen zu können, müssten die zuvor in fMRT Studien identifizierten Hirnareale in ihrer Aktivität aktiv moduliert werden, um im Falle eines kausalen Zusammenhangs dann entsprechende Verhaltenseffekte festzustellen. Dies ist mittels tDCS möglich. Im Folgenden soll dieses Verfahren näher vorgestellt werden.

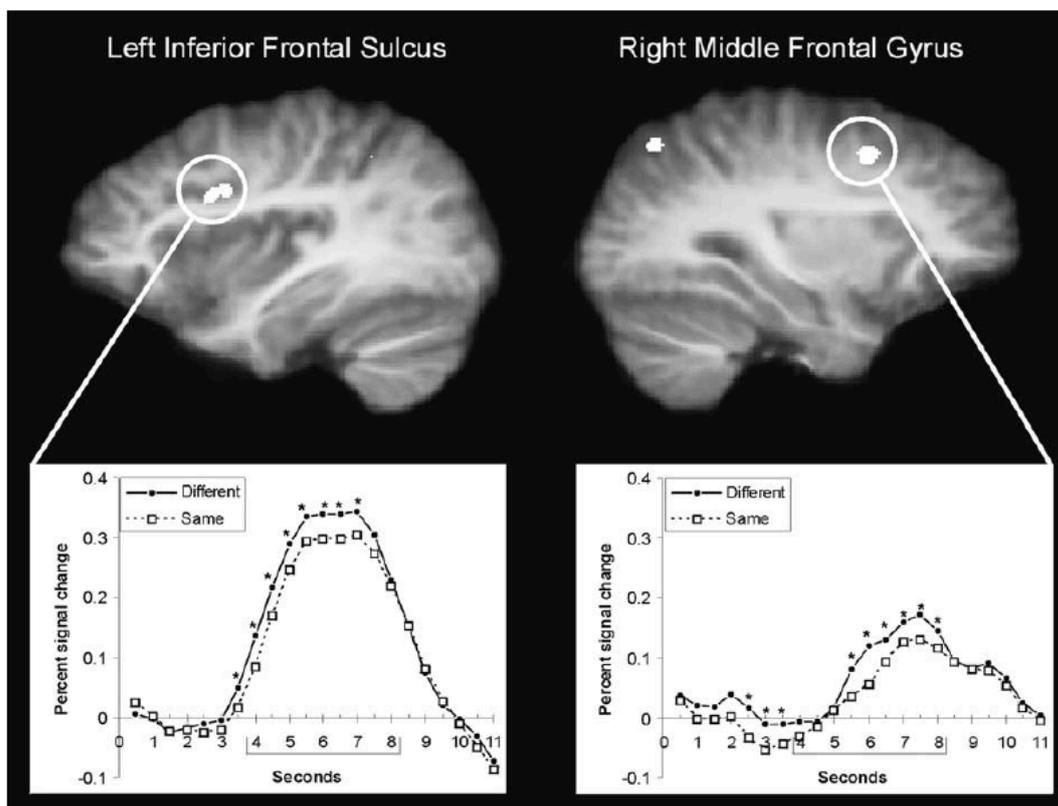


Abbildung 7: Verstärkte Aktivierung des linken IFS und des rechten MFG im Bereich des IPFC unter der *different order* Bedingung (Szameitat et al., 2006).

1.6 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die tDCS ist eine Form der nichtinvasiven, unterschweligen Elektrostimulation, bei der über zwei Oberflächenelektroden kontinuierlicher, schwacher Gleichstrom auf die Kopfhaut appliziert wird. Während der Applikation verändert dies im stimulierten Hirnareal über eine Verschiebung des Ruhemembranpotentials die Erregbarkeit und Aktivität der Neuronenpopulation und ihre spontane Entladungsrate (Nitsche et al., 2003c). Dabei löst die tDCS selbst keine Aktionspotentiale aus (Nitsche & Paulus, 2007). Abhängig von Dauer und Intensität der Stimulation können ihre Effekte auch über das Ende der Anwendung hinaus anhalten. Diese Nacheffekte scheinen wiederum über veränderte synaptische Prozesse vermittelt zu werden (Nitsche et al., 2003a; Stagg & Nitsche, 2011).

Diese schmerzfreie und einfach durchzuführende Form der transkraniellen Hirnstimulation stellt im Rahmen experimenteller Studien eine beliebte Methode dar, um über die Stimulation bestimmter Hirnareale und die Modulation ihrer Aktivität auf ihre funktionelle Rolle zu schließen, indem dabei auftretende Verhaltenseffekte beobachtet werden. Zur Identifizierung und Evaluation des Aktivitätsniveaus der stimulierten Areale wird die tDCS häufig mit anderen technischen Verfahren wie der Elektroenzephalographie (EEG), der fMRT oder der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) kombiniert (Meinzer et al., 2014; Nitsche & Paulus, 2011). Der vermehrte Einsatz von tDCS erfolgt nicht zuletzt wegen ihres sicheren Nebenwirkungsprofils und der Möglichkeit einer effektiven Placebokontrolle (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006). Bei letzterer, der sogenannten *sham* Stimulation, wird der Gleichstrom nur für einige Sekunden appliziert, sodass zwar dieselben Hautempfindungen wie bei der realen Stimulation auftreten, es jedoch zu keiner Aktivitätsänderung kortikaler Neurone kommt. Gandiga und Kollegen (2006) untersuchten an gesunden Probanden und Patienten, die einen Schlaganfall erlitten hatten, Nebenwirkungen von tDCS versus Stimulation im Vergleich zur *sham* Stimulation und untersuchten weiterhin den Verblindungserfolg bei beiden Testgruppen und den Experimentatoren. Die Verblindung war sowohl für die Probanden und Patienten als auch für die Untersucher erfolgreich. Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Konzentrationsänderungen etc. unterschieden sich nach *verum* und *sham* Stimulation nicht wesentlich, sodass die Autoren schlussfolgerten, dass die tDCS aufgrund ihrer effektiven Placebokontrolle sehr gut für den Einsatz im experimentellen Rahmen geeignet sei. Darüber hinaus stellt die tDCS ein günstiges Verfahren dar und gilt im Allgemeinen als

sicher. Zudem ist sie potentiell für die häusliche Anwendung geeignet (Nitsche & Paulus, 2011). Denn zunehmend wird die tDCS auch therapeutisch im Rahmen klinischer Studien bei Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Depression, kognitiven und motorischen Defiziten nach Schlaganfällen, Dystonien, der Parkinson-Erkrankung, Epilepsie, Suchterkrankungen, chronischen Schmerzpatienten oder der Alzheimer-Krankheit eingesetzt (Flöel, 2014; Nitsche & Paulus, 2011).

1.6.1 Wirkmechanismus

Bereits in den 60er Jahren setzte man kortikale Gleichstromstimulation im Rahmen tierexperimenteller Studien ein. Dabei wurde ein Gleichstrom am freipräparierten Cortex von anästhesierten Ratten und Katzen appliziert. Anschließend wurden mittels intrakortikaler Elektroden die spontanen Entladungsraten der kortikalen Neurone gemessen. Es konnte direkt nachgewiesen werden, dass anodaler, also oberflächenpositiver, Gleichstrom über eine Depolarisation zu gesteigerten spontanen Entladungsraten führte, während kathodaler, oberflächennegativer, Gleichstrom das Gegenteil bewirkte (Bindman, Lippold, & Redfearn, 1964; Purpura & McMurtry, 1965). Weiterhin wurde ein die Stimulation überdauernder, modulierender Effekt - so genannte offline oder Nacheffekte - festgestellt, sobald die Stimulation über eine Zeitspanne von über fünf Minuten durchgeführt wurde. Bahnbrechende humanphysiologische Studien führten Nitsche und Paulus (2000) durch. Darin stellten sie zu den tierexperimentellen Studien äquivalente Effekte der tDCS fest: Die Applikation anodaler tDCS über dem primären Motorcortex des Handareals erhöhte seine Erregbarkeit, während die Applikation kathodaler tDCS seine Erregbarkeit verminderte. Um die tDCS Effekte zu evaluieren, setzten sie nach der Applikation einen Einzel- oder Doppelreiz mittels transkranieller Magnetstimulation (*engl. transcranial magnetic stimulation, TMS*) und maßen die daraus resultierenden motorisch evozierten Potentiale (MEPs). Es ergab sich, dass deren Amplitude durch anodale Stimulation erhöht, durch kathodale Stimulation jedoch erniedrigt wurde. Nitsche und Paulus erklären diese Effekte durch eine Verschiebung des Ruhemembranpotentials: einer Depolarisation im Falle einer anodalen Stimulation und einer Hyperpolarisation im Falle einer kathodalen Stimulation. Weitere Studien unterstützten diese Annahme, indem sie zeigten, dass die zusätzliche Verabreichung von spannungsabhängigen Ionenkanalblockern die Effekte der anodalen tDCS abschwächt oder aufhebt, nicht aber die der kathodalen Stimulation (Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002; Nitsche et al., 2003a).

Die Anwendung der tDCS weitete man zunächst auf weitere motorische Hirnareale und dann auch auf visuelle (Antal, Kincses, Nitsche, Bartfai, & Paulus, 2004), auditorische (Mathys, Loui, Zheng, & Schlaug, 2010) und somatosensorische (Bachmann et al., 2010) Areale aus. Mehr und mehr erfolgt ihr Einsatz auch im Bereich komplexerer, kognitiver Funktionen wie Aufmerksamkeit, Arbeits- und Langzeitgedächtnis und kognitivem Lernen (Flöel, Suttrop, Kohl, Kürten, & Lohmann, 2012; Kuo & Nitsche, 2012; Nitsche & Paulus, 2011). Hierbei wird sie insbesondere zur Identifizierung von Hirnarealen genutzt, die für bestimmte kognitive Prozesse relevant sind. Zum Teil konnte in den Studien der erregungssteigernde Effekt der anodalen und der erregungsmindernde Effekt der kathodalen Stimulation nachgewiesen werden. Allerdings ist diese für motorische Areale geltende Theorie der erregungssteigernden anodalen vs. der erregungshemmenden kathodalen Stimulation nach Jacobson, Koslowsky und Lavidor (2012) nicht ohne Weiteres auf kognitive Bereiche übertragbar. In ihrer Meta-Analyse kommen sie zu dem Schluss, dass in vielen kognitiven Studien zwar die anodale Stimulation zur Erregungssteigerung führte, der inhibitorische Effekt der kathodalen Stimulation jedoch ausblieb. Für dieses Phänomen bringen Jacobson et al. verschiedene Erklärungsansätze an: Zum einen könnten Kompensationsmechanismen der Grund für die fehlende kathodal-inhibitorische Wirkung sein in dem Sinne, dass die neuronalen Strukturen, die bei kognitiven Funktionen involviert sind, sehr viel komplexer und ausgeprägter sind als bei motorischen Funktionen. Die fokale Hemmung von Neuronen in nur einem Areal des komplexen Netzwerkes könnte demnach kompensiert und damit einer Performanzverschlechterung entgegengewirkt werden. Weiterhin ist die Messung der Performanz im kognitiven Bereich, bspw. über Reaktionszeiten und die Fehlerraten, dem stimulierten Areal nicht so eindeutig zuzuordnen wie es im motorischen Bereich, bspw. über die MEPs, möglich ist. Zudem sind Reaktionszeiten und Fehlerraten sehr viel anfälliger für Störfaktoren. Eine weitere Rolle könnte die bilaterale kortikale Repräsentation von kognitiven Funktionen spielen, sodass es trotz Inhibition einer Hemisphäre aufgrund von kontralateralen Kompensationsmechanismen nicht zu einer Performanzverschlechterung kommt. Als letztes wirkt sich auch der vorbestehende Aktivitätsstatus der zu stimulierenden Neurone auf die Stimulationseffekte aus (Silvanto, Muggleton, & Walsh, 2008). Während im motorischen Bereich die Areale vor der Stimulation in der Regel inaktiv sind, weisen die Neurone in kognitiven Arealen bereits vor Stimulationsbeginn ein hohes Aktivitätsniveau auf, sodass möglicherweise eine anodale Stimulation über kognitiven Arealen deren Aktivitätsniveau mit entsprechendem Effekt zwar steigern

könnte, die Inhibition durch kathodale Stimulation jedoch für entsprechende Performanzverschlechterung nicht ausreichen könnte.

1.6.1.1 TDCS Nacheffekte

In ihrer berühmten humanphysiologischen Studie stellten Nitsche und Paulus (2000) die schon in den Tierexperimenten der 60er Jahre erwähnten Nacheffekte fest, d.h. einen die Stimulation überdauernden Effekt der tDCS auf die Modulation der Hirnaktivität. Wie lange die Nacheffekte andauerten, war dabei abhängig von Stromstärke und Dauer der Applikation: Bspw. bewirkte eine 13-minütige Applikation von anodaler tDCS (Stromdichte von etwa $0,03\text{mA}/\text{cm}^2$) bereits Nacheffekte von über einer Stunde. Neuere Studien zur Verlängerung von Nacheffekten fanden hingegen heraus, dass die repetitive Stimulation innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls, in dem die Nacheffekte der ersten Stimulation noch anhielten, einer einmaligen Stimulation derselben Dauer überlegen war (Monte-Silva et al., 2013; Monte-Silva, Kuo, Liebetanz, Paulus, & Nitsche, 2010a).

Um zu klären, welcher Wirkmechanismus der Entstehung von Nacheffekten zugrunde liegt, wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die unterschiedliche Aspekte eines scheinbar komplexen Wirkmechanismus beleuchteten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch die längere tDCS Applikation Modulationen synaptischer Plastizität hervorgerufen werden, die ähnlich der Langzeitpotenzierung und –depression (*engl. long-term potentiation, LTP, engl. long-term depression, LTD*) verlaufen: So stellten Nitsche und Kollegen (2003a) eine herausragende Rolle der NMDA-Rezeptoren heraus. Dort kombinierten sie die tDCS mit N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Blockern und bewirkten dadurch ein Ausbleiben der Nacheffekte der Stimulation, während die Effekte kurz applizierter tDCS unverändert bestehen blieben (s. auch Liebetanz et al., 2002). Sie schlossen auf eine Abhängigkeit der durch tDCS verursachten neuronalen Plastizitätsvorgänge von NMDA-Rezeptoren in einem der LTP bzw. LTD ähnlichen Wirkmechanismus (Stagg & Nitsche, 2011). In einer experimentellen Studie an Rattengehirnen wurde eine intrakortikale Akkumulation von Kalzium festgestellt, die bis zu 72 Stunden nach Beendigung wiederholter Applikation von anodaler tDCS anhielt. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein Zusammenhang zwischen der Verschiebung des Kalziumhaushaltes und neuronalen Plastizitätsvorgängen bzw. Bahnungseffekten nach anodaler tDCS besteht, wie sie auch für die LTP charakteristisch ist (Islam, Aftabuddin, Moriwaki, Hattori, & Hori, 1995). Eine weitere Studie fand ebenfalls die für LTP charak-

teristischen biochemischen Veränderungen heraus: Nach mehrmaliger Applikation von anodaler tDCS kam es hier zu einer Noradrenalin abhängigen, intrazellulären Zunahme von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP; Hattori, Moriwaki, & Hori, 1990).

Eine Reihe weiterer Studien untersuchte den Einfluss pharmakologischer Interventionen auf die durch tDCS verursachte neuronale Plastizität: So konnte ein Einfluss verschiedener Neuropharmaka festgestellt werden, wie z.B. eine dosis- und rezeptorabhängige Modulation der tDCS Effekte auf die neuronale Plastizität durch verschiedene Dopaminagonisten (Monte-Silva et al., 2009; Monte-Silva, Liebetanz, Grundey, Paulus, & Nitsche, 2010b). Citalopram, ein selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor (SSRI), konnte die erregungssteigernden Nacheffekte anodaler tDCS verstärken und verlängern, und die erregungsmindernden Effekte kathodaler tDCS in erregungssteigernde Effekte umwandeln (Nitsche et al., 2009). Weitere Studien zum Einfluss von Nikotin, γ -Aminobuttersäure (*engl. γ -Aminobutyric acid*, GABA) und plastizitätssteigernden Substanzen wie dem Wachstumsfaktor BDNF (*engl. Brain-derived neurotrophic factor*) zeigten ebenfalls eine Abhängigkeit der durch tDCS verursachten Plastizität von diesen Substanzen (Antal et al., 2010; Fritsch et al., 2010; Stagg & Nitsche, 2011; Thirugnanasambandam et al., 2011).

Die vielseitigen und zum Teil unvorhersehbaren Interaktionen verschiedener Neuropharmaka mit tDCS verlangen besondere Aufmerksamkeit bei der kombinierten Anwendung. Dies gilt insbesondere für Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen, bei denen pathologisch veränderte Spiegel oben genannter, relevanter Transmittersysteme und Neuromodulatoren vorliegen können (Nitsche & Paulus, 2011). Die therapeutische Anwendung der tDCS steckt noch in ihren Anfängen und wurde in den letzten Jahren v.a. im Rahmen von Pilotstudien getestet. Hierbei lag der Fokus auf Depression, chronischen Schmerzen und kognitiven bzw. motorischen Dysfunktionen nach Schlaganfällen. Aber auch Studien zum Einsatz von tDCS bei der Parkinson-Krankheit, Sucht und Abhängigkeit wurden durchgeführt (Nitsche & Paulus, 2011). Die Maximierung von Stimulationseffekten sowie deren langfristiges Bestehen ist bei der therapeutischen Anwendung von tDCS von besonderem Interesse. Dabei reichen die Interventionsmaßnahmen in klinischen Studien von repetitiver und bihemisphärischer Anwendung der tDCS über deren kombinierten Einsatz mit kognitivem und motorischem Training sowie mit pharmakologischen Interventionen (Boggio et al., 2012; Boggio et al., 2007; Brunoni

et al., 2013; Flöel et al., 2011; Meinzer, Darkow, Lindenberg, & Flöel, 2016; Ruf, Fallgatter, & Plewnia, 2017).

1.6.2 Technische Grundlagen und Stimulationsparameter

Über zwei an der Kopfhaut angebrachte Elektroden wird der tonische Gleichstrom appliziert. Um den Hautwiderstand so gering wie möglich zu halten und den Kontakt zur Haut zu maximieren, wird die Haut zuvor entfettet und die Elektroden in mit Wasser oder Kochsalz befeuchtete Schwammüberzüge hineingelegt. Im Falle einer anodalen Stimulation liegt die Aktivelektrode als Anode dem zu stimulierenden Areal auf, während die Referenzelektrode als Kathode dient; bei kathodaler Stimulation dementsprechend umgekehrt. Dabei ist eine Modulation der neuronalen Aktivität unter der Referenzelektrode – und zwar in entgegengesetzter Polarität zu der Aktivelektrode - nicht ausgeschlossen. Aus diesem Grund positioniert man sie entweder über Arealen, die für die zu testende Funktion irrelevant sind, oder sogar extrazephal. Weiterhin lässt sich die Stromdichte durch eine größere Elektrode minimieren (Nitsche et al., 2008). Die beiden Elektroden sind über Kabel mit dem DC-Stimulator verbunden, der im angeschalteten Zustand einen konstanten Strom erzeugt. Dabei beträgt die wirksame, transkortikale Stromdichte etwa 50% der transkranial applizierten Stromdichte (Rush & Driscoll, 1968). Das unter den Elektroden erzeugte elektrische Feld führt zu einer unterschwelligeren Auslenkung des Ruhemembranpotentials der darunter liegenden kortikalen Neurone, wodurch je nach Richtung der Auslenkung, De- oder Hyperpolarisation, die Auslösung von Aktionspotentialen erschwert oder erleichtert wird.

Die Stromdichte stellt einen wesentlichen Stimulationsparameter dar und beeinflusst zusammen mit der Stimulationsdauer und der Polarität der Stimulation die Stärke, Dauer und Richtung der Erregbarkeitsveränderungen. Sie ergibt sich aus dem Verhältnis von Stromstärke zu Elektrodenfläche und beeinflusst über die Stärke des induzierten elektrischen Feldes insbesondere das Ausmaß der Auslenkung des Ruhemembranpotentials und damit v.a. die Stärke der online tDCS Effekte (Nitsche et al., 2000). Je stärker die De- bzw. Hyperpolarisation der Neurone ist, desto stärker ist auch die Erregbarkeitssteigerung bzw. –minderung. Allerdings ist dieser Zusammenhang nicht unbegrenzt gültig, vermutlich da eine zu starke Depolarisation eine Repolarisation verhindert und somit zu einem Depolarisationsblock führt (Nitsche & Paulus, 2007). Zudem wird durch die Stromdichte auch bestimmt, wie tief das erzeugte elektrische Feld in die

Cortexschichten hineinreicht und somit wirkt. Bei höheren Stromdichten werden demnach auch kortikale Neurone in ihrer Aktivität moduliert, die bei niedrigeren Stromdichten unbeeinflusst blieben (Nitsche et al., 2008). Demnach kann nicht von einem linearen Zusammenhang zwischen Stromdichte und Effektstärke ausgegangen werden. Hinzu kommt, dass bereits in frühen tierexperimentellen Studien herausgestellt wurde, dass die tDCS Wirkung in tieferen Cortexschichten der Wirkung in den oberflächlichen Schichten entgegengesetzt war (Creutzfeldt, Fromm, & Kapp, 1962). In gegenwärtigen Protokollen liegen die Standardwerte für die Elektrodengröße bei 25-35 cm² und die Stromstärke zwischen 1-2 mA, wodurch sich Stromdichten zwischen 0,03-0,08 mA/cm² ergeben (Nitsche & Paulus, 2007). Die Stimulationsdauer spielt eine wesentliche Rolle für die Nacheffekte der Erregbarkeitsveränderungen. Sie bestimmt, ob diese überhaupt auftreten und wie lange sie anhalten. So kann eine Stimulation von über 9-13 Minuten über dem Motorcortex einen die Anwendung überdauernden Effekt von etwa einer Stunde bewirken (Nitsche et al., 2003b; Nitsche & Paulus, 2001). Die Polarität, anodale oder kathodale Stimulation, bestimmt, in welche Richtung das Ruhemembranpotential verschoben wird, ob es also zu einer De- oder Hyperpolarisation kommt, und demnach die spontane Entladungsrate gesteigert oder vermindert wird (Nitsche & Paulus, 2000). Da die Wirkung der tDCS sehr stark mit dem vorbestehenden neuronalen Aktivitätsstatus interferiert, ist dieser Grundsatz nicht allgemein gültig (Jacobson et al., 2012; Polanía, Nitsche, & Ruff, 2018). Der Stimulationsort ist wiederum diejenige Hirnregion, über der die aktive Elektrode positioniert wird. Angepasst an diese wird die Referenzelektrode positioniert, um einen maximal effektiven Stromfluss und damit eine möglichst effektive Modulation der Neurone des Stimulationsareals zu erreichen. Die Aktivelektroden werden hierbei über denjenigen Hirnarealen angebracht, die in ihrer Aktivität moduliert werden sollen. Für eine Modulation motorischer Funktionen wird die Aktivelektrode in der Regel über dem präzentralen Cortex positioniert, für visuelle Funktionen über dem okzipitalen Cortex und für kognitive Funktionen über dem dlPFC (Nitsche et al., 2008).

1.6.3 Sicherheit

Die Frage, ob die tDCS ein sicheres Verfahren darstellt, kam in der Vergangenheit immer wieder auf. Insbesondere, wenn es um die Ausweitung der Anwendung geht, sowohl bzgl. Häufigkeit und Dauer als auch bzgl. der einzelnen Stimulationsparameter wie z.B. der Stromdichte, erscheint die Klärung dieser Frage besonders relevant. Im Allge-

meinen gilt das Verfahren als nebenwirkungsarm und sicher, sofern Kontraindikationen und Stimulationsparameter berücksichtigt werden (Antal et al., 2017; Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2011). Zu den geläufigen und gegenwärtigen Stimulationsprotokollen wurden verschiedene Studien durchgeführt, die dafür sprechen, dass das Verfahren zumindest im Rahmen dieser Stimulationsprotokolle als sicher gelten kann (Antal et al., 2017; Nitsche et al., 2008). Nitsche et al. (2004) konnten mittels MRT-Untersuchungen nach Anwendung von tDCS keine pathologischen, strukturellen Änderungen im Sinne eines Hirnödems oder in Form von Veränderungen in der Blut-Hirn-Schranke oder im Hirngewebe feststellen. Andere Untersuchungen konnten zeigen, dass es nach Anwendung von anodaler tDCS mit einer Stromstärke von 1 mA über 13 Minuten zu keiner Einschränkung kognitiver Funktionen kommt und auch der für Neuronenschädigung typische Marker der neuronenspezifischen Enolase (NSE) nicht ansteigt (Nitsche & Paulus, 2001).

Nach wie vor ist jedoch ungeklärt, wo die Grenzen für die Stimulationsparameter in der Anwendung der tDCS liegen, abseits der gegenwärtigen Stimulationsprotokolle (Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2011). Insbesondere bleibt die Frage nach langfristigen Nebenwirkungen nach regelmäßigem Einsatz von tDCS, wie es im therapeutischen Rahmen notwendig wäre, offen (Antal et al., 2017). Einige typische und mehrfach beschriebene Nebenwirkungen sind Kribbeln und Brennen unter den Elektroden, transiente Kopfschmerzen und Müdigkeit (Antal et al., 2017; Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2011). Diese treten vor allem bei Ein- und Abschalten des tDCS Gerätes auf. Ein rampenförmiger An- und Abstieg der Stromstärke beim Ein- und Ausschalten und ein möglichst geringer Hautwiderstand sollen helfen, diese Nebenwirkungen zu minimieren. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und die Schwere der Nebenwirkungen unterscheidet sich laut bisherigem Stand nicht wesentlich zwischen gesunder und klinischer Testpopulation (Antal et al., 2017).

1.7 TDCS in Doppelaufgaben

Durch Applikation von tDCS über Arealen, die für exekutive Funktionen in Doppelaufgaben relevant sind, lässt sich die Leistung in Doppelaufgaben verbessern. Dazu wurde jeweils der in den fMRT Studien identifizierte IPFC als Zielregion stimuliert und der Effekt der tDCS auf die Performanz gemessen. Im Folgenden sollen diese Studien vorgestellt werden. Mehrere Studien untersuchten die Auswirkung von tDCS insbesondere

über dem linken IPFC auf die Performanz in Doppelaufgaben (Filmer, Mattingley, & Dux, 2013; Hsu, Zanto, Anguera, Lin, & Gazzaley, 2015; Strobach, Soutschek, Antonenko, Flöel, & Schubert, 2015). Dabei wurden jeweils leistungsverbessernde Effekte festgestellt, was auf eine kausale Rolle des dlPFC in der Bewältigung von Doppelaufgaben hindeuten könnte. Filmer und Kollegen (2013) applizierten während drei verschiedener Sitzungen für die Dauer von neun Minuten jeweils anodale, kathodale und *sham* Stimulation über der linken dlPFC. Im Anschluss an die Stimulation mussten die Probanden kombinierte Wahlreaktionsaufgaben lösen. Deren Performanz (Fehlerraten und Reaktionszeiten) wurde direkt bzw. 20 Minuten nach Applikation der jeweiligen Stimulation evaluiert. In den Blöcken, die einer kathodalen Stimulation unmittelbar folgten, stellten die Autoren einen positiven Effekt auf die Doppelaufgabenkosten in Form geringerer Reaktionszeiten fest. Hsu und Kollegen (2015) untersuchten, wie sich anodale tDCS über dem linken dlPFC auf die Performanz in einer Wahlreaktionsaufgabe auswirkt, die mit einer kontinuierlichen Aufgabe kombiniert ist. Sie unterteilten die Probanden in drei Untersuchungsgruppen: Die Experimentalgruppe erhielt in einer ersten Sitzung über zehn Minuten anodale tDCS, im Anschluss wurde das Experiment durchgeführt. In einer zweiten Sitzung, die nur eine Stunde später stattfand, wurde *sham* tDCS appliziert und das Experiment erneut durchlaufen. Die erste Kontrollgruppe erhielt die Stimulationen in umgekehrter Reihenfolge, die zweite Kontrollgruppe erhielt in beiden Sitzungen *sham* Stimulation. Es zeigte sich eine Performanzverbesserung lediglich in der Experimentalgruppe und zwar nur im zweiten Durchgang des Experimentes, d.h. eine Stunde nach anodaler tDCS. In den anderen Gruppen und Sitzungen zeigte sich weder eine verbesserte noch verschlechterte Performanz, wodurch die Autoren schlossen, dass weder Trainingseffekte noch eine potentiell durch die Stimulation verschlechterte Performanz ursächlich für das Ergebnis der Experimentalgruppe waren. Die verzögerte Wirkung der Stimulation sahen sie darin begründet, dass durch die Stimulation die Lerneffekte in der ersten Sitzung verbessert wurden und diese dann in der zweiten Sitzung zum Tragen kamen.

Eine Reihe weiterer Studien beschäftigte sich in sogenannten *cognitive-motor studies* mit der Auswirkung von tDCS auf Doppelaufgaben, die die simultane Ausführung einer rein kognitiven Aufgabe wie z.B. Rückwärtszählen und einer motorischen Aufgabe wie z.B. Stehen oder Laufen beinhaltet (Manor et al., 2018, Manor et al., 2016, Zhou et al., 2014). Auch hier kam es zu Einbußen in der Doppelaufgabenbedingung und man konnte ebenfalls eine mit den Performanzeinbußen assoziierte Aktivität im IPFC feststellen,

da sowohl die kognitive wie auch die motorische Aufgabe ähnliche neuronale Netzwerke beanspruchen (Stelzel et al., 2018). In Anbetracht dessen, dass v.a. ältere Menschen in dieser Art von Doppelaufgaben ausgeprägte Performanzeinbußen zeigen, werden mehr und mehr Studien auch an älteren Probandenkollektiven durchgeführt (Manor et al., 2018; Manor et al., 2016; Zheng et al., 2019). Dabei konnten Autoren in diversen Studien an sowohl jungen, gesunden wie auch älteren Probanden durch die Applikation von tDCS über der linken dlPFC eine Performanzverbesserung in der Doppelaufgabenbedingung sowohl bzgl. der rein kognitiven wie auch der motorischen Aufgabe erwirken (Manor et al., 2018, Manor et al., 2016, Zhou et al., 2014). Manor et al. (2016) untersuchten offline Effekte anodaler tDCS vs. *sham* über dem linken IPFC bei gesunden, älteren Probanden in einer kognitiv-motorischen Doppelaufgabe. Dabei stellten sie erhebliche Performanzeinbußen bzgl. der Haltungskontrolle sowie in der seriellen Subtraktionsaufgabe unter der Doppelaufgabenbedingung fest. Nach 20-minütiger anodaler tDCS konnten sie signifikant reduzierte Doppelaufgabenkosten feststellen.

Die erwähnten Studien zeigen diverse Effekte von tDCS über dem linken IPFC in Doppelaufgaben. Eine allen gemeinsame Schlussfolgerung ist die Verbesserung der Performanz allein in der Doppelaufgabenbedingung im Gegensatz zur Einzelaufgabenbedingung. Der fehlende Effekt auf die Einzelaufgaben deutet darauf hin, dass tDCS über dem IPFC exekutive Funktionen im Sinne von Kontroll- und Koordinationsprozessen in Doppelaufgaben verbessert (Strobach & Antonenko, 2017). Die aufgeführten Studien liefern Evidenz dafür, dass der bisher ausschließlich untersuchte linke IPFC mit exekutiven Funktionen in Doppelaufgaben assoziiert ist. Jedoch lassen die Unterschiede in ihren Ergebnissen bisher keine einheitlichen Aussagen darüber zu, welche in Doppelaufgaben relevanten kognitiven Funktionen es im Detail sind, die im IPFC lokalisiert sind. Dies spiegelt die Komplexität der Zusammenhänge wider.

1.8 Hinführung zur Fragestellung

In zuvor durchgeführten fMRT Studien kristallisierte sich innerhalb des dlPFC insbesondere die IFJ als Areal heraus, welches in der Doppelaufgabenbedingung aktiviert wurde (Szameitat et al., 2006; Szameitat et al., 2002). Diesem Areal schrieb man insbesondere die Rolle der Kontrolle der Aufgabenreihenfolge zu (Stelzel et al., 2008; Strobach et al., 2015; Szameitat et al., 2006). Wie jedoch bereits oben erwähnt wurde, ist der Zusammenhang aufgrund der Methodik mittels fMRT ausschließlich korrelativ

(Logothetis, 2008). Um einen kausalen Zusammenhang nachzuweisen und damit zu beweisen, dass die IFJ ursächlich mit der Kontrolle der Aufgabenreihenfolge assoziiert ist, modulierten Strobach et al. (2015) in ihrer Studie die Aktivität der linken IFJ mittels anodaler tDCS vs. kathodaler und *sham* tDCS und bestimmten die Änderung der Performanz in einem Doppelaufgabenparadigma. In Orientierung an der Studie von Szameitat et al. (2006) manipulierten sie dabei das Paradigma durch die Einführung von *random order* und *fixed order* Blöcken. Sie verglichen die Leistungen der Performanz 1. zwischen *random order* und *fixed order* Blöcken und 2. zwischen *same* und *different order* Durchgängen. Dabei waren die Anforderungen an exekutive Funktionen unterschiedlich hoch (s. Kapitel 1.4). Es konnte eine signifikante Änderung der Reaktionszeiten unter gleichzeitiger anodaler Stimulation ausschließlich in den *random order* Blöcken festgestellt werden. Ein unterschiedlicher Effekt der atDCS auf *same* und *different order* Durchgänge zeigte sich nicht. Da bei *fixed order* Blöcken kein Effekt beobachtet wurde und in ihnen die Kontrolle über die Aufgabenreihenfolge weniger beansprucht ist, schlossen die Autoren, dass die linke IFJ erstens an denjenigen exekutiven Funktionen ursächlich beteiligt ist, die unter der Doppelaufgabenbedingung anfallen, und dass sie dabei zweitens spezifisch an Prozessen der Kontrolle und Entscheidung bzgl. der Aufgabenreihenfolge mitwirkt. Offen bleibt die Rolle der rechten IFJ, die in den fMRT Studien ebenfalls aktiviert wurde. Dabei zeigten sich in der bildgebenden Studie von Szameitat et al. unterschiedliche Aktivierungsmuster zwischen linker und rechter Hemisphäre (s. Abbildung 7). Auch in anderen bildgebenden Studien war eine solche Differenz in der Aktivierung zwischen den Hemisphären während der Ausführung von Doppelaufgaben sichtbar (Stelzel et al., 2009; Szameitat et al., 2002). Es stellt sich damit die Frage, ob die rechte IFJ ebenfalls an kognitiven Prozessen in Doppelaufgaben beteiligt ist und wenn ja, ob sie dabei eine zur linken IFJ unterschiedliche Rolle spielt.

In Anschluss an diese Ergebnisse und offenen Fragen untersuchen wir in unserer Studie die Performanz in einem Doppelaufgabenparadigma unter gleichzeitiger Applikation von anodaler vs. Placebostimulation über der rechten IFJ. In der Annahme, dass diese in exekutive Prozesse in Doppelaufgaben involviert ist, untersuchen wir, ob unter dem exzitatorischen Effekt der anodalen tDCS im Vergleich zur Placebostimulation eine Verbesserung der Performanz in Doppelaufgaben festzustellen ist. Wir untersuchen den Stimulationseffekt ausschließlich in *random order* Blöcken, da hierbei die Anforderung an die Kontrolle der Aufgabenreihenfolge besonders hoch ist und sich in der Vor-

läuferstudie ein Einfluss der anodalen tDCS ausschließlich auf sie zeigte. Zusätzlich manipulieren wir den Anspruch an exekutive Funktionen in Doppelaufgaben: 1. durch Variation der SOA, um den Grad der Interferenz zwischen den Einzelaufgaben zu beeinflussen und 2. durch den Vergleich zwischen *same order* und *different order* Durchgängen. Unter unterschiedlich hohen Anforderungen an exekutive Funktionen evaluieren wir den Effekt der anodalen tDCS auf die Reaktionszeiten und Fehlerraten (Parameter für Doppelaufgabenkosten) der ersten und zweiten Aufgabe im Doppelaufgabenparadigma aus einer visuellen und auditorischen Wahlreaktionsaufgabe.

Unsere Hypothese ist, dass anodale tDCS im Vergleich zur Placebostimulation über der rechten IFJ exekutive Funktionen in Doppelaufgaben, insbesondere die Kontrolle der Aufgabenreihenfolge, verbessert; operationalisiert anhand von

1. Kürzeren Reaktionszeiten der ersten und zweiten Aufgabe sowie
2. Niedrigeren Fehlerraten der ersten und zweiten Aufgabe

2 Material und Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Humboldt Universität zu Berlin genehmigt und deren Durchführung erfolgte in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen (revidierte Deklaration von Helsinki, 1996). Alle Teilnehmer wurden über den Versuchsablauf und die eingesetzten Methoden aufgeklärt und gaben ihre freiwillige schriftliche Einverständniserklärung.

2.1 Rekrutierung und Charakteristika der Stichprobe

Insgesamt 30 junge, gesunde Probanden wurden im Zeitraum von Juni bis November 2015 über die Datenbank des Psychologischen Experimentalservers des Instituts für Psychologie (PESA) der Humboldt-Universität zu Berlin rekrutiert. In einem Einladungstext wurden allgemeine Informationen zum Experiment, terminlicher Ablauf und Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt und außerdem freie Termine eingetragen. Dieser wurde über PESA in Form von E-Mails an die potentiellen Probanden verschickt, woraufhin sich die Probanden bei Erfüllen der Einschlusskriterien dann in die genann-

ten Termine für die Sitzungen eintragen konnten. Die Teilnehmerliste wurde anschließend über PESA an die Experimentatorin weitergeleitet. Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren ein Alter von 18-30 Jahren, Rechtshändigkeit (im Rahmen der Sitzungen mit dem Handpräferenztest nach Oldfield, 1971, geprüft), Deutsch als Muttersprache und normale oder durch eine Sehhilfe korrigierte Sehschärfe, zudem sollten sie krankenversichert sein. Ausschlusskriterien stellten neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen, aktuelle Einnahme von Psychopharmaka, epileptische Anfälle und Erkrankungen (auch in der Eigen- oder Familienanamnese), dauerhafte Metallplatten im Kopfbereich, Zahnspangen und –ersatz und häufiger Medikamenten- oder Drogengebrauch dar.

Die Aufwandsentschädigung betrug 8€ pro Stunde, alternativ gab es die Möglichkeit Versuchspersonen(VPn)-Scheine zu erhalten. Insgesamt konnten auf diese Weise 30 Probanden in die Studie eingeschlossen werden, 28 Studierende und zwei arbeitende Personen. Bei den 30 Probanden handelte es sich um 20 weibliche und 10 männliche Personen, das Durchschnittsalter betrug 24.83 Jahre ($SD=3.06$) mit einer Altersspanne von 18 bis 29 Jahren. Die Ausbildungszeit, d.h. Schuljahre plus Ausbildungsjahre plus Studienjahre, betrug im Mittel 16.3 Jahre ($SD=2.14$ Jahre). Anhand der Prozenträge nach dem Oldfield *Handedness Inventory* lässt sich bei allen 30 Probanden mindestens eine Tendenz zur Rechtshändigkeit feststellen (Mittelwert 88 %, $SD=18$).

2.2 Technische Materialien

Die visuellen Reize im folgenden Doppelaufgabenexperiment wurden auf einem Samsung Laptop präsentiert, während die auditorischen Reize über Kopfhörer übermittelt wurden, die an den Laptop angeschlossen waren. Das Experiment wurde durch die Software Presentation® (NeuroBehavioral Systems, Berkeley, USA) kontrolliert.

2.3 Studiendesign

Um die zuvor hergeleitete Fragestellung zu bearbeiten, wurde eine prospektive, placebokontrollierte, einfach verblindete Studie mit einem cross-over Design durchgeführt. Die Probanden kamen zu jeweils ähnlicher Tageszeit im Abstand von einer Woche (5-8 Tage) zu insgesamt zwei Sitzungen à ca. 60 Minuten. In den Sitzungen bearbeiteten die Probanden nach einer Vorlaufphase mit Aufklärungs- und tDCS-Fragebögen sowie neuropsychologischer Testung das Doppelaufgabenexperiment unter dem Einfluss der anodalen oder der *sham* Stimulation mittels tDCS. Dabei erhielt die Hälfte der Proban-

den in der ersten Sitzung die anodale Stimulation (1mA, max. 20min) und in der zweiten Sitzung die *sham* Stimulation (1mA, 30s). Bei der anderen Hälfte der Stichprobe wurde es andersherum gehandhabt. Die Zuteilung der Probanden zu den jeweiligen Gruppen erfolgte randomisiert nach VPn-Nummer. Alle VPn mit gerader Nummer erhielten in der ersten Sitzung die anodale tDCS, während den Probanden mit ungerader VPn-Nummer in der ersten Sitzung *sham* tDCS appliziert wurde.

2.4 Studienablauf

Der Ablauf der Untersuchungssitzungen ist der Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 1: Ablauf der Untersuchungssitzungen 1 und 2

| Sitzung 1 | Sitzung 2 |
|---|----------------------|
| Probandenaufklärung und Einverständniserklärung | Wortschatztest (WST) |
| tDCS Fragebogen | Händigkeitstest |
| d2 Test | |
| Doppelaufgabenexperiment unter tDC-Stimulation (anodal oder <i>sham</i>) | |
| tDCS Nebenwirkungen | tDCS Nebenwirkungen |

In der ersten Sitzung wurde zunächst eine Probandeninformation gelesen und mündlich darüber aufgeklärt. Evtl. Fragen wurden geklärt. Daraufhin wurde die Einverständniserklärung gemeinsam unterzeichnet und die Probanden wurden gebeten den tDCS-Fragebogen auszufüllen. Dieser fragte noch einmal im Detail die Ausschlusskriterien ab und sicherte damit die Eignung zur tDCS. Im Anschluss wurde der Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2; Oswald, Hagen, & Brickenkamp, 1997) gemäß der standardisierten Instruktionen durchgeführt. Anschließend begannen die tDCS Prozedur und die Durchführung des Experimentes am Laptop. In der zweiten Sitzung wurde zunächst der Wortschatztest (WST; Anger, Bargmann, & Hylla, 1968) durchgeführt, gefolgt vom Händigkeitstest nach Oldfield (1971), anschließend wurde die tDCS Prozedur durchgeführt und das Experiment am Laptop. Am Ende jeder Sitzung wurden tDCS Nebenwirkungen anhand eines Fragebogens abgefragt. Dabei sollten die Probanden sowohl nach der anodalen als auch nach der *sham* Stimulation die folgenden Kriterien bewer-

ten (mit 1 für *gar nicht aufgetreten* bis 4 für *sehr stark aufgetreten*): Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen auf der Kopfhaut, Kribbeln, Jucken, Brennen, Hautrötung, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche und plötzliche Stimmungsschwankungen. Außerdem sollten sie ebenfalls angeben, inwiefern sie das Auftreten dieser Symptome mit der tDCS in Verbindung bringen.

2.5 Neuropsychologische Testbatterie

In den beiden Sitzungen führten die Probanden neuropsychologische Tests durch. Diese dienten der näheren Charakterisierung bzgl. ihrer kognitiven Leistungsfunktion. Die Tests sind international anerkannt und an großen Stichproben auf Validität und Reliabilität geprüft. Sie wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt.

2.5.1 Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2 Test)

Der d2 Test (Oswald et al., 1997) ist ein weit verbreiteter und normierter Leistungstests. Er misst die individuelle Konzentration bzw. Aufmerksamkeit und fokussiert dabei als sogenannter Durchstreichtest insbesondere die visuelle Aufmerksamkeit. Der Test besteht aus 14 Zeilen aus den Buchstaben d und p (47 Zeichen pro Zeile), welche jeweils oben oder unten mit 1-4 Strichen versehen sind. Die Aufgabe ist es, alle d's mit zwei Strichen durchzustreichen und dabei alle anderen Zeichen (d's mit mehr oder weniger als zwei Strichen und p's mit Strichen) unmarkiert zu lassen. Es sollen dabei keine Auslass- oder Verwechslungsfehler gemacht werden. Ziel ist es hierbei, so schnell und so fehlerfrei wie möglich zu arbeiten. Nach je 20s fordert der Versuchsleiter die Teilnehmer auf, die jeweils nächste Zeile zu bearbeiten. Die Versuchsteilnehmer bearbeiten nach Hören der Instruktionen eine Übungszeile und beginnen dann mit dem eigentlichen Test.

2.5.2 Wortschatztest (WST)

Mit dem WST (Anger et al., 1968) lässt sich mit wenig Aufwand das allgemeine Intelligenzniveau am Beginn einer psychologischen Leistungsuntersuchung einschätzen, da der Test wenig belastend und leicht durchführbar ist. Jede Testzeile besteht aus einem realen, sinnvollen Wort, dem sogenannten Zielwort, und fünf erfundenen, sinnfreien Wörtern, sogenannten Distraktoren. Aus 40 solcher Testzeilen sollen die Probanden das jeweilige Zielwort aus jeder Zeile wiedererkennen und herausstreichen. Dabei soll nicht geraten werden. Der Schwierigkeitsgrad steigt von Zeile zu Zeile an. Die Probanden haben für die Bearbeitung ca. 10 Minuten Zeit.

2.5.3 Edinburgh *Handedness Inventory*/ Händigkeitstest

Bei dem Händigkeitstest nach Oldfield (1971) geht man davon aus, dass das Merkmal Händigkeit ein Kontinuum darstellt und 100% Rechts- und Linkshändigkeit den einen und anderen Pol dieses Kontinuums bilden. Jeder Mensch nimmt dabei einen bestimmten Rang in diesem Kontinuum ein. Der Fragebogen führt zehn verschiedene Alltagstätigkeiten (z.B. Schreiben) auf. Die Probanden geben für jede Tätigkeit an, ob sie jeweils die rechte, linke oder beide Hände gleichermaßen bei der jeweiligen Tätigkeit einsetzen. Hinterher wurde für jeden Probanden der entsprechende Rang für Rechts- und Linkshändigkeit bestimmt und in einen Prozentwert umgerechnet.

2.6 Doppelaufgabenparadigma

Das angewandte Doppelaufgabenparadigma beinhaltete die Kombination einer auditorischen und einer visuellen Aufgabe. Die Präsentation der einzelnen Reize erfolgte dabei beinahe gleichzeitig. Die Einzelaufgaben wurden zunächst getrennt geübt und sollten anschließend als Doppelaufgaben bearbeitet werden. Zunächst sollen die Einzelaufgaben im Detail vorgestellt werden.

2.6.1 Auditorische Einzelaufgabe

Hierbei sollten die Probanden auf drei über Kopfhörer präsentierte Sinustöne manuell reagieren. Die Töne dauerten je 200ms an und hatten Frequenzen von 350Hz, 900Hz oder 1600Hz. Die Probanden sollten entsprechend der Höhe der Töne (tief, mittel oder hoch) mit dem Ring-, Mittel- oder Zeigefinger der linken Hand durch Drücken der A, S oder D Taste auf einer QWERTZ Tastatur reagieren. Drei Platzhalter (weiße, horizontale Striche auf schwarzem Untergrund, nebeneinander platziert) erschienen 700ms vor Einsetzen der Töne und blieben bestehen bis der Proband reagiert hatte oder 2500ms vergangen waren, was das maximale Zeitfenster darstellte, um auf den präsentierten Reiz zu reagieren. Hatte der Proband auf einen Ton falsch reagiert oder innerhalb der 2500ms nach Auftreten des Stimulus noch gar nicht reagiert, wurde das Wort Fehler für 300ms mittig auf dem Bildschirm eingeblendet. Nach 700ms (schwarzer Bildschirm) wurde mit der nächsten Aufgabe begonnen.

2.6.2 Visuelle Einzelaufgabe

Der Ablauf entsprach der auditorischen Einzelaufgabe. Als visuelle Stimuli wurden für jeweils 200ms ein linkes, mittleres oder ein rechtes Quadrat präsentiert. In diesem Fall

sollte entsprechend der Position des Quadrates (links, mittig oder rechts) die J, K oder L Taste mit dem Zeige-, Mittel- oder Ringfinger der rechten Hand betätigt werden.

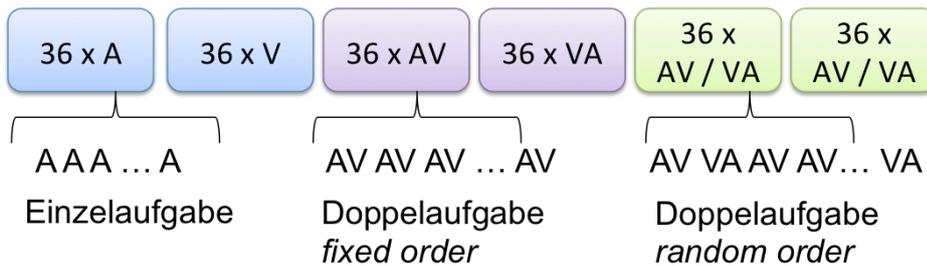
2.6.3 Doppelaufgaben

Die Doppelaufgaben waren bezüglich der Platzhalter, Antwortzeitfenster und Fehler Anzeige genauso aufgebaut wie die Einzelaufgaben. Bei den Doppelaufgabenblöcken mit fester Reihenfolge der Stimuli (*fixed order*) wurden nacheinander Doppelaufgaben durchgeführt, bei denen der erste Reiz entweder immer auditorisch oder immer visuell war. Bei den anderen Doppelaufgabenblöcken variierte die Reihenfolge der Stimuli zufällig (*random order*). In den *random order* Blöcken ergaben sich, angelehnt an Szameitat und Kollegen (2006), somit Durchläufe gleicher Reizreihenfolge (*same order*) und Durchläufe ungleicher Reizreihenfolge (*different order*; s. auch Kapitel 1.4). Der Abstand zwischen den zwei Reizen (SOA) betrug entweder *200ms* oder *400ms*. Die Probanden wurden instruiert, so schnell und korrekt wie möglich auf die Reize zu reagieren. Dabei sollten sie der Reihenfolge der präsentierten Reize entsprechend reagieren.

2.6.4 Aufbau und Anordnung der Blöcke

Die Einzel- und Doppelaufgaben wurden in Blöcken durchgeführt, wobei jeder Block aus 36 Durchläufen bestand. Bei einem Durchlauf wiederum konnte es sich entweder um eine Einzel- oder eine Doppelaufgabe handeln. Die verschiedenen Blöcke waren folgende: auditorische Einzelaufgabe, visuelle Einzelaufgabe, Doppelaufgaben in *fixed order* mit auditorischem Erstreiz, Doppelaufgaben in *fixed order* mit visuellem Erstreiz und Doppelaufgaben in *random order*. Eine Veranschaulichung der Blöcke der Übungs- und Experimentalphase findet sich in Abbildung 8. In den *random order* Blöcken wurden 18 Durchläufe mit visuellem Erstreiz mit 18 Durchläufen mit akustischem Erstreiz in zufälliger Reihenfolge angeordnet. Jede Sitzung war in eine Übungs- und eine Experimentalphase eingeteilt. Die Übungsphase bestand aus einem Block akustischer Einzelaufgaben (A), einem Block visueller Einzelaufgaben (V), einem *fixed order* Block mit akustischem Erstreiz (AV) und einem *fixed order* Block mit visuellem Erstreiz (VA), anschließend folgten noch zwei *random order* Blöcke. In der sich anschließenden Experimentalphase wurden acht *random order* Blöcke bearbeitet. Zwischen den Blöcken wurden jeweils Instruktionen eingeblendet, die laut vorgelesen wurden. Fragen seitens der Probanden konnten zwischen den Blöcken ebenfalls berücksichtigt werden. Dabei war es den Probanden überlassen, wie viel Zeit sie sich zwischen den einzelnen Blöcken lassen wollten, bevor es mit dem nächsten Block weiterging.

Übungsphase mit 6 Blöcken



Experimentalphase mit 8 Blöcken



Abbildung 8: Darstellung der Blöcke in der Übungsphase (oben): Von links werden dargestellt 2 Einzelaufgabenblöcke (blau), 2 *fixed order* Doppelaufgabenblöcke (lila), 2 *random order* Doppelaufgabenblöcke (grün). Blöcke der Experimentalphase (unten) mit 8 *random order* Doppelaufgabenblöcken (grün).

2.7 Elektrodenpositionierung und tDCS Prozedur

Zunächst wurde mithilfe eines Maßbandes der genaue Stimulationsort, die rechte IFJ, bestimmt. Dies geschah mithilfe des EEG 10/20 Systems, was es auch bei unterschiedlichen Schädelformen ermöglicht, definierte Punkte auf der Schädeloberfläche zu bestimmen. Die in unserem Fall gesuchte IFJ befindet sich exakt auf der Mitte zwischen den Punkten F4 und C4 (s. Abbildung 9). Hier wurde die Stimulationselektrode in einem kleineren ($5 \times 7 \text{ cm}^2$) Schwammüberzug mit einem Gummiband fixiert. Die in einem größeren Schwammüberzug ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) liegende Referenzelektrode wurde dagegen über der linken supraorbitalen Region angebracht, welche bislang nicht mit exekutiven Funktionen in Doppelaufgaben in Zusammenhang gebracht wurde und in zahlreichen Studien als Areal für die Referenzelektrode verwendet wurde (Nitsche & Paulus, 2011). Dabei wurde diese Elektrode in einem größeren Schwammüberzug positioniert, was dazu führt, dass die Stimulation an dieser Stelle ineffektiv ist (Nitsche et al., 2008). Die genannten Areale an der Schädeloberfläche wurden vor Anbringen der Elektroden bzw. der Schwämme entfettet, um den physiologischen Hautwiderstand so niedrig wie möglich zu halten. Zum selben Zweck wurden die Schwammüberzüge für die Elektroden auch mit 0,9%iger NaCl-Lösung angefeuchtet. Es wurde zudem immer darauf geachtet, dass die Elektroden bzw. die Schwämme möglichst viel Kontakt zur Kopfhaut hatten. Die Elektroden wurden über Kabel mit der Stromquelle, dem DC-Stimulator, verbunden. Es wurde ein batteriebetriebener DC-Stimulator® (NeuroConn®, Ilmenau, Deutschland)

verwendet, welcher CE zertifiziert ist und kontinuierlich die Elektrodenimpedanz überprüft.

Nach Aufsetzen der Kopfhörer und evtl. Sehhilfen (Brille) begann das Experiment. Während der Proband schon mit der Übungsphase des Experimentes beginnen konnte, überprüfte der Versuchsleiter die letzten Einstellungen im tDCS Gerät. Erst zur Experimentalphase wurde mit der Stimulation begonnen, der Versuchsleiter wurde durch eine Instruktion (Check, Start tDCS) darauf hingewiesen. Sowohl in der *sham* als auch in der anodalen Stimulation gab es einen langsamen Anstieg des Gleichstroms bis auf die Maximalstärke von 1 mA und hinterher ein Ausschleichen, was jeweils 10 s andauerte und zum Ziel hatte, die Nebenwirkungen der Stimulation so gering wie möglich zu halten. Im Falle einer anodalen Stimulation wurden die 1 mA über die gesamte Bearbeitungszeit für das Experiment, maximal aber 20 Minuten, aufrechterhalten, bevor ausgeschlichen wurde. Im Falle der *sham* Stimulation hielt die Stimulation nur 30 s an. Durch die bis zu 20 Minuten andauernde anodale Stimulation lagen im Regelfall alle *random order* Blöcke der Experimentalphase innerhalb des Stimulationsfensters, sodass die Bearbeitung aller Experimentalblöcke einer online Stimulation unterlag; es sei denn die Probanden benötigten länger als 20 Minuten.

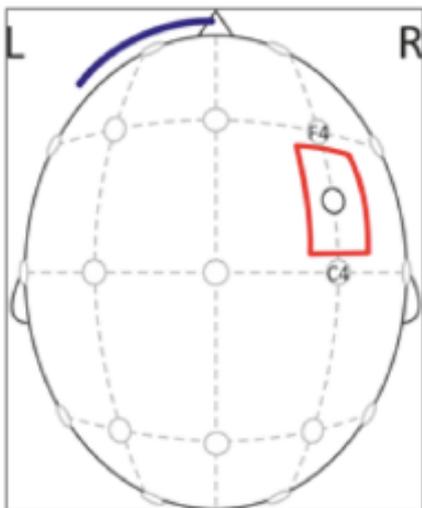


Abbildung 9: Positionierung der Stimulationselektrode über dem Areal der rechten IFJ zwischen F4 und C4 (rot) und der Referenzelektrode über der linken supraorbitalen Region (blau, modifiziert nach Strobach et al., 2018).

2.8 Auswertung

Die Auswertung der Fragebögen zur neuropsychologischen Testbatterie, zur Händigkeit und zu den tDCS-Nebenwirkungen wurden mittels Microsoft® Office Excel 2011 durchgeführt. Zu statistischen Analysen des Doppelaufgabenexperiments wurde das Programm *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Version 25.0) verwendet. Grafiken zur Experimentalphase wurden mit SPSS oder *GraphPad Prism* (Version 5) erstellt.

2.8.1 Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)

Die Auswertung des d2 Aufmerksamkeits-Belastungstest erfolgte durch Bestimmung verschiedener Messwerte wie der Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen (GZ), der Fehleranzahl (F, zusammengesetzt aus selteneren Verwechslungsfehlern, F2, und häufigeren Auslassfehlern, F1) und der Konzentrationsleistung (KL), die die Anzahl der richtig durchgestrichenen, relevanten Zeichen abzüglich der Verwechslungsfehler (F2) darstellt. Über diese Messwerte konnte zusätzlich die sogenannte Gesamtleistung (GZ-F) bestimmt werden. Diese Messwerte wurden mithilfe zweier Auswertungsschablonen ausgezählt und bestimmt. Anhand der Normentabelle der Deutschen Eichstichprobe (n=3176) konnten die den GZ Werten entsprechenden Prozentränge abgelesen werden. Mittelwerte und Standardabweichungen zu allen Messwerten wurden bestimmt.

2.8.2 Wortschatztest (WST)

Es wurden nur diejenigen Testzeilen in die Auswertung mit einbezogen, in denen genau ein Wort markiert wurde. Auch zur Auswertung des Wortschatztestes existieren zwei Schablonen, die richtig bearbeitete Testzeilen kenntlich machen. So konnte zu jedem Test der Rohpunktwert (RW) ermittelt werden, also die Anzahl der richtig bearbeiteten Testzeilen. Basierend auf den Rohwerten wurden IQ-, z- und Z-Werte bestimmt.

2.8.3 Händigkeit

Die Anzahl aller mit *Rechts* (R) und *Links* (L) beantworteten Items wurden bestimmt. Für die Angabe *Beide* gab es je einen Punkt. Daraufhin wurde mittels der Formel $100 \cdot (R-L)/(R+L)$ der sogenannte Lateralitätsquotient (LQ) bestimmt (Oldfield, 1971).

2.8.4 tDCS Nebenwirkungen

Die Mittelwerte der einzelnen Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Nackenschmerzen etc.) wurden getrennt für beide Stimulationsbedingungen errechnet. Mittels gepaartem t-Test wurden die Mittelwerte für jede Nebenwirkungen zwischen *sham* und anodaler

Bedingung verglichen. Dabei gingen nicht mit der Stimulation assoziierte Nebenwirkungen nicht mit in die Auswertung ein.

2.8.5 Verblindung

Die subjektiven Einschätzungen der Probanden dazu, welche Art der Stimulation sie in welcher Sitzung erhalten hatten, wurden bewertet. Anschließend wurde der Anteil der richtigen und falschen Einschätzungen sowie der *weiß nicht* Antworten errechnet und verglichen, um den Erfolg der Verblindung festzustellen.

2.8.6 Doppelaufgabenexperiment: Übungsphase (Prästimulationsanalysen)

Um auszuschließen, dass eventuelle Änderungen der RTs oder Fehlerraten nach Beginn der tDCS durch bereits vor der Stimulation bestehende Unterschiede bedingt sind, wurden sogenannte Prästimulationsanalysen durchgeführt, in denen die Blöcke der Übungsphase analysiert wurden. Es wurden drei verschiedene Analysen durchgeführt: 1. Unterschiede der RTs und Fehlerraten bei den Einzelaufgabenblöcken wurden durch eine ANOVA (*engl. analysis of variance*) mit Messwiederholungen einschließlich des Innersubjektfaktors tDCS Bedingung (*anodal/sham*) untersucht. 2. Weiterhin wurden die *fixed-order* Blöcke verglichen. Für jede der vier abhängigen Variablen (RT1, RT2, Fehlerrate der ersten Aufgabe, Fehlerrate der zweiten Aufgabe) wurde jeweils eine ANOVA mit Messwiederholungen einschließlich der Innersubjektfaktoren tDCS Bedingung (*anodal/sham*) und SOA (*200/400ms*) durchgeführt. Reaktionen auf visuelle und auditorische Reize wurden für Aufgabe eins und zwei zusammen betrachtet. 3. Zuletzt wurden als Teil der Prästimulationsanalysen die Fehlerraten und RTs der *random-order* Blöcke betrachtet, erneut getrennt für die erste und zweite Aufgabe, wobei Reaktionen auf auditorische und visuelle Reize gemeinsam ausgewertet wurden. Die statistischen Analysen entsprachen hierbei denen der *fixed-order* Blöcke.

2.8.7 Doppelaufgabenexperiment: Experimentalphase

Die Reaktionszeiten und Fehlerraten aller Probanden wurden in Abhängigkeit der acht Versuchsbedingungen aggregiert. Diese ergaben sich aus den drei unabhängigen Variablen t-DCS Bedingung (*sham/anodal*), Reihenfolge der Reize (*same/different*) und SOA (*200/400ms*), wie in Abbildung 10 dargestellt.

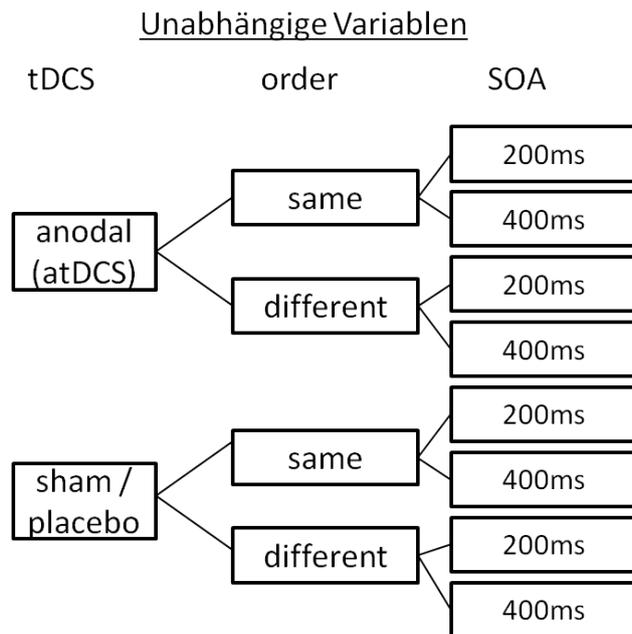


Abbildung 10: Darstellung der drei unabhängigen Variablen mit sich ergebenden acht Versuchsbedingungen.

In Abhängigkeit dieser Variablen erfolgte zum einen eine Reaktionszeit- und zum anderen eine Fehleranalyse. Dabei wurden Reaktionen auf den jeweils ersten Reiz einer Doppelaufgabe unter Aufgabe 1 und jene auf den zweiten Reiz einer Doppelaufgabe unter Aufgabe 2 zusammen betrachtet, unabhängig davon, ob es sich um Reaktionen auf einen visuellen oder auditorischen Reiz handelte. Es ergaben sich somit vier abhängige Variablen: Reaktionszeit der ersten Aufgabe (RT1), Reaktionszeit der zweiten Aufgabe (RT2), Fehlerrate der ersten Aufgabe und Fehlerrate der zweiten Aufgabe. Für jede der vier abhängigen Variablen wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen mit den genannten unabhängigen Variablen durchgeführt. Bei der Analyse aller Doppelaufgaben (Reaktionszeit- und Fehleranalyse) wurden die Durchgänge ausgeschlossen, in denen die Probanden nicht der Reihenfolge der präsentierten Reize entsprechend reagierten. Nur bei der Reaktionszeitanalyse wurden Durchgänge, in denen einer oder beide Reize falsch oder gar nicht beantwortet wurden, ausgeschlossen. In der Fehleranalyse wurde der Anteil falsch oder gar nicht beantworteter Reize untersucht.

2.8.8 Regressionsanalysen

Um potentielle individuelle Unterschiede in den induzierten tDCS Effekten zu detektieren, wurden Regressionsanalysen angeschlossen. Dabei wurde getestet, inwiefern die Baseline Performanz (unter *sham* Bedingung) mit der potentiellen Performanzverbesserung

ung durch atDCS (Fehlerraten/Reaktionszeiten unter *sham* – Fehlerraten/Reaktionszeiten unter atDCS) korreliert. Diese Analysen wurden lediglich für die Bedingungen durchgeführt, in denen sich ein signifikanter Stimulationseffekt ergab.

3 Ergebnisse

3.1 Verblindung

Die subjektive Einschätzung der tDCS Bedingung ergab von insgesamt 60 Sitzungen (30 Probanden in je zwei Sitzungen) 24 richtige Einschätzungen gegenüber 22 falschen Einschätzungen und 14 von Seiten der Probanden nicht sicher zuzuordnenden Sitzungen. Die richtigen Einschätzungen liegen demnach mit insgesamt 40% nahe der Rate-wahrscheinlichkeit von 30%, somit ist von einem Erfolg der Verblindung gegenüber der angewandten tDCS auszugehen.

3.2 Neuropsychologische Tests

3.2.1 Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)

Die Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen (GZ) stellt ein Maß für das Bearbeitungs-tempo dar. Die Gesamtleistung (GZ-F) entspricht der fehlerkorrigierten Leistungsmen-ge. Die Ergebnisse zeigen, dass die Leistungen (GZ, KL) der Probanden verglichen mit den 20-40-jährigen der entsprechenden Altersgruppe in der Normentabelle der Deut-schen Eichstichprobe (n=3176) im Bereich zwischen dem 25. und 99. Prozentrang lie-gen.

Tabelle 2: Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)

| | GZ | F | GZ-F | KL |
|----------------------|-------|-------|--------|-------|
| Mittelwerte | 535,4 | 18,77 | 516,63 | 212,9 |
| Standardabweichungen | 56,57 | 19,16 | 60,14 | 35,95 |

Legende: GZ=Anzahl aller bearbeiteten Zeichen; F=Summe aller Fehler; GZ-F= Gesamtleistung; KL= Konzentrationsleistung

3.2.2 Wortschatztest (WST)

Die Ergebnisse des WST lassen die Gruppe in einen guten bis durchschnittlichen Be-reich einordnen.

Tabelle 3: Wortschatztest (WST)

| | RW | z-Skala | IQ | Z-Skala |
|----------------------|-------|---------|--------|---------|
| Mittelwerte | 32,93 | 0,54 | 108,27 | 105,60 |
| Standardabweichungen | 3,19 | 0,59 | 9,09 | 5,93 |

Legende: RW=Rohwert

Insgesamt erlauben die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests eine Zuordnung der Stichprobe in einen durchschnittlichen bis guten Bereich verglichen mit einer repräsentativen Normstichprobe.

3.3 Doppelaufgabenexperiment

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen zum Doppelaufgabenexperiment dargestellt: Zunächst werden Ergebnisse der Übungsphase aus den Prästimulationsanalysen aufgeführt und anschließend die Ergebnisse der Analysen aus der Experimentalphase mit Reaktionszeit- und Fehleranalyse. Zuletzt folgt eine Beschreibung der Regressionsanalysen.

3.3.1 Prästimulationsanalysen (Übungsphase)

Die Mittelwerte und Standardfehler der Reaktionszeiten und Fehlerraten in den Einzelaufgaben und in den *fixed* und *random order* Doppelaufgaben der Prästimulationsanalysen werden getrennt nach Sitzungen mit anodaler und *sham* Stimulation in der Tabelle 4 dargestellt. Es zeigten sich bei den Einzelaufgabenblöcken keine signifikanten Unterschiede der RTs und Fehlerraten vor atDCS und *sham* tDCS, alle $F_s(1,29) < 1$. In den *fixed order* Blöcken zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors SOA auf die RT1, $F(1,29) = 18.951$, $p < .001$, partielles $\eta^2 = .40$. Diese zeigte sich verlängert bei längerem SOA. Die tDCS Bedingung wirkte sich nicht signifikant auf die RT1 aus, alle $F_s(1,29) < 1$. Bei den Fehlerraten der ersten Aufgabe zeigten weder die SOA noch die tDCS-Bedingung einen Haupteffekt. Ebenso lag keine Interaktion zwischen beiden Faktoren vor, alle $F_s(1,29) < 1,64$, alle $p_s > .21$. Die Analyse der RT2 zeigte einen Haupteffekt der SOA mit signifikant längeren RTs bei kürzerem SOA, $F(1,29) = 18.951$, $p < .001$, partielles $\eta^2 = .40$. Auch lag kein Haupt- oder Interaktionseffekt mit der tDCS-Bedingung vor, alle $F_s(1,29) < 1$. Die Fehlerrate der zweiten Aufgabe zeigten einen geringen Haupteffekt der SOA, $F(1,29) = 3.529$, $p < .07$. Bei kurzer SOA waren diese erhöht. Die Fehleranalyse

der zweiten Aufgabe wies einen Haupteffekt der tDCS-Bedingung auf, $F(1,29)=5.624$, $p<.025$, partielles $\eta^2=.16$. Die Fehlerrate der zweiten Aufgabe war vor der anodalen Stimulation höher als vor der *sham* Stimulation. Es lag keine Interaktion zwischen SOA und tDCS Bedingung vor, alle $F_s(1,29)<1$.

In den Analysen der *random order* Blöcke ergab sich für die RT1 ein ähnliches Ergebnis wie schon bei den *fixed order* Blöcken: Unter einem geringfügigen Haupteffekt der SOA, $F(1,29)=4.028$, $p>0.05$, partielles $\eta^2=.12$, ergaben sich längere RTs bei längerem SOA. Auch hier zeigte sich kein Haupt- oder Interaktionseffekt mit der tDCS-Bedingung, alle $F_s(1,29)<1$. Die Fehleranalyse der ersten Aufgabe zeigte einen Haupteffekt der SOA, $F(1,29)=44.636$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.61$, mit einer höheren Fehlerrate bei kurzem SOA. Erneut zeigte sich kein Haupt- oder Interaktionseffekt von der tDCS-Bedingung, alle $F_s(1,29)<1$. Die Analyse der RT2 offenbarte einen Haupteffekt der SOA, $F(1,29)=210.295$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.88$, mit längeren RTs bei kurzem SOA. Die tDCS-Bedingung wirkte sich nicht signifikant aus, $F(1,29)<2.778$, alle $p>.11$. Auch bei den Fehlerraten der zweiten Aufgabe zeichnete sich ein Haupteffekt der SOA ab, $F(1,29)>34.554$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.54$. Die Fehlerraten waren bei kürzerem SOA ebenfalls erhöht. In der Fehleranalyse der zweiten Aufgabe lag ebenfalls kein Haupt- oder Interaktionseffekt der tDCS-Bedingung vor, alle $F_s(1,29)<1$.

Zusammenfassend zeigen die Prästimulationsanalysen, dass die Leistungen in den Übungsphasen sich abhängig von der Stimulationsbedingung (*anodal/sham*) nicht signifikant unterschieden, bis auf eine gering erhöhte Fehlerrate der zweiten Aufgabe in *fixed order* Blöcken vor *atDCS*. Insbesondere zeigte sich keine bessere Leistung in den Sitzungen vor *atDCS* Applikation als in Sitzungen vor *sham* tDCS Applikation.

Tabelle 4: Reaktionszeiten (in ms) und Fehlerraten (in %) in Einzelaufgabenblöcken und in Doppelaufgabenblöcken (fixed /random order), getrennt nach RTs und Fehlerraten der ersten und zweiten Aufgabe in der Übungsphase in Sitzungen mit anodaler bzw. sham Stimulation. Standardfehler (in ms bzw. %) in Klammern.

| | atDCS | sham tDCS |
|--|--------------|------------------|
| <i>Einzelaufgabe</i> | | |
| RT | 476 (12) | 477 (10) |
| Fehlerrate | 2,3 (0,6) | 2,2 (0,5) |
| <i>Doppelaufgabe (fixed order)</i> | | |
| RT1 (SOA=200ms) | 853 (37) | 831 (43) |
| RT1 (SOA=400ms) | 898 (31) | 882 (40) |
| RT2 (SOA=200ms) | 949 (41) | 922 (41) |
| RT2 (SOA=400ms) | 787 (36) | 767 (39) |
| Fehlerrate1 (SOA=200ms) | 4,4 (0,9) | 3,5 (0,5) |
| Fehlerrate1 (SOA=400ms) | 3,7 (0,9) | 2,9 (0,6) |
| Fehlerrate2 (SOA=200ms) | 6,8 (1,0) | 5,3 (0,8) |
| Fehlerrate2 (SOA=400ms) | 5,3 (1,0) | 4,4 (0,5) |
| <i>Doppelaufgabe (random order)</i> | | |
| RT1 (SOA=200ms) | 1229 (56) | 1209 (59) |
| RT1 (SOA=400ms) | 1183 (45) | 1200 (57) |
| RT2 (SOA=200ms) | 1262 (59) | 1234 (60) |
| RT2 (SOA=400ms) | 1033 (49) | 1046 (57) |
| Fehlerrate1 (SOA=200ms) | 18,1 (2,2) | 16,2 (2,8) |
| Fehlerrate1 (SOA=400ms) | 8,5 (1,8) | 7,7 (1,9) |
| Fehlerrate2 (SOA=200ms) | 18,3 (2,2) | 17,8 (2,9) |
| Fehlerrate2 (SOA=400ms) | 10,3 (1,8) | 9,2 (1,9) |

3.3.2 Experimentalphase (random order Blöcke)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen der Experimentalphase, getrennt nach Reaktionszeit- und Fehleranalyse, dargestellt.

3.3.2.1 Reaktionszeiten

Die Abbildungen 11 und 12 zeigen Mittelwerte und Standardfehler (jeweils in ms) der Reaktionszeiten der ersten (Abb. 11) und zweiten (Abb. 12) Aufgabe in den acht verschiedenen Versuchsbedingungen der Experimentalphase.

Bei den Reaktionszeiten der ersten Aufgabe (RT1) war ein Haupteffekt des Innersubjektfaktors Aufgabenreihenfolge festzustellen, $F(1,29)=49.035$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.63$. Wie in Abbildung 11 veranschaulicht, ergaben sich signifikant längere RTs bei *different order* Durchgängen. Ansonsten ergaben sich weder in Abhängigkeit der SOA noch der tDCS-Bedingung signifikante Änderungen in der RT1, $F_s<1.167$, $p_s>.29$. Auch waren keine Interaktionen zwischen den einzelnen Innersubjektfaktoren festzustellen, alle $F_s(1,29)<1.541$, alle $p_s>.22$.

Auch bei den Reaktionszeiten der zweiten Aufgabe (RT2) gab es einen Haupteffekt der Aufgabenreihenfolge, $F(1,29)=43.601$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.60$. In *different order* Durchgängen kam es zu einer Verlängerung der RT2. Ebenfalls war ein Haupteffekt von der SOA festzustellen, $F(1,29)=304.112$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.91$, wobei es durch die kürzere SOA Bedingung von *200ms* zu Verlängerungen in den RTs kam. Eine Interaktion zwischen den beiden Innersubjektfaktoren Aufgabenreihenfolge und SOA war nicht festzustellen, $F<1.633$, $p>.211$. Es zeigte sich kein Haupt- oder Interaktionseffekt mit der tDCS-Bedingung, alle $F_s(1,29)<1.062$, alle $p_s>.311$.

Zusammenfassend lässt sich in der Reaktionszeitanalyse unter keiner der acht Versuchsbedingungen ein signifikanter Effekt durch die Stimulation feststellen.

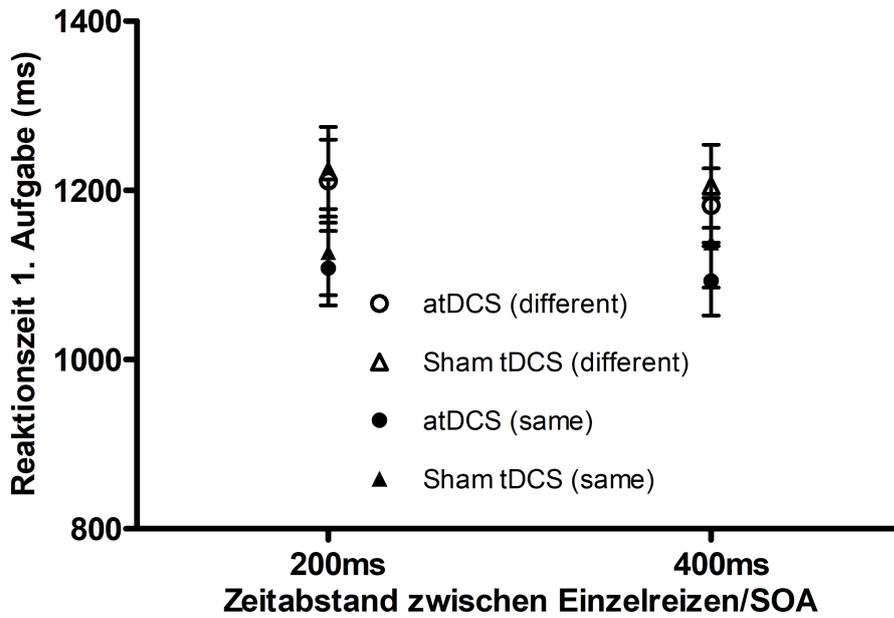


Abbildung 11: Mittelwerte der Reaktionszeiten (in ms) der 1. Aufgabe unter den acht verschiedenen Versuchsbedingungen der Experimentalphase. Standardfehler (in ms) sind als Fehlerbalken dargestellt.

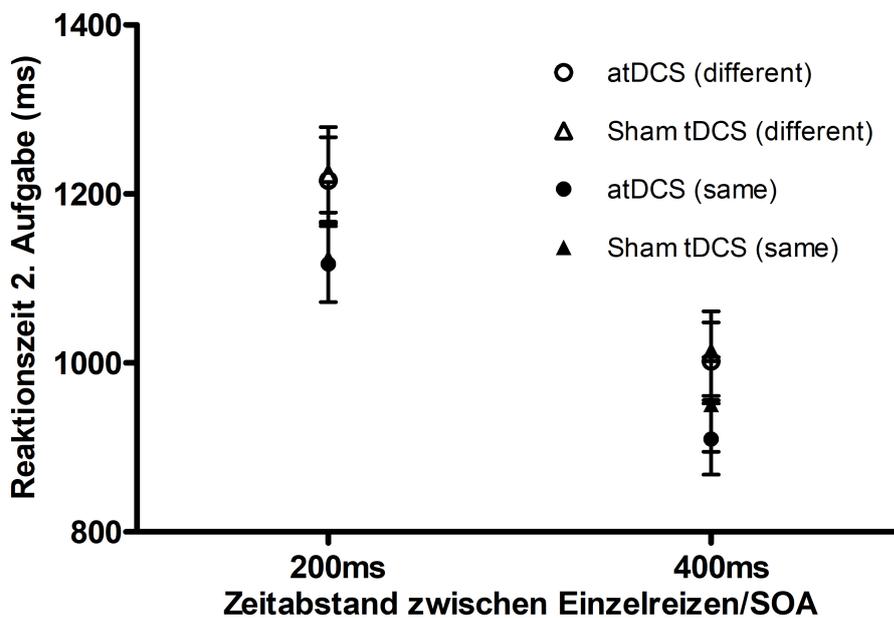


Abbildung 12: Mittelwerte der Reaktionszeiten (in ms) der 2. Aufgabe unter den acht verschiedenen Versuchsbedingungen der Experimentalphase. Standardfehler (in ms) sind als Fehlerbalken dargestellt.

3.3.2.2 Fehlerraten

Auch die Fehleranalyse wurde getrennt für Aufgabe 1 und Aufgabe 2 durchgeführt. Die Abbildungen 13 und 14 zeigen Mittelwerte und Standardfehler (jeweils in %) der Fehler-raten der ersten (Abb. 13) und zweiten (Abb. 14) Aufgabe in den acht verschiedenen Versuchsbedingungen der Experimentalphase. In den Fehlerraten der ersten Aufgabe

war ein Haupteffekt des Faktors Aufgabenreihenfolge festzustellen, $F(1,29)=51.125$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.64$. Diese zeigte sich unter der *different order* Bedingung erhöht. Es lag ein Haupteffekt der SOA vor, $F(1,29)=79.542$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.73$, mit höheren Fehlerraten bei kürzerer SOA (200ms). Der Interaktionseffekt zwischen der Aufgabenreihenfolge und SOA war signifikant, $F(1,29)=16.845$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.37$. Die mittlere Differenz der Fehlerraten zwischen *same* und *different order* Durchgängen lag bei kurzer SOA bei 9.2% und wurde in der langen SOA Bedingung auf 3.6% reduziert. Weiterhin zeigte sich eine dreifache Interaktion zwischen SOA, Reihenfolge und tDCS Bedingung, $F(1,29)=5.963$, $p<.021$, partielles $\eta^2=.17$ (s. Abbildung 13, 15). In der Bedingung der kurzen SOA (200ms) und in *same order Durchgängen* konnte eine signifikante Besserung der Fehlerraten durch die anodale tDCS im Vergleich zur *sham* Stimulation gesehen werden, t-Test ($p=.02$). Dies ist in Abbildung 15 veranschaulicht. Unter anderen Bedingungen zeigten t-Tests keine signifikanten Effekte auf die Fehlerrate durch die tDCS-Bedingung (alle $ps>.38$). Andere signifikante Haupt- oder Interaktionseffekte in der Fehleranalyse der ersten Aufgabe waren nicht festzustellen, alle $Fs(1,29)<1$. Die Ergebnisse der Fehleranalyse der zweiten Aufgabe zeigten ähnliche Effekte wie bei der Fehleranalyse der ersten Aufgabe: Der Faktor Aufgabenreihenfolge zeigte einen Haupteffekt, $F(1,29)=37.657$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.57$. In der *different order* Bedingung waren die Fehlerraten erhöht. Abhängig von der SOA zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt, $F(1,29)=73.044$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.72$, mit höherer Fehlerrate bei kürzerer SOA (200ms). Untereinander interagierten die beiden Faktoren, $F(1,29)=9.483$, $p<.01$, partielles $\eta^2=.25$. Die mittlere Differenz der Fehlerraten zwischen *same* und *different order* Durchgängen lag bei kurzer SOA bei 7.7% und wurde unter der langen SOA Bedingung auf 3.1% reduziert. Es lag entsprechend der Fehleranalyse der ersten Aufgabe eine dreifache Interaktion zwischen SOA, Aufgabenreihenfolge und tDCS Bedingung vor, $F(1,29)=9.574$, $p<.01$, partielles $\eta^2=.25$. Die Fehlerraten wurden in der kurzen SOA Bedingung (200ms) und unter *same order* Bedingung durch die atDCS im Vergleich zur *sham* Bedingung signifikant reduziert, t-Test ($p=.049$), wie in Abbildung 16 veranschaulicht. Unter anderen Bedingungen zeigten t-Tests keine signifikanten Effekte auf die Fehlerrate durch die tDCS-Bedingung (alle $ps>.15$). Es waren keine weiteren Haupt- oder Interaktionseffekte in der Fehleranalyse der zweiten Aufgabe festzustellen, $F(1,29)<1$.

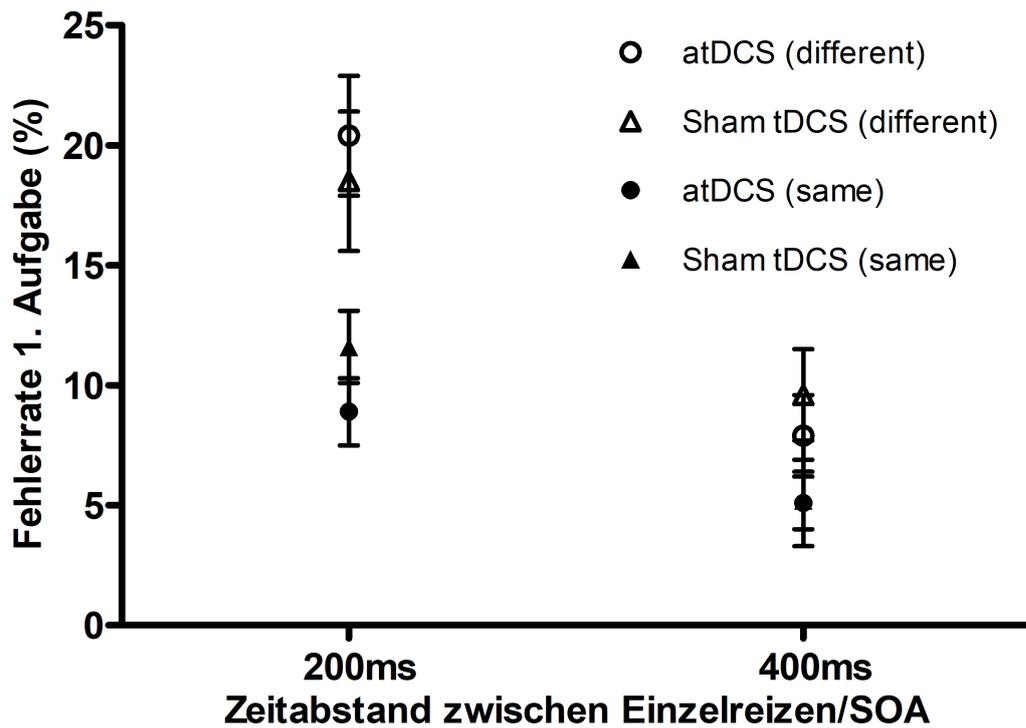


Abbildung 13: Mittelwerte der Fehlerraten (in %) der 1. Aufgabe unter den acht verschiedenen Versuchsbedingungen der Experimentalphase. Standardfehler (in %) sind als Fehlerbalken dargestellt.

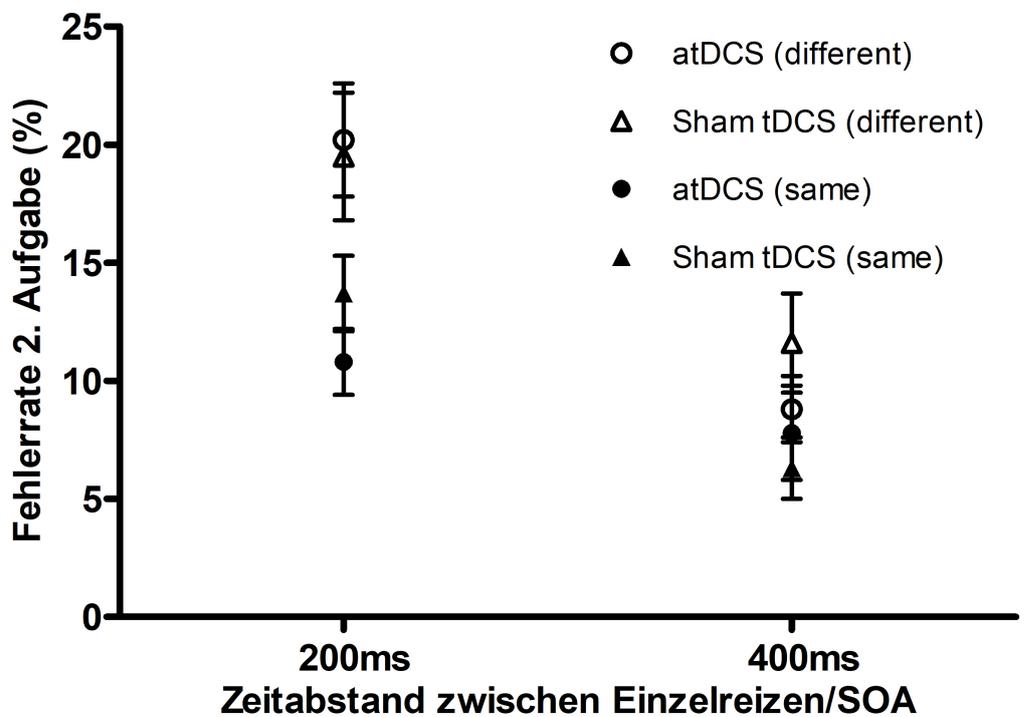


Abbildung 14: Mittelwerte der Fehlerraten (in %) der 2. Aufgabe unter den acht verschiedenen Versuchsbedingungen der Experimentalphase. Standardfehler (in %) sind als Fehlerbalken dargestellt.

Zusammenfassend zeigt die Fehleranalyse lediglich signifikante Stimulationseffekte im Sinne von niedrigeren Fehlerraten in der ersten und zweiten Aufgabe durch atDCS, wenn der Abstand zwischen den Reizen kurz war (SOA=200ms) und die Reizreihenfolge des letzten Durchgangs wiederholt wurde (*same order*). In Abbildung 15 (Fehlerrate der ersten Aufgabe) und 16 (Fehlerrate der zweiten Aufgabe) werden noch einmal die Mittelwerte und Standardfehler der Fehlerraten zwischen anodaler und *sham* Bedingung gegenüber gestellt, jeweils unter Bedingung einer kurzen SOA (200ms) und *same order*.

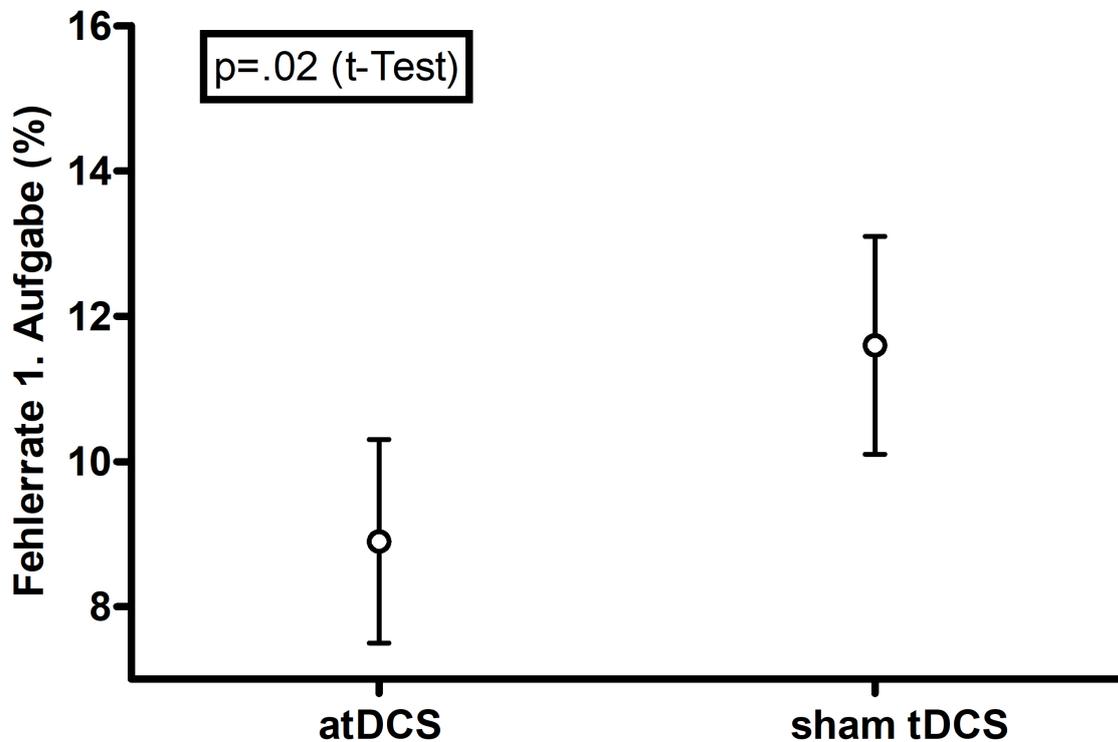


Abbildung 15: Mittelwerte der Fehlerraten der 1. Aufgabe (in %) unter der Bedingung einer kurzen SOA (200ms) und *same order* Bedingung, Vergleich zwischen anodaler und *sham* tDCS. Standardfehler sind als Fehlerbalken dargestellt.

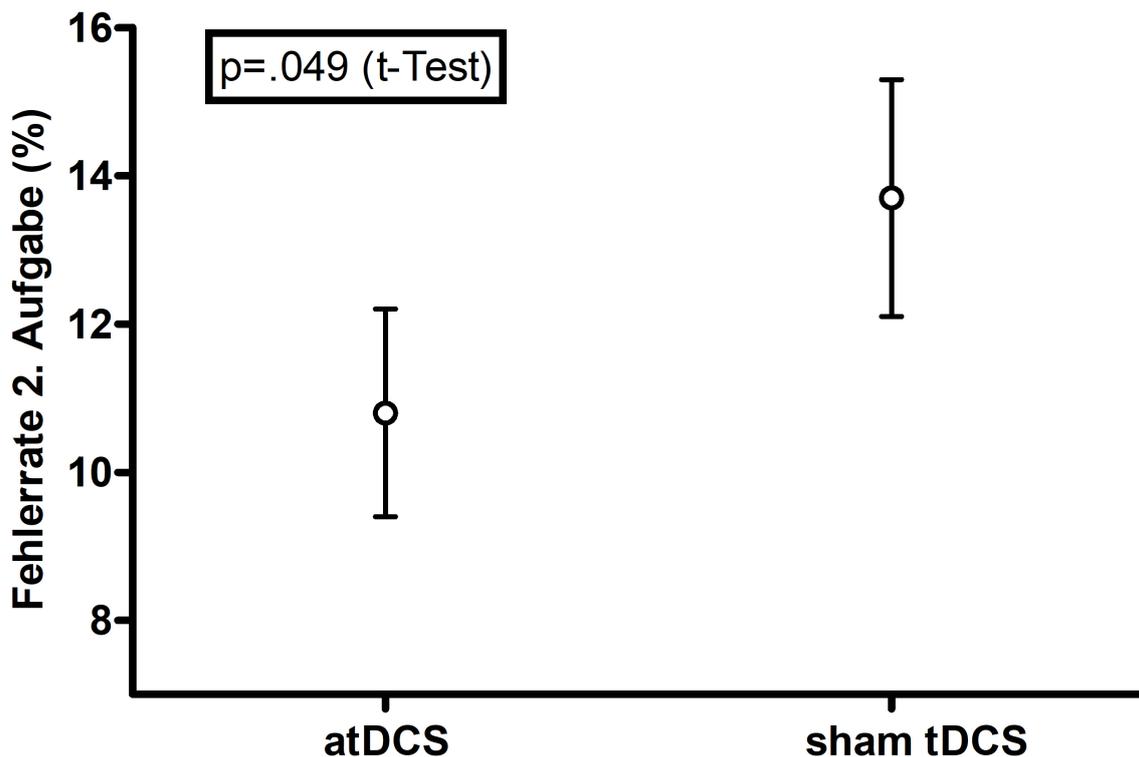


Abbildung 16: Mittelwerte der Fehlerraten der 2. Aufgabe (in %) unter der Bedingung einer kurzen SOA (200ms) und *same order* Bedingung, Vergleich zwischen anodaler und *sham* tDCS. Standardfehler sind als Fehlerbalken dargestellt.

3.3.3 Regressionsanalysen

Als zusätzliche Analyse zu den Fehlerraten der ersten und zweiten Aufgabe wurden jeweils Regressionsanalysen für die Bedingungen durchgeführt, in denen die atDCS einen signifikanten Effekt zeigte (*same order* Durchgänge, SOA von 200ms). Dazu wurde die Korrelation zwischen der Baseline Fehlerrate unter *sham* Bedingung, kurzer SOA (200ms) und gleicher Aufgabenreihenfolge (*same order*) einerseits und der Differenz der Fehlerraten zwischen *sham* und anodaler Stimulation unter denselben Bedingung (SOA von 200ms, *same order*) andererseits analysiert.

Es konnte sowohl für die erste als auch für die zweite Aufgabe eine signifikant positive Korrelation verzeichnet werden, d.h. je höher die Baseline Fehlerrate unter *sham* tDCS zunächst gewesen ist, desto höher war auch die Fehlerreduktion durch die anodale tDCS, Aufgabe 1: $r=0.464$, $p<.01$, $R^2=.216$ und Aufgabe 2: $r=0.584$, $p<.01$, $R^2=.34$. Diese Zusammenhänge werden getrennt für Aufgabe 1 und 2 in Abbildung 17 und 18 veranschaulicht.

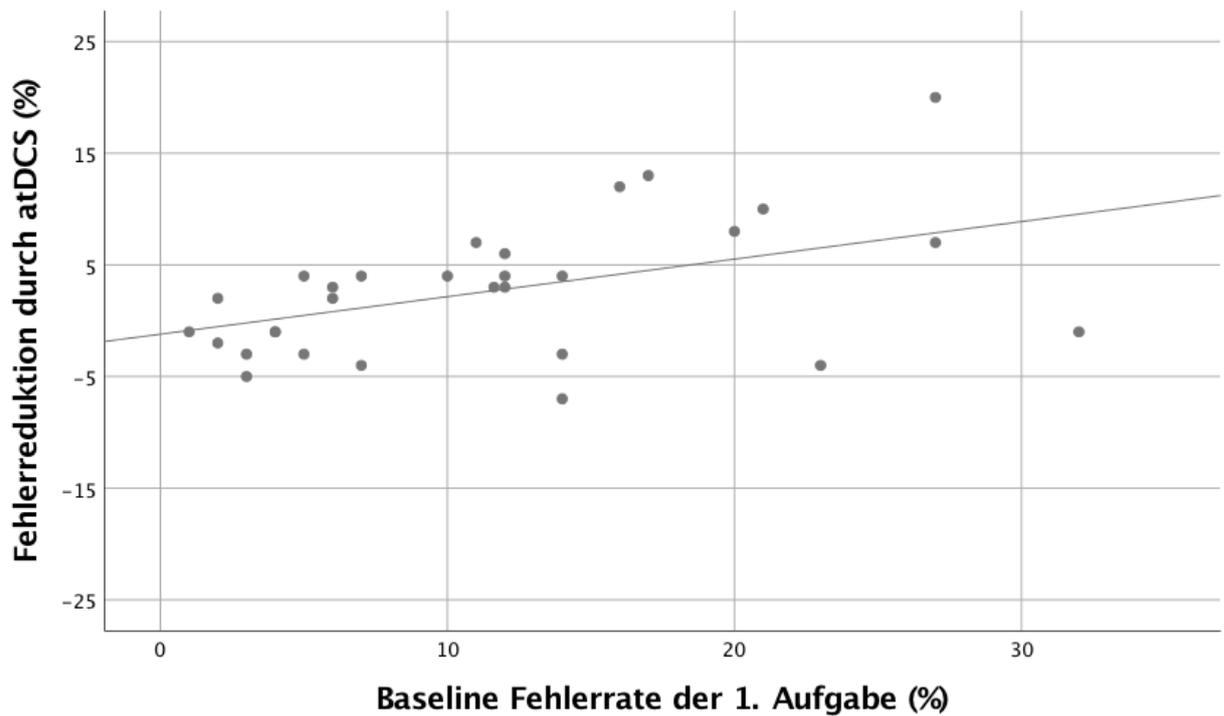


Abbildung 17: Regressionsanalyse für die Fehlerrate der 1. Aufgabe (in %) unter der Bedingung der SOA=200ms und Reihenfolge *same order*, x-Achse: Baseline Fehlerrate unter der Bedingung tDCS=*sham, same order* und SOA=200ms; y-Achse: Fehlerreduktion (in %) durch anodale tDCS unter *same order* Bedingungen und kurzer SOA (200ms).

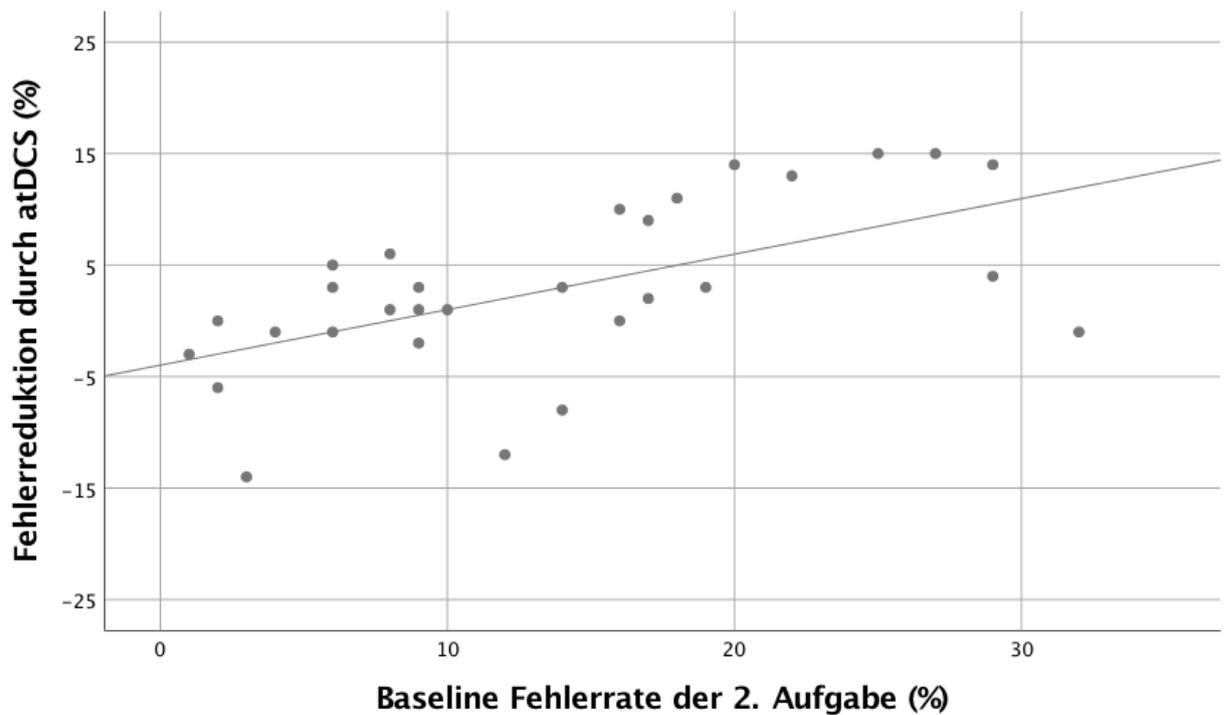


Abbildung 18: Regressionsanalyse für die Fehlerrate der 2. Aufgabe (in %) unter der Bedingung der SOA=200ms und Reihenfolge *same order*, x-Achse: Baseline Fehlerrate unter der Bedingung tDCS=*sham, same order* und SOA=200ms; y-Achse: Fehlerreduktion (in %) durch anodale tDCS unter *same order* Bedingungen und kurzer SOA (200ms).

3.4 TDCS Nebenwirkungen

In Tabelle 5 sind die Mittelwerte der einzelnen Nebenwirkungen nach anodaler und *sham* Stimulation dargestellt sowie Ergebnisse der einzelnen *t*-Test Vergleiche. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Nebenwirkungen unter den unterschiedlichen tDCS Bedingungen *sham* und anodal (alle *ps*>.06).

Tabelle 5: Mittelwerte der subjektiv empfundenen, einzelnen tDCS-Nebenwirkungen, jeweils nach anodaler und *sham* tDCS

| | Mittelwerte unter atDCS | Mittelwerte <i>sham</i> tDCS | <i>t</i> -Werte (<i>df</i> =29) |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| Kopfschmerzen | 1,34 | 1,27 | <i>p</i> =0,5 |
| Nackenschmerzen | 1 | 1,22 | <i>p</i> =0,1 |
| Schmerzen auf der Kopfhaut | 1,47 | 1,37 | <i>p</i> =0,41 |
| Kitzeln | 1,66 | 1,67 | <i>p</i> =0,73 |
| Jucken | 1,79 | 1,67 | <i>p</i> =0,6 |
| Brennen | 2,1 | 2,13 | <i>p</i> =0,88 |
| Hautrötung | 1,13 | 1,13 | <i>p</i> =1,00 |
| Müdigkeit | 1,35 | 1,83 | <i>p</i> =0,06 |
| Konzentrations- schwäche | 2,04 | 2,35 | <i>p</i> =0,77 |
| Akute Stimmungsschwankung | 1,13 | 1,24 | <i>p</i> =0,37 |

Legende: *df*=Freiheitsgrade

4 Diskussion

4.1 Zentrale Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle der rechten IFJ, einem Areal im IPFC, in exekutiven Funktionen in Doppelaufgaben untersucht. Dazu wurde die neuronale Aktivität der rechten IFJ mittels anodaler tDCS gesteigert und die Effekte auf die Performanz (Reaktionszeiten und Fehlerraten) im Doppelaufgabenparadigma gemessen. Dies trägt zum Verständnis von Lokalisation, Organisation und Funktion der exekutiven Funktionen im PFC bei und bietet Grundlage für den therapeutischen Einsatz von tDCS bei Patienten mit exekutiven Dysfunktionen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die gleichzeitige, also online Stimulation der rechten IFJ mittels anodaler tDCS im Vergleich zur Placebostimulation keinen allgemeinen Effekt auf kognitive Leistungen in Doppelaufgaben hatte. Jedoch zeigte sich unter spezifischen Versuchsbedingungen ein leistungsverbessernder Effekt, der sich in niedrigeren Fehlerraten äußerte. Dieser Effekt trat unter den folgenden Bedingungen auf: Zum einen unter der kurzen SOA Bedingung, d.h. wenn die zeitlichen Abstände zwischen den beiden zu verarbeitenden Reizen der Doppelaufgabe besonders kurz (200ms) und hierdurch die Interferenz zwischen den Einzelaufgaben hoch war (PRP-Effekt). Zum anderen untersuchten wir ausschließlich *random order* Blöcke, d.h. Aufgabenblöcke mit wechselnder Reihenfolge der Einzelaufgaben innerhalb der Doppelaufgabe, in denen ein hohes Maß an Kontrolle der Aufgabenreihenfolge gefordert wird (Szameitat et al., 2002). Ein Effekt auf die Reaktionszeiten war nicht zu eruieren, jedoch eine signifikant niedrigere Fehlerrate der ersten und zweiten Aufgabe im Doppelaufgabenparadigma. Dabei trat der Effekt der tDCS in *same order* Durchgängen auf. TDCS zeigte also einen verbessernden Effekt auf die Fehlerrate, wenn die Reihenfolge der beiden Einzelaufgaben des Doppelaufgabenparadigmas von einem Durchgang zum nächsten beibehalten wurde. Eine neuronale Aktivitätssteigerung im Bereich der rechten IFJ mittels anodaler tDCS scheint also die Fähigkeit zu verbessern, die Task Sets zweier Aufgaben im Arbeitsgedächtnis korrekt aufrecht zu erhalten. Unter anderen Bedingungen, insbesondere in *different order* Durchgängen, waren keine Effekte nachweisbar. Des Weiteren konnte durch die Untersuchung individueller Unterschiede in den tDCS Effekten eine positive Korrelation zwischen der Baseline Fehlerrate und der Fehlerreduktion durch anodale tDCS festgestellt werden. Das heißt, je höher die Fehler-

rate vor der Stimulation gewesen ist, desto höher waren auch die leistungssteigernden Effekte durch die Stimulation. Die Probanden mit der schlechtesten Ausgangsperformanz profitierten dementsprechend am meisten von der Stimulation.

Um möglichst sicherzustellen, dass die Unterschiede in der Performanz tatsächlich stimulationsbedingt waren und nicht durch andere Störfaktoren hervorgerufen wurden, haben wir eine Reihe weiterer Analysen durchgeführt: Die Nebenwirkungen, die unter der Stimulation auftraten, wurden im Allgemeinen als gering empfunden. Zudem traten diese nicht vermehrt unter der realen, anodalen Stimulation auf. Damit lässt sich ausschließen, dass die unter den unterschiedlichen Stimulationsbedingungen differierenden Leistungen durch stimulationsabhängige Nebenwirkungen bedingt waren. Weiterhin konnte das Studienkollektiv mittels der neuropsychologischen Testbatterie als relativ homogen und vom Aufmerksamkeits- und Intelligenzniveau als durchschnittlich bis hoch eingestuft werden. Anhand der Prästimulationsanalysen, in denen die Performanz in Doppelaufgaben vor Einsetzen jeglicher Stimulation beurteilt wurde, stellten wir sicher, dass Performanzunterschiede nicht bereits vor Stimulationsbeginn existierten.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass sich zwar kein allgemeiner, jedoch ein spezifischer Stimulationseffekt auf kognitive Leistungen in Doppelaufgaben zeigte. Anodale tDCS führte zu leistungssteigernden Effekten im Sinne niedrigerer Fehlerraten der ersten und zweiten Aufgabe. Dabei war die stimulationsbedingte Leistungssteigerung (Senkung der Fehlerrate) bei Probanden mit der schlechtesten Ausgangsperformanz am größten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlage

Die Ergebnisse unserer Studie lassen sich in eine Reihe weiterer Studien eingliedern, die ebenfalls leistungssteigernde Effekte der tDCS auf die Performanz in Doppelaufgaben feststellen konnten (Filmer et al., 2013; Hsu et al., 2015; Manor et al., 2016; Strobach et al., 2015). Wie erwähnt, stellten Hsu und Kollegen (2015) eine verbesserte Performanz bei zeitlich verzögerter Wirkung der tDCS fest. Im Unterschied zu unserer Studie lag das Stimulationsareal jedoch im Bereich der *linken* dIPFC. Zudem wurde die Stimulation *vor* der Aufgabendurchführung appliziert und nicht simultan. Eine womög-

lich verzögerte, offline tDCS Wirkung der Stimulation ist in unserer Studie nicht erfasst worden, da lediglich die Performanz unter online Stimulation untersucht wurde. Auch handelte es sich bei Hsu et al. um einen anderen Aufgabentyp, der eine kontinuierliche mit einer Wahlreaktionsaufgabe kombinierte. Außerdem wurde das Anforderungslevel der Aufgabe in ihrer Studie jeweils individuell an die Probanden angepasst. Auf die Relevanz des Schwierigkeitslevels und dessen Auswirkung auf die tDCS Wirkung wird im Folgenden noch umfassend eingegangen. Auch Filmer und Kollegen (2013) stimulierten im Gegensatz zu der vorliegenden Studie über dem Areal der *linken* dIPFC und stellten offline Stimulationseffekte im Sinne reduzierter Reaktionszeiten unmittelbar nach neunminütiger Stimulation fest. Wichtig ist, dass in der Studie von Filmer et al. die leistungsverbessernden Stimulationseffekte lediglich nach *kathodaler*, nicht aber nach anodaler oder *sham* Stimulation aufgetreten sind. Eine Studie von Strobach et al. (2015), die unserer Untersuchung hinsichtlich Aufgabenparadigma und Studiendesign sehr ähnlich war, konnte durch anodale online Stimulation der linken IFJ eine signifikante Verbesserung der Reaktionszeiten in Doppelaufgaben zeigen. Manor et al. (2016) stimulierten mit anodaler tDCS den linken dIPFC älterer, gesunder Probanden und stellten Performanzverbesserungen fest. Die Stimulationseffekte traten als offline Effekte auf. Außerdem lag die Doppelaufgabe als eine Kombination aus kognitiver und motorischer Aufgabe vor, ein wesentlicher Unterschied zu unserer Studie.

Auch wenn die aufgeführten Studien stimulationsbedingte Performanzverbesserungen in verschiedenen Doppelaufgabenparadigmen feststellen konnten und sie demnach sehr allgemein betrachtet ein zu unserer Studie ähnliches Ergebnis vorlegten, stellt man erhebliche Unterschiede zwischen den Studien fest. Sie unterscheiden sich wesentlich in der Art des Aufgabenparadigmas, dem Zeitpunkt, der Dauer und der Polarität der Stimulation, dem Probandenkollektiv und als wichtigsten Unterschied zu unserer Studie im Stimulationsort. Während das zu stimulierende Zielareal in den genannten Studien im linken dIPFC lokalisiert war, wurde in der vorliegenden Studie über dem rechten dIPFC, nämlich die rechte IFJ, stimuliert. Soweit der Autorin bekannt, liegt zum aktuellen Zeitpunkt keinerlei vergleichbare Studie vor, die die Auswirkung von tDCS über dem rechten dIPFC auf die Performanz im Doppelaufgabenparadigma untersucht. Auffällig ist ebenso, dass der Effekt der tDCS in unserer Studie sich lediglich in der Fehlerrate, nicht aber in den Reaktionszeiten zeigte. Dieser Umstand soll im Folgenden diskutiert werden.

4.2.2 Unterschiedliche Effekte links- und rechtshemisphärischer Stimulation

Die rechtshemisphärische Stimulation zeigte in unserer Studie keinen Effekt auf die Reaktionszeiten, es ließ sich lediglich ein Effekt auf die Fehlerraten nachweisen. In den eingangs besprochenen bildgebenden Studien zeigten sich unter der Bearbeitung von Doppelaufgaben unterschiedliche Aktivierungsmuster der rechten und linken Hemisphäre (Stelzel et al., 2009; Szameitat et al., 2006; Szameitat et al., 2002). Dies könnte darauf hindeuten, dass sie bei der Bearbeitung von Doppelaufgaben jeweils mit verschiedenen kognitiven Funktionen assoziiert sind. Heterogene Studienergebnisse lassen zurzeit jedoch noch keine schlüssigen Aussagen darüber zu, inwiefern die kognitiven Funktionen im Doppelaufgabenparadigma eher mit der linken oder rechten Hemisphäre assoziiert sind.

Tatsächlich konnten in der vorliegenden und einer ihr vorangehenden Studie mit sehr ähnlichem Studiendesign und Doppelaufgabenparadigma unterschiedliche Effekte auf die Leistung festgestellt werden, je nachdem welche Hemisphäre stimuliert wurde. Während in unserer Studie eine rechtshemisphärische Stimulation die Fehlerraten beeinflusste (Strobach et al., 2018), zeigte die linkshemisphärische Stimulation in der früheren Studie einen Effekt auf die Reaktionszeiten (Strobach et al., 2015). Eine Reduktion der Fehlerrate durch rechtshemisphärische Stimulation konnte auch im Aufgabenwechselfparadigma gezeigt werden (Leite, Carvalho, Fregni, Boggio, & Gonçalves, 2013). Die Autoren applizierten bilaterale tDCS über den präfrontalen Cortices während der Durchführung zweier Aufgabenwechselfparadigmen in drei verschiedenen Stimulationsprotokollen: 1. rechtsanodal und linkskathodal, 2. linksanodal und rechtskathodal und 3. *sham* Stimulation. Nur im ersten Stimulationsprotokoll stellten sie eine signifikant verminderte Fehlerrate in den getesteten Aufgabenwechselfparadigmen fest. Ein weiteres Doppelaufgabenexperiment, das an das unsrige angeschlossen war und im selben Studiendesign durchgeführt wurde, applizierte kathodale tDCS über der rechten IFJ, um die inhibitorischen Wirkungen dieser Anwendung zu untersuchen (Strobach et al., 2018). Die Ergebnisse zeigten ebenfalls einen ausschließlichen, wenn auch geringen, Effekt auf die Fehlerrate und keinen Einfluss auf die Reaktionszeiten. Dabei trat der Effekt nur unter der *different order* Bedingung auf, d.h. wenn die Aufgabenreihenfolge sich in der Doppelaufgabe von einem Durchgang zum nächsten änderte. Kathodale tDCS steigerte hier die Fehlerrate der ersten Aufgabe im Vergleich zur *sham* Stimulation signifikant. Auch hier wirkte sich rechtshemisphärische Stimulation demnach auf die

Fehlerrate aus, wobei der Effekt auf die Fehlerrate der zweiten Aufgabe ausblieb. Die unterschiedlichen Effektstärken anodaler und kathodaler Stimulation im kognitiven Bereich wurde in Kapitel 1.5.1 ausführlich diskutiert (s. Jacobson et al., 2012). So zeigte sich das Fehlen eines eindeutigen inhibitorischen Effektes der kathodalen Stimulation im kognitiven Bereich auch in vielen anderen Studien (Boggio et al., 2010; Cerruti & Schlaug, 2009; Chi, Fregni, & Snyder, 2010; Flöel, Rösser, Michka, Knecht & Breitenstein, 2008). Filmer et al. (2013) stellten in ihrer Studie sogar einen leistungsverbessernden Effekt in einer kombinierten Wahlreaktionsaufgabe durch kathodale Stimulation über dem linken PFC fest. Auch hier zeigte die linkshemisphärische Stimulation einen Effekt auf die Reaktionszeiten.

Es wird deutlich, dass die unterschiedlichen Studienergebnisse keine eindeutigen Aussagen zu eher rechts- oder linksassoziierten Stimulationseffekten zulassen. Um jedoch genauer untersuchen zu können, ob bspw. linkshemisphärische Stimulation sich eher auf Reaktionszeiten auswirkt, während rechtshemisphärische Stimulation einen Effekt auf die Fehlerraten zeigt, müsste an ein und demselben Probandenkollektiv jeweils links- und rechtshemisphärische Stimulation appliziert werden. Leistungsverbessernde Effekte müssten in verschiedenen Paradigmen getestet werden, um eine aussagekräftige Schlussfolgerung über potentiell unterschiedliche Effekte einer links- oder rechtshemisphärischen Stimulation treffen zu können. Anhand der bisher vorliegenden Studienergebnisse lassen sich solche Zusammenhänge nicht schließen.

4.2.3 Exklusive tDCS Effekte unter der *same order* Bedingung

Die leistungssteigernde Wirkung der tDCS unter der anodalen Stimulation der rechten IFJ wurde nur unter der *same order* Bedingung beobachtet. Dafür gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze, die im Folgenden diskutiert werden sollen: Die positiven Effekte auf die Performanz könnten, wie bereits erwähnt, mit einer verbesserten Aufrechterhaltung korrekter Task Sets (*task set maintenance*) im Arbeitsgedächtnis assoziiert sein. Sie traten schließlich nur dann auf, wenn die Reihenfolge der Einzelaufgaben in einem Doppelaufgabendurchgang bereits im vorigen etabliert war und wiederholt wurde. Dies passt zu der Annahme, dass der rechte dlPFC in Arbeitsgedächtnisprozesse involviert ist und dabei insbesondere in die Aufrechterhaltung und Speicherung von Informationen, so auch von Aufgabensets bzw. Aufgabenverarbeitungsprozessen (Braver et al., 2001; Thomas et al., 1999).

Zu einer anderen Einschätzung kamen Stelzel und Kollegen (2008) in ihrer bereits in der Einleitung besprochenen bildgebenden Studie zur Lokalisation von in Doppelaufgaben involvierten kognitiven Prozessen. Ihre Ergebnisse sprechen gegen eine vermehrte Beanspruchung des dlPFC, wenn Anforderungen an die Aufrechterhaltung von Task Sets und damit an das Arbeitsgedächtnis gesteigert werden. Die Autoren stellten die Lokalisation dieser kognitiven Funktion im Bereich des dlPFC als unwahrscheinlich heraus und lokalisierten im Bereich des dlPFC eher Prozesse, die mit der Aufgabenkoordination assoziiert sind, wie die Kontrolle der Aufgabenreihenfolge.

Eine weitere mögliche Erklärung für die exklusive Wirkung der Stimulation auf Durchgänge mit gleichbleibender Reizreihenfolge (*same order* Durchgänge) ist, dass die Aktivitätssteigerung im rechten IFJ kognitive Funktionen zur Vorbereitung der Aufgabenreihenfolge (*task order preparation*) in Doppelaufgaben verbessern konnte. Wie bereits in der Einleitung erläutert, gibt es Evidenz dafür, dass Probanden sich bei der Bearbeitung von Doppelaufgaben auf die Reihenfolge der Aufgabenverarbeitung vorbereiten. Dabei orientieren sie sich an der Verarbeitungsreihenfolge des zuvor präsentierten Durchganges (De Jong, 1995; Luria & Meiran, 2003). Bleibt die Reihenfolge erhalten, unterstützen solche Vorbereitungsprozesse die Entscheidung zur Reihenfolge der Aufgabenverarbeitung im laufenden Durchgang (Strobach et al., 2015). Im Falle einer Änderung der Reizreihenfolge im Vergleich zum zuvor abgelaufenen Durchgang (*different order* Durchgang), sind die genannten Vorbereitungsprozesse nicht unterstützend, sondern müssen unter Aufwand vermehrter kognitiver Kontrolle überwunden werden, um die Aufgaben in der geänderten Reihenfolge korrekt zu verarbeiten (Szameitat et al., 2006). Für unsere Ergebnisse könnte dies bedeuten, dass die Aktivitätssteigerung im rechten IFJ dazu führte, dass kognitive Prozesse zur Vorbereitung der Aufgabenreihenfolge gefördert wurden und somit zur Aufgabebearbeitung in der korrekten Reihenfolge beitrugen. Dies äußerte sich wiederum in einer besseren Performanz in *same order* Durchgängen.

Ein weiterer Umstand muss berücksichtigt werden und könnte als eine dritte Erklärung der exklusiven Wirkung von tDCS auf *same order* Durchgänge dienen. Im Vergleich zu den *different order* Durchgängen erfordern die *same order* Durchgänge eine geringere kognitive Kontrolle der Aufgabenreihenfolge (da wie oben bereits erwähnt, Probanden

auf die bereits etablierte Aufgabenreihenfolge vorbereitet sind). Sie benötigen jedoch auf der anderen Seite ein höheres Maß an Aufgabenwechselprozessen, da der Wechsel zwischen den auftretenden Reizen in *same order* Durchgängen, z.B. auditorisch-visuell > auditorisch-visuell, häufiger auftritt als in *different order* Durchgängen, z.B. auditorisch-visuell > visuell-auditorisch (Szameitat et al., 2006). Dass exekutive Funktionen in Aufgabenwechselfaradigmen im dlPFC lokalisiert sind, dafür gibt es starke Evidenz durch bildgebende als auch durch neuromodulatorische Studien mittels tDCS (Dove et al., 2000). Somit ist nicht sicher auszuschließen, ob die leistungsverbessernde Wirkung der tDCS auf *same order* Durchgänge nicht auf Manipulation kognitiver Funktionen in Aufgabenwechselprozessen gründet (Szameitat et al., 2006).

4.2.4 Abhängigkeit der tDCS Effekte vom Schwierigkeitslevel der Aufgabe

Durch die Regressionsanalysen konnte eine positive Korrelation zwischen der Baseline Fehlerrate und der Fehlerreduktion durch anodale tDCS herausgestellt werden. Probanden, die vor Stimulationsbeginn höhere Fehlerraten zeigten, also eine schlechtere Baseline Performanz, profitierten am meisten von der Stimulation im Sinne einer größeren Fehlerreduktion. Was sind mögliche Erklärungsansätze für die genannten Zusammenhänge?

Ein bereits erwähnter, wesentlicher Einflussfaktor auf die Effektivität der tDCS Wirkung ist das Schwierigkeitslevel der Aufgabenparadigmen. In einer Reihe von Studien wurde eine positive Korrelation zwischen dem Schwierigkeitslevel der Aufgabe und dem tDCS Effekt auf die Performanz festgestellt (Gill, Shah-Basak, & Hamilton, 2015; Hsu, Tseng, Liang, Cheng, & Juan, 2014; Jones & Berryhill, 2012). Eine mögliche Hypothese wäre demnach, dass die Probanden mit den zunächst höheren Fehlerraten und der schlechteren Ausgangsperformanz am meisten von der Stimulation profitierten, weil der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe für sie angemessen hoch war. Auch Hsu et al. (2014) fanden in ihrer Studie zum visuellen Kurzzeitgedächtnis zu unseren Ergebnissen konsistente Zusammenhänge zwischen Baseline Performanz und tDCS Effekten mit positiven Stimulationseffekten bei sogenannten *low* Performern. Bei *high* Performern zeigte sich hingegen kaum ein Effekt durch tDCS. Gill und Kollegen (2015) stellten in ihrer Studie heraus, dass die Durchführung einer Aufgabe mit höherem Anspruch an das Arbeitsgedächtnis während der Applikation anodaler tDCS die Leistungen in einer anschließend durchgeführten Arbeitsgedächtnisaufgabe stärker verbesserte, als wenn

parallel zur Stimulation eine für das Arbeitsgedächtnis weniger anspruchsvolle Aufgabe durchgeführt wurde. Sie sahen also eine Korrelation zwischen tDCS Nacheffekten und dem Grad der Beanspruchung kognitiver Funktionen in der parallel zur tDCS Applikation ausgeführten Aufgabe. Auf neurophysiologischer Ebene könnte dies laut Aussage der Autoren bedeuten, dass bei einem höheren Schwierigkeitslevel und somit stärkerer Beanspruchung kognitiver Funktionen auch ein größeres neuronales Netzwerk aktiv ist. Da durch tDCS lediglich eine Verschiebung des Ruhemembranpotentials statt einer direkten Auslösung von Aktionspotentialen erreicht wird, ist es vorstellbar, dass die Wirkung von tDCS auf bereits aktivierte Neurone effektiver ist, als auf ruhende Neurone. Somit wäre bei anspruchsvolleren Aufgaben mit einer höheren Anzahl bereits aktivierter Neurone eine größere tDCS Wirkung zu erwarten. Bezogen auf unsere Ergebnisse hieße das, dass das Schwierigkeitslevel der Aufgabe für diejenigen Probanden mit zunächst hohen Fehlerraten höher und somit anspruchsvoller war, sie demnach ein größeres Netzwerk an Neuronen aktivieren mussten, um die Aufgabe zu bewältigen, was wiederum einen größeren Stimulationseffekt nach sich zog. Dass das Ausmaß der tDCS Effekte vom Aktivitätsgrad der zu stimulierenden Neurone abhängig ist, wurde auch in anderen Studien bestätigt (Carvalho et al., 2015; Silvanto et al., 2008).

Die Studie von Stelzel et al. (2018) lieferte einen weiteren Erklärungsansatz für die höheren Effekte von tDCS bei *low* Performern. Sie untersuchte kürzlich bei jungen gesunden Probanden die Aktivierung des rechten mittleren IPFC während der parallelen Durchführung einer kognitiven Einzel- bzw. Doppelaufgabe und einer Balanceaufgabe in einer bildgebenden Studie mittels fMRT. Dabei kam sie zu folgenden Ergebnissen: Zunächst stellten die Forscher eine Mehraktivierung des rechten IPFC unter der Doppelaufgabenbedingung, verglichen zur Einzelaufgabenbedingung, fest. Weiterhin zeigte sich eine interindividuell verschiedene Aktivierung dieses Areals und auch eine sehr unterschiedliche Performanz in der Balanceaufgabe (gemessen im Schwankungsgrad), wenn diese parallel zur Doppelaufgabe durchgeführt wurde. Das Hauptergebnis der Studie war jedoch, dass eine positive Korrelation zwischen dem Aktivierungsgrad des IPFC während der kognitiven Doppelaufgabe und dem Schwankungsgrad, also den Performanzeinbußen in der Balanceaufgabe, festgestellt wurde. Die Performanz in der kognitiven Aufgabe wurde dabei aufrechterhalten, verschlechterte sich also unter Durchführung der Balanceaufgabe nicht. Die Autoren argumentieren, dass Probanden, die weniger Ressourcenkapazität für die gleichzeitige Durchführung der kognitiven

Doppelaufgabe und der Balanceaufgabe zur Verfügung hatten, die Performanz in der kognitiven Aufgabe unter Mehraktivierung des rechten IPFC aufrecht erhielten. Da jedoch auch die Balanceaufgabe ähnliche neuronale Netzwerke im IPFC beansprucht, kommt es dort zu Performanzeinbußen in Form von posturalen Schwankungen. Die Mehraktivierung des rechten IPFC sehen sie entweder darin begründet, dass dieser für die Koordinations- bzw. Arbeitsgedächtnisprozesse in Doppelaufgaben relevant ist oder aber für die effizientere Verteilung limitierter Ressourcen eine Rolle spielt. Letzteres könnte für unsere Studie bedeuten, dass die Probanden, die eine schlechtere Performanz zeigten und somit mit limitierten Ressourcen arbeiteten, durch die Stimulation über der rechten dIPFC eher profitieren konnten, da die Zuteilung ihrer limitierten Ressourcen optimiert wurde, was sich wiederum in ihrer besseren Performanz auswirkte.

Jones und Berryhill (2012) beleuchteten in ihrer Studie noch einen weiteren Aspekt, der interindividuelle Unterschiede in den Stimulationseffekten erklären könnte. Zum einen berichteten sie, wie in einigen oben bereits genannten Studien, ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Schwierigkeitslevel einer Aufgabe und tDCS Effekten. Zum anderen stellten sie in ihrer Studie fest, dass Probanden mit einem höheren Grad an Arbeitsgedächtniskapazität von tDCS profitierten, während die Leistung von Probanden mit geringerer Arbeitsgedächtniskapazität sich darunter verschlechterte bzw. unbeeinflusst blieb. Diese Effekte traten dabei nur unter hohen Anforderungsbedingungen auf. Die exklusiven, positiven Effekte bei Probanden mit hoher Arbeitsgedächtniskapazität sahen sie darin begründet, dass diese den stimulierten posterioren parietalen Hirnlappen effizienter in Arbeitsgedächtnisaufgaben rekrutierten und im gleichen Maße stärker von den Stimulationseffekten profitierten. Bemerkenswerterweise war der positive Effekt der tDCS dabei polaritätsunabhängig: es konnte bei den Probanden mit hoher Arbeitsgedächtniskapazität sowohl unter anodaler als auch unter kathodaler Stimulation eine Verbesserung der Performanz festgestellt werden. Dass die Wirkung der tDCS in der Studie von Jones und Berryhill insbesondere bei Probanden mit hoher Arbeitsgedächtniskapazität beobachtet wurde, steht im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie, in der v.a. *low performer* von der Stimulation profitierten.

Gegensätzliche Ergebnisse fanden auch Learmonth, Thut, Benwell und Harvey (2015): Sie untersuchten die visuelle Aufmerksamkeit bei beidseitiger Applikation anodaler tDCS über dem posterioren parietalen Cortex. Dabei stellten sie fest, dass diejenigen

mit hoher Baseline Performanz am meisten von der tDCS profitierten, während die *low* Performer sogar noch eine Verschlechterung in ihrer Performanz durch tDCS zu verzeichnen hatten.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse unserer Studie auf eine Assoziation der rechten IFJ mit exekutiven Funktionen in Doppelaufgaben hin. Dabei lassen sich keine Aussagen darüber treffen, ob sich die Rollen der rechten und linken Hemisphäre in kognitiven Funktionen in Doppelaufgaben unterscheiden. Auch können wir, auf der Basis unserer Ergebnisse und der gegenwärtigen Evidenz, der rechten IFJ keine spezifische kognitive Funktion in der Doppelaufgabenbewältigung zuordnen. Unsere Studie liefert jedoch weitere Evidenz dafür, dass das Schwierigkeitslevel der Aufgabe sich wesentlich auf tDCS Effekte auswirkt und bestätigt damit die Ergebnisse vorangehender Studien. Wie viele andere tDCS Studien im kognitiven Bereich lassen unsere Ergebnisse keine eindeutigen Interpretationen und Schlussfolgerungen zu. Im Folgenden sollen mögliche Ursachen für diesen Umstand erläutert und mögliche Verbesserungsvorschläge für zukünftige Studien diskutiert werden.

4.3 Methodische Diskussion

4.3.1 Einflussfaktoren auf tDCS Effekte

Angesichts der sehr differierenden Ergebnisse von tDCS Studien im kognitiven Bereich beschäftigen sich mehr und mehr Studien in den letzten Jahren mit den verschiedenen Einflussfaktoren auf tDCS Effekte. Einer davon ist der bereits diskutierte Einflussfaktor Schwierigkeitslevel des Aufgabenparadigmas. Unter welchen Umständen entfaltet tDCS seinen größten Effekt? Welches sind die Einflussfaktoren, die mit tDCS interagieren? Wie kommen intra- und interindividuelle Unterschiede bzgl. der tDCS Wirkung zustande?

Während bisher v.a. die verschiedenen Stimulationsparameter wie Intensität, Polarität, Dauer und Zeitpunkt (online vs. offline) der Stimulation variiert wurden und deren Einflüsse auf die tDCS Wirkung im Fokus standen, werden mittlerweile eine Reihe weiterer Faktoren untersucht, die ebenso einen Einfluss auf inter- und intraindividuelle Unterschiede bei der tDCS Wirkung zu zeigen scheinen. Einige Beispiele sind Geschlecht, Bildungsniveau, Alter oder genetische Disposition, aber auch das Aktivitätsniveau der Neurone, neuronale Vorschädigung und die Art des Aufgabenparadigmas spielen eine

Rolle (Polanía et al., 2018). Ebenso bleiben die klassischen Parameter wie Elektrodenmontage und Stimulationsprotokolle zentrale Themen, um standardisierte Stimulationsprotokolle zu entwickeln. Dabei steht die Hoffnung im Vordergrund, dass die Ergebnisse der tDCS Studien im kognitiven Bereich eindeutiger und klarere Ergebnisse liefern, die Umkehrschlüsse auf neuronale Korrelate zu kognitiven Funktionen zulassen. Wie komplex die Wirkung von tDCS im kognitiven Bereich ist und wie divers die Ergebnisse der jeweiligen Studien, verdeutlichen Tremblay et al. (2014) in ihrem systematischen Review. Dort verglichen und analysierten sie die Ergebnisse von Studien, in denen kognitive Funktionen durch tDCS über dem dlPFC manipuliert wurden. Sie stellten heraus, dass tDCS über dem dlPFC eine Vielzahl unterschiedlicher kognitiver Funktionen beeinflusste und dass die tDCS Effekte sehr auseinanderwichen, nicht eindeutig und zum Teil sogar gegensätzlich waren. Insbesondere wiesen sie auf eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studien hin. Denn zum einen variierten sie stark hinsichtlich der Stimulationsparameter und –protokolle, zum anderen wurden interindividuelle Unterschiede bzgl. der tDCS Wirkung nur unzureichend berücksichtigt. Im Folgenden soll zunächst diskutiert werden, inwiefern sich die einzelnen Stimulationsparameter auf tDCS Effekte auswirken.

4.3.1.1 Abhängigkeit der tDCS Effekte von Stimulationsparametern

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, werden die Stromdichte, Polarität, Stimulationsdauer und –zeitpunkt (online/offline), Stimulationsareal und Elektrodenmontage zu den Stimulationsparametern gezählt. Eine Variation jedes einzelnen dieser Parameter wirkt sich auf die tDCS Effekte aus und kann somit ursächlich für die divergierenden Ergebnisse sein (Nitsche et al., 2008). Allein in den von Tremblay und Kollegen (2014) einbezogenen Studien variierten die Stromintensitäten zwischen 260 μ A und 2 mA, die Stimulationsdauer zwischen 3 und 30 Minuten und die Elektrodengröße zwischen 8mm Durchmesser bis zu einer Fläche von 100 cm^2 . Dies verdeutlicht die Inkonsistenz in der Wahl der Stimulationsparameter zwischen den Studien.

Stromdichte, Stimulationsdauer und Stimulationszeitpunkt

Die Stromdichte ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen Stromstärke und der Elektrodenfläche. Die in der vorliegenden Studie gewählte Stromdichte beträgt 0,03 mA/cm^2 und liegt somit im Bereich der standardmäßig gewählten Stromdichten (zwischen 0,03-0,08 mA/cm^2) in gegenwärtigen Stimulationsprotokollen (Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2007). Es gibt Studien, in denen unterschiedlich hohe Stromstärken von 1 mA

und 2 mA zum Einsatz kamen und tDCS Effekte nur bei den jeweils höheren Stromstärken erreicht werden konnten (Boggio et al., 2006; Iyer et al., 2005). Daher ist es möglich, dass eine höhere Stromstärke auch in der vorliegenden Studie weitere tDCS Effekte hätte hervorbringen können. Eine graduelle Steigerung der Stromstärke und die Messung entsprechender tDCS Effekte könnte somit aufschlussreich sein. Dabei muss berücksichtigt werden, dass höhere Stromstärken auch ein höheres Maß an Missempfindungen zur Folge haben und hierdurch zum einen die Performanz negativ beeinflusst werden kann und zum anderen auch eine suffiziente Verblindung gefährdet wird (Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2011; O'Connell et al., 2012). Bzgl. der in der vorliegenden Studie gewählten Stimulationsdauer von 20 Minuten ist festzustellen, dass diese im Bereich der gegenwärtig angewandten Stimulationsprotokolle in gesunden und klinischen Populationen liegt, in denen die Stimulationsdauer zwischen 7 und 40 Minuten variiert (Flöel, 2014; Dedoncker, Brunoni, Baeken & Vanderhasselt, 2016). Mit Rücksicht auf die aktuelle Datenlage ist davon auszugehen, dass die in unserer Studie gewählten Parameter für Stromstärke, Elektrodengröße und auch Stimulationsdauer angemessen sind, da diese sich bereits in vielen Studien als effektiv erwiesen haben (Strobach & Antonenko, 2017).

In der vorliegenden Studie wurde die tDCS während der Aufgabendurchführung, also online, appliziert. Potentielle Performanzänderungen wurden nur während der Applikation evaluiert. Eine erneute Aufgabendurchführung und Performanzevaluation nach Beendigung der Stimulation hat nicht stattgefunden. Somit lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob die gewählten Stimulationsparameter, insbesondere die Dauer und Stromdichte, ausreichend für die Erzeugung von Nacheffekten gewesen sind. In der Studie von Strobach und Kollegen (2015), die sich lediglich im Stimulationsareal von der vorliegenden Studie unterschied, wurden sowohl online wie auch offline Effekte anodaler tDCS auf Doppelaufgaben untersucht. Dabei konnten lediglich unter der online Stimulation tDCS Effekte festgestellt werden, während keine offline Effekte zu messen waren. Hsu et al. (2015) hingegen untersuchten Stimulationseffekte auf exekutive Funktionen in Doppelaufgaben in einem Durchgang unmittelbar nach nur zehnminütiger anodaler Stimulation (1mA) und in einem weiteren Durchgang eine Stunde nach tDCS Applikation. Sie stellten tDCS Effekte lediglich mit Verzögerung im zweiten Untersuchungsdurchgang fest. In einer Studie von Ohn und Kollegen (2008) wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen anodaler tDCS (1mA) und der Arbeitsgedächtnisleistung untersucht. Die Autoren testeten sowohl online Effekte während der 30-minütigen Stimula-

tion (jeweils nach 10-, 20- und 30-minütiger Stimulation) als auch offline Effekte 30 Minuten nach Beendigung der Stimulation. Erst nach 20-minütiger Stimulation stellten sie signifikante online Effekte fest, welche nach 30-minütiger Stimulation weiter gesteigert wurden und zudem bis 30 Minuten nach Stimulationsende persistierten. Sie konnten also eine positive Korrelation zwischen Stimulationsdauer und tDCS Effekten feststellen, die sich als offline Effekte außerdem 30 Minuten nach Stimulationsende noch nachweisen ließen. Bei längerer Stimulationsdauer wären womöglich auch in der vorliegenden Studie stärkere Stimulationseffekte nachweisbar gewesen.

Stimulationsort und Elektrodenmontage

Der in unserer Studie ausgewählte Stimulationsort (IFJ) liegt im Bereich des rechten dIPFC. Dieser wurde mit exekutiven Funktionen in Zusammenhang gebracht (Funahashi, 2001), insbesondere auch mit solchen, die für die Bewältigung von Doppelaufgaben relevant sind (Strobach et al., 2015; Szameitat et al., 2006). Weiterhin konnten viele neuromodulatorische Studien durch Stimulation des dIPFC bereits eine Einflussnahme auf exekutive Funktionen nachweisen, wobei bisher insbesondere die linke Hemisphäre im Fokus stand (Filmer et al., 2013; Hsu et al., 2015; Manor et al., 2016). In bildgebenden Studien kristallisierte sich allerdings auch die rechte Hemisphäre für die Bewältigung kognitiver Kontrolle in Doppelaufgaben heraus (Stelzel et al., 2009; Szameitat et al., 2006; Szameitat et al., 2002). Die positiven Effekte auf die Fehlerrate in Doppelaufgaben in der vorliegenden Studie liefern weitere Hinweise dafür, dass die rechte IFJ im dIPFC eine Rolle für exekutive Funktionen in Doppelaufgaben spielt. Weitere Studien, die die rechtshemisphärische Stimulation und die Effekte auf die Doppelaufgabenperformanz untersuchen, liegen laut Kenntnisstand der Autorin zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor. Es ist wahrscheinlich, dass in der Bewältigung der Doppelaufgaben sowie generell im kognitiven Bereich ein Zusammenspiel mehrerer Areale bzw. eines neuronalen Netzwerkes aktiv wird (Jacobson et al., 2012). Deshalb wäre es nicht abwegig, mittels komplexerer Elektrodenmontagen eine Neuromodulation dieser Netzwerke zur Maximierung der tDCS Effekte anzusteuern. Nasser, Nitsche und Ekhtiari (2015), die in ihrer Studie eine Kategorisierung der existierenden Elektrodenmontagen durchführten, erörterten die Option einer Stimulation ganzer neuronaler Netzwerke statt nur einzelner Regionen. Dafür stehen bspw. die unilaterale multiple-monopolare oder die *dual channel* Stimulation zur Verfügung. Bei ersterer kommen mindestens drei Elektroden zum Einsatz: Zwei aktive Elektroden gleicher Polarität wer-

den über Arealen positioniert, die für die jeweilige kognitive Funktion relevant sind und derselben Hemisphäre angehören; die Referenzelektrode wird extrakranial positioniert. Möchte man bspw. Aufmerksamkeitsprozesse über frontoparietalen Netzwerken modulieren, so positioniert man die aktiven Elektroden über F3 und P3 und die Referenzelektrode über der kontralateralen Schulter. Bei der bilateralen *dual channel* Stimulation wiederum sind zwei Elektrodenpaare (Aktiv- und Referenzelektrode) jeweils mit einem tDCS Device verbunden und können somit symmetrische bilaterale Stimulation unterschiedlicher Intensität, Dauer oder Polarität durchführen. Einzelne Studien liefern zumindest im motorischen Bereich bereits Evidenz dafür, dass mittels komplexer multifokaler Stimulation des Zielareals und seines assoziierten Netzwerkes tDCS Effekte im Vergleich zur traditionellen Zweielektrodenmontage verstärkt werden können (Fischer et al., 2017). Nasserri und Kollegen betonen weiterhin die Relevanz der Referenzelektrode, deren von Position und Elektrodengröße abhängige Effekt nicht zu vernachlässigen ist.

Es wird deutlich, dass die Variation der einzelnen Stimulationsparameter unmittelbar mit dem tDCS Effekt verbunden ist. Umso wichtiger ist es, in zukünftigen Studien klar definierte und einheitliche Stimulationsparameter anzuwenden, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können (Nitsche et al., 2008; Tremblay et al., 2014). Neben den klassischen Stimulationsparametern gibt es weitere Faktoren, die mit der tDCS Wirkung interagieren und verantwortlich für sogenannte interindividuelle Unterschiede in tDCS Effekten sind. Diese sollen im Folgenden diskutiert werden.

4.3.1.2 Interindividuelle Unterschiede in tDCS Effekten

Wie bereits oben erwähnt, handelt es sich hier um Unterschiede im Alter, Geschlecht, Bildungsniveau der Probanden, doch spielen auch charakterliche Eigenschaften (Intro- und Extraversion) und genetische Determinanten eine wesentliche Rolle (Polanía et al., 2018). In diversen Studien konnten diese Faktoren herausgefiltert werden.

Berryhill und Jones (2012) untersuchten den Effekt von tDCS auf das Arbeitsgedächtnis älterer, gesunder Probanden und stellten lediglich einen positiven Effekt bei älteren Probanden mit höherem Bildungsniveau fest. Als Ursache vermuteten sie andere kognitive Strategien im Sinne einer Aktivierung unterschiedlicher Hirnareale abhängig vom jeweiligen Bildungsniveau und damit ein anderes Ansprechen auf die Stimulation. Chaieb, Antal und Paulus (2008) stellten geschlechtsspezifische Unterschiede der

tDCS Wirkung auf den visuellen Cortex fest, deren potentielle Ursache sie in unterschiedlichen Hormonlevel und divergierenden kortikalen Strukturen vermuteten. In einer anderen Studie wurde die Relevanz individueller Persönlichkeitscharakteristika in der Bewertung von tDCS Effekten betont (Peña-Gómez, Vidal-Piñeiro, Clemente, Pascual-Leone, & Bartrés-Faz, 2011). Die Autoren konnten bei introvertierten Probanden einen stärkeren Effekt von tDCS auf die emotionale Regulation in der Bewertung negativer Bilder feststellen als bei extrovertierten Probanden. Hintergrund könnten unterschiedliche Baseline Aktivitätslevel der stimulierten Areale sein. Weitere Studien untersuchten die Auswirkung von tDCS auf das Risikoverhalten (Entscheidungsfindung im Glücksspiel) in Probandengruppen unterschiedlichen Alters. Sie stellen dabei gegensätzliche tDCS Effekte abhängig vom Alter fest: Während die Stimulation bei jungen Probanden zu geringerem Risikoverhalten führte, bewirkte sie in der älteren Probandengruppe ein riskanteres Verhalten. Die Autoren führten diese gegensätzlichen Effekte auf ein im Alter verändertes Aktivierungsmuster des PFC bei kognitiven Aufgaben zurück (Boggio et al., 2010; Fecteau et al., 2007). Die individuelle Variabilität in den tDCS Effekten scheint ebenfalls durch genetische Determinanten bedingt zu sein (Flöel, 2014; Polanía et al., 2018). So untersuchten Plewnia et al. (2013), ob es einen Zusammenhang zwischen dem Val/Met-Polymorphismus des Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gens und tDCS Effekten auf die kognitive Flexibilität gibt. Je nach Ausprägung des Gens kommt es dabei zu einer höheren oder niedrigeren Aktivität des COMT Enzyms, welches wesentlich verantwortlich für den Dopaminkatabolismus im PFC ist. Dabei stellten die Autoren bei homozygoten Met/Met-Trägern einen negativen tDCS Effekt auf die kognitive Flexibilität fest und vermuteten als Ursache die durch COMT Aktivität bedingten höheren Dopaminspiegel. Auch Polymorphismen im BDNF-Gen, welches eine wichtige Rolle in Vorgängen synaptischer Plastizität insbesondere der LTP und LDP spielt, zeigten in Studien einen Einfluss auf die Ausprägung von tDCS Effekten und anderer neuromodulatorischer Verfahren (Antal et al., 2010; Cheeran et al., 2008).

Wenn man berücksichtigt, dass der neuronale Aktivitätsstatus vor Applikationsbeginn mit der tDCS Wirkung interagiert (Filmer, Dux, & Mattingley, 2014; Silvanto et al., 2008; Tremblay et al., 2014), scheint es nicht verwunderlich, dass es unterschiedliche tDCS Wirkungen auf gesunde oder kranke Probandenpopulationen gibt. Hill, Fitzgerald und Hoy (2016) kamen nach einer Meta-Analyse von Studien, die die Auswirkung anodaler tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung bei Gesunden und Kranken untersuchten, zu dem Ergebnis, dass tDCS bei Gesunden eher offline Effekte auf die Performanz zeigte,

während bei Kranken online Effekte zu beobachten waren. Sie führten diese Unterschiede auf veränderte neuronale Ausgangsbedingungen bei Kranken und Gesunden zurück.

4.4 Limitationen der Studie

4.4.1 Kontrolle der Einflussfaktoren

Die hohe Anzahl der Einflussfaktoren, von denen hier nur ein Teil aufgeführt wurde, verdeutlicht die Schwierigkeit in der Interpretation von tDCS Effekten. Die Anzahl an Studien, die tDCS Effekte im kognitiven Bereich untersuchen, ist in den letzten Jahren exponentiell gestiegen, dennoch lassen sich eindeutige Schlüsse zu Stimulationseffekten nur schwer ziehen (Strobach & Antonenko, 2017). Denn in metaanalytischen Studien findet sich vor allem eine kontroverse Ergebnislage (Jacobson et al., 2012; Tremblay et al., 2014). Dies liegt insbesondere auch an der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studien zum einen aufgrund fehlender, einheitlicher Stimulationsprotokolle (einheitlich definierte Stimulationsorte, -intensität, -dauer, etc.), zum anderen weil oben genannte Einflussfaktoren auf die interindividuell unterschiedliche tDCS Wirkung nur unzureichend berücksichtigt werden (Polanía et al., 2018). Bzgl. der interindividuellen Variabilität können klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien sowie neuropsychologische Tests Abhilfe leisten. So konnte in der vorliegenden Studie bis zu einem gewissen Grad gewährleistet werden, dass das Probandenkollektiv hinsichtlich einiger der aufgeführten Einflussfaktoren wie Alter, Bildungsniveau, neuronaler Vorschädigung sowie vom Aufmerksamkeits- und Intelligenzniveau ähnliche Ausgangsbedingungen erfüllt und Unterschiede in den Stimulationseffekten nicht auf den genannten Einflussfaktoren beruhen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bspw. genetische Faktoren die tDCS Effekte beeinflusst haben, da wir unser Probandenkollektiv hinsichtlich genetischer Merkmale nicht weiter untersucht haben. Auch potentielle geschlechtsspezifische Unterschiede wurden nicht getestet. Andererseits schränkt die Homogenität des Probandenkollektivs die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse, bspw. auf ältere Probandenkollektive oder Patienten mit exekutiven Dysfunktionen aufgrund von neuronaler Vorschädigung, ein. Denn wie bereits weiter oben diskutiert, ist davon auszugehen, dass sich die tDCS Wirkung aufgrund neuronaler Reorganisationsprozesse in diesen Gruppen unterscheidet (Boggio et al., 2010; Dedoncker et al., 2016; Hill et al., 2016).

4.4.2 Bestimmung des Zielareals und Fokalität

Eine gezielte und fokussierte Stimulation der rechten IFJ, wie in unserer Studie beabsichtigt, wurde durch folgende Faktoren erschwert: Zum einen die richtige Identifikation des Zielareals im Vorfeld der Stimulation und daraus folgend die richtige Elektrodenpositionierung, zum anderen die geringe Fokalität des tDCS Verfahrens (Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2011; Polanía et al., 2018). Was die Identifikation des zu stimulierenden Zielareals mithilfe des EEG 10/20-Systems angeht, sind Ungenauigkeiten bei der Messung nicht auszuschließen. Zudem werden individuell anatomische Unterschiede bzgl. zerebraler Gyrierung (Polanía et al., 2018), Kopfgröße und -form, Schädeldicke oder Ventrikelgrößen genauso wie stattgehabte zerebrale Läsionen, die die Leitfähigkeit des erzeugten Stromflusses verändern, bei dieser Methode nicht berücksichtigt (Filmer et al., 2014).

Die geringe Fokalität der tDCS Methode stellt ein weiteres Problem dar. Es ist nicht auszuschließen, dass zusätzlich zum Zielareal auch andere Areale und kognitive Prozesse in ihrer Aktivität moduliert wurden und zu den beobachteten Effekten beigetragen haben (Fecteau et al., 2007; Tremblay et al., 2014). Auch wenn die Exzitabilitätsänderungen unter der aktiven Elektrode am größten sind, ist davon auszugehen, dass auch funktionell mit dem Zielareal verbundene Netzwerke weiter weg vom Stimulationsareal in ihrer Aktivität modifiziert wurden (Meinzer et al., 2014). Die Assoziation eines spezifischen kognitiven Prozesses mit einem bestimmten kortikalen Areal auf der Basis von tDCS Ergebnissen ist daher mit Vorsicht zu betrachten (Filmer et al., 2014; Strobach & Antonenko, 2017).

Die Positionierung der Referenzelektrode supraorbital auf der kontralateralen Hemisphäre ist ebenfalls kritisch zu sehen, da Stimulationseffekte unterhalb dieser Elektrode nicht sicher auszuschließen sind, auch wenn diese durch ausreichend große Elektroden minimiert werden sollten (Filmer et al., 2014; Nasserri et al., 2015; Nitsche et al., 2008). Eine zusätzlich alternative Positionierung der Referenzelektrode über anderen, ebenfalls irrelevanten Arealen bietet eine Möglichkeit, um sicherzustellen, dass beobachtete tDCS Effekte nicht auf Stimulationseffekte unter der Referenzelektrode zurückzuführen sind (Filmer et al., 2014).

4.4.3 Neurophysiologische Korrelate

Mittels Applikation anodaler tDCS beabsichtigten wir in unserer Studie das neuronale Aktivitätsniveau des stimulierten Areals zu steigern. Allerdings haben wir neurophysiologische Korrelate unserer Stimulation nicht quantifiziert und können daher weder spezifisch feststellen, welche Areale in ihrer Aktivität moduliert wurden, noch ob deren Aktivitätsniveau tatsächlich gesteigert wurde (Strobach et al., 2018). Dadurch wird die Assoziation vom stimulierten, kortikalen Areal mit beobachteten Verhaltenseffekten erschwert. Bildgebende Verfahren wie die fMRT oder die Magnetresonanztomographie (MRS) erlauben eine solche Analyse neurophysiologischer Mechanismen, die den durch tDCS erzeugten Verhaltenseffekten zu Grunde liegen und erleichtern die Interpretation der Ergebnisse (Polanía et al., 2018; Tremblay et al., 2014). Durch eine Kombination der neuromodulatorischen Stimulation mittels tDCS mit bildgebenden Verfahren könnten zudem neurophysiologische Korrelate einer anodalen oder kathodalen Stimulation genau bestimmt werden und somit bspw. Aktivitätssteigerungen auch größerer neuronaler Netzwerke sichtbar gemacht werden (Meinzer et al., 2014). Weiterhin könnte der Ausgangsstatus bzw. die Grundaktivität der Neurone evaluiert werden, die wesentlich das Auftreten von tDCS Effekten bestimmen (Silvanto et al., 2008; Tremblay et al., 2014).

4.4.4 Aufgabenparadigma und Studiendesign

Um den Kausalitätszusammenhang zwischen der rechten IFJ und den tDCS Effekten zu schließen und die kognitiven Prozesse zu spezifizieren, welche moduliert wurden, kann eine Manipulation des Studiendesigns hilfreich sein. Dazu müssen geeignete Kontrollbedingungen geschaffen werden (Filmer et al., 2014; Polanía et al., 2018). Hierzu gehört zum einen ein geeignetes Kontrollparadigma, um sicherzustellen, dass die beobachteten Stimulationseffekte spezifisch für das getestete Aufgabenparadigma und darin involvierte kognitive Prozesse sind (Polanía et al., 2018). In unserem Fall wäre die Applikation desselben Stimulationsprotokolls bspw. im Kontext eines Aufgabenwechselparadigmas denkbar. Zum anderen ist die Stimulation über einem Kontrollareal in einer alternativen Elektrodenmontage hilfreich, um die funktionelle Spezifität des Stimulationsareals zu sichern und damit zu erhärten, dass beobachtete Effekte tatsächlich nur bei Stimulation des Zielareals auftreten (Filmer et al., 2014; Polanía et al., 2018; Strobach & Antonenko, 2017).

4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Studie untersuchten wir erstmalig den Effekt anodaler tDCS über dem rechten IPFC, genauer der IFJ, auf die Performanz in Doppelaufgaben unter Bedingungen, die hohe Anforderungen an exekutive Funktionen stellen. Dabei wurden keine allgemeinen Effekte der tDCS auf die Performanz in Doppelaufgaben sichtbar. Jedoch zeigte sich eine Leistungssteigerung im Sinne einer geringeren Fehlerrate unter Bedingungen einer kurzen SOA (200ms), d.h. wenn die Interferenz zwischen den Einzelaufgaben besonders hoch war, und bei gleichbleibender Reizreihenfolge von einem Doppelaufgabendurchgang zum nächsten (*same order*). Der deutlichste Stimulationseffekt trat hier bei den Probanden mit der schlechtesten Ausgangsperformanz auf; bei ihnen war der leistungssteigernde Effekt am größten. Dieses Ergebnis bestätigt die Ergebnisse vorhergehender Studien, die eine positive Korrelation zwischen Stimulationseffekten und dem Schwierigkeitslevel der Aufgabe feststellten (Gill et al., 2015; Hsu et al., 2014). Die spezifischen Stimulationseffekte könnten daraufhin zurückzuführen sein, dass die rechte IFJ mit einer besseren Aufrechterhaltung korrekter Task Sets im Arbeitsgedächtnis assoziiert ist (Braver et al., 2001; Thomas et al., 1999). Aber auch eine Assoziation mit anderen kognitiven Prozessen wie der Vorbereitung der Aufgabenreihenfolge oder Aufgabenwechselprozessen könnten ursächlich für die spezifischen Verhaltenseffekte sein. Welche kognitiven Prozesse im Einzelnen verbessert wurden, ob Arbeitsgedächtnis- oder Koordinationsprozesse, kann mittels unserer Studie nicht abschließend geklärt werden.

Um den Kausalitätszusammenhang zwischen einer Aktivitätsänderung der rechten IFJ und exekutiven Funktionen in Doppelaufgaben zu erhärten und die Interpretation von tDCS Ergebnissen zu erleichtern, sollten zukünftige Studien folgende methodische Überlegungen berücksichtigen. Stimulationsprotokolle sollten vereinheitlicht und optimiert werden, um eine Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu gewährleisten und Stimulationseffekte zu maximieren (Nitsche et al., 2008; Polanía et al., 2018; Tremblay et al., 2014). Weiterhin sollten Aufgabenparadigmen mit geeigneten Kontrollbedingungen angewandt werden, die entsprechende kognitive Funktionen spezifisch untersuchen (Filmer et al., 2014; Polanía et al., 2018; Strobach & Antonenko, 2017). Um einzelne kognitive Funktionen gezielter zu testen, könnten Anforderungen an diese durch eine Manipulation des Paradigmas variiert und jeweils assoziierte Hirnareale besser

identifiziert werden (Stelzel et al., 2008; Strobach & Antonenko, 2017). Das Aufdecken weiterer Einflussfaktoren auf tDCS Effekte bleibt Ziel zukünftiger Studien, genauso wie die Berücksichtigung bereits erkannter Einflussfaktoren in der Interpretation der Ergebnisse (Polanía et al., 2018). Größere Stichproben mit einer Einteilung nach bereits bekannten Einflussfaktoren wie Alter, Bildungsstatus, genetischen Merkmalen oder Geschlecht können dabei sinnvoll sein, um herauszufiltern, welche Gruppen insbesondere von einer Stimulation profitieren. Eine kombinierte Anwendung der tDCS mit bildgebenden Verfahren bietet die Möglichkeit, neurophysiologische Korrelate für beobachtete tDCS Effekte sichtbar zu machen und jeweils involvierte Areale und Netzwerke zu identifizieren. Damit lässt sich genauer bestimmen, welche Areale in ihrer Aktivität moduliert wurden und wie diese mit den Verhaltenseffekten in Relation zu setzen sind (Polanía et al., 2018; Tremblay et al., 2014). Mittels mathematischer Modelle (*engl.: computational modeling*) lassen sich durch tDCS erzeugte Stromflüsse im kortikalen Gewebe berechnen; sie helfen somit dabei, trotz anatomischer Unterschiede individuell optimierte Stimulationsprotokolle zu entwickeln (Filmer et al., 2014; Polanía et al., 2018). Dies ist insbesondere auch für die klinische Anwendung der tDCS an Patienten mit verändertem und vorgeschädigtem kortikalen Gewebe relevant (Bikson, Rahman, & Datta, 2012). Zudem sind neuere neuromodulatorische Verfahren wie die transkraniell fokussierte Ultraschallstimulation (*engl. transcranial focused ultrasound stimulation, tFUS*) in der Entwicklung, die kortikale Aktivitätsänderungen millimetergenau induzieren können (Polanía et al., 2018). Insgesamt wird deutlich, dass zum Schließen von Kausalitätszusammenhängen zwischen tDCS induzierten Effekten und ihnen zugrunde liegenden kognitiven Mechanismen eine Optimierung von Stimulationsprotokollen und Aufgabenparadigmen notwendig ist sowie eine sorgfältige Auswahl und Charakterisierung des getesteten Probandenkollektivs und die Kombination mit bildgebenden Verfahren.

Die vorliegende Studie liefert einen Beitrag zum besseren Verständnis exekutiver Funktionen bei gesunden Personen. Die bei neuropsychologisch gesunden Personen gewonnen Erkenntnisse erlauben ihre Anwendung auch auf die Untersuchung exekutiver Dysfunktionen (Seiferth & Thienel, 2013). Die Übertragung der optimierten Protokolle auf klinische Populationen oder ältere Probanden mit Einschränkungen in exekutiven Funktionen stellt eine Herausforderung für zukünftige Studien dar (Flöel, 2014). Dabei müssen pathologische neuronale Grundaktivitäten und veränderte Transmitterkonzentrationen bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen besonders berücksich-

tigt werden, die mit tDCS Effekten interagieren (Nitsche & Paulus, 2011). So liefert eine Studie Hinweise, dass durch tDCS lokale GABA- und Glutamatkonzentrationen moduliert werden. Dabei scheint sich ctDCS insbesondere auf die Glutamatkonzentration auszuwirken, während atDCS die Konzentration an GABA beeinflusst (Stagg et al., 2009). Weitere Studien belegen eine Interaktion der tDCS Effekte mit Konzentrationspiegeln anderer Transmitter und Neuromodulatoren wie Serotonin, Dopamin und Acetylcholin (Filmer et al., 2014; Nitsche & Paulus, 2011). Die MRS bietet die Möglichkeit, lokale Änderungen kortikaler Transmitterkonzentrationen zu bestimmen (Stagg et al., 2009), während mittels bildgebender Verfahren veränderte neuronale Aktivitätslevel sichtbar gemacht werden können (Meinzer et al., 2014). Insbesondere sollten Strategien weiterentwickelt und optimiert werden, um längerfristig anhaltende tDCS Effekte zu erreichen. Neben der Anwendung repetitiver tDCS in optimierten Zeitintervallen zeigt die kombinierte Anwendung mit kognitivem und motorischem Training vielversprechende Ergebnisse (Boggio et al., 2012; Flöel et al., 2011; Meinzer et al., 2016; Ruf et al., 2017).

5 Literatur

- Anger, H., Bargmann, R., & Hylla, E. (1968). *Wortschatztest WST 7-8 ; Begabungstest für 7. und 8. Klassen ; Beiheft mit Anleitung und Normentabellen*. Weinheim: Beltz.
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., & Chen, R. et al. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 128(9), 1774–1809. doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.001
- Antal, A., Chaieb, L., Moliadze, V., Monte-Silva, K., Poreisz, C., & Thirugnanasambandam, N. et al. (2010). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *Brain Stimulation*, 3(4), 230–237. doi: 10.1016/j.brs.2009.12.003
- Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., Bartfai, O., & Paulus, W. (2004). Excitability Changes Induced in the Human Primary Visual Cortex by Transcranial Direct Current Stimulation: Direct Electrophysiological Evidence. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 45(2), 702–707. doi: 10.1167/iovs.03-0688
- Bachmann, C. G., Muschinsky, S., Nitsche, M. A., Rolke, R., Magerl, W., Treede, R., Paulus, W., & Happe, S. (2010). Transcranial direct current stimulation of the motor cortex induces distinct changes in thermal and mechanical sensory percepts. *Clinical Neurophysiology*, 121(12), 2083–2089. doi: 10.1016/j.clinph.2010.05.005
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends In Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423. doi: 10.1016/s1364-6613(00)01538-2
- Baddeley, A. & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation* (pp. 47-89). New York: Academic Press.
- Berryhill, M., & Jones, K. (2012). tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience Letters*, 521(2), 148-151. doi: 10.1016/j.neulet.2012.05.074
- Bikson, M., Rahman, A., & Datta, A. (2012). Computational models of transcranial direct current stimulation. *Clinical EEG and Neuroscience*, 43(3), 176–183. doi: 10.1177/1550059412445138
- 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), 369–382. doi: 10.1113/jphysiol.1964.sp007425
- Boggio, P. S., Campanhã, C., Valasek, C. A., Fecteau, S., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2010). Modulation of decision-making in a gambling task in older adults with transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 31(3), 593–597. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07080.x
- Boggio, P., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., Tadini, L., Scarpini, E., Fregni, F., & Priori, A. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 5(3), 223–230. doi: 10.1016/j.brs.2011.06.006
- Boggio, P., Ferrucci, R., Rigonatti, S., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal Of The Neurological Sciences*, 249(1), 31–38. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.062
- Boggio, P. S., Nunes, A., Rigonatti, S. P., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients, *Restor Neurol Neurosci.*, 25(2), 123–129. Zugriff am 21.01.2019 unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726271>
- Brass, M., Derrfuss, J., Forstmann, B., & Von Cramon, D. Y. (2005). The role of the inferior frontal junction area in cognitive control. *Trends In Cognitive Sciences*, 9(7), 314–316. doi: 10.1016/j.tics.2005.05.001
- Braver, T. S., Barch, D. M., Kelley, W. M., Buckner, R. L., Cohen, N. J., Miezin, F. M., Snyder, A. Z., Ollinger, J. M., Akbudak, E., Conturo, T. E., & Petersen, S. E. (2001). Direct comparison of prefrontal cortex regions engaged by working and long-term memory tasks. *NeuroImage*, 14(1, 1), 48–59. doi: 10.1006/nimg.2001.0791
- Braver, T., Cohen, J., Nystrom, L., Jonides, J., Smith, E., & Noll, D. (1997). A Parametric Study of Prefrontal Cortex Involvement in Human Working Memory. *Neuroimage*, 5(1), 49–62. doi: 10.1006/nimg.1996.0247
- Brunoni, A., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T., de Oliveira, J., Goulart, A., Boggio, P., Lotufo, P., Bensenor, I., & Fregni, F. (2013). The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 383. doi:

10.1001/2013.jamapsychiatry.32

- Carvalho, S., Boggio, P. S., Gonçalves, Ó. F., Vigário, A. R., Faria, M., Silva, S., Gaudencio do Rego, G., Fregni, F., & Leite, J. (2015). Transcranial direct current stimulation based metaplasticity protocols in working memory. *Brain Stimulation*, 8(2), 289–294. doi: 10.1016/j.brs.2014.11.011
- Cerruti, C., & Schlaug, G. (2009). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Prefrontal Cortex Enhances Complex Verbal Associative Thought. *Journal Of Cognitive Neuroscience*, 21(10), 1980-1987. doi: 10.1162/jocn.2008.21143
- 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), 77-81. doi: 10.1017/s0952523808080097
- Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M., Houlden, H., Bhatia, K., Greenwood, R., & Rothwell, J. C. (2008). A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *Journal of Physiology*, 586(23), 5717–5725. doi: 10.1113/jphysiol.2008.159905
- Chi, R. P., Fregni, F., & Snyder, A. W. (2010). Visual memory improved by non-invasive brain stimulation. *Brain Research*, 1353(1998), 168–175. doi: 10.1016/j.brainres.2010.07.062
- Creutzfeldt, O., Fromm, G., & Kapp, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*, 5(6), 436-452. doi: 10.1016/0014-4886(62)90056-0
- D'Esposito, M., Detre, J., Alsop, D., Shin, R., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378(6554), 279-281. doi: 10.1038/378279a0
- De Jong, R. (1995). The Role of Preparation in Overlapping-task Performance. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 48(1), 2–25. doi: 10.1080/14640749508401372
- Dedoncker, J., Brunoni, A., Baeken, C., & Vanderhasselt, M. (2016). The effect of the interval-between-sessions on prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal Of Neural Transmission*, 123(10), 1159-1172. doi: 10.1007/s00702-016-1558-x
- Derrfuss, J., Brass, M., Neumann, J., & Von Cramon, D. Y. (2005). Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: Meta-analyses of switching and stroop

- studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 22–34. doi: 10.1002/hbm.20127
- Derrfuss, J., Brass, M., & Von Cramon, D. Y. (2004). Cognitive control in the posterior frontolateral cortex: Evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. *NeuroImage*, 23(2), 604–612. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.007
- Dove, A., Pollmann, S., Schubert, T., Wiggins, C. J., & Von Cramon, D. Y. (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: An event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 9(1), 103–109. doi: 10.1016/S0926-6410(99)00029-4
- Drechsler, R. (2007). Exekutive Funktionen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 18(3), 233–248. doi: 10.1024/1016-264X.18.3.233
- Fecteau, S., Knoch, D., Fregni, F., Sultani, N., Boggio, P., & Pascual-Leone, A. (2007). Diminishing Risk-Taking Behavior by Modulating Activity in the Prefrontal Cortex: A Direct Current Stimulation Study. *Journal of Neuroscience*, 27(46), 12500–12505. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3283-07.2007
- Filmer, H. L., Dux, P. E., & Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in Neurosciences*, 37(12), 742–753. doi:10.1016/j.tins.2014.08.003
- Filmer, H. L., Mattingley, J. B., & Dux, P. E. (2013). Improved multitasking following prefrontal tDCS. *Cortex*, 49(10), 2845–2852. doi: 10.1016/j.cortex.2013.08.015
- Fischer, D., Fried, P., Ruffini, G., Ripolles, O., Salvador, R., Banus, J., Ketchabaw, W., Santarnecchi, E., Pascual-Leone, A. & Fox, M. (2017). Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex. *Neuroimage*, 157, 34-44. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.05.060
- Fitzgerald, P., Srithiran, A., Benitez, J., Daskalakis, Z., Oxley, T., Kulkarni, J., & Egan, G. (2008). An fMRI study of prefrontal brain activation during multiple tasks in patients with major depressive disorder. *Human Brain Mapping*, 29(4), 490-501. doi: 10.1002/hbm.20414
- Flöel, A. (2014). TDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage*, 85, 934–947. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.098
- Flöel, A., Meinzer, M., Kirstein, R., Nijhof, S., Deppe, M., Knecht, S., & Breitenstein, C. (2011). Short-Term Anomia Training and Electrical Brain Stimulation. *Stroke*, 42(7), 2065-2067. doi: 10.1161/strokeaha.110.609032
- Flöel, A., Rösser, N., Michka, O., Knecht, S., & Breitenstein, C. (2008). Noninvasive

- Brain Stimulation Improves Language Learning. *Journal Of Cognitive Neuroscience*, 20(8), 1415-1422. doi: 10.1162/jocn.2008.20098
- Flöel, A., Suttorp, W., Kohl, O., Kürten, J., & Lohmann, H. (2012). Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *NBA*, 33(8), 1682–1689. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.007
- Förstl, H. (2005). *Frontalhirn* (2. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Friedman, N., Miyake, A., Young, S., DeFries, J., Corley, R., & Hewitt, J. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal Of Experimental Psychology: General*, 137(2), 201-225. doi: 10.1037/0096-3445.137.2.201
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198–204. doi: 10.1016/j.neuron.2010.03.035
- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 39(2), 147–165. doi: 10.1016/S0168-0102(00)00224-8
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845–850. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.003
- Gill, J., Shah-Basak, P. P., & Hamilton, R. (2015). It's the thought that counts: Examining the task-dependent effects of transcranial direct current stimulation on executive function. *Brain Stimulation*, 8(2), 253–259. doi: 10.1016/j.brs.2014.10.018
- Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal, V., Pruvo, J., & Rousseaux, M. (1999). Control Functions of the Frontal Lobes. Modularity of the Central-Supervisory System?. *Cortex*, 35(1), 1-20. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70782-2
- Goldberg, T. E., Berman, K. F., Fleming, K., Ostrem, J., Van Horn, J. D., Esposito, G., Mattay, V. S., Gold, J. M., & Weinberger, D. R. (1998). Uncoupling cognitive workload and prefrontal cortical physiology: A PET rCBF study. *NeuroImage*, 7(4, 1), 296–303. doi: 10.1006/nimg.1998.0338
- Grant, D., & Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal Of Experimental Psychology*, 38(4), 404-411. doi: 10.1037/h0059831

- 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), 320–324. doi: 10.1016/0304-3940(90)90094-P
- Herath, P. (2001). Neural Correlates of Dual Task Interference Can be Dissociated from Those of Divided Attention: an fMRI Study. *Cerebral Cortex*, *11*(9), 796–805. doi: 10.1093/cercor/11.9.796
- Hill, A. T., Fitzgerald, P. B., & Hoy, K. E. (2016). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings from Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimulation*, *9*(2), 197–208. doi: 10.1016/j.brs.2015.10.006
- Hsu, T. Y., Tseng, P., Liang, W. K., Cheng, S. K., & Juan, C. H. (2014). Transcranial direct current stimulation over right posterior parietal cortex changes prestimulus alpha oscillation in visual short-term memory task. *NeuroImage*, *98*, 306–313. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.069
- Hsu, W. Y., Zanto, T. P., Anguera, J. A., Lin, Y. Y., & Gazzaley, A. (2015). Delayed enhancement of multitasking performance: Effects of anodal transcranial direct current stimulation on the prefrontal cortex. *Cortex*, *69*, 175–185. doi: 10.1016/j.cortex.2015.05.014
- Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y., & Hori, Y. (1995). Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Research*, *684*(2), 206–208. doi: 10.1016/0006-8993(95)00434-R
- Iyer, M., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, *64*(5), 872-875. doi: 10.1212/01.wnl.0000152986.07469.e9
- Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). TDCS polarity effects in motor and cognitive domains: A meta-analytical review. *Experimental Brain Research*, *216*(1), 1–10. doi: 10.1007/s00221-011-2891-9
- Jiang, Y., Saxe, R., & Kanwisher, N. (2004). Functional Magnetic Resonance Imaging Provides New Constraints on Theories of the Psychological Refractory Period. *Psychological Science*, *15*(6), 390-396. doi: 10.1111/j.0956-7976.2004.00690.x
- Jones, K. T., & Berryhill, M. E. (2012). Parietal contributions to visual working memory depend on task difficulty. *Frontiers in Psychiatry*, *3*(SEP), 1–11. doi: 10.3389/fpsy.2012.00081

- Koechlin, E., & Summerfield, C. (2007). An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(6), 229–235. doi: 10.1016/j.tics.2007.04.005
- Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2012). Effects of Transcranial Electrical Stimulation on Cognition. *Clinical EEG and Neuroscience*, *43*(3), 192–199. doi: 10.1177/1550059412444975
- Learmonth, G., Thut, G., Benwell, C., & Harvey, M. (2015). The implications of state-dependent tDCS effects in aging: Behavioural response is determined by baseline performance. *Neuropsychologia*, *74*, 108–119. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.037
- Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F., Boggio, P. S., & Gonçalves, Ó. F. (2013). The effects of cross-hemispheric dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on task switching. *Brain Stimulation*, *6*(4), 660–667. doi: 10.1016/j.brs.2012.10.006
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, *125*(10), 2238–2247. doi: 10.1093/brain/awf238
- Liepelt, R., Strobach, T., Frensch, P., & Schubert, T. (2011). Improved intertask coordination after extensive dual-task practice. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *64*(7), 1251–1272. doi: 10.1080/17470218.2010.543284
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, *453*(7197), 869–878. doi: 10.1038/nature06976
- Logue, S. F., & Gould, T. J. (2014). The neural and genetic basis of executive function: Attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *123*, 45–54. doi: 10.1016/j.pbb.2013.08.007
- Luria, R., & Meiran, N. (2003). Online Order Control in the Psychological Refractory Period Paradigm. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *29*(3), 556–574. doi: 10.1037/0096-1523.29.3.556
- Manor, B., Zhou, J., Harrison, R., Lo, O., Trivison, T. G., Hausdorff, J. M., Pascual-Leone, A., & Lipsitz, L. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation May Improve Cognitive-Motor Function in Functionally Limited Older Adults. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *32*(9), 788–798. doi: 10.1177/1545968318792616
- Manor, B., Zhou, J., Jor'dan, A., Zhang, J., Fang, J., & Pascual-Leone, A. (2016).

- Reduction of Dual-task Costs by Noninvasive Modulation of Prefrontal Activity in Healthy Elders. *Journal Of Cognitive Neuroscience*, 28(2), 275-281. doi: 10.1162/jocn_a_00897
- Mathys, C., Loui, P., Zheng, X., & Schlaug, G. (2010). Non-invasive brain stimulation applied to Heschl's gyrus modulates pitch discrimination. *Frontiers in Psychology*, 1(NOV), 1–7. doi: 10.3389/fpsyg.2010.00193
- Meinzer, M., Darkow, R., Lindenberg, R., & Flöel, A. (2016). Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain*, 139(4), 1152-1163. doi: 10.1093/brain/aww002
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Darkow, R., Ulm, L., Copland, D., & Flöel, A. (2014). Transcranial Direct Current Stimulation and Simultaneous Functional Magnetic Resonance Imaging. *J. Vis. Exp.* (86), 1–10. doi: 10.3791/51730
- Miller, E., & Cohen, J. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review Of Neuroscience*, 24(1), 167-202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Milner, B. (1963). Effects of Different Brain Lesions on Card Sorting. *Archives Of Neurology*, 9(1), 90. doi: 10.1001/archneur.1963.00460070100010
- Miyake, A., Friedman, N., Emerson, M., Witzki, A., Howerter, A., & Wager, T. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424–432. doi: 10.1016/j.brs.2012.04.011
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010a). Shaping the Optimal Repetition Interval for Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Journal of Neurophysiology*, 103(4), 1735–1740. doi: 10.1152/jn.00924.2009
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Thirugnanasambandam, N., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Dose-Dependent Inverted U-Shaped Effect of Dopamine (D2-Like) Receptor Activation on Focal and Nonfocal Plasticity in Humans. *Journal of Neuroscience*, 29(19), 6124–6131. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0728-09.2009
- Monte-Silva, K., Liebetanz, D., Grundey, J., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010b).

- Dosage-dependent non-linear effect of l-dopa on human motor cortex plasticity. *Journal of Physiology*, 588(18), 3415–3424. doi: 10.1113/jphysiol.2010.190181
- Muhle-Karbe, P. S., Derrfuss, J., Lynn, M. T., Neubert, F. X., Fox, P. T., Brass, M., & Eickhoff, S. B. (2016). Co-Activation-Based Parcellation of the Lateral Prefrontal Cortex Delineates the Inferior Frontal Junction Area. *Cerebral Cortex*, 26(5), 2225–2241. doi: 10.1093/cercor/bhv073
- Nasseri, P., Nitsche, M. A., & Ekhtiari, H. (2015). A framework for categorizing electrode montages in transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. doi: 10.3389/fnhum.2015.00054
- Niendam, T., Laird, A., Ray, K., Dean, Y., Glahn, D., & Carter, C. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 12(2), 241–268. doi: 10.3758/s13415-011-0083-5
- Nitsche, M., Cohen, L., Wassermann, E., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223. doi: 10.1016/j.brs.2008.06.004
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., & Paulus, W. (2003a). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *Journal of Physiology*, 553(1), 293–301. doi: 10.1113/jphysiol.2003.049916
- Nitsche, M. A., Kuo, M. F., Karrasch, R., Wächter, B., Liebetanz, D., & Paulus, W. (2009). Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans. *Biological Psychiatry*, 66(5), 503–508. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.03.022
- Nitsche, M., Niehaus, L., Hoffmann, K., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Meyer, B. (2004). MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical Neurophysiology*, 115(10), 2419–2423. doi: 10.1016/j.clinph.2004.05.001
- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., & Paulus, W. (2003b). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 114(4), 600–604. doi: 10.1016/S1388-2457(02)00412-1

- Nitsche, M., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal Of Physiology*, 527(3), 633-639. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Nitsche, M., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899-1901. doi: 10.1212/wnl.57.10.1899
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2007). Transkranielle Gleichstromstimulation. In *Das TMS-Buch* (pp. 533–542). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-540-71905-2_53
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation - Update 2011. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29(6), 463–492. doi: 10.3233/RNN-2011-0618
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003c). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, 15(4), 619–626. doi: 10.1162/089892903321662994
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.). *Consciousness and self-regulation* (pp. 1- 18). New York: Plenum.
- O'Connell, N., Cossar, J., Marston, L., Wand, B., Bunce, D., Moseley, G., & De Souza, L. (2012). Rethinking Clinical Trials of Transcranial Direct Current Stimulation: Participant and Assessor Blinding Is Inadequate at Intensities of 2mA. *Plos ONE*, 7(10), e47514. doi: 10.1371/journal.pone.0047514
- Ohn, S. H., Park, C.-I., Yoo, W.-K., Ko, M.-H., Choi, K. P., Kim, G.-M., Lee, Y. T., & Kim, Y.-H. (2008). Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *NeuroReport*, 19(1), 43–47. doi: 10.1097/WNR.0b013e3282f2adfd
- Oldfield, R. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Oswald WD, Hagen B, Brickenkamp R (1997) Testrezension zu Test d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 18:87–89
- Parkin, A. (1998). The central executive does not exist. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 4(05). doi: 10.1017/s1355617798005128

- Pashler, H. (1994). Dual-task interference in simple tasks: Data and theory. *Psychological Bulletin*, 116(2), 220–244. doi: 10.1037/0033-2909.116.2.220
- Peña-Gómez, C., Vidal-Piñero, D., Clemente, I. C., Pascual-Leone, Á., & Bartrés-Faz, D. (2011). Down-regulation of negative emotional processing by transcranial direct current stimulation: Effects of personality characteristics. *PLoS ONE*, 6(7). doi: 10.1371/journal.pone.0022812
- Plewnia, C., Zwissler, B., Längst, I., Maurer, B., Giel, K., & Krüger, R. (2013). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on executive functions: Influence of COMT Val/Met polymorphism. *Cortex*, 49(7), 1801-1807. doi: 10.1016/j.cortex.2012.11.002
- Polanía, R., Nitsche, M. A., & Ruff, C. C. (2018). Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience*, 21(2), 174–187. doi: 10.1038/s41593-017-0054-4
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular Activities and Evoked Potential Changes During of motor cortex. *Neurophysiol*, 28(1), 166–185. doi: 10.1152/jn.1965.28.1.166
- Rasser, P., Johnston, P., Lagopoulos, J., Ward, P., Schall, U., Thienel, R., Bender, S., Toga, A., & Thompson, P. (2005). Functional MRI BOLD response to Tower of London performance of first-episode schizophrenia patients using cortical pattern matching. *Neuroimage*, 26(3), 941-951. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.11.054
- Ruf, S., Fallgatter, A., & Plewnia, C. (2017). Augmentation of working memory training by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Scientific Reports*, 7(1). doi: 10.1038/s41598-017-01055-1
- Rush, S., & Driscoll, D. (1968). Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth. Analg.*, 47(6), 717–723. doi: 10.1213/00000539-196811000-00016
- Sakai, K. (2008). Task Set and Prefrontal Cortex. *Annual Review Of Neuroscience*, 31(1), 219-245. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125642
- Seiferth, N. Y. & Thienel, R. (2013). Exekutive Funktionen. In F. Schneider & G. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (S. 360-374). Berlin: Springer.
- Schubert, T., Liepelt, R., Kübler, S., & Strobach, T. (2017). Transferability of dual-task coordination skills after practice with changing component tasks. *Frontiers in Psychology*. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00956
- Schubert, T., & Szameitat, A. J. (2003). Functional neuroanatomy of interference in

- overlapping dual tasks: An fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 17(3), 733–746. doi: 10.1016/S0926-6410(03)00198-8
- Silvanto, J., Muggleton, N., & Walsh, V. (2008). State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*. doi: 10.1016/j.tics.2008.09.004
- Stagg, C., Best, J., Stephenson, M., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z., Morris, P., Matthews, P., & Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *Journal Of Neuroscience*, 29(16), 5202-5206. doi: 10.1523/jneurosci.4432-08.2009
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, 17(1), 37–53. doi: 10.1177/1073858410386614
- Stelzel, C., Bohle, H., Schauenburg, G., Walter, H., Granacher, U., Rapp, M. A., & Heinzl, S. (2018). Contribution of the lateral prefrontal cortex to cognitive-postural multitasking. *Frontiers in Psychology*, 9(JUL), 1–12. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01075
- Stelzel, C., Brandt, S. A., & Schubert, T. (2009). Neural mechanisms of concurrent stimulus processing in dual tasks. *NeuroImage*, 48(1), 237–248. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.064
- Stelzel, C., Kraft, A., Brandt, S. A., & Schubert, T. (2008). Dissociable neural effects of task order control and task set maintenance during dual-task processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(4), 613–628. doi: 10.1162/jocn.2008.20053
- Strobach, T., & Antonenko, D. (2017). tDCS-Induced Effects on Executive Functioning and Their Cognitive Mechanisms: a Review. *Journal of Cognitive Enhancement*, 1(1), 49–64. doi: 10.1007/s41465-016-0004-1
- Strobach, T., Antonenko, D., Abbarin, M., Escher, M., Flöel, A., & Schubert, T. (2018). Modulation of dual-task control with right prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Experimental Brain Research*, 236(1), 227–241. doi: 10.1007/s00221-017-5121-2
- Strobach, T., Frensch, P. A., Soutschek, A., & Schubert, T. (2012). Investigation on the improvement and transfer of dual-task coordination skills. *Psychological Research*, 76(6), 794–811. doi: 10.1007/s00426-011-0381-0
- Strobach, T., Salminen, T., Karbach, J., & Schubert, T. (2014). Practice-related optimization and transfer of executive functions: A general review and a specific realization of their mechanisms in dual tasks. *Psychological Research*, 78(6), 836–851. doi: 10.1007/s00426-014-0563-7

- Strobach, T., & Schubert, T. (2017). Mechanisms of Practice-Related Reductions of Dual-Task Interference with Simple Tasks: Data and Theory. *Advances In Cognitive Psychology*, 13(1), 28-41. doi: 10.5709/acp-0204-7
- Strobach, T., Soutschek, A., Antonenko, D., Flöel, A., & Schubert, T. (2015). Modulation of executive control in dual tasks with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia*, 68, 8–20. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.12.024
- Stuss, D., & Alexander, M. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63(3-4), 289-298. doi: 10.1007/s004269900007
- Szameitat, A. J., Lepsien, J., Von Cramon, D. Y., Sterr, A., & Schubert, T. (2006). Task-order coordination in dual-task performance and the lateral prefrontal cortex: An event-related fMRI study. *Psychological Research*, 70(6), 541–552. doi: 10.1007/s00426-005-0015-5
- Szameitat, A. J., Schubert, T., Müller, K., & Von Cramon, D. Y. (2002). Localization of executive functions in dual-task performance with fMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(8), 1184–1199. doi: 10.1162/089892902760807195
- Telford, C. W. (1931). The refractory phase of voluntary and associative responses. *Journal of Experimental Psychology*, 14, 1-36. doi: 10.1037/h0073262
- Thirugnanasambandam, N., Grundey, J., Adam, K., Drees, A., Skwirba, A. C., Lang, N., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2011). Nicotinic impact on focal and non-focal neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation in non-smoking humans. *Neuropsychopharmacology*, 36(4), 879–886. doi: 10.1038/npp.2010.227
- Thomas, K., King, S., Franzen, P., Welsh, T., Berkowitz, A., Noll, D., Birmaher, V., & Casey, B. (1999). A Developmental Functional MRI Study of Spatial Working Memory. *Neuroimage*, 10(3), 327-338. doi: 10.1006/nimg.1999.0466
- Tremblay, S., Lepage, J. F., Latulipe-Loiselle, A., Fregni, F., Pascual-Leone, A., & Théoret, H. (2014). The uncertain outcome of prefrontal tDCS. *Brain Stimulation*, 7(6), 773–783. doi: 10.1016/j.brs.2014.10.003
- Welford, A. T. (1952). The psychological refractory period and the timing of high speed performance: A review and a theory. *British Journal of Psychology*, 43, 2-19. doi: 10.1111/j.2044-8295.1952.tb00322.x
- Wolf, R., Plichta, M., Sambataro, F., Fallgatter, A., Jacob, C., Lesch, K., Herrmann, M., Schönfeldt-Lecuona, C., Connemann, B., Grön, G., & Vasic, N. (2009). Regional brain activation changes and abnormal functional connectivity of the ventrolateral

prefrontal cortex during working memory processing in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 30(7), 2252-2266. doi: 10.1002/hbm.20665

Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: A meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 42, 180–192. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.005

Zheng, Y., Wang, Y., Yue, Z., Wang, X., Zhang, J., & Fang, J. (2019). Transcranial direct current stimulation modulates the brain's response to foot stimuli under dual-task condition: A fMRI study in elderly adults. *Neuroscience Letters*, 692, 225-230. doi: 10.1016/j.neulet.2018.09.066

Zhou, J., Hao, Y., Wang, Y., Jor'dan, A., Pascual-Leone, A., Zhang, J., Fang, J., & Manor, B. (2014). Transcranial direct current stimulation reduces the cost of performing a cognitive task on gait and postural control. *European Journal Of Neuroscience*, 39(8), 1343-1348. doi: 10.1111/ejn.12492

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maral Abbarin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Modulation exekutiver Funktionen durch transkranielle Gleichstromstimulation“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgter Publikation

Maral Abbarin hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Strobach, T., Antonenko, D., Abbarin, M., Escher, M., Flöel, A., & Schubert, T. (2018). Modulation of dual-task control with right prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Experimental Brain Research*, 236(1), 227–241.

Beitrag im Einzelnen: Ich, Maral Abbarin, habe selbstständig die Probandenrekrutierung sowie die Durchführung der experimentellen Sitzungen in Experiment 1 der Publikation durchgeführt. Aus den von mir durchgeführten statistischen Analysen der neuropsychologischen Testbatterie und Nebenwirkungen sind Teile der Tabelle 1 und 2 entstanden. Darüber hinaus habe ich an der Verfassung des Methodenkapitels zu Experiment 1 im Manuskript mitgewirkt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

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

Publikationsliste

Strobach, T., Antonenko, D., Abbarin, M., Escher, M., Flöel, A., & Schubert, T. (2018). Modulation of dual-task control with right prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Experimental Brain Research*, 236(1), 227–241.

Danksagung

Frau Prof. Dr. Agnes Flöel danke ich für die Überlassung des Themas, das entgegengebrachte Vertrauen und die kritische Beurteilung meiner Arbeit.

Frau Dr. Daria Antonenko und Herrn Prof. Dr. Tilo Strobach danke ich für die ausgezeichnete Unterstützung und Betreuung bei der Studiendurchführung und -auswertung sowie bei der Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der AG Kognitive Neurologie Flöel, in besonderem Maße danke ich meiner Mitstreiterin, Tamara Schindler, für ihre tatkräftige Unterstützung und anhaltende Motivation von Beginn an.

Ein ganz besonderer Dank gilt den Probanden, die diese Studie durch ihre Mitarbeit und Kooperation überhaupt erst ermöglichten.

Weiterhin danke ich Sophie Rothenberger, Marlene Lee, Amanda Pfeffer, Schiwa Nabian und Mahnas Farahati für ihre Hilfestellungen und Ermutigung während der gesamten Arbeit sowie auf meinem bisherigen Lebensweg.

Schließlich möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester Mehrnousch, meinem Schwager Torsten sowie meinen Neffen Nikan und Navid für ihre Liebe, Motivation, ihren Rückhalt und ihre unermüdliche Unterstützung in jeglichen Lebensphasen danken.