

Aus der

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
(Schwerpunkt: Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie)

**Einfluss von netzwerkbasierter transkranieller
Gleichstromstimulation des Hypothalamus Netzwerkes auf
Kognition und Integrität von weißer Substanz bei Menschen mit
Übergewicht**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Tamble, Lukas

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Kullmann
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Lindner

Tag der Disputation: 15.05.2025

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VI
1 EINLEITUNG	9
1.1 Übergewicht und Adipositas als individuelles und globales Gesundheitsproblem.....	9
1.2 Makroskopische Veränderungen des Gehirns assoziiert mit Übergewicht	10
1.2.1 Bedeutung der DTI zur Beurteilung der mikrostrukturellen Faserintegrität	11
1.2.2 Strukturelle Veränderungen der Integrität weißer Substanz bei Übergewicht	12
1.2.3 Einfluss von Übergewicht auf Kognition	13
1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	15
1.3.1 Technische Hintergründe von transkranieller Gleichstromstimulation	15
1.3.2 Mechanismen poststimulatorischer Wirkung von tDCS	20
1.3.3 Netzwerkbasierte (net-tDCS) und high-definition (HD-tDCS) transkranielle Gleichstromstimulation	21
1.3.4 Nebenwirkungen und Verträglichkeit von tDCS.....	24
1.4 Einfluss von tDCS auf Kognition	25
1.5 Beziehung von strukturellen Eigenschaften der weißen Substanz und tDCS	28
1.6 Das Hypothalamus-Netzwerk.....	29
1.7 Untersuchungsgegenstand und Ziel der Arbeit	31
2 MATERIAL UND METHODEN	33
2.1 Studiendesign und Ablauf.....	33
2.1.1 Baseline-Messungen	34
2.1.2 Stimulationstage.....	35
2.1.3 Follow-up-Messungen	36
2.2 Übersicht der für diese Arbeit erhobenen Daten.....	36
2.3 Studienpopulation und Probanden	37
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.....	38

2.4	Detaillierte Beschreibung der Materialien und Methoden	40
2.4.1	Erhebung der anthropometrischen Daten.....	40
2.4.2	Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), indirekte Kalorimetrie, laborchemische Untersuchungen und Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests	40
2.4.3	Fragebögen zur Persönlichkeitsstruktur, Stimmung und zu klinisch-relevanten psychosomatischen Erkrankungen	40
2.4.4	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	41
2.4.5	Kognitionstestung mit CANTAB – Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery 45	
2.4.6	Magnetresonanztomographische Messungen	58
2.4.7	Datenaufbereitung und Vorbereitung der MRT-Daten zur Auswertung	59
2.5	Statistische Auswertung	61
2.5.1	Analyse der anthropometrischen Parameter und Kofaktoren	61
2.5.2	Analyse der kognitiven Tests (CANTAB-Tests).....	62
2.5.3	Analyse der DTI-Messungen	63
2.5.4	Analyse der Rolle von DTI-Parameter als Prädiktoren für tDCS-assoziierte Veränderungen der CANTAB-Testscores	65
3	ERGEBNISSE	66
3.1	Gruppencharakteristiken und Ergebnisse der Analyse von anthropometrischen Daten....	67
3.2	Ergebnisse des Vergleichs kognitiver Testperformance	69
3.2.1	Kognitive Veränderungen innerhalb der Stimulationsgruppen (Within-Subject-Design).....	73
3.3	Ergebnisse der DTI-Messungen	81
3.3.1	Ergebnisse der Messung Fraktioneller Anisotropie (FA)	81
3.3.2	Ergebnisse der Messung Mittlerer Diffusivität (MD).....	89
3.4	Ergebnisse der Regressionsanalyse von MD/FA (Indikatoren der Integrität weißer Substanz) und CANTAB-Testperformance-Scores	90
3.4.1	Bedeutung der mittleren globalen Fraktionellen Anisotropie für tDCS-assoziierte Veränderungen der kognitiven Testperformance	95
3.5	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	97
3.5.1	Effekte von tDCS auf Kognitive Testperformance.....	97
3.5.2	Effekte von tDCS auf die Integrität der weißen Substanz.....	99
3.5.3	Prädiktorfunktion der Marker der Integrität weißer Substanz (FA und MD) für tDCS-assoziierte Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit	99
4	DISKUSSION	101
4.1	Veränderung kognitive Testperformance nach netzwerkbasierter tDCS.....	101
4.2	Veränderung kortikaler Integrität nach netzwerkbasierter tDCS.....	110
4.3	Integrität weißer Substanz als Prädiktor für tDCS-assoziierte Veränderungen kognitiver Performance	115
4.4	Limitationen	117
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	119

5	ZUSAMMENFASSUNG	120
6	LITERATURVERZEICHNIS	X
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	XIX
8	DANKSAGUNG	XX
9	ANHANG	XXI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Effekte des tDCS-induzierten elektrischen Feldes auf Neurone	17
Abbildung 2 - Effekte des tDCS-induzierten elektrischen Feldes auf Neurone	19
Abbildung 3 - Schematischer Vergleich von konventioneller tDCS und HD-tDCS	23
Abbildung 4 - Darstellung des Hypothalamus-Netzwerkes	30
Abbildung 5 - Studiendesign und schematischer Aufbau	34
Abbildung 6 - Übersicht der relevanten Messungen und erhobenen Daten dieser Arbeit	36
Abbildung 7 - Rekrutierungsprozess und Ein- und Ausschluss von Studienteilnehmern während der Studienlaufzeit	37
Abbildung 8 - Elektrodenpositionierung und applizierter Strom der Stimulationsprotokolle	42
Abbildung 9 - Elektrische Feldkonfiguration bei anodaler und kathodaler Stimulation	42
Abbildung 10 - Übersicht über die durchgeführten CANTAB-Tests und deren zugrundeliegende Testkonstrukte zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Messung	47
Abbildung 11 - Darstellung der CANTAB-Testung Delayed Matching to Sample (DMS)- Task	49
Abbildung 12 - Darstellung der CANTAB-Testung in der Paired Associates Learning (PAL)- Task	50
Abbildung 13 - Darstellung der CANTAB-Testung in der Pattern Recognition Memory (PRM)-Task	51
Abbildung 14 - Darstellung der CANTAB-Testung in der Reaction Time (RTI)-Task	52
Abbildung 15 - Darstellung der CANTAB-Testung in der Rapid Visual Information Processing (RVP) -Task	53
Abbildung 16 - Darstellung der CANTAB-Testung in der Spatial Working Memory (SWM) -Task	54
Abbildung 17 - Inhaltliche Fragestellung, Hypothesen und statistische Auswertungsstrategie in dem Bereich der Kognitionstestung mittels CANTAB	62
Abbildung 18 - Inhaltliche Fragestellung, Hypothesen und statistische Auswertungsstrategie der DTI-Daten und Frage nach Veränderungen der weißen Substanz	64
Abbildung 19 - Veränderungen in DMSPC12 in den Stimulationsgruppen von Baseline zu Follow-up (a) und Ergebnisse im DMSPC12-Test zum Zeitpunkt der Baseline und Follow-up-Messung (b)	70
Abbildung 20 - Übersicht der Ergebnisse der Messwiederholungstests in den Stimulationsgruppen	74
Abbildung 21 - Ergebnisse der PAL-Testung innerhalb der Stimulationsgruppen zu den Messzeitpunkten Baseline und Follow-up	76
Abbildung 22 - Ergebnisse der RTI-Testung innerhalb der Stimulationsgruppen zu den Messzeitpunkten Baseline und Follow-up	77
Abbildung 23 - Ergebnisse der RVP-Testung innerhalb der Stimulationsgruppen zu den Messzeitpunkten Baseline und Follow-up	79
Abbildung 24 - Ergebnisse der Testleistungen von SWMS innerhalb der Stimulationsgruppen zu den Messzeitpunkten Baseline und Follow-up	80
Abbildung 25 - Darstellung der Regionen des Stratum links (STL) und des Cingulum mit Hippocampus links (CHL)	82

Abbildung 26 - Relative Veränderung von FA von Baseline zu Follow-up im Bereich des STL (a) Messwerte von FA im Bereich des STL zu den beiden Messzeitpunkten innerhalb der Stimulationsgruppen (b).....	85
Abbildung 27 - Relative Veränderung von FA von Baseline zu Follow-up im Bereich des CHL(a) und Messwerte von FA im Bereich des CHL zu den beiden Messzeitpunkten innerhalb der Stimulationsgruppen (b).....	86
Abbildung 28 - Ergebnisse der Messung der FA im Bereich der rechten Kleinhirnstiele (SCPR) zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Messung in den drei Stimulationsgruppen	87
Abbildung 29 - Darstellung der Regionen der Superior Cerebellar Peduncle rechts/oberen rechten Kleinhirnstiele (SCPR)	88
Abbildung 30 - Korrelation der mittleren globalen Fraktionellen Anisotropie und der Veränderung der medianen Reaktionszeit im Rapid Visual Processing Test von Baseline zu Follow-up in der kathodalen Stimulationsgruppe ohne Einbezug der Kofaktoren	96
Abbildung 31 - Synopsis der Hauptergebnisse	100
Abbildung 32 - Benötigte Stimulationsmaterialien für die tDCS-Sitzungen.....	XXXV
Abbildung 33 - Schematischer Stromfluss während der Stimulation in den Stimulationsprotokollen	XXXV

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Übersicht der durchgeführten CANTAB-Tests zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Messung	46
Tabelle 2 - CANTAB-Key-Parameter und analysierte Messwerte	56
Tabelle 3 - Demographische und anthropometrische Daten in der Übersicht.....	68
Tabelle 4 - Ergebnisse der statistischen Tests auf Gruppenunterschiede in den mittleren CANTAB-Testscore-Veränderungen (Δ CANTAB_Testscore).....	71
Tabelle 5 - Ergebnisse der statistischen Tests auf Unterschiede in der Entwicklung von FA von Baseline zu Follow-up zwischen den Stimulationsgruppen	83
Tabelle 6 - Ergebnisse der Regressionsanalyse von $FA_{Baseline_global}$ und Δ CANTAB_TEST	91
Tabelle 7 - Ergebnisse der Regressionsanalyse von $MD_{Baseline_global}$ und Δ CANTAB_TEST	93
Tabelle 8 - Ergebnisse der kognitiven Tests/CANTAB-Testparameter	XXI
Tabelle 9 - Darstellung der FA-Messwerte in statistisch signifikanten ROIs	XXIII
Tabelle 10 - Ergebnisse der ROI-Analyse der Mittleren Diffusivität in den verschiedenen Stimulationsgruppen.....	XXVI

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AD	Axiale Diffusivität
AMPA	alpha-Amino-3-Hydroxyl-5-Methyl-4-Isoxazolpropionat
ANOVA	Analysis of Variance
ApoE-E4	Apolipoprotein-E-Genotyp 4, Apolipoprotein-E-Genotyp 4
BDI	Beck Depressions Inevntar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BIA	Bioimpedanzanalyse
BIS	Barrat Impulsiveness Scale
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CRP	C-reaktives Protein
DC	Direct Current
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DMS	Delayed Matching to Sample
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung oder Diffusion Tensor Imaging
DWI	diffusionsgewichtete Bildgebung
EDE-Q	Eating Disorder Examination – Questionnaire
EEG	Elektroenzephalogramm
FA	Fraktionelle Anisotropie
FC	Fold Change
FCQ	Food Cravings Questionnaire
FEV	Factor eating Questionnaire
fMEG	fetale Magnetoenzephalographie
HBA1c	glykiertes Hämoglobin a1
HDL	High Density Lipoprotein
HD-tDCS	hight-definition transkranielle Gleichstromstimulation
kΩ	Kilohohm
LDL	Low Density Lipoprotein

LTD	Langzeitdepression/long-term depression
LTP.....	Langzeitpotenzierung/long-term potentiation
mA.....	Milliampere
MASH	Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis
MD	Mittlere Diffusivität
MEG.....	Magnetoenzephalographie
MNI	Montreal National Institute
MOT	Motor Screening Task
MRT	Magnetresonanztomographie
mV.....	Millivolt
net-tDCS.....	netzwerkbasierte transkranielle Gleichstromstimulation
NifTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NMDA.....	N-Methyl-D-Aspartat
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PAL	Paired Associates Learning
PANAS.....	Positive und negative Affekte Schedule
PRM	Pattern Recognition Memory
RD	Radiale Diffusivität
ROI.....	Region-of-Interest
RTI	Reaction Time
RVP	Rapid Visual Information Processing
SD.....	Standardabweichung
SST.....	Stop-Signal-Task
STAIT-T.....	State Trait Anxiety Inventory – Trait
SWM	Spatial Working Memory
tDCS.....	transkranielle Gleichstromstimulation
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist-to-Hip-Ratio
ZNS	Zentrales Nervensystem
z-Werten.....	Z-Wert oder Standardwert

Gender-Hinweis und Bezeichnung

Die in dieser Dissertation verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich immer gleichermaßen auf weibliche, männliche und diverse Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnung wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet. Das generische Maskulinum gilt als geschlechtsneutral und in allen Fällen, in denen dies nicht explizit ausgeschlossen wird, für alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Übergewicht und Adipositas als individuelles und globales

Gesundheitsproblem

Nach Angaben der World Health Organisation (WHO) stellen Übergewicht und Adipositas ein weltweit zunehmendes Gesundheitsproblem dar [1]. Hierbei sind in erster Linie die individuellen gesundheitlichen Folgen und Risiken durch Übergewicht und Adipositas zu nennen, aber auch den sozioökonomischen Folgen für die nationale und globale Gemeinschaft sollte Bedeutung geschenkt werden [2].

Die WHO hat durch neuere Zahlen die Bedeutung von Übergewicht und Adipositas erneut quantifizierbarer und die Relevanz veranschaulicht. So waren im Jahr 2016 weltweit mehr als 1,9 Milliarden Erwachsene übergewichtig, hiervon 650 Millionen adipös [3]. Der Anteil der Erwachsenen mit Übergewicht an der gesamten Weltbevölkerung entsprach 2016 rund 39 %, der Anteil, der von Adipositas Betroffenen lag bei 13 %. Seit 1975 hat sich diese Zahl annähernd verdreifacht [3]. Übergewicht und Adipositas sind mit einer Vielzahl an physiologischen und auch psychologischen Veränderungen verbunden und führen zu einer Reihe von gesundheitlichen Einschränkungen wie kardiovaskulären Erkrankungen, die Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), Diabetes mellitus Typ 2 und Formen von Tumoren und Neoplasien [4]. Darüber hinaus zeigen neue Studien mögliche Assoziationen von Übergewicht und Adipositas mit Veränderungen der cerebralen Struktur [5] und von kognitiven Prozessen [6] auf. Beide genannten Aspekte sollen im Folgenden nun detaillierter dargestellt werden.

1.2 Makroskopische Veränderungen des Gehirns assoziiert mit Übergewicht

Die Zusammenhänge von Übergewicht und strukturellen Veränderungen des Gehirns wurden in den letzten Jahren zunehmend mithilfe von Magnetresonanztomografie (MRT)- und Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) untersucht [5, 7]. Ein erhöhter BMI scheint mit makro- und mikrostrukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz verbunden zu sein [7]. In diesem Kontext ist es bedeutend, dass die weiße Substanz nicht nur morphologisches Korrelat der axonalen Verbindung und Myelinisierung ist, sondern funktionell die Formation regionaler neuronaler Netzwerke ermöglicht [8]. Daher können makroskopische Veränderungen der weißen Substanz wie eine Volumenminderung neben axonale Degeneration und Verlust von Oligodendrozyten [9] grundsätzlich auch auf funktionelle Veränderungen hinweisen [10].

Die makroskopischen Veränderungen bei Individuen mit Übergewicht und Adipositas betreffen sowohl kortikale als auch subkortikale Areale. Merkmale sind ein vermindertes Volumen der grauen Substanz im Bereich des frontalen, occipitalen und temporalen Kortexes [11, 12]. Darüber hinaus sind von der Substanzreduktion auch das Cingulum, der Thalamus und Mittelhirnbereiche betroffen [7, 13]. Chronische Inflammation durch erhöhte Adipokin- und Zytokinausschüttung scheint zudem den Hypothalamus zu beeinflussen, dessen Funktion als Schaltzentrum für homöostatische Regulation hierdurch beeinträchtigt wird [14]. Regionale Veränderungen der weißen und grauen Substanz bei Menschen mit Übergewicht betreffen somit Arealen, die mit Exekutivfunktionen in Verbindung gebracht werden können [15]. Nach Yokum et al. [16] sind die Verminderungen in der grauen Substanz nicht nur in Regionen mit inhibitorischer Kontrollfunktion zu finden, sondern die Autoren konnten darüberhinausgehend zeigen, dass diese Veränderung auch mit einem erhöhten Risiko für zukünftige Gewichtszunahmen einhergeht [16].

Volumen- und Strukturveränderungen im Bereich der weißen Substanz scheinen insgesamt komplexer und regional variabel zu sein [5]. Einige Studien zeigen eine generelle, globale Reduktion der weißen Substanz mit steigendem BMI [17]. Andere Untersuchungen zeigen eine positive Beziehung zwischen dem BMI und dem Volumen der weißen Substanz im Bereich des Frontal-, Temporal- und Parietallappens [18, 19] und

einen negativen Zusammenhang im Bereich der Basalganglien und der Corona radiata [16, 20]. Weitere Volumenveränderungen konnten für den Bereich der Capsula externa, des rechten inferioren Parietallappen und des Corpus callosum gezeigt werden [21, 22]. Bei Individuen mit Übergewicht und Adipositas können jedoch nicht nur Veränderungen im Volumen der weißen Substanz festgestellt werden, sondern vielmehr auch in der strukturellen Integrität der weißen Substanz [5, 22].

Bemerkenswert ist, dass regionale Veränderungen cerebrale Bahnen betreffen, die Strukturen des limbischen Systems mit präfrontalen Regionen verbinden. Dies bildet eine Erklärungsgrundlage für das erhöhte Risiko von Demenz und kognitiven Abbau bei Menschen mit Adipositas im Vergleich zu Normalgewichtigen [5, 21]. Darüber hinaus konnten Morys et al. [23] zeigen, dass die mit Übergewicht assoziierten kortikalen Atrophiemuster ähnlich zu den Veränderungen bei Alzheimer sind, was einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und kognitivem Abbau vermuten lässt.

1.2.1 Bedeutung der DTI zur Beurteilung der mikrostrukturellen Faserintegrität

Den Einfluss von metabolischen Parametern und Adipositas auf die mikroskopische Faserarchitektur der weißen Substanz lässt sich mittels MRT- und DTI-Bildgebung untersuchen [8]. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung ist hochsensitiv für zelluläre und mikrostrukturelle Veränderungen und basiert auf der Analyse der Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe [24]. Zwei bedeutsame Parameter zur Beurteilung struktureller Eigenschaften sind die Fraktionelle Anisotropie (FA) und Mittlere Diffusivität (MD)[7]. Mikrostrukturelle Veränderungen wie Ödeme oder axonale Schäden führen zu einer Zunahme ungerichteter Diffusion von Wassermolekülen und resultieren in einer Erhöhung von MD bei gleichzeitiger Verringerung der FA [7]. Durch die hohe Empfindlichkeit der FA können auch bei physiologischen Gegebenheiten Messwertveränderungen auftreten, beispielsweise bei Kreuzungen oder lokalen Abzweigungen von Faserverbindungen [24]. Dies führt zu einer erschwerten Interpretation und Bewertung von Veränderungen der FA im Rahmen von Studien [25]. Unter Berücksichtigung dieser DTI-Parameter und deren Charakteristika ist es möglich, Rückschlüsse über den mikrostrukturellen Aufbau und die Integrität weißer Substanz zu ziehen [7].

1.2.2 Strukturelle Veränderungen der Integrität weißer Substanz bei Übergewicht

Durch DTI-Studien konnten einige Assoziationen zwischen metabolischen Parametern wie Dyslipidämie, Hypertonie und Inflammation und der Faserintegrität beobachtet werden [25]. Die meisten Studien untersuchen den Zusammenhang von DTI-Veränderungen und dem BMI.

Hierbei scheint eine inverse Beziehung zwischen BMI und FA in den Bereichen des limbischen Systems und Verbindungen zwischen Frontal- und Temporallappen zu bestehen [7]. Anatomisch können Veränderungen der Faserintegrität vor allem dem Corpus callosum, dem Cingulum, der Capsula interna, Corona radiata und dem Fasciculus longitudinalis superior und der Radiatio thalami anterior zugeordnet werden [5, 26]. Weitere Unterschiede in der strukturellen Integrität zwischen Personen mit Normal- und Übergewicht zeigen sich im Bereich des Fasciculus uncinatus [27].

Hirschfeld et al. [28] demonstrierten, dass Verminderungen der FA im Bereich des Cingulums mit einer schlechteren Gedächtnisleistung assoziiert sind. Weitere Studien zeigten ähnliche Zusammenhänge für den Fasciculus longitudinalis superior und Fasciculus uncinatus [29]. Urger et al. [29] wiesen in ihrer Studie mit 49 Probanden nach, dass eine höhere FA im Bereich des Fasciculus longitudinalis superior mit einer höheren Aufmerksamkeit einherging und die FA des linken Fasciculus uncinatus mit der Höhe des erhobenen Intelligenzquotienten positiv korrelierte [29].

Diese Beobachtungen unterstreichen die Bedeutung der strukturellen Integrität weißer Substanz in Zentren, die für Gedächtnis und kognitive Leistungsfähigkeit zuständig sind. Weitere Studien zeigen anatomische Veränderungen in belohnungsassoziierten und inhibitorisch-exekutiven Gehirnarealen bei Menschen mit Übergewicht [30]. Gupta et al. [30] fanden eine Zunahme der Faserdichte zwischen Belohnungszentren und eine Abnahme der Integrität weißer Substanz in präfrontalen Regionen. Darüber hinaus ist zudem interessant, dass Veränderungen der strukturellen Integrität besonders rechtshemisphärisch betont zu sein scheinen [21, 25]. Eine aktuelle Metaanalyse von Daoust et al. [21] bestätigt den Zusammenhang von rechtshemisphärisch betonten strukturellen Veränderungen in der weißen Substanz und einem erhöhten BMI [21]. Ihre Übersichtsarbeit zeigt zudem, dass eine Zunahme des BMIs mit einer Reduktion der FA

im Bereich des Genu des Corpus callosum einhergeht und die Verminderungen der FA zudem mit verschlechterten Gedächtnisleistungen assoziiert sind [21].

1.2.3 Einfluss von Übergewicht auf Kognition

Übergewicht und Adipositas sind nicht nur mit Hypertonie, Dyslipidämie, kardiovaskulären Erkrankungen und Insulinresistenz vergesellschaftet [7, 31], sondern scheinen zudem die kognitive Leistungsfähigkeit und höhere intellektuelle Fähigkeiten zu beeinflussen [32]. Dies resultiert insbesondere in Verbindung mit einem gestörten Insulinstoffwechsel in einem erhöhten Risiko für Demenzentwicklung und kognitivem Abbau im höheren Lebensalter [6]. Adipositas im mittleren Lebensalter stellt einen signifikanten Risikofaktor für Alzheimer und vaskuläre Demenz im weiteren Lebensverlauf dar [33]. Darüber hinaus scheinen ein erhöhter BMI oder Bauchumfang grundsätzlich mit schlechterer kognitiver Leistung einherzugehen. Hierzu zählen Veränderungen des episodischen und visuellen Gedächtnisses und des sprachlichen Lernens, wie beispielsweise das Wiedererkennen und Abrufen von „gelernten“ Wörtern [34]. Eine Studie beobachtete eine verringerte Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses bei jungen Menschen mit Übergewicht im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Normalgewichtigen [35].

Andere Studien hingegen konnten Veränderungen nicht bestätigen [36]. Inkonsistente Studienergebnisse existieren auch bezüglich der Zusammenhänge zwischen Übergewicht und Aufmerksamkeit oder psychomotorischer Geschwindigkeit [32].

Es zeigt sich somit ein heterogenes Bild bezüglich des alleinigen Zusammenhangs von Übergewicht und kognitiver Leistungsfähigkeit, insbesondere bei jungen, gesunden Menschen mit Übergewicht. Neuere systematische Reviews kommen jedoch zu dem Schluss, dass starke Hinweise für eine verringerte kognitive Leistungsfähigkeit von Menschen mit Adipositas im Vergleich zu Normalgewichtigen existieren [37, 38]. Diese Veränderungen zeigen sich besonders in den Bereichen der Impulskontrolle, des Arbeitsgedächtnisses und der Entscheidungsfindung [39]. Noch unklar ist jedoch, ob diese Beobachtungen ausschließlich auf Adipositas zurückzuführen sind oder möglicherweise durch eine Vielzahl von adipositasassoziierten Komorbiditäten (bspw. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie) und demographischen Variablen wie dem sozioökonomischen Status und dem Bildungsniveau beeinflusst werden [32].

Die bisher noch unvollständig untersuchte Rolle der weißen Substanz als Mediator der Zusammenhänge von Übergewicht und kognitiven Veränderungen untersuchten Zhang et al. [22] in einer umfassenden Studie mit 1255 gesunden TeilnehmerInnen mit und ohne Übergewicht. Die Autoren konnten in ihrer Interaktionsanalyse zeigen, dass eine verminderte exekutive Funktion und psychomotorische Geschwindigkeit auf eine geringere FA im Bereich des Fasciculus longitudinalis, der Radiatio thalami und des Corpus callosum zurückzuführen ist und sie zeigten auch, dass die FA in diesen Regionen bei Probanden mit Übergewicht im Vergleich zu Probanden mit Normalgewicht vermindert ist [22]. Diese Zusammenhänge liefern eine schlüssige Erklärungsgrundlage für die beobachtete Verknüpfung zwischen steigendem BMI und kognitiven Veränderungen.

1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die mit Übergewicht und Adipositas assoziierten Veränderungen der weißen Substanz lassen sich in mesolimbischen Arealen [5], dem Hypothalamus [14] und Zentren, die mit höheren kognitiven Funktionen assoziiert werden, beobachten [15]. Zudem existieren Hinweise auf eine Verminderung der Impulskontrolle [39] und der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses [37, 38] bei Individuen mit Übergewicht. Eine Möglichkeit zur Modulation kortikaler Prozesse und der kognitiven Leistungsfähigkeit stellt die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) dar [40]. Zu den Einsatzfeldern von tDCS gehören potenzielle therapeutische und rehabilitative Anwendungen sowie ihre Verwendung in der Verhaltens- und Kognitionsforschung [40].

1.3.1 Technische Hintergründe von transkranieller Gleichstromstimulation

Die tDCS verwendet einen konstanten Gleichstrom (DC – Direct current), um neuronale Aktivität zu beeinflussen. Die genauen neurophysiologischen Mechanismen hinter den von tDCS hervorgerufenen Effekten sind noch nicht vollständig geklärt [41]. Gesichert ist, dass tDCS zu einer Beeinflussung kortikaler Aktivität führen kann [42]. Hierbei kommt es nicht zur unmittelbaren Induktion von Aktionspotenzialen, sondern vielmehr zur stimulationsabhängigen Modulation neuronaler Aktivität [43], abhängig von Stimulationsstärke und -dauer [42]. Bei der tDCS wird ein definierter Strom (meist 1-2 mA) über eine bestimmte Zeit (in vielen Studien über eine Zeit von 20 Minuten) mittels Kopfelektroden appliziert [44]. Dieser Strom wird über Kopfhaut, Schädelknochen und Liquor an den Kortex weitergeleitet [44]. Bei der konventionell verwendeten, bipolaren Methode wird eine Elektrode an der Schädeloberfläche und die andere an einem Referenzpunkt (häufig kontralateral am Ohr) angebracht [44], bei Positionierung der Anode über der zu stimulierenden Region spricht man von anodaler Stimulation, bei Platzierung der Kathode über der Zielregion von kathodaler Stimulation [44, 45].

Durch die Anlage einer elektrischen Spannung und die Applikation eines elektrischen Stroms entsteht ein elektrisches Feld, das von einer Reihe anatomischer Gegebenheiten beeinflusst wird [46]. Opitz et al. [46] konnten zeigen, dass die Dicke des Schädels, die Menge an zerebrospinaler Flüssigkeit und die Tiefe der Gyri zu diesen modulierenden Faktoren gehören. Hinzu kommen die Positionierung und Distanz zwischen Anode und

Kathode. Alle genannten Aspekte sind für bis zu 50 % der Feldvariabilität verantwortlich [46].

Wie in **Abbildung 1** dargestellt, spielt die Orientierung der Neurone und deren zelluläre Domänen im elektrischen Feld ebenfalls eine Rolle für die Wirkungen von tDCS [44, 47]. Eine strikte orthogonale Ausrichtung der Neurone zur Elektrodenoberfläche und zu den Feldlinien des elektrischen Feldes führt unter der Anode zu exzitatorischen Effekten und unter der Kathode zu inhibitorischen Wirkungen [44]. Diese Effekte werden nicht durch die direkte Induktion von Aktionspotenzialen vermittelt, sondern vielmehr durch Verschiebungen des Membranpotenzials via Ionenverschiebung [44].

Zudem scheint der vorwiegend stimulierte Zelltyp eine wesentliche Rolle für die Effekte von tDCS zu spielen. Die Stimulation inhibitorischer Interneurone kann die Wirkung von tDCS auf das neuronale Netzwerk verändern oder sogar umkehren [48]. Darüber hinaus reagieren axonale Endigungen kortikaler Neuronen empfindlicher auf Polarisationsveränderungen als deren Somata [49]. Chakraborty et al. [49] zeigten im Tiermodell, dass die Verschiebungen des Membranpotenzials durch Gleichstromstimulation im Bereich der Synapsen bis zu viermal höher sind als im Bereich der Somata. Bereits geringe Polarisierungen ($< 2\text{mV}$) in diesen Bereichen können signifikante Veränderungen der synaptischen Transmission hervorrufen, einschließlich ihrer Dauer, Amplitude und Geschwindigkeit [49].

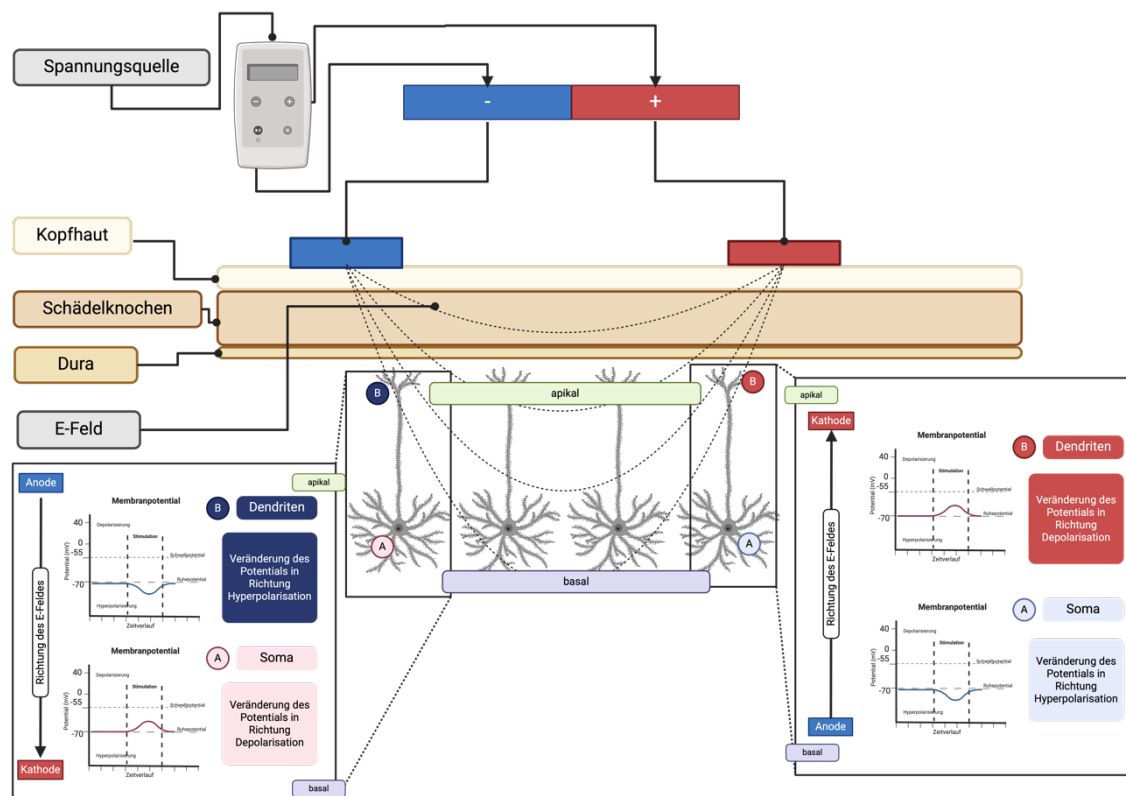


Abbildung 1 - Effekte des tDCS-induzierten elektrischen Feldes auf Neurone

Das elektrische Feld der tDCS beeinflusst Neurone je nach Nähe und Ausrichtung zur Anode oder Kathode. Wenn die Anode auf der Oberfläche platziert wird, führt dies zu einer Depolarisation der neuronalen Somata. Dies trägt dazu bei, das zelluläre Ruhepotential dem Schwellenpotential eines Aktionspotenzials anzunähern und damit die Erregbarkeit zu erhöhen. Kathodale Oberflächenstimulation hingegen bewirkt das Gegenteil. Abbildung angelehnt an Reinhard et al. [44].

Die Wirkung von tDCS kann auf mikroskopischer (Zelle und Synapse), mesoskopischer (neuronalen Netzwerken, kortikale Areale) und makroskopischer Ebene (funktionelle Konnektivität und kognitive Globalleistungsfähigkeit) untersucht werden [47, 50].

Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die physiologische Wirkung auf den verschiedenen Ebenen.

Außerhalb dieser „skalierten“ Betrachtung kann die Wirkung von tDCS auch in der zeitlichen Dimension charakterisiert werden. Neben unmittelbaren Effekten während der Stimulation, wie der Modulation der Ionenströme und des Membranpotenzials, treten auch sekundäre Wirkungen auf, die zeitlich nach Beendigung der Stimulation beobachtet werden können. Diese werden als Nacheffekte bezeichnet [50].

Studien von Nitsche et al. [42, 51] zeigten, dass kurze Stimulationen von vier Sekunden Dauer sofortige Veränderungen der Erregbarkeit über dem Motorkortex bewirken

können, bleibende Nacheffekte jedoch nicht beobachtbar sind. Nach einer 5- bis 7-minütigen Stimulation hingegen konnten anschließende Kurzzeiteffekte von tDCS auf die kortikale Erregbarkeit für bis zu zehn Minuten beobachtet werden [52], während eine längere Stimulation (9 bzw. 13 Minuten) diese Effekte auf bis zu 90 Minuten ausdehnen konnte [51]. Eine neuere Studie von Reinhart et Wood [53] zeigte, dass die Stimulation des medial-frontalen Kortex mittels tDCS je nach Protokoll einen positiven oder negativen Einfluss auf kognitive Kontrolle und Lernprozesse haben kann, wobei diese kognitionsmodulierenden Effekte noch bis zu fünf Stunden nach der Stimulation anhielten [53].

Eine Zunahme der Stimulationsdauer und Intensität des motorischen Kortex führte in weiteren Untersuchungen der Arbeitsgruppe jedoch nicht zwangsläufig zur Verlängerung oder Verstärkung der poststimulatorischen Wirkungen, sondern konnte auch eine Umkehr der Wirkung bewirken [54]. Aufgrund dieser Beobachtungen können keine allgemeingültigen Regeln für die Stimulation aufgestellt werden. Woods et al. [45] sprechen daher von der Notwendigkeit der „Titration der Stimulationsparameter“ für verschiedene Anwendungsbereiche von tDCS, was ihre Verwendung anspruchsvoll macht.

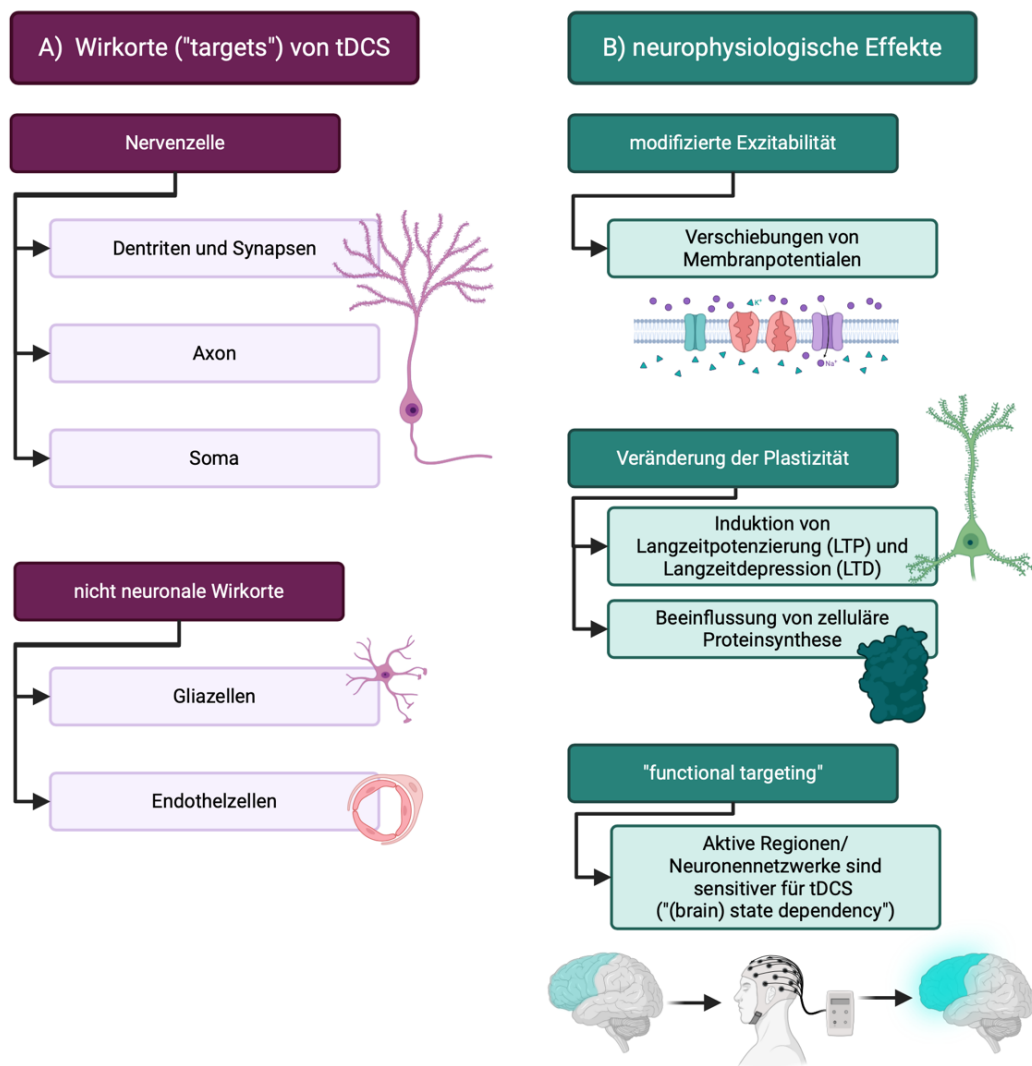


Abbildung 2 - Effekte des tDCS-induzierten elektrischen Feldes auf Neurone

- A) Das durch tDCS induzierte elektrische Feld beeinflusst verschiedene zelluläre Strukturen. Hierzu gehören Bestandteile der Neurone, wie die Dendriten [49], das Soma [55, 56] und die Axone [49, 57, 58]. Zudem werden auch Endothel- [59] und Gliazellen [60] vom E-Feld beeinflusst.
- B) tDCS beeinflusst hierbei sowohl die zelluläre Erregbarkeit und Exzitabilität [48, 58], die Neuroplastizität [50, 61] und Proteinbiosynthese [62] als auch die Aktivität neuronaler Netzwerke [43, 63]. Zudem scheint die sogenannte *state-dependency* die Effekte von tDCS zu beeinflussen [64].

1.3.2 Mechanismen der poststimulatorischen Wirkung von tDCS

In einer Reihe von Experimenten konnten Effekte von tDCS auf kortikale Erregbarkeit nachgewiesen werden, die die eigentliche Stimulation überdauerten [51, 53]. Nach Bikson et al. [50] entstehen diese Nacheffekte während der eigentlichen Stimulation und bleiben auch anschließend bestehen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass tDCS Mechanismen initiiert, die Einfluss auf die Rate, den Zeitpunkt und die Wirksamkeit der synaptischen Transmission haben [50]. Das neurophysiologische Korrelat dieser beobachtbaren Nacheffekte liegt nicht ausschließlich in der Veränderung des zellulären Membranpotenzials, sondern diese Effekte beruhen eher auf der Beeinflussung von neuronaler Plastizität und synaptischer Transmission [61, 65]. Die tDCS-induzierte Veränderung der Membranpolarisation fördert hierbei endogene synaptische Plastizität im Sinne der Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) [50, 66]. Mediiert werden LTP und LTD über glutamaterge Rezeptoren, den NMDA- und alpha-Amino-3-Hydroxyl-5-Methyl-4-Isoxazolpropionat (AMPA)-Rezeptor [67]. Ihre Aktivierung führt zu zellulären Prozessen wie erhöhtem zellulären Calciumeinstrom und veränderter Proteinexpression. Beide Effekte beeinflussen die zellulären Signalwege und die synaptische Transmission, unter anderem durch die Expression neuer glutamaterger Rezeptoren [62].

Eine Reihe von Experimenten stützt die These der auf LTP/LTD basierenden Langzeiteffekte von tDCS. Islam et al. [68] zeigten im Tierversuch, dass es nach tDCS-Stimulation zu einer anhaltenden Erhöhung der Calciumkonzentration in den stimulierten Arealen und im Bereich des Hippocampus kommt [68]. Darüber hinaus scheint tDCS auch Einfluss auf intrazelluläre cAMP-Spiegel [69]. Die genannten Aspekte sind für die Generierung von LTP/LTD bedeutsam [70]. Zudem konnten in verschiedenen Experimenten die Bedeutung der AMPA- [71] und NMDA-Rezeptoren [65] für die Entstehung von tDCS-induzierten Nacheffekten gezeigt werden.

Bei der Applikation eines NMDA-Rezeptorantagonisten konnten im Vergleich zur Placebomedikation keine Langzeiteffekte von anodaler und kathodaler tDCS auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex nachgewiesen werden [65]. Zusätzlich konnten Stafford et al. [71] im Tiermodell zeigen, dass tDCS das Phosphorylierungsmuster von AMPA-Rezeptoren beeinflusst und deren Expression moduliert.

1.3.3 Netzwerkbasierte (*net-tDCS*) und high-definition (*HD-tDCS*) transkranielle Gleichstromstimulation

Ein häufig verwendetes Verfahren der tDCS bedient sich zweier großflächiger Schwammelektroden, die mit Elektrolytlösung, z.B. einer Salzlösung, benetzt sind [45]. Eine neue Entwicklung ist der Einsatz sogenannter High-Definition-tDCS (HD-tDCS). Hierbei kommen Elektroden mit kleinerem Durchmesser zum Einsatz, die eine zielgerichtete, fokale Stimulation ermöglichen [72, 73]. Die Platzierung dieser Elektroden erfolgt dann häufig nach dem 10-20-System des Elektroenzephalogramms (EEG)[45]. Dmochowski et al. [72] konnten zeigen, dass durch die Verwendung mehrerer kleiner Elektroden mit einem Durchmesser von 1,2 cm im Vergleich zu zwei großen Elektroden eine Verbesserung der Intensität des elektrischen Feldes am Zielort um 98 Prozent erreicht werden kann. Zusätzlich wird im Vergleich zum konventionellen Ansatz mit zwei großen Pad-Elektroden die räumliche Auflösung verbessert. Die Autoren sprechen von einer 80-prozentigen Verbesserung der Fokalität [72].

Abbildung 3 zeigt die prinzipiellen methodischen Unterschiede zwischen konventioneller tDCS und der Neuromodulation mittels HD-tDCS.

Die konventionelle tDCS ermöglicht im Wesentlichen die direkte Stimulation von oberflächlich gelegenen Hirnregionen [74]. Effekte von tDCS in tieferen, subkortikalen Arealen werden jedoch ebenfalls beobachtet [75, 76]. Zheng et al. [77] konnten beispielsweise Veränderungen des zerebralen Blutflusses nicht nur im Bereich der stimulierten Areale, sondern auch in weiteren funktionell verbundenen Arealen nachweisen [77]. Diese Beobachtung ist besonders bedeutsam, da die einzelnen Regionen des Gehirns funktionell komplexer miteinander verbunden sind als es anatomische Strukturen suggerieren [78]. Mehrere Areale arbeiten in gut organisierten kortikalen Netzwerken zusammen, die kontinuierlich über strukturelle Verbindungen Informationen transportieren [63]. Die Summe dieser Verbindungen kann als funktionelles Netzwerk („brain network“) bezeichnet werden. Diese Netzwerke und Verbindungen scheinen eine Schlüsselrolle für komplexe kognitive Prozesse und zerebrale Leistungsfähigkeit zu besitzen [79].

Neuere Studien haben gezeigt, dass tDCS auch gezielt die Funktion solcher neuronaler Netzwerke modulieren [63, 80] und deren Aktivität steigern kann [80]. So zeigten Fischer

et al. [63] in einer Studie zur Stimulation des linken primär motorischen Kortex, dass tDCS die Exzitabilität der stimulierten Region und des damit verbundenen funktionellen Netzwerks verstärkt [63].

Darüber hinaus zeigten sie, dass ein innovativer Ansatz der Stimulation einen mehr als doppelt so großen Effekt erzielte als die konventionelle Stimulation [63]. Die Autoren verfolgten in ihrer Arbeit den technischen Ansatz der sogenannten netzwerkbasierter, auch als *network-targeted* tDCS (net-tDCS) [63] bezeichneten Methode. Bei der net-tDCS wird, mittels multipler, kleineren Einzelelektroden gezielt ein spezifisches Netzwerk stimuliert [73]. Basierend auf dem Vorgehen von Ruffini et al. [81] wird bei der net-tDCS zudem anhand bestehender Daten (fMRI oder EEG) ein kortikales elektrisches Feld moduliert, wovon die spezifische Elektrodenpositionierung, -polarität und Stromstärke für die Stimulation gezielt abgeleitet werden können [81, 82]. Der zusätzliche Nutzen durch net-tDCS bei Stimulation von funktionell verbundener Arealen hat sich auch in einer weiteren Studie bei Stimulation des sensomotorischen Netzwerkes bestätigt [82]. Kürzlich konnte in einer Pilotstudie gezeigt werden, dass die Stimulation des Hypothalamus Netzwerkes sich günstig auf die Reaktionsinhibition auswirkt und damit weitere Anwendungsfelder von net-tDCS außerhalb der senso- und motorischen Domänen ergeben [73]. Das Hypothalamus Netzwerk beschreibt Hirnregionen, die mit dem Hypothalamus funktionell eng verknüpft sind. Hierzu zählen Bereiche des dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC), des ventromedialen PFC, des inferioren frontalen Gyrus (IFG) und limbische Regionen, die alle in Belohnungs- und Entscheidungsprozesse sowie in Regulation der Nahrungsaufnahme involviert zu sein scheinen [73].

Die Arbeit von Ester-Nacke et al. [73] weist darauf hin, dass anodale net-tDCS zu einer stärkeren inhibitorischen Kontrolle als eine Scheinstimulation führt und bestätigt die Anwendbarkeit und Wirkung der Methode [73]. Der netzwerkbasierte Ansatz scheint somit ein vielversprechendes Werkzeug zur Stimulation neuronaler Netzwerke [83] und Modulation kognitiver Prozesse zu sein [73] und wurde daher auch in dieser Studie verfolgt.

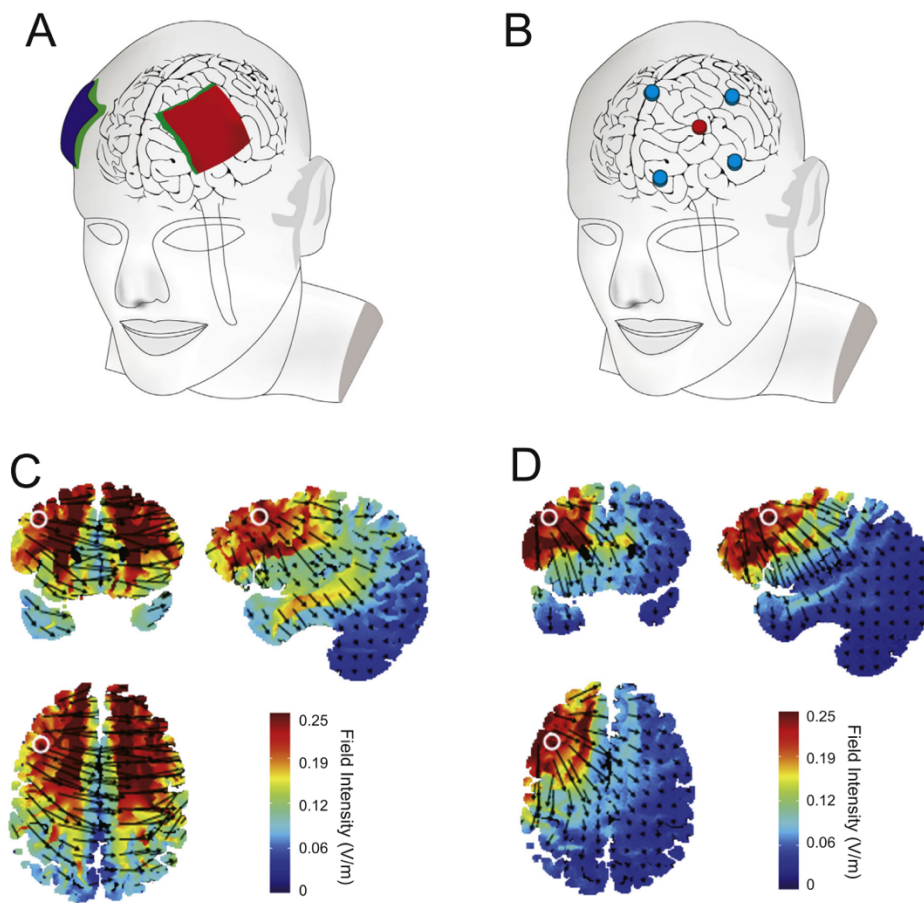


Abbildung 3 - Schematischer Vergleich von konventioneller tDCS und HD-tDCS

Die Abbildung zeigt den Unterschied zwischen konventioneller tDCS (A) und HD-tDCS (B). Die Techniken unterscheiden sich sowohl in der Anzahl der verwendeten Elektroden als auch in deren mehr (B) oder weniger (A) präzisen Platzierung, aber auch in deren Feldeffekten (C und D). Konventionelle tDCS erzeugt ein diffuses elektrisches Feld mit geringerer Fokazität (C). HD-tDCS zeigt eine höhere Auflösung durch die Begrenzung mit ableitenden Elektroden (D), die in B rot markiert sind. Die Abbildung wurde ohne Veränderungen übernommen von Shen et al. [84], 2016.

1.3.4 Nebenwirkungen und Verträglichkeit von tDCS

Die transkranielle Gleichstromstimulation gilt im Allgemeinen als nebenwirkungsarme und gesundheitlich sichere Methode. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören nach aktueller Studienlage ein auftretendes Kribbelgefühl (70,6 %), moderate Müdigkeit (35,3 %), leichter Juckreiz (30,4 %) unter der Stimulationselektrode und Kopfschmerz (11,8 %), seltener kommt es zu Übelkeit (2,9 %) und Schlafstörungen (0,98 %) [85].

Eine große prospektive placebo-kontrollierte Studie [86] mit 131 Teilnehmern und 277 tDCS-Sitzungen (1-2 mA Stromstärke) wurde ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum beobachtet [86]. Zu weiteren unerwünschten Folgen von tDCS gehören Hautschädigungen und -reizungen [45]. Diese Nebenwirkungen können jedoch durch eine optimale Elektrodenpositionierung und vorherige Reinigung der Kontaktstellen minimiert werden. Ferner sollte der Rückmeldung des Probanden stets Beachtung geschenkt werden [87].

Die Wirkungen von tDCS auf Wahrnehmung und Kognition werden meist nicht unter den unerwünschten Nebenwirkungen summiert, sondern sind eine zentrale Fragestellung in Anwendungsstudien [87].

1.4 Einfluss von tDCS auf Kognition

Es existiert eine Vielzahl an unterschiedlichen Studien, die sich mit den Effekten von tDCS auf kognitive Prozesse beschäftigen. Häufig unterscheiden sich die Studien in ihren technischen Methoden und Aufbauten und erschweren somit deren Vergleichbarkeit [88-91]. Darüber hinaus untersuchen einige Studien auch die Wirkungen von tDCS bei neurologisch oder psychiatrisch vorerkrankten Probanden [88]. Einige Metaanalysen [40, 88, 90, 92] und Einzelstudien, die sich mit den Effekten von tDCS auf das Arbeitsgedächtnis [93] und die Reaktionsgeschwindigkeit [94, 95] bei gesunden Individuen und Probanden mit Übergewicht beschäftigen, sollen in diesem Abschnitt dargestellt werden.

Reaktionszeit bei Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben

Eine Studie von Molero-Chamizo et al. [94] zeigt, dass anodale tDCS des primären motorischen Kortex die Reaktionszeit bei einer einfachen Reaktionsaufgabe für die Zeit unmittelbar nach der Stimulation und teilweise noch bis 30 Minuten danach verkürzen kann. Eine Metaanalyse von Lee et al. [90], die 31 Studien einschließt, bestätigt, dass tDCS die Reaktionszeit bei Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsaufgaben signifikant verbessern vermag, wobei der Effekt altersabhängig scheint und bei älteren Erwachsenen stärker ausgeprägt war. Die Effekte wurden von den Autoren der Metaanalyse jedoch als gering eingestuft und die Heterogenität der verwendeten Aufgaben sowie der stimulierten kortikalen Areale in den untersuchten Studien schränkt die Vergleichbarkeit ein [90]. Horvath et al. [95] konnten in einer randomisierten Studie, die den Einfluss von verschiedenen Stimulationsparametern auf tDCS-Ergebnisse untersuchte, bei keinem der von ihnen untersuchten Protokollen einen signifikanten Effekt von tDCS auf die Reaktionszeit oder Fehlerrate bei einer simplen Aufgabe feststellen.

Zu ähnlichem Ergebnis kommt auch die Metaanalyse von Müller et al. [89] welche die Effekte von HD-tDCS auf die Geschwindigkeit des Arbeitsgedächtnisses bei gesunden Erwachsenen untersuchte. Die Autoren konnten keinen signifikanten Effekt von anodaler HD-tDCS auf die Fehlergenauigkeit und die Reaktionszeit bei Stimulation des DLPFC feststellen, bemängeln aber ebenso die bestehende Heterogenität der betrachteten Studien [89].

Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit

In einer Metaanalyse mit 16 eingeschlossenen Studien und 352 Gesamtteilnehmern analysierten Hill et al. [88] den Effekt von tDCS auf das Arbeitsgedächtnis.

Sie konnten zeigen, dass anodale tDCS über dem DLPFC die Reaktionszeit verbessern und die Fehlerwahrscheinlichkeit bei arbeitsgedächtnisbezogenen Aufgaben reduzieren kann, insbesondere bei Stimulation während der Durchführung der Aufgabe [88].

Ähnliche Ergebnisse fanden auch Indahlastari et al. [92] in ihrer Metaanalyse im Bereich der Wirkung von tDCS auf das episodische Gedächtnis und Aufmerksamkeit. Eine Metaanalyse von Summers et al. [40] zeigte zudem, dass anodale tDCS einen signifikanten positiven Effekt auf kognitive Funktionen besonders im Bereich des Arbeits- und visuellen Gedächtnis bei gesunden älteren Erwachsenen besitzt [40]. Mancuso et al. [96] zeigten in ihrer Arbeit gemischte Ergebnisse bei der Kombination von tDCS des DLPFC und Gedächtnistraining auf die Leistungssteigerung des Arbeitsgedächtnisses.

Und Hausman et al. [93] fanden in ihrer umfassenden prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie keinen zusätzlichen Effekt von tDCS bei einem 12-wöchigen Gedächtnistraining auf die Steigerung der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses [93].

Effekte von tDCS auf Impulskontrolle und Nahrungsaufnahme

Kognitive Veränderungen bei Individuen mit Übergewicht zeigen sich unter anderem in den Bereichen der Impulskontrolle und der Entscheidungsfindung [39]. Dabei existieren einige Einzelstudien und Metaanalysen, die den Effekt von tDCS auf Impulskontrolle und Nahrungsaufnahme bei einem umfassenden Probandenkollektiv untersuchen [97-99]. Kekic et al. [97] zeigten, dass anodale tDCS des DLPFC das Verlangen nach Essen, besonders nach Süßigkeiten, verringern und die kognitive Kontrolle der Nahrungsaufnahme verbessern konnte. Ähnliches zeigten Sauvaget et al. [98] in einer Literaturanalyse über den Einfluss von tDCS auf das Impulsverhalten. Und metaanalytisch zeigten Schroeder et al. [99] unter Einbezug von 46 Studien einen positiven Einfluss von tDCS auf Inhibitionskontrolle. Jedoch konnten die Autoren auch darlegen, dass die Wirkung unabhängig von der Stimulationspolarität (anodal oder kathodal) zu sein scheint [99].

Zusammenfassend sind die Studienergebnisse im Bereich der Leistungssteigerung des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit durch tDCS inkonsistent. In der Domäne der Impulskontrolle zeichnet sich ein klareres Bild ab, das für eine verbesserte kognitive Kontrolle durch tDCS spricht.

Für die Bewertung einzelner Studien ist jedoch beachtenswert, dass eine Reihe von probandenspezifische Ausgangsbedingungen das Ergebnis der Stimulationen beeinflussen können. Hierzu zählen individuelle Faktoren wie Genetik [100], Medikamenteneinnahme [101] und Nikotinkonsum [102]. Auch scheint für die Ergebnisse von tDCS-Studien relevant, welche Testverfahren und Stimuli eingesetzt werden. So konnten Ramaraju et al. [103] in ihrer tDCS-Studie im Bereich des visuellen Gedächtnisses nur dann positive Stimulationseffekte nachweisen, wenn zur Testung Formen anstatt Buchstaben verwendet wurden [103].

Darüber hinaus bestehe nach Forschung von Tremblay et al. [91] eine große methodische Variabilität im Bereich der tDCS-Studien, die zudem gegensätzlichen Ergebnisse aufzeigt [91]. Ähnliches beschrieben auch Jacobson et al. [104] in ihrer Metaanalyse und zeigen, dass eine klassische (anodal = exzitatorisch, kathodal = inhibitorisch) Dichotomie bei kognitiven Studien deutlich seltener zu finden ist, als im Feld der motorischen tDCS-Studien [104].

Die inkonsistenten Studienergebnisse und die heterogene Datenlage verdeutlichen die Notwendigkeit weiterer Forschung im Bereich der konventionellen und net-tDCS, insbesondere zur Identifizierung möglicher Prädiktoren für die Wirkungen von tDCS.

1.5 Beziehung von strukturellen Eigenschaften der weißen Substanz und tDCS

Bereits 1965 zeigte Geschwind [10], dass Schädigungen der weißen Substanz zu vergleichbaren klinischen Erscheinungen wie fokale kortikale Läsionen führen können. Und im Verlauf des Evolutionsprozesses kam es zu einer überproportionalen Zunahme der weißen Substanz im Vergleich zur grauen Substanz, was die Bedeutung für menschliche Kognition und Leistungsfähigkeit weiter untermauern dürfte [105]. Die Faserstruktur der weißen Substanz scheint zudem dynamisch und durch Training beeinflussbar [106, 107], was Studien zu Gedächtnistraining [108, 109] zeigen. Hinweise auf einen plastizitätsfördernden Effekt von tDCS auf die weiße Substanz zeigen Zheng et al. [110] und Antonenko et al. [111] im Rahmen von Interventionsstudien. Antonenko et al. [111] wiesen so nach mehrmaliger anodaler tDCS-Anwendung über dem DLPFC eine signifikante Steigerung der FA im Zielareal nach [111].

Neben der möglichen Wirkung von tDCS auf die Faserkohärenz erscheint jedoch auch eine gegensätzliche Beziehung möglich, sodass der Zustand der Faserkohärenz modulatorische Eigenschaften auf tDCS-Wirkungen ausüben könnte [112]. Gestützt wird diese Hypothese durch eine aktuelle Studie von Li et al. [113]. Die Autoren demonstrierten, dass bei anodaler tDCS des rechten Gyrus frontalis die Verkürzung der Reaktionszeit in einer Stop-Signal-Task (SST) von der Höhe der FA in den Bereichen des hinteren anterioren Cingulums abhängig war [113]. Probanden der Stimulationsgruppe mit geringerer FA wiesen keine, sich signifikant von der Placebogruppe unterscheidende, Reaktionszeit auf, Probanden mit hoher FA im genannten Areal zeigten hingegen eine Verbesserung der Reaktionszeit [113]. Dies deutet auf eine mögliche prädiktive Funktion der Faserkohärenz der stimulierten Areale für die Effekte von tDCS hin.

Zusammenfassend zeigen die genannten Studien die komplexe Beziehung von tDCS und der Integrität weißer Substanz auf. Der Einfluss von tDCS auf die Faserstruktur ist bisher noch zu wenig erforscht, insbesondere fehlen Studien bei gesunden Probanden und hoher Teilnehmerzahl. Es existieren jedoch Hinweise darauf, dass tDCS die strukturellen Eigenschaften der weißen Substanz beeinflussen kann [110, 111]. Und gleichzeitig scheinen die anatomischen Gegebenheiten das Ansprechverhalten auf tDCS zu modulieren, was eine Erklärungsbasis für das variable und interindividuelle Ansprechen auf tDCS bieten könnte [113].

1.6 Das Hypothalamus Netzwerk

Der Hypothalamus spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation vegetativer und homöostatischer Funktionen sowie bei der Kontrolle neuroendokriner und metabolischer Prozesse [114]. Studien, die die funktionellen Verbindungen des Hypothalamus untersuchen, zeigen eine große Verbindungsstärke des Hypothalamus zu Arealen, die mit Motivation, Belohnungsverhalten, Entscheidungsprozessen und kognitiver Kontrolle verbunden sind [114, 115]. Als wesentliche Bestandteile dieses funktionellen Netzwerkes gelten die funktionellen Verbindungen des Hypothalamus mit dem DLPFC, dem ventromedialen Präfrontalkortex, des orbitalen und inferioren Teils des Gyrus frontalis sowie den Arealen des posterioren Cingulum und der Hippocampusformation – zusammengefasst als *Hypothalamus Netzwerk* [73]. Esther-Nacke et al. [73] konnten zeigen, dass anodale net-tDCS dieses Netzwerkes die inhibitorische Kontrolle verstärken kann, was auf eine gezielte Beeinflussbarkeit des Hypothalamus Netzwerkes durch net-tDCS hindeutet. Weiterhin konnten die Autoren zeigen, dass die funktionelle Integrität vor der ersten Stimulation bei anodaler net-tDCS die stimulationsassoziierte Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit beeinflusst. Darüber hinaus scheinen bei Personen mit Adipositas und Übergewicht die Verbindungen dieses Netzwerkes verändert zu sein [73, 116]. Somit stellt die Stimulation des Hypothalamus Netzwerkes mit seinen präfrontalen Regionen ein vielversprechendes Ziel zur Beeinflussung physiologischer und psychologischer Prozesse, wie Nahrungsaufnahme und kognitiver Leistungsfähigkeit, dar [73]. **Abbildung 4** veranschaulicht die Konfiguration und die eingeschlossenen Areale des Hypothalamus Netzwerkes.

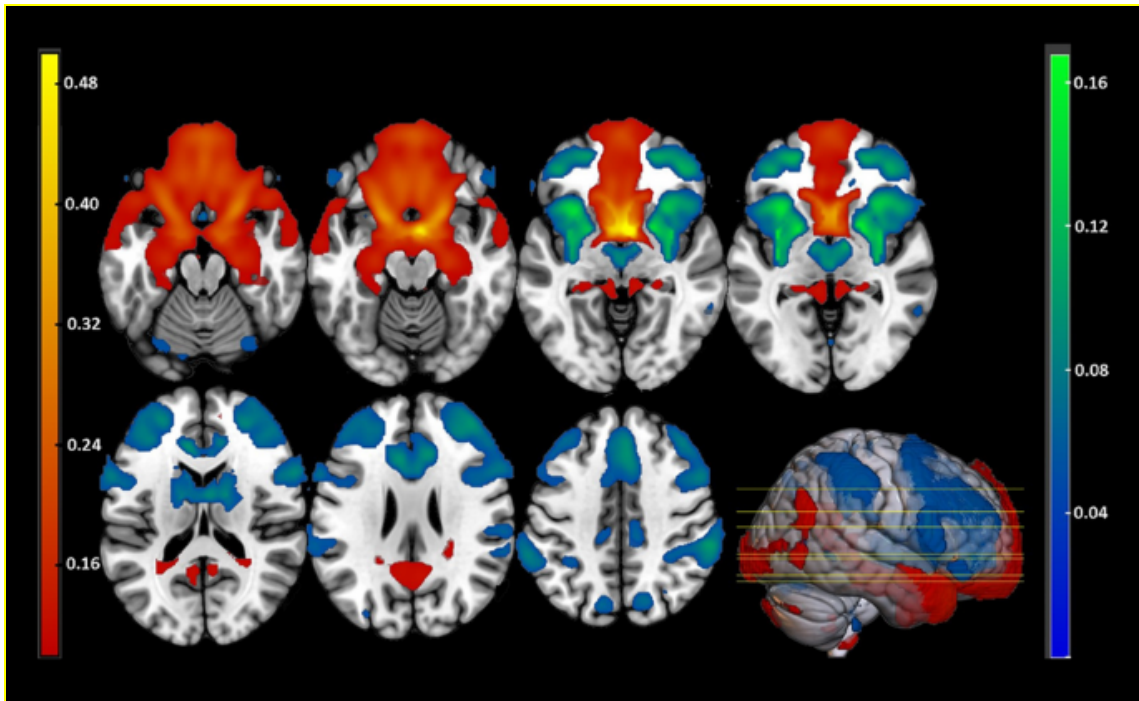


Abbildung 4 - Darstellung des Hypothalamus-Netzwerkes

Die Abbildung veranschaulicht das Hypothalamus Netzwerk in einer standardisierten T1-gewichteten cerebralen MRT-Aufnahme. Definiert wurde das Netzwerk durch funktionelle Verbindungen des Hypothalamus mit Regionen, die eine starker Korrelation in Resting-State-Aufnahmen aufwiesen. Regionen, die eine positive Korrelation aufweisen, sind in Rot dargestellt. Dazu gehört der bilaterale ventromediale Präfrontalkortex (PFC), der orbitale und inferiore Gyrus frontalis (IFG), der Frontalpol, das posteriore Cingulum und der Hippocampus. Regionen, die eine negative Korrelation mit dem Hypothalamus aufweisen, sind in Blau dargestellt, dazu gehört der bilaterale paracinguläre Kortex, der dorsolaterale PFC, die anteriore Insula, das Putanem, der Nucleus caudatus, der Thalamus und der Orbitofrontalkortex. Abbildung aus Ester-Nacke et al., 2024 [73].

1.7 Untersuchungsgegenstand und Ziel der Arbeit

Übergewicht und Adipositas sind mit kognitiven Aberrationen und strukturellen Änderungen der weißen Substanz verknüpft [7]. Zu den assoziierten kognitiven Veränderungen gehören unter anderem eine verminderte Impulskontrolle und Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses [37, 38]. Als Mediatoren hierfür kommen die strukturellen Veränderungen der weißen Substanz in Frage [22].

Die transkranielle Gleichstromstimulation stellt eine potenzielle Methode zur Beeinflussung kortikaler Prozesse und der kognitiven Leistungsfähigkeit dar [40]. Die Studienlage bezüglich der Effekte von tDCS auf kognitive Leistungsfähigkeit fällt jedoch heterogen aus [91] und erschwert hierdurch die klinische Anwendung. Zudem existieren kaum Studien, die den modernen Ansatz der netzwerkbasierten tDCS verfolgen. Aufgrund der hohen Variabilität von tDCS-assoziierten Wirkungen tritt die Suche nach geeigneten Prädiktoren für die Wirkungen von tDCS in den Vordergrund aktueller Forschung.

Ein möglicher Prädiktor könnte die strukturelle Integrität der weißen Substanz darstellen, jedoch ist die Beziehung zwischen tDCS und der Integrität der weißen Substanz derzeit noch unzureichend untersucht.

Gegenstand dieser Arbeit ist es daher, den Einfluss von wiederholter, net-tDCS des Hypothalamus Netzwerkes auf die kognitive Leistungsfähigkeit und Integrität weißer Substanz bei gesunden Probanden mit Übergewicht zu untersuchen.

Das Ziel bestand darin, durch netzwerkbasierte Stimulation die Aktivität und Exzitabilität der funktionell verbundenen Bereiche des Hypothalamus Netzwerkes und somit kognitive Leistung zu steigern.

Um den Effekt der net-tDCS zu untersuchen, wurden kognitive Tests und cerebrale MRT-Messungen jeweils vor und nach der Anwendung eines anodalen, kathodalen oder Placebostimulationsprotokolls durchgeführt. Die Stimulation erfolgte doppelt verblindet und mit zwei unterschiedlichen Stimulations- und einer Kontrollgruppe. Die Zuordnung des jeweiligen Probanden zu einem der drei Stimulationsprotokolle (anodal, kathodal oder Placebo-/Scheinstimulation) erfolgte randomisiert.

An die Stimulation anschließend, wurden die Veränderungen von kognitiven Testsleistungen (CANTAB-Testungen) in den kognitiven Domänen des visuellen und

räumlichen (Arbeits-) Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der psychomotorischen Geschwindigkeit sowie Merkfähigkeit analysiert und zwischen den Stimulationsgruppen verglichen. Zudem erfolgte die Analyse von DTI-Parametern (FA und MD) vor und nach der Stimulation, um die Wirkung von net-tDCS auf die strukturelle Integrität weißer Substanz zu untersuchen.

Als weiterer Aspekt wurde in einem explorativen Ansatz die Rolle der Integrität der weißen Substanz als Prädiktor von tDCS-assoziierten Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht.

Zentrale Hypothesen der Studie waren, dass...

- (1) ... eine Stimulation des **Hypothalamus Netzwerkes** mittels netzwerkbasierter tDCS (net-tDCS) einen positiven Effekt auf die kognitive Performance besitzt. Die anodale Stimulation führt zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Placebostimulation. Die kathodale net-tDCS führt zu keinen signifikanten Veränderungen und weist keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe auf.
- (2) ... net-tDCS positiven Einfluss auf die Integrität weißer Substanz besitzt. Eine anodale Stimulation führt somit im Vergleich zur Placebogruppe zu einer signifikant stärkeren Verminderung der MD-Messwerte und zu einer signifikant stärkeren Erhöhung der FA-Messwerte, sprich zu einer Verbesserung der kortikalen Integrität.
- (3) ... das Ergebnis von net-tDCS von einer Reihe modulatorischer Faktoren abhängt. Einer dieser Faktoren stellt die Integrität weißer Substanz vor der ersten Stimulation bzw. zum Stimulationszeitpunkt dar. Eine hohe globale Integrität zum Stimulationszeitpunkt ($FA_{\text{Baseline}} \uparrow$ bzw. $MD_{\text{Baseline}} \downarrow$) steht daher im positiven Zusammenhang mit den Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit in den Stimulationsgruppen (nicht jedoch in der Placebogruppe). Somit kann die Stärke der Faserintegrität zum Ausgangszeitpunkt (Baseline) als Prädiktor für Veränderungen kognitiver Leistungsfähigkeit durch net-tDCS dienen.

2 Material und Methoden

Die ausgewerteten und analysierten Daten dieser Dissertation entstanden im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten Studie. Ziel war es, mittels zielgerichteter transkranieller Gleichstromstimulation des Hypothalamus Netzwerks nähere Erkenntnisse bezüglich Kognition, Nahrungsaufnahme und Insulinsensitivität zu erlangen. Die gezielte Stimulation eines Netzwerkes mittels net-tDCS stellt eine neuartige Methode dar [73]. Neben der Beurteilung der Verträglichkeit und der Nebenwirkungen von net-tDCS wurde auch der Effekt von net-tDCS auf Kognition und die Integrität der weißen Substanz untersucht.

2.1 Studiendesign und Ablauf

Die Probanden absolvierten insgesamt fünf Studientage. Die Rekrutierung und Messung der Teilnehmer im Rahmen dieser Studie erfolgten nach Einverständnis der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen (Projektnummer 243/2019BO1). Die Studie wurde zudem unter Clinicaltrials.gov registriert (Identifier: NCT04420650).

Die Probanden durchliefen ein initiales Screening mit Baseline-Messungen, drei aufeinanderfolgende Stimulationstage und abschließende Follow-up-Messungen.

Abbildung 5 zeigt eine schematische Übersicht des Studienablaufs.

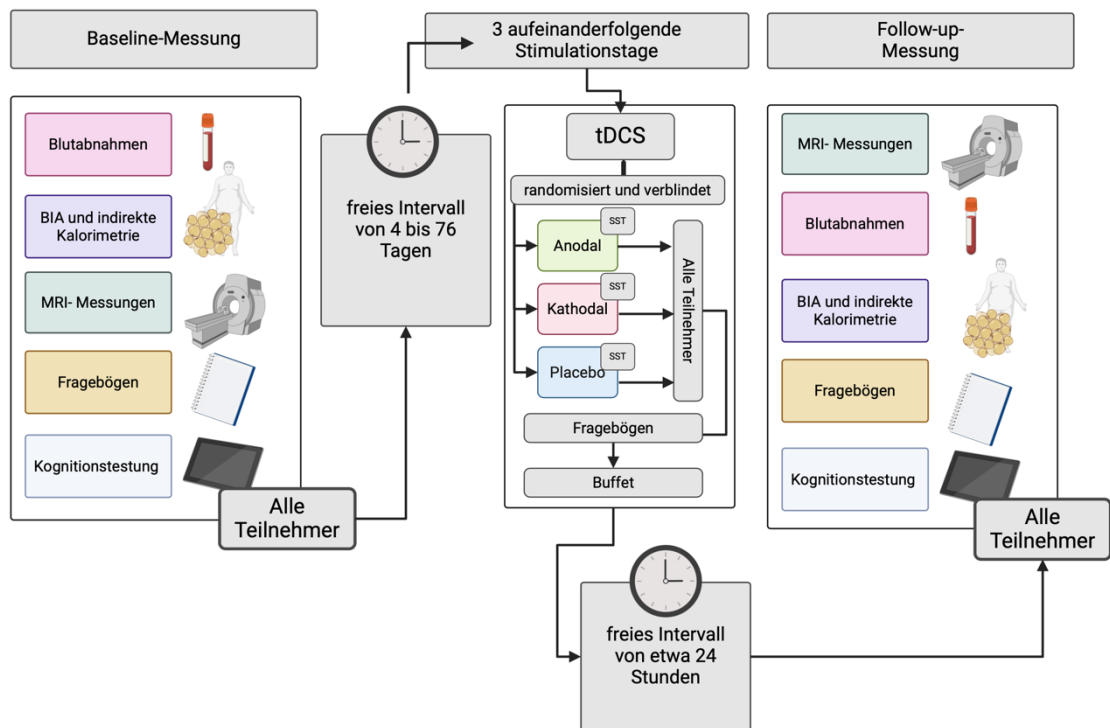


Abbildung 5 - Studiendesign und schematischer Aufbau

Abkürzungen: BIA – Bioimpedanzanalyse; MRI – Magnetresonanztomographie; oGTT – oraler Glukosetoleranztest; SST- Stop-Signal-Task; tDCS – transkranielle Gleichstromstimulation

2.1.1 Baseline-Messungen

Die Baseline-Messungen erfolgten nach Rücksprache mit dem Probanden nach initialem telefonischem Kontakt und Einschätzung der Teilnahmefähigkeit (siehe 2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie). Die ersten Messungen und Untersuchungen fanden in der Studienzentrale der medizinischen Klinik IV der Universitätsklinik Tübingen statt. Für die Nüchternblutprobe sollten die Probanden eine Nahrungskarenz von zwölf Stunden einhalten und morgens zwischen 8:00 Uhr und 9:00 Uhr im Studienlabor erscheinen. Es erfolgte zudem eine aktuelle Anamnese mit Fragen zu psychiatrischen und neurologischen Vorerkrankungen, eine orientierende körperliche Untersuchung sowie anschließende Aufklärung, Dokumentation und Einwilligungserklärung zur Studie. Zusätzlich wurden anthropometrische Parameter erhoben und eine Urinprobe abgegeben und analysiert. Zu den erhobenen anthropometrischen Parametern gehörten das Körpergewicht, die Körpergröße, der Hüft- und Bauchumfang sowie eine Körperfettanalyse. Anschließend erfolgten die MRT-Messungen mittels Siemens

Healthcare Magnetom Prisma/Prisma^{fit}, Erlangen, Deutschland (3 Tesla MRT). Das standardisierte Messprotokoll umfasste eine hochauflösende anatomische Bildgebung, diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI und DTI) und funktionelle Resting-State-Aufnahmen. Nach einer kurzen Pause mit obligatorischer Nahrungsaufnahme (zur Standardisierung) beantworteten die Probanden noch einige Fragebögen zur eigenen Stimmung, zum individuellen Essverhalten und absolvierten mehrere kognitive Tests (vgl. CANTAB-Tests, siehe unten).

2.1.2 Stimulationstage

Das zentrale Element der drei aufeinanderfolgenden Stimulationstage waren die jeweiligen transkraniellen Gleichstromstimulationen (net-tDCS-Sitzungen). Die einzelnen Termine fanden zwischen 11.00 Uhr und 15.00 Uhr und nach Nahrungskarenz statt. Die Probanden kamen aber jeweils zur gleichen, individuell vereinbarten Tageszeit. Vor der Stimulation beantworteten die Teilnehmer Fragebögen zur aktuellen Stimmung und zum individuellen Essverhalten. Anschließend erfolgte die transkranielle Gleichstromstimulation (Starstim System – Starstim 20, Neuroelectronics Barcelona S.L.U., Spain). Der jeweilige Proband erhielt hierbei an allen Stimulationstagen das gleiche Stimulationsprotokoll, welches ihm zuvor zufällig zugeteilt wurde. Es wurden drei unterschiedliche Protokolle, das sogenannte *anodale* Stimulationsprotokoll, das *kathodale* Stimulationsprotokoll und eine Scheinstimulation (*Placebo-/Kontrollgruppe*) unter doppelter Verblindung angewandt. Die einzelne Stimulation dauerte insgesamt 25 Minuten, bei maximaler Gesamtstromstärke von 4 mA. Während des Stimulationsprozesses absolvierten die Probanden zudem eine Stop-Signal-Task (SST). Direkt im Anschluss an die Stimulation erhielten die Testpersonen einen Fragebogen zu (un-)erwarteten und unerwünschten Wirkungen der Stimulation. Daran anschließend durften sich die Versuchsteilnehmer an einem standardisierten Buffet ad libitum bedienen. Die erhobenen Daten an den Stimulationstagen werden im Rahmen dieser Dissertation nicht ausgewertet.

2.1.3 Follow-up-Messungen

Am Tag der Follow-up-Messungen wurden alle Fragebögen und kognitiven Tests der Baseline-Messungen wiederholt und auch die Untersuchungen sowie Blut- und Urinproben erfolgten wie am ersten Studientermin. Die Probanden sollten nüchtern, nach einer Fastenperiode von etwa zwölf Stunden, morgens – zwischen 7.00 Uhr und 8.00 Uhr – in der Studienzentrale erscheinen. Alle MRT-Messungen wurden wie bei den Baseline-Messungen wiederholt. Zusätzlich unterzogen sich die Studienteilnehmer einem oralen Glukosetoleranztest (oGTT). Darüber hinaus erfolgte eine Befragung zu Nebenwirkungen der Stimulation und zum Stimulationsprotokoll und Verblindungsprozess.

2.2 Übersicht der für diese Arbeit erhobenen Daten

Die **Abbildung 6** zeigt die für diese Arbeit relevanten und ausgewerteten Messdaten, eingeordnet in den gesamten Studienablauf.

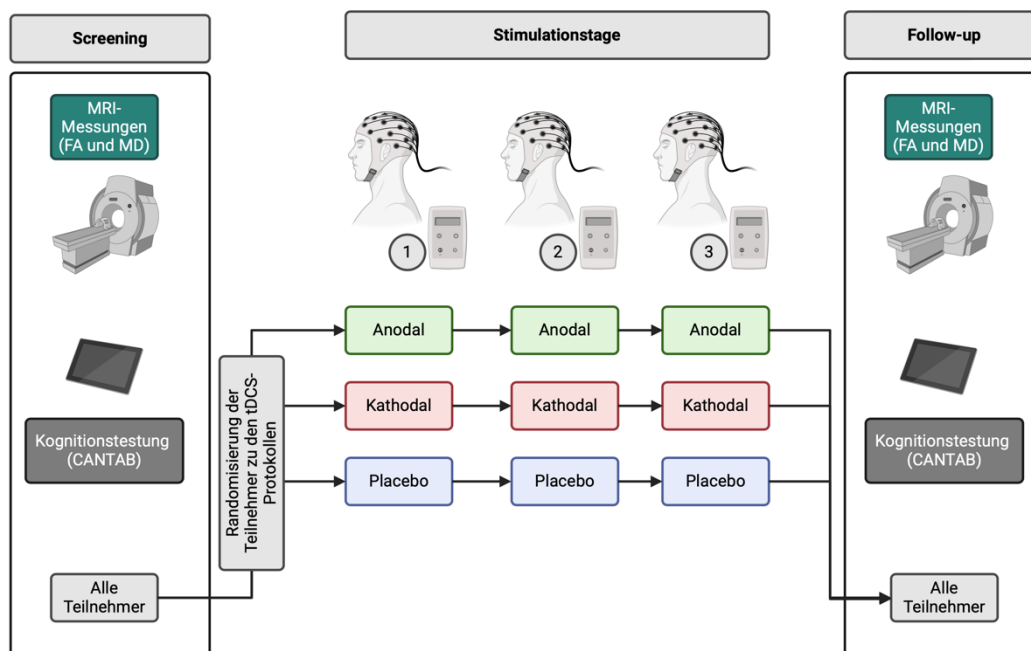


Abbildung 6 - Übersicht der relevanten Messungen und erhobenen Daten dieser Arbeit

Abkürzungen: CANTAB - Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; FA – Fraktionelle Anisotropie; MD – Mittlere Diffusivität; MRI – Magnetic Resonance Imaging; tDCS – transkranielle Gleichstromstimulation

2.3 Studienpopulation und Probanden

Die gesamte Datenerhebung (alle Studientage mit vollständigen Datensätzen) durchliefen für diese Dissertation insgesamt 36 Teilnehmer. Die Rekrutierung erfolgte über den E-Mail-Verteiler der Universität Tübingen und der Universitätskliniken Tübingen. Bei der ersten Kontaktaufnahme per E-Mail oder Telefon erfolgte die Abklärung der Einschluss- und Ausschlusskriterien, sodass primär ungeeignete Teilnehmer zu diesem Zeitpunkt bereits aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Anschließend erfolgte die Terminvereinbarung für das Screening. Die **Abbildung 7** zeigt eine Übersicht des Ein- und Ausschlusses von Versuchsteilnehmern während der Studienlaufzeit als Schemadarstellung nach CONSORT-Guidelines [117]. Zum Zeitpunkt der Auswertung der Daten war die Studie noch nicht abgeschlossen.

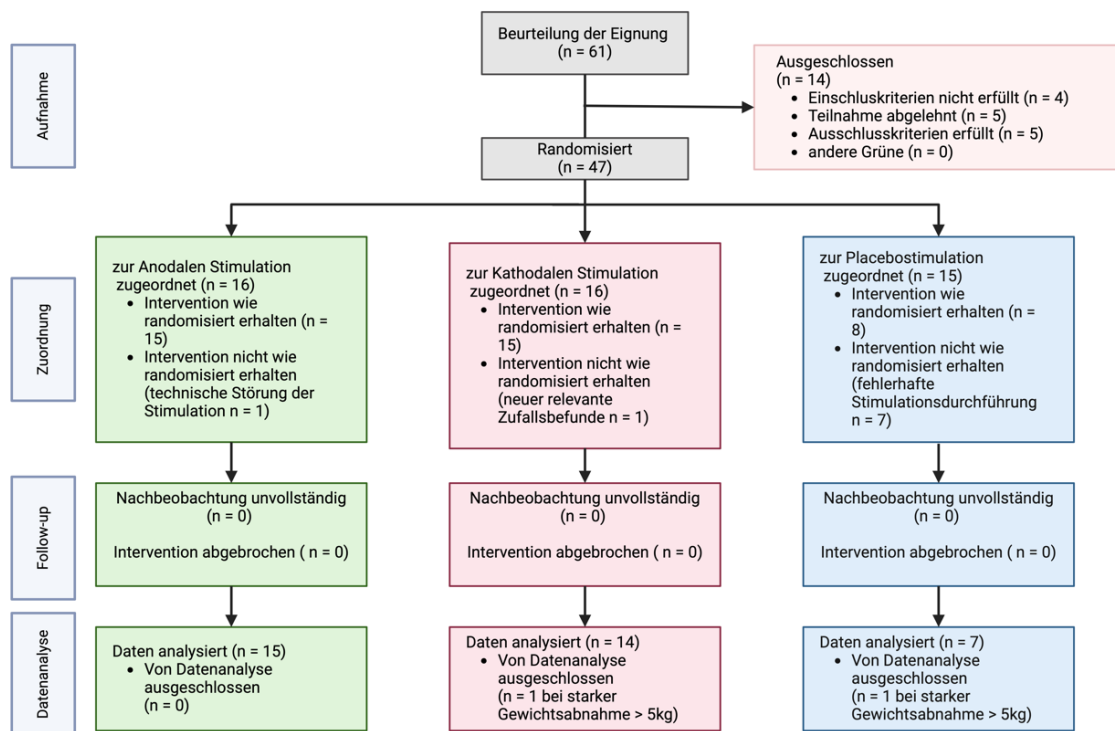


Abbildung 7 - Rekrutierungsprozess und Ein- und Ausschluss von Studienteilnehmern während der Studienlaufzeit

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

2.3.1.1 Einschlusskriterien und obligate Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie

- Lebensalter zwischen 20 und 65 Jahre zum Zeitpunkt der Rekrutierung
- BMI zwischen 25,5 kg/m² und 39 kg/m² **und** Bauch-/Taillenumfang von > 80 cm bei Frauen, bzw. > 94 cm bei Männern
- schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme
- schriftliche Einwilligungserklärung zur Mitteilung von Zufallsbefunden

2.3.1.2 Ausschlusskriterien, welche eine Teilnahme an der Studie verhinderten

- unzureichende Deutschkenntnisse (welche das rasche Verständnis von Fragebögen und Aufgaben, sowie die Kommunikation zwischen Versuchsleiter und Teilnehmer maßgeblich behindern könnten.)
- Personen mit eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Personen mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2
- Personen mit schweren somatischen oder psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese, inklusive neurologische Erkrankungen wie Krampfanfällen
- Probanden mit möglichem psychotropem Substanzkonsum oder psychotroper Medikation in der Befragung
- vorausgegangene bariatrische Operationen
- akute Infektionen in den vorausgegangenen vier Wochen
- Hämoglobinkonzentrationen von unter 12 mg/dl bei Frauen, bzw. unter 14 mg/dl bei Männern
- weitere Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes den Erfolg der Studie (Durchführbarkeit) oder den Studienteilnehmer gefährden könnten
- aktuelle Teilnahme an pharmakologischen oder Lebensstilinterventionsstudien

Durch die Verwendung der Magnetresonanztomographie als Untersuchungsmodalität kam es zu weiteren Ausschlusskriterien.

2.3.1.3 Ausschlusskriterien für die MRT-Messungen

- Metallimplantate, welche nicht vollständig entfernt werden können, wie Herzschrittmacher, Herzklappenersatz oder Endoprothesen und andere elektronische Geräte, wie Insulinpumpen.
- Ferner gelten als Kontraindikation Tattoos, welche vor dem Jahr 2000 gestochen wurden, die eine Größe von mehr als 14 cm aufweisen oder nicht in einer professionellen Einrichtung angefertigt wurden.
- Retainer, welche mehr als vier Zähne vollständig umfassen, Intrauterinpressare und andere metallische Implantate, wie Schrauben oder Platten fallen ebenso unter die Ausschlusskriterien.
- Personen, welche an Klaustrophobie leiden
- temperaturempfindliche Individuen
- Personen, die an Tinnitus leiden oder eine erhöhte Lautstärken- und Lärmempfindlichkeit aufweisen

2.4 Detaillierte Beschreibung der Materialien und Methoden

2.4.1 Erhebung der anthropometrischen Daten

Die Messung des Körpergewichts, bzw. der -masse, erfolgte durch die digitale Standwaage Seca 799 (seca GmbH & Co. KG, Germany). Um den BMI zu ermitteln, wurde die Größe der jeweiligen Studienteilnehmer bestimmt und anschließend nach folgender Formel ($BMI = \frac{\text{Körpergewicht (-masse)}}{(\text{Körpergröße})^2} \left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right]$) errechnet. Dieser Index erlaubte auch die Evaluation der Studienteilnahme nach den beschriebenen Einschlusskriterien.

2.4.2 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), indirekte Kalorimetrie, laborchemische Untersuchungen und Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests

Um grobe, quantifizierbare Aussagen über die Körperzusammensetzung und den Körperfettanteil zu treffen, erfolgte am ersten und am letzten Tag der Studie eine Messung dieser Parameter mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (mittels Akern BIA 101, SMT medical GmbH & Co. KG, Germany).

Die zum Zeitpunkt des Screenings und am Abschlussstag gewonnenen Blut- und Urinproben wurden durch das Zentrallabor der Universität Tübingen auf metabolische und hormonelle Parameter analysiert, hierunter unter anderem auf Blutglukose, Triglyceride, HDL-/LDL-Cholesterin, CRP, Kreatinin, HbA1c, TSH und Cortisol.

2.4.3 Fragebögen zur Persönlichkeitsstruktur, Stimmung und zu klinisch-relevanten psychosomatischen Erkrankungen

Die Probanden wurden am ersten Tag der Studie (Baseline-Messung) zu Aspekten ihrer Persönlichkeit, Befindlichkeit und Depressivität befragt. Dies erfolgte mittels digitalisierter Fragebögen (verwendete Software: unipark (<https://www.unipark.de>), die auf zentralen Servern (Unipark-Webserver – Questback GmbH, Deutschland) gespeichert wurden. Die Fragebögen ermöglichten erste Einschätzungen über Persönlichkeitsmerkmale der einzelnen Probanden, zudem von psychosomatischen Erkrankungen, wie Depression und Binge-Eating-Störung.

2.4.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die Stimulation fand mittels „Starstim 20“ des Herstellers Neuroelectronics (Neuroelectronics Barcelona S.L.U., Spain) statt. Die Elektrodenpositionierung wurde durch die Verwendung einer Kopfhaube (Neuroelectronics Barcelona S.L.U., Spain) standardisiert. Es standen insgesamt drei unterschiedliche Größen zur Auswahl bereit (Größe S, M und L), sodass sichergestellt werden konnte, dass die Elektrodenposition auch bei unterschiedlichen Kopfumfängen der Probanden korrekt erfolgte. Zur Positionierung verwendeten wir das 10-20-System des EEGs. **Abbildung 8** zeigt die Position der 12 verwendeten Elektroden. Bei den Elektroden handelte es sich um Silber-Silberchlorid-Elektroden (NG Pistim, Neuroelectronics Barcelona S.L.U., Spain). Zudem wurde eine Referenzelektrode am rechten Ohr der Probanden positioniert. Alle Stimulationsprotokolle dauerten 25 Minuten, bei der anodalen und kathodalen Stimulation erfolgte eine ramp-up und ein ramp-down Stromfluss von 15 Sekunden (ramp-up) und 60 Sekunden (ramp-down). Bei der Placebostimulation wurde lediglich zu Beginn und zum Ende der 25 Minuten ein leichter Strom (ramp-up 15 Sekunden und ramp-down 60 Sekunden) appliziert. Dieses Vorgehen stellt eine etablierte Methode zur Verblindung dar und wurde bei einer Reihe anderer tDCS-basierten Studien in verwandter Weise angewandt [73, 118]. Empfindungen auf der Kopfhaut wurden durch einen Widerstand von unter 10 Kiloohm ($10\text{ k}\Omega$) vermieden [73].

Das Stimulationsprotokoll wurde von Neuroelectronics (Barcelona S.L.U., Spain) zur Stimulation des Hypothalamus Netzwerkes gezielt für diesen Zweck entwickelt (siehe Abschnitt „Ziel der Stimulation – Hypothalamus Netzwerk“) und erfolgte wie bei Ester-Nacke et al. [73]. Die **Abbildung 9** zeigt die induzierten elektrischen Felder bei anodaler und kathodaler Stimulation im Modell. Mit dem anodalen Stimulationsprotokoll werden Areale, die in ihrer Aktivität positiv mit der Aktivität im Hypothalamus korrelieren (positiv funktionelle Verbindungen), exzitatorisch stimuliert; mit dem kathodalen Stimulationsprotokoll werden Areale, die in ihrer Aktivität negativ mit der Aktivität im Hypothalamus korrelieren (negativ funktionelle Verbindungen), exzitatorisch stimuliert (vgl. hierfür auch **Abbildung 4**).

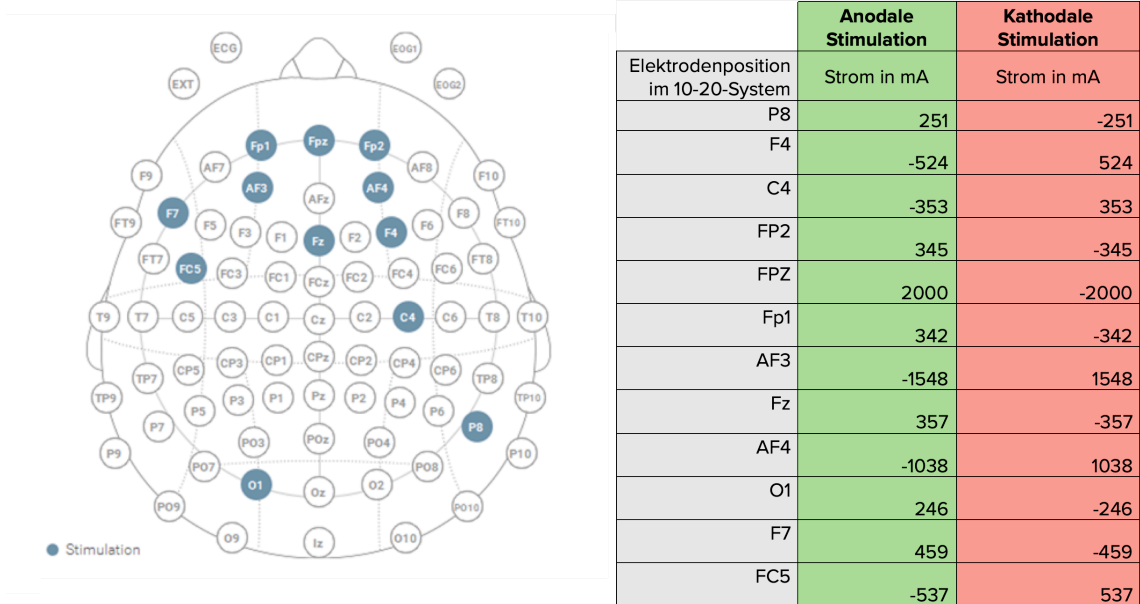


Abbildung 8 - Elektrodenpositionierung und applizierter Strom der Stimulationsprotokolle

Die blauen Punkte markieren die 12 verwendeten Positionen der Elektroden im Stimulationsprotokoll. Die Tabelle zeigt den applizierten Strom in Milliampere (mA) bei den verschiedenen Stimulationsprotokollen. Abbildung nach Neuroelectrics Barcelona S.L.U, Spain.

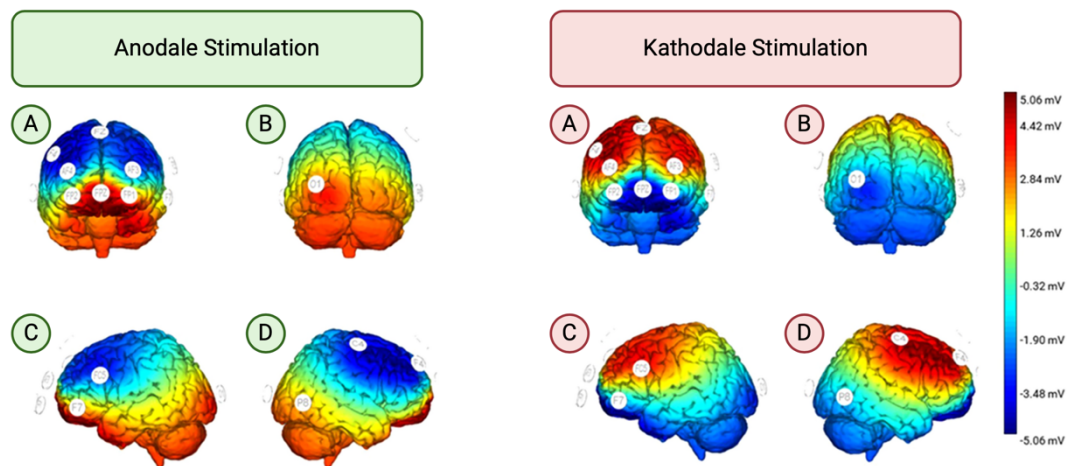


Abbildung 9 - Elektrische Feldkonfiguration bei anodaler und kathodaler Stimulation

Erkennbar sind die unterschiedlichen Ansichten des cerebralen Kortex von anterior (A), posterior (B), links lateral (C) und rechts lateral (D). Entstehendes elektrisches Potenzial in Millivolt (mV) bei entsprechender Elektrodenposition und bei entsprechendem Stimulationsprotokoll (links – anodale Stimulation; rechts – kathodale Stimulation). Ersichtlich wird, die umgekehrten Konfigurationen des E-Feldes bei den gegensätzlichen Stimulationsprotokollen. Abbildung aus Ester-Nacke et al. [73], 2024.

Das detaillierte Vorgehen und die Vorbereitung der Stimulation sind im Folgenden nun genauer beschrieben.

- 1.) Eine für den jeweiligen Probanden passende Kopfhaube wurde ausgewählt und die entsprechenden Elektrodenpositionen mit speziellen Elektrodenhaltern bestückt. Zur Auswahl standen drei verschiedene Haubengrößen des Herstellers (Neuroelectrics Barcelona S.L.U., Spain).
- 2.) Nachdem der Proband die Haube aufgesetzt hatte, wurden die Kopfhaut unter der Elektrodenposition mit einem geeigneten Desinfektionsmittel (Softasept® N, B. Braun Deutschland GmbH & Co.KG, Germany) und Wattestäbchen desinfiziert.
- 3.) Nun wurde Elektrodengel (Signa Gel, Parker Laboratories Fairfield, USA) mittels einer Spritze mit stumpfer Kanüle in die Vertiefungen der Elektrodenhalter appliziert. Hierdurch konnte die Impedanz gesenkt und die Leitfähigkeit verbessert werden.
- 4.) Die 12 Elektroden (NG Pistim, Neuroelectrics Barcelona S.L.U., Spain) wurden nun in die entsprechenden Halterungen geschraubt und mit den entsprechenden Kabeln und dem Stimulationsgerät (Starstim 20/32 Necbox (Neuroelectrics Barcelona S.L.U., Spain) verbunden. Zudem wurde die Referenzelektrode am platziert.
- 5.) Die Verbindung der Stimulationsbox mit einem Laptop via USB wurde sichergestellt und das Stimulationsprotokoll in der Herstellersoftware (Neuroelectrics Instrument Controller (NIC) Software (NIC 2.0 software, Neuroelectrics Barcelona S.L.U., Spain)) ausgewählt und gestartet. Vor jeder Stimulation erfolgte darüber hinaus eine Impedanzkontrolle aller verwendeten Elektroden, um eine optimale Gleichstromapplikation zu gewährleisten.

2.4.4.1 Ziel der Stimulation – Hypothalamus Netzwerk

Die Konfiguration des elektrischen Feldes, bzw. die Elektrodenpositionierung und Ströme wurden nach Orientierung am Hypothalamus Netzwerk in Zusammenarbeit mit Neuroelectrics (Barcelona S.L.U., Spain; zertifiziert nach ISO 13485:2016 + AC:2017) definiert. Als Grundlage der Stimulation des Hypothalamus Netzwerkes diente die Koordinate des Hypothalamus (x: 6; y: 2; z: -10). Definiert wurde dieses Ziel durch das Montreal Neurological Institute, abrufbar bei Neurosynth.org (https://neurosynth.org/locations/6_2_-10_6/) und diente als Grundlage für die Berechnung der Elektrodenmontage durch Neuroelectrics [73, 81]. Basierend auf den Beschreibungen von Ruffini et al. [81, 83] verwendet Neuroelectrics Algorithmen, die die Elektrodenposition, -zahl und -verwendete Stromstärke durch Berechnung des entstehenden elektrischen Feldes optimiert [119]. Die einzelnen netzwerkbasierten Stimulationen des Hypothalamus Netzwerkes erfolgten wie bei Ester-Nacke et al. [73].

2.4.5 Kognitionstestung mit CANTAB – Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

Am ersten und letzten Tag der Studie (bei Baseline- und Follow-up-Messung) absolvierten die Probanden sieben verschiedene kognitive Tests zu Gedächtnisleistung, Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit. Die folgenden Tabellen (**Tabelle 1** und **Tabelle 2**) geben detailliertere Übersicht über die einzelnen Tests und deren Messgrößen.

Die erfassten Testparameter und -scores wurden nach Bereitstellung durch die CANTAB-Software in einer Tabelle (Excel (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA)) organisiert.

Die Untersuchung und Messung der Kognition erfolgt in unterschiedlichen Domänen, hierunter fallen das visuelle Arbeitsgedächtnis (visual memory), Aufmerksamkeit (attention), die Reaktionszeit und höhere exekutiver Funktionen (working memory and planning). Alle Bereiche werden mittels unterschiedlicher Tests operationalisiert und quantifiziert und ein umfangreicher Pool an Referenzdaten ermöglicht eine standardisierte Einordnung und Bewertung einzelner Testergebnisse [120].

In dieser Studie erfolgte die CANTAB-Testung mittels der tabletbasierten Version. Hierbei ist keine verbale Instruktion des Untersuchers erforderlich, da alle Erklärungen und Anweisungen durch die Anwendung selbst akustisch vermittelt werden.

Tabelle 1 - Übersicht der durchgeführten CANTAB-Tests zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Messung

CANTAB – Test	Beschreibung	Testparameter/-konstrukt	Von CANTAB angegebene Kategorie	ungefähre Dauer
MOT (Motor Screening Task)	Analyse von sensomotorischen Fähigkeiten	Reaktionsgeschwindigkeit und motorische Präzision	Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit	2 Minuten
DMS (Delayed Matching to Sample)	Beurteilung der Fähigkeit von visuellem Wiedererkennen sowie von Kurzzeitgedächtnis	Latenzzeit, Anteil korrekter Nummern	Gedächtnis	7 Minuten
PAL (Paired Associates Learning)	Bewertung von visuellem Gedächtnis und Lern- u. Merkfähigkeit	Anzahl der Versuche für korrekte (örtliche) Zuordnung von Mustern; Fehleranzahl; Gedächtniswerte und erreichte/absolvierte Schwierigkeitsstufe(n)	Gedächtnis und Merkfähigkeit	8 Minuten
PRM (Pattern Recognition Memory)	Erkennen und Zuordnen von visuellen Mustern	Anzahl und Verhältnis korrekter Versuche, Latenzzeit, bzw. Reaktionsgeschwindigkeit	Gedächtnis und Merkfähigkeit	4 Minuten
RTI (Reaction Time)	Beurteilung von motorischer und kognitiver Geschwindigkeit, Reaktionszeit, Reaktionspräzision und Impulsivität	Reaktionszeit, (motorische) Geschwindigkeit	Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit	3 Minuten
RVP (Rapid Visual Information Processing)	Messung und Beurteilung von Aufmerksamkeit und der Fähigkeit diese aufrechtzuerhalten	Latenzzeit, Anteil und Häufigkeit von Fehlern, Sensitivität	Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit	7 Minuten
SWM (Spatial Working Memory)	Analyse und Messung von strategischem Denken und Arbeitsgedächtnis	Fehleranzahl und -rate, Strategie	exekutive Funktionen	4 Minuten

Übersicht über die erfassten und berücksichtigten CANTAB-Tests mit Beschreibung der entsprechenden Testparameter und kognitiven Konstrukte, sowie ungefährender Testdauer nach **Cambridge Cognition [121]**.

Die initial erfolgte MOT stellt eine Eingangs- oder Screeninguntersuchung auf motorische Defizite dar. Eine reduzierte Punktzahl in dieser Aufgabe deutet auf eine eingeschränkte motorische Fähigkeit des Probanden hin [122] und sollte daher in der Interpretation der weiteren Testergebnisse berücksichtigt werden. Im Rahmen dieser Studie kam es zu keinem Ausschluss von Teilnehmern, da kein Teilnehmer motorische Defizite im MOT-Screeningtest aufwies. **Abbildung 10** zeigt eine synoptische Darstellung der durchgeführten CANTAB-Tests mit ihren Testkonstrukten.

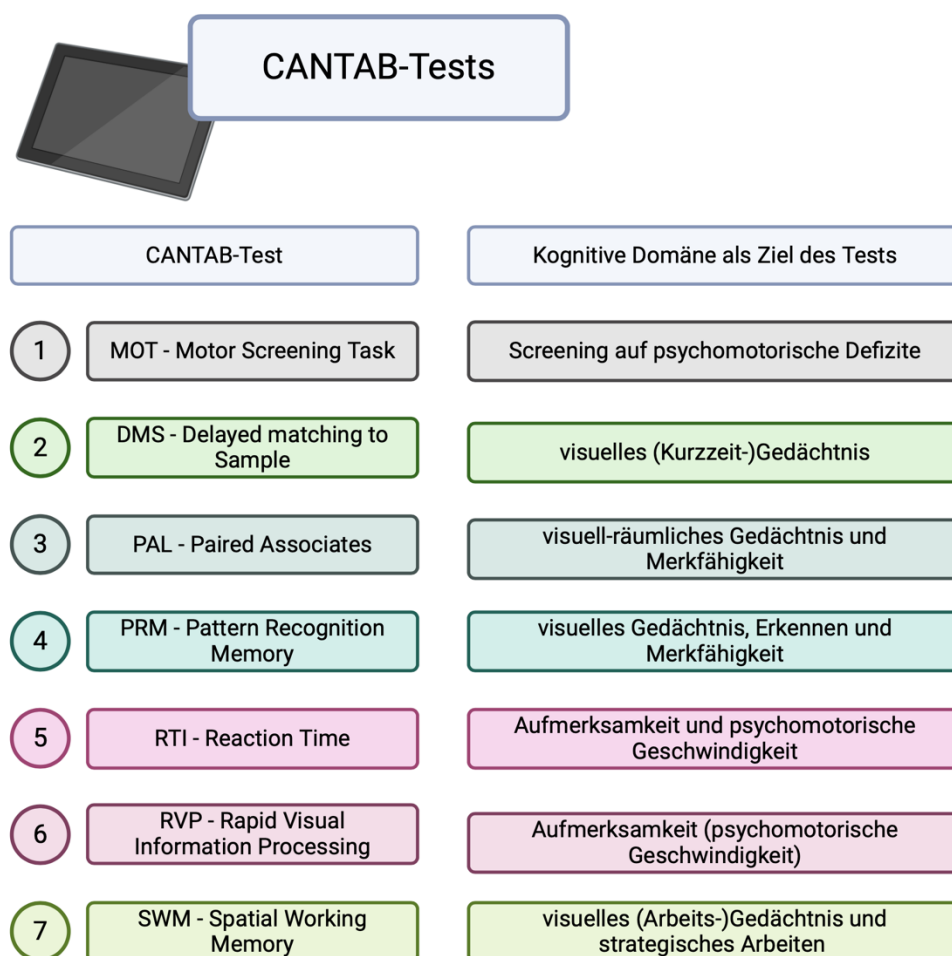


Abbildung 10 - Übersicht über die durchgeführten CANTAB-Tests und deren zugrundeliegende Testkonstrukte zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Messung

Datennormierung und Verarbeitung der erhobenen Messergebnisse

Die Software von Cambridge Cognition ermöglichte die Ausgabe von altersnormierten z-Werten in den Testkategorien DMS, PAL, RVP und SWM. Die den z-Werten (z-Scores) zugrundeliegenden Daten wurden durch Cambridge Cognition erhoben und ermöglichen somit die Einordnung individueller Testergebnisse in eine gesunde Referenzgruppe. Die angegebenen z-Werte quantifizieren die Abweichungen des individuellen Testergebnisses in Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert der Referenzgruppe. Die zugrundeliegenden Daten wurden dabei für Alter, Geschlecht und Bildungsgrad korrigiert [123]. Bei der Datenanalyse dieser Studie wurden, sofern verfügbar, diese z-Werte verwendet.

Delayed Matching to Sample (DMS) – Test auf visuelle Gedächtnisfunktionen

Diese Testkategorie ermöglicht die Untersuchung und Quantifizierung der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses. Der Ablauf dieser Testung kann in drei Abschnitte eingeteilt werden: Stimuluspräsentation, Verzögerungsphase und Auswahl/Wiedererkennung

Während der Stimuluspräsentation wird dem Probanden ein visuelles Muster/optischer Stimulus gezeigt. In der anschließenden Verzögerungsphase wird dieser Stimulus für eine variable Zeit nicht mehr präsentiert. Der Proband soll sich das Muster des Stimulus über diese Zeit merken. In der Auswahl-/Zuordnungsphase muss der Proband den initial gezeigten Stimulus aus einer Auswahl von vier ähnlichen Mustern wiedererkennen, bzw. seine Erinnerung an den initialen Stimulus zu einem der präsentierten Muster zuordnen. Der Schwierigkeitsgrad der DMS-Testung kann durch die Dauer der Verzögerungsphase variiert werden. In der verwendeten Version erfolgte der Einsatz von vier Schwierigkeitsstufen, bzw. vier unterschiedlichen Verzögerungsspannen. In der ersten Stufe wird der Stimulus ohne Verzögerung, d.h. simultan zur Auswahlmöglichkeit, präsentiert. In den anderen Stufen erfolgt eine Verzögerung von 0, 4 und 12 Sekunden. Hieraus ergibt sich der Testparameter DMSPCS (DMS percent correct simultaneous), der den Anteil der richtig ausgewählten Antworten bei simultaner Anzeige der Muster angibt. Analog entstehen DMSPC0, DMSPC4 und DMSPC12 für den Anteil bei einer Verzögerung von 0, 4 oder 12 Sekunden. Der Parameter DMSPCAD (DMS percent

correct all delay) gibt den Mittelwert aller Verzögerungswerte (Ergebnisse DMSPC0, DMSPC4 und DMSPC12) an und wird errechnet.

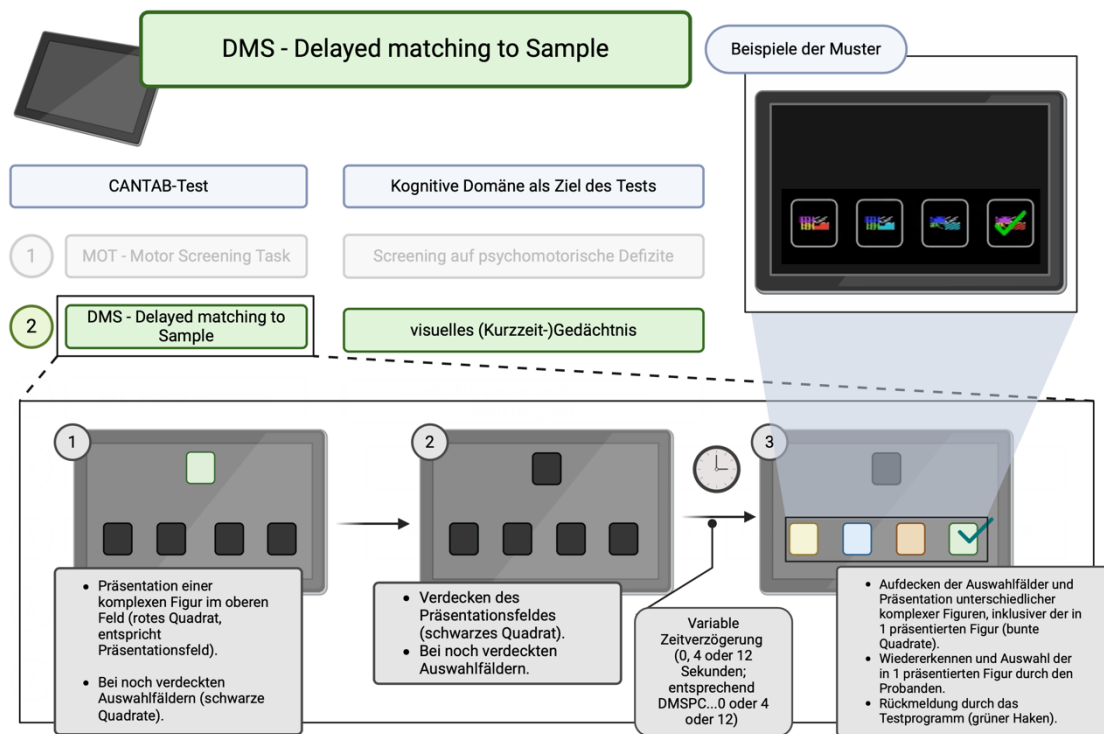


Abbildung 11 - Darstellung der CANTAB-Testung Delayed Matching to Sample (DMS)-Task

Paired Associates Learning (PAL) – Test des visuell-räumlichen Kurzzeitgedächtnisses

Dieser Test ermöglicht die Testung des Kurzzeitgedächtnisses von räumlich-visuellen Inhalten. Der Ablauf dieses Tests kann in zwei Abschnitte aufgeteilt werden. In der ersten Phase werden in verschiedenen Feldern auf dem Bildschirm Muster in zufälliger Reihenfolge hintereinander präsentiert – analog zum Aufdecken und Umdrehen von Memoryfeldern. In der zweiten Phase werden die Muster der Felder nun in der Mitte des Bildschirms präsentiert. Der Proband soll das Muster dem Feld zuordnen, in welchem das Muster in der ersten Phase zu sehen war. Bei einem Fehler des Probanden werden alle Felder erneut präsentiert (erneutes Durchlaufen der ersten Aufgabenphase).

Der Proband muss nach einer kurzen ersten Lernphase, die die Bildung von Assoziationen von Mustern und dessen Feld beinhaltet, diese Assoziation in der zweiten Testphase

abrufen. Ein erhöhter Schwierigkeitsgrad kann durch die Anzahl der Muster und die Anzahl der verwendeten Felder gesteigert werden. Der Test beginnt mit zunächst 2 Feldern. Bei korrekter Beantwortung erfolgt die Aufgabe mit 4, 6, 8 und anschließend bis zu 12 Feldern. CANTAB liefert in dieser Testung die Parameter PALFAMS (PAL First Attempt Memory Score) und PALTEA (PAL Total Error Adjusted), deren genaue Bedeutungen mit den anderen Parametern in **Tabelle 2** dargestellt werden.

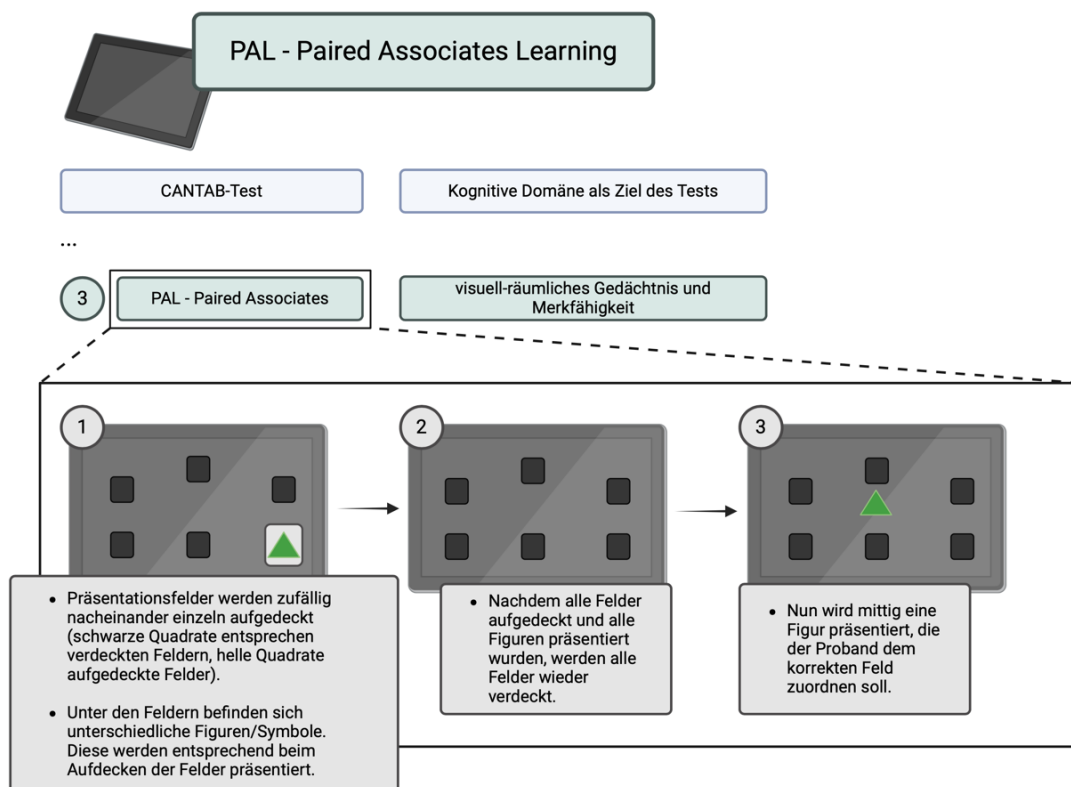


Abbildung 12 - Darstellung der CANTAB-Testung in der Paired Associates Learning (PAL)- Task

Pattern Recognition Memory (PRM) – Test auf Musterzuordnung und -wiedererkennung

Auch diese Testung kann in zwei Testphasen unterteilt werden: Stimuluspräsentation und Wiedererkennung.

In der ersten Phase werden 12 komplexe, abstrakte Muster hintereinander präsentiert, die in Morphologie und Farbgebung variieren. In der zweiten Phase, der Wiedererkennungsphase, muss der Proband zwischen zwei präsentierten Mustern jenes wiedererkennen und auswählen, dass in der ersten Phase präsentiert wurde. Eine weitere Testung zum Informationsabruf und der Musterwiedererkennung erfolgt mit 20-minütiger Verzögerung.

Die angegebenen Testgrößen geben den Anteil korrekt zugeordneter Muster direkt nach der Präsentation aller Muster (PRMPCI – PRM Percent Correct **Immediate**) und nach 20-minütiger Verzögerung (PRMPCD – PRM Percent Correct **Delayed**) an.

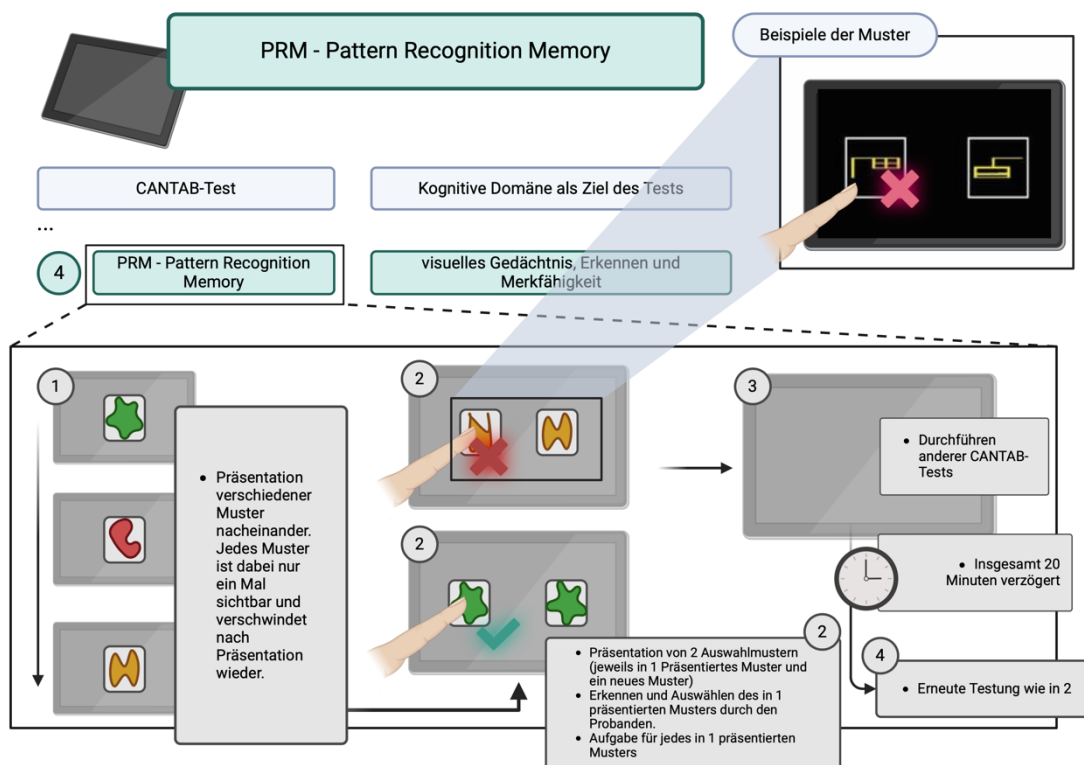


Abbildung 13 - Darstellung der CANTAB-Testung in der Pattern Recognition Memory (PRM)-Task

Reaction Time (RTI) – Test der Reaktions- und psychomotorischen Geschwindigkeit

Dieser Test zielt auf das Zusammenspiel von kognitiven Funktionen und deren motorischer Ausführung ab. Bei diesem Test muss der Proband einen am unteren Bildschirm präsentierten „Knopf“ so lange betätigen, bis ein Feld, welches sich oberhalb des Knopfes befindet, aufleuchtet. Dieses Feld muss so schnell wie möglich berührt werden (Abfolge: „unteren Knopf betätigen“ – „Stimulus: Feld leuchtet auf“ – „Knopf loslassen und anschließend leuchtendes Feld berühren“). Im Laufe der Aufgabe wird die Schwierigkeit dadurch gesteigert, dass sich nun fünf verschiedene Felder oberhalb des Knopfes befinden und somit das aufleuchtende Feld variiert. Es wird initial auf die „einfache Reaktionszeit“ abgezielt, bei der Präsentation von fünf Feldern besteht zusätzlich eine Auswahl-situation. Die in dieser Testung ermittelten Parameter sind in **Tabelle 2** dargestellt.

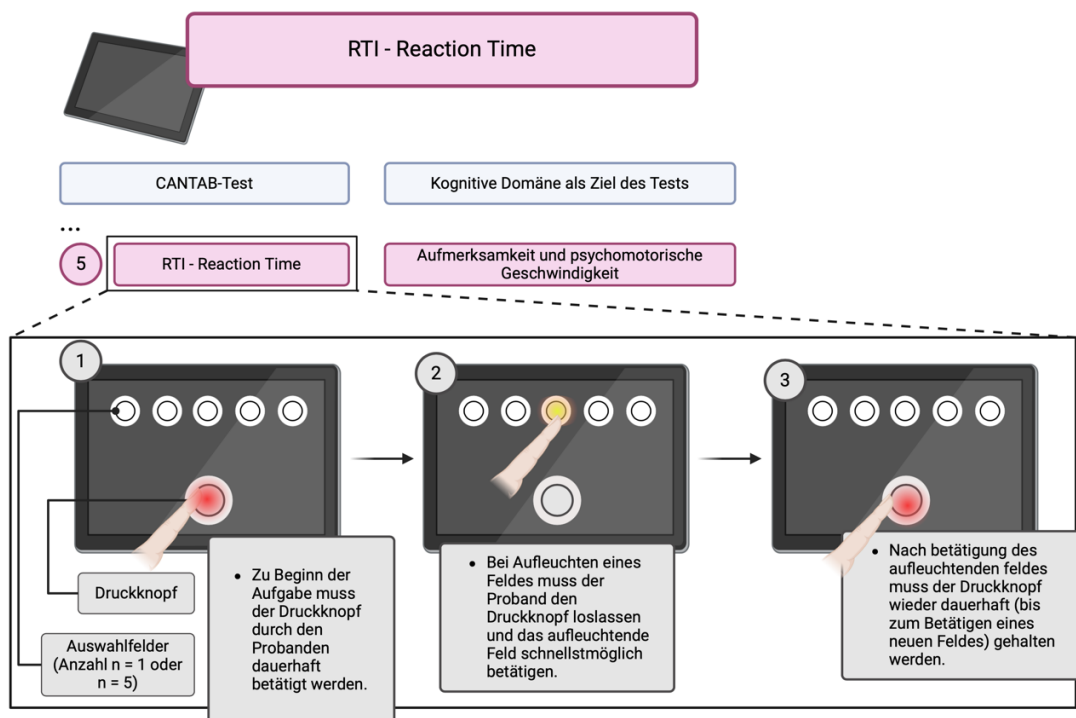


Abbildung 14 - Darstellung der CANTAB-Testung in der Reaction Time (RTI)-Task

Rapid Visual Information Processing (RVP) – Test auf Aufmerksamkeit und Reaktionsgeschwindigkeit

Diese Testung zielt auf die kognitive Domäne der „Aufmerksamkeit“ ab. Diese Domäne kann als Grad der Fokussierung kognitiver Ressourcen auf wichtige Informationen beschrieben werden [124]. Der RVP-Test dient der Quantifizierung von zielgerichteter Aufmerksamkeit und deren Aufrechterhaltung. Im Zentrum der Testung steht eine dreistellige Zahlenfolge (z.B. 5-8-2). Diese Zahlenfolge wird dem Probanden visuell an der Seite des Bildschirms zur Gedächtnisstütze präsentiert. In einem Feld in der Mitte des Bildschirms und des Blickfeldes werden Ziffern von 2 bis 9 mit einer Geschwindigkeit von 100 Ziffern pro Minute in pseudorandomisierter Weise präsentiert; pseudo-randomisiert, da die drei Ziffern der präsentierten Zahlenfolge mehrfach hintereinander auftreten. Der Proband muss bei korrektem Auftreten der Zahlenfolge einen, auf dem Bildschirm dargestellten, Knopf betätigen. Insgesamt gibt es neun Sequenzen mit je 100 Zahlen. Bei diesem Test wird die Genauigkeit, bzw. Sensitivität für die Erkennung der Zahlenfolge und die Reaktionszeit gemessen. Ausgegebene Parameter sind der RVPA (RVP „A-Prime“), der als Marker für die Signalerkennung, bzw. Sensitivität der zu erkennenden Zahlenfolge dient und zudem der RVPPFA (RVP Probability of False Alarm) und RVPMDL (RVP Median Response Latency).

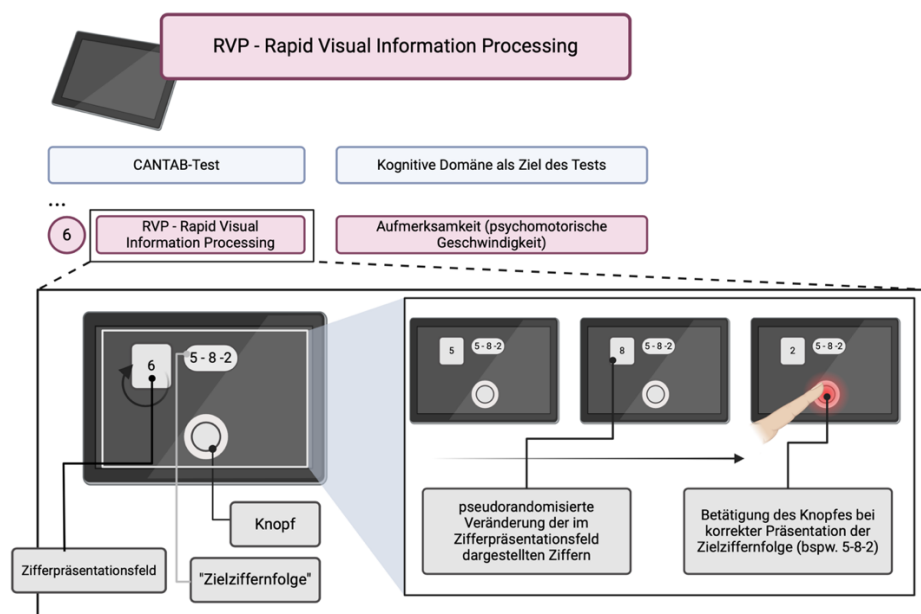


Abbildung 15 - Darstellung der CANTAB-Testung in der Rapid Visual Information Processing (RVP) -Task

Spatial Working Memory (SWM) – Test auf räumliches Arbeitsgedächtnis

In diesem Test werden dem Probanden mehrere farbige Boxen/Felder präsentiert. Durch „Öffnen“ der Boxen, bzw. „Umdrehen“ der Felder (vgl. „Memory – Spiel“) können unter einigen der Boxen sogenannte „Münzen“ gefunden werden. Ziel ist es eine, dem Probanden bekannte, Anzahl von Münzen zu finden. Um den Schwierigkeitsgrad zu erhöhen, wird die Anzahl der Boxen/Felder auf bis zu Zwölf erhöht. Die Farbe und Anordnung der Boxen/Felder wird in jedem Versuchsdurchgang verändert, um feste Suchmuster oder -strategien bei den Probanden zu minimieren. Als Testparameter werden die Anzahl von „Suchfehlern“ (bereits ausgewählte leere Boxen – ohne Münze) und die Reihenfolge der ausgewählten Boxen ausgewertet. Dies erlaubt der CANTAB-Software die Ausgabe der Parameter SWMBE468 (SWM Between Errors) und SWMS (SWM Strategy). Der Parameter SWMBE468 gibt die Anzahl der Fälle an, in dem Boxen erneut geöffnet wurden, nachdem darunter eine Münze gefunden wurde – somit „Suchfehler“. SWMS ist ein von CANTAB generierter abstrakterer Parameter. SWMS soll angeben, ob eine Strategie in der Suche zu erkennen ist und das strategische Vorgehen quantifizieren.

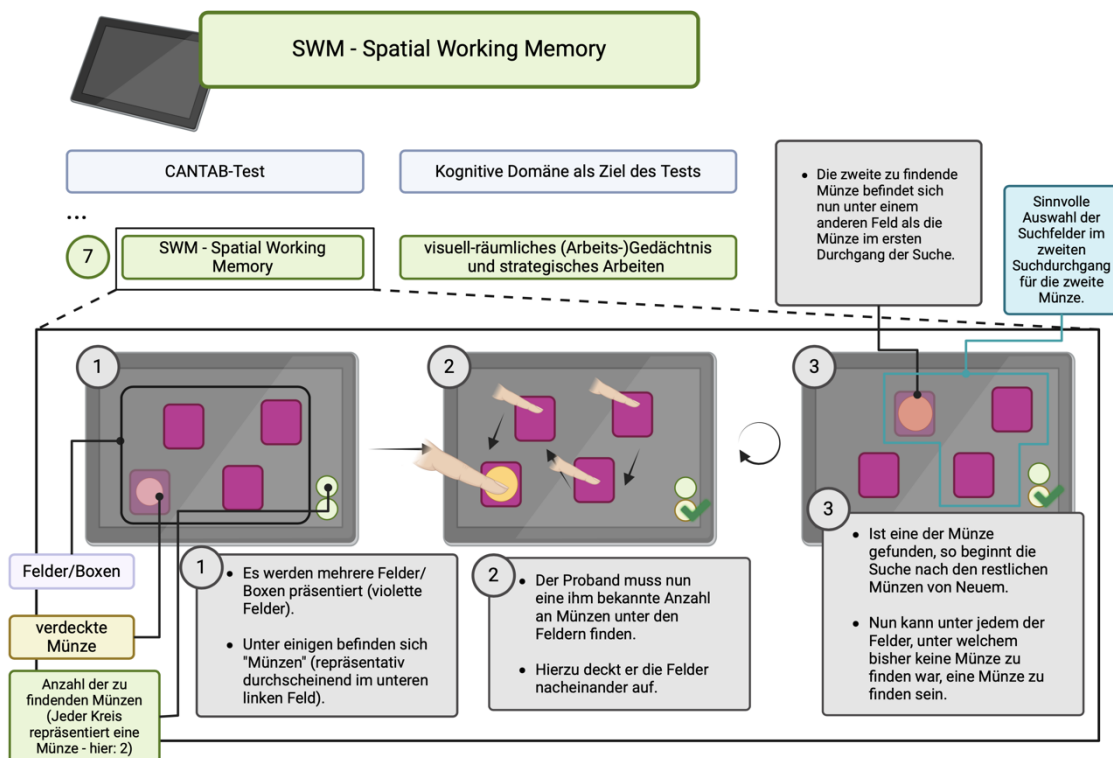


Abbildung 16 - Darstellung der CANTAB-Testung in der Spatial Working Memory (SWM) -Task

CANTAB-Key-Parameter und analysierte Messwerte

Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, liefert die CANTAB-Testbatterie eine Reihe von Testparametern. Diese Messergebnisse stellt die CANTAB-Software automatisiert und z.T. standardisiert (in Form von z-Werten) bereit. Die Analysen und Auswertungen dieser Arbeit konzentrierten sich auf die sogenannten „Key-Parameter“. Diese gelten als Hauptparameter für das zu messende Testkonstrukt im jeweiligen Test. Die folgende **Tabelle 2** liefert eine Übersicht der analysierten Key-Parameter. Bedeutend ist zudem, dass für die Tests in den Kategorien DMS, PAL, RVP und SWM normierte z-Werte von der CANTAB-Software ausgegeben werden. Diese standardisierten z-Werte wurden in der Analyse verwendet.

Tabelle 2 - CANTAB-Key-Parameter und analysierte Messwerte

CANTAB-Test	Parameter („- Z“ = vorliegender z- Wert)	Beschreibung	Bedeutung und Messgröße
DMS (Delayed Matching to Sample)	DMSPC0 - Z	DMS Percent Correct 0 seconds delay	Anteil korrekter Antwort (in %) bei 0 Sekunden Verzögerung
	DMSPC4 - Z	DMS Percent Correct 4 seconds delay	Anteil korrekter Antwort (in %) bei 4 Sekunden Verzögerung
	DMSPC12 - Z	DMS Percent Correct 12 seconds delay	Anteil korrekter Antwort (in %) bei 12 Sekunden Verzögerung
	DMSPCAD - Z	DMS Percent Correct all delay	Anteil korrekter Antwort (in %) bei 0 Sekunden über alle Testungen mit Verzögerung (0, 4 und 12 Sekunden)
	DMSPCS - Z	DMS Percent Correct simultaneous	Anteil korrekter Antworten (in %) bei simultaner Präsentation von Stimulus und Auswahlmuster
PAL (Paired Associates Learning)	PALFAMS28 - Z	PAL First Attempt Memory Score	Anzahl der Fälle mit richtiger Auswahl beim Erstversuch in den Stufen von zwei bis acht Feldern.
	PALTEA28 - Z	PAL Total Errors Adjusted	Anzahl der Fälle mit falscher Auswahl in den Stufen von zwei bis acht Feldern. Adjustierung des Parameters auch für nicht erreichte Teststufen.
PRM (Pattern recognition Memory)	PRMPCD	PRM Percent Correct Delayed	Anteil der korrekten Auswahl (in %) bei verzögerter Testung (20 Minuten Verzögerung)
	PRMPCI	PRM Percent Correct Immediate	Anteil der korrekten Auswahl (in %) bei sofortiger Testung nach abgeschlossener Stimuluspräsentation

Fortsetzung auf der nächsten Seite!

RTI (Reaction Time)	RTIFMDMT	RTI Median Five Choice Movement Time	Mediane Latenzzeit (in ms) vom Loslassen des Knopfes bis zur Auswahl des Stimulus (leuchtenden Feldes)
	RTIFMDRT	RTI Median Five Choice Reaction Time	Mediane Latenzzeit (in ms) von der Präsentation des Stimulus (Aufleuchten des Feldes) bis zum Loslassen des Knopfes
RVP (Rapid Visual Information Processing)	RVPA - Z		Indikator für die Sensitivität für die Zielsequenz (Zielzahlenfolge z.B. 5-8- 2).
	RVPPFA - Z	RVP Probability of False Alarm	Wahrscheinlichkeit einer fälschlichen Detektion der Zielzahlenfolge
	RVPMDL	RVP Median Response Latency	Median der Latenzzeit bei korrekter Detektion der Zielzahlenfolge
SWM (Spatial Working Memory)	SWMBE468 - Z	SWM Between Errors	Häufigkeit der Auswahl von bereits geöffneten Boxen mit zu vorigem Münzfund, ermittelt über die Stufen mit 4, 6 und 8 zu findenden Münzen.
	SWMS - Z	SWM Strategy	Häufigkeit bei der die Münzsuche bei der gleichen Box wie zuvor begonnen wird. Bei gleichem Beginn wird strategisches Vorgehen angenommen.

Übersicht der CANTAB-Key-Parameter und deren Bedeutung. Nach **Cambridge Cognition 2023 [121]**.

2.4.6 Magnetresonanztomographische Messungen

Die magnetresonanztomographische Messung erfolgte mit einem 3 Tesla MRT der Firma Siemens. Verwendet wurde zur kranialen Detektion eine 20-Kanal-Spule. Für jeden Probanden wurden 71 Bilder in antero-posteriorer Richtung (Koronare Schnittbilder) aufgenommen (35 Richtungen mit einem B-Wert von 1000s/mm^2). Zwischen den Diffusionsbildern wurden 11 Aufnahmen mit einem B-Wert von 0s/mm^2 erfasst. Folgende Parameter wurden verwendet:

Repetitionszeit (RT) – 6500ms

Echozeit (TE) – 54ms

Voxelgröße – 1,7 x 1,7 x 1,7 mm

Matrix – 128x128

Durch die Verwendung von 2 Mittelungen betrug die Gesamtaufnahmezeit 8 Minuten und 3 Sekunden (483 Sekunden).

2.4.7 Datenaufbereitung und Vorbereitung der MRT-Daten zur Auswertung

Um statistische Vergleiche und Aussagen für die einzelnen Probanden und zwischen den Stimulationsgruppen treffen zu können, erfolgte eine Aufbereitung, Fehlerkorrektur und Datenextraktion aus den durch MRT-Bildgebung gewonnenen Daten. Im initialen Schritt wurden die Datensätze der DTI-Messungen von ihrem originären DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) in das sogenannte NIfTI-Format (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) konvertiert. Zur weiteren Datenverarbeitung wurde das Softwarepaket FSL (FMRIB Software Library, FSL Oxford, UK) in der Version 6.0 verwendet. Mit dem Brain Extraction Tool (BET) wurde aus den ursprünglichen Bildern die knöchernen Strukturen des Schädels entfernt, was im Wesentlichen der Schädelkalotte entsprach. Das erste Bild einer probandenspezifischen Reihe wurde extrahiert (B0 Bild) und ohne Diffusionsgradienten gemessen. Dieses Bild diente zur Korrektur und Gewichtung der DTI-Aufnahmen. Bei schneller Abfolge der Diffusionsgradienten werden sogenannte „eddy currents“ (Wirbelströme) erzeugt, die im nachfolgenden Schritt erkannt und korrigiert wurden (eddy current correction). Anschließend wurde unter Verwendung von DTIfit ein Diffusionstensormodell für jeden Voxel bestimmt. In unserer Studie wurden die beiden Parameter der Fraktionellen Anisotropie (FA) und Mittleren Diffusivität (MD) untersucht. Um die gewonnenen Daten zwischen den verschiedenen Probanden und Messungen vergleichen zu können, wurden individuelle Karten für die untersuchten Parameter (FA und MD) erstellt und in den MNI-Raum (Montreal National Institute) übertragen. Dies gelang im Rahmen eines zweizeitigen Prozesses mit initialer linearer Registrierung der individuellen FA-Karten auf das FMRIB58_FA Template von FSL, gefolgt von nichtlinearer Transformation in den MNI-Raum (1x1x1 m). Die dadurch erhaltene Transformationsmatrix wurde dann auch auf die MD-Karten angewandt.

Für die anschließende Auswertung der Daten wurde eine Region-of-Interest (ROI) (Zielregion)-Analyse verwendet. Die gemittelte FA von 22 umschriebenen Hirnstrukturen wurde bestimmt und untersucht, die Daten in den MNI-Raum normalisiert und die Beträge der FA und MD extrahiert, hierbei wurde der JHU-ICBM Atlas (Johns Hopkins University, Laboratory of Brain Anatomical MRI) verwendet. Der Atlas umfasst insgesamt 48 Teilregionen, hierbei 21 getrennt für linksseitige und rechtsseitige Strukturen (6 + 2x21).

Bei diesen **48 Regionen** handelte es sich um folgende:

- 1 = Middle cerebellar peduncle (MCP)
- 2 = Pontine crossing tract (a part of MCP) (PCT)
- 3 = Genu of corpus callosum (GCC)
- 4 = Body of corpus callosum (BCC)
- 5 = Splenium of corpus callosum (SCC)
- 6 = Fornix (column and body of fornix) (Fornix)
- 7 = Corticospinal tract R (CCTR)
- 8 = Corticospinal tract L (CCTL)
- 9 = Medial lemniscus R (MLR)
- 10 = Medial lemniscus L (MLL)
- 11 = Inferior cerebellar peduncle R (ICPR)
- 12 = Inferior cerebellar peduncle L (ICPL)
- 13 = Superior cerebellar peduncle R (SCPR)
- 14 = Superior cerebellar peduncle L (SCPL)
- 15 = Cerebral peduncle R (CPR)
- 16 = Cerebral peduncle L (CPL)
- 17 = Anterior limb of internal capsule R (ALIR)
- 18 = Anterior limb of internal capsule L (ALIL)
- 19 = Posterior limb of internal capsule R (PLR)
- 20 = Posterior limb of internal capsule L (PLL)
- 21 = Retrolenticular part of internal capsule R (RICR)
- 22 = Retrolenticular part of internal capsule L (RICL)
- 23 = Anterior corona radiata R (ACRR)
- 24 = Anterior corona radiata L (ACRL)
- 25 = Superior corona radiata R (SCRR)
- 26 = Superior corona radiata L (SCRL)
- 27 = Posterior corona radiata R (PCRR)
- 28 = Posterior corona radiata L (PCRL)
- 29 = Posterior thalamic radiation (include optic radiation) R (PTRR)
- 30 = Posterior thalamic radiation (include optic radiation) L (PTRL)
- 31 = Sagittal stratum (include inferior longitudinal fasciculus and inferior fronto-occipital fasciculus) R (STR)
- 32 = Sagittal stratum (include inferior longitudinal fasciculus and inferior fronto-occipital fasciculus) L (STL)
- 33 = External capsule R (ECR)
- 34 = External capsule L (ECL)
- 35 = Cingulum (cingulate gyrus) R (CGR)
- 36 = Cingulum (cingulate gyrus) L (CGL)
- 37 = Cingulum (hippocampus) R (CHR)
- 38 = Cingulum (hippocampus) L (CHL)
- 39 = Fornix (cres) / Stria terminalis (can not be resolved with current resolution) R (FoSR)
- 40 = Fornix (cres) / Stria terminalis (can not be resolved with current resolution) L (FoSL)
- 41 = Superior longitudinal fasciculus R (SLFR)
- 42 = Superior longitudinal fasciculus L (SLFL)
- 43 = Superior fronto-occipital fasciculus (could be a part of anterior internal capsule) R (SFOFR)
- 44 = Superior fronto-occipital fasciculus (could be a part of anterior internal capsule) L (SFOFL)
- 45 = Uncinate fasciculus R (UFR)
- 46 = Uncinate fasciculus L (UFL)
- 47 = Tapetum R (TR)
- 48 = Tapetum L (TL)

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von SPSS (IBM SPSS Statistics Version 28.0.1.0) und JMP (JMP Statistical Discovery LLC., Version 17.2.0), grafische Darstellungen wurden zudem mit BioRender (2024 BioRender) erstellt. Vor der Anwendung inferenzstatistischer Verfahren wurden Verteilungsanalysen durchgeführt, wobei der Shapiro-Wilk-Test zur Überprüfung der Normalverteilung verwendet wurde. Das Signifikanzniveau wurde hierbei auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Zusätzlich erfolgte eine Überprüfung der Residuen auf Normalverteilung, wobei visuelle Inspektionen mittels Quantil-Quantil-Diagramm (Q-Q-Diagramm) angewandt wurden. Gruppenunterschiede bei normalverteilten und intervallskalierten Variablen wurden mittels ANOVA analysiert. Auf Gleichheit der Varianzen wurde vor ANOVA zudem mittels Levene-Tests geprüft. Bei Verstößen gegen obligate Voraussetzungen für parametrische Tests wurden nicht-parametrische Tests, wie der Kruskal-Wallis-Test oder Quade-Test (bei Analysen mit Korrektur der Kofaktoren) verwendet. Als Post-Hoc-Test wurde aufgrund der differierenden Gruppengrößen der Tukey-Kramer-Test oder der Dunns-Test für Gruppenvergleiche durchgeführt.

Als statistisch signifikant galten grundsätzlich Ergebnisse bei p-Werten von $p < 0,05$. Um einer Alphafehler-Kumulierung entgegenzuwirken, wurde bei der Durchführung mehrerer Analysen im Rahmen einer Fragestellung (multiples Testen innerhalb einer Stichprobe) eine Bonferroni-Holm-Korrektur des Signifikanzniveaus angewandt.

Hierbei werden für alle relevanten Tests die Ergebnisse ihrem p-Wert aufsteigend angeordnet ($p_1 < p_2 < \dots < p_n$). Dann wird p_1 mit n (Anzahl der Tests) multipliziert ($p_{1adj.} = p_1 * n$). Für $p_{2adj.}$ gilt: $p_{2adj.} = p_2 * (n-1)$ usw. [125]. Diese nach Bonferroni-Holm korrigierten p-Werte werden in dieser Arbeit angegeben und dienen als Grundlage zur Entscheidung über statistische Signifikanz.

2.5.1 Analyse der anthropometrischen Parameter und Kofaktoren

Anthropometrische Parameter der Probanden und studienspezifische Faktoren wie das Zeitintervall zwischen den Messungen (Baseline bis Follow-up) wurden nach oben beschriebener Methode auf Normalverteilung untersucht. Anschließend wurden die drei Stimulationsgruppen auf Unterschiede im jeweiligen Parameter verglichen. Die Ergebnisse dieser Analyse finden sich im **Kapitel 3.1**.

2.5.2 Analyse der kognitiven Tests (CANTAB-Tests)

Alle Testergebnisse wurden nach Testparametern (z.B. DMSPC12, RVPA, RVMDL...) und Zeitpunkt (*Baseline* und *Follow-up*) geordnet. Anschließend wurde die Differenz der Ergebnisse ($\Delta_{\text{CANTAB_TEST}} = \text{CANTAB_TEST}_{\text{Follow-up}} - \text{CANTAB_TEST}_{\text{Baseline}}$) ermittelt. Dann wurde auf Normalverteilung innerhalb der Stimulationsgruppen und Gesamtpopulation getestet. Auf Gruppenunterschiede wurden nun mittels univariater Varianzanalyse unter Einbezug von Kofaktoren (ANCOVA). Bei Verstößen gegen Normalverteilung kamen der Kruskal-Wallis- und Quade-Test zur Anwendung. Als Kofaktoren galten das *Alter* der Probanden und das *Zeitintervall zwischen den beiden Messzeitpunkten (Baseline und Follow-up)*. Zusätzlich wurden Innersubjektvergleiche (Within-Subject-Analysen) mittels Messwiederholungstest durchgeführt. **Kapitel 3.2.** präsentiert die Ergebnisse dieser statistischen Auswertung.

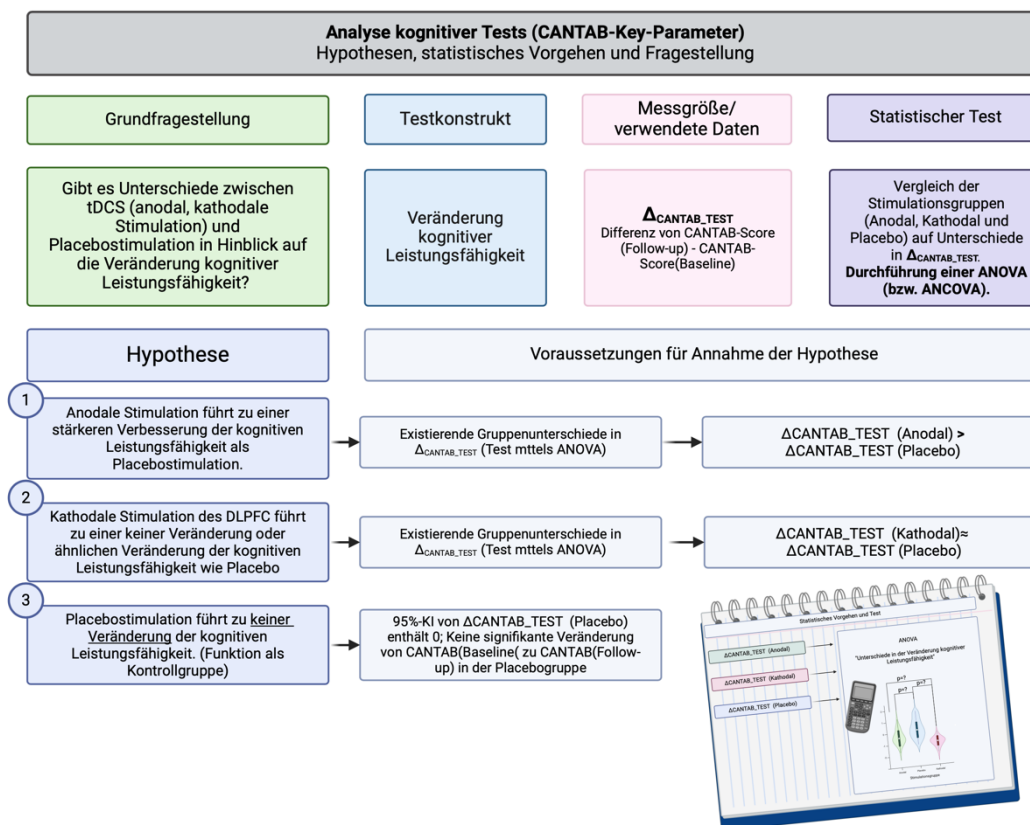


Abbildung 17 - Inhaltliche Fragestellung, Hypothesen und statistische Auswertungsstrategie in dem Bereich der Kognitionstesting mittels CANTAB

2.5.3 Analyse der DTI-Messungen

Diese Analyse erfolgte analog zur Auswertung der CANTAB-Parameter. Im Rahmen dieser Auswertung wurden Region-of-Interest-Analysen durchgeführt. Die betrachteten Regionen entsprachen denen unter **Abschnitt 2.4.7** dargestellten ROIs. Allen Messungen wurden nach dem entsprechenden untersuchten Parameter (FA oder MD in der ROI) geordnet. Es erfolgte die weitere Strukturierung nach Messzeitpunkt (*Baseline* und *Follow-up*). Zudem wurde die Differenz der Ergebnisse ($\Delta_{FA \text{ oder } MD_ROI} = DTI_Messung_ROI_Follow-up - DTI_Messung_ROI_Baseline$) und die relative Veränderung ($FC = ((Follow-up - Baseline)/Baseline)$ in %) ermittelt. Die Betrachtung der prozentualen, also relativen Veränderung erfolgte hierbei, um die sich signifikant unterscheidenden Messwerte von FA und MD zum Zeitpunkt der Baseline-Messung in den Stimulationsgruppen entsprechend zu berücksichtigen. Vergleiche hierzu **Kapitel 3.3**. Anschließend wurde jeder Messparameter auf Normalverteilung innerhalb der Stimulationsgruppen und Gesamtpopulation getestet. Auf Gruppenunterschiede wurden mittels univariater Varianzanalyse getestet, die Untersuchung erfolgte unter Einbezug der Kofaktoren *Alter*, *BMI* und dem *Zeitintervall zwischen den beiden Messzeitpunkten*. Auch hier erfolgten statistische Tests auf Veränderungen innerhalb der Gruppen zwischen Baseline und Follow-up (Within-Subject-Design). **Kapitel 3.3**. präsentiert die Ergebnisse dieser statistischen Auswertung.

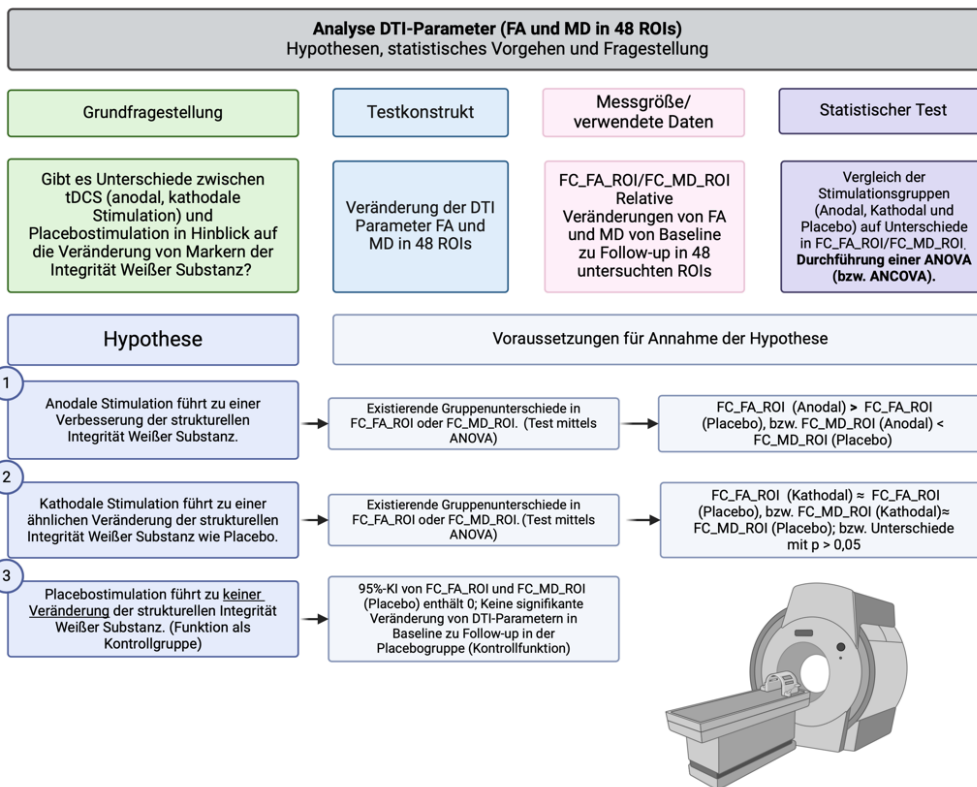


Abbildung 18 - Inhaltliche Fragestellung, Hypothesen und statistische Auswertungsstrategie der DTI-Daten und Frage nach Veränderungen der weißen Substanz

2.5.4 Analyse der Rolle von DTI-Parameter als Prädiktoren für tDCS-assozierte Veränderungen der CANTAB-Testscores

Diese Analyse erfolgte mittels mehrerer linearer Regressionsmodelle. Im Regressionsmodell wurde weiterhin auf das *Alter* der Probanden, den *BMI* und das *Zeitintervall zwischen den beiden Messzeitpunkten* adjustiert. Da die Rolle der Integrität der weißen Substanz als Prädiktor für kognitive Veränderungen vermittelt durch tDCS untersucht werden sollte, dienten die Integritätsparameter (MD und FA) als unabhängige Variablen und die entsprechenden Veränderungen der CANTAB-Tests ($\Delta_{\text{CANTAB_TEST}} = \text{CANTAB_TEST}_{\text{Follow-up}} - \text{CANTAB_TEST}_{\text{Baseline}}$) als abhängige Variablen.

In die Analyse flossen die Messwerte der mittleren globale Integrität (Mittelwert von FA oder MD über alle untersuchten ROIs – bezeichnet als $\text{FA}_{\text{Baseline_global}}$ und $\text{MD}_{\text{Baseline_global}}$) ein. Die Regressionsanalyse erfolgte für jede Stimulationsgruppe einzeln, da grundsätzlich ein Einfluss der Stimulation auf die kognitiven Testperformance nicht ausgeschlossen werden konnte. Auch hier erfolgte eine Adjustierung der p-Werte nach Bonferroni-Holm-Korrektur. Ein p-Wert von $p_{\text{adj}} < 0,05$ wurde als signifikant aufgefasst. Die folgende Gleichung zeigt die Regressionsfunktion in dieser Analyse:

$$\hat{Y}_{\Delta\text{CANTAB_TEST}} = \beta_1 \times \text{BMI}_{V_1} + \beta_2 \times \text{Zeit zwischen } V_1 \text{ und } V_5 + \beta_3 \times \text{Alter} + \beta_4 \times \text{DTI}_{\text{Baseline_global}} + \text{const.}$$

Kapitel 3.4 zeigt die Ergebnisse dieser Analyse.

3 Ergebnisse

Der folgende Abschnitt stellt die Ergebnisse der im **Kapitel 2.5** dargestellten statistischen Analysen und Testverfahren dar. Im ersten Schritt werden die Ergebnisse der *demographischen und anthropometrischen Analyse* der drei Versuchsgruppen dargestellt. Anschließend liegt das Augenmerk auf der Betrachtung der *kognitiven Veränderungen* und der Unterschiede der *DTI-Messungen* zwischen den Interventionsgruppen. Hier wurden die drei zentralen Hypothesen der Arbeit erneut aufgegriffen.

Zentrale Hypothesen waren, dass...

(1) ...eine Stimulation des **Hypothalamus-Netzwerkes** mittels netzwerkbasierter tDCS (net-tDCS) einen Effekt auf die kognitive Performance besitzt.

- Die anodale Stimulation führt zu einer signifikant stärkeren Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Placebostimulation.
- Die kathodale Gruppe zeigt keine signifikanten Veränderungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Scheinstimulation.

(2) ... net-tDCS positiven Einfluss auf die Integrität weißer Substanz besitzt.

- Eine anodale Stimulation führt somit zu einer signifikant größeren Verminderung der MD-Messwerte ($\Delta_{MD} < 0$) und Erhöhung der FA-Messwerte ($\Delta_{FA} > 0$) im Vergleich zur Placebogruppe.

(3) ... das Ergebnis von net-tDCS von einer Reihe modulatorischer Faktoren abhängt. Einer dieser Faktoren stellt die Integrität weißer Substanz zum Stimulationszeitpunkt dar.

- Eine hohe globale Integrität zum Stimulationszeitpunkt ($FA_{Baseline} \uparrow$ bzw. $MD_{Baseline} \downarrow$) steht daher im positiven Zusammenhang mit den Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Somit kann die Stärke der Faserintegrität zum Ausgangszeitpunkt (Baseline), sprich $FA_{Baseline}$ und $MD_{Baseline}$, als Prädiktoren für Veränderungen kognitiver Leistungsfähigkeit durch tDCS dienen.

3.1 Gruppencharakteristiken und Ergebnisse der Analyse von anthropometrischen Daten

Die **Tabelle 3** zeigt die demographischen und anthropometrischen Daten der gesamten Studienpopulation, sowie die Verteilung in den einzelnen Stimulationsgruppen. Zusätzlich sind auch die Ergebnisse der Tests auf Gruppenunterschiede ersichtlich. Es wurden vollständige Datensätze von 36 Probanden erhoben und ausgewertet. Das Geschlechterverhältnis war bei 19 weiblichen (53%) und 17 männlichen (47%) Probanden ausgeglichen. Die Placebostimulationsgruppe wies in etwa die Hälfte der Probanden im Vergleich zu den beiden Verum-Gruppen auf (anodal $n = 15$, kathodal $n = 14$ und Placebo $n = 7$). Es konnten keine statistischen Unterschiede in den Baseline-Werten oder im Zeitintervall zwischen der Baseline- und Follow-up-Messung zwischen den Gruppen festgestellt werden (alle $p \geq 0.05$).

Tabelle 3 - Demographische und anthropometrische Daten in der Übersicht

	Alle ProbandInnen n = 36	Anodale Stimulationsgruppe n = 15	Kathodale Stimulationsgruppe n = 14	Placebo-stimulationsgruppe n = 7	Statistischer Vergleich		
Geschlecht (weiblich/männlich)	n = 19/17	n = 8/7	n = 7/7	n = 4/3	F-Wert/ Chi-Quadrat	p-Wert	
Alter [in Jahren]	Mittelwert ± SD 36,39 ± 13,31 Spannweite (21 - 66)	Mittelwert ± SD 34,60 ± 12,05 Spannweite (24 - 66)	Mittelwert ± SD 37,79 ± 15,08 Spannweite (21 - 66)	Mittelwert ± SD 37,43 ± 13,71 Spannweite (24 - 54)	0,051#	0,975	
Zeitintervall zwischen den Messzeitpunkten (Baseline und Follow-up) [in Tagen]	28,47 ± 19,46 Spannweite (4 - 76)	23,73 ± 16,92 Spannweite (4 - 65)	27,50 ± 17,97 Spannweite (9 - 65)	40,57 ± 24,76 Spannweite (9 - 76)	1,909§	0,164	
Größe [in cm]	171,99 ± 9,96	170,93 ± 11,00	173,09 ± 7,89	172,07 ± 12,47	0,162§	0,851	
BMI [in kg/m²]	Baseline	30,66 ± 3,28	30,58 ± 3,61	30,52 ± 2,81	31,10 ± 3,85	0,076§	0,927
	Follow-up	30,48 ± 3,19	30,47 ± 3,56	30,25 ± 2,70	30,97 ± 3,64	0,114§	0,893
Gewicht [in kg]	Baseline	91,28 ± 15,12	89,97 ± 15,86	92,02 ± 13,64	92,60 ± 18,31	0,094§	0,910
	Follow-up	90,74 ± 14,90	89,65 ± 16,17	91,18 ± 13,28	92,21 ± 17,23	0,076§	0,927

Demographische und anthropometrische Daten in der Übersicht; Datendarstellung als Mittelwert mit Standardabweichung (SD). Die Vergleiche wurden mittels ANOVA oder Kruskal-Wallis-Test durchgeführt (# für Kruskal-Wallis; §ANOVA), nach vorheriger Prüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test, p< 0,05 als Signifikanzniveau. Abkürzungen: BMI – Body Mass Index; cm – Zentimeter; kg – Kilogramm; m – Meter; SD – Standardabweichung

3.2 Ergebnisse des Vergleichs kognitiver Testperformance

Zur verständlicheren Darstellung sind in den Auswertungen „-Z“s als Suffixe in den Bezeichnungen der Parameter zu finden, in welchen die z-standardisierten Werte verwendet wurden. Für die kognitive Testperformance zur Baseline-Messung gilt, dass sich die Stimulationsgruppen in keinem der Testkategorien und Key-Parametern statistisch signifikant voneinander unterscheiden ($p \geq 0.05$).

In der **Tabelle 4** finden sich die Ergebnisse der statistischen Tests auf Unterschiede der Differenzen der Messwerte der kognitiven Performance ($\Delta_{\text{CANTAB_TEST}}$) zwischen den Stimulationsgruppen, diese sind von wesentlichem Interesse. Zudem zeigt die **Tabelle 8** im Anhang die Messergebnisse der CANTAB-Tests zu beiden Messzeitpunkten sowie deren jeweilige Differenzen ($\Delta_{\text{CANTAB_TEST}}$), welche in den weiteren Analysen betrachtet wurden.

Unterschiede in der Veränderung der kognitiven Performance zwischen den Stimulationsgruppen

Wie in **Tabelle 4** gezeigt, zeigen sich Unterschiede in der z-Wert-Veränderung in den Key-Parametern DMSPC4, DMSPC12 und DMSPCAD mit $p < 0,05$ zwischen den Gruppen. Nach Bonferroni-Holm-Adjustierung existierte jedoch nur für DMSPC12 (Delayed Matching to Sample Testung bei 12 Sekunden Verzögerung) statistische Signifikanz für Unterschiede zwischen den Stimulationsgruppen ($F(2,33) = 8,139$; $p = 0,001$; $p_{\text{adj.}} = \mathbf{0,016}$).

In der Post-Hoc-Testung zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der anodalen net-tDCS-Gruppe und der Placebogruppe ($T(2) = 2,968$; $p = 0,006$) und zwischen der kathodalen und Placebogruppe ($T(2) = -4,020$; $p < 0,001$). Dies zeigt, dass sich die stattgefundenen Verminderungen im z-Score von DMSPC12 der Placebogruppe signifikant von denen der Verum-Gruppen unterscheidet (**Abbildung 19 a**).

In allen weiteren CANTAB-Test-Parametern konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Gruppenvergleiche festgestellt werden (siehe **Tabelle 4**).

Abbildung 19 b veranschaulicht zudem die Verteilung der z-Scores innerhalb der Stimulationsgruppen zu den beiden Messzeitpunkten.

Aus beiden Teilgrafiken (Abbildung 19 a und b) wird ersichtlich, dass die Placebogruppe eine signifikante Verschlechterung im z-Score von DMSPC12 von Baseline zu Follow-up zeigt ($W=28,00$; $p = 0,035$).

Im Median schnitten die Probanden der Placebogruppe um 1,72 z-Score-Punkte (im Mittel: $-1,79$ (95%-KI $[-2,70;-0,88]$) zum Zeitpunkt des Follow-ups schlechter ab als bei der Baseline-Messung.

Statistisch signifikante Unterschiede finden sich für Veränderungen innerhalb der anodalen ($W = 52,00$; $p = 0,525$) oder kathodalen Gruppe ($W = -11,00$; $p = 0,150$) nicht, was bedeutet, dass es keine signifikante Veränderung der Leistung innerhalb der Gruppen zwischen Baseline und Follow-up gab (Anodale Gruppe: Mittelwert $-0,18$ (95%-KI $[-0,92;0,56]$; Kathodale Gruppe: Mittelwert $0,65$ (95%-KI $[-0,28;1,57]$)).

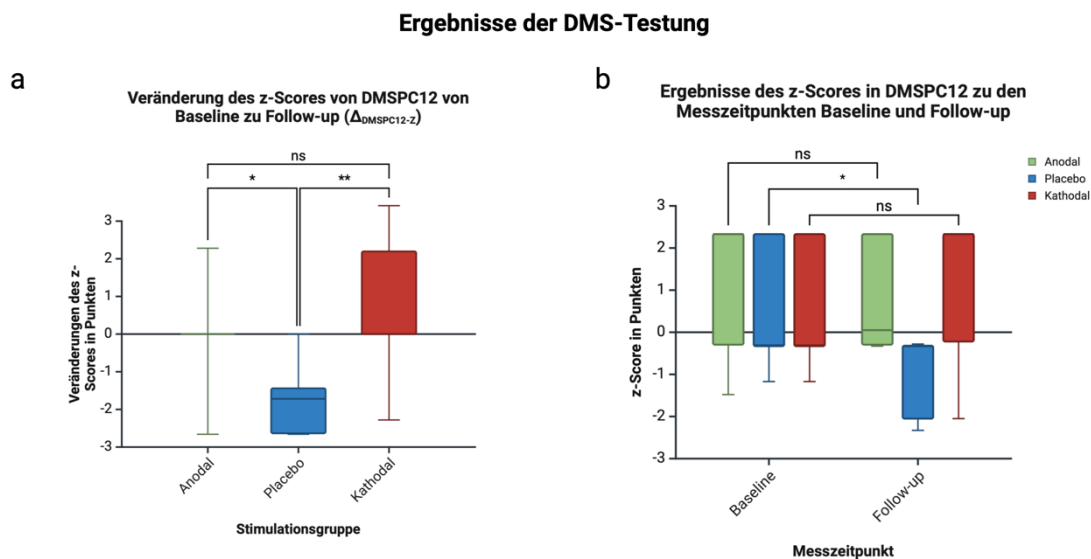


Abbildung 19 - Veränderungen in DMSPC12 in den Stimulationsgruppen von Baseline zu Follow-up (a) und Ergebnisse im DMSPC12-Test zum Zeitpunkt der Baseline und Follow-up-Messung (b)

Angabe der Veränderung (in z-Wert-Punkten); Probandenzahl in der anodalen Gruppe $n=15$; kathodale Gruppe $n=14$ und Placebogruppe $n=7$; Boxplots zeigen den Bereich des erstens zum dritten Quartil, die Whiskers das Minimum und Maximum. $*p<0,05$; ns = nicht signifikant in der Post-Hoc-Testung. $\Delta_{\text{DMSPC12-Z}}$ = Veränderung des z-Wertes in der Delayed Matching to Sample Aufgabe mit 12 Sekunden Verzögerung

Tabelle 4 - Ergebnisse der statistischen Tests auf Gruppenunterschiede in den mittleren CANTAB-Testscore-Veränderungen (Δ CANTAB_Testscore)

CANTAB-Testkategorie	CANTAB-Testparameter	Testparameter	Anodale Gruppe Mittelwert	Kathodale Gruppe Mittelwert	Placebogruppe Mittelwert	Teststatistik Vergleichstests (# - Quade; § - ANCOVA)				
						df	F	η^2	p-Wert	p _{adj.} -Wert (Bonferroni-Holm)
DMS	DMSPC0 - Z	Δ DMSPC0-Z	-0,53	0,07	1,12	2	1,425		0,255 #	> 0,999
	DMSPC4 - Z	Δ DMSPC4-Z	1,15	-0,35	-1,61	2	3,64		0,037#	0,555
	DMSPC12 - Z	Δ DMSPC12-Z	-0,18	0,65	-1,79	2	8,139		0,001#	0,016
	DMSPCAD - Z	Δ DMSPCAD-Z	0,54	0,04	-1,06	2	3,372	0,179	0,047§	0,658
	DMSPCS - Z	Δ DMSPCS-Z	0,24	0,84	-0,52	2	1,464		0,246#	> 0,999
PAL	PALFAMS28 - Z	Δ PALFAMS28-Z	0,57	0,10	1,24	2	1,678	0,098	0,202§	> 0,999
	PALTEA28 - Z	Δ PALTEA28-Z	0,59	0,11	0,90	2	1,490	0,088	0,241§	> 0,999
PRM	PRMPCD	Δ PRMPCD	6,11	3,57	-3,57	2	1,300	0,077	0,287§	> 0,999
	PRMPCI	Δ PRMPCI	2,22	1,19	8,33	2	1,031	0,062	0,369§	> 0,999
RT	RTIFMDMT (ms)	Δ RTIFMDMT	-14,13	-14,11	-3,64	2	0,343		0,712#	> 0,999
	RTIFMDRT (ms)	Δ RTIFMDRT	-2,50	17,86	7,00	2	2,659	0,146	0,086§	> 0,999
RVP	RVPA - Z	Δ RVPA-Z	0,54	0,54	0,18	2	0,412	0,027	0,666§	> 0,999
	RVPPFA - Z	Δ RVPPFA-Z	0,48	0,31	0,97	2	0,063		0,939#	> 0,999
	RVPMDL (ms)	Δ RVPMDL	-20,63	-37,64	-6,93	2	1,986	0,114	0,154§	> 0,999
SWM	SWMBE468 - Z	Δ SWMBE468-Z	0,11	0,41	0,76	2	1,484	0,087	0,242§	> 0,999
	SWMS - Z	Δ SWMS-Z	0,33	0,37	0,69	2	0,144	0,009	0,866§	> 0,999

Tabellenbeschriftung und Erklärungen– siehe folgende Seite!

In der **Tabelle 4** sind die Mittelwerte der Veränderung der CANTAB-Tests-Scores von Baseline zu Follow-up (Δ CANTAB) in den verschiedenen Testkategorien DMS, PAL und PRM (Gedächtnisfunktion), RTI und RVP (Reaktion und Aufmerksamkeit) und SWM (exekutive Funktion). Eine Bezeichnung mit „- Z“ bedeutet, dass hier die vorliegenden standardisierten z-Werte verwendet wurden. Die Werte bei PRMPCD und PRMPCI sind in Prozentpunkten angegeben. Die Werte in der Kategorie RTI in Millisekunden (ms). In den Spalten zur Teststatistik findet sich sowohl der p-Wert ohne Korrektur auf mehrfache Testung als auch der Bonferroni-Holm adjustierte p-Wert.

Abkürzungen: df – degrees of freedom (Anzahl der Freiheitsgrade); DMSPC0 - DMS Percent Correct 0 seconds delay; DMSPC4 - DMS Percent Correct 4 seconds delay; DMSPC12 - DMS Percent Correct 12 seconds delay; DMSPCAD - DMS Percent Correct all delay; DMSPCS - DMS Percent Correct simultaneous; PALFAMS28 - PAL First Attempt Memory Score; PALTEA - PAL Total Errors Adjusted; PRMPCD - PRM Percent Correct Delayed; RMPPCI - PRM Percent Correct Immediate; RTIFMDMT - RTI Median Five Choice Movement Time; RTIFMDRT - RTI Median Five Choice Reaction Time; RVPA - Rapid Visual Information Processing A; RVPFA - RVP Probability of False Alarm; RVPMDL - RVP Median Response Latency; SWMBE468 - SWM Between Errors; SWMS - SWM Strategy

3.2.1 *Kognitive Veränderungen innerhalb der Stimulationsgruppen (Within-Subject-Design)*

Neben dem gruppenvergleichenden Ansatz wurde auch Veränderungen innerhalb der jeweiligen Gruppe betrachtet. Hierfür wurden gepaarte Tests auf Unterschiede im jeweiligen CANTAB-Test-Score innerhalb jeder Gruppe durchgeführt und somit ein Within-Subject-Design betrachtet. Die **Abbildung 20** zeigt die p-Werte der Vergleiche in den entsprechenden CANTAB-Tests/Key-Parametern und innerhalb der jeweiligen Stimulationsgruppe. Hieraus wird ersichtlich, dass statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Baseline- und Follow-up-Messung in allen drei Gruppen existieren. Für die anodale Gruppe zeigten sich diese in den Kategorien PAL und RVP, in der Placebogruppe für DMS und PAL und in der kathodalen Gruppe für Parameter der Kategorien RTI, RVP und SWM.

Veränderungen der CANTAB-Scores in der DMS-Testung

In der DMS-Testung konnte für den Parameter **DMSPC12** innerhalb der Placebogruppe der bereits beschriebene signifikante Unterschied zwischen der Baseline- und Follow-up-Messung festgestellt werden (siehe Abschnitt 3.2 und **Abbildung 19b**).

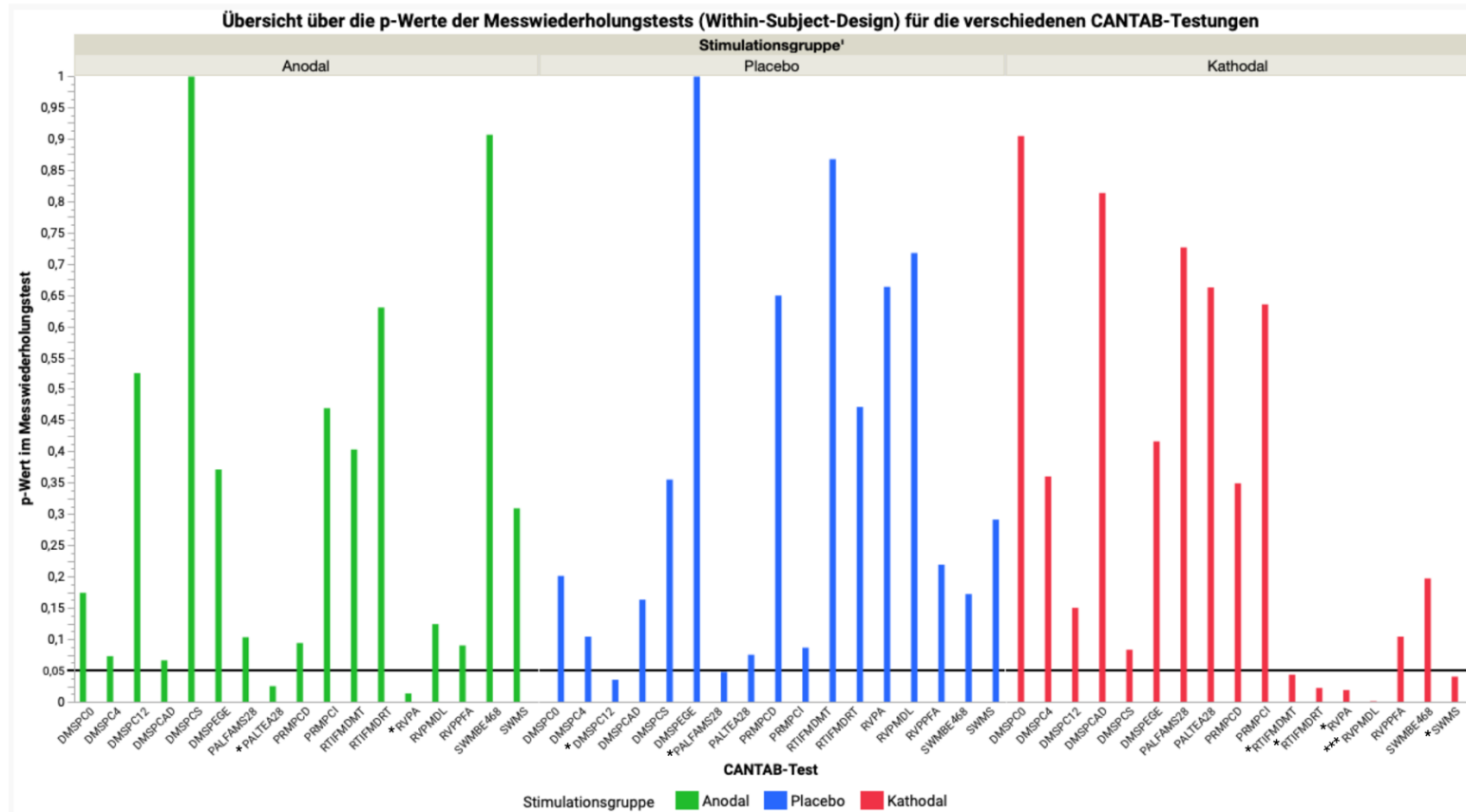


Abbildung 20 - Übersicht der Ergebnisse der Messwiederholungstests in den Stimulationsgruppen

Auf der y-Achse ist der p-Wert des gepaarten t- oder Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest angegeben, auf der x-Achse der jeweilig untersuchte CANTAB-Testparameter. Da die Messwiederholungstests für jede Stimulationsgruppe einzeln durchgeführt wurden, erfolgt auch die Darstellung für jede Stimulationsgruppe einzeln. Die dicke horizontale Linie repräsentiert das Signifikanzniveau von 5%, entsprechend $p = 0,05$; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

Veränderung der CANTAB-Scores in der PAL-Testung

Innerhalb der anodalen Gruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung für den Parameter **PALTEA28** zwischen Baseline und Follow-up ($t(14) = -2,512$; $p = 0,025$). Im Mittel verbesserte sich die anodale Gruppe um 0,595 Punkte (95%-KI [0,087; 1,102]). Für die kathodale ($t(13) = -0,448$; $p = 0,662$) und Placebogruppe ($t(6) = -2,150$; $p = 0,075$) konnte keine statistisch signifikante Veränderung nachgewiesen werden (siehe **Abbildung 21a**).

Bei Betrachtung der **Abbildung 21a** fällt auf, dass die Placebogruppe zur Baselinemessung eine geringere kognitive Performance zeigt als die beiden Verum-Gruppen, eine statistische Analyse auf Unterschiede zwischen den Gruppen für PALTEA28 zum Baseline-Zeitpunkt ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied ($W(2, 18) = 3,440$; $p = 0,054$).

Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Baseline- und Follow-up-Messung in **PALFAMS28** innerhalb der Placebogruppe (**PALFAMS28** $t(6) = 2,485$; $p = 0,048$). Hier zeigte die Placebogruppe zum Zeitpunkt der Follow-up-Messung einen um im Mittel 1,236 Punkte (95%-KI [0,019; 2,453]) höheren z-Score als zum Zeitpunkt der Baseline-Messung, was eine niedrigere Fehlerrate im Follow-up in der PAL-Testung bedeutet. Innerhalb der anodalen ($W = -58,00$; $p = 0,103$) oder kathodalen ($W = 3,00$; $p = 0,726$) Gruppe konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up im Parameter **PALFAMS28** festgestellt werden (siehe **Abbildung 21 b**). Auch hier erfolgte aufgrund grafischer Beobachtungen ein Test auf Gruppenunterschiede für **PALFAMS28** zum Zeitpunkt der Baseline-Messung. Dieser erreichte keine statistische Signifikanz (Kruskal-Wallis statistic = 3,371; $p = 0,185$), was keinen Hinweis auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline-Messung liefert.

Ergebnisse der PAL-Testungen

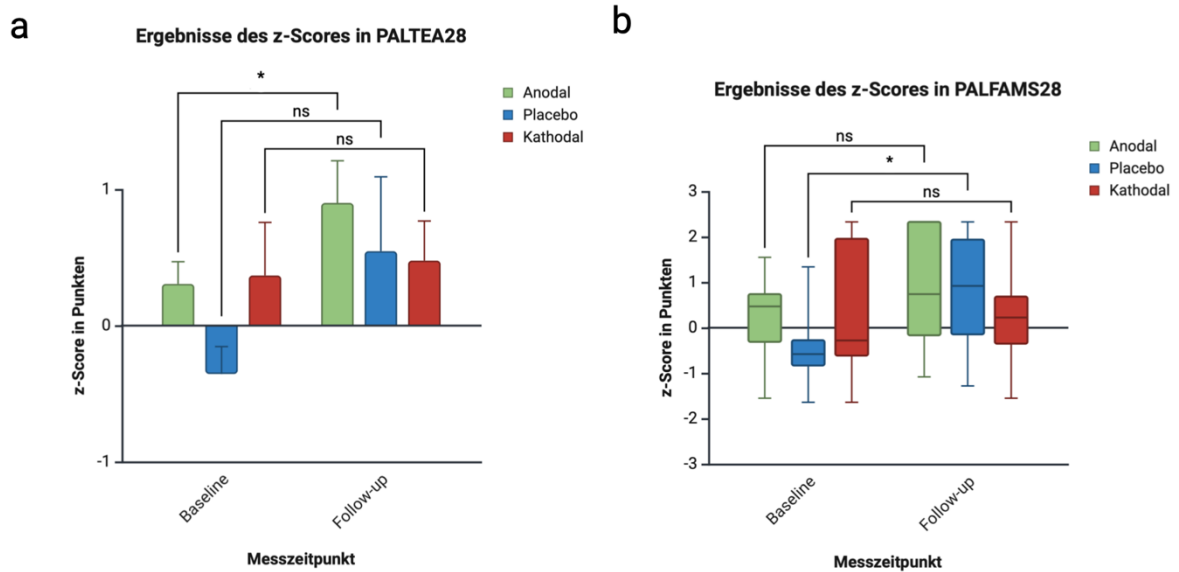


Abbildung 21 - Ergebnisse der PAL-Testung innerhalb der Stimulationsgruppen zu den Messzeitpunkten Baseline und Follow-up

Angabe der mittleren Testwerte innerhalb der jeweiligen Stimulationsgruppe der Pattern Associates Learning – Task (PAL) zu den Messzeitpunkten in z-Werten. Dargestellte Aufgaben sind die **PALTEA28** = PALTEA - PAL Total Errors Adjusted und **PALFAMS28** = PAL First Attempt Memory Score; Probandenzahl in der anodalen Gruppe n=15; kathodale Gruppe n=14 und Placebogruppe n=7; (a) Balken geben den Mittelwert an; Fehlerbalken den Standardfehler des Mittelwertes (SEM), bzw. (b) Boxplots zeigen das 25. bis 75. Perzentil; Whiskers vom Minimum zum Maximum. Test auf Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up: *p<0,05; ns = nicht signifikant

Veränderung der CANTAB-Scores in der RTI-Testung

Die kathodale Gruppe zeigte eine statistisch signifikante Veränderung zwischen Baseline und Follow-up in der RTI-Testung (siehe **Abbildung 22**). Für **RTIFMDMT** ($t(13)=2,240$; $p = 0,043$) wiesen die Teilnehmer im Mittel Verbesserung und in **RTIFMDRT** ($t(13) = 2,604$; $p = 0,022$) eine Verschlechterung zwischen Baseline zu Follow-up. Die Teilnehmer der kathodalen Stimulationsgruppe waren im Mittel zum Zeitpunkt der Follow-up-Testung um 14,10 ms (95%-KI [0,50; 27,73]) bei RTIFMDMT schneller als zum Zeitpunkt der Baseline-Messung und wiesen bei RTIFMDRT eine um 17,86 ms (95%-KI [3,04; 32,67]) verlängerte Reaktionszeit im Follow-up im Vergleich zur Baseline auf. Statistisch signifikante Unterschiede für Parameter der RTI-Testung zwischen Baseline und Follow-up konnten für die Placebo- ($p_{RTIFMDMT} = 0,867$; $p_{RTIFMDRT} = 0,471$) und anodale ($p_{RTIFMDMT} = 0,403$; $p_{RTIFMDRT} = 0,630$) Gruppe nicht gefunden werden.

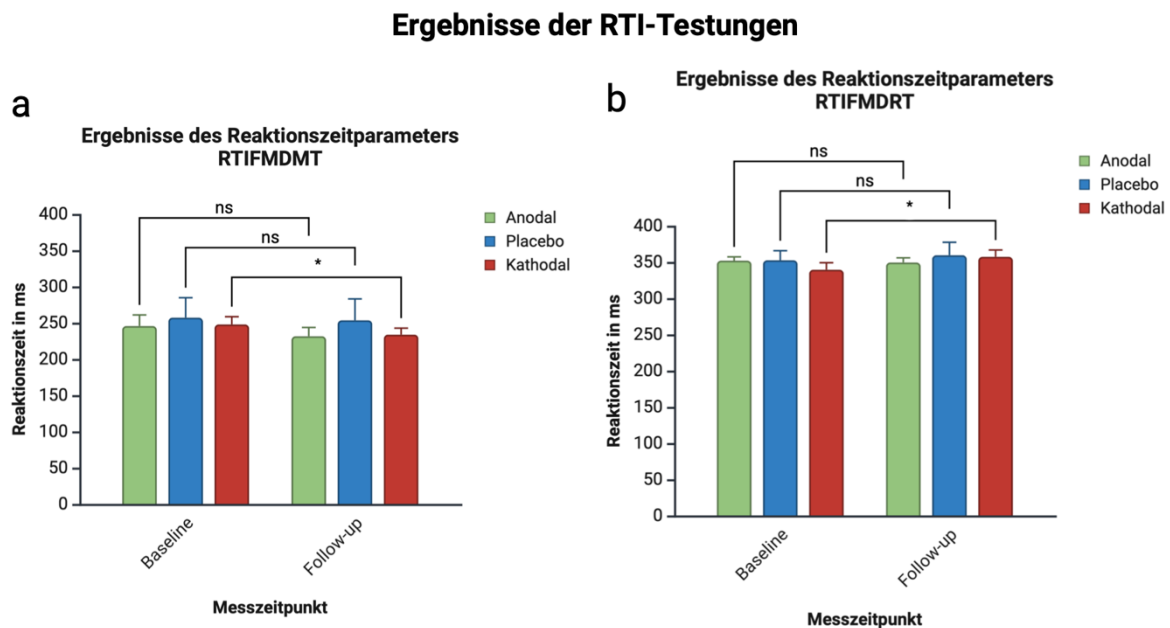


Abbildung 22 - Ergebnisse der RTI-Testung innerhalb der Stimulationsgruppen zu den Messzeitpunkten Baseline und Follow-up

Angabe der mittleren Reaktionszeiten innerhalb der jeweiligen Stimulationsgruppe der Reaction Time – Testung (RTI) zu den Messzeitpunkten in ms. Dargestellte Aufgaben sind die **RTIFMDMT** = Median Five Choice Movement Time und **RTIFMDRT** = Median Five Choice Reaction Time; Probandenzahl in der anodalen Gruppe $n=15$; kathodale Gruppe $n=14$ und Placebogruppe $n=7$; Balken zeigen den Mittelwert, die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes (SEM) an. Test auf Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up: $*p<0,05$; ns = nicht signifikant

Veränderung der CANTAB-Scores in der RVP-Testung

Für die Messwiederholungsanalysen im Bereich der RVP-Testung zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen der Testleistungen in **RVPA** von Baseline zu Follow-up innerhalb der anodalen ($t(14) = -2,837$; $p = 0,013$) und kathodalen ($t(13) = 2,688$; $p = 0,019$) Gruppe (siehe **Abbildung 23 a**). Die anodale Gruppe verbesserte sich im Mittel um 0,503 Punkten (95%-KI [0,123; 0,883]) und die kathodale Gruppe um 0,541 (95%-KI [0,106; 0,977]) z-Score-Punkte. Beide Gruppen zeigen somit nach Stimulation eine höhere Sensitivität für die Detektion der dreistelligen Zahlenfolge in der RVP-Testung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Innerhalb der Placebogruppe konnte hierbei keine statistisch signifikante Veränderung nachgewiesen werden ($t(6) = -0,458$; $p = 0,663$).

Zudem kann innerhalb der kathodalen Gruppe eine statistisch signifikante Veränderung von **RVPMDL** zwischen Baseline und Follow-up gezeigt werden ($t(13) = 4,653$; $p < 0,001$). Die mittlere Reaktionszeit in der RVP-Testung war zum Zeitpunkt des Follow-ups um 37,64 ms kürzer als zum Baseline-Zeitpunkt (95%-KI des Unterschieds [20,16; 55,12]). Dies bedeutet, dass die Probanden innerhalb der kathodalen Gruppe zum Zeitpunkt der Follow-up-Messung signifikant schneller in der korrekten Auswahl der dreistelligen Zahlenfolge waren als zum prästimulatorischen Zeitpunkt. Eine statistisch signifikante Verbesserung konnte für die anodale Gruppe ($W = 55,00$; $p = 0,124$) und Placebogruppe ($t(6) = 0,381$; $p = 0,717$) nicht nachgewiesen werden. **Abbildung 23 b** zeigt die Ergebnisse der Testleistungen für RVPMDL innerhalb jeder Stimulationsgruppe.

Ergebnisse der RVP-Testungen

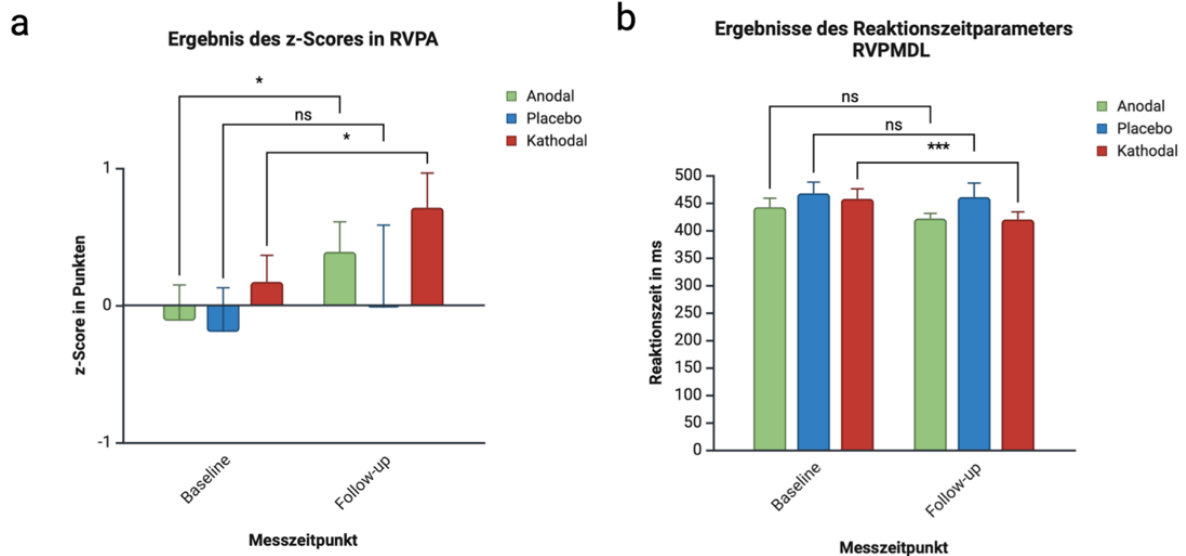


Abbildung 23 - Ergebnisse der RVP-Testung innerhalb der Stimulationsgruppen zu den Messzeitpunkten Baseline und Follow-up

Angabe der mittleren Testleistung innerhalb der jeweiligen Stimulationsgruppe in der Rapid Visual Information Processing – Testung (RVP) zu den Messzeitpunkten in z-Werten bzw. ms. Dargestellte Parameter sind der **RVPA** = Rapid Visual Information Processing A (ein von CANTAB ermittelter Parameter) und **RVPMDL** = Median Response Latency in der RVP-Testung; Probandenzahl in der anodalen Gruppe n=15; kathodale Gruppe n=14 und Placebogruppe n=7; Balken zeigen den Mittelwert, die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes (SEM) an. Test auf Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up: ***p<0,001; *p<0,05; ns = nicht signifikant

Veränderung der CANTAB-Scores in der SWM-Testung

Für die Baseline- und Follow-up-Messung im Bereich der SWM-Testung lässt sich zeigen, dass sich innerhalb der kathodalen Stimulationsgruppe statistisch signifikante Veränderungen beobachten lassen ($t(13) = 2,28$; $p = 0,040$). Die Probanden zeigten nach Stimulation einen um im Mittel 0,370 (95%-KI [0,020; 0,720]) z-Punkte höheren Testscore bei SWMS als vor Stimulation, was ein strategischeres Vorgehen bei der SWM-Testung nach Stimulation bedeutet.

Statistisch signifikante Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up konnten für diesen Parameter innerhalb der anodalen ($t(14) = -1,056$; $p = 0,309$) und Placebogruppe ($t(6) = -0,156$; $p = 0,291$) nicht gezeigt werden. Aufgrund der grafischen Unterschiede in der Performance in SWMS zum Zeitpunkt des Baselines erfolgte eine statistische Analyse auf Unterschiede zwischen den Gruppen, diese ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied ($F(2,33) = 1,926$; $p = 0,162$) in der Performance zum Zeitpunkt der Baseline-Messung zwischen den Gruppen.

Ergebnisse des Parameters SWMS der SWM-Testungen

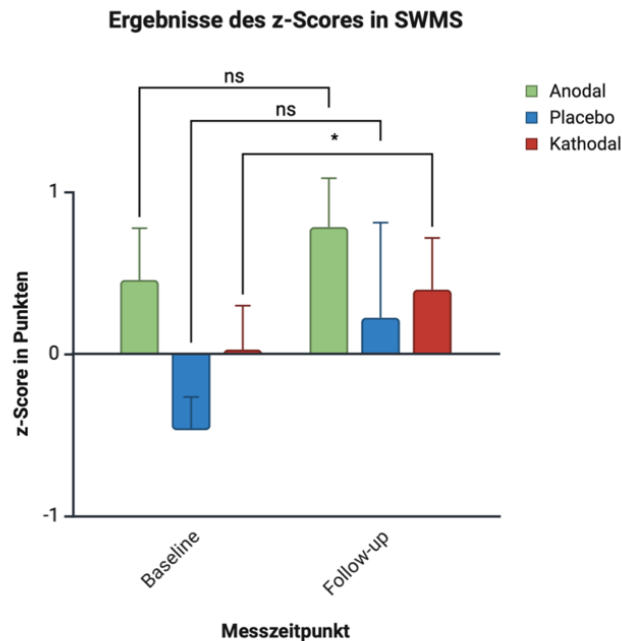


Abbildung 24 - Ergebnisse der Testleistungen von SWMS innerhalb der Stimulationsgruppen zu den Messzeitpunkten Baseline und Follow-up

Angabe der mittleren Testleistung innerhalb der jeweiligen Stimulationsgruppe in der Spatial Working Memory-Testung (SWM) zu den Messzeitpunkten in z-Werten. Betrachteter Parameter ist der **SWMS** = SWMS - SWM Strategy (ein von CANTAB ermittelter Surrogatparameter für strategisches Vorgehen); Probandenzahl in der anodalen Gruppe n=15; kathodale Gruppe n=14 und Placebogruppe n=7; Balken zeigen den Mittelwert, die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes (SEM) an. Test auf Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up: *p<0,05; ns = nicht signifikant

3.3 Ergebnisse der DTI-Messungen

3.3.1 Ergebnisse der Messung Fraktioneller Anisotropie (FA)

Die **Tabelle 5** zeigt die Ergebnisse der Tests auf Unterschiede in der relativen Entwicklung der FA zwischen Baseline und Follow-up in den 48 analysierten Regionen. Die nach Bonferroni-Holm adjustierten p-Werte (= $p_{adj.}$) werden in dieser Tabelle berichtet und gelten als Grundlage zur Bewertung der statistischen Signifikanz (Signifikanz bei $p_{adj.} < 0,05$).

Zum Zeitpunkt der Baseline-Messung unterschieden sich die Stimulationsgruppen in den Messwerten der FA in den Regionen MCP ($F(2,33) = 4,418$; $p = 0,020$), MLR ($F(2,33) = 3,526$; $p = 0,041$), ALIL ($F(2,33) = 3,344$, $p = 0,048$), PLR ($F(1,33) = 3,951$, $p = 0,029$), PLL ($F(2,33) = 3,946$, $p = 0,029$), SCRR ($F(2,33)=4,38$, $p = 0,021$), SCRL ($2,33) = 3,499$, $p = 0,042$), **STL ($F(2,33) = 3,29$, $p = 0,049$)**, UFR ($F(2,33) = 4,22$, $p = 0,023$), TR ($F(2,33) = 3,63$, $p = 0,038$) und TL ($F(2,33) = 3,576$, $p = 0,039$). In Allen der aufgeführten Regionen unterschied sich die FA der Placebogruppe signifikant zu einer oder beiden Verum-Gruppen und fiel signifikant niedriger aus.

Nach Analyse der relativen Entwicklung der FA zwischen Baseline und Follow-up (*Fold Change in %*) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede nach p-Wert-Adjustierung ($p_{adj.} < 0,05$) zwischen den Stimulationsgruppen festgestellt werden.

In einigen Regionen fanden sich jedoch Trends für die Unterschiede in Veränderungen der FA zwischen den Gruppen (statistische Signifikanz mit $p_{adj.} < 0,1$).

Dies konnte für die Bereiche des *linken sagittalen Stratum (STL)* und *des linken Cingulums und Hippocampus (CHL)* gezeigt werden, **Abbildung 25** zeigt die anatomische Lokalisation dieser ROIs. Die grafische Darstellung dieser Veränderungen findet sich im folgenden Abschnitt.

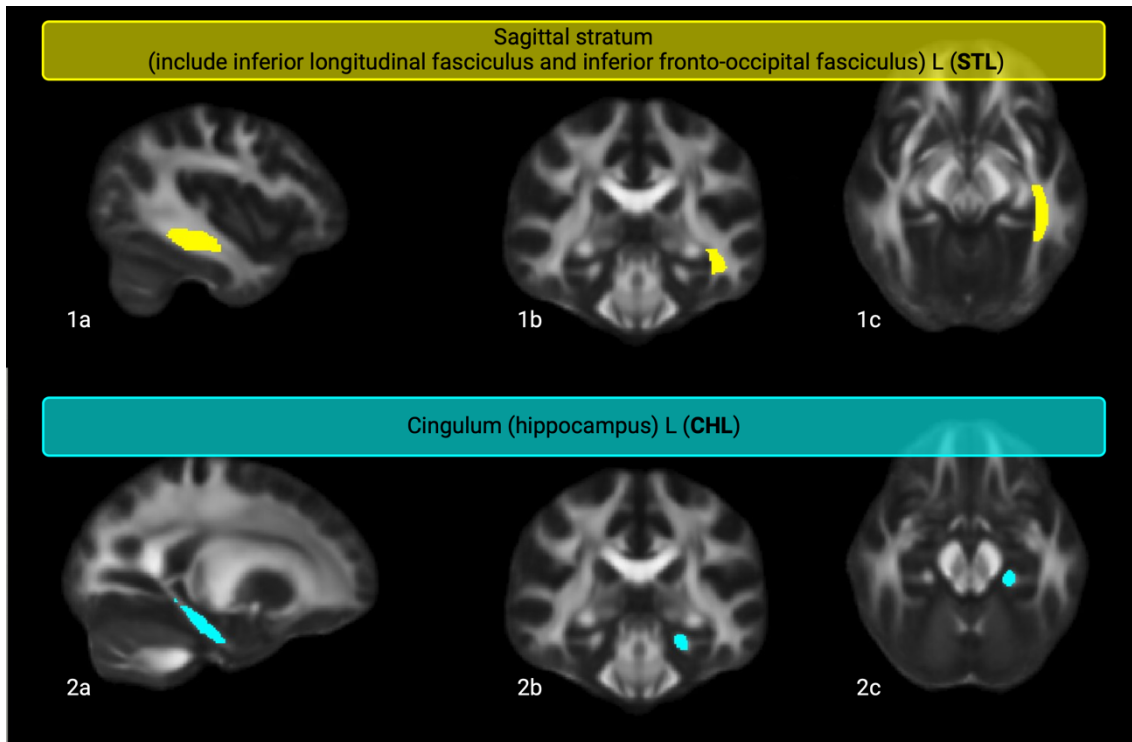


Abbildung 25 - Darstellung der Regionen des Stratum links (STL) und des Cingulum mit Hippocampus links (CHL)

Dargestellt sind die Regionen des sagittalen Stratum links inklusive des Fasciculus longitudinalis inferior und inferioren fronto-occipitalen Fasciculus (gelb) in sagittaler (1a), koronarer (1b) und axialer (1c) Darstellung. Die Region/der Tract des Cingulum mit Hippocampusformation links (CHL) ist in türkis dargestellt. Ansicht in sagittalem (2a), koronarem (2b) und axialem (2c) Schnitt. Für diese beiden Regionen zeigten sich Unterschiede ($p_{adj.} < 0,1$) in der relativen Entwicklung der FA von Baseline zu Follow-up zwischen den Verum- und der Placebogruppe, mit einer stärkeren Veränderung der FA für die Placebogruppe.

Tabelle 5 - Ergebnisse der statistischen Tests auf Unterschiede in der Entwicklung von FA von Baseline zu Follow-up zwischen den Stimulationsgruppen

Testparameter	Messzeitpunkt	Anodale Stimulationsgruppe	Kathodale Stimulationsgruppe	Placebostimulationsgruppe	Teststatistik (ANCOVA)				
		Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	df	F	η^2	p-Wert	p _{adj.} -Wert (Bonferroni-Holm)
Middle cerebellar Peduncel (MCP)	Δ MCP	-0,001	-0,003	0,003					
	Fold Change in %	-0,164	-0,593	0,623	2	3,385	0,170	0,046	>0,999
Inferior cerebellar Peduncle L (ICPL)	Δ ICPL	0,000	0,000	0,012					
	Fold Change in %	-0,065	-0,046	3,418	2	4,489	0,214	0,019	0,855
Superior corona radiata L (SCRL)	Δ SCRL	-0,001	0,000	0,003					
	Fold Change in %	-0,290	0,002	0,754	2	6,124	0,271	0,005	0,235
Sagittal stratum L (STL)	Δ STL	0,000	-0,002	0,005					
	Fold Change in %	0,090	-0,415	0,933	2	7,601	0,315	0,002	0,096
Cingulum (hippocampus) L (CHL)	Δ CHL	0,000	-0,002	0,005					
	Fold Change in %	-0,091	-0,425	1,387	2	4,768	0,224	0,015	0,069
Uncinate fasciculus R (UFR)	Δ UFR	0,002	-0,003	0,003					
	Fold Change in %	0,450	-0,709	0,688	2	3,798	0,187	0,033	>0,999

Dargestellt sind die Mittelwerte der relativen Veränderung der FA von Baseline zu Follow-up (=Fold Change) in den Stimulationsgruppen. Sichtbar sind zudem die absoluten (Δ “ROI-Bezeichnung“) Veränderungen. In den rechten Spalten sind die Parameter der Teststatistik (ANCOVAs) der Untersuchungen auf Unterschiede des Fold Change dargestellt. Aufgeführt sind die statistisch relevanten ROIs vor Bonferroni-Holm-Adjustierung des p-Wertes. Zudem in der letzten Spalte der nach Bonferroni-Holm adjustierte p-Wert aufgrund des explorativen Ansatzes bei Untersuchung aller 48 ROIs.

a) Ergebnisse der Analyse im Bereich des linken sagittalen Stratum (STL)

Die Analyse auf sich unterscheidende Entwicklungen der FA zwischen den Stimulationsgruppen ergab einen statistisch bedeutsamen Unterschied mit $p_{\text{adj.}} = 0,096$ ($F(2,33) = 7,600$). Dies stellt definitionsgemäß eine Trendbeobachtung dar. Daher wurden Post-Hoc-Tests (Turkey-Kramer-Test) durchgeführt, welche einen Unterschied in der Veränderung der FA zwischen der anodalen Gruppe und der Placebogruppe zeigten ($p = 0,049$). Die Placebogruppe zeigte eine stärkere Veränderung der FA und unterschied sich um 0,84 Prozentpunkten (95%-KI [0,002; 1,684]) von der anodalen Gruppe. Im Vergleich zwischen der kathodalen und Placebogruppe ergab sich eine Mittelwertsdifferenz von 1,34 Prozentpunkten (95%-KI [0,498; 2,198]) mit einem p-Wert von $p = 0,001$ (**Abbildung 26 a – siehe folgende Seite**).

Abbildung 26 b zeigt den Vergleich der Messwerte von Baseline zu Follow-up innerhalb der Stimulationsgruppen (Within-Subject-Design). Hier zeigte sich eine signifikante Veränderung der FA in der Placebogruppe ($t(6) = -3,477$; $p = 0,013$). Für die beiden Verum-Stimulationsgruppen konnten in der Messwiederholungsanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Baseline- und Follow-up-Messung gefunden werden (Anodal: $t(14) = -0,471$; $p = 0,645$; Kathodal: $t(13) = 2,100$; $p = 0,056$). Somit lässt sich zeigen, dass es in der Placebogruppe zu einer stärkeren Veränderung der FA (Zunahme) im Bereich des linken sagittalen Stratum (STL) gekommen ist als in den Verum-Stimulationsgruppen.

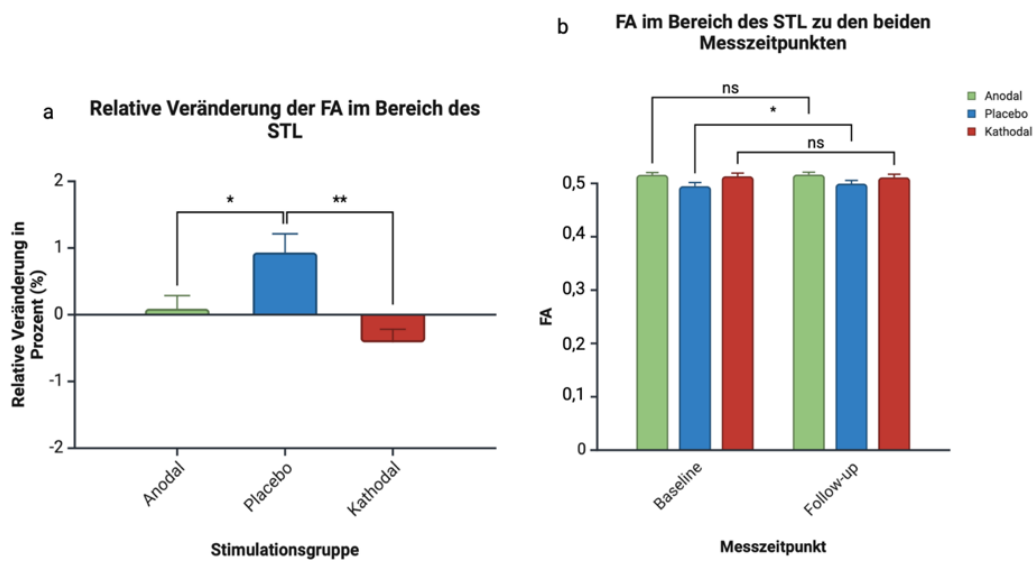


Abbildung 26 - Relative Veränderung von FA von Baseline zu Follow-up im Bereich des STL (a) Messwerte von FA im Bereich des STL zu den beiden Messzeitpunkten innerhalb der Stimulationsgruppen (b)

Angabe der relativen Veränderung in Prozent; Probandenzahl in der anodalen Gruppe n=15; kathodale Gruppe n=14 und Placebogruppe n=7; Punkte zeigen den Mittelwert innerhalb der jeweiligen Gruppe, Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes (SEM) an. *p<0,05; **p<0,005; ns = nicht signifikant; FA = Fraktionelle Anisotropie; STL = linkes sagittale Stratum

b) Ergebnisse der Analyse im Bereich des linken Cingulums und Hippocampus (CHL)

Die Untersuchung auf Gruppenunterschiede in der relativen Veränderung der FA im Bereich des linken Cingulums mit Hippocampus ergab ein statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Gruppen im Sinne eines Trends mit $p_{\text{adj}} = 0,069$ mit $F(2,33) = 4,768$. Im Post-Hoc-Test war der Vergleich zwischen der anodalen Gruppe und der Placebogruppe und zwischen der Placebogruppe und der kathodalen Stimulationsgruppe signifikant (siehe **Abbildung 27 a**). Die Placebogruppe wies im Mittel für die Veränderung im Bereich des linken Cingulums und der Hippocampusformation 1,48 Prozentpunkte mehr als die anodale Gruppe auf (95%-KI [0,025; 2,932]), $p = 0,046$). Die kathodale Gruppe hatte einen um 1,81 Prozentpunkte niedrigeren relativen Zuwachs in der FA als die Placebogruppe ((95%-KI [-3,282; -0,343]); $p = 0,013$). Die **Abbildung 27 b** zeigt das Ergebnis der Messwiederholungsanalysen innerhalb der Gruppen. Hier konnte für keine der Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen der Baseline- und Follow-up-Messung detektiert werden (Anodal: $t(14) = 0,301$; $p = 0,768$; Kathodal: $t(13) = 1,416$; $p = 0,180$; Placebo: $t(6) = -2,402$; $p = 0,053$).

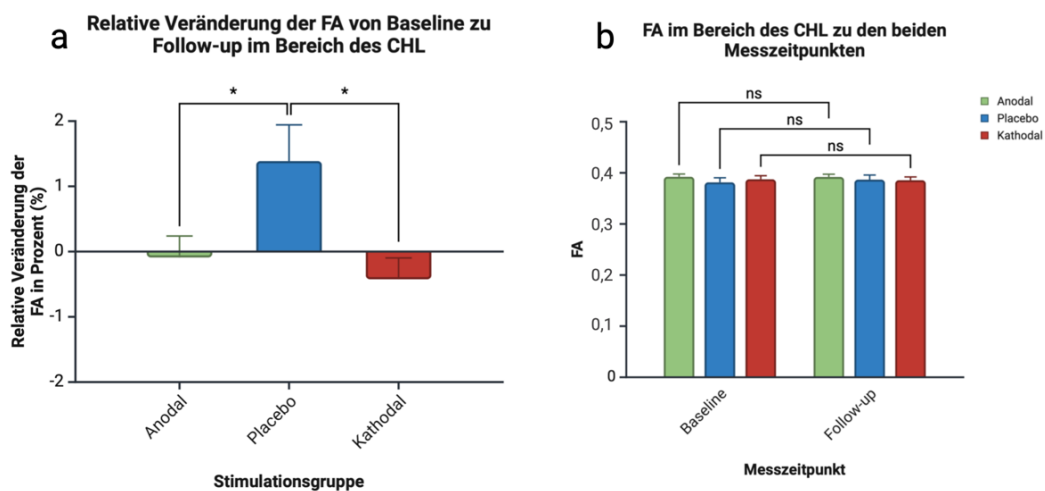


Abbildung 27 - Relative Veränderung von FA von Baseline zu Follow-up im Bereich des CHL(a) und Messwerte von FA im Bereich des CHL zu den beiden Messzeitpunkten innerhalb der Stimulationsgruppen (b)

Angabe der relativen Veränderung der FA in Prozent; Probandenzahl in der anodalen Gruppe $n=15$; kathodale Gruppe $n=14$ und Placebogruppe $n=7$; Balken zeigen den Mittelwert innerhalb der jeweiligen Gruppe, Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes (SEM) an. * $p < 0,1$; ns = nicht signifikant; FA = Fraktionelle Anisotropie; CHL = linke Cingulum/Hippocampus-Region

3.3.1.1 *Ergebnisse der Analyse der Unterschiede in FA von Baseline zu Follow-up innerhalb der Stimulationsgruppen*

Analog zur Auswertung der kognitiven Messdaten in Abschnitt 3.2.1 erfolgte auch eine Analyse der DTI-Daten im Sinne eines Within-Subject-Designs mittels Messwiederholungstestungen. Hier zeigten sowohl die anodale als auch kathodale Stimulationsgruppe signifikante Veränderungen der FA im Bereich der **rechten, oberen Kleinhirnstiele (SCPR)** (Anodal: $t(14) = 3,034$; $p = 0,009$; Kathodal: $t(13) = 2,998$; $p = 0,010$). Eine statistisch signifikante Veränderung ließ sich innerhalb der Placebogruppe für diese Region nicht nachweisen ($t(6) = 0,748$; $p = 0,483$). **Abbildung 28** stellt diese Beobachtung grafisch dar.

Im Mittel zeigte die anodale Gruppe poststimulatorisch eine um 0,002 Punkte (FA ist eine dimensionslose Größe) niedrigere FA (95%-KI [0,002; 0,009]) als vor Stimulation.

Ähnliches ließ sich für die kathodale Gruppe beobachten; poststimulatorische Reduktion der FA von 0,002 (95%-KI [0,001; 0,009]). Dies bedeutet, dass beide Verum-Gruppen eine statistisch signifikante **Verminderung der FA** im Bereich der **oberen, rechten Kleinhirnstielen** zwischen Baseline und Follow-up gezeigt haben.

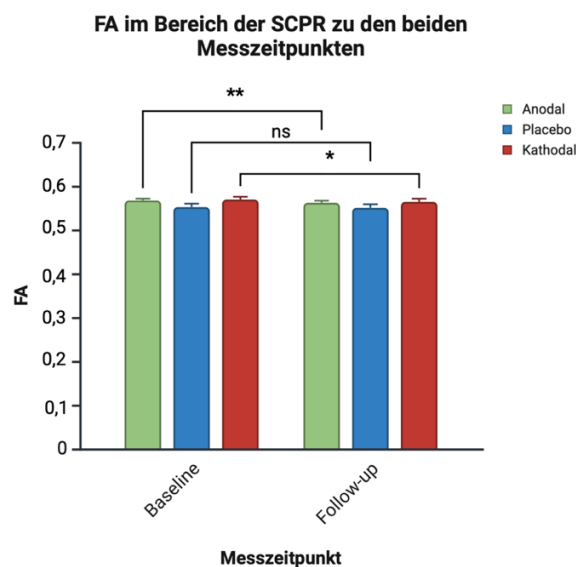


Abbildung 28 - Ergebnisse der Messung der FA im Bereich der rechten Kleinhirnstiele (SCPR) zum Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Messung in den drei Stimulationsgruppen

Die Balken zeigen den Mittelwert der FA, die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes (SEM) an. FA steht für die Fraktionelle Anisotropie; SCPR für „Superior Cerebellar Peduncle Rechts“. Probandenzahl in der anodalen Gruppe $n = 15$; in der kathodalen Gruppe $n = 14$; Placebogruppe $n = 7$; ** $p < 0,005$; * $p < 0,05$; ns = nicht signifikant

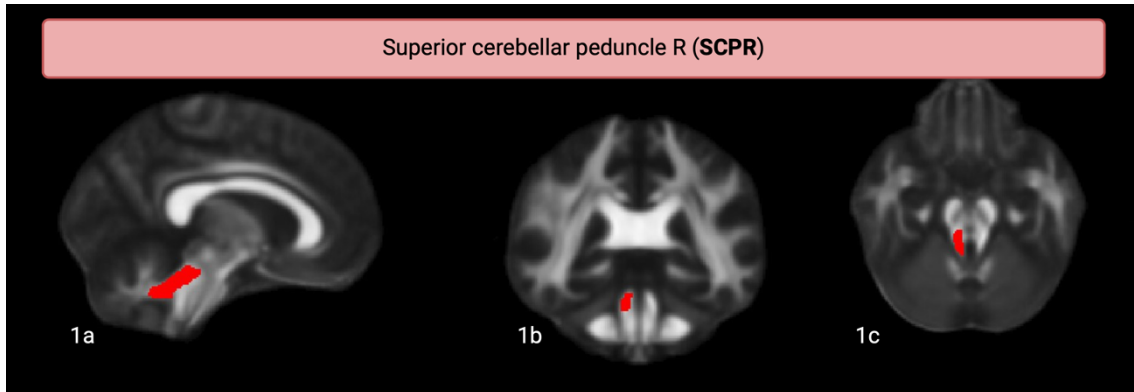


Abbildung 29 - Darstellung der Regionen der Superior Cerebellar Peduncle rechts/oberen rechten Kleinhirnstiele (SCPR)

Dargestellt sind die oberen Kleinhirnstiele rechts (SCPR) in rot, dies in sagittaler (1a), koronarer (1b) und axialer (1c) Darstellung. In dieser Region zeigte sich für beide Verum-net-tDCS-Gruppen (anodal und kathodal) eine statistisch signifikante Reduktion der FA zwischen Baseline- und Follow-up-Messung ($p < 0,05$).

3.3.2 Ergebnisse der Messung Mittlerer Diffusivität (MD)

Die Tabelle im Anhang (**Tabelle 10**) zeigt die Messergebnisse der MD in allen untersuchten ROIs. Zudem werden die Unterschiede „ Δ_{MD_ROI} “ zwischen den beiden Messzeitpunkten und die relative Veränderung von Baseline zu Follow-up in Prozent – analog zur Auswertung der DTI-Parameter für FA – dargestellt.

Nach Analyse der Messergebnisse der MD und deren absoluter (Δ_{MD_ROI}) und relativer (*Fold Change in %*) Entwicklung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulationsgruppen festgestellt werden, Trends mit $p_{adj} < 0,1$ waren ebenso nicht feststellbar.

3.4 Ergebnisse der Regressionsanalyse von MD/FA (Indikatoren der Integrität weißer Substanz) und CANTAB-Testperformance-Scores

Die folgenden Tabellen (**Tabelle 6** und **Tabelle 7**) zeigen die Ergebnisse der Regressionsanalyse der DTI-Parameter ($FA_{\text{Baseline_global}}$ und $MD_{\text{Baseline_global}}$) mit Parametern der kognitiven Testperformance ($\Delta_{\text{CANTAB_TEST}}$). Hierbei wurde die Rolle von kortikaler Integrität (Baseline-Messwerte von MD/FA) als Prädiktor für kognitive Testperformance und somit als Prädiktor für die Wirkung von tDCS-Protokollen (anodal, kathodal, Placebogruppe) auf Kognition untersucht. Die Analysen basieren auf globalen Messwerten für MD/FA (Mittelwert über alle 48 ROIs) und wurden für jede Stimulationsgruppe einzeln durchgeführt, da eine Beeinflussung der kognitiven Testperformance ($\Delta_{\text{CANTAB_TEST}}$) durch tDCS nicht auszuschließen ist und die Prädiktorfunktion der weißen Substanz für jedes Stimulationsprotokoll einzeln betrachtet werden sollte (zur Methodik, siehe Abschnitt 2.5.4).

Die **Tabellen 6** und **7** zeigen, dass eine der Regressionsanalysen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen globaler Integrität der weißen Substanz und Testwertveränderungen/-performance ergibt, welcher auch nach Korrektur für Mehrfachvergleiche besteht. Dieses signifikante Ergebnis zeigte sich für den Zusammenhang der Veränderung der Reaktionszeit in der *Rapid Visual Information Processing*-Testung innerhalb der kathodalen Gruppe und wird im folgenden **Kapitel 3.4.1** dargestellt.

Tabelle 6 - Ergebnisse der Regressionsanalyse von $FA_{Baseline_global}$ und $\Delta CANTAB_TEST$

	$\Delta CANTAB_TEST$ in Test	Anodale Stimulationsgruppe			Kathodale Stimulationsgruppe			Placebostimulationsgruppe		
		p-Wert	p _{adj.} (Bonferroni-Holm)	R ^{2*}	p-Wert	p _{adj.} (Bonferroni-Holm)	R ^{2*}	p-Wert	p _{adj.} (Bonferroni-Holm)	R ^{2*}
FA Baseline_global	DMSPC0 - Z	0,280	>0,999	0,526	0,059	0,8944	0,537	0,667	>0,999	0,863
	DMSPC4 - Z	0,678	>0,999	0,104	0,103	>0,999	0,547	0,371	>0,999	0,755
	DMSPC12 - Z	0,706	>0,999	0,412	0,691	>0,999	0,368	0,424	>0,999	0,917
	DMSPCAD - Z	0,969	>0,999	0,231	0,087	>0,999	0,414	0,620	>0,999	0,758
	DMSPCS - Z	0,125	>0,999	0,284	0,934	>0,999	0,042	0,850	>0,999	0,511
	PALFAMS28 - Z	0,018	0,270	0,677	0,888	>0,999	0,402	0,456	>0,999	0,794
	PALTEA28 - Z	0,006	0,096	0,705	0,564	>0,999	0,702	0,901	>0,999	0,750
	RMPCD	0,318	>0,999	0,088	0,538	>0,999	0,275	0,422	>0,999	0,640
	RMPCI	0,461	>0,999	0,439	0,277	>0,999	0,659	0,640	>0,999	0,344
	RTIFMDMT	0,024	0,336	0,413	0,454	>0,999	0,089	0,380	>0,999	0,584
	RTIFMDRT	0,042	0,546	0,508	0,985	>0,999	0,584	0,764	>0,999	0,407
	RVPA - Z	0,125	>0,999	0,340	0,876	>0,999	0,090	0,023	0,368	0,957
	RVPPFA - Z	0,259	>0,999	0,136	0,549	>0,999	0,344	0,991	>0,999	0,780
	RVPMDL	0,593	>0,999	0,022	0,002	0,032	0,602	0,349	>0,999	0,175
	SWMBE468 - Z	0,983	>0,999	0,050	0,035	0,560	0,714	0,035	0,525	0,978
	SWMS - Z	0,332	>0,999	0,184	0,198	>0,999	0,475	0,949	>0,999	0,659

Erläuterungen auf der nächsten Seite!

*R² (= Bestimmtheitsmaß adjustiert für Alter, BMI und Zeitintervall zwischen den Messzeitpunkten)

Die dargestellte Tabelle zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalysen der mittleren Fraktionellen Anisotropie ($FA_{\text{Baseline_global}}$) mit den Veränderungen der kognitiven Testperformance ($\Delta_{\text{CANTAB_TEST}} = \text{CANTAB_TEST}_{\text{Follow-up}} - \text{CANTAB_TEST}_{\text{Baseline}}$). Dargestellt sind der p-Wert für $FA_{\text{Baseline_global}}$ im Regressionsmodell. Dieser ist für das Alter, BMI und Zeitintervall zwischen den Messzeitpunkten adjustiert.

Abkürzungen: DMSPC0 - DMS Percent Correct 0 seconds delay; DMSPC4 - DMS Percent Correct 4 seconds delay; DMSPC12 - DMS Percent Correct 12 seconds delay; DMSPCAD - DMS Percent Correct all delay; DMSPCS - DMS Percent Correct simultaneous; PALFAMS28 - PAL First Attempt Memory Score; PALTEA - PAL Total Errors Adjusted; PRMPCD - PRM Percent Correct Delayed; RMPPCI - PRM Percent Correct Immediate; RTIFMDMT - RTI Median Five Choice Movement Time; RTIFMDRT - RTI Median Five Choice Reaction Time; RVPA - Rapid Visual Information Processing A; RVPFA - RVP Probability of False Alarm; RVPMDL - RVP Median Response Latency; SWMBE468 - SWM Between Errors; SWMS - SWM Strategy; R^{2*} -Bestimmtheitsmaß

Tabelle 7 - Ergebnisse der Regressionsanalyse von $MD_{Baseline_global}$ und $\Delta CANTAB_TEST$

	$\Delta CANTAB_TEST$ in Test	Anodale Stimulationsgruppe			Kathodale Stimulationsgruppe			Placebostimulationsgruppe		
		p-Wert	p _{adj.} (Bonferroni-Holm)	R ^{2*}	p-Wert	p _{adj.} (Bonferroni-Holm)	R ^{2*}	p-Wert	p _{adj.} (Bonferroni-Holm)	R ^{2*}
MD Baseline_global	DMSPC0 - Z	0,635	>0,999	0,004	0,134	>0,999	0,184	0,388	>0,999	0,091
	DMSPC4 - Z	0,869	>0,999	0,093	0,054	0,810	0,048	0,643	>0,999	0,043
	DMSPC12 - Z	0,143	>0,999	0,004	0,679	>0,999	0,005	0,506	>0,999	0,080
	DMSPCAD - Z	0,667	>0,999	0,014	0,144	>0,999	0,098	0,891	>0,999	0,003
	DMSPCS - Z	0,053	0,848	0,473	0,833	>0,999	0,041	0,928	>0,999	0,051
	PALFAMS28 - Z		>0,999			>0,999			>0,999	
	PALTEA28 - Z	0,927		0,024	0,503		0,366	0,699		0,213
		0,825	>0,999	0,011	0,470	>0,999	0,003	0,701	>0,999	0,478
	RMPCD	0,678	>0,999	0,037	0,861	>0,999	0,005	0,560	>0,999	0,203
	RMPCI	0,979	>0,999	0,003	0,252	>0,999	0,002	0,302	>0,999	0,028
	RTIFMDMT	0,461	>0,999	0,002	0,715	>0,999	0,048	0,733	>0,999	0,118
	RTIFMDRT	0,682	>0,999	0,021	0,577	>0,999	0,002	0,619	>0,999	0,013
	RVPA - Z	0,271	>0,999	0,335	0,932	>0,999	0,002	0,043	0,645	0,091
	RVPPFA - Z	0,136	>0,999	0,079	0,887	>0,999	0,047	0,791	>0,999	0,051
	RVPMDL	0,227	>0,999	0,188	0,040	0,640	0,364	0,879	>0,999	0,035
	SWMBE468 - Z									
		0,443	>0,999	0,049	0,332	>0,999	0,004	0,010	0,160	<0,001
SWMS - Z	0,146	>0,999	0,267	0,428	>0,999	0,002	0,561	>0,999	0,553	

Erläuterungen auf der nächsten Seite!

*R² (= Bestimmtheitsmaß adjustiert für Alter, BMI und Zeitintervall zwischen den Messzeitpunkten)

Die dargestellte Tabelle zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalysen der mittleren Diffusivität ($MD_{\text{Baseline_global}}$) mit den Veränderungen der kognitiven Testperformance ($\Delta_{\text{CANTAB_TEST}} = \text{CANTAB_TEST}_{\text{Follow-up}} - \text{CANTAB_TEST}_{\text{Baseline}}$). Dargestellt sind der p-Wert für $MD_{\text{Baseline_global}}$ im Regressionsmodell, sowie das Bestimmtheitsmaß (R^{2*}). Dieser ist für das Alter, BMI und Zeitintervall zwischen den Messzeitpunkten adjustiert.

Abkürzungen: DMSPC0 - DMS Percent Correct 0 seconds delay; DMSPC4 - DMS Percent Correct 4 seconds delay; DMSPC12 - DMS Percent Correct 12 seconds delay; DMSPCAD - DMS Percent Correct all delay; DMSPCS - DMS Percent Correct simultaneous; PALFAMS28 - PAL First Attempt Memory Score; PALTEA - PAL Total Errors Adjusted; PRMPCD - PRM Percent Correct Delayed; RMPPCI - PRM Percent Correct Immediate; RTIFMDMT - RTI Median Five Choice Movement Time; RTIFMDRT - RTI Median Five Choice Reaction Time; RVPA - Rapid Visual Information Processing A; RVPFA - RVP Probability of False Alarm; RVPMDL - RVP Median Response Latency; SWMBE468 - SWM Between Errors; SWMS - SWM Strategy; R^{2*} - Bestimmtheitsmaß adjustiert

3.4.1 *Bedeutung der mittleren globalen Fraktionellen Anisotropie für tDCS-assozierte Veränderungen der kognitiven Testperformance*

Wie in der **Tabelle 6** ersichtlich, zeigte sich die Korrelation von RVPMDL mit der globalen FA in der kathodalen Stimulationsgruppe unter auch nach Bonferroni-Holm-Adjustierung als statistisch signifikant ($p_{\text{adj.}} = 0,032$). Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der globalen FA zum Zeitpunkt der Baselinemessung und der Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit im **Rapid Visual Information Processing (RVP)-Test**. Dieser Test prüft Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit sowie Reaktionsgeschwindigkeit (RVPMDL).

Es lässt sich auf Basis dieser Analyse zeigen, dass in der kathodalen Stimulationsgruppe eine niedrigere FA zum Zeitpunkt der Baseline-Messung mit einer stärkeren Verbesserung der Reaktionszeit einherging ($p = 0,002$; $p_{\text{adj.}} = 0,032$; $r_{\text{pearson (adj)}} = 0,776$). Dieser Zusammenhang wurde für die anodale und Placebogruppe nicht gefunden (**Tabelle 6**; $p_{\text{adj.}} > 0,05$). **Abbildung 30** visualisiert die Korrelation innerhalb der kathodalen Gruppen zwischen der globalen FA zum Baseline-Zeitpunkt und den Veränderungen in der Reaktionsgeschwindigkeit in der RVP-Testung ($=\Delta\text{RVPMDL}$).

**Korrelation der mittleren globalen FA und der
Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit in
RVPMDL in der kathodalen
Stimulationsgruppe**

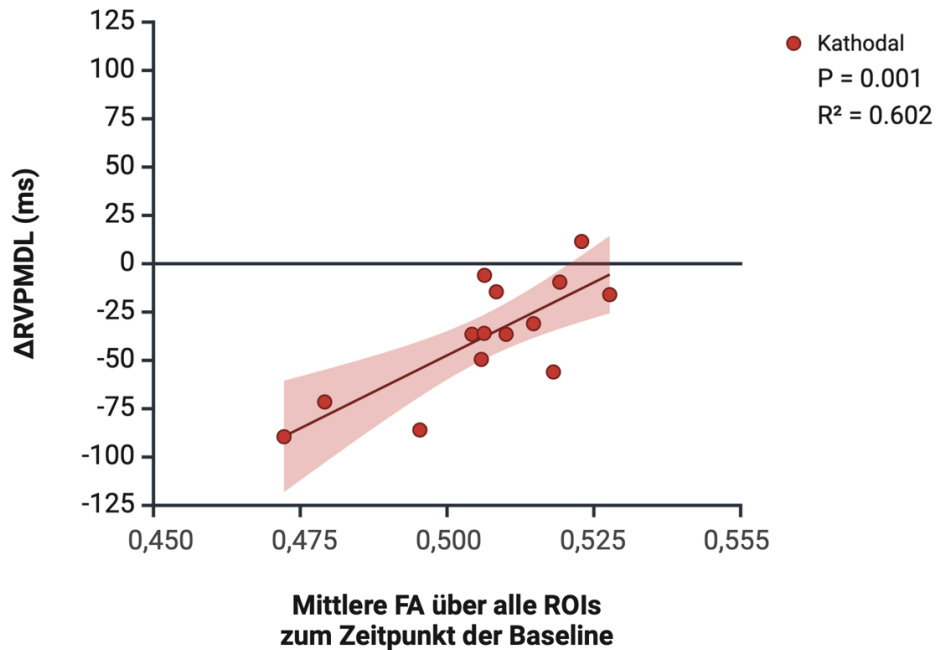


Abbildung 30 - Korrelation der mittleren globalen fraktionellen Anisotropie und der Veränderung der medianen Reaktionszeit im Rapid Visual Processing Test von Baseline zu Follow-up in der kathodalen Stimulationsgruppe ohne Einbezug der Kofaktoren

Die Abbildung 30 zeigt die Korrelation der Veränderung der Reaktionszeit im Rapid Visual Processing Test (= Δ RVPMDL) und der mittleren FA zum Zeitpunkt der Baseline-Messung in der kathodalen Gruppe. Angabe der Δ RVPMDL in Millisekunden (ms); FA (=Fraktionelle Anisotropie) mit Werten zwischen 0 und 1. Zur besseren Verdeutlichung der Korrelation beginnt die x-Achse jedoch nicht bei 0. P = p-Wert; R² = Bestimmtheitsmaß R²

3.5 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

3.5.1 Effekte von tDCS auf Kognitive Testperformance

Für den Vergleich der Entwicklungen der kognitiven Testperformance zwischen den Stimulationsgruppen galt, dass sich die Verum-Stimulationsgruppen in der *Delayed Matching to Sample* Testung zur Placebogruppe unterschieden. Vor allem die kathodale Gruppe wies höhere z-Score-Entwicklung als die Placebogruppe auf. In anderen CANTAB-Testungen zeigte sich im Vergleich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Bei Analyse der Veränderungen innerhalb der Stimulationsgruppen konnte gezeigt werden, dass die Probanden der **anodalen Stimulationsgruppe** im Mittel einen signifikant höheren Testscore in der Testung *Paired Associates Learning* und *Rapid Visual Information Processing* nach Stimulation aufwiesen als in der Baseline-Messung. Dies lässt darauf schließen, dass die Probanden der anodalen Stimulationsgruppe poststimulatorisch eine signifikant niedrigere Fehlerrate in der visuellen Gedächtnis-Testung zeigten. Zudem waren die Probanden zum Zeitpunkt der Follow-up-Messung signifikant sensitiver in der Erkennung der dreistelligen Zahlenfolge in der *Rapid Visual Information Processing*-Aufgabe als vor der Stimulation.

Zusammenfassend zeigt die anodale Gruppe somit nach der Stimulation Verbesserungen in den kognitiven Domänen des visuellen (Arbeits-)Gedächtnisses, der räumlichen Merkfähigkeit und im Bereich der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit.

Innerhalb der **kathodalen Gruppe** ließ sich eine signifikante Veränderung der Testleistungen in den Testungen *Rapid Visual Information Processing*, *Spatial Working Memory*, und *Reaction Time* von Baseline zu Follow-up beobachten. Die Probanden der kathodalen Gruppe zeigten nach Stimulation eine Verbesserung in der Aufmerksamkeit durch eine bessere Erkennung der dreistelligen Zahlenfolge in der *Rapid Visual Information Processing*-Aufgabe. Zusätzlich detektierten die Teilnehmer poststimulatorisch die Zahlenfolge schneller. Des Weiteren zeigten die Teilnehmer der kathodalen Gruppe nach der Stimulation ein strategischeres Vorgehen in der *Spatial Working Memory*-Testung als zum Zeitpunkt der Baseline-Messung.

Bezüglich der Reaktionszeiten in der *Reaction Time*-Aufgabe lassen sich zwei signifikante Ergebnisse feststellen. Die Probanden der kathodalen Gruppe waren poststimulatorisch signifikant schneller darin, das aufleuchtende Feld zu berühren, was eine Verbesserung der Reaktionszeit suggeriert. Auf der anderen Seite war die mittlere Zeit, um den zuvor betätigten Druckknopf loszulassen, im Follow-up länger als bei der Baseline-Messung.

In der Zusammenschau kann man somit innerhalb der kathodalen Gruppe poststimulatorische Verbesserungen in den Domänen der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit beobachten. Zudem konnten Verbesserungen in Teilbereichen der Reaktionsgeschwindigkeit und Psychomotorik gezeigt werden.

Zu erwähnen gilt, dass die geschilderten Veränderungen in der kathodalen und anodalen Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe keine statistische Signifikanz zeigten.

Innerhalb der **Placebogruppe** konnte gezeigt werden, dass es in den Testungen *Delayed Matching to Sample* und *Paired Associates Learning* zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen der Baseline- und Follow-up-Messung gekommen ist. Aufgrund der Ergebnisse in der DMS-Testung kann man von einer stattgehabten Verschlechterung in der Domäne des visuellen Arbeitsgedächtnisses sprechen. Für die Merkfähigkeitsprüfung *Pattern Associates Learning* zeigten die Probanden der Placebogruppe eine Verbesserung, bei niedrigem Ausgangsniveau, gezeigt durch die negativen Testwerte in der Baseline-Messung.

3.5.2 *Effekte von tDCS auf die Integrität der weißen Substanz*

In der Untersuchung auf Unterschiede in der Entwicklung der mittleren Diffusivität zwischen den Stimulationsgruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p_{\text{adj}} < 0,05$) beobachtet werden. Für die fraktionelle Anisotropie ergab sich ein ähnliches Bild. Jedoch konnte im Bereich des linken Stratum inklusive des Fasciculus longitudinalis inferior (STL) und im Bereich des linken Cingulums mit Hippocampus (CHL) ein Trend ($p_{\text{adj.}} < 0,1$) beobachtet werden. Die Stimulationsgruppen (anodal und kathodal) wiesen eine geringere Veränderung in der FA als die Placebostimulationsgruppe auf, und Vergleiche innerhalb der Gruppen ergaben für die anodale und kathodale Gruppe in den genannten Regionen keine Veränderungen der FA zwischen Baseline und Follow-up. Bei Betrachtung der Veränderungen innerhalb der einzelnen Gruppen fiel auf, dass es zu einer statistisch signifikanten poststimulatorischen Verminderung der FA zwischen Baseline und Follow-up im Bereich des oberen rechten Kleinhirnstiels (SCPR) in der kathodalen und anodalen Gruppe gekommen war, wobei der Betrag der Veränderung sehr gering ausfiel. Veränderungen in dieser Region konnten für die Placebogruppe statistisch nicht nachgewiesen werden.

3.5.3 *Prädiktorfunktion der Marker der Integrität weißer Substanz (FA und MD) für tDCS-assoziierte Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit*

Die Ergebnisse dieser Analysen zeigten in der kathodalen Gruppe eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Ausgangswert der globalen fraktionellen Anisotropie und den Veränderungen der Reaktionsgeschwindigkeit in der *Rapid Visual Information Processing*-Aufgabe. Hierbei war eine **niedrige globale fraktionelle Anisotropie zum Ausgangszeitpunkt** mit einer **größeren Verbesserung** der Reaktionszeit verbunden.

Eine weitere Analyse ergab zudem, eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausgangsmesswert der Reaktionszeit (RVPMDL zum Baseline-Zeitpunkt) und der Veränderung der Reaktionszeit in der kathodalen Gruppe ($F(1,12) = 11,35$; $p = 0,006$).

Eine längere Reaktionszeit zum Ausgangszeitpunkt war mit einer stärkeren Verkürzung der Reaktionszeit bei Follow-up verbunden ($t_{\text{RVPMDL}(\text{BASELINE})-\text{ARVPMDL}} = -0,697$).

Darüber hinaus gilt, dass die globale FA zum Ausgangszeitpunkt mit der Reaktionszeit korrelierte ($F(1,12) = 23,07$; $p < 0,001$). Eine höhere FA war hierbei mit niedrigeren Reaktionszeiten verbunden ($r_{FA_Baseline_global-RVPMDL(Baseline)} = -0,925$).

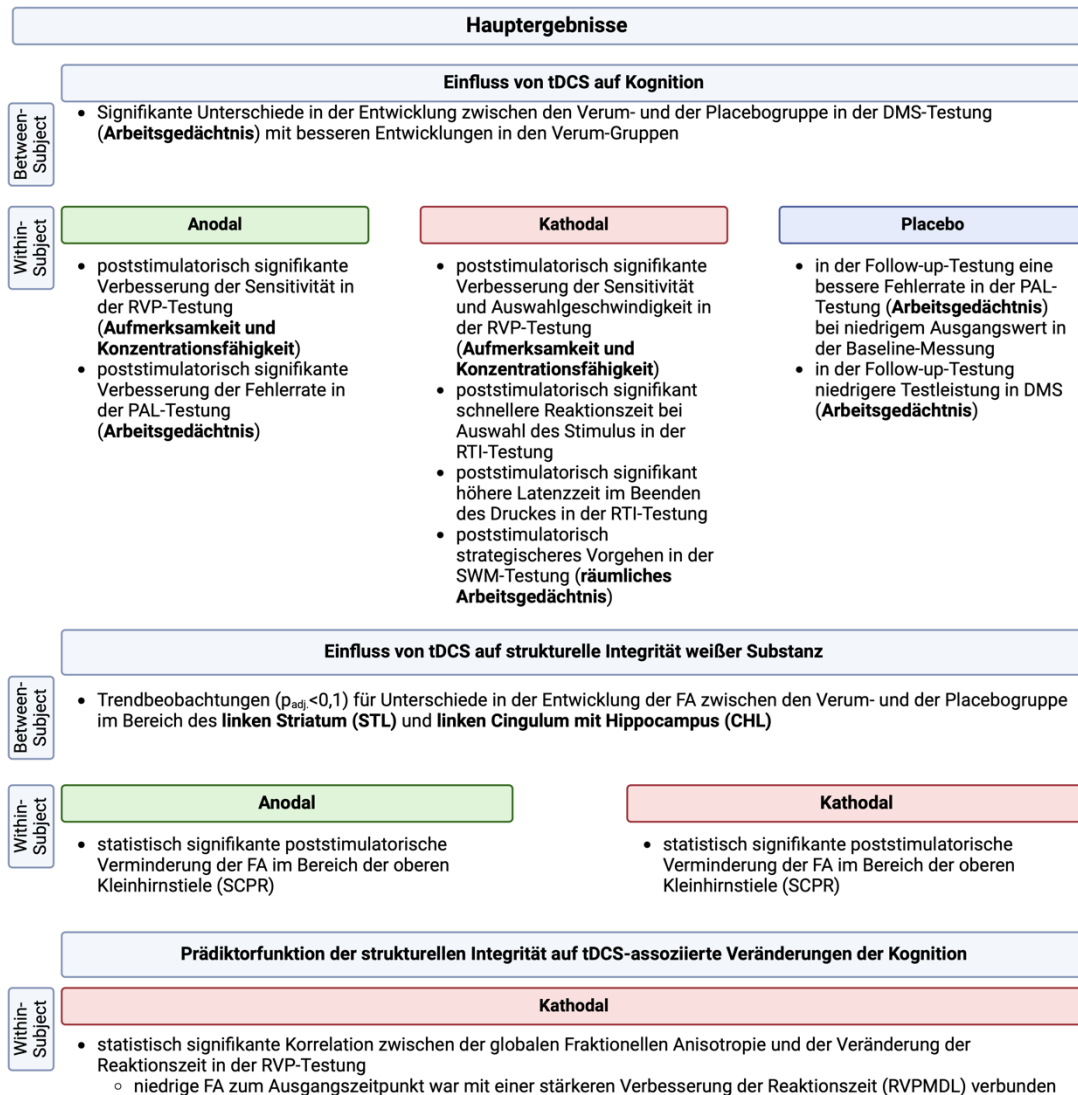


Abbildung 31 - Synopsis der Hauptergebnisse

4 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, den Effekt von netzwerkbasierter transkranieller Gleichstromstimulation des Hypothalamus Netzwerkes auf kognitive Leistungsfähigkeit und strukturelle Integrität weißer Substanz bei Probanden mit Übergewicht zu untersuchen. Die vorliegende Dissertation berücksichtigt 36 in die Studie eingeschlossene Probandendatensätze. Zum Zeitpunkt der Auswertung und der Erstellung dieser Arbeit war die Studie noch nicht vollständig abgeschlossen.

4.1 Veränderung kognitive Testperformance nach netzwerkbasierter tDCS

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass nach dreitägiger netzwerkbasierter tDCS ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung kognitiver Leistungsfähigkeit, zwischen der Placebo- und den Verum-Stimulationsgruppen in einem CANTAB-Testparameter existierte. Dies betraf die Domäne des visuellen Arbeitsgedächtnisses.

Dies stimmt in Teilen mit aktueller Literatur überein, ist jedoch insofern überraschend, da es sowohl bei Verwendung des anodalen als auch kathodalen Stimulationsprotokolles zu signifikanten Verbesserungen gegenüber Placebostimulation gekommen ist.

Ruf et al. [126] konnten in ihrer Studie mit 81 Probanden einen signifikanten Unterschied in der Entwicklung des Arbeitsgedächtnisses zwischen anodaler und Placebostimulation feststellen. Genauer wiesen die Autoren nach, dass wiederholte tDCS zu einer signifikant stärkeren Verbesserung der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses führt als eine Placebostimulation [126]. Des Weiteren zeigt eine aktuelle Metaanalyse [88], dass die Gedächtnisleistung durch eine aktive tDC-Stimulation verbessert werden kann. Weitere Studien [93, 127] und Metaanalysen [89, 128] konnten diese Ergebnisse hingegen nicht replizieren, so stellten Hausman et al. [93] in einer großen randomisierten-kontrollierten Studie mit 379 Teilnehmern keine signifikanten Unterschiede zwischen anodaler und Placebostimulation fest. Diese Studie untersuchte allerdings gesunde ältere Probanden [93]. Die vorliegende Doktorarbeit bezieht sich auf Probanden mit Übergewicht und Adipositas. Dabei ist bekannt, dass Übergewicht mit einer verminderten exekutiven Leistungsfähigkeit einhergeht, die auch das Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis betrifft [39]. Zudem demonstrierten Voigt et al. [116], dass ein erhöhter BMI mit Veränderungen im

Hypothalamus Netzwerk einhergeht, assoziiert mit einer verminderten Aktivität des DLPFC [116]. Daher ist es möglich, dass die Netzwerkstimulation zu Veränderungen der Aktivität des DLPFC geführt haben könnte und dies mit den beobachteten kognitiven Veränderungen einherging. Vor allem das kathodale net-tDCS Protokoll in dieser Studie stimuliert die Verbindungen zwischen Hypothalamus und DLPFC, wie auch Esther-Nacke et al. [73] demonstrieren. Die Verteilung des E-Feldes bei der aktiven kathodalen Stimulation verdeutlicht diesen Umstand. Tatsächlich gab es die signifikantesten Gruppenunterscheide in Bezug auf die kognitive Performance in der kathodalen Gruppe im Vergleich zur Placebostimulation, was vermutlich durch diesen Umstand bedingt sein dürfte.

Dennoch gilt es zu erwähnen, dass die Unterschiede in den Veränderungen der kognitiven Testung weitgehend auf den Veränderungen innerhalb der Placebogruppe basierten. Dies erschwert die Einordnung der Placebogruppe als Kontrollgruppe und lässt auch an einen bestehenden Placebo- bzw. Noceboeffekt, sowie eine mögliche Retestvariabilität der CANTAB-Testungen denken. Nachfolgende Studien sollten daher auf eine größere Probandenzahl achten, um die Varianz innerhalb der Kontrollgruppe zu vermindern und ihre Aussagekraft zu stärken.

Die Hypothese, dass es bei **anodaler Stimulation** poststimulatorisch zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit kommt, konnte bei Analyse im Sinne eines Within-Subject-Designs gezeigt werden. Verbesserungen waren in den Domänen des Arbeitsgedächtnisses (*Paired Associates Learning*) und der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit (*Rapid Visual Information Processing*) zu beobachten.

Ähnlich zu diesem Ergebnis konnten Hill et al. [88] in ihrer Metaanalyse eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses bei anodaler Stimulation zeigen. Die Stimulation erfolgte bei den meisten der betrachteten Studien über dem DLPFC. Einen positiven Effekt von tDCS konnten die Autoren in den Bereichen der Reaktionszeit und Fehlerwahrscheinlichkeit bei arbeitsgedächtnisbeanspruchenden Aufgaben zeigen [88]. Eine Verbesserung der Fehlerwahrscheinlichkeit (Parameter – RVPA) konnte in der hier

vorliegenden Arbeit in der anodalen Stimulationsgruppe auch beobachtet werden und steht somit im Einklang mit den Ergebnissen der angeführten Metaanalyse [88]. Bedeutsam ist zudem, dass die Erfassung von kognitiven Teilleistungsbereichen bei tDCS-Studien auf unterschiedlichste Weise erfolgt und kognitive Konstrukte variabel operationalisiert werden (siehe allein die betrachteten Studien in der Metaanalyse von Lee et al. [90]).

Dies erschwert die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen und macht metaanalytische Zusammenfassung herausfordernd. Eine Arbeit nutzt jedoch ebenfalls die CANTAB-Testung zur Kognitionserfassung im Rahmen von tDCS-Interventionen [129]. Bashir et al. [129] untersuchen den Effekt von anodaler tDCS des DLPFC auf die visuelle Gedächtnisleistung mittels der PRM-Testung [129]. Sie konnten zeigen, dass es vergleichend zur Placebostimulation während der aktiven tDCS zu einer verbesserten Leistungsfähigkeit in der PRM-Aufgabe und somit im Bereich des visuellen Gedächtnisses kam [129].

Dieses Ergebnis kann durch die Daten dieser Dissertation nicht direkt bestätigt werden, da sich kein signifikanter Unterschied für die PRM-Task innerhalb der anodalen Gruppe zwischen Baseline oder Follow-up-Messung und kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung der Testperformance zwischen der anodalen Gruppe und bei Placebostimulation feststellen ließ. Einschränkend gilt, dass Bashir et al. [129] eine Testung während der aktiven Stimulation (sprich *online* tDCS) durchgeführt haben.

Entgegen unserer Annahme zeigte nicht nur die anodale, sondern auch die kathodale Stimulationsgruppe eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Die beobachteten Verbesserungen in der *Rapid Visual Information Processing*-Testung deuten auf eine ähnliche Entwicklung wie in der anodalen Gruppe hin. Und der Vergleich mit der Placebogruppe in der Auswertung der *Delayed Matching to Sample*-Testung zeigt ein gleiches Verhältnis wie zwischen der Placebo- und anodalen Gruppe. Zudem weisen die beobachteten Veränderungen bei kathodaler Stimulation auf Verbesserungen des visuellen Arbeitsgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit hin. Insgesamt zeigten sich die meisten Verbesserungen bei Stimulation innerhalb der kathodalen Gruppe. Dies könnte auf eine Verstärkung der Konnektivitäten zwischen Hypothalamus und DLPFC hindeuten, die zu einer Verbesserung von kognitiver

Leistungsfähigkeit führt. Diese Hypothese erklärt zudem die Ähnlichkeit der Ergebnisse dieser Arbeit zu Metaanalysen, die die direkte Stimulation des DLPFC untersuchen. Das anodale net-tDCS-Protokoll stimuliert hingegen die Verbindungen des Hypothalamus mit dem ventromedialen Präfrontalkortex (PFC), dem inferioren Gyrus frontalis (IFG), dem Frontalpol, und der Region des posterioren Cingulums und Hippocampus. Weitere Arbeiten, die die funktionellen Verbindungen des Hypothalamus Netzwerkes während und nach net-tDCS untersuchen, sind jedoch nötig, um diese Hypothese zu prüfen.

Die ähnlichen Entwicklungen in der anodalen und kathodalen Gruppe stehen im Gegensatz zum klassischen Modell mit anodaler und kathodaler „Wirkungs-Dichotomie“, die sich in tDCS-Studien im Bereich der Motorik finden lässt [104].

Hinweise auf vergleichbare Wirkungen von anodaler und kathodaler tDCS bei kognitiven Prozessen liefern ebenso Schroeder et al. [99] und Tremblay et al. [91], die in ihren Analysen polaritätsunabhängig positive Effekte von tDCS auf das Impulsverhalten [99] und Arbeitsgedächtnis [91] zeigen konnten. Dass anodale und kathodale tDCS-Protokolle bei höheren Stromstärken ($\geq 2\text{mA}$), wie in dieser Arbeit erfolgt, gleiche Wirkungen zeigen, demonstrieren zudem Batsikadze et al. [54] und führen dies auf gleichartige Veränderungen im Kalziumstoffwechsel und in der LTP - Bildung bei kathodaler und anodaler tDCS zurück [54]. Ähnliche Beobachtungen bei anodaler und kathodaler Stimulation können zudem durch das netzwerkbasierte Verfahren bedingt sein, denn durch net-tDCS werden nicht spezifische, einzelne kortikale Areale, sondern ganze neuronale Netzwerke stimuliert. Ziel der Stimulation war, basierend auf Konnektivitätsdaten, das Hypothalamus Netzwerk, welches auch den PFC beinhaltet [73], sodass sowohl bei Anwendung des anodalen als auch kathodalen Protokolls Teile dieses Areal exzitatorisch stimuliert wurden könnte.

Ebenso wie in der hier vorliegenden Arbeit waren bei Hill et al. [88] Verbesserungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses bei Testung *nach* der Stimulation (sogenanntes *offline* tDCS-Design) beobachtbar [88]. Eine aktuelle Metaanalyse kommt zudem zu dem Resultat, dass aktive Stimulation zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses führt und die positiven Effekte der Stimulation unabhängig vom Stimulationszeitpunkt (vor oder während der Aufgabendurchführung) sind [40]. Dieser

zeitliche Aspekt konnte in dem hier durchgeführten Experiment aufgrund des Studiendesigns (offline tDCS) nicht untersucht werden, denn die Kognitionsmessungen fanden im Mittel 24 Stunden nach Stimulationsabschluss statt. Die Ergebnisse der Metaanalyse stehen hingegen auch in keinem Widerspruch zu dieser Arbeit [40].

Die 25 eingeschlossenen Studien bei Summers et al. [40] weisen jedoch eine große Heterogenität der Studiendesigns auf und keine der betrachteten Studien, die die Wirkung von tDCS auf das Arbeitsgedächtnis untersucht, beinhaltet ein kathodales Stimulationsprotokoll [40]. Dies schränkt die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit in diesem Aspekt ein und zeigt gleichzeitig eine Stärke der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen aufgrund des kathodalen Stimulationsprotokolls auf.

Andere Arbeiten zeigen gegensätzliche Ergebnisse zu Hill et al. [88] und Summers et al. [40] und können bei metaanalytischer und systematischer Betrachtung keinen signifikanten Effekt von tDCS auf die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses nachweisen [91, 128]. Horvath et al. [128] untersuchten jedoch primär die Wirkungen von einmaliger tDCS auf kognitive Leistungsfähigkeit, was im Gegensatz zur dreimaligen Stimulation in den Untersuchungen dieser Dissertation steht und einen Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ergebnisse liefern kann. So ist bekannt, dass die Häufigkeit der Stimulation die Ergebnisse von tDCS beeinflusst [54, 61]. Bei wiederholter Stimulation kommt zudem das Stimulationsintervall (Dauer zwischen den tDCS-Applikationen) als weiterer variabler Faktor hinzu, so beobachteten Monte-Silva et al. [130] signifikante Unterschiede in der Ausprägung evozierter Potenziale nach tDCS bei variablen Stimulationshäufigkeiten, -zeiten und -intervallen mit stärkeren Effekten nach mehrmaliger Stimulation [130].

Zusätzlich zu den bisher diskutierten Aspekten zeigen die Daten dieser Dissertation eine Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit bei kathodaler net-tDCS. Nach Stimulation zeigte sich eine Verbesserung der Auswahlgeschwindigkeit bei gleichzeitiger Verlangsamung der Beendigung einer bestehenden Tätigkeit.

Verbesserungen der Reaktionsgeschwindigkeit konnten Horvath et al. [95] in ihrer Untersuchung zur Bedeutung von Stimulationsparametern auf tDCS-Wirkungen hingegen nicht nachweisen [95]. Im Einklang hierzu stehen die Ergebnisse der

Metaanalyse von Müller et al. [89]. Die Autoren konnten bei der Betrachtung von elf Studien keinen signifikanten Effekt auf die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses oder die Reaktionsgeschwindigkeit zeigen. Einschränkend gilt hier, dass lediglich die Effekte von anodaler HD-tDCS des DLPFC betrachtet wurden [89] und sich somit sowohl die Stimulationsmethode als auch das Stimulationsziel von dem hier durchgeführten Experiment unterscheiden. Weitere Subanalysen von Müller et al. [89] demonstrierten zudem, dass die Häufigkeit der tDCS-Anwendung einen Einfluss auf die Wirksamkeit besitzt. Bei mehrmaliger tDCS-Applikation konnten sie eine signifikante Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit zeigen [89], was den Ergebnissen dieser Dissertation entspricht, da hier ebenfalls eine mehrmalige (dreimalige) Stimulation erfolgte. Dies unterstreicht die Bedeutung der Stimulationshäufigkeit für Wirkungen von tDCS, wie bei beobachteten Monte-Silva et al. [130] beschrieben.

Weitere Daten über die Wirkung von tDCS auf Kognition lieferten Lee et al. [90] in ihrer Metaanalyse von 31 Studien. Die Autoren konnten bei der Applikation von *online* tDCS eine statistisch signifikante Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit bei kognitiven Testungen zeigen, jedoch diesen Zusammenhang bei der Testung nach Stimulation (*offline* tDCS) nicht mehr nachweisen [90]. Die gezeigten Beobachtungen innerhalb der kathodalen Gruppe nach Stimulation könnten damit in Einklang gebracht werden, wenn man die Gesamtentwicklung in der RTI-Aufgabe bewertet, hier fand sich sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der Reaktionsgeschwindigkeiten, die sich gegenseitig aufzuheben scheinen.

Werden die erhobenen Reaktionszeiten jedoch einzeln betrachtet und die poststimulatorischen Veränderungen der RTIFMDRT-Testung (Loslassen des Druckknopfes) als Inhibitionsaufgabe aufgefasst, so könnte die stattgehabte Verschlechterung für eine verringerte Reaktionsinhibition bei kathodaler Stimulation sprechen. Anzumerken ist auch, dass RTIFMDRT von Cambridge Cognition jedoch nicht als Surrogatparameter von Inhibition klassifiziert wird [131]. Weitere Untersuchungen könnten jedoch klären, ob sie für die Erfassung des Konstrukts „Inhibition“ geeignet wäre.

Dass netzwerkbasierte Stimulation des Hypothalamus Netzwerkes die Reaktionsinhibition beeinflussen kann, zeigten Ester-Nacke et al. [73] in einer Pilotstudie. Die Probanden wiesen bei anodaler vergleichend zur Placebostimulation eine verbesserte inhibitorische Kontrolle, jedoch keinen Unterschied zwischen kathodaler und Placebostimulation auf [73]. Die Wirkung von tDCS auf die Reaktionsinhibition konnten auch Friehs et al. [132] in einem Review aus 2021 nachweisen. Sie kritisierten jedoch auch die große methodische Variabilität der tDCS-Prozeduren in den untersuchten Studien [132] und unterstützen damit die Beobachtung, dass inkonsistente Studienergebnisse im Zusammenhang mit einer großen Heterogenität der Studiendesigns stehen könnten.

Zusammenfassend reihen sich die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit mit den vorhandenen Veränderungen im Innersubjektvergleich in die bestehende Studienlage [40, 88, 91] ein und geben Hinweise auf bestehende modulatorische Effekte von aktiver net-tDCS des Hypothalamus Netzwerkes auf kognitive Prozesse wie Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Reaktionszeit/-inhibition. Die Entwicklungen innerhalb der Verum-Gruppen stehen im Einklang mit Metaanalysen [88, 99], die die Wirkungen der Stimulation des DLPFC untersuchen. Eine mögliche Erklärung könnte eine Verstärkung der Aktivität des DLPFC durch die Stimulation der Hypothalamus Konnektivitäten bei aktiver Stimulation sein, die bei Probanden mit erhöhtem BMI sonst vermindert zu sein scheint [116, 133].

Andere Metaanalysen stehen jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Dissertation und zeigen keinen Effekt von tDCS-Anwendungen auf kognitive Prozesse [89, 90, 128]. Methodische Aspekte schränken jedoch die Vergleichbarkeit ein und bieten gleichzeitig einen Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ergebnisse der angeführten Studien [89].

So ist bekannt, dass Faktoren wie die Polarität der Stimulation [53], die Dauer [51] und Intensität der Stimulation [54] einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse von tDCS haben können.

Eine längere Stimulationsdauer und -intensität führt entgegen der grundsätzlichen Annahme nicht zu längeren und stärkeren Effekten von tDCS, sondern kann deren Einfluss auf kortikale Prozesse sogar umkehren [54, 134]. Etabliert gelten

Stimulationszeiten von 15 bis 30 Minuten mit einer Stromstärke von 1 bis 2 mA [40, 89, 90]. Die in den Experimenten dieser Dissertation gewählte Stimulationsdauer von 25 Minuten ist somit in diesem Aspekt mit vorliegenden Studien vergleichbar. Die maximale Stromstärke von 4 mA fällt hingegen höher aus als in den meisten bisher durchgeführten Anwendungen und könnte die ähnlichen Wirkungen von anodaler und kathodaler net-tDCS erklären [54]. Zudem unterscheidet sich das in der vorliegenden Arbeit gewählte Stimulationsziel und der netzwerkbasierte Stimulationsansatz zu den meisten Studien, die meist mittels Stimulation des DLPFC und Gyrus frontalis inferior (IFG) darauf abzielen die kognitive Leistungsfähigkeit zu modulieren [40, 88, 89, 91, 99, 129]. In diesem Kontext ist es bedeutsam, dass durch den netzwerkbasierten Ansatz Verbindungen zwischen Hypothalamus und präfrontalen Arealen je nach funktioneller Konnektivität inhibiert oder stimuliert werden können [73]. Ziel der anodalen Stimulation war es, die Verbindungen exzitatorisch zu stimulieren, die eine positive funktionelle Konnektivität mit dem Hypothalamus aufweisen, für die kathodale Stimulation galt Gegenzliches, sprich die Regionen mit positiver Korrelation inhibitorisch zu stimulieren bzw. Regionen mit negativer Korrelation exzitatorisch zu stimulieren (vgl. auch [73]).

Arbeiten, die den Effekt der netzwerkbasierten Stimulation des Hypothalamus Netzwerk auf Kognition untersuchen, existieren bis auf die angeführte Studie von Ester-Nacke et al. [73] zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Dissertation nicht, weshalb diese Arbeit hier wichtige erste Ergebnisse liefert.

Einfluss auf das Ergebnis von tDCS scheint zudem das Verhältnis von Stimulations- und Testzeitpunkt zu sein (offline oder online tDCS). So demonstrieren Lee et al. [90], dass positive Effekte von tDCS auf kognitive Leistungsfähigkeit nur während aktiver tDCS sind und Bashir et al. [129] betonen die Bedeutung der online tDCS, da ihrer Auffassung nach hierbei der Aspekt der sogenannten *state dependency* als kontrolliert gilt.

Synchronisierung von Training und Stimulation – Aspekt der *state dependency*

Als weiterer Einflussfaktor auf die Wirkungen von tDCS kommt hinzu, ob zur Stimulation zusätzlich ein Training erfolgt. Nach wiederholter anodaler tDCS-Stimulation des linken DLPFC konnten Ke et al. [135] postinterventionelle EEG-Veränderungen nachweisen, die sich noch drei Wochen nach der Stimulation zeigten. Dies bestätigt die Existenz anhaltender poststimulatorischer Wirkungen von tDCS [135]. Ke et al. [135] beobachteten diese Wirkungen jedoch nur, wenn zusätzlich zur Stimulation ein simultanes Gedächtnistraining durchgeführt wurde [135].

Diese Verknüpfung ist bedeutsam, da der Zustand des Gehirns zum Zeitpunkt der Stimulation (sog. *brain state*) die Wirkung von spezifischen tDCS-Protokollen maßgeblich mitbeeinflussen kann [64]. Dieses Konzept kann allgemein unter dem Begriff der *state dependency* zusammengefasst werden. Vereinfacht gesagt ist für die neuronale oder behaviorale Antwort (bspw. Kognitionsveränderung) nicht nur der eingesetzte externe Stimulus (bspw. das tDCS-Protokoll) entscheidend, sondern ebenso die Empfänglichkeit der Hirnregion, die moduliert werden soll [136]. Daher ist es möglich, dass eine Verbesserung eines kognitiven Leistungsbereichs durch tDCS nur dann stattfinden könnte, wenn dieser während der Stimulation in Form von kognitivem Training beansprucht wird.

Der *brain state* wird dabei durch den Grad und die Art der Aktivität auf molekularer, synaptischer, regionaler und globaler Ebene beschrieben und variiert in unterschiedlichem Ausmaß über längere Zeitperioden, bspw. während der Reifung des Gehirns (Pubertät, Wachstum) oder des normalen Alterungsprozesses, aber auch innerhalb kürzerer Phasen wie in unterschiedlichen Schlafstadien und während mentaler Arbeit [137].

Gestützt wird die Bedeutung des *brain states* durch eine 2022 veröffentlichte Arbeit von Ren et al. [138]. In dieser Arbeit konnten die Autoren zeigen, dass bei frontaler tDCS die induzierten Veränderungen mit dem prästimulatorischen Aktivitätszustand zusammenhängen [138]. Zudem konnte für diesen Ausgangszustand eine Prädiktorfunktion für stimulationsassoziierte Veränderungen gezeigt werden [138]. Hinweise für die Bedeutung des *brain states* bei externer Hirnstimulation lieferten zudem Rossini et al. [139]. Sie zeigten, dass bei transkranieller Magnetstimulation mit gleicher

Stimulationsintensität dann höhere motorisch evozierte Potenziale hervorgerufen werden konnten, wenn eine willkürliche Voraktivierung des Stimulationsziels (Muskel) erfolgte [139]. Der Aspekt der *state dependency* wird im Rahmen von tDCS-Studien noch häufig vernachlässigt [140]. Dennoch erlangt das Konzept der *state dependency* immer breitere Anerkennung und zugrundeliegende Mechanismen sind Gegenstand aktueller Forschung [137]. Die Experimente, die im Rahmen dieser Studie durchgeführt wurden, ermöglichten aufgrund des *offline tDCS-Designs* keine Kontrolle des *brain states* und somit keine Untersuchung dieses Einflussfaktors. Zukünftige Arbeiten sollten diesen Aspekt jedoch auf jeden Fall berücksichtigen, was beispielsweise durch online tDCS und funktioneller Bildgebung unmittelbar vor der Stimulation erfolgen kann.

4.2 Veränderung kortikaler Integrität nach netzwerkbasierter tDCS

Die Untersuchungen dieser Arbeit ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Veränderungen der Integrität der weißen Substanz bei dreimaliger transkraniellen Gleichstromstimulation des Hypothalamus-Netzwerks zwischen den Stimulationsgruppen. Weder die anodale noch die kathodale Stimulationsgruppe zeigte im Vergleich zur Placebogruppe statistisch signifikante Unterschiede in der Veränderung der fraktionellen Anisotropie oder mittleren Diffusivität.

Jedoch konnte für die Bereiche des linken Stratum (STL) und des linken Cingulum mit Hippokampusformation (CHL) ein Trend beobachtet werden ($p_{\text{adj.}} < 0,1$). Interessanterweise ließen sich in diesen Regionen eine Erhöhung der FA in der Placebogruppe und eine weitgehend unveränderte FA in den Verum-Stimulationsgruppen beobachten. Ob die Zunahme der FA innerhalb der Placebogruppe im Zusammenhang mit den beobachteten Veränderungen in der kognitiven Leistung steht und somit im Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis und Lernens steht, bleibt unklar, scheint für die jedoch möglich, da eine nach aktueller Studienlage eine höhere Gedächtnisleistung mit einer höheren FA im Bereich des Hippocampus und Cingulum assoziiert ist [28] und so könnte womöglich die Zunahme der FA in diesen Regionen in der Placebogruppe mit der stattgefundenen Verbesserungen in der *Paired Associates Learning*-Aufgabe in Zusammenhang stehen.

Ebenso wie diese Arbeit untersuchten Zheng et al. [110] den Effekt von tDCS auf die Integrität der weißen Substanz, dies jedoch im Rahmen einer Rehabilitationsstudie. Die Autoren konnten einen signifikanten Anstieg der FA bei aktiver tDCS in Kombination mit motorischem Training zeigen [110]. Eine Zunahme der FA in diesem Bereich korrelierte zudem mit dem Grad der Verbesserung motorischer Funktionen [110]. Dies deutet auf einen möglichen plastizitätsfördernden Effekt der tDCS hin und unterstreicht die Bedeutung der Integrität der untersuchten Hirnregionen für ihre verknüpfte kognitiven Funktionen. Es bleibt jedoch unklar, ob die Beobachtungen auf andere kognitive Funktionsbereiche und Faserverbindungen übertragbar sind.

Zudem ist noch zu klären, in welchem Umfang die beobachtete Steigerung der Fraktionellen Anisotropie (FA) direkt auf die tDCS zurückzuführen ist, denn mögliche Effekte des Trainings auf die Veränderungen der FA können in der Studie nicht abgegrenzt werden [110].

Einen Einfluss von alleinigem Gedächtnistraining auf die strukturellen Verbindungen konnten Takeuchi et al. [108] zeigen, wobei eine längere Übungsdauer zu einem stärkeren Anstieg der Fraktionellen Anisotropie führte [108]. Eine möglicherweise positive Wirkung von alleinigem kognitivem Training auf die strukturelle Integrität (FA) vermuten auch Engvig et al. [109]. Interessanterweise zeigte die eingesetzte Kontrollgruppe der Longitudinalstudie von Engvig et al. [109] jedoch unerwartete Veränderungen in der FA [109], was auch für die in der hier vorliegenden Arbeit untersuchte Placebogruppe gezeigt werden konnte. Bei Engvig et al. [109] konnte jedoch eine Reduktion der FA in frontalen Arealen, in der hier analysierten Gruppe hingegen eine Steigerung nachgewiesen werden. Diese regionalen Veränderungen könnten jedoch auch als Hinweis darauf aufgefasst werden, dass spontane Veränderungen der weißen Substanz regional unterschiedlich ausgeprägt sind.

Bei Analyse im Within-Subject-Design konnte für die Placebogruppe eine Erhöhung der FA im Bereich des linken Stratum gezeigt werden. Gegensätzlich zur initialen Annahme konnte im Rahmen einer Patientenstudie gezeigt werden, dass ein Anstieg der FA in bestimmten Bereichen der weißen Substanz nicht zwangsläufig eine Verbesserung der Faser- und Mikrostruktur bedeuten muss, [141], was als mögliche Erklärungsbasis für die

verminderte Leistungsfähigkeit in der DMS-Testung innerhalb der Placebogruppe dienen könnte.

Diese Beobachtungen unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Forschung, um die Zusammenhänge der FA in spezifischen Regionen mit kognitiv-funktionellen Veränderungen besser zu verstehen.

Des Weiteren wird die Interpretation der DTI-Parameter durch ihre hohe Sensitivität erschwert [25], denn Veränderungen in DTI-Parametern scheinen grundsätzlich einer zeitlichen Variabilität zu unterliegen, was die Beurteilung von FA in Longitudinalstudien weiter erschweren dürfte [109]. In diesem Kontext fällt auf, dass der Zeitraum zwischen den DTI-Messungen in der Placebogruppe im Mittel länger ausfiel als in den beiden Verum-tDCS-Gruppen. Diese zeitliche Differenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Eine stärkere Beeinflussung der Ergebnisse durch einen längeren zeitlichen Einfluss ist, besonders vor dem Hintergrund der geringeren Probandenanzahl in der Placebogruppe, jedoch nicht abwegig.

Überlegungen zur Bedeutung von Stimulationsparametern

Eine Studie von Antonenko et al.[111] untersucht den Effekt von tDCS auf strukturelle Parameter der weißen Substanz in einer Gruppe von gesunden Erwachsenen und kommt damit der Fragestellung dieser Dissertation inhaltlich am nächsten. Die Probanden der anodalen tDCS-Gruppe zeigten einen höheren Zuwachs der FA im Bereich der stimulierten Areale als Probanden der Placebostimulationsgruppe, was auf einen plastizitätsfördernden Effekt von tDCS hindeutet [111]. Poststimulatorische Veränderungen in der Fraktionellen Anisotropie konnten ebenso in den Untersuchungen dieser Dissertation bei Vergleichen innerhalb der anodalen und kathodalen Gruppe gezeigt werden. Unerwarteterweise zeigten sich diese Veränderungen in den Bereichen der oberen rechten Kleinhirnstiele (SCPR), deren Aufgabe primär in der Zuführung von vestibuläre und propriozeptive Informationen zum Thalamus besteht [142], jedoch konnten keine signifikanten Veränderungen im Bereich des Cingulum oder Hippocampus nachgewiesen werden.

Die in der hier vorliegenden Arbeit nicht beobachtbare Veränderungen in der strukturellen Integrität der Zielareale (unter anderem Cingulum und Hippocampus) bei

aktiver net-tDCS steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Antonenko et al. [111], könnte jedoch maßgeblich durch Unterschiede im experimentellen Design bedingt sein. Antonenko et al. [111] führten eine neunmalige tDCS-Stimulation über einen Zeitraum von drei Wochen mit simultanem Gedächtnistraining durch [111]. In der vorliegenden Arbeit erfolgte hingegen lediglich eine dreifache Stimulation ohne die gleichzeitige Durchführung von Gedächtnistraining. Möglicherweise werden Veränderungen in der weißen Substanz erst nach häufigeren Stimulationen, die über einen längeren Zeitraum stattfinden, signifikant. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Veränderungen der FA durch Veränderungen des zellulären Metabolismus mediiert werden [50]. Bekannt ist, dass tDCS die Proteinbiosynthese [62] und intrazelluläre Signalwege [69] beeinflusst und diese Prozesse zeitlicher Dynamik unterliegen.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen der Studie von Antonenko et al. [111] und den Experimenten dieser Dissertation stellt das Gedächtnistraining dar. Dadurch, dass bei Antonenko et al. [111] die Stimulation simultan zu einem Gedächtnistraining erfolgte, könnte das Phänomen der *state dependency* auch hier eine bedeutende Rolle spielen. Und die Kombination von tDCS mit kognitivem Training könnte die, durch kognitive Aufgaben möglicherweise hervorgerufenen Veränderungen, in der weißen Substanz zusätzlich verstärkt haben.

Bedeutung genetischer Merkmale für tDCS-assoziierte Veränderungen der FA

Interessant ist zudem, dass Antonenko et al. [111] in ihrer Studie die Ausprägung des Apolipoprotein-E-Genotyp-4 (ApoE-E4) bei den untersuchten Probanden bestimmten und die Verteilung in den Studiengruppen berücksichtigten [111].

Die Bedeutung von genetischen Merkmalen auf tDCS-assoziierte Veränderungen der weißen Substanz konnten Kang et al. [143] zeigen und wiesen für den ApoE-E4-Trägerstatus und den Val66Met-Polymorphismus des Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) modulierende Effekte nach [143]. Genetische Aspekte, die als Treiber für tDCS-assoziierte Veränderungen der strukturellen Integrität (und DTI-Parameter) in Frage kommen, konnten in den Analysen dieser Dissertation aufgrund fehlender Daten leider nicht berücksichtigt werden, weshalb ihr Einfluss im Kontext dieser Arbeit unklar bleibt, in zukünftigen Analysen und Experimenten jedoch zwingend berücksichtigt werden sollten.

Die Datenlage zum Einfluss von tDCS auf die strukturelle Integrität der weißen Substanz scheint insgesamt eindeutiger als im Feld der tDCS-assoziierten Kognitionsforschung. Dennoch ist die Anzahl der Studien in diesem Bereich bislang begrenzt, was einerseits eine präzise Einordnung der Ergebnisse dieser Dissertation erschwert, andererseits die Bedeutung dieser Arbeit unterstreicht. Im Gegensatz zu den in der Literatur dargestellten Ergebnisse [111] konnte in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Zunahme der FA in der anodalen oder kathodalen Stimulationsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden. Hinweise auf plastizitätsmodulierende Wirkungen von net-tDCS bieten jedoch die beobachteten Veränderungen im Bereich der rechten Kleinhirnstiele (SCPR) innerhalb der beiden Verum-Gruppen.

4.3 Integrität weißer Substanz als Prädiktor für tDCS-assoziierte Veränderungen kognitiver Performance

Die tDCS findet umfangreiche Anwendung im Forschungskontext. Variable Ergebnisse und mangelhafte Reproduzierbarkeit von Studien erschweren jedoch den klinischen Einsatz und Routineanwendungen [91]. Diese Problematik spiegelt sich auch in Teilaspekten dieser Arbeit wider.

Einige Studien untersuchen den Einfluss von tDCS in Kombination mit motorischem und kognitivem Training auf geistige Leistungsfähigkeit [109-111, 135]. Weitere Forschung beschäftigt sich darüberhinausgehend mit Prädiktoren, die eine Vorhersage von tDCS-assoziierten Wirkungen ermöglichen und den gezielteren therapeutischen Einsatz verbessern können [144].

In dieser Arbeit wurde die Bedeutung der Integrität der weißen Substanz als prädiktiver Marker für tDCS-assoziierte kognitive Veränderungen untersucht.

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der mittleren fraktionellen Anisotropie zum Ausgangszeitpunkt und der tDCS-assoziierten kognitiven Veränderung in der Reaktionszeit innerhalb der kathodalen Stimulationsgruppe. Eine geringere kortikale Integrität zum Ausgangszeitpunkt korrelierte mit einer stärkeren Verbesserung der Reaktionszeit in der *Rapid Visual Information Processing*-Testung. Diese Aufgabe wird von Cambridge Cognition als Surrogatparameter für die Fähigkeit, Aufmerksamkeit zu erhalten, angesehen und beinhaltet zusätzlich eine Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses [131].

Abgeleitet hiervon könnte die Fraktionelle Anisotropie daher als Prädiktor für tDCS-assoziierte Veränderungen der Reaktionsgeschwindigkeit bei aufmerksamkeits- und konzentrationsbasierten Aufgaben dienen.

Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass es sich hierbei um eine Korrelation handelt und nicht um eine Kausalitätsbeziehung. Interessant ist zudem, dass dieser Zusammenhang nur in der kathodale Stimulationsgruppe nachgewiesen werden konnte.

Weitere Analysen zeigten eine potenzielle Verknüpfung von FA und Reaktionszeitsveränderungen über die Reaktionszeit zum Ausgangszeitpunkt.

Die Verknüpfung von FA und der Reaktionszeit untersuchten McCormick et al. [145] in einem Experiment mit 2681 Probanden und fanden heraus, dass eine geringere FA mit

einer schlechteren Reaktionszeit einherging [145]. Dieser Zusammenhang konnte für die kathodalen Gruppe zum Ausgangszeitpunkt ebenfalls gezeigt werden. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Baseline-Reaktionszeit und der Verbesserung der Reaktionszeit. Diese Korrelation deutet darauf hin, dass die Veränderung der Reaktionszeit in Abhängigkeit ihrer Ausgangswerte beeinflusst wird. Ein solcher Sättigungseffekt, bei dem die Reaktionszeitveränderung durch die Ausgangs-Reaktionszeit beeinflusst wird, wurde bereits von Seidel et al. [146] in ihrer tDCS-Studie als Möglichkeit beschrieben [146].

Die grundsätzliche Bedeutung der Integrität der weißen Substanz für die Wirkung von kognitivem Training und tDC-Stimulation demonstrierten Zhao et al. [147]. In ihrer randomisierten, kontrollierten Therapiestudie war eine verminderte Faserintegrität (niedrigere FA) im Gyrus cinguli mit einer stärkeren Verbesserung der Sprachfähigkeit nach Stimulation assoziiert. Dies deutet darauf hin, dass Personen mit geringerer Faserintegrität stärker von tDCS profitieren könnten als solche mit höherer Faserintegrität [147]. Ein ähnlicher Zusammenhang fand sich in der hier vorliegenden Arbeit für die Domäne der Reaktionsgeschwindigkeit bei kathodaler Stimulation und stützt somit die Beobachtung von Zhao et al. [147].

Einschränkend ist zu erwähnen, dass Zhao et al. [147] in ihrer Therapiestudie Patienten nach Schlaganfall und nicht gesunde Erwachsene mit Übergewicht untersuchten.

Die Bedeutung der FA für Lerneffekte unabhängig von tDCS zeigten Bennett et al. [148] und fanden in einer Studie mit gesunden Probanden heraus, dass eine höhere FA im Bereich des rechten Hippocampus und DLPFC mit besseren Lernleistungen in einer „alternating serial reaction time task“ korrelierte [148]. Dies eröffnet zusätzlich die Möglichkeit, dass für gesunde Probanden und Teilnehmern mit kognitiven Einschränkungen – wie bei Übergewicht und Adipositas – andere Zusammenhänge gelten könnten oder tDCS die „Spielregeln“ von Lernprozessen moduliert. Die Relevanz dieser Fragestellung wird dadurch bestärkt, dass sich Unterschiede in der Wirkung von tDCS auf kognitive Performance zwischen Individuen ohne und mit neuro-psychiatrischen Vorerkrankungen auch metaanalytisch zeigen lassen [88].

4.4 Limitationen

Die größte Limitation der vorliegenden Studie ist die geringe Stichprobengröße und ungleiche Teilnehmerzahl in den Stimulationsgruppen (anodal: n = 15; kathodal: n = 14 und Placebo: n = 7). Ein adäquater Vergleich mit der Placebogruppe ist notwendig, um die Effekte von tDCS valide beurteilen zu können; die kleine Placebogruppe mit ihrer Varianz stellt hierbei eine besondere Herausforderung dar.

Bezüglich des Alters, des Geschlechts und des BMIs handelte es sich um eine relativ homogene Studienpopulation, dennoch würde eine deutlich größere und variabelere Gruppe die externe Validität massiv verbessern. Ein Cross-over-Design könnte die Aussagekraft zusätzlich erweitern und wurde für zukünftige Konzeptionen bereits etabliert.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die fehlende Analyse genetischer Merkmale wie des BDNF-Trägerstatus und des APOE-E4-Polymorphismus, die beide nachweislich Einfluss auf die tDCS-assoziierten Veränderungen der Integrität weißer Substanz haben [143, 149].

Die Vergleichbarkeit zwischen den Stimulationsgruppen könnte durch eine einheitlichere zeitliche Messwiederholung verbessert werden. Die Zeitspanne zwischen Baseline-Messung, Stimulationstagen und Follow-up-Messung sollte für jeden Probanden identisch sein. So können mögliche zeitliche Einflüsse auf die Messungen der tDCS-assoziierten Veränderungen der Kognition besser kontrolliert werden [50]. Grundsätzlich könnten Teilnehmer mit kürzeren Intervallen zwischen der ersten und zweiten Testung stärkere Trainings-, Wiederholungs- und Lerneffekte aufweisen als Teilnehmer mit längeren Zeitabständen. Auch zeitabhängige Veränderungen der FA wurden unabhängig von Interventionen berichtet [150] und müssen zukünftig besser kontrolliert werden.

Zusätzlich kann die Methode der Kognitionserfassung reevaluiert werden. Die von Cambridge Cognition bereitgestellte Testbatterie besitzt einige Vorteile bezüglich der Objektivität und der vorliegenden Referenzdatenbank, jedoch scheint in einigen Testungen ein Ceiling-Effekt und somit eine mangelnde Trennschärfe möglich [151]. Bestehende Wirkungen von tDCS auf kognitive Teilleistungsbereiche können bei

mangelnder Trennschärfe, bzw. Vorhandensein eines Ceiling-Effekts, in der Kognitionstestung nicht erfasst werden.

Abhilfe könnte eine anspruchsvollere Testung schaffen. Die zukünftige Verwendung der NIH-Toolbox für Kognitionstestungen könnte zudem Vergleichbarkeit mit anderen Studien in diesem Feld ermöglichen [93].

In der vorliegenden Studie wurde das Hypothalamus-Netzwerk als Ziel der Stimulation definiert. Die Elektrodenplatzierung und Optimierung der Einzelströme basierten auf einem „Norm-Gehirn“ und wurden nicht für jeden Probanden individualisiert, wie von Ruffini et al. [83] vorgesehen. Dieser Umstand könnte die Präzision der Stimulation bei einzelnen Probanden beeinflusst haben. Zwar wurden unterschiedliche Kappengrößen verwendet, um Abweichungen der gezielten elektrischen Stromverteilung zu minimieren, eine identische Morphologie des E-Feldes für jeden Probanden konnte jedoch nicht garantiert werden.

Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien könnte zukünftig durch die Kontrolle des bereits thematisierten *brain state* während der Stimulation, beispielsweise mittels online-tDCS, ermöglicht werden [129].

Als weitere Limitation muss der explorative Ansatz in Teilbereichen der Datenanalyse angeführt werden, dieser wurde jedoch weitgehend durch eine Korrektur des Signifikanzniveaus mittels p-Wert-Adjustierung nach Bonferroni-Holm adressiert.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Arbeit bietet weitere Daten und Erkenntnisse im Bereich der netzwerkbasierter tDCS-Forschung und verdeutlicht zudem die Komplexität der Methodik. Unterschiede zwischen der Kontroll- und den Verumgruppen in den Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit wurden im Rahmen dieser Arbeit im Bereich des Arbeitsgedächtnisses nachgewiesen. Zudem zeigten sich bei Untersuchung der Kognition innerhalb der Verum-Gruppen poststimulatorische Verbesserungen im Bereich der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der Reaktionsgeschwindigkeit. Beide Beobachtungen unterstreichen die Möglichkeit der Modulation von Kognition und Gedächtnisleistung durch netzwerkbasierte tDCS des Hypothalamus-Netzwerkes.

Aufgrund der teilweise unerwarteten Veränderungen der Kontrollgruppe, sollten jedoch weiterführende Untersuchungen erfolgen, um die Veränderungen genauer zu identifizieren, die unmittelbar auf net-tDCS zurückzuführen sind.

Als große Stärke kann das innovative Stimulationsverfahren mittels netzwerkbasierter tDCS und die Untersuchung der Effekte bei kathodaler Stimulation gelten. Die im Rahmen dieser Studie erfassten Stop-Signal-Task-Daten lohnen zudem einer Betrachtung, da diese während der Stimulation erhoben wurden und somit einer *online*-Stimulation entsprechen. Dies erleichtert die Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten und ermöglicht die Berücksichtigung der *state dependency*. Eine Auswertung könnte beispielsweise analog zur Studie von Li et al. [113] erfolgen. Einen plastizitätsfördernden Effekt von net-tDCS auf die Integrität weißer Substanz konnte in dieser Arbeit nicht eindeutig nachgewiesen werden. Vielmehr zeigten die Verum-Stimulationsgruppen eine stabilere Entwicklung der Fraktionellen Anisotropie im Bereich des Stratum und des Cingulum mit Hippocampusformation als die Kontrollgruppe. Beobachtete strukturelle Veränderungen im Bereich der Kleinhirnstiele geben jedoch Anhalt auf eine plastizitätsfördernde Wirkung von net-tDCS und laden zur weiteren Forschung ein. So könnten zukünftige prospektive, kontrollierte Studien klären, ob plastizitätsmodulierende Eigenschaften von tDCS erst bei mehrmaligen Anwendungen, über längere Zeitspannen oder bei Kombination mit kognitivem Training zu tragen kommen. Zukünftige Studiendesigns sollten insbesondere die in dieser Arbeit dargestellten Faktoren und „Fallstricke“ im Feld der tDCS-Forschung berücksichtigen, hierunter fallen die Einflüsse von genetischen Merkmalen und der *state dependency* auf die Wirkungen von tDCS.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit untersucht die Wirkung von netzwerkbasierter transkranieller Gleichstromstimulation (net-tDCS) auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Integrität weißer Substanz bei Probanden mit Übergewicht. Übergewicht und Adipositas sind nicht nur mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen, sondern auch mit cerebralen und kognitiven Veränderungen assoziiert. Die tDCS stellt eine vielversprechende Methode zur Modulation der kortikalen Exzitabilität und kognitiven Leistungsfähigkeit dar.

Eine Weiterentwicklung der konventionellen tDCS umfasst die net-tDCS, die eine spezifischere Stimulation cerebraler Areale und Netzwerke verspricht. Ziel der Arbeit war es, die Wirkung von net-tDCS des Hypothalamus Netzwerkes auf die strukturelle Integrität der weißen Substanz und kognitiven Leistungsfähigkeit zu untersuchen.

Hierzu wurden Daten von 36 Probanden im Rahmen der randomisierten-kontrollierten BRAINSTIM-Studie (ClinicalTrials.gov ID - NCT04420650) am Institut für Diabetesforschung und metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen ausgewertet. Es erfolgte zweimalig eine Diffusion-Tensor-Bildgebungen des Gehirns. Mit Hilfe eines „Region-of-Interest“-Ansatzes (ROI-Ansatz) wurden die DTI-Parameter der fraktionellen Anisotropie (FA) und mittleren Diffusivität (MD) extrahiert und analysiert. Die kognitive Leistungsfähigkeit der Teilnehmer wurde mittels der CANTAB-Testbatterie (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) vor und 24 Stunden nach dreimaliger net-tDCS-Anwendung evaluiert. Die Kontrollgruppe (n = 7) erhielt verblindet eine etablierte, wirkungslose Scheinstimulation, in den anderen zwei Gruppen erfolgte die Anwendung eines anodalen (n = 15) oder kathodalen (n = 14) Stimulationsprotokolls. Die gesammelten Teilnehmerdaten beinhalteten zudem das Alter, das Geschlecht, den BMI und zeitliche Angaben zu den Messungen.

Signifikante Gruppenunterschiede ($p_{\text{adj.}} < 0,05$) zeigten sich zwischen der Placebogruppe und der Verum-Stimulationsgruppen in der Entwicklung der Gedächtnisleistung. Die anodale und kathodale Stimulationsgruppen wiesen im Vergleich zur Placebogruppe eine relativ stabilere Entwicklung im *Delayed Matching To Sample-Test* auf. Weitere Analysen mit Within-Subject-Vergleichen zeigten signifikante poststimulatorische

Verbesserungen in den Domänen des Arbeitsgedächtnisses und der Konzentrationsfähigkeit bei anodaler und kathodaler Stimulation.

Die Auswertung der DTI-Parameter ergaben keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (anodal, kathodal, Placebo) in den Veränderungen der FA oder MD zwischen den Messzeitpunkten. Es zeigten sich jedoch Trends für die Bereiche des Stratum (STL) und des Cingulum mit Hippocampus (CHL). Darüber hinaus konnten aufgrund der beobachteten Entwicklungen innerhalb der Verum-Gruppen Hinweise auf einen plastizitätsmodulierenden Effekt von net-tDCS gesammelt werden.

Weitere Analysen zeigten, dass der globale Mittelwert der Fraktionellen Anisotropie in der kathodalen Stimulationsgruppe eine Vorhersage für tDCS-assoziierte Veränderungen der Reaktionszeit bei einer aufmerksamkeitsfordernden Testung ermöglichte. Eine Rolle als Prädiktor für tDCS-Wirkungen scheint somit in diesen spezifischen Bereich möglich, auftretende Sättigungseffekte bieten jedoch eine alternative Erklärungsbasis.

Diese Arbeit trägt zum weiteren Verständnis von net-tDCS-assoziierten Wirkungen auf Kognition und strukturelle Integrität weißer Substanz bei. Eine Modulation kognitiver Leistungsfähigkeit durch tDCS gilt als vielversprechender Ansatz, variable Studienprotokolle erschweren jedoch eine abschließende Bewertung der Daten.

Diese Arbeit erweitert die Erkenntnisse in diesem Feld unter anderem durch die Verwendung einer kathodalen Stimulation und diskutiert bedeutende Einflussfaktoren auf tDCS-Ergebnisse, hierunter fallen die *state dependency*, die Stimulationshäufigkeit, der Messzeitpunktes und die Kognitionserfassung. Zudem unterscheidet sich der experimentelle Ansatz der hier vorliegenden Arbeit von anderen Untersuchungen durch die verwendete Stimulationsart. Studien, die methodisch die net-tDCS anwenden, kommen zunehmend erst auf.

Die Beziehung von tDCS und Markern struktureller Integrität weißer Substanz (DTI-Parametern) scheint insgesamt komplex zu sein und benötigt weitere gezielte Untersuchung. Die Literatur liefert hier erste Hinweise und deutet auf eine Wechselseitigkeit hin. Hierbei könnte die strukturelle Integrität der weißen Substanz die Wirkung von tDCS modulieren und andererseits gleichzeitig tDCS die Faserkohärenz beeinflussen.

6 Literaturverzeichnis

1. Organization, W.H., *European Regional Obesity Report 2022*, in *European Regional Obesity Report 2022*. 2022.
2. Wang, Y.C., et al., *Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK*. *Lancet*, 2011. **378**(9793): p. 815-25.
3. Organization, W.H. *Obesity and overweight*. Fact sheets 2021 9 June 2021 [cited 2023 28.10.2023]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=39%25%20of%20adults%20aged%2018,overweight%20or%20obese%20in%202020>.
4. Bray, G.A., *Medical consequences of obesity*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(6): p. 2583-9.
5. Kullmann, S., et al., *Specific white matter tissue microstructure changes associated with obesity*. *Neuroimage*, 2016. **125**: p. 36-44.
6. Kullmann, S., et al., *Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans*. *Physiol Rev*, 2016. **96**(4): p. 1169-209.
7. Kullmann, S., et al., *Compromised white matter integrity in obesity*. *Obes Rev*, 2015. **16**(4): p. 273-81.
8. Catani, M., et al., *Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation*. *Cortex*, 2012. **48**(10): p. 1262-87.
9. Shahsavani, N., H. Kataria, and S. Karimi-Abdolrezaee, *Mechanisms and repair strategies for white matter degeneration in CNS injury and diseases*. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021. **1867**(6): p. 166117.
10. Geschwind, N., *Disconnexion syndromes in animals and man. I*. *Brain*, 1965. **88**(2): p. 237-94.
11. Veit, R., et al., *Reduced cortical thickness associated with visceral fat and BMI*. *Neuroimage Clin*, 2014. **6**: p. 307-11.
12. Hassenstab, J.J., et al., *Cortical thickness of the cognitive control network in obesity and successful weight loss maintenance: a preliminary MRI study*. *Psychiatry Res*, 2012. **202**(1): p. 77-9.
13. Fernandez-Andujar, M., E. Morales-Garcia, and N. Garcia-Casares, *Obesity and Gray Matter Volume Assessed by Neuroimaging: A Systematic Review*. *Brain Sci*, 2021. **11**(8).
14. Berthoud, H.R., H. Munzberg, and C.D. Morrison, *Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms*. *Gastroenterology*, 2017. **152**(7): p. 1728-1738.
15. Garcia-Garcia, I., et al., *Neuroanatomical differences in obesity: meta-analytic findings and their validation in an independent dataset*. *Int J Obes (Lond)*, 2019. **43**(5): p. 943-951.
16. Yokum, S., J. Ng, and E. Stice, *Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study*. *Int J Obes (Lond)*, 2012. **36**(5): p. 656-64.
17. Repple, J., et al., *Elevated body-mass index is associated with reduced white matter integrity in two large independent cohorts*. *Psychoneuroendocrinology*, 2018. **91**: p. 179-185.
18. Walther, K., et al., *Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females*. *Hum Brain Mapp*, 2010. **31**(7): p. 1052-64.

19. Schwartz, D.H., et al., *Adiposity is associated with structural properties of the adolescent brain*. Neuroimage, 2014. **103**: p. 192-201.
20. Raji, C.A., et al., *Brain structure and obesity*. Hum Brain Mapp, 2010. **31**(3): p. 353-64.
21. Daoust, J., et al., *White matter integrity differences in obesity: A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies*. Neurosci Biobehav Rev, 2021. **129**: p. 133-141.
22. Zhang, R., et al., *White matter microstructural variability mediates the relation between obesity and cognition in healthy adults*. Neuroimage, 2018. **172**: p. 239-249.
23. Morys, F., et al., *Obesity-Associated Neurodegeneration Pattern Mimics Alzheimer's Disease in an Observational Cohort Study*. J Alzheimers Dis, 2023. **91**(3): p. 1059-1071.
24. Alexander, A.L., et al., *Diffusion tensor imaging of the brain*. Neurotherapeutics, 2007. **4**(3): p. 316-29.
25. Okudzhava, L., et al., *White adipose tissue distribution and amount are associated with increased white matter connectivity*. Hum Brain Mapp, 2024. **45**(5): p. e26654.
26. Karlsson, H.K., et al., *Obesity is associated with white matter atrophy: a combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(12): p. 2530-7.
27. Papageorgiou, I., et al., *Abnormalities of brain neural circuits related to obesity: A Diffusion Tensor Imaging study*. Magn Reson Imaging, 2017. **37**: p. 116-121.
28. Hirschfeld, L.R., et al., *Relationship of diffusion weighted imaging of the hippocampal cingulum and cognition across the Alzheimer's disease continuum*. Alzheimer's & Dementia, 2023. **19**(S16).
29. Urger, S.E., et al., *The superior longitudinal fasciculus in typically developing children and adolescents: diffusion tensor imaging and neuropsychological correlates*. J Child Neurol, 2015. **30**(1): p. 9-20.
30. Gupta, A., et al., *Patterns of brain structural connectivity differentiate normal weight from overweight subjects*. Neuroimage Clin, 2015. **7**: p. 506-17.
31. Tong, Y., et al., *Obesity and insulin resistance: Pathophysiology and treatment*. Drug Discov Today, 2022. **27**(3): p. 822-830.
32. Dye, L., et al., *The relationship between obesity and cognitive health and decline*. Proc Nutr Soc, 2017. **76**(4): p. 443-454.
33. Whitmer, R.A., et al., *Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study*. BMJ, 2005. **330**(7504): p. 1360.
34. Cournot, M., et al., *Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women*. Neurology, 2006. **67**(7): p. 1208-14.
35. Coppin, G., et al., *Working memory and reward association learning impairments in obesity*. Neuropsychologia, 2014. **65**: p. 146-55.
36. Conforto, R.M. and L. Gershman, *Cognitive processing differences between obese and nonobese subjects*. Addict Behav, 1985. **10**(1): p. 83-5.
37. Prickett, C., L. Brennan, and R. Stolwyk, *Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review*. Obes Res Clin Pract, 2015. **9**(2): p. 93-113.

38. Fitzpatrick, S., S. Gilbert, and L. Serpell, *Systematic review: are overweight and obese individuals impaired on behavioural tasks of executive functioning?* *Neuropsychol Rev*, 2013. **23**(2): p. 138-56.
39. Yang, Y., et al., *Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review.* *Neurosci Biobehav Rev*, 2018. **84**: p. 225-244.
40. Summers, J.J., N. Kang, and J.H. Cauraugh, *Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta-analysis.* *Ageing Res Rev*, 2016. **25**: p. 42-54.
41. van Boekholdt, L., et al., *tDCS peripheral nerve stimulation: a neglected mode of action?* *Mol Psychiatry*, 2021. **26**(2): p. 456-461.
42. Nitsche, M.A. and W. Paulus, *Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation.* *J Physiol*, 2000. **527 Pt 3**(Pt 3): p. 633-9.
43. Fritsch, B., et al., *Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning.* *Neuron*, 2010. **66**(2): p. 198-204.
44. Reinhart, R.M., et al., *Using transcranial direct-current stimulation (tDCS) to understand cognitive processing.* *Atten Percept Psychophys*, 2017. **79**(1): p. 3-23.
45. Woods, A.J., et al., *A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools.* *Clin Neurophysiol*, 2016. **127**(2): p. 1031-1048.
46. Opitz, A., et al., *Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation.* *Neuroimage*, 2015. **109**: p. 140-50.
47. Rahman, A., et al., *Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects.* *J Physiol*, 2013. **591**(10): p. 2563-78.
48. Purpura, D.P. and J.G. McMurtry, *Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex.* *J Neurophysiol*, 1965. **28**: p. 166-85.
49. Chakraborty, D., et al., *Neuromodulation of Axon Terminals.* *Cereb Cortex*, 2018. **28**(8): p. 2786-2794.
50. Bikson, M., et al., *Mechanisms of Acute and After Effects of Transcranial Direct Current Stimulation*, in *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation*. 2019. p. 81-113.
51. Nitsche, M.A. and W. Paulus, *Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans.* *Neurology*, 2001. **57**(10): p. 1899-901.
52. Nitsche, M.A., et al., *Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex.* *Clin Neurophysiol*, 2003. **114**(4): p. 600-4.
53. Reinhart, R.M. and G.F. Woodman, *Causal control of medial-frontal cortex governs electrophysiological and behavioral indices of performance monitoring and learning.* *J Neurosci*, 2014. **34**(12): p. 4214-27.
54. Batsikadze, G., et al., *Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans.* *J Physiol*, 2013. **591**(7): p. 1987-2000.

55. Radman, T., et al., *Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro*. *Brain Stimul*, 2009. **2**(4): p. 215-28, 228 e1-3.
56. Chan, C.Y., J. Hounsgaard, and C. Nicholson, *Effects of electric fields on transmembrane potential and excitability of turtle cerebellar Purkinje cells in vitro*. *J Physiol*, 1988. **402**: p. 751-71.
57. Kabakov, A.Y., et al., *Contribution of axonal orientation to pathway-dependent modulation of excitatory transmission by direct current stimulation in isolated rat hippocampus*. *J Neurophysiol*, 2012. **107**(7): p. 1881-9.
58. Bikson, M., et al., *Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro*. *J Physiol*, 2004. **557**(Pt 1): p. 175-90.
59. Cancel, L.M., et al., *Direct current stimulation of endothelial monolayers induces a transient and reversible increase in transport due to the electroosmotic effect*. *Sci Rep*, 2018. **8**(1): p. 9265.
60. Monai, H. and H. Hirase, *Astrocytes as a target of transcranial direct current stimulation (tDCS) to treat depression*. *Neurosci Res*, 2018. **126**: p. 15-21.
61. Monte-Silva, K., et al., *Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation*. *Brain Stimul*, 2013. **6**(3): p. 424-32.
62. Luscher, C. and R.C. Malenka, *NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD)*. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012. **4**(6).
63. Fischer, D.B., et al., *Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex*. *Neuroimage*, 2017. **157**: p. 34-44.
64. Esmailpour, Z., et al., *Incomplete evidence that increasing current intensity of tDCS boosts outcomes*. *Brain Stimul*, 2018. **11**(2): p. 310-321.
65. Liebetanz, D., et al., *Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability*. *Brain*, 2002. **125**(Pt 10): p. 2238-47.
66. Bolognini, N., et al., *Brain polarization of parietal cortex augments training-induced improvement of visual exploratory and attentional skills*. *Brain Res*, 2010. **1349**: p. 76-89.
67. Li, X.H., H.H. Miao, and M. Zhuo, *NMDA Receptor Dependent Long-term Potentiation in Chronic Pain*. *Neurochem Res*, 2019. **44**(3): p. 531-538.
68. Islam, N., et al., *Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain*. *Brain Res*, 1995. **684**(2): p. 206-8.
69. Hattori, Y., A. Moriwaki, and Y. Hori, *Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex*. *Neurosci Lett*, 1990. **116**(3): p. 320-4.
70. Grey, K.B. and B.D. Burrell, *Co-induction of LTP and LTD and its regulation by protein kinases and phosphatases*. *J Neurophysiol*, 2010. **103**(5): p. 2737-46.
71. Stafford, J., et al., *AMPA receptor translocation and phosphorylation are induced by transcranial direct current stimulation in rats*. *Neurobiol Learn Mem*, 2018. **150**: p. 36-41.
72. Dmochowski, J.P., et al., *Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target*. *J Neural Eng*, 2011. **8**(4): p. 046011.

73. Ester-Nacke, T., et al., *Network-targeted transcranial direct current stimulation of the hypothalamus appetite-control network: a feasibility study*. *Sci Rep*, 2024. **14**(1): p. 11341.
74. Lang, N., et al., *How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?* *Eur J Neurosci*, 2005. **22**(2): p. 495-504.
75. Creutzfeldt, O.D., G.H. Fromm, and H. Kapp, *Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity*. *Exp Neurol*, 1962. **5**: p. 436-52.
76. Huang, Y. and L.C. Parra, *Can transcranial electric stimulation with multiple electrodes reach deep targets?* *Brain Stimul*, 2019. **12**(1): p. 30-40.
77. Zheng, X., D.C. Alsop, and G. Schlaug, *Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow*. *Neuroimage*, 2011. **58**(1): p. 26-33.
78. Bassett, D.S. and O. Sporns, *Network neuroscience*. *Nat Neurosci*, 2017. **20**(3): p. 353-364.
79. van den Heuvel, M.P. and H.E. Hulshoff Pol, *Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010. **20**(8): p. 519-34.
80. Polania, R., M.A. Nitsche, and W. Paulus, *Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation*. *Hum Brain Mapp*, 2011. **32**(8): p. 1236-49.
81. Ruffini, G., et al., *Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields*. *Neuroimage*, 2014. **89**: p. 216-25.
82. Mencarelli, L., et al., *Impact of network-targeted multichannel transcranial direct current stimulation on intrinsic and network-to-network functional connectivity*. *J Neurosci Res*, 2020. **98**(10): p. 1843-1856.
83. Ruffini, G., et al., *Targeting brain networks with multichannel transcranial current stimulation (tCS)*. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 2018. **8**: p. 70-77.
84. Shen, B., et al., *High-definition tDCS alters impulsivity in a baseline-dependent manner*. *Neuroimage*, 2016. **143**: p. 343-352.
85. Poreisz, C., et al., *Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients*. *Brain Res Bull*, 2007. **72**(4-6): p. 208-14.
86. Kessler, S.K., et al., *Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation*. *Brain Stimul*, 2012. **5**(2): p. 155-62.
87. Antal, A., et al., *Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines*. *Clin Neurophysiol*, 2017. **128**(9): p. 1774-1809.
88. Hill, A.T., P.B. Fitzgerald, and K.E. Hoy, *Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations*. *Brain Stimul*, 2016. **9**(2): p. 197-208.
89. Muller, D., et al., *High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) for the enhancement of working memory - A systematic review and meta-analysis of healthy adults*. *Brain Stimul*, 2022. **15**(6): p. 1475-1485.

90. Lee, J.H., T.L. Lee, and N. Kang, *Transcranial direct current stimulation decreased cognition-related reaction time in older adults: A systematic review and meta-analysis*. *Ageing Res Rev*, 2021. **70**: p. 101377.
91. Tremblay, S., et al., *The uncertain outcome of prefrontal tDCS*. *Brain Stimul*, 2014. **7**(6): p. 773-83.
92. Indahlastari, A., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Transcranial Direct Current Stimulation to Remediate Age-Related Cognitive Decline in Healthy Older Adults*. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021. **17**: p. 971-990.
93. Hausman, H.K., et al., *Primary outcome from the augmenting cognitive training in older adults study (ACT): A tDCS and cognitive training randomized clinical trial*. *Brain Stimul*, 2023. **16**(3): p. 904-917.
94. Molero-Chamizo, A., et al., *Poststimulation time interval-dependent effects of motor cortex anodal tDCS on reaction-time task performance*. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2018. **18**(1): p. 167-175.
95. Horvath, J.C., O. Carter, and J.D. Forte, *No significant effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) found on simple motor reaction time comparing 15 different stimulation protocols*. *Neuropsychologia*, 2016. **91**: p. 544-552.
96. Mancuso, L.E., et al., *Does Transcranial Direct Current Stimulation Improve Healthy Working Memory?: A Meta-analytic Review*. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2016. **28**(8): p. 1063-1089.
97. Kekic, M., et al., *The effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving and temporal discounting in women with frequent food cravings*. *Appetite*, 2014. **78**: p. 55-62.
98. Sauvaget, A., et al., *Transcranial direct current stimulation (tDCS) in behavioral and food addiction: a systematic review of efficacy, technical, and methodological issues*. *Front Neurosci*, 2015. **9**: p. 349.
99. Schroeder, P.A., et al., *Meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation on inhibitory control*. *Brain Stimul*, 2020. **13**(5): p. 1159-1167.
100. Nieratschker, V., et al., *The COMT Val/Met polymorphism modulates effects of tDCS on response inhibition*. *Brain Stimul*, 2015. **8**(2): p. 283-8.
101. McLaren, M.E., N.R. Nissim, and A.J. Woods, *The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review*. *Brain Stimul*, 2018. **11**(1): p. 52-58.
102. Thirugnanasambandam, N., et al., *Nicotinergic impact on focal and non-focal neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation in non-smoking humans*. *Neuropsychopharmacology*, 2011. **36**(4): p. 879-86.
103. Ramaraju, S., M.A. Roula, and P.W. McCarthy, *Transcranial direct current stimulation and working memory: Comparison of effect on learning shapes and English letters*. *PLoS One*, 2020. **15**(7): p. e0222688.
104. Jacobson, L., M. Koslowsky, and M. Lavidor, *tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review*. *Exp Brain Res*, 2012. **216**(1): p. 1-10.
105. Roth, G. and U. Dicke, *Evolution of the brain and intelligence*. *Trends Cogn Sci*, 2005. **9**(5): p. 250-7.
106. Dziemian, S., et al., *Working Memory Training Effects on White Matter Integrity in Young and Older Adults*. *Front Hum Neurosci*, 2021. **15**: p. 605213.

107. Hu, Y., et al., *Enhanced white matter tracts integrity in children with abacus training*. Hum Brain Mapp, 2011. **32**(1): p. 10-21.
108. Takeuchi, H., et al., *Training of working memory impacts structural connectivity*. J Neurosci, 2010. **30**(9): p. 3297-303.
109. Engvig, A., et al., *Memory training impacts short-term changes in aging white matter: a longitudinal diffusion tensor imaging study*. Hum Brain Mapp, 2012. **33**(10): p. 2390-406.
110. Zheng, X. and G. Schlaug, *Structural white matter changes in descending motor tracts correlate with improvements in motor impairment after undergoing a treatment course of tDCS and physical therapy*. Front Hum Neurosci, 2015. **9**: p. 229.
111. Antonenko, D., et al., *Microstructural and functional plasticity following repeated brain stimulation during cognitive training in older adults*. Nat Commun, 2023. **14**(1): p. 3184.
112. Li, L.M., et al., *Traumatic axonal injury influences the cognitive effect of non-invasive brain stimulation*. Brain, 2019. **142**(10): p. 3280-3293.
113. Li, L.M., et al., *Cognitive enhancement with Salience Network electrical stimulation is influenced by network structural connectivity*. Neuroimage, 2019. **185**: p. 425-433.
114. Kullmann, S. and R. Veit, *Resting-state functional connectivity of the human hypothalamus*. Handb Clin Neurol, 2021. **179**: p. 113-124.
115. Kullmann, S., et al., *Resting-state functional connectivity of the human hypothalamus*. Hum Brain Mapp, 2014. **35**(12): p. 6088-96.
116. Voigt, K., et al., *Neural network modelling reveals changes in directional connectivity between cortical and hypothalamic regions with increased BMI*. Int J Obes (Lond), 2021. **45**(11): p. 2447-2454.
117. Schulz, K.F., et al., *CONSORT 2010 changes and testing blindness in RCTs*. Lancet, 2010. **375**(9721): p. 1144-6.
118. Mauche, N., et al., *Treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) with transcranial direct current stimulation (tDCS): study protocol for a parallel, randomized, double-blinded, sham-controlled, multicenter trial (Stim-ADHD)*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2023.
119. Biagi, M.C., *Multichannel stimulation step by step guide, methodological considerations, protocols, montage optimizations and beyond.*, B. Neuroelectrics, Spain, Editor. 2019, Neuroelectrics, Barcelona, Spain.
120. Fray, P.J. and T.W. Robbins, *CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology*. Neurotoxicol Teratol, 1996. **18**(4): p. 499-504.
121. Cognition, C., *CANTAB Connect Research Test Administration User Guide V1.2*. 2010, Cambridge Cognition
<https://gbiomed.kuleuven.be/english/research/50000737/research/pash/pasoca/documenten/CANTAB-Connect-Research-Test-Administration-User-Guide.pdf>.
p. 36.
122. Bogaczewicz, A., et al., *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery in assessment of cognitive parameters in patients with systemic lupus erythematosus in relation to autoantibody profile*. Reumatologia, 2015. **53**(3): p. 131-8.

123. Stavem, K., et al., *Cognitive function in non-hospitalized patients 8-13 months after acute COVID-19 infection: A cohort study in Norway*. PLoS One, 2022. **17**(8): p. e0273352.
124. Cognition, C. *Attention & psychomotoric speed*. 2023 [cited 2023 01.11.2023]; Available from: <https://cambridgecognition.com/attention-psychomotor-speed/>.
125. Heidelberg, U. *Bonferroni-Holm-Korrektur*. [cited 2024 01.06.2024]; Available from: <https://moodle.umm.uni-heidelberg.de/medien/biom/lexikon/data/b037.html>.
126. Ruf, S.P., A.J. Fallgatter, and C. Plewnia, *Augmentation of working memory training by transcranial direct current stimulation (tDCS)*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 876.
127. Jiang, S., M. Jones, and C.C. von Bastian, *TDCS over PPC or DLPFC does not improve visual working memory capacity*. Commun Psychol, 2024. **2**(1): p. 20.
128. Horvath, J.C., J.D. Forte, and O. Carter, *Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)*. Brain Stimul, 2015. **8**(3): p. 535-50.
129. Bashir, S., et al., *Cognitive function assessment during 2 mA transcranial direct current stimulation in DLPFC in healthy volunteers*. Physiol Rep, 2019. **7**(20): p. e14264.
130. Monte-Silva, K., et al., *Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS)*. J Neurophysiol, 2010. **103**(4): p. 1735-40.
131. Limited, C.C., *CANTAB Test descriptions by function*, in *CANTAB Test descriptions by function*, T.C.T.L.B. Cambridge Cognition Limited, Cambridge CB5 9DU, UK, Editor. 2006.
132. Friehs, M.A., C. Frings, and G. Hartwigsen, *Effects of single-session transcranial direct current stimulation on reactive response inhibition*. Neurosci Biobehav Rev, 2021. **128**: p. 749-765.
133. Kullmann, S., et al., *The effect of hunger state on hypothalamic functional connectivity in response to food cues*. Hum Brain Mapp, 2023. **44**(2): p. 418-428.
134. Vignaud, P., et al., *Duration but not intensity influences transcranial direct current stimulation (tDCS) after-effects on cortical excitability*. Neurophysiol Clin, 2018. **48**(2): p. 89-92.
135. Ke, Y., et al., *Lasting enhancements in neural efficiency by multi-session transcranial direct current stimulation during working memory training*. NPJ Sci Learn, 2023. **8**(1): p. 48.
136. Silvanto, J. and A. Pascual-Leone, *State-dependency of transcranial magnetic stimulation*. Brain Topogr, 2008. **21**(1): p. 1-10.
137. Bradley, C., et al., *State-dependent effects of neural stimulation on brain function and cognition*. Nat Rev Neurosci, 2022. **23**(8): p. 459-475.
138. Ren, P., et al., *Frontopolar tDCS Induces Frequency-Dependent Changes of Spontaneous Low-Frequency Fluctuations: A Resting-State fMRI Study*. Cereb Cortex, 2022. **32**(16): p. 3542-3552.
139. Rossini, P.M., et al., *Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures*

- for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clin Neurophysiol, 2015. 126(6): p. 1071-1107.*
140. Masina, F., et al., *State-dependent tDCS modulation of the somatomotor network: A MEG study. Clin Neurophysiol, 2022. 142: p. 133-142.*
 141. Cavallari, M., et al., *DTI Evidence of Microstructural Damage to the Striatum in Subjects with Multiple Sclerosis (P06.107). Neurology, 2013. 80(7_supplement): p. P06.107-P06.107.*
 142. Kim, M.S., H.J. Tak, and S.M. Son, *Recovery of cerebellar peduncle injury in a patient with a cerebellar tumor: validation by diffusion tensor tractography. Neural Regen Res, 2014. 9(21): p. 1929-32.*
 143. Kang, D.W., et al., *Impact of transcranial direct current stimulation on white matter microstructure integrity in mild cognitive impairment patients according to effect modifiers as risk factors for Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci, 2023. 15: p. 1234086.*
 144. Kurtin, D.L., et al., *Investigating the interaction between white matter and brain state on tDCS-induced changes in brain network activity. Brain Stimul, 2021. 14(5): p. 1261-1270.*
 145. McCormick, E.M., et al., *Poorer White Matter Microstructure Predicts Slower and More Variable Reaction Time Performance: Evidence for a Neural Noise Hypothesis in a Large Lifespan Cohort. J Neurosci, 2023. 43(19): p. 3557-3566.*
 146. Seidel, O. and P. Ragert, *Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of Primary Motor Cortex on Reaction Time and Tapping Performance: A Comparison Between Athletes and Non-athletes. Front Hum Neurosci, 2019. 13: p. 103.*
 147. Zhao, Y., et al., *White Matter Integrity Predicts Electrical Stimulation (tDCS) and Language Therapy Effects in Primary Progressive Aphasia. Neurorehabil Neural Repair, 2021. 35(1): p. 44-57.*
 148. Bennett, I.J., et al., *White matter integrity correlates of implicit sequence learning in healthy aging. Neurobiol Aging, 2011. 32(12): p. 2317 e1-12.*
 149. Chaieb, L., et al., *Brain-derived neurotrophic factor: its impact upon neuroplasticity and neuroplasticity inducing transcranial brain stimulation protocols. Neurogenetics, 2014. 15(1): p. 1-11.*
 150. Teipel, S.J., et al., *Longitudinal changes in fiber tract integrity in healthy aging and mild cognitive impairment: a DTI follow-up study. J Alzheimers Dis, 2010. 22(2): p. 507-22.*
 151. Rodriguez, J.S., et al., *CANTAB delayed matching to sample task performance in juvenile baboons. J Neurosci Methods, 2011. 196(2): p. 258-63.*

7 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Abteilung „*Metabolic Neuroimaging am Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) am Helmholtz Center München an der Universität Tübingen*“ unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. Stephanie Kullmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Prof. Dr. Stephanie Kullmann. Die Konzeption der Auswertung in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Stephanie Kullmann und Theresa Ester-Nacke.

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten diffusionsgewichteten magnetresonanztomografischen Daten (DTI-Daten) wurden durch Prof. Dr. Stephanie Kullmann, Theresa Ester-Nacke und Maike Borutta erhoben und mir zur Verfügung gestellt. Die initiale Aufbereitung der DTI-Daten erfolgte durch Dr. Ralf Veit. Die initiale Aufbereitung der kognitiven Daten (CANTAB) wurde durch Theresa Ester-Nacke durchgeführt.

Alle darüberhinausgehenden Studienbestandteile wurden von mir eigenständig durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden von mir selbstständig aufbereitet, analysiert und ausgewertet, nach Einweisung durch Prof. Dr. Stephanie Kullmann und Theresa Ester-Nacke.

Die Ergebnisse wurden von mir zusammengefasst und mit Prof. Dr. Stephanie Kullmann, Dr. Ralf Veit und Theresa Ester-Nacke besprochen. Die Evaluation und Diskussion der Ergebnisse und Daten erfolgte durch mich selbst.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 01.11.2024

Lukas Tamble

8 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Stephanie Kullmann, für die Überlassung des Themas, die Ermöglichung dieser Promotionsarbeit und die stetige Betreuung und Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zudem besonders Frau Theresa Ester-Nacke, die mich in die Thematik dieser Arbeit einführte und mir während der gesamten Zeit stets äußerst rasch, konstruktiv und umfassend mit Rat und Tat zur Seite stand.

Auch Dr. Ralf Veit bin ich dankbar, der mich nicht nur bei statistischen Fragen unterstützte, sondern mir auch die Möglichkeit eröffnete, DTI-Daten zu verstehen, zu interpretieren und für diese Arbeit zu verwenden.

Zudem bedanke ich mich bei Maike Borutta, die einen wesentlichen Teil der MRT-Untersuchungen durchführte und mit ihrer freundlichen Art und Weise zum Wohlbefinden der Probanden beitrug.

Weiterer Dank gilt den Mitarbeitern des klinischen Studienzentrums der *Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen* und der *Abteilung Metabolic Neuroimaging am Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) am Helmholtz Center München an der Universität Tübingen*, die auch entfernt an der Datenakquise oder -analyse dieser Arbeit beteiligt waren.

Nicht zuletzt möchte ich mich für die andauernde – insbesondere für die psychische – Unterstützung während der letzten Jahre bei meiner Familie und all jenen, die mir ans Herz gewachsen sind, bedanken.

9 Anhang

Tabelle 8 - Ergebnisse der kognitiven Tests/CANTAB-Testparameter

CANTAB-Testkategorie	CANTAB-Testparameter	Testzeitpunkt/-parameter	Gesamtkollektiv		Anodale Stimulationsgruppe		Kathodale Stimulationsgruppe		Placebostimulationsgruppe	
			Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
DMS	DMSPC0 - Z	Baseline	1,21	1,66	1,80	1,10	1,01	1,89	0,37	1,92
		Follow-Up	1,23	1,52	1,26	1,35	1,07	1,79	1,49	1,43
	DMSPC4 - Z	Baseline	0,85	1,75	0,46	1,64	1,00	1,93	1,38	1,65
		Follow-Up	0,88	1,50	1,60	1,25	0,64	1,54	-0,22	1,21
	DMSPC12 - Z	Baseline	0,87	1,51	1,17	1,51	0,64	1,55	0,69	1,56
		Follow-Up	0,70	1,59	0,99	1,30	1,29	1,52	-1,10	0,98
	DMSPCAD - Z	Baseline	0,24	1,47	0,30	0,86	0,21	1,92	0,18	1,72
		Follow-Up	0,28	1,21	0,84	0,97	0,24	1,18	-0,88	0,93
	DMSPCS - Z	Baseline	1,69	1,45	1,58	1,56	1,49	1,67	2,33	0,00
		Follow-Up	2,01	1,07	1,81	1,37	2,33	0,00	1,81	1,39
PAL	PALFAMS28 - Z	Baseline	0,11	1,13	0,23	0,76	0,26	1,49	-0,44	0,93
		Follow-Up	0,62	1,24	0,79	1,31	0,36	1,06	0,79	1,50
	PALTEA28 - Z	Baseline	0,20	1,04	0,31	0,63	0,37	1,46	-0,36	0,53
		Follow-Up	0,67	1,19	0,90	1,20	0,48	1,09	0,55	1,44
PRM	PRMPCD	Baseline	87,73	15,36	85,56	18,49	92,26	11,99	83,33	13,61
		Follow-Up	90,97	12,81	91,67	9,96	95,83	7,84	79,76	19,75
	PRMPCI	Baseline	92,82	11,12	92,78	13,31	95,83	7,84	86,90	10,60
		Follow-Up	95,83	7,04	95,00	8,80	97,02	5,28	95,24	6,56
RTI	RTIFMDMT	Baseline	249,19	53,85	246,10	58,90	248,29	39,76	257,64	72,13
		Follow-Up	237,11	49,05	231,97	46,86	234,18	33,56	254,00	77,81
	RTIFMDRT	Baseline	347,65	29,93	352,40	20,25	339,93	36,08	352,93	34,94

		Follow-Up	354,92	33,17	349,90	24,82	357,79	34,91	359,93	47,22
RVP	RVPA - Z	Baseline	0,00	0,87	-0,06	1,03	0,17	0,72	-0,19	0,85
		Follow-Up	0,47	1,05	0,48	0,81	0,71	0,94	-0,02	1,59
	RVPPFA - Z	Baseline	0,01	0,04	0,01	0,02	0,03	0,06	0,00	0,00
		Follow-Up	0,52	1,10	0,49	1,01	0,33	1,11	0,97	1,28
	RVPMDL	Baseline	453,10	62,20	442,20	63,05	457,57	67,42	467,50	53,49
		Follow-Up	428,51	50,28	421,57	36,17	419,93	51,14	460,57	67,36
SWM	SWMBE468 - Z	Baseline	0,28	1,60	0,88	1,70	-0,05	1,40	-0,35	1,49
		Follow-Up	0,63	1,48	0,98	1,39	0,36	1,40	0,40	1,88
	SWMS - Z	Baseline	0,11	1,08	0,46	1,24	0,03	1,01	-0,47	0,54
		Follow-Up	0,52	1,24	0,78	1,17	0,40	1,19	0,22	1,55

In der **Tabelle 8** sind die Mittelwerte und die Standardabweichung (SD) der CANTAB-Tests in den verschiedenen Testkategorien DMS, PAL und PRM (Gedächtnisfunktion), RTI und RVP (Reaktion und Aufmerksamkeit) und SWM (exekutive Funktion) dargestellt zu den Messzeitpunkten Baseline und Follow-up. Eine Bezeichnung mit „- Z“ bedeutet, dass hier die vorliegenden standardisierten z-Werte verwendet wurden. Die Werte bei PRMPCD und PRMPCI sind in Prozent (%) angegeben. Die Werte in der Kategorie RTI in Millisekunden (ms).

Abkürzungen: DMSPC0 - DMS Percent Correct 0 seconds delay; DMSPC4 - DMS Percent Correct 4 seconds delay; DMSPC12 - DMS Percent Correct 12 seconds delay; DMSPCAD - DMS Percent Correct all delay; DMSPCS - DMS Percent Correct simultaneous; PALFAMS28 - PAL First Attempt Memory Score; PALTEA - PAL Total Errors Adjusted; PRMPCD - PRM Percent Correct Delayed; RMPPCI - PRM Percent Correct Immediate; RTIFMDMT - RTI Median Five Choice Movement Time; RTIFMDRT - RTI Median Five Choice Reaction Time; RVPA - Rapid Visual Information Processing A; RVPFA - RVP Probability of False Alarm; RVPMDL - RVP Median Response Latency; SWMBE468 - SWM Between Errors; SWMS - SWM Strategy

Tabelle 9 - Darstellung der FA-Messwerte in statistisch signifikanten ROIs

Testparameter	Messzeitpunkt	Gesamtkollektiv			Anodale Gruppe			Kathodale Gruppe			Placebogruppe		
		Mittelwert	SD	SE	Mittelwert	SD	SE	Mittelwert	SD	SE	Mittelwert	SD	SE
Middle cerebellar Peduncel (MCP)	Baseline	0,486	0,016	0,003	0,486	0,009	0,002	0,492	0,019	0,005	0,472	0,013	0,005
	Follow-Up	0,485	0,014	0,002	0,486	0,010	0,003	0,489	0,017	0,005	0,475	0,010	0,004
	Δ MCP	-0,001	0,005	0,001	-0,001	0,003	0,001	-0,003	0,006	0,002	0,003	0,005	0,002
	Fold Change in %	-0,178	1,077	0,179	-0,164	0,709	0,183	-0,593	1,224	0,327	0,623	1,094	0,414
Inferior cerebellar Peduncle L (ICPL)	Baseline	0,426	0,024	0,004	0,428	0,017	0,004	0,431	0,017	0,005	0,410	0,040	0,015
	Follow-Up	0,428	0,017	0,003	0,428	0,016	0,004	0,430	0,014	0,004	0,422	0,025	0,010
	Δ ICPL	0,002	0,011	0,001	0,000	0,008	0,002	0,000	0,008	0,002	0,012	0,018	0,007
	Fold Change in %	0,620	3,016	0,503	-0,065	1,912	0,494	-0,046	1,842	0,492	3,418	5,081	1,921
Superior corona radiata L (SCRL)	Baseline	0,459	0,019	0,003	0,461	0,018	0,005	0,465	0,014	0,004	0,444	0,024	0,009

	Follow-Up	0,459	0,018	0,003	0,460	0,018	0,005	0,465	0,013	0,003	0,447	0,204	0,009
	ΔSCRL	0,000	0,003	0,001	-0,001	0,003	0,001	0,000	0,003	0,001	0,003	0,002	0,001
	Fold Change in %	0,027	0,742	0,124	-0,290	0,662	0,171	0,002	0,721	0,193	0,754	0,444	0,168
Sagittal stratum L (STL)	Baseline	0,511	0,020	0,003	0,516	0,016	0,004	0,513	0,022	0,006	0,495	0,017	0,007
	Follow-Up	0,511	0,019	0,003	0,517	0,017	0,004	0,511	0,022	0,006	0,499	0,016	0,006
	ΔSTL	0,000	0,004	0,001	0,000	0,004	0,001	-0,002	0,004	0,001	0,005	0,003	0,001
	Fold Change in %	0,057	0,878	0,146	0,090	0,763	0,197	-0,415	0,737	0,197	0,933	0,737	0,279
Cingulum (hippocampus) L (CHL)	Baseline	0,388	0,023	0,004	0,392	0,020	0,005	0,387	0,026	0,007	0,381	0,023	0,009
	Follow-Up	0,389	0,022	0,004	0,392	0,020	0,006	0,386	0,024	0,006	0,387	0,024	0,009
	ΔCHL	0,000	0,006	0,001	0,000	0,005	0,001	-0,002	0,005	0,001	0,005	0,006	0,002
	Fold Change in %	0,066	1,427	0,238	-0,091	1,275	0,329	-0,425	1,226	0,328	1,387	1,469	0,555
Uncinate fasciculus R (UFR)	Baseline	0,476	0,027	0,005	0,475	0,023	0,006	0,488	0,028	0,007	0,454	0,023	0,009
	Follow-Up	0,476	0,026	0,004	0,477	0,022	0,006	0,484	0,028	0,008	0,457	0,025	0,010

	Δ UFR	0,000	0,007	0,001	0,002	0,007	0,002	-0,003	0,007	0,002	0,003	0,005	0,002
	Fold Change in %	0,046	1,425	0,238	0,450	1,417	0,366	-0,709	1,364	0,364	0,688	0,959	0,362

Dargestellt sind die Mittelwerte, die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SE) der Messwerte der Fraktionellen Anisotropie (FA) in den verschiedenen Stimulationsgruppen. Sichtbar sind zudem die Messwerte von FA zu beiden Messzeitpunkten Baseline und Follow-up, sowie deren absoluten (Δ “ROI-Bezeichnung“) und relativen Veränderungen (Fold Change in %). Probandenzahl in der anodalen Gruppe n = 15; kathodale Gruppe n = 14 und Placebostimulationsgruppe n = 7

Tabelle 10 - Ergebnisse der ROI-Analyse der Mittleren Diffusivität in den verschiedenen Stimulationsgruppen

Testparameter	Messzeitpunkt	Gesamtkollektiv		Anodale Stimulationsgruppe		Kathodale Stimulationsgruppe		Placebostimulationsgruppe		ANCOVA	Adj.-Wert
		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	p-Wert	
Middle cerebellar Peduncel (MCP)	Baseline (V ₁)	0,917	0,043	0,922	0,333	0,913	0,056	0,915	0,039		
	Follow-Up (V ₅)	0,917	0,042	0,918	0,028	0,916	0,057	0,918	0,038		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,000	0,018	-0,004	0,021	0,002	0,014	0,003	0,019	0,546	>0,999
	Fold Change in %	0,000	1,915	-0,406	2,234	0,276	1,507	0,318	2,028	0,574	>0,999
Pontine Crossing Tract (PCT)	Baseline (V ₁)	0,701	0,016	0,704	0,016	0,696	0,017	0,704	0,012		
	Follow-Up (V ₅)	0,699	0,013	0,699	0,015	0,697	0,013	0,705	0,013		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,002	0,011	-0,006	0,011	0,001	0,013	0,001	0,006	0,925	>0,999
	Fold Change in %	-0,248	1,625	-0,781	1,555	0,160	1,894	0,074	0,872	0,256	>0,999
Genu of Corpus callosum (GCC)	Baseline (V ₁)	1,013	0,067	0,996	0,037	1,023	0,094	1,028	0,052		
	Follow-Up (V ₅)	1,014	0,070	0,997	0,040	1,023	0,097	1,035	0,053		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,001	0,010	0,000	0,009	0,000	0,010	0,007	0,010	0,197	>0,999
	Fold Change in %	0,129	0,952	0,011	0,873	-0,035	0,958	0,711	1,014	0,199	>0,999
Body of Corpus callosum (BCC)	Baseline (V ₁)	0,866	0,039	0,860	0,025	0,866	0,056	0,881	0,013		
	Follow-Up (V ₅)	0,867	0,038	0,860	0,026	0,866	0,053	0,883	0,010		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,000	0,006	0,000	0,005	0,000	0,007	0,002	0,008	0,820	>0,999
	Fold Change in %	0,054	0,710	-0,017	0,591	0,056	0,758	0,202	0,919	0,807	>0,999
Splenium of Corpus callosum (SCC)	Baseline (V ₁)	0,811	0,024	0,808	0,016	0,806	0,032	0,828	0,013		
	Follow-Up (V ₅)	0,810	0,026	0,807	0,019	0,805	0,033	0,827	0,012		

	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,005	-0,001	0,006	-0,001	0,003	0,000	0,005	0,897	>0,999
	Fold Change in %	-0,143	0,564	-0,188	0,701	-0,141	0,417	-0,052	0,564	0,877	>0,999
Fornix	Baseline (V_1)	1,518	0,255	1,431	0,153	1,611	0,352	1,517	0,136		
	Follow-Up (V_5)	1,525	0,257	1,430	0,142	1,626	0,357	1,525	0,124		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,007	0,033	-0,002	0,029	0,015	0,038	0,008	0,033	0,416	>0,999
	Fold Change in %	0,455	2,243	-0,036	1,986	0,910	2,479	0,597	2,392	0,529	>0,999
Corticospinal Tract (CCTR)	Baseline (V_1)	0,953	0,059	0,958	0,043	0,950	0,072	0,945	0,065		
	Follow-Up (V_5)	0,963	0,050	0,966	0,023	0,952	0,069	0,977	0,052		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,010	0,043	0,008	0,037	0,002	0,021	0,031	0,077	0,337	>0,999
	Fold Change in %	1,233	5,063	0,999	4,282	0,238	2,133	3,725	9,339	0,331	>0,999
Corticospinal Tract (CCTL)	Baseline (V_1)	0,966	0,055	0,969	0,042	0,974	0,061	0,941	0,067		
	Follow-Up (V_5)	0,975	0,053	0,978	0,029	0,972	0,071	0,974	0,058		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,009	0,045	0,865	0,037	-0,002	0,250	0,034	0,802	0,243	>0,999
	Fold Change in %	1,108	5,342	1,019	4,255	-0,243	2,707	4,000	9,710	0,234	>0,999
Medial lemniscus R (MLR)	Baseline (V_1)	0,737	0,015	0,738	0,014	0,736	0,016	0,738	0,015		
	Follow-Up (V_5)	0,741	0,015	0,741	0,014	0,741	0,017	0,741	0,015		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,004	0,013	0,003	0,012	0,004	0,014	0,004	0,012	0,948	>0,999
	Fold Change in %	0,536	1,716	0,422	1,686	0,616	1,877	0,621	1,690	0,948	>0,999
Medial lemniscus L (MLL)	Baseline (V_1)	0,743	0,015	0,745	0,014	0,737	0,016	0,748	0,016		
	Follow-Up (V_5)	0,745	0,013	0,744	0,015	0,745	0,012	0,749	0,012		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,003	0,013	0,000	0,013	0,007	0,013	0,001	0,008	0,277	>0,999
	Fold Change in %	0,405	1,737	-0,022	1,797	0,990	1,864	0,150	1,096	0,274	>0,999
	Baseline (V_1)	0,821	0,074	0,833	0,064	0,825	0,073	0,787	0,094		

Inferior cerebellar peduncel R (ICPR)	Follow-Up (V ₅)	0,833	0,068	0,831	0,049	0,841	0,096	0,820	0,028		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,012	0,062	-0,002	0,054	0,016	0,043	0,033	0,102	0,449	>0,999
	Fold Change in %	1,867	8,627	0,102	6,902	1,854	5,293	5,676	15,414	0,380	>0,999
Inferior cerebellar pedumncel L (ICPL)	Baseline (V ₁)	0,895	0,093	0,899	0,085	0,907	0,081	0,860	0,133		
	Follow-Up (V ₅)	0,920	0,075	0,917	0,072	0,935	0,091	0,896	0,042		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,025	0,075	0,018	0,053	0,029	0,065	0,035	0,129	0,868	>0,999
	Fold Change in %	3,547	10,544	2,343	6,805	3,298	7,097	6,623	20,410	0,683	>0,999
Superior cerebellar peduncele R (SCPR)	Baseline (V ₁)	1,069	0,083	1,056	0,059	1,071	0,108	1,091	0,075		
	Follow-Up (V ₅)	1,085	0,084	1,071	0,069	1,092	0,107	1,101	0,070		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,016	0,025	0,015	0,024	0,021	0,020	0,011	0,038	0,652	>0,999
	Fold Change in %	1,552	2,395	1,365	2,244	1,999	1,979	1,057	3,521	0,657	>0,999
Superior cerebellar peduncle L (SCPL)	Baseline (V ₁)	1,042	0,072	1,035	0,057	1,041	0,081	1,062	0,090		
	Follow-Up (V ₅)	1,044	0,072	1,042	0,065	1,042	0,076	1,054	0,088		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,002	0,024	0,007	0,021	0,001	0,029	-0,009	0,014	0,373	>0,999
	Fold Change in %	0,195	2,300	0,658	2,025	0,190	2,865	-0,788	1,359	0,401	>0,999
Cerebral peduncele R (CPR)	Baseline (V ₁)	0,749	0,011	0,750	0,011	0,746	0,012	0,752	0,009		
	Follow-Up (V ₅)	0,748	0,012	0,746	0,011	0,747	0,014	0,753	0,009		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,007	-0,004	0,005	0,002	0,008	0,001	0,008	0,058	>0,999
	Fold Change in %	-0,128	0,982	-0,584	0,615	0,214	1,132	0,168	1,037	0,057	>0,999
Cerebral peduncle L(CPL)	Baseline (V ₁)	0,764	0,012	0,763	0,012	0,761	0,013	0,770	0,010		
	Follow-Up (V ₅)	0,762	0,014	0,760	0,010	0,761	0,018	0,769	0,012		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,008	-0,003	0,008	0,000	0,009	-0,001	0,008	0,543	>0,999
	Fold Change in %	-0,192	1,068	-0,416	1,012	0,011	1,190	-0,116	0,983	0,562	>0,999

Anterior limb of internal capsule R (ALIR)	Baseline (V ₁)	0,713	0,013	0,714	0,010	0,713	0,016	0,711	0,015		
	Follow-Up (V ₅)	0,712	0,014	0,711	0,009	0,714	0,020	0,712	0,014		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,006	-0,002	0,003	0,000	0,006	0,001	0,009	0,295	>0,999
	Fold Change in %	-0,091	0,818	-0,342	0,404	0,061	0,867	0,142	1,272	0,299	>0,999
Anterior limb of internal capsule L (ALIL)	Baseline (V ₁)	0,719	0,014	0,718	0,010	0,720	0,018	0,719	0,014		
	Follow-Up (V ₅)	0,718	0,015	0,716	0,009	0,720	0,021	0,717	0,010		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,006	-0,002	0,006	-0,001	0,005	-0,001	0,008	0,927	>0,999
	Fold Change in %	-0,162	0,843	-0,211	0,835	-0,100	0,746	-0,181	1,140	0,941	>0,999
Posterior limb of internal capsule R (PLR)	Baseline (V ₁)	0,706	0,011	0,706	0,007	0,705	0,012	0,707	0,014		
	Follow-Up (V ₅)	0,704	0,011	0,703	0,006	0,705	0,013	0,707	0,013		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,005	-0,003	0,004	-0,001	0,005	-0,001	0,007	0,333	>0,999
	Fold Change in %	-0,203	0,719	-0,414	0,530	-0,075	0,763	-0,007	0,952	0,333	>0,999
Posterior limb of internal capsule L (PLL)	Baseline (V ₁)	0,716	0,011	0,715	0,007	0,716	0,012	0,720	0,017		
	Follow-Up (V ₅)	0,714	0,011	0,713	0,007	0,714	0,013	0,717	0,013		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,002	0,005	-0,002	0,004	-0,003	0,005	-0,003	0,008	0,842	>0,999
	Fold Change in %	-0,336	0,702	-0,267	0,556	-0,355	0,700	-0,444	1,032	0,859	>0,999
Retrolenticular part of internal capsule R (RICR)	Baseline (V ₁)	0,768	0,024	0,762	0,011	0,768	0,035	0,777	0,018		
	Follow-Up (V ₅)	0,766	0,026	0,760	0,013	0,767	0,036	0,780	0,020		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,006	-0,003	0,004	-0,002	0,006	0,003	0,007	0,072	>0,999
	Fold Change in %	-0,156	0,755	-0,361	0,558	-0,223	0,759	0,414	0,925	0,070	>0,999
Retrolenticular part of internal capsule L (RICL)	Baseline (V ₁)	0,773	0,023	0,766	0,011	0,775	0,030	0,786	0,024		
	Follow-Up (V ₅)	0,771	0,023	0,765	0,012	0,771	0,030	0,781	0,022		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,003	0,006	-0,001	0,005	-0,004	0,006	-0,005	0,006	0,278	>0,999

	Fold Change in %	-0,384	0,721	-0,160	0,593	-0,521	0,815	-0,589	0,742	0,292	>0,999
Anterior corona radiata R (ACRR)	Baseline (V ₁)	0,797	0,040	0,784	0,014	0,802	0,059	0,814	0,025		
	Follow-Up (V ₅)	0,796	0,040	0,784	0,015	0,800	0,059	0,813	0,025		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,005	0,000	0,005	-0,002	0,005	-0,002	0,003	0,569	>0,999
	Fold Change in %	-0,161	0,600	-0,039	0,644	-0,266	0,642	-0,213	0,417	0,591	>0,999
Anterior corona radiata L (ACRL)	Baseline (V ₁)	0,784	0,030	0,775	0,011	0,787	0,044	0,800	0,017		
	Follow-Up (V ₅)	0,784	0,031	0,774	0,012	0,788	0,045	0,799	0,017		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,005	0,000	0,001	0,005	0,005	-0,001	0,007	0,649	>0,999
	Fold Change in %	-0,019	0,655	-0,052	0,583	0,093	0,623	-0,174	0,898	0,669	>0,999
Superior corona radiata R (SCRR)	Baseline (V ₁)	0,729	0,029	0,724	0,014	0,732	0,043	0,734	0,015		
	Follow-Up (V ₅)	0,728	0,028	0,723	0,017	0,731	0,041	0,733	0,015		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,003	-0,001	0,004	-0,001	0,004	-0,001	0,003	0,979	>0,999
	Fold Change in %	-0,170	0,448	-0,164	0,518	-0,177	0,438	-0,171	0,358	0,997	>0,999
Superior corona radiata L (SCRL)	Baseline (V ₁)	0,739	0,027	0,734	0,013	0,741	0,040	0,747	0,014		
	Follow-Up (V ₅)	0,738	0,026	0,733	0,013	0,741	0,039	0,743	0,013		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,004	-0,001	0,003	0,000	0,004	-0,003	0,004	0,136	>0,999
	Fold Change in %	-0,152	0,487	-0,186	0,372	0,023	0,506	-0,429	0,585	0,125	>0,999
Posterior corona radiata R (PCRR)	Baseline (V ₁)	0,815	0,039	0,807	0,020	0,816	0,058	0,828	0,021		
	Follow-Up (V ₅)	0,814	0,039	0,808	0,021	0,813	0,056	0,828	0,022		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,006	0,000	0,004	-0,003	0,008	0,000	0,005	0,277	>0,999
	Fold Change in %	-0,115	0,696	0,048	0,454	-0,344	0,893	-0,011	0,644	0,295	>0,999
Posterior corona radiata L (PCRL)	Baseline (V ₁)	0,803	0,035	0,796	0,018	0,803	0,051	0,816	0,019		
	Follow-Up (V ₅)	0,801	0,035	0,794	0,019	0,801	0,051	0,814	0,020		

	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,002	0,005	-0,002	0,003	-0,001	0,006	-0,002	0,004	0,922	>0,999
	Fold Change in %	-0,222	0,567	-0,234	0,379	-0,177	0,761	-0,284	0,528	0,920	>0,999
Posterior thalamic radiation R (PTRR)	Baseline (V ₁)	0,886	0,053	0,883	0,049	0,874	0,055	0,918	0,050		
	Follow-Up (V ₅)	0,886	0,053	0,882	0,049	0,875	0,056	0,915	0,049		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,007	-0,001	0,006	0,001	0,008	-0,002	0,007	0,644	>0,999
	Fold Change in %	-0,067	0,770	-0,089	0,640	0,057	0,936	-0,266	0,720	0,680	>0,999
Posterior thalamic radiation L (PTRL)	Baseline (V ₁)	0,891	0,054	0,884	0,043	0,895	0,072	0,899	0,029		
	Follow-Up (V ₅)	0,891	0,053	0,883	0,044	0,896	0,071	0,897	0,032		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,000	0,007	-0,001	0,007	0,001	0,007	-0,002	0,008	0,726	>0,999
	Fold Change in %	-0,048	0,775	-0,090	0,752	0,083	0,766	-0,219	0,909	0,687	>0,999
Sagittal stratum R (STR)	Baseline (V ₁)	0,872	0,045	0,868	0,033	0,879	0,063	0,865	0,018		
	Follow-Up (V ₅)	0,873	0,047	0,870	0,037	0,879	0,065	0,867	0,018		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,001	0,009	0,002	0,009	0,000	0,009	0,002	0,012	0,812	>0,999
	Fold Change in %	0,133	1,075	0,213	1,042	-0,021	1,014	0,269	1,372	0,795	>0,999
Sagittal stratum L (STL)	Baseline (V ₁)	0,877	0,040	0,871	0,029	0,881	0,056	0,878	0,020		
	Follow-Up (V ₅)	0,877	0,041	0,871	0,031	0,884	0,057	0,878	0,017		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,001	0,008	-0,001	0,007	0,003	0,009	0,000	0,010	0,480	>0,999
	Fold Change in %	0,102	0,909	-0,078	0,779	0,337	0,948	0,019	1,114	0,467	>0,999
External capsule R (ECR)	Baseline (V ₁)	0,732	0,011	0,731	0,010	0,733	0,014	0,734	0,010		
	Follow-Up (V ₅)	0,731	0,011	0,728	0,009	0,732	0,015	0,736	0,008		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,005	-0,003	0,005	-0,001	0,004	0,002	0,007	0,120	>0,999
	Fold Change in %	-0,163	0,742	-0,400	0,739	-0,138	0,568	0,296	0,922	0,120	>0,999
	Baseline (V ₁)	0,755	0,010	0,753	0,007	0,754	0,012	0,761	0,010		

External capsule L (ECL)	Follow-Up (V ₅)	0,754	0,012	0,752	0,006	0,752	0,016	0,760	0,008		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,005	-0,001	0,004	-0,002	0,006	-0,001	0,005	0,838	>0,999
	Fold Change in %	-0,154	0,658	-0,073	0,523	-0,223	0,793	-0,192	0,705	0,825	>0,999
Cingulum (cingulate gyrus) R (CGR)	Baseline (V ₁)	0,754	0,013	0,757	0,009	0,750	0,016	0,757	0,015		
	Follow-Up (V ₅)	0,754	0,013	0,756	0,010	0,751	0,016	0,757	0,011		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,000	0,006	-0,001	0,006	0,001	0,005	0,000	0,008	0,700	>0,999
	Fold Change in %	-0,015	0,743	-0,132	0,750	0,109	0,628	-0,014	0,994	0,696	>0,999
Cingulum (cingulate gyrus) L (CGL)	Baseline (V ₁)	0,756	0,013	0,758	0,008	0,752	0,016	0,762	0,013		
	Follow-Up (V ₅)	0,755	0,013	0,756	0,008	0,752	0,016	0,761	0,014		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,004	-0,003	0,003	0,000	0,004	-0,001	0,006	0,444	>0,999
	Fold Change in %	-0,188	0,562	-0,330	0,440	-0,064	0,556	-0,133	0,794	0,438	>0,999
Cingulum (hippocampus) R (CHR)	Baseline (V ₁)	0,852	0,042	0,838	0,029	0,866	0,057	0,856	0,023		
	Follow-Up (V ₅)	0,852	0,044	0,834	0,032	0,867	0,055	0,857	0,027		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,008	-0,004	0,009	0,001	0,008	0,001	0,006	0,227	>0,999
	Fold Change in %	-0,094	0,933	-0,427	1,042	0,136	0,871	0,161	0,654	0,197	>0,999
Cingulum (hippocampus) L (CHL)	Baseline (V ₁)	0,844	0,041	0,836	0,031	0,853	0,555	0,846	0,239		
	Follow-Up (V ₅)	0,840	0,041	0,830	0,034	0,849	0,054	0,844	0,016		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,004	0,008	-0,006	0,007	-0,004	0,007	-0,002	0,013	0,656	>0,999
	Fold Change in %	-0,515	0,973	-0,698	0,830	-0,461	0,804	-0,230	1,525	0,569	>0,999
Fornix (cres) / Stria terminalis (FoSR)	Baseline (V ₁)	0,915	0,047	0,901	0,036	0,937	0,060	0,902	0,018		
	Follow-Up (V ₅)	0,915	0,048	0,899	0,038	0,937	0,061	0,907	0,020		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,000	0,013	-0,002	0,108	0,000	0,016	0,006	0,010	0,486	>0,999
	Fold Change in %	0,045	1,367	-0,184	1,206	0,002	1,639	0,621	1,081	0,444	>0,999

Fornix (cres) / Stria terminalis L (FoSL)	Baseline (V ₁)	0,839	0,030	0,834	0,022	0,842	0,039	0,845	0,026		
	Follow-Up (V ₅)	0,839	0,031	0,833	0,020	0,842	0,042	0,846	0,025		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,000	0,009	-0,001	0,008	0,001	0,011	0,000	0,005	0,828	>0,999
	Fold Change in %	-0,029	1,044	-0,151	0,994	0,710	1,291	0,036	0,610	0,843	>0,999
Superior longitudinal fasciculus R (SLFR)	Baseline (V ₁)	0,732	0,020	0,732	0,010	0,726	0,026	0,745	0,017		
	Follow-Up (V ₅)	0,731	0,020	0,730	0,012	0,726	0,027	0,744	0,017		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,003	-0,002	0,003	-0,001	0,003	0,000	0,004	0,483	>0,999
	Fold Change in %	-0,141	0,436	-0,246	0,416	-0,076	0,423	-0,044	0,517	0,476	>0,999
Superior longitudinal fasciculus L (SLFL)	Baseline (V ₁)	0,741	0,019	0,742	0,013	0,736	0,025	0,751	0,013		
	Follow-Up (V ₅)	0,741	0,019	0,741	0,014	0,735	0,026	0,749	0,011		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,003	-0,001	0,003	0,000	0,003	-0,002	0,004	0,514	>0,999
	Fold Change in %	-0,124	0,436	-0,118	0,446	-0,052	0,347	-0,280	0,588	0,542	>0,999
Superior fronto-occipital fasciculus R (SFOFR)	Baseline (V ₁)	0,740	0,105	0,717	0,016	0,775	0,165	0,719	0,019		
	Follow-Up (V ₅)	0,736	0,091	0,715	0,017	0,767	0,142	0,718	0,017		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,004	0,016	-0,002	0,004	-0,008	0,026	-0,002	0,006	0,545	>0,999
	Fold Change in %	-0,397	1,367	-0,213	0,584	-0,680	2,050	-0,227	0,833	0,625	>0,999
Superior fronto-occipital fasciculus L (SFOFL)	Baseline (V ₁)	0,738	0,067	0,719	0,013	0,764	0,103	0,730	0,017		
	Follow-Up (V ₅)	0,736	0,064	0,716	0,016	0,762	0,097	0,727	0,017		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,002	0,007	-0,003	0,006	-0,002	0,009	-0,003	0,006	0,916	>0,999
	Fold Change in %	-0,310	0,849	-0,412	0,779	-0,171	0,985	-0,370	0,780	0,742	>0,999
Uncinate fasciculus R (UFR)	Baseline (V ₁)	0,750	0,017	0,746	0,016	0,751	0,015	0,756	0,024		
	Follow-Up (V ₅)	0,749	0,016	0,745	0,015	0,748	0,015	0,761	0,017		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,001	0,010	-0,001	0,009	-0,003	0,009	0,005	0,012	0,232	>0,999

	Fold Change in %	-0,089	1,324	-0,130	1,199	-0,414	1,204	0,647	1,688	0,226	>0,999
Uncinate fasciculus L (UFL)	Baseline (V ₁)	0,781	0,018	0,781	0,013	0,777	0,014	0,789	0,029		
	Follow-Up (V ₅)	0,778	0,019	0,777	0,013	0,774	0,018	0,788	0,029		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,002	0,007	-0,003	0,006	-0,002	0,008	0,000	0,008	0,654	>0,999
	Fold Change in %	-0,311	0,917	-0,431	0,774	-0,322	1,040	-0,032	1,017	0,648	>0,999
Tapetum R (TR)	Baseline (V ₁)	1,655	0,146	1,619	0,168	1,644	0,139	1,753	0,045		
	Follow-Up (V ₅)	1,651	0,150	1,611	0,177	1,648	0,141	1,740	0,047		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	-0,004	0,032	-0,008	0,022	0,004	0,044	-0,013	0,014	0,442	>0,999
	Fold Change in %	-0,267	1,946	-0,561	1,413	0,273	2,685	-0,719	0,828	0,419	>0,999
Tapetum L (TL)	Baseline (V ₁)	1,683	0,152	1,625	0,135	1,709	0,178	1,756	0,083		
	Follow-Up (V ₅)	1,689	0,152	1,631	0,147	1,715	0,169	1,763	0,076		
	$\Delta V = V_5 - V_1$	0,006	0,033	0,006	0,033	0,006	0,037	0,008	0,303	0,993	>0,999
	Fold Change in %	0,386	1,989	0,324	2,008	0,416	2,232	0,457	1,690	0,988	>0,999

Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung (SD) der Messwerte der Mittleren Diffusivität (MD) in den verschiedenen Stimulationsgruppen. Sichtbar sind zudem die Messwerte von MD zu beiden Messzeitpunkten (Baseline(V₁) und Follow-up(V₅)), sowie deren absoluten ($\Delta V = V_5 - V_1$) und relativen Veränderungen (Fold Change in %). Aufgeführt sind die statistisch relevanten ROIs. Die Vergleiche wurden mittels ANOVA und ANCOVA aufgestellt, nach vorheriger Prüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test. Die ANCOVA berücksichtigte das *Alter*, *BMI* und dem *Zeitraum zwischen den beiden Messzeitpunkten* als Kofaktoren; Probandenzahl: Anodal n = 15; Kathodal n = 14; Placebo n = 7.



Abbildung 32 - Benötigte Stimulationsmaterialien für die tDCS-Sitzungen

Darstellungen: 1- Neoprenkopfhülle; 2 – Necbox; 3 – Silber-Silberchlorid-Elektroden; 4 – Referenzelektrode; 5 – Spritze mit Elektroden gel; 6 – Verbindungskabel; 7 – USB – Verbindungskabel zwischen Stimulationsbox (2) und Laptop; 8 – Elektroden/Kontaktgel; nach Neuroelectrics Barcelona S.L.U., Spain

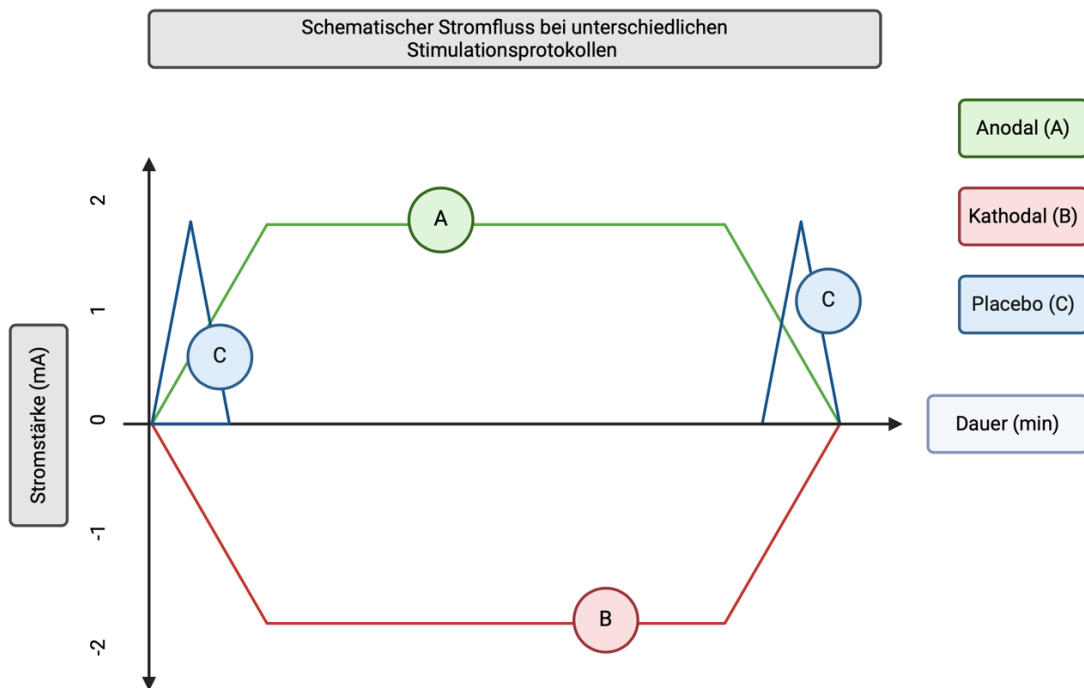


Abbildung 33 - Schematischer Stromfluss während der Stimulation in den Stimulationsprotokollen

Stromfluss in Milliampere (mA) während anodaler Stimulation (A), während kathodaler Stimulation (B) und Placebostimulation (C). Während der Placebostimulation kommt es zu Beginn und Ende des Stimulationszeitraumes (Dauer in Minuten (min)) zur kurzzeitigen (30 Sekunden) Stromapplikation.