

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Modulation des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer  
Schizophrenie mittels transkranieller Gleichstromstimulation**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Benedikt Sebastian Becker

aus

Deggendorf

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Alkomiet Hasan

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Kai Bötzel  
Prof. Dr. Rebecca Schennach

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Wolfgang Strube

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2021

Für meine Eltern,  
Lucie und Georg Becker.

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Epidemiologie.....	9
1.2 Ätiologie und Pathophysiologie .....	10
1.2.1 Aberrationen der Neurotransmission.....	10
1.2.2 Genetische Vulnerabilität .....	11
1.2.3 Weitere Risikofaktoren der Schizophrenie .....	13
1.3 Neuroanatomische Veränderungen bei Menschen mit einer Schizophrenie ...	15
1.4 Schizophrenie und Kognition.....	16
1.5 Das Arbeitsgedächtnis .....	18
1.5.1 Neurobiologische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses .....	19
1.5.2 Arbeitsgedächtnis und Schizophrenie .....	21
1.6 Transkranielle Gleichstromstimulation.....	22
1.6.1 Neurophysiologischer Hintergrund.....	23
1.6.2 Worin begründet sich die tDCS-Forschung für kognitive Dysfunktionen bei Menschen mit einer Schizophrenie? .....	25
1.7 Der verbal-n-back.....	29
1.8 Zielsetzung und Hypothesen .....	32
2. Methoden.....	34
2.1 Studienteilnehmende.....	34
2.2 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	35
2.3 Psychopathologische und kognitive Testung.....	38
2.3.1 Psychopathologie.....	38
2.3.2 Neuropsychologie .....	40
2.4 Prinzip des verbalen n-back-Tests .....	41
2.5 Maße für das Arbeitsgedächtnis .....	43
2.6 Experiment .....	47
2.7 Statistik.....	48
3. Ergebnisse.....	50
3.1 Demographische Daten.....	50
3.2 Testpsychologie .....	51
3.3 Primäre und sekundäre Outcome-Parameter.....	52
3.3.1 d prime .....	55
3.3.2 Reaktionszeiten.....	58
3.3.3 Fehlerraten.....	60

3.3.4 Criterion c.....	63
3.4 Qualität der Verblindung.....	64
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	65
4. Diskussion.....	67
4.1 Interpretation der Ergebnisse.....	67
4.2 Einordnung der Ergebnisse in einen wissenschaftlichen Kontext.....	70
4.2.1 Das Konzept der singulären online-tDCS.....	70
4.2.2 Stellungnahme zu vergleichbaren Studien.....	72
4.2.3 Behandlung mit 2mA anodaler tDCS – ein Vergleich.....	76
4.3 Praktische Relevanz.....	77
4.4 Limitationen.....	79
5. Ausblick.....	81
6. Zusammenfassung.....	83
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	85
8. Abkürzungsverzeichnis.....	88
9. Literaturverzeichnis.....	90
10. Publikation.....	106
11. Eidesstattliche Versicherung.....	107
12. Danksagung.....	108

## 1. Einleitung

Der Formenkreis der Schizophrenien zählt zu den häufigsten und gleichzeitig schwerwiegendsten psychiatrischen Erkrankungen unserer Zeit. 1898 erstmals von Emil Kraepelin unter der Bezeichnung „Dementia praecox“ beschrieben, wurde durch Eugen Bleuler im Jahre 1911 der Begriff der Schizophrenie geprägt und das Verständnis der Erkrankung grundlegend weiterentwickelt (Maatz, Hoff et al. 2015). Eine erste Operationalisierung nach Symptomen ersten und zweiten Ranges konzipierte Kurt Schneider 1939 (Cutting 2015). Im Grunde fußen die modernen Klassifikationssysteme ICD-11 und DSM-V noch heute auf den psychopathologischen Arbeiten des frühen 20. Jahrhunderts.

Nach aktuellem Verständnis zeichnet sich die Schizophrenie durch eine ausgeprägte Heterogenität mit zahlreichen Subklassifikationen aus (Picchioni and Murray 2007). Anhand psychopathologischer Merkmale kann eine Kategorisierung in fünf Symptomgruppen vorgenommen werden. Zum einen kann psychotisches Erleben stattfinden, etwa in Form von Wahnvorstellungen, Halluzinationen, formalen Denk- und/oder Ich-Störungen. Diese Symptome werden allgemein unter dem Begriff Positiv- bzw. Plus-Symptomatik zusammengefasst. In der zweiten Gruppe zeigen sich Beeinträchtigungen im Antrieb (Interessen-, Motivationslosigkeit) und im Affekt (beispielsweise Anhedonie, herabgesetzte Schwingungsfähigkeit etc.). Hinzu kommen eine reduzierte Psychomotorik, eine eingeschränkte Spontansprache, sowie sozialer Rückzug. Diese Symptome werden als Negativ- bzw. Minus-Symptomatik bezeichnet. Mit letzterer eng assoziiert ist die beeinträchtigte Kognition, der dritte Symptomkomplex. Menschen mit einer Schizophrenie weisen vermehrt Schwierigkeiten mit Gedächtnis-, Aufmerksamkeits-, Konzentrations-, und Exekutivfunktionen auf (Keefe and Harvey 2012). In diesen Bereich fällt auch das Arbeitsgedächtnis, welches von manchen Wissenschaftlern als die grundlegende Voraussetzung für wesentliche andere Formen der Kognition angesehen wird (Silver, Feldman et al. 2003, D'Esposito 2008). Die psychosozialen Folgen dieser Beeinträchtigungen für Menschen mit einer Schizophrenie sind in der Mehrzahl der Fälle erheblich und reichen von reduzierter Lebensqualität über den Verlust des Arbeitsplatzes bis hin zur Obdachlosigkeit. Vor diesem Hintergrund gewinnen Forschungsbemühungen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung, die sich mit kognitiven Symptomdomänen der Schizophrenie befassen, mit dem Ziel einer

Verbesserung der Lebensqualität für die Betroffenen durch geeignete Therapien, die auf einem besseren Verständnis dieser Störungsmodalitäten beruhen.

Meist ist es zwar die Positivsymptomatik, die zur stationären Einweisung des Betroffenen in die Klinik führt. Die Hauptursache für die dauerhaften Einschränkungen der Leistungsfähigkeit im Alltag stellen jedoch vielmehr die Negativsymptomatik und der damit eng assoziierte, kognitive Symptomkomplex dar (Harvey, Koren et al. 2006, Bandelow, Falkai et al. 2013). Im Kontrast dazu stehen die aktuellen Behandlungsmodalitäten der Schizophrenie. So wurden im Verlauf der letzten Jahrzehnte große Fortschritte in der pharmakologischen Therapie der Positivsymptomatik der Schizophrenie erzielt. Für die Verbesserung kognitiver Funktionen sowie insbesondere des Arbeitsgedächtnisses gibt es jedoch bisher keine ausreichend effektive medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlungsoption. Als mögliche Behandlungsalternative hat sich vor diesem Hintergrund die sogenannte transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS) hervorgetan, auf deren Technik später im Detail eingegangen wird. Andernorts konnte bereits gezeigt werden, dass die tDCS die Negativsymptomatik bei Menschen mit Schizophrenie positiv modulieren kann (Brunelin and Fecteau 2015, Hasan, Strube et al. 2016, Palm, Keeser et al. 2016, Lindenmayer, Kulsa et al. 2019, Moon, Kim et al. 2019). Dies ist insofern von Relevanz, da wie zuvor erwähnt eine enge Korrelation zwischen Kognition und Negativsymptomatik vielfach angenommen wird (Harvey, Koren et al. 2006). Eine unter 1.6.2 detaillierter beschriebene Studie aus dem Jahr 2016 unterstreicht den vielversprechenden Ansatz, die tDCS auch in die Behandlung der Positivsymptomatik mit einzubeziehen (Palm, Keeser et al. 2016). Gemein ist nahezu all diesen Studien, den sogenannten dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) zu stimulieren, um eine kognitive Funktionsverbesserung und/oder eine Verminderung einer anderen Zielsymptomatik zu bezwecken. Der DLPFC stellt dabei ein Hirnareal dar, von dem angenommen wird, dass es von zentraler Bedeutung für höhere kognitive Funktionen ist (siehe Kapitel 1.6.1) und eignet sich daneben auch noch insbesondere als Zielstruktur für die tDCS, da durch die tDCS-Behandlung vorwiegend kortikale Schichten erreicht werden (Nitsche, Cohen et al. 2008).

Wenngleich diese positive Darstellung Hoffnung darauf weckt, dass die tDCS eine wesentliche Symptomdomäne der Schizophrenie einer Behandlung zugänglich machen könnte, so muss zugleich festgehalten werden, dass die Effektivität der tDCS

in den bisher veröffentlichten Studien teils deutlichen Schwankungen unterliegt (Hoy, Arnold et al. 2014, Hasan, Strube et al. 2016, Gomes, Trevizol et al. 2018, Papazova, Strube et al. 2018, Kostova, Cecere et al. 2020). Es gibt eine Vielzahl von Variablen, deren Feinjustierung den Erfolg einer Gleichstrombehandlung maßgeblich beeinflussen kann. Hierzu zählt die Stimulationsintensität, meist wird zwischen einer Stromstärke von 1mA bzw. 2mA variiert. Außerdem zu beachten ist die Strommodalität, sprich ob ein anodaler oder kathodaler Strom appliziert wird. Zuletzt spielen die Stimulationsdauer und die Elektrodenpositionierung eine große Rolle (siehe detaillierte Ausführungen unter 1.6). (Nitsche and Paulus 2000, Lefaucheur, Antal et al. 2017) Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen des Forschungsverbunds ESPRIT (Enhancing Schizophrenia Prevention and Recovery through Innovative Treatments, <https://www.zi-mannheim.de/forschung/forschungsverbuende/esprit-esca.html>) ein Kooperationsprojekt zwischen den psychiatrischen Fakultäten der LMU München und dem Universitätsklinikum Tübingen gegründet. Ziel der dabei entstehenden Studien ist es herauszufinden, durch welche Einstellung der oben genannten tDCS-Parameter die Arbeitsgedächtnisleistung bei Menschen mit einer Schizophrenie am effizientesten positiv moduliert werden kann.

In die vorliegende Studie und deren endgültige Datenanalyse wurden n=20 Menschen mit einer Schizophrenie eingeschlossen. Es wurde eine sogenannte anodale Elektrodenkonfiguration angewandt, wobei auf diesen Begriff nachfolgend bei der Beschreibung des Experiments und der tDCS Stimulation detaillierter eingegangen wird. Die Stromstärke wurde auf 1 Milliampere (mA) adjustiert und als Stimulationsort vor dem Hintergrund der zuvor dargestellten Bedeutung dieses Hirnareals für das Arbeitsgedächtnis der linke DLPFC gewählt.

Nach dieser Übersicht über den Hintergrund der vorliegenden Dissertation soll nun im Folgenden auf die Epidemiologie und Ätiologie sowie insbesondere die Pathophysiologie der Schizophrenie näher eingegangen werden. Diese Zusammenschau ermöglicht es, die beeinträchtigte Kognition Betroffener konkreter zu charakterisieren. Im Anschluss daran sollen detailliert die Methoden und das Versuchsprozedere dargelegt werden. Zuletzt werden die Ergebnisse vorgestellt und diskutiert.

## 1.1 Epidemiologie

Insgesamt wird die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie auf 0,5-1,6% beziffert (Jablensky 1995). Die Erkrankung betrifft etwa 20 Millionen Menschen weltweit. Männer sind hierbei etwas häufiger betroffen (Abel, Drake et al. 2010, Disease, Injury et al. 2018). Auch das Alter bei Erkrankungsbeginn liegt bei männlichen Betroffenen nachweislich unter dem weiblicher Erkrankter (Hafner, Fatkenheuer et al. 1991). Die Schizophrenie zählt aufgrund des frühen Beginns während der Adoleszenz oder frühem Erwachsenenalter, der hohen Chronifizierungsrate, sowie dauerhaften Krankenhausaufenthalten zu den sozioökonomisch relevantesten Krankheiten unserer Zeit (van Os and Kapur 2009). In der European Schizophrenia Cohort – Studie (EuroSC) wurden 1208 Menschen mit einer Schizophrenie aus den Ländern Deutschland, Frankreich und Großbritannien epidemiologisch untersucht. Es wurde gezeigt, dass die Form der paranoiden Schizophrenie mit etwa dreiviertel der Fälle den größten Anteil einnimmt. Eine undifferenzierte Schizophrenie, bzw. ein schizophreses Residuum lagen bei jeweils ca. 9% der Studienteilnehmer vor. Es folgte die hebephrene Form der Schizophrenie mit etwa 6%, und zuletzt die katatone Schizophrenie mit 1,4%. Bei knapp einem Drittel aller Betroffenen konnte zudem eine prominente Negativsymptomatik nachgewiesen werden. Ein stattgehabter Suizidversuch bzw. Selbstverletzung konnten bei über einem Drittel der Betroffenen eruiert werden.

Neben den direkten Einflüssen auf die Gesundheit der Betroffenen nimmt die Erkrankung auch erheblichen Einfluss auf deren soziales Leben. Unter den hospitalisierten Patientinnen und Patienten verfügte nur jeder Fünfte über einen festen Arbeitsplatz, etwa 15% waren obdachlos (Bebbington, Angermeyer et al. 2005). Diese Daten unterstreichen die enorme Stigmatisierung durch die Erkrankung.

Auch der für diese Arbeit im Zentrum stehende kognitive Bereich ist epidemiologisch gut untersucht. Die Ergebnisse einer groß angelegten Studie (n=575) von Wilk et al. legen nahe, dass bei etwa 80% der untersuchten Menschen mit einer Schizophrenie kognitiven Einschränkungen vorlagen (Wilk, Gold et al. 2004). Betroffen sind hierbei bedeutende neuropsychologische Domänen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Planungsfähigkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit (Keefe and Harvey 2012). Es ist anzunehmen, dass Einschränkungen in diesen kognitiven Bereichen in

bedeutendem Ausmaß zu den zuvor erwähnten beruflichen und sozialen Nachteilen von Menschen mit einer Schizophrenie beitragen. Auf die Bedeutung und Auswirkung kognitiver Defizite soll in Kapitel 1.4 im Detail eingegangen werden.

## 1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

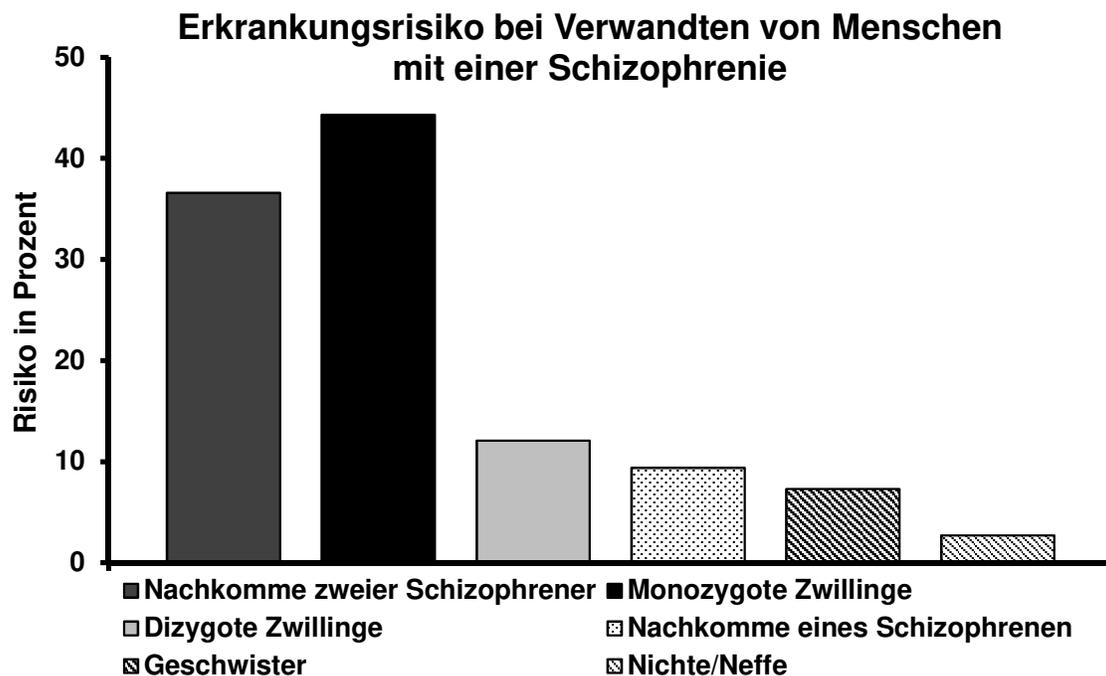
Die einzelnen Entwicklungsschritte hin zur Entstehung einer Schizophrenie sind bis heute nicht hinreichend geklärt. Vor etwa dreißig Jahren stellten Weinberger et al. die Hypothese auf, neuronale Veränderungen im Bereich des limbischen Systems, des Diencephalons und des Präfrontalkortex führten bereits in der Fetalzeit zu einer Unterbrechung der physiologischen Hirnentwicklung und bildeten damit das Fundament für das mangelhafte „Pruning“ (selektive Rückbildung von Synapsen) des Präfrontalkortex im Übergang von Adoleszenz zu frühem Erwachsenenalter. Dies begünstige die Transition in den Erkrankungsbeginn mit ersten schizophrenen Symptomen während dieses Lebenszeitraumes. (Weinberger 1987, Weinberger 1996) Wenngleich die Sichtweise auf die Erkrankung der Schizophrenie als neuronale Entwicklungsstörung von neueren Studien unterstützt wird (Insel 2010), wird daneben von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen (McGrath, Feron et al. 2003, Tandon, Keshavan et al. 2008, Howes and Kapur 2009). Auf die aktuell vermuteten Hintergründe hinsichtlich Neurotransmission sowie die genetischen und umweltbedingten Faktoren soll in den folgenden Kapiteln eingegangen werden.

### 1.2.1 Aberrationen der Neurotransmission

Auf Ebene der Neurotransmitter zentral scheint neben dem Glutamatstoffwechsel (siehe Kapitel 1.2.2) insbesondere die Verteilung des Dopamins bzw. der Dopaminrezeptoren im zentralen Nervensystem (Howes, McCutcheon et al. 2015). Diese „Dopaminhypothese“ fußte ursprünglich auf zwei Beobachtungen. Zum einen können Substanzen wie etwa Amphetamine, die einen Anstieg des Dopaminspiegels bewirken, zu psychotischen Symptomen führen (Lieberman, Kane et al. 1987). Zum anderen berief man sich auf die Effektivität der Dopaminantagonisten bei der Behandlung von Menschen mit einer Schizophrenie (Walinder, Skott et al. 1976, Howes, McCutcheon et al. 2015). Basierend auf bildgebenden Verfahren wie

der Positronen-Emissions-Tomographie oder der Magnetresonanztomographie konnte eine erhöhte präsynaptische Dopaminkonzentration in striatalen Neuronen bei Menschen mit einer Schizophrenie nachgewiesen werden (Howes and Kapur 2009). Auch mit kognitiven Störungen scheint der Dopaminstoffwechsel assoziiert zu sein. So konnten dysfunktionale Signalwege der D1-Dopaminrezeptoren im Präfrontalkortex mit einer reduzierten Arbeitsgedächtnisleistung in Verbindung gebracht werden (Goldman-Rakic, Castner et al. 2004). Im Grunde steht der Dopaminrezeptor mit seinen Subtypen auch bei den modernen Antipsychotika im Zentrum des Wirkmechanismus (Howes, Egerton et al. 2009, Howes, McCutcheon et al. 2015).

### 1.2.2 Genetische Vulnerabilität



**Abbildung 1: Erkrankungsrisiko bei Verwandten von Menschen mit einer Schizophrenie in Prozent (Abbildung selbst erstellt, Daten entnommen aus (McGue and Gottesman 1991))**

Ein wesentlicher Bestandteil in der Entwicklung einer Schizophrenie scheint die genetisch bedingte Vulnerabilität. Durch aufwendige Familien- und Zwillingsstudien (McGue and Gottesman 1991) konnten die Erkrankungswahrscheinlichkeiten nach Verwandtschaftsgrad eruiert werden (siehe Abbildung 1). Das größte Risiko tragen eineiige Zwillinge von Erkrankten (44,3%) sowie Nachkommen zweier Schizophrener

(36,6%). Neuere Studien legen sogar eine Korrelation von 50% bei eineiigen Zwillingen nahe (Wong, Gottesman et al. 2005). Abbildung 1 verdeutlicht, dass mit abnehmendem Verwandtschaftsgrad die Wahrscheinlichkeit ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken sinkt.

Es wurden zahlreiche Suszeptibilitätsgene identifiziert, die zur Entstehung einer Schizophrenie beitragen sollen. Hierbei handelt es sich nicht um kausale, sondern um risikomodulierende Gene (Pearlson and Folley 2008, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014). Der Rahmen dieser Arbeit reicht nicht aus, um jedes der bekannten Risikogene im Detail zu diskutieren. Im Folgenden soll kurz auf die wichtigsten Erbfaktoren eingegangen werden, welche insbesondere hinsichtlich einer reduzierten Kognition bei Menschen mit einer Schizophrenie von Bedeutung sind.

Eines der am besten untersuchten Risikogene ist das Neuregulin 1 (NRG1, Chromosom 8p) und dessen Verbindung zum exzitatorischen Glutamatstoffwechsel. Auf Ebene der Neurotransmission wird als eine bedeutende pathophysiologische Theorie der Schizophrenie eine Minderexpression des NMDA-Rezeptors u.a. bei Beeinträchtigung der Funktion des NRG1-pathways angenommen. Aufgrund seiner hohen Affinität zu Glutamat ist die Expression des NMDA-Rezeptors ein geeigneter Parameter für die Beurteilung der exzitatorischen Neurotransmission (Coyle 1996). Eine verminderte Dichte des Rezeptors im Präfrontalkortex konnte in Studien nachgewiesen werden (Catts, Derminio et al. 2015). Die mehrfach replizierte Assoziation zwischen verminderter NMDA-Rezeptor- und NRG1-Expression legt nahe, dass dieser Erbfaktor im Zusammenhang mit der Entstehung und dem Ausmaß der herabgesetzten, exzitatorischen Neurotransmission bei Menschen mit Schizophrenie steht (Hasan, Malchow et al. 2014, Mostaid, Lloyd et al. 2016). Zudem wurden Anomalien im Neuregulin1-Gen mit einem reduzierten Hippocampusvolumen assoziiert, wobei Alteration des Volumens des Hippocampus auch durch andere pathophysiologische Veränderungen ein häufig beobachtetes Phänomen bei der Schizophrenie darstellt (Gruber, Falkai et al. 2008). Das reduzierte Hippocampusvolumen legt letztlich die Verbindung zur reduzierten kognitiven Funktion nahe.

Neben NRG1 scheint auch das Dysbindin-Gen (DTNBP1=dystrobrevin-binding protein 1, Chromosom 6p) als Suszeptibilitätsgen eine Rolle zu spielen. Analysen von single-nucleotid-polymorphisms (SNPs) des Dysbindin-Gens zeigten eine verminderte

Expression im Bereich des Frontalkortex und des Hippocampus bei Menschen mit einer Schizophrenie (Straub, Jiang et al. 2002). Eine Überexpression des Dysbindin-Gens führte in Zellkulturen kortikaler Neuronen zu einem Anstieg des extrazellulären Glutamatspiegels. Zudem konnte eine neuroprotektive Funktion des Dysbindins nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde auch ein Zusammenhang zwischen Aberationen des Dysbindin-Gens und kognitiven Beeinträchtigungen untersucht und gefunden, etwa in Bereichen der Intelligenz und der Aufmerksamkeit (Burdick, Lencz et al. 2006, Fallgatter, Herrmann et al. 2006).

Der Name eines weiteren Risikogens, Disrupted in Schizophrenia (DISC1=Chromosom 1q), legt bereits eine Verknüpfung zwischen Erbfaktor und Krankheit nahe. In einer ausführlichen Analyse von 458 finnischen Familien mit Schizophrenie in deren Geschichte konnte eine konsistente Assoziation zwischen dem DISC1-Gen und dem Auftreten der Schizophrenie hergestellt werden (Hennah, Varilo et al. 2003). Interessanterweise konnte in dieser Studie vor allem ein Zusammenhang mit schwerer Negativsymptomatik festgestellt werden. Aufgrund der bekannten Korrelation zwischen Negativsymptomatik und kognitiven Defiziten (Sharma and Antonova 2003, Harvey, Koren et al. 2006) wurde das DISC1-Gen auch in Bezug auf mögliche Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses untersucht und ein Zusammenhang konnte bestätigt werden (Gasperoni, Ekelund et al. 2003).

Abschließend kann festgehalten werden, dass eine Vielzahl von Genaberrationen zu der Entstehung einer Schizophrenie und einer reduzierten kognitiven Leistungsfähigkeit beitragen können.

### 1.2.3 Weitere Risikofaktoren der Schizophrenie

Über die letzten Jahrzehnte konnte eine Reihe von weiteren Faktoren identifiziert werden, welche die Entstehung bzw. den Übergang in eine Schizophrenie fördern. Die individuellen Risikoprofile können dabei sehr unterschiedlich sein. Zwar stellt die genetische Prädisposition den bedeutendsten pathogenetischen Faktor dar (siehe Kapitel 1.2.1). Von klinischer Relevanz sind jedoch insbesondere die im Folgenden aufgeführten risikomodulierenden Aspekte.

Die Theorie, dass eine Mangelernährung der Mutter während der Schwangerschaft bzw. des Säuglings das Risiko für eine Schizophrenie des Kindes erhöhen könnte, wurde erstmals durch Studien über werdende Mütter von 1944-1945 in den Niederlanden, sowie 1959-1961 in China aufgebracht, jeweils Jahre der Hungersnot in den beiden Ländern. Bei den Nachkommen der untersuchten Mütter konnte in beiden Ländern eine doppelt so hohe Schizophrenierate festgestellt werden (Xu, Sun et al. 2009, McGrath, Brown et al. 2011). Als Ursache hierfür wurde zum einen ein Folsäure- sowie Eisenmangel diskutiert (Davis, Eyre et al. 2016). Darüber hinaus scheint auch ein Vitamin-D-Mangel Einfluss auf das Schizophrenie-Risiko auszuüben. In diesem Zusammenhang konnte eine Geburt im Winter, mit folglich geringerer Sonnenexposition und reduziertem Vitamin-D-Spiegel als Risikofaktor eruiert werden (Suvisaari, Haukka et al. 2001). Der Verdacht auf ein verdoppeltes Schizophrenierisiko durch Vitamin-D-Mangel konnte in nachfolgenden Studien bestätigt werden (McGrath, Eyles et al. 2010), eine Vitamin-D-Substitution führte bei n=9114 finnischen Neugeborenen zu einer Risikoreduktion um 77%, an Schizophrenie zu erkranken (McGrath, Saari et al. 2004).

Zu weiteren wichtigen Auslösern zählen Geburtskomplikationen. Hierbei scheinen insbesondere perinatale Hypoxiezustände einen relevanten Risikofaktor darzustellen (Cannon, Jones et al. 2002, Cannon, Yolken et al. 2008). Dies zeigten statistische Studien an großen Fallzahlen (n=524 Menschen mit Schizophrenie, n=1043 in Kontrollgruppe) (Dalman, Thomas et al. 2001). Hinweise hierfür fanden sich auch in experimentellen Studien wieder. Unter anderem das unter 1.2.2 bereits erwähnte Risikogen Neuregulin 1 scheint in Tierstudien unter Asphyxie im Präfrontalkortex signifikant geringer exprimiert zu werden (Wakuda, Iwata et al. 2015).

Es gibt darüber hinaus Hinweise, dass Traumata in der Kindheit, wie physische und sexuelle Gewalt, aber auch die Scheidung der Eltern oder Armut ein erhöhtes Schizophrenierisiko mitbedingen können (Sahin, Yuksel et al. 2013, Green, Chia et al. 2014). Zudem zeigt sich hierbei eine Assoziation mit einem höheren Grad an Symptomatik, respektive erhöhter Resistenz gegenüber einer pharmakologischen Therapie mit verringerten Remissionsraten (Cohen, Palekar et al. 2012). Auch die Migration in ein fremdes Land und die daraus resultierenden zwischenmenschlichen Konflikte aufgrund geringerer sozialer Wertschätzung scheinen eine Rolle zu spielen (Susser and Patel 2014).

Weiterhin lässt sich festhalten, dass Cannabiskonsum das Risiko psychotische Episoden zu erleiden erhöhen kann (van Os, Bak et al. 2002). Die aktuelle Datenlage hierzu legt nahe, dass Cannabis-Konsumenten ein höheres Risiko haben an Schizophrenie zu erkranken (Manrique-Garcia, Zammit et al. 2012). Außerdem scheint sich der Beginn der Erkrankung durch Cannabis nach vorne verschieben zu können (Donoghue, Doody et al. 2014). Dies kann durch die Begleitmorbidität der Sucht erklärt werden, eine verlängerte Hospitalisierung durch schlechtere Compliance (Medikamenteneinnahme) bzw. strukturelle Schäden des Gehirns durch den Substanzkonsum (Malchow, Hasan et al. 2013, Lorenzetti, Solowij et al. 2015, Hasan, von Keller et al. 2019).

### 1.3 Neuroanatomische Veränderungen bei Menschen mit einer Schizophrenie

Hirnmorphologisch zeigen sich bei der Schizophrenie charakteristische Abweichungen von der Norm. Erste neuroanatomische Arbeiten von Alzheimer 1897 legten Veränderungen in der grauen Substanz von Menschen mit einer Schizophrenie nahe. Substanzdefizite in der grauen, aber auch der weißen Substanz konnten vielfach durch weitere neuropathologische und bildgebende Studien bestätigt werden (Kuperberg, Broome et al. 2003). Johnstone et al. beschrieben 1976 die hieraus resultierenden erweiterten Hirnventrikel als hirnmorphologische Veränderung bei der Schizophrenie (Johnstone, Crow et al. 1976). Weitere Volumendefizite mit einem Ausmaß von bis zu 10% konnten in erster Linie im Bereich des Hippocampus, der Parietalkortices, der Frontalkortices und des Thalamus nachgewiesen werden (Falkai and Bogerts 1986, Ellison-Wright, Glahn et al. 2008). Vor allem der hippocampale Substanzverlust wurde in mehreren Studien repliziert (Adriano, Caltagirone et al. 2012, Falkai, Malchow et al. 2016). Das verminderte Hippocampusvolumen könnte bei Menschen mit einer Schizophrenie in Zusammenhang mit den bekannten kognitiven Defiziten, wie etwa dem Arbeitsgedächtnis stehen.

Eine der am besten belegten Hypothesen zur Erklärung der strukturellen Neuroanatomie bei Menschen mit einer Schizophrenie ist die einer beeinträchtigten Konnektivität. Gemeint ist damit, dass die neuronale Verschaltung über Axone, Dendriten und Synapsen bei Menschen mit einer Schizophrenie aufgrund einander bedingender Störungen beeinträchtigt ist (Lewis 2002). Zum einen führt eine

frontotemporal betonte Verringerung von Gliazellen (Falkai and Maier 2006), insbesondere der Oligodendrozyten (etwa 30% (Hof, Haroutunian et al. 2003, Stark, Uylings et al. 2004)), zu einer verminderten Myelinisierung neuronaler Axone zwischen Hippocampus und Präfrontalkortex, wodurch die Signalübertragung zwischen diesen Hirnarealen gestört wird. Hierbei ist anzuführen, dass letztere eine essentielle Verbindung für höhere kognitive Leistungen wie Gedächtnis und Lernvorgänge darzustellen scheint (Friston 1998, Schmitt, Hasan et al. 2011). Zudem ist die neuronale Verschaltung durch eine Verminderung der Anzahl an Faserverbindungen innerhalb des Präfrontalkortex, sowie zwischen Präfrontalkortex und limbischem System bzw. dem Thalamus erheblich beeinträchtigt (Harrison and Weinberger 2005). Es konnte darüber hinaus bei Menschen mit einer Schizophrenie ein Schwund an GABA-ergen Interneuronen nachgewiesen werden, was eine Verringerung inhibitorischer Signalwege zur Folge hat (Knable, Barci et al. 2002). Funktionelle MRT-Studien konnten die beeinträchtigte neuronale Verbindung zwischen dem Präfrontalkortex und dem posterioren Hippocampus bei schizophrenen Probanden während der Durchführung eines Arbeitsgedächtnistests nachweisen (Henseler, Falkai et al. 2010).

Zusammenfassend bestehen bei Menschen mit einer Schizophrenie somit häufig strukturelle und funktionelle Veränderungen, welche eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen bedingen können.

#### 1.4 Schizophrenie und Kognition

Die Ausführungen zu pathophysiologischen Veränderungen bei Menschen mit einer Schizophrenie wurden referiert, um auf eine wesentliche, daraus resultierende Symptomdomäne der Schizophrenie überzuleiten: die kognitiven Beeinträchtigungen. Diese Funktionseinschränkungen betreffen dabei (wie in Kapitel 1.1 erwähnt) zahlreiche kognitive Bereiche, insbesondere Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und sprachliches Lernen. Um die klinische und soziale Bedeutung dieser kognitiven Einschränkung zu verdeutlichen, sollen diese Defizite nun detaillierter dargelegt werden.

Studien zeigen, dass bei 80-98% der Menschen mit einer Schizophrenie kognitive Defizite vorliegen (Wilk, Gold et al. 2004, Szoke, Trandafir et al. 2008, Keefe

and Harvey 2012) Eine aktuelle Meta-Analyse von McCleery und Nuechterlein bestätigte konsistente kognitive Einschränkungen von Menschen mit einer Schizophrenie in vier untersuchten Reviews. Stellung bezogen wurde zudem auf den klinischen Verlauf dieser Defizite. Verwiesen wurde auf eine Übersichtsarbeit mit 53 longitudinalen Studien, welche keinen signifikanten Leistungsabfall in kognitiven Domänen bei Menschen mit einer Schizophrenie feststellen konnten. (McCleery and Nuechterlein 2019) Einen kognitiven Abfall über einen Untersuchungszeitraum von 3,5 Jahren hinweg konnten Thompson et al. hingegen zumindest für eine Subgruppe von etwa 10% der Studienteilnehmenden feststellen (Thompson, Savla et al. 2013). Daten legen nahe, dass bei Menschen mit einer Schizophrenie eine verminderte Vigilanz, sprich das Vermögen Aufmerksamkeit über einen bestimmten Zeitraum aufrecht zu erhalten, präsent ist (Green, Kern et al. 2000, Caspi, Reichenberg et al. 2003). Die Sprachflüssigkeit (Kerns, Berenbaum et al. 1999), die Fähigkeit Probleme zu lösen und die Verarbeitungsgeschwindigkeit (Dickinson, Ramsey et al. 2007) sind bei Menschen mit einer Schizophrenie ebenfalls reduziert. Die von vielen Autoren jedoch als besonders folgenschwer betrachtete kognitive Beeinträchtigung ist die Funktionsstörung des Arbeitsgedächtnisses, auf deren Folgen für die Betroffenen unter 1.5.2 genauer eingegangen wird.

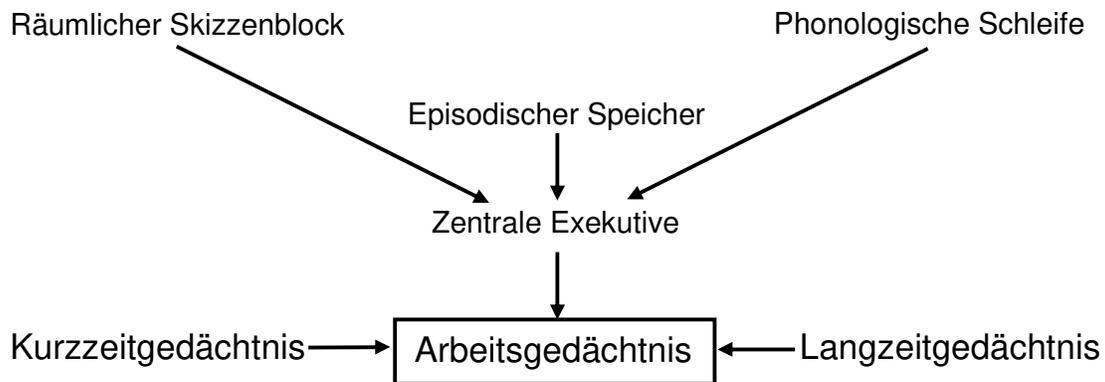
Es ist offensichtlich, dass es bei Personen mit Schwierigkeiten in den oben genannten kognitiven Bereichen zu schwerwiegenden Problemen kommen kann, sei es in beruflicher, sozialer oder auch gesundheitlicher Hinsicht. Es liegen Daten vor, nach denen die kognitive Leistungsfähigkeit für den langfristigen beruflichen Erfolg von größerer Bedeutung ist als andere klinische Symptome (McGurk, Mueser et al. 2003). Wie bereits unter Kapitel 1.1 erwähnt, stellt eine erhaltene Denkfunktion auch einen wichtigen Prädiktor in Bezug auf die eigene Gesundheit dar. Die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme geht substantiell mit einer adäquaten Organisation und Denkfähigkeit einher (Jeste, Patterson et al. 2003). Zudem bestimmt die kognitive Leistungsfähigkeit auch das Vermögen, eigene Komorbiditäten zu erkennen, psychotherapeutische und soziotherapeutische Hilfsangebote wahrzunehmen, präventive Maßnahmen wie Arztbesuche zu ergreifen (Keefe and Harvey 2012) und darüber hinaus Fehlverhalten (wie einen oft vorliegenden gesteigerten Nikotinkonsum) als negativ einzuordnen (George, Ziedonis et al. 2000). All diese Faktoren erhöhen das Risiko für weitere Komorbiditäten. Schließlich bestimmt die kognitive

Leistungsfähigkeit der Betroffenen ganz entscheidend ihre selbstempfundene Lebensqualität (Mohamed, Rosenheck et al. 2008).

## 1.5 Das Arbeitsgedächtnis

Nachdem bei Menschen mit einer Schizophrenie eine Störung des Arbeitsgedächtnisses als besonders folgenschwer erachtet wird, soll in diesem Abschnitt auf dessen Erklärungsmodell, das neuroanatomische Korrelat, sowie auf dessen klinischen Bezug zur Schizophrenie detaillierter eingegangen werden.

Unter dem Begriff des Arbeitsgedächtnisses versteht man die Fähigkeit, eine begrenzte Menge an Informationen, verbaler und/oder visueller Art, über einen bestimmten Zeitraum zu speichern und bei Bedarf zu verwenden (D'Esposito 2008, D'Esposito and Postle 2015). Ein erstes greifbares Konzept des Arbeitsgedächtnisses lieferte die Arbeitsgruppe um Baddeley im Jahr 1974 (Baddeley AD 1974, Baddeley 2003). Abbildung 2 stellt eine vereinfachte Struktur des Modells dar. Visuelle Informationen werden im „Räumlichen Skizzenblock“ (Baddeley AD 1974) verarbeitet, verbale Information, zumeist in Form von Sprache, in der „Phonologischen Schleife“ (Baddeley AD 1974, D'Esposito 2008). Die aufgenommenen Informationen werden in den beiden genannten Kompartimenten stetig wiederholt, bzw. im zwischengeschalteten „Episodischen Speicher“, der neuesten Komponente in Baddeleys Modell abgelegt (Baddeley 2000, D'Esposito 2008). Baddeley versteht hierunter eine Art Schnittstelle zwischen Kurz- bzw. Langzeitgedächtnis. Anschließend wird die aufgenommene und zwischengespeicherte Information durch die „Zentrale Exekutive“ verwendet (Baddeley AD 1974). Die Kapazität sowie die Dauer der Zwischenlagerung an Information ist dabei begrenzt (Vogel, Woodman et al. 2001).



**Abbildung 2: Das Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley, Abbildung selbst erstellt nach (Baddeley 2003)**

Um das Studiendesign und die Bedeutung des Arbeitsgedächtnisses adäquat nachvollziehen zu können, sollen im Weiteren das anatomische Korrelat sowie die Beziehung zur Schizophrenie hergestellt werden.

### 1.5.1 Neurobiologische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses

Eine erste genauere morphologische Zuteilung des Arbeitsgedächtnisses zu einer Hirnregion gelang der Forschungsgruppe um Funahashi im Jahr 1989 (Funahashi, Bruce et al. 1989). Hierbei wurden bei drei Menschenaffen durch eine neurochirurgische Operation Elektroden über dem Präfrontalkortex (PFC) angebracht. Es wurde gezeigt, dass die Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zu einer vermehrten, beidseitigen Aktivierung im lateralen Präfrontalkortex (PFC) führte. In weiteren Untersuchungen konnte dieser Befund mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) bestätigt werden. Neben Aktivierungen im linken inferioren Parietalkortex, im linken posterior-inferioren Frontalkortex und beidseits im Gyrus parahippocampalis, kristallisierte sich in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis der PFC als zentrale Hirnregion heraus (Collette and Van der Linden 2002, D'Esposito 2007).

Weiterhin wurde der Versuch unternommen, die strukturelle Organisation des Präfrontalkortex hinsichtlich ihrer Arbeitsgedächtnisfunktionen detaillierter zu analysieren. Dabei scheint dem DLPFC eine besondere Rolle zuzukommen. Durch

fMRT sowie Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Studien an Menschenaffen und Menschen, zum Teil mit spezifischen Läsionen im Bereich des DLPFC, konnte die essentielle Beteiligung der Hirnregion an Arbeitsgedächtnisaufgaben mehrfach bestätigt werden (Duncan and Owen 2000, Petrides 2000, Petrides 2005, Barbey, Koenigs et al. 2013). Interessanterweise belegen Studienergebnisse, dass bei einer Läsion des DLPFC sowohl räumliche als auch nicht räumliche Arbeitsgedächtnisdefizite vorliegen (Petrides 1995). Dies impliziert, dass wichtige Areale des zentralen Steuerorgans des Arbeitsgedächtnisses, der sogenannten „zentralen Exekutive“, in den Bereich des DLPFC verortet werden können (D'Esposito 2008).

Die „zentrale Exekutive“ fand Eingang in weitere, auf funktioneller Bildgebung basierende Studien. Der korrekten Auswahl des Arbeitsgedächtnis-Tests kommt hierbei eine bedeutende Rolle zu. Im sogenannten „alpha-span-test“ werden spezifische Anforderungen an die zentrale Exekutive gestellt, unabhängig der Speicherprozesse. Hierbei werden dem Probanden verschiedene Worte präsentiert, die zunächst wie gezeigt wiedergegeben werden müssen und anschließend in alphabetischer Reihenfolge aufgezählt werden müssen. Fertigt man während der Bearbeitung dieser Aufgabe fMRT-Aufnahmen an, lassen sich aktivierte Hirnareale vor allem in linkssuperioren parietalen Regionen (Brodmann-Areal 7), sowie beidseits in den dorsolateralen Präfrontalkortices (Brodmann-Areale 9, 46) projizieren (Collette and Van der Linden 2002). Die Aktivierung verschiedener verteilt liegender Kortexareale lässt darauf schließen, dass sich die zentrale Exekutive, bzw. das Arbeitsgedächtnis im Allgemeinen, nicht auf ein bestimmtes neuronales aktives Feld beschränken lässt, sondern vielmehr aus einem Zusammenspiel mehrerer Bereiche resultiert. Zudem zeigte sich in einer weiteren fMRT-Arbeit, dass zwischen dem linken inferioren Temporallappen (Sprachverarbeitung, Erkennung von Gesichtern, Objekten, geschriebenen Wörtern etc.) und dem Präfrontalkortex hinsichtlich der Arbeitsgedächtnisleistung ebenfalls wichtige Verbindungen bestehen. Für verbale Arbeitsgedächtnisaufgaben ist damit auch eine funktionelle Konnektivität mit sprachassoziierten Kortexarealen essentiell (Fiebach, Rissman et al. 2006).

### 1.5.2 Arbeitsgedächtnis und Schizophrenie

Defizite im Arbeitsgedächtnis werden zu den Kernsymptomen der Schizophrenie gezählt (Forbes, Carrick et al. 2009). Nachfolgend soll auf die Datenlage in Bezug auf Störungen des Arbeitsgedächtnisses bei Menschen mit einer Schizophrenie eingegangen werden.

Es wurde mehrfach gezeigt, dass sowohl das räumliche (Reilly, Harris et al. 2007, Badcock, Badcock et al. 2008) als auch das verbale Arbeitsgedächtnis (Huguelet, Zanello et al. 2000, Bell, Bryson et al. 2001, Barch and Csernansky 2007) unterhalb des Niveaus gesunder Kontrollgruppen liegen. Man nimmt derzeit an, dass die zentrale Exekutive im Zentrum der Problematik steht. Hierfür spricht, dass sowohl das verbale, als auch das räumliche Arbeitsgedächtnis gleichermaßen betroffen zu sein scheinen. So wurden etwa anhand des „(backward) digit-span-tests“ Defizite im verbalen Arbeitsgedächtnis bei schizophrenen Studienteilnehmern gezeigt (Conklin, Curtis et al. 2000). Entsprechende Beeinträchtigungen im räumlichen Arbeitsgedächtnis zeigten Park et al. 1992 (Park and Holzman 1992). In einer nachfolgenden Studie erwies sich diese kognitive Einschränkung während des Krankheitsverlaufs persistent (Park, Puschel et al. 1999). Die bereits unter Kapitel 1.4 aufgeführte Meta-Analyse von McCleery und Nuechterlein bestätigte in den vier betrachteten Reviews konsistente Defizite im Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie (McCleery and Nuechterlein 2019). Dass kognitive Symptome für den Erkrankungsverlauf und die Prognose bei Menschen mit einer Schizophrenie eine besondere Bedeutung haben, zeigt sich auch in der Aufnahme dieser Symptome als zu beachtende Symptomdomäne in der neuen WHO-ICD-11 Klassifikation. Dabei sind kognitive Symptome nicht für die Diagnosestellung zu verwenden, jedoch für die Unterteilung in mögliche Subtypen der Erkrankung. (Zielasek and Gaebel 2018)

Darüber hinaus wird die Arbeitsgedächtnisleistung von einigen Autoren gar als möglicher Prädiktor einer schizophrenen Erkrankung in Erwägung gezogen (Park and Gooding 2014). Dies liegt unter anderem daran, dass den Defiziten in dieser Domäne auch eine genetische Rolle zugeschrieben wird. Die Forschungsgruppe um Park et al. verglich im Jahr 1995 n=18 Menschen mit einer Schizophrenie und n=15 gesunde Verwandte ersten Grades und konnte bei beiden Gruppen Arbeitsgedächtnisdefizite im Vergleich zu einer nichtverwandten gesunden Kontrollgruppe feststellen (Park, Holzman et al. 1995). Im Jahr 2005 stellten Pirkola et al. eine groß angelegte Studie

vor, in der nahegelegt wird, dass bei nicht-erkrankten Zwillingen von Menschen mit einer Schizophrenie ebenfalls Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses vorliegen (Pirkola, Tuulio-Henriksson et al. 2005).

Mit Rückblick auf die genannten Folgen der kognitiven Einschränkungen als Folge einer zentralen Funktionsstörung des Arbeitsgedächtnisses lässt sich zusammenfassend sagen, dass die beschriebenen Arbeitsgedächtnisdefizite eine enorme Belastung für den Betroffenen darstellen. Sie führen nicht nur zu Benachteiligungen im beruflichen und sozialen Leben (Keefe and Harvey 2012). Vielmehr geht die Neurowissenschaftlerin Goldman-Rakic noch weiter indem sie sagt:

„I argue that the ability to keep ideas in mind – working memory – is the basic psychological process that allows active mental operations and prevents the tyranny of external stimuli.“ (Goldman-Rakic, Working memory dysfunction in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1994) (Goldman-Rakic 1994)

Kurz gesagt drückt Goldman-Rakic damit aus, dass eine intakte Arbeitsgedächtnisfunktion zum einen die wesentliche Grundlage für andere kognitive Domänen bildet und zum anderen eine korrekte Interpretation externer Reize zulässt. Demnach wären Defizite im Arbeitsgedächtnis eine wesentliche Ursache für die einleitend aufgeführten Positivsymptome, im Sinne einer wahnhaften Interpretation von Umweltreizen. Dieses Zitat unterstreicht somit die Bedeutung der Entwicklung adäquater Therapien kognitiver Defizite und insbesondere des Arbeitsgedächtnisses - zumal momentan aus pharmakologischer Sicht keine zufriedenstellende Behandlung gewährleistet werden kann. In diesem Kontext mangelnder effektiver Therapieverfahren soll im nachfolgenden Abschnitt mit der transkraniellen Gleichstromstimulation ein nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren vorgestellt werden, welches als eine neue mögliche Therapieoption für die Symptomdomäne kognitiver Einschränkungen vielfach diskutiert wird und die zentrale Intervention der hier vorliegenden Dissertation darstellt.

## 1.6 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die Technik der transkraniellen Gleichstromstimulation (englisch: transcranial direct current stimulation, tDCS) stellt eine etablierte neurophysiologische Technik zur

Modulation der zentralnervösen kortikalen Aktivität dar. Durch die Ergebnisse von Experimenten an Nervenzellen geht man davon aus, dass durch anodale Konfiguration des applizierten Gleichstroms eine Erniedrigung des Ruhemembranpotentials und somit eine erhöhte Erregbarkeit von Nervenzellen hervorgerufen wird. Kathodaler Gleichstrom hingegen hat eine Erhöhung des Ruhemembranpotentials zur Folge, wodurch die neuronale Erregbarkeit vermindert wird (Bindman, Lippold et al. 1964, Purpura and McMurtry 1965). Nachfolgend sollen die physiologischen Hintergründe der Veränderungen an den Nervenzellen und die Übertragung auf den menschlichen Kortex erläutert werden.

### 1.6.1 Neurophysiologischer Hintergrund

Um den Begriff der neuronalen Plastizität besser verstehen zu können, ist eine detaillierte Analyse der sogenannten Langzeitpotenzierung (long-term-potentiation – LTP) bzw. Langzeit-Depression (long-term-depression – LTD) essentiell. Eine ausführliche Beschreibung der neurophysiologischen Vorgänge an den Synapsen während der LTP lieferten Malenka und Nicoll im Jahr 1999:

Im Zentrum steht demnach die Aktivierung der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren an der Postsynapse. Der NMDA-Rezeptor stellt einen Subtyp des Glutamat-Rezeptors dar. Im Ruhezustand ist der NMDA-Rezeptor durch ein Magnesium-( $Mg^{2+}$ )-Molekül blockiert. Seine Aktivierung wird durch eine Depolarisation des Ruhemembranpotentials der postsynaptischen, dendritischen Spines erreicht. Hierfür sind die AMPA-Rezeptoren ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor – AMPAR) von entscheidender Bedeutung, welche mit ihren Natrium/Kalium-( $Na^+/K^+$ )-Kanälen für die benötigte Depolarisation sorgen. Dadurch wird das  $Mg^{2+}$ -Molekül vom NMDA-Rezeptor abgelöst und es folgt ein Einstrom von Calcium ( $Ca^{2+}$ )-Ionen.

$Ca^{2+}$ -Ionen aktivieren nun die  $\alpha$ -calcium-calmodulin-dependent-proteinkinase II (CaMK II). Die CaMK II ist in der Lage, durch Autophosphorylierung auch lange nach dem Abfall der Calciumkonzentration zu wirken, und ist damit von entscheidender Bedeutung für den weiteren Verlauf der Langzeitpotenzierung. Man vermutet dabei in erster Linie zwei grundlegende Mechanismen. Zum einen führt die CaMK II zu einer Phosphorylierung der AMPA-Rezeptoren. Durch diesen Vorgang erhöht sich die

Leitfähigkeit des AMPAR. Es gibt zudem Hinweise, dass auch die Dichte an AMPA-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran erhöht wird. Dies führt zu einer erleichterten Depolarisation der Postsynapse. Zum anderen vermutet man einen Einfluss von sogenannten retrograden Messenger wie Stickstoffmonoxid (NO), Kohlenstoffmonoxid (CO) oder platelet-activating-factor, welche an der Präsynapse die Freisetzung Glutamat-haltiger Vesikel triggern sollen (Malenka and Nicoll 1999).

Wie in den allgemeinen Ausführungen zur tDCS erwähnt, kommt es durch die transkranielle Gleichstromstimulation zur Auslenkung des Ruhemembranpotentials, also derjenigen Schwelle, die überwunden werden muss, um eine Depolarisation des Membranpotentials auszulösen. Dabei unterscheidet sich die Richtung in welche diese Schwelle verschoben wird für die beiden Modalitäten der tDCS, das heißt anodal und kathodal. Die anodale tDCS bewirkt eine Anhebung des Ruhepotentials (Depolarisation) (Nitsche, Cohen et al. 2008). Dadurch wird die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials schneller erreicht, womit die Reizweiterleitung erleichtert wird. Vor diesem Hintergrund liegt der Schluss nahe, dass damit auch die Reaktionskaskade der Langzeitpotenzierung begünstigt wird. Dies stellt die Verbindung her zwischen Langzeitpotenzierung und der anodalen tDCS. Korrelierend führt eine kathodale Stimulation zu gegenteiligen Effekten mit Anhebung des Ruhemembranpotentials.

Die Grundlagenarbeit zu den Auswirkungen von Gleichstrom auf die Erregbarkeit des menschlichen Gehirns legten im Jahr 2000 Nitsche und Paulus vor. Die wegweisende experimentelle Vorgehensweise soll im Folgenden skizziert werden. Hierzu wurde die Technik der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) angewandt. Dabei handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren, welches zur Untersuchung der Erregbarkeit neuronaler Zellen herangezogen wird und sich als Routineuntersuchung in der neuropsychologischen Testung etabliert hat (Nitsche, Cohen et al. 2008, Hasan, Wobrock et al. 2013). Über dem primär-motorischen Kortex wurden durch das TMS-Gerät leichte, nicht schmerzhaft magnetische Impulse abgegeben und dadurch Aktionspotentiale ausgelöst. In Folge dessen kam es zu Zuckungen des Daumens der Probanden. Durch eine dort befindliche Elektrode wurden diese Zuckungen erfasst und als motorisch evozierte Potentiale (MEPs) dargestellt. Bei der Baseline-Messung wurden diese MEPs auf etwa 2 mV (Millivolt) justiert. Die Amplitude der MEPs stellte hierbei die Erregbarkeit des Kortexareals dar. Anschließend wurde über eben jenem Kortexareal eine transkranielle Gleichstromstimulation appliziert. In dem von Nitsche

und Paulus durchgeführten Experiment wurden die Probanden für einige Minuten mit 1mA Gleichstrom behandelt. Anschließend wurde erneut per TMS die Erregbarkeit des primär-motorischen Kortex gemessen. Es konnte durch anodale Stimulation eine Erhöhung der MEP-Amplitude von bis zu 40% festgestellt werden. Kathodale Stimulation führte zu einer Senkung der Amplitude von bis zu 30% (Nitsche and Paulus 2000).

Daneben konnte gezeigt werden, dass die Effektivität der transkraniellen Gleichstromstimulation von mehreren Parametern abhängig ist. So ist zum einen die Stimulationsdauer von entscheidender Bedeutung. Nitsche et al. zeigten 2001 mit einem ähnlichen Versuchsaufbau wie oben beschrieben, dass eine 13-minütige anodale Stimulation von 1mA zu einer Hebung der MEP-Amplitude noch bis zu 90 Minuten nach Beendigung der Stimulation führte (Nitsche and Paulus 2001). Dagegen wurden neun Minuten als optimale Stimulationsdauer für die Erzielung erwünschter kathodaler Nacheffekte postuliert (Nitsche, Cohen et al. 2008). Demgegenüber verwenden aktuelle Therapiestudien (wie weiter unten exemplarisch ausgeführt) Therapiedauern von 20 Minuten. Des Weiteren muss die Stromintensität (1mA versus 2mA), die Elektrodenpositionierung, und die Polarität des Stroms berücksichtigt werden.

#### 1.6.2 Worin begründet sich die tDCS-Forschung für kognitive Dysfunktionen bei Menschen mit einer Schizophrenie?

Die Behandlung kognitiver Defizite, insbesondere des Arbeitsgedächtnisses, ist bei Menschen mit einer Schizophrenie durch antipsychotische Pharmakotherapie bis heute nicht zufriedenstellend abgedeckt. Die Verwendung atypischer Neuroleptika führt lediglich zu einem geringen Anstieg der kognitiven Leistung (Hill, Bishop et al. 2010). Es wird jedoch allgemein eine Überlegenheit der Antipsychotika der zweiten Generation gegenüber Präparaten der ersten Generation in Bezug auf die Verbesserung der Kognition angenommen (Hill, Bishop et al. 2010). McGurk und Kollegen zeigten 2005 zwar eine Verbesserung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses durch den Wirkstoff Risperidon, unter einer Clozapin-Medikation verschlechterte sich jedoch die Performanz der n=97 Studienteilnehmenden (McGurk, Carter et al. 2005). Reilly et al. bestätigten im Jahr 2007 eine Exazerbation verminderter

Arbeitsgedächtnisleistung unter atypischer Medikation (Risperidon, Olanzapin) bei n=14 Menschen mit einer Schizophrenie (Reilly, Harris et al. 2007). In einer Arbeit von Wang und Kollegen konnten bei n=196 Studienteilnehmenden durch Buspiron als Komedikament zu Antipsychotika der zweiten Generation positive Effekte zumindest in wenigen kognitiven Bereichen (wie etwa Arithmetik) festgestellt werden (Wang, Yang et al. 2019). Die 2019 aktualisierte AWMF-S3-Leitlinie Schizophrenie stellt fest, dass aktuell vier Meta-Analysen mit paarweisen Vergleichen zur Behandlung von kognitiven Defiziten bei der Schizophrenie verfügbar sind. Alle Antipsychotika scheinen dabei zu einer Besserung der Kognition zu führen, wobei hier am ehesten ein sekundärer Effekt durch Verbesserung der Positivsymptome am wahrscheinlichsten erscheint (Hasan, Falkai et al. 2020). Vorteile scheinen Präparate zu haben, die eine geringere Blockade der D2-Rezeptoren bedingen. Dabei ist zu bedenken, dass v.a. motorische Nebenwirkungen und die dadurch häufig erforderliche Gabe von Anticholinergika einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat (Hasan, Falkai et al. 2020). Auch wenn der Zusammenhang zwischen einer antipsychotischen Behandlung und einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit weiterhin nicht ganz klar ist, lässt sich schließen, dass die Effektivität antipsychotischer Medikation in Bezug auf die Kognition im Allgemeinen und dem Arbeitsgedächtnis im Speziellen eher gering ist und keine pathophysiologisch orientierte Behandlung darstellt. (Velligan, Newcomer et al. 2002, Keefe, Seidman et al. 2006, Keefe, Bilder et al. 2007, Desamericq, Schurhoff et al. 2014, Nielsen, Levander et al. 2015).

Letztgenannte Tatsache gab den Anlass, neue Forschungsgebiete zur Verbesserung der Kognition von Menschen mit einer Schizophrenie zu erschließen. Hierzu zählen die verschiedenen Formen der nicht-invasiven transkraniellen Hirnstimulation wie die transkranielle Magnetstimulation (TMS), die auf Wechselstrom basierende transkranielle Random-Noise-Stimulation (tRNS) oder die in dieser Arbeit vorgestellte transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).

Der mögliche Einsatz der tDCS zur Besserung kognitiver Defizite begründet sich dabei einerseits in ersten positiven Studienergebnissen zur Negativsymptomatik bei Menschen mit einer Schizophrenie (Smith, Boules et al. 2015, Palm, Keeser et al. 2016). Dabei ist noch einmal daran zu erinnern, dass die Ausprägung der Negativsymptomatik eng mit dem Ausprägungsgrad kognitiver Defizite korreliert (Berman, Viegner et al. 1997, Harvey, Koren et al. 2006). Zum anderen konnten

kognitionsmodulierende Effekte der tDCS in einer Reihe von neurophysiologischen Studien an gesunden Menschen nachgewiesen werden, wobei insbesondere auch das Arbeitsgedächtnis Gegenstand entsprechender Untersuchungen war. Diese beiden Gesichtspunkte sollen in diesem Abschnitt weiter ausgeführt werden:

Zur Behandlung von Menschen mit einer Schizophrenie wurden in einer Studie von Palm et al. im Jahr 2016 je zehn Menschen mit einer Schizophrenie mit überwiegender Negativsymptomatik untersucht, die als add-on Therapie eine aktive anodale 2mA-Gleichstromstimulation bzw. eine Schein-Stimulation (engl. Sham-Stimulation) erhielten. Dabei wurden insgesamt bei allen Teilnehmenden je zehn Sitzungen à 20 Minuten durchgeführt. In der nachfolgenden Testung der Negativsymptomatik (Scale for the Assessment of Negative Symptoms - SANS) zeigte sich nach Abschluss der tDCS Stimulationen eine Reduktion der Negativsymptome um 36,1% durch aktive Stimulation im Vergleich zu 0,7% durch die Sham-Stimulation. In der sogenannten PANSS-Testung (Positive and Negative Symptoms Score) wurde auch die Positivsymptomatik und Allgemeinsymptomatik berücksichtigt. Hier verringerte sich die Punktzahl durch a-tDCS um 23,4% (2,2% durch Sham-Stimulation) (Palm, Keeser et al. 2016). Dieses Studiendesign unterscheidet sich grundlegend von dem in dieser Arbeit vorgelegten Protokoll. Während Palm und Kollegen zunächst mehrere tDCS-Sitzungen und erst im Anschluss die kognitive Testung durchführten, wurde in der vorliegenden Studie in einer singulären Sitzung der Effekt der tDCS-Applikation bei gleichzeitiger Bearbeitung des Arbeitsgedächtnistest untersucht (sogenannte online-Sitzung).

Chang und Kollegen untersuchten an n=60 Menschen mit einer Schizophrenie den Effekt von je zwei tDCS-Stimulationen pro Tag über fünf Tage auf die Negativsymptomatik. Interessanterweise fand hier eine bi-anodale Stimulation mittels 2mA über beiden DLPFCs statt. Es fand sich eine signifikante Besserung der Schwere der Negativsymptomatik unmittelbar nach Beendigung der tDCS-Applikation. Dieser Effekt war auch drei Monate nach Beendigung der Sitzungen noch nachweisbar. (Chang, Kao et al. 2020)

Neben dem möglichen Einfluss der tDCS auf Symptomdomänen der Schizophrenie, liegen spezifische Befunde hinsichtlich der Verbesserung kognitiver Funktion aus neurophysiologischen Studien an gesunden Menschen vor: zum einen zeigten Coffman et al. 2012 an n=9 Gesunden eine erhöhte Vigilanz unter 2mA

anodalem Gleichstrom im Vergleich zur Gruppe mit 0,1mA (n=10) (Coffman, Trumbo et al. 2012). Außerdem scheint die transkranielle Gleichstromstimulation einen positiven Effekt auf die Sprachflüssigkeit zu haben (Iyer, Mattu et al. 2005). In Bezug auf das Arbeitsgedächtnis und dessen Beeinflussung durch die transkranielle Gleichstromstimulation veröffentlichten Fregni et al. 2005 eine wichtige Arbeit, in welcher n=15 gesunde Teilnehmende über dem linken dorsolateralen Präfrontalkortex mit 1mA anodaler und kathodaler tDCS, sowie mit einer Sham-Stimulation behandelt wurden. Dabei konnte ausschließlich durch Stimulation mit anodalem Gleichstrom ein verbessertes Abschneiden in visuellen Arbeitsgedächtnistests festgestellt werden (Fregni, Boggio et al. 2005). In einer Arbeit von Nissim und Kollegen wurde an n=28 gesunden Studienteilnehmenden zwischen 65 und 89 Jahren der Effekt einer Kombination aus kognitivem Training und tDCS untersucht. Es wurde eine Verum- und eine Sham-Gruppe mit je n=14 Teilnehmenden gebildet. Die Stromstärke wurde auf 2mA justiert, die Anode wurde über dem rechten DLPFC, die Kathode über dem linken DLPFC angebracht. Es folgten je zehn Sitzungen mit gleichzeitigem kognitivem Training über einen Zeitraum von zwei Wochen. Es konnte im Anschluss ein positiver Haupteffekt in der Verum-Gruppe auf die Konnektivität zwischen linkem DLPFC und rechtem inferiorem Parietallappen mittels funktioneller MRT sowie auf die Arbeitsgedächtnisleistung mittels 2-back gemessen werden. (Nissim, O'Shea et al. 2019).

Ein weiterer Aspekt, der die tDCS als geeignete neue therapeutische Option erscheinen lässt, besteht in ihrer einfachen Handhabbarkeit (auch Eigenanwendungen durch Betroffene im häuslichen Umfeld sind prinzipiell möglich) sowie in ihrer sehr guten Verträglichkeit. An Nebenwirkungen werden im Allgemeinen am häufigsten ein Kribbeln im Bereich der Elektroden (70%), eine mittelgradige Erschöpfung (35.3%) oder ein leichtes Jucken (30.4%) beschrieben. Im Anschluss an die Behandlung wurden vorübergehende Kopfschmerzen (11.8%), Übelkeit (2.9%) und Schlaflosigkeit berichtet (0.98%) (Poreisz, Boros et al. 2007). Da die Behandlung zudem meist zeitlich limitiert eingesetzt wird (beispielsweise über zwei bis drei Wochen), sind diese unerwünschten Wirkungen gegenüber einer anhaltend verordneter Pharmakotherapie als geringfügiger anzusehen.

Im nächsten Abschnitt soll nun nach Darstellung der tDCS und der Parameter, die in dieser Doktorarbeit untersucht wurden, weiter darauf eingegangen werden, welcher Test zur Messung der Arbeitsgedächtnisperformanz zur Anwendung kam.

## 1.7 Der verbal-n-back

Als Arbeitsgedächtnistest wurde für diese Studie der sogenannte n-back-Test gewählt. Der n-back wurde erstmals 1958 von Kirchner vorgestellt (Kirchner 1958). Mittlerweile gilt er als ein Standardmessverfahren der Arbeitsgedächtnisperformanz. Dabei gibt es verschiedene Versionen des n-back-Tests. Im Wesentlichen wird in internationalen Studien zwischen der verbalen und der räumlichen Version des n-back-Tests variiert. (Owen, McMillan et al. 2005, Kane, Conway et al. 2007, Haatveit, Sundet et al. 2010, Jaeggi, Buschkuhl et al. 2010). In der vorliegenden Arbeit wurde der verbale n-back-Test von den Teilnehmenden bearbeitet.

Es gibt zahlreiche Herausforderungen an einen adäquaten Arbeitsgedächtnistest. Im Vordergrund steht dabei, dass er nicht nur Inhalte des Kurzzeitgedächtnisses abprüft. Der optimale Test sollte die Teilnehmenden dazu herausfordern, möglichst alle Aspekte des unter Kapitel 1.5 erklärten Arbeitsgedächtnis-Modells nach Baddeley zu berücksichtigen (Baddeley 2003). Hierzu zählt, zunächst eine Information aufzunehmen, und dann durch ein dynamisches Aufrechterhalten der jeweils im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit stehenden Information diese Gedächtnisinhalte zu bewahren. Zuletzt muss im Sinne der Entscheidungsfindung die stetig repetierte Information durch die Auswahl eines Stimulus abgerufen werden (Jaeggi, Buschkuhl et al. 2010). Das Prinzip des n-back-Tests erfüllt diese Voraussetzungen. In Kapitel 2.4 des Methodenteils wird detailliert auf das genaue Bearbeitungsschema des verbalen n-backs eingegangen. Kurz zusammengefasst werden den Teilnehmenden per Zufallsprinzip konstant neue Buchstaben präsentiert. Diese Informationen müssen dann eingespeichert werden, bei Präsentation neuer sensorischer Stimuli (also des nächsten Buchstabens) gegen die vorausgegangenen Informationen abgewogen werden. Überschüssige Inhalte gilt es zu verwerfen und gegebenenfalls richtige Treffer, sprich im richtigen Abstand (einen oder mehrere Buchstaben zurückliegend) wiedererkannte Buchstaben, als Lösungen zu markieren.

Die Vorteile des n-back-Tests liegen zum einen im Aufbau und der Durchführung des Computerprogramms. Anhand des 1-backs kann den Teilnehmenden stets das Grundprinzip der Aufgabenstellung vertraut gemacht werden, die Übertragung des Verständnisses auf die höheren Schwierigkeitsgrade

stellt anschließend nur selten ein Problem dar. Die manuelle Anforderung an die Teilnehmenden ist lediglich das Betätigen der Leertaste. Zudem werden die Buchstaben groß und deutlich sichtbar auf dem Computerbildschirm angezeigt. Dadurch entstehen bei der Bearbeitung des n-back-Programms kaum Nachteile für Menschen mit körperlicher Behinderung oder Sehschwäche. Das Computerprogramm ist darüber hinaus sehr leicht modulierbar. Das eröffnet die Möglichkeit, dass bei gleichbleibender Versuchsanforderung auch non-verbale, sprich räumliche Arbeitsgedächtnisaufgaben bearbeitet werden können. Somit können die beiden Subkomponenten des Baddeley'schen Modells, die phonologische Schleife und der räumliche Skizzenblock, mit sehr ähnlichen Versuchsbedingungen getestet werden. Zuletzt postulieren Haatveit et al. eine nur geringe Abhängigkeit des n-backs von demographischen Schwankungen innerhalb der Untersuchungsgruppe, was den n-back aus ihrer Sicht zum geeignetsten Arbeitsgedächtnis-Test in neuropsychologischen Settings macht (Haatveit, Sundet et al. 2010).

Die Validität des n-backs und die Korrelation mit bereits bestehenden Arbeitsgedächtnisaufgaben sind gut belegt. Insgesamt zeigt der n-back gute Korrelationen zu anderen etablierten Arbeitsgedächtnistests, wie dem digit-span-Test (DST) (Waters and Caplan 2003, Jaeggi, Buschkuhl et al. 2010). In letzterem wird eine Zahlenfolge vorgesprochen, welche im Anschluss in gleicher oder umgekehrter Reihenfolge nachgesprochen werden muss. Es wurden zudem regelmäßig Korrelationen festgestellt zwischen dem n-back-Task und dem Raven's Advanced Progressive Matrices (RAPM) (Kane, Conway et al. 2007, Jaeggi, Buschkuhl et al. 2010, Bilker, Hansen et al. 2012). Der RAPM ist ein zuverlässiges Messinstrument der „fluiden“ Intelligenz (Jaeggi, Buschkuhl et al. 2010). Im Gegensatz zu der von informativem Wissen und Lebenserfahrung abhängigen kristallinen Intelligenz, versteht man unter der fluiden Intelligenz Faktoren wie abstraktes Denken, Problemlösen und kognitive Flexibilität (Hayashi, Kato et al. 2008, Bilker, Hansen et al. 2012). Die gute Korrelation zwischen n-back und RAPM unterstreicht, welche grundlegende Funktion das Arbeitsgedächtnis für unsere kognitive Leistungsfähigkeit einnimmt.

Aufwendige bildgebende Studien unterstreichen ebenfalls den Wert des n-back-Tests als valides Maß des Arbeitsgedächtnisses. Owen et al. führten im Jahr 2005 eine Meta-Analyse derjenigen Studien durch, welche die kortikale Aktivierung während der Bearbeitung eines n-back-Tests mittels funktioneller Magnetresonanz-

Tomographie untersuchten. Es flossen 24 Studien in die Analyse mit ein. Es konnte eine robuste, bilaterale neuronale Aktivierung im DLPFC festgestellt werden. Dies ist der in dieser Dissertation ausgewählte Ort der transkraniellen Gleichstromstimulation, da hier die Hauptkomponenten des Arbeitsgedächtnisses vermutet werden (siehe Kapitel 1.5.1). Weitere Aktivierungen wurden festgestellt im lateralen und medialen prämotorischen Kortex, dem posterioren cingulären Kortex, sowie im medialen und lateralen posterioren Parietalkortex. Die bedeutende Rolle des dorsolateralen Präfrontalkortex wurde in den von der Meta-Analyse berücksichtigten Studien unabhängig von der Stimulus-Art des n-backs (verbal, non-verbal) beobachtet (Owen, McMillan et al. 2005). Vor allem letzterer Gesichtspunkt bringt den positiven Nebenaspekt mit sich, dass unabhängig von der Art des dargebotenen Stimulus ein guter Vergleich zwischen den Kollektiven gezogen werden kann.

Limitationen erfährt der verbale n-back dadurch, dass phonetisch ähnlich klingende Buchstaben Störungen des Denkmusters während der Sitzung hervorrufen können (Jaeggi, Buschkuhl et al. 2010). Wird beispielsweise im 3-back ein „M“ konsequent in der phonologischen Schleife repetiert und drei Stationen darauf erscheint ein „N“, neigen Teilnehmende öfter dazu diesen Stimulus – im Sinne eines sogenannten „false-alarm“, fälschlich als Target zu markieren. Dies gilt auch für bildlich ähnliche Buchstaben wie das „P“ und das „R“. Darüber hinaus beschreiben Oberauer et al. (2005) den Konflikt, dass Teilnehmende fälschlicherweise einen Buchstaben markieren, der unmittelbar eine Station zuvor gezeigt wurde, jedoch nicht n-Stationen zuvor (Oberauer 2005). Das bedeutet, dass die Faktoren Inhibition und Interferenz-Kontrolle, sprich die Fähigkeit, Störungen als solche zu erkennen und zu ignorieren, einen erheblichen Einfluss auf die Performanz ausüben (Kane, Conway et al. 2007, Jaeggi, Buschkuhl et al. 2010). Zuletzt ist der n-back aufgrund des zu hohen Schwierigkeitsgrades meist nicht über die 3-back-Kondition hinaus durchführbar.

Zum Ende der Einleitung sollen nun die Fragestellung, die langfristigen therapeutischen Ziele und die Hypothesen der vorgelegten Dissertation dargelegt werden.

## 1.8 Zielsetzung und Hypothesen

In den vorangegangenen Abschnitten wurde auf die Ursachen, pathophysiologischen Hintergründe sowie gesundheitlichen wie sozialen Folgen der im Rahmen einer Schizophrenie entstehenden kognitiven Einschränkungen eingegangen und die transkranielle Gleichstromstimulation als zukunftssträchtige und nebenwirkungsarme Technologie zur Behandlung verschiedener kognitiver Domänen vorgestellt. Diese Dissertation widmet sich entscheidenden Schritten der Dosisfindung für eine adäquate Anwendung der tDCS. Hinsichtlich der Effektivität der Stimulation spielen mehrere Parameter eine wichtige Rolle. Dabei handelt es sich um die Stromintensität, die Strommodalität sowie die Elektrodenpositionierung. In vorangegangenen Studien wurde gezeigt, dass aus physiologischer Sicht 1mA womöglich die optimale Stromintensität zur Modulation neuronaler Exzitabilität darstellt (Nitsche and Paulus 2001, Batsikadze, Moliadze et al. 2013, Jamil, Batsikadze et al. 2017). Unklar ist jedoch, wie sich die tDCS-Applikation bei gleichzeitiger Bearbeitung eines Arbeitsgedächtnistests (online-Stimulation) bei Menschen mit einer Schizophrenie auswirkt. Nach aktueller Literaturrecherche gibt es noch keine Studie, welche die Modulation des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie durch online-tDCS über mehrere Schwierigkeitsstufen hinweg systematisch untersucht. Das Ziel der vorgelegten Arbeit ist es, einen entscheidenden Beitrag zur Definition der oben genannten tDCS-Parameter zu liefern, um eine möglichst effektive Modulation des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie zu erreichen. Dies kann dazu beitragen, die tDCS langfristig als add-on-Therapie kognitiver Defizite im Behandlungskonzept der Schizophrenie zu etablieren.

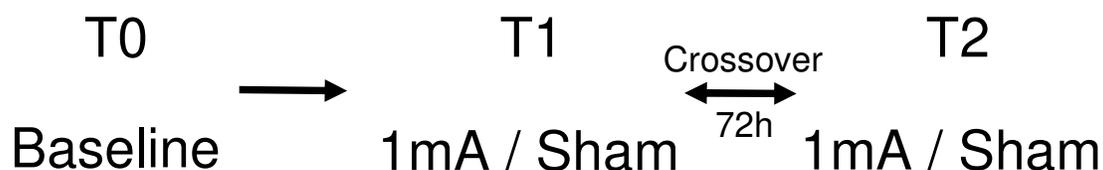
Vor dem Hintergrund der im Folgenden dargelegten Methoden und Ergebnisse sollen hier die konkreten Hypothesen formuliert werden, auf denen die vorgestellte Studie fußt:

- 1.) Eine 21-minütige, aktive, anodale tDCS-Applikation mit der Intensität von 1mA appliziert über den linken DLPFC beeinflusst bei gleichzeitiger Bearbeitung eines entsprechenden verbalen n-back Paradigmas (online-tDCS) die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie positiv.
- 2.) Unter der oben genannten tDCS-Applikation erniedrigen sich die Reaktionszeit sowie die Fehlerrate der Studienteilnehmenden im n-back.

- 3.) Es kommt im Rahmen der tDCS-Applikation zu einer veränderten Entscheidungsfindung (gemessen am Index criterion c).
- 4.) Diese Effekte treten spezifisch für die aktive tDCS-Intervention auf und werden im Rahmen der sham-tDCS nicht beobachtet.

## 2. Methoden

In der vorliegenden Studie wurden Menschen mit einer Schizophrenie mittels anodaler tDCS über dem linken dorsolateralen Präfrontalkortex mit einer Intensität von 1mA stimuliert. Dabei wurde wie zuvor erwähnt als primäre Hypothese untersucht, inwieweit diese tDCS-Konfiguration die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie im Vergleich zu einer Schein-Stimulation (Sham-Stimulation = Plazebo) verbessern kann. Als Studiendesign wurde eine prospektive, doppelverblindete Interventionsstudie mit Crossover-Design gewählt. Nach der Baseline-Sitzung (T0, Erlernen des n-back-Tests) folgten die zwei Stimulationstermine T1 und T2 in randomisierter Reihenfolge, in welchen die Teilnehmenden entweder mittels 1mA anodalem Gleichstrom oder mit einer Scheinstimulation stimuliert wurden, während sie gleichzeitig den n-back-Test durchführten (sogenannte online-Stimulation). Somit nahm jeder Studienteilnehmer an drei Sitzungen teil (siehe Abbildung 3). Ziel der Baseline-Sitzung war es Lerneffekte zu minimieren, so dass zum Zeitpunkt der Intervention die Störgröße „Lernen“ möglichst wenig Einfluss auf die Wirksamkeit der Stimulation hatte.



**Abbildung 3: Ablauf der Studie:** Nach der Baseline-Sitzung (T0, Erlernen des n-back-Tests) durchliefen die Teilnehmenden die Sitzungen T1 und T2. In einem Crossover-Modus fand einmal eine Verum-Stimulation (1mA, anodal) und einmal eine Sham-Stimulation statt.

### 2.1 Studienteilnehmende

Für die Studie wurden insgesamt n=22 Menschen mit einer Schizophrenie rekrutiert. Zwei Teilnehmende mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da sie aufgrund von Konzentrationsschwierigkeiten das Experiment nicht bis zum Ende durchführen konnten und somit kein vollständiger Datensatz vorhanden war. Die Endstichprobe bildeten somit n=20 Teilnehmende (fünf Frauen) mit durchschnittlichem Alter von  $36,60 \pm 10,63$  Jahren (siehe Tabelle 1). Die Diagnose „paranoide Schizophrenie“ nach den gültigen ICD-10 Kriterien wurde jeweils von einer/ einem

Studien-unabhängigen PsychiaterIn der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des LMU Klinikums München und vom Studienuntersucher mittels des klinischen Mini International Neuropsychiatric Interviews (M.I.N.I. (Sheehan, Lecrubier et al. 1998)) unabhängig voneinander gestellt. Ausschlusskriterien der Studie waren mangelnde Einwilligungsfähigkeit, ein Krampfanfall in der Vorgeschichte bzw. eine antikonvulsive Medikation, metallische Fremdkörper im Schädelbereich, Schwangerschaft, vorausgegangene tDCS-Stimulationen in den letzten zwei Wochen und der Konsum psychoaktiver Substanzen (außer Nikotin, die maximale Äquivalenzdosis an Benzodiazepinen wurde auf umgerechnet 1mg Lorazepam pro Tag festgelegt). Zudem wurde eine stabile Medikation in der Zeit eine Woche vor Beginn und während dem Ablauf der Experimente gefordert. Die Teilnehmenden wurden ausschließlich in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie rekrutiert. Die Studienteilnehmenden erhielten nach Beendigung der Studie eine Aufwandsentschädigung von 10€ pro Stunde. Die Studie wurde von der Ethikkommission bewilligt, die Kriterien der Deklaration von Helsinki waren erfüllt. Alle Teilnehmenden wurden über die unter 1.6.2 aufgeführten möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung. Es wurde darauf hingewiesen, dass aufgrund des sehr geringen Risikos von langanhaltenden Nebenwirkungen kein Versicherungsschutz bestand.

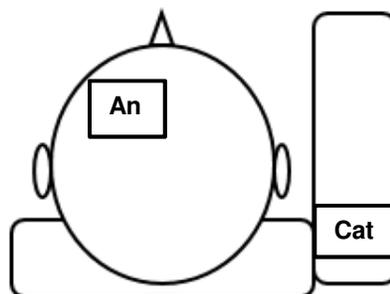
## 2.2 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Für die Stimulation wird ein CE-zertifizierter Eldith DC-stimulator PLUS (neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland) mit zwei 5x7cm (35cm<sup>2</sup>) Elektroden verwendet. Die Schwämme, in denen sich die Elektroden befinden, werden mit Kochsalzlösung gründlich befeuchtet, um später eine möglichst gute Übersetzung des Schwamms auf die Kopfhaut garantieren zu können und dadurch den Hautwiderstand zu senken.



**Abbildung 4: Anlegen der Gummibänder und Elektrodenschwämme während einer tDCS-Sitzung. Zur besseren Identifizierbarkeit wurden zwei Schwämme in verschiedenen Farbkodierungen verwendet, in diesem Fall rot für die Anode und blau für die Kathode (die Abbildung zeigt keine Teilnehmenden der Studie, sondern den Dissertationskandidaten).**

Sobald die Teilnehmenden zur Sitzung erscheinen, wird der dorsolaterale Präfrontalkortex mittels einer EEG-Haube identifiziert und durch einen wasserfesten Filzstift markiert. Dabei wurde der Punkt „F3“ nach dem sogenannten 10-20-System der EEG Haube als Lokalisation des DLPFC festgelegt. Anschließend wird die Haut für die Applikation schwachen Gleichstroms mittels Alkohollösung vorbereitet (Entfernung von Hautschuppen und Unreinheiten). Sodann wird der anodale Elektrodenschwamm mittels Gummibändern präzise an der markierten Stelle über der Kopfhaut angebracht. Dabei wird das Zentrum der Elektrode auf der Markierung platziert. Um eine ungewollte Polarisierung eines anderen Kortexareals zu vermeiden, wird die kathodale Referenzelektrode am kontralateralen Oberarm über dem Musculus deltoideus der kontralateralen Körperseite angebracht (siehe Abbildung 5). Erneut wird die Stelle desinfiziert und anschließend die Kathode mittels Gummibändern befestigt.



**Abbildung 5: Elektrodenpositionierung während tDCS-Sitzung. An: Anode; Cat: Kathode**

Der verwendete neuroConn-Stimulator ist mit zwei verschiedenen Modi ausgestattet: einer aktiven Verum-Stimulation und einem sogenannten Sham-Modus zur Durchführung einer Scheinstimulation. Im Verum-Modus wird das Gerät in der fade-in Phase innerhalb von 15 Sekunden auf eine Stimulationsintensität von 1mA hochgefahren. Im Gegensatz zum Verum-Modus fährt das neuroConn-Gerät in der Sham-Einstellung nach einer Minute in einer 15 sekündigen fade-out Phase die Stromstärke wieder herab und gibt anschließend nur noch leichte Stromimpulse ab. Da während einer Verum-Stimulation die somatosensorischen Wahrnehmungen wie Brennen, Stechen und Juckreiz vor allem in der fade-in und fade-out Phase sowie in der ersten Minute der Stimulation zum Tragen kommen, werden im Sham-Modus eben jene Phänomene nachweislich imitiert (Palm, Reisinger et al. 2013), im restlichen Verlauf der Sitzung jedoch kein relevanter Stromfluss abgegeben. Dadurch wird versucht, eine möglichst adäquate Placebo-Situation zu gewährleisten.

Ein nicht in den Ablauf der Stimulationssitzungen eingebundenes Studienmitglied übergab vor Beginn der Experimente dem Studienleiter eine Liste codierter Zahlenfolgen. Diese müssen vor Start der Stimulation in das tDCS-Gerät eingegeben werden. Diese Nummer entscheidet, ob der neuroConn-Stimulator eine Verum- oder Sham-Stimulation durchführt. Durch die genannten Maßnahmen wird sichergestellt, dass weder den Teilnehmenden noch dem Studienleiter der Modus der Stimulation bekannt ist (doppelte Verblindung). Die Randomisierungsliste wurde vor Beginn der Untersuchung mittels Random.org (<https://www.random.org/lists/>) erstellt, ich hatte bis zum Studienende keinen Zugriff auf diese Liste.

## 2.3 Psychopathologische und kognitive Testung

Im Anschluss an die detaillierte Befragung über den sozialen und medizinischen Hintergrund durchlaufen die Studienteilnehmenden während der Baseline-Messung eine Testbatterie an psychopathologischen und neurophysiologischen Aufgabenstellungen und Fragebögen. Die Erhebung dieser Daten dient zum einen der Feststellung des Schweregrades der aktuell vorliegenden Symptome. Auf der anderen Seite kann dadurch das kognitive Basisniveau der Studienteilnehmenden ermittelt werden. Dies ist in erster Linie hilfreich zur Normierung zwischen den Studien, um eine gewisse Parametrisierbarkeit zu erreichen.

### 2.3.1 Psychopathologie

#### 2.3.1.1 PANSS

Die Testung mittels Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS) prüft je sieben Bewertungssitems für die Positiv- und Negativsymptomatik und ermöglicht darüber hinaus eine Erhebung von 16 generellen psychopathologischen Symptomen. Somit entstehen insgesamt 30 Bewertungssitems, welche jeweils mit den Punkten eins bis sieben bewertet werden können. Mit einem Punkt bewertet wird die vollständige Abwesenheit der Symptome, sieben Punkte für die maximale Ausprägung. Dementsprechend erhält ein symptomfreier Studienteilnehmender die Mindestpunktzahl 30, bei einem theoretisch möglichen Maximalsummscore von 210. Kay et al. zeigten bei der PANSS-Anwendung bei über 100 Menschen mit einer Schizophrenie, dass die Werte der einzelnen Symptomgruppen unabhängig von Chronizität der Schizophrenie, depressiver Verstimmung oder Ethnie bzw. kulturellem Hintergrund sind (Kay, Fiszbein et al. 1987).

#### 2.3.1.2 M.I.N.I.

Des Weiteren wurde der von Sheehan et al. entwickelte M.I.N.I. (Sheehan, Lecrubier et al. 1998) durchgeführt. In diesem Interview werden die ICD-10 Kriterien für unterschiedliche Erkrankungen erfasst. Neben der Schizophrenie finden auch depressive, manische und bipolare Erkrankungen Eingang, darüber hinaus Angst- und Panikstörungen, Phobien, Zwangserkrankungen, Substanzabhängigkeit,

Essstörungen und Verhaltensauffälligkeiten. Da in der vorliegenden Studie lediglich Studienteilnehmende mit paranoider Schizophrenie zugelassen waren, stellten darüber hinaus diagnostizierte psychische Erkrankungen Ausschlusskriterien dar. Durch diese umfangreiche Abarbeitung psychischer Erkrankungen stellt der M.I.N.I.-Plus den größten Zeitaufwand während der Baseline-Messung dar. Sheehan et al. fanden in ihrer Grundlagen-Studie zum M.I.N.I.-Rating heraus, dass die aus dem Test resultierenden Diagnosen zu etwa 85% mit Expertenmeinungen kongruent waren (Sheehan, Lecrubier et al. 1998).

#### 2.3.1.3 CDSS

Es wurde die Calgary Depression Scale for Schizophrenics (CDSS) angewandt, ein Depressions-Rating speziell für Menschen mit einer Schizophrenie (Addington, Addington et al. 1990). Sie deckt neun Fragen zur Stimmung der Untersuchten ab. Außerdem erfasst sie Selbstmordgedanken sowie die vom Interviewer beobachtete depressive Symptomatik. Jeder der neun Aspekte kann mit einem Ausprägungsgrad von null bis drei beziffert werden. Null Punkte werden vergeben, wenn das Symptom in keiner Weise vorliegt, einen Punkt für milde Ausprägung, zwei Punkte bei moderater Stärke und drei Punkte für einen schweren Grad an Symptomatik. Auch neuere Untersuchungen attestieren dem CDSS eine ausreichend hohe Reliabilität und Validität (Addington, Addington et al. 1994, Addington, Shah et al. 2014).

#### 2.3.1.4 Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

Als letzter psychopathologischer Test während der Baseline-Messung wurde der Fagerstrom-Test zur Nikotinabhängigkeit durchgeführt. Der für diese Arbeit durchgeführte Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND, (Heatherton, Kozlowski et al. 1991)) ist eine Weiterentwicklung des 1978 vorgestellten Fagerstrom Tolerance Questionnaire (FTQ) (Fagerstrom 1978). Insgesamt behandelt der FTND sechs Fragen mit unterschiedlicher Bewertungsbreite (Heatherton, Kozlowski et al. 1991).

## 2.3.2 Neuropsychologie

### 2.3.2.1 d2-Test

Bei dem d2-Test handelt es sich um ein Messinstrument für die selektive Aufmerksamkeitsleistung (Lee, Lu et al. 2018). Im d2-Test wird ein Arbeitsblatt mit 14 Zeilen vorgelegt. In jeder Zeile werden 47 d- bzw. p- Buchstaben aneinander gereiht. Diese sind jeweils ober- und/oder unterhalb mit ein bis vier Strichen versehen. Es wird dazu aufgefordert pro Zeile innerhalb von 20 Sekunden möglichst viele d's mit jeweils zwei Strichen korrekt zu identifizieren und durchzustreichen. Die Anordnung der beiden Striche (oben, unten oder beidseitig) spielt dabei keine Rolle. Das visuelle Scannen der relativ ähnlichen Buchstaben fordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit. In einer Studie an 364 Erwachsenen wurde dem d2-Test eine hohe Aussagekraft in der neurophysiologischen Aufmerksamkeitsstetung bescheinigt (Bates and Lemay 2004).

### 2.3.2.2 Trail-Making-Test

Der im Anschluss durchgeführte Trail-Making-Test (TMT) ist ein etabliertes Verfahren zur Prüfung der visuellen Verarbeitungsfähigkeit und der Exekutivfunktionen (Llinas-Regla, Vilalta-Franch et al. 2017). Er besteht aus zwei Abschnitten, dem TMT-A und dem TMT-B. Das Arbeitsblatt des TMT-A stellt die Zahlen eins bis 25 über eine DIN-A4 Fläche verteilt dar. Die Aufgabe ist es, diese Zahlenreihe in aufsteigender Reihenfolge und in möglichst kurzer Zeit fehlerlos zu verbinden (1 – 2 – 3 – etc.). Das Prinzip des TMT-B ist von einem höheren Schwierigkeitsgrad. Hier wurden über das Arbeitsblatt verstreut die Zahlen eins bis 13, sowie die Buchstaben „A“ bis „L“ gezeigt. Die Aufgabenstellung ist es, abwechselnd Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden (1 – A – 2 – B – 3 – C – etc.). Fordert der TMT-A in erster Linie die visuelle Wahrnehmung und die Arbeitsgeschwindigkeit, prüft der TMT-B auch kognitive Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis oder die Fähigkeit der kognitiven Flexibilität (Sanchez-Cubillo, Perianez et al. 2009).

### 2.3.2.3 Mehrfachwahl-Wortschatz-Test

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test MWT-B wird angewandt, um die kristalline Intelligenz zu messen. Es wurde gezeigt, dass das Abschneiden im MWT-B mit dem Grad der Intelligenz korreliert (Lehrl, Triebig et al. 1995). Der MWT-B besteht aus 37

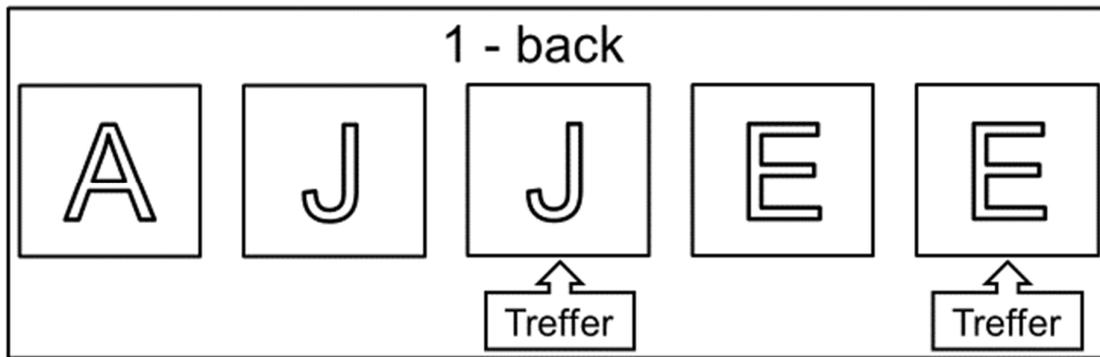
Zeilen mit jeweils vier erfundenen (Pseudowörtern) und einem echten Wort aus der deutschen Sprache. Die Aufgabenstellung ist es, das existierende Wort zu markieren. Bei dieser Testung ist dem Studienteilnehmenden kein zeitliches Limit gesetzt. Bedeutsam ist, dass die Schwierigkeit der Wörter in den hinteren Zeilen zunimmt.

#### 2.3.2.4 Edinburgh-Inventory

Die Händigkeit wurde anhand des Edinburgh-Inventory getestet (Oldfield 1971). Dies war für die Studie insofern von Bedeutung, da gezeigt wurde, dass dieser Faktor für die Effektivität der transkraniellen Gleichstromstimulation hinsichtlich der neuronalen Plastizität Auswirkungen haben kann (Schade, Moliadze et al. 2012). Es muss angegeben werden, welche Hand/Seite für eine bestimmte Tätigkeit wie z.B. Schreiben, Malen, Fußballspielen, präferiert wird. Die Händigkeit wird anschließend mit der Formel  $[(\text{Rechts} - \text{Links}) / (\text{Rechts} + \text{Links})] * 100$  berechnet. Somit schwankt die mögliche Punktzahl von -100 für absolute Linkshändigkeit bis +100 für Rechtshänder.

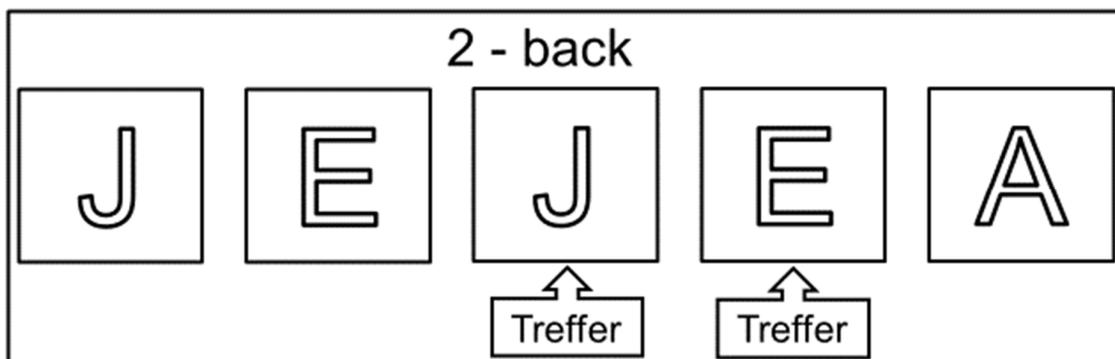
#### 2.4 Prinzip des verbalen n-back-Tests

Im Folgenden soll die Methodik des angewandten n-back-Tests detailliert dargelegt werden. Das gesamte Experiment wird am selben Mess-PC (Betriebssystem: Windows 10, Programmierung des Tasks über das Programm Psychopy) durchgeführt. Den Teilnehmern werden auf dem schwarzen Bildschirm (15,6 Zoll) in gut erkennbarer Schriftgröße abwechselnd acht weiße Buchstaben vor schwarzem Hintergrund präsentiert, welche zufällig aus dem lateinischen Alphabet (26 Buchstaben) gewählt werden. Jeder Buchstabe erscheint für 500 Millisekunden. Das Interstimulus-Intervall liegt bei 2500 Millisekunden. Die gesamte Bearbeitungsdauer beträgt 21 Minuten. Die Aufgabe der Studienteilnehmenden ist es, den Stimulus (Buchstabe), der mit dem Stimulus n Stationen zuvor übereinstimmt, als solchen zu identifizieren, und daraufhin möglichst schnell die Leertaste zu betätigen. Neben der Anzahl korrekter Antworten werden auch die Reaktionszeiten gemessen. Der n-back wurde auf PsychoPy2 (Version 1.83.01) programmiert und besteht aus drei Stufen mit aufsteigender Schwierigkeit (1-, 2- und 3-back). Zwischen jeder n-back Stufe liegt eine Pause von 45 Sekunden.



**Abbildung 6: Schema eines 1-back-Tests. Die Abbildung wurde selbst erstellt.**

Abbildung 6 zeigt beispielhaft das Schema einer 1-back Sitzung. Die Aufgabenstellung ist zunächst, immer dann möglichst rasch die Leertaste zu drücken, wenn der dargestellte Buchstabe mit dem vorigen übereinstimmt. Als erster Buchstabe wird in diesem Beispiel das „A“ präsentiert. Da dieses „A“ der erste Stimulus ist, erübrigt sich zunächst die Frage, ob eine Station zuvor bereits derselbe Stimulus präsent war. An zweiter Stelle erscheint das „J“. Da im Anschluss hieran erneut ein „J“ dargestellt wird, ist dieser Stimulus kongruent mit dem Stimulus eins zuvor, weswegen hier die Leertaste als korrekte Antwort gedrückt werden müsste. Selbiges gilt für das „E“ an Stelle fünf. Während der 1-back Sitzung wurden insgesamt 121 Stimuli angezeigt, bei 30 richtigen Targets.

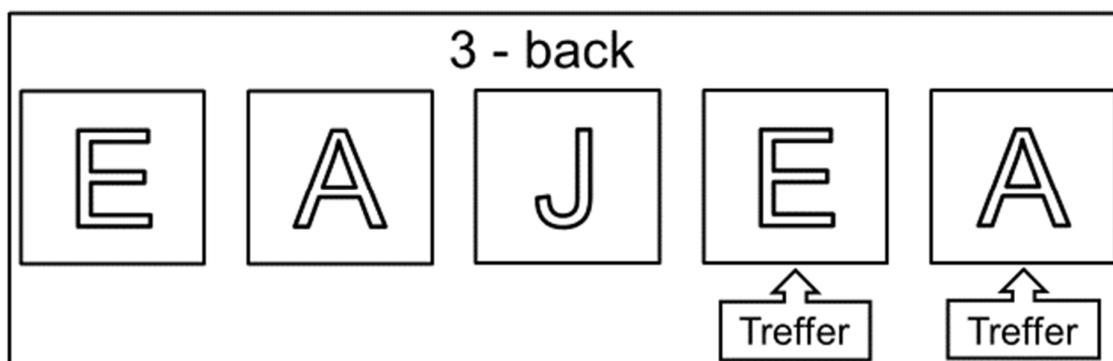


**Abbildung 7: Schema eines 2-back-Tests. Die Abbildung wurde selbst erstellt.**

Nach Beendigung des 1-back folgt der 2-back. Hier werden die Studienteilnehmenden aufgefordert, immer dann möglichst schnell die Leertaste zu drücken, wenn am Bildschirm derselbe Buchstabe erscheint wie zwei Stationen zuvor. Wie in Abbildung 7 dargestellt, stellen die als Match markierten „J“ und „E“ richtige

Lösungen dar, da jeweils zwei Stationen zuvor bereits der gleiche Stimulus präsentiert wird. In der Stufe des 2-backs werden 122 Stimuli eingeblendet, bei erneut 30 richtigen Targets.

Als letzter Abschnitt des Arbeitsgedächtnis-Tests wird der 3-back bearbeitet. Diese Stufe stellt die größte Herausforderung dar, da stets eine wechselnde Buchstabenfolge von drei Buchstaben im Kopf repetiert werden muss. Analog zu den vorherigen Versionen, werden die Studienteilnehmenden im 3-back dazu angehalten, immer dann möglichst schnell die Leertaste zu betätigen, wenn vom Programm derselbe Stimulus präsentiert wird wie drei Stellen zuvor.



**Abbildung 8: Schema eines 3-back-Tests. Die Abbildung wurde selbst erstellt.**

Dies trifft beispielhaft in Abbildung 8 auf die an Position vier und fünf befindlichen „E“ und „A“ zu. Während des 3-backs wurden 123 Stimuli gezeigt, bei wiederum 30 richtigen Targets. Jede n-back-Stufe dauert für sich etwa sechs Minuten, das gesamte Programm ca. 20 Minuten. Die unterschiedliche Anzahl an präsentierten Stimuli innerhalb der n-Back-Stufen erklärt sich daraus, dass stets das gleiche Verhältnis zwischen richtigen Lösungen (hits) und falschen Stimuli (false alarms) gewährleistet sein sollte. Während des 3-backs werden also deshalb 123 Stimuli (121 im 1-back) dargestellt, da hier die ersten drei präsentierten Buchstaben aufgrund der unterschiedlichen Anforderungen kein passendes Pendant besitzen.

## 2.5 Maße für das Arbeitsgedächtnis

Als quantitative Maße zur Auswertung der Performanz in den drei n-back Konditionen wurden die dafür etablierten Messwerte herangezogen. Im Einzelnen

handelte es sich dabei um die mittleren Reaktionszeiten (gemessen in Sekunden), die Richtigkeit der Antworten und die Treffsicherheit. Dadurch entstanden pro n-back-Stufe folgende Variablen:

- Reaktionszeiten (in Sekunden)
- Richtig Positive: Anzahl der korrekt erkannten Targets
- Richtig Negative: Anzahl der korrekt ausgelassenen falschen Alarme
- Falsch Positive: Anzahl der falsch markierten Lösungen
- Falsch Negative: Anzahl der verpassten Targets

Die vier letztgenannten Werte stehen im Zentrum der sogenannten Signal-Entdeckungstheorie (Stanislaw and Todorov 1999). Sie beschreibt die Fähigkeit der Testperson, bestimmte, als Ziele (Targets) definierte und somit im Falle des n-back korrekte Signale oder Sinneseindrücke aus vielen falschen Störsignalen herauszufiltern (Neil A. Macmillan 1990). Im Folgenden soll die Berechnung der aus dieser Theorie abgeleiteten Parameter zur Quantifizierung dieser Filter- oder „Entdeckungs“-Leistung detailliert dargestellt werden, wobei es sich im Einzelnen um die Parameter „d prime“ sowie „criterion c“ handelt (Stanislaw and Todorov 1999, Haatveit, Sundet et al. 2010).

Zur Berechnung dieser Parameter werden dabei vier der genannten primären Werte des n-back Tasks herangezogen: richtig Positive, richtige Negative, falsch Positive und falsch Negative. Diese wurden zunächst vom Computer aus den erhobenen Daten für alle Teilnehmenden errechnet und für die Parametrisierung entsprechend der Signal-Entdeckungstheorie bereitgestellt. Der erste Schritt zur Umrechnung dieser primären Werte zu den Parametern d prime und criterion c bestand in der Bildung der sogenannten Hit-rate sowie der False-alarm-rate. Nachfolgend sollen die Gleichungen für diese Berechnungen nachvollziehbar dargestellt werden:

$$\text{Hit-rate} = \frac{\text{Richtig-Positive}}{(\text{Richtig-Positive} + \text{Falsch-Negative})}$$

$$\text{False-alarm-rate} = \frac{\text{Falsch-Positive}}{(\text{Falsch-Positive} + \text{Richtig-Negative})}$$

Die Hit-rate gibt das Verhältnis von richtig detektierten Targets zur Gesamtzahl an richtigen Targets wieder. Die False-Alarm-rate beschreibt die Proportion von fälschlich markierten Buchstaben zur Gesamtzahl an False-Alarm-Stimuli.

Da für die beiden Werte (Hit-rate und False-Alarm-rate) prinzipiell die Möglichkeit besteht, dass sie möglicherweise nicht beide normalverteilt sind, wurde für beide Ergebnisse in Microsoft Excel 2013 (Version 15.0.4867.1003) über den Programm-Befehl „NORMSINV“ eine sogenannte z-Transformation der d prime- und criterion c-Daten durchgeführt. Durch diese z-Transformation wurde für beide Formeln der Erwartungswert = 0 generiert, sowie eine Varianz von 1. Dies stellt ein etabliertes Verfahren in der medizinischen Statistik dar, um zwei Verteilungen von Variablen sowie deren Standardabweichungen zu normieren und so vergleichbar zu machen. Für die Durchführung dieser Methodik ergaben sich folgende Formeln:

$$Z_{\text{Hit}} = \text{NORMSINV}_{\text{Hit}} \quad Z_{\text{FA}} = \text{NORMSINV}_{\text{FA}}$$

Die Formel NORMSINV in Microsoft Excel 2013 (Version 15.0.4867.1003) kann die Ergebnisse 0 und 1 nicht verwerten. Dieser Fall traf ein, wenn Teilnehmende alle richtig-positiven Targets als solche erkennt und markiert hatten. Dadurch erschien im Zähler der Hit-rate-Formel in unserer n-Back Version der Wert 30. Da somit automatisch keine falsch-negativen Ergebnisse erzielt wurden, bezifferte sich der Nenner auf 30 + 0. Die Hit-rate lautete 1. Ein ebenso „perfektes“ Ergebnis entstand, wenn kein falscher Alarm ausgelöst wurde, sprich kein Buchstabe fälschlich als Target markiert wurde. Dadurch erschien im Zähler der False-Alarm-rate der Wert 0. Unabhängig vom Wert des Nenners lautete das Endergebnis der False-alarm-rate ebenso 0. Um diesem Problem entgegenzuwirken musste folgende mathematische Umrechnung vorgenommen werden:

Bei Hit-rate = 1



$$\text{Hit-rate} = 1 - \frac{1}{2 \times n}$$

Bei False-alarm-rate = 0



$$\text{False-alarm-rate} = \frac{1}{2 \times n}$$

Hierbei war zu beachten, dass das „n“ in der korrigierten Hit-rate Formel gleich der Anzahl an Richtig-Positiven war. In der Formel der False-alarm-rate war für „n“ die Anzahl an Falsch-Positiven einzusetzen.

Der letzte Schritt zur Berechnung von d prime bestand darin, eine Subtraktion der z-transformierten Werte, also der Hit-rate sowie der False-alarm-rate, durchzuführen. Es ergab sich folgende Formel:

$$d \text{ prime} = Z_{\text{Hit}} - Z_{\text{FA}}$$

Der d prime-Wert stellt folglich die Differenz, also den Abstand der z-transformierten Mittelwerte der Hit- bzw. False-alarm-rate dar. Je größer der d prime ist, desto größer ist der Abstand zwischen diesen Mittelwerten. Dadurch bedeutet ein großer d prime-Wert eine gute Diskriminierbarkeit zwischen richtigen und falschen Targets im Sinne einer besseren Performanz nach der oben dargestellten Signalentdeckungstheorie.

Criterion c ist darüber hinaus ein Parameter, der das Entscheidungsverhalten der Studienteilnehmenden näher erfasst. Er beschreibt die Tendenz, einen dargebotenen Stimulus als Lösung zu markieren, unabhängig von seiner Richtigkeit. Ein hoher Wert des criterion c steht dabei für eine konservative Strategie, sprich der Studienteilnehmende wählt Signale eher zurückhaltend als Targets aus. Kongruent dazu steht ein niedriger Wert des criterion c für eine liberale Strategie (Stanislaw and Todorov 1999). Die Formel zur Berechnung von criterion c lautet:

$$\text{criterion c} = - \frac{Z_{\text{Hit}} + Z_{\text{FA}}}{2}$$

## 2.6 Experiment

Nach der erfolgten Darstellung aller zur Anwendung gekommenen Methoden, soll im Folgenden der standardisierte Ablauf des Experiments dargelegt werden. Nach erfolgreicher Rekrutierung verteilt sich die Studie auf drei Termine. Am ersten Termin, der sogenannten Baseline-Messung, findet eine ausführliche psychopathologische und neuropsychologische Untersuchung, die sich wie folgt zusammensetzt: positive and negative symptom scale (PANSS, (Kay, Fiszbein et al. 1987)), mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I., (Sheehan, Lecrubier et al. 1998)), Fagerstrom-Test für Nikotinabhängigkeit (Heatherton, Kozlowski et al. 1991), Calgary depression score in schizophrenia (CDSS, (Addington, Addington et al. 1990)), d2-Aufmerksamkeits-Test (Bates and Lemay 2004), Trail-Making- oder Pfadfinder-Test (TMT-A, TMT-B, (Sanchez-Cubillo, Perianez et al. 2009)), Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B, (Lehrl, Triebig et al. 1995)) und der Edinburgh-inventory zur Bestimmung der Händigkeit (Oldfield 1971). Anschließend wird in der Baseline-Messung der beschriebene n-back-Test bearbeitet, um es den Teilnehmenden zu ermöglichen, den für diese Studie verwendeten Arbeitsgedächtnistest zu erlernen und so Lerneffekte in der Performanz als Verzerrer (engl. bias) für die nachfolgenden Sitzungen unter Mitwirkung der tDCS, möglichst auszuschließen bzw. zu verringern. Insgesamt dauert die Baseline-Messung etwa anderthalb bis zwei Stunden.

Am zweiten Termin findet zum ersten Mal eine tDCS-Anwendung statt (wie zuvor dargestellt entweder als Verum- oder als Schein-Stimulation). Im Sinne eines doppelt verblindeten Designs erfolgt dabei die Anwendung der tDCS im Crossover-Design (siehe Abbildung 3). Die Einstellung, ob eine Verum- oder Scheinstimulation erfolgt, ist – wie bereits in Kapitel 2.2. erläutert – von den dafür vorliegenden Verblindungscodes des neuroConn-Stimulationsgeräts abhängig. Diese Codes veranlassen das Gerät dazu, die Studienteilnehmenden entweder im Verum- oder Sham-Modus zu stimulieren, ohne dass der Experimentleiter oder die Teilnehmenden wissen, welche Stimulationsart erfolgt. Vom Modus des tDCS-Geräts abgesehen, unterscheiden sich Termin zwei und drei im Ablauf darüber hinaus nicht voneinander. Die Studienteilnehmenden werden gebeten, während der etwa 21-minütigen tDCS-Anwendung erneut den n-back-Test (Dauer etwa 20 Minuten) durchzuführen. Es handelt sich also um online-Sitzungen, sprich eine parallele Applikation von tDCS und Bearbeitung des n-back-Tests. Hierdurch werden somit nicht die Nacheffekte der tDCS

abgewartet, sondern deren online-Effekte untersucht. Im Anschluss werden den Teilnehmenden Fragebögen ausgegeben und eruiert, welche Art von Stimulation sie glauben erhalten zu haben (Erfassung der Qualität der Verblindung) und ob Nebenwirkungen der tDCS wahrgenommen wurden (Erfassung der Verträglichkeit).

## 2.7 Statistik

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde das Programm IBM Statistics SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) in der Version 23 verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf den Wert  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Als erstes wurde eine detaillierte deskriptive Datenanalyse durchgeführt. Die Daten zur Demographie wurden mittels Mittelwerte sowie Standardabweichungen dargestellt. Auf selbige Weise wurde mit den Ergebnissen der neuropsychologischen und psychopathologischen Tests verfahren. Der Schwerpunkt der behavioralen Datenanalyse bezog sich anschließend auf die Performanz der Studienteilnehmer bei der Bearbeitung des Arbeitsgedächtnis-Tests n-back im Kontext der tDCS-Intervention.

Die zentralen Outcome-Parameter waren dabei die d prime Werte, die Reaktionszeiten, sowie die Fehlerraten der Studienteilnehmenden. Der d prime Wert wurde zunächst wie oben beschrieben berechnet. Um die Fehlerraten zu berechnen wurde für jede n-back-Stufe die Gesamtzahl an Fehlern (Falsch-Positive + Falsch-Negative) durch die Gesamtzahl an dargebotenen Stimuli (1-back:  $n=121$ , 2-back:  $n=122$ , 3-back:  $n=123$ ) geteilt. Zur Beurteilung des Gesamteinflusses über die drei n-back Stufen hinweg wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (RM-ANOVA = repeated measures analysis of variance) durchgeführt. Hierfür wurden als Innersubjektfaktoren der dreistufige Faktor „Load“ für die n-back-Stufen (1-back, 2-back und 3-back) gewählt, sowie der zweistufige Faktor „Stimulation“ für die tDCS-Modi (Verum- und Sham-Stimulation). Aufgrund von nicht-sphärischen Variablen unter „Load“ erfolgte hier eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser. Die RM-ANOVA wurde entsprechend auch beim sekundären Outcome-Parameter, dem criterion c angewandt. Es wurde für die jeweiligen Outcome-Parameter ein t-Test mit verbundenen Stichproben zwischen dem Verum- und Sham-Modus für jede n-back-Stufe durchgeführt. Ebenso wurden die CRQ Daten ausgewertet. Zuletzt sollte die

Qualität der Verblindung der vorgelegten Studie statistisch untersucht werden. Hierfür wurden Chi-Quadrat-Goodness-of-Fit-Tests durchgeführt, um die Häufigkeiten der entsprechenden Einschätzungen (Verum erhalten vs. Sham erhalten) durch die Studienteilnehmer sowie durch das für die Durchführung der Sitzungen verantwortliche Studienmitglied zu eruieren. Die Daten in den Tabellen werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) und die Daten in den Abbildungen als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM) gezeigt.

### 3. Ergebnisse

Es sollen zunächst die Ergebnisse der Studienteilnehmer hinsichtlich der demographischen, psychopathologischen und neuropsychologischen Testwerte anhand einfacher Mittelwerte sowie Standardabweichungen beschreibend dargestellt werden. Anschließend wird der Einfluss der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die Performanz im n-back für d prime und criterion c innerhalb der einzelnen n-back-Stufen dargestellt.

#### 3.1 Demographische Daten

<b>Variable</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Geschlecht m/w	15 / 5	
Händigkeit, r/l	18 / 2	
Demographie		
Alter (Jahre)	36,60	10,63
Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)	28,40	9,00
Dauer der Erkrankung (Jahre)	7,15	6,86
Anzahl der Hospitalisationen	3,60	2,80
CPZ (mg/d)	498,00	458,26
Fagerstrom	2,55	2,93

**Tabelle 1: Demographische Daten; CPZ: Chlorpromazin-Äquivalente, als Referenzwert für die durchschnittliche antipsychotisch wirksame Medikamentendosis pro Tag. M: Mittelwert; SD: standard deviation, i.e. Standardabweichung).**

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, bestand das Untersuchungskollektiv aus 15 Männern und fünf Frauen. Das mittlere Alter betrug 36,60 Jahre bei einer Standardabweichung von 10,63. Im Schnitt erkrankten die Studienteilnehmenden im Alter von etwa 29 Jahren. Bei den meisten bestand zum Zeitpunkt der Studienteilnahme bereits eine langjährige paranoide Schizophrenie (M=8,12 Jahre). Fünf Studienteilnehmende befanden sich in der ersten Episode ihrer Schizophrenie-Erkrankung. Ein Großteil berichtete aufgrund ihrer Erkrankung von mehreren, im

Schnitt drei bis vier vorhergehenden Krankenhausaufenthalten. Zwölf Teilnehmende wiesen darüber hinaus einen regelmäßigen Nikotinkonsum auf, wobei die Fagerstrom Werte bei  $M=2,53$  ( $SD=2,94$ ) lagen. Die Erhebung von Chlorpromazin-Äquivalenten (CPZ) dient der Beurteilung der durchschnittlichen Dosis regelmäßig eingenommener antipsychotischer Medikation. Zur Anwendung kam ein Tabellenrechner von Woods und Kollegen, in welchen die durchschnittlichen Medikamentendosen der jeweiligen Antipsychotika eingetragen wurden (Woods 2003). Die durchschnittliche Medikamentendosis belief sich demnach auf  $M=498,00$  ( $SD=458,26$ ) Chlorpromazin-Äquivalente. Die Ergebnisse des Edinburgh-Inventory zeigen, dass der überwiegende Anteil der Stichprobe (18 von 20) rechtshändig war.

### 3.2 Testpsychologie

Test	M	SD
PANSS Positiv	13,00	2,68
PANSS Negativ	12,85	3,07
PANSS Allgemein	26,80	3,93
PANSS Gesamt	52,65	7,76
CDSS	3,30	2,94

**Tabelle 2: Darstellung der psychopathologischen Daten (M: Mittelwert; SD: standard deviation, i.e. Standardabweichung).**

Test	M	SD
MWT-B	26,00	6,67
TMT-A (Sekunden)	30,81	11,43
TMT-B (Sekunden)	79,10	31,31
TMT-A – TMT-B (Sekunden)	49,40	24,69
d2-Gesamtzahl (d2-GZ)	417,90	119,60
d2-Fehler	20,65	18,98

d2-Fehlerprozent	5,71	6,11
d2-(GZ-Fehler)	393,20	132,98
d2-Konzentrationsleistung	162,05	61,34

**Tabelle 3: Darstellung der neuropsychologischen Testergebnisse. M: Mittelwert; SD: standard deviation, i.e. Standardabweichung).**

Insgesamt zeigte sich im Kollektiv eine geringe bis durchschnittliche Symptomschwere in der PANSS-Testung (siehe Tabelle 2). Bei einer Testperson war aufgrund einer Bearbeitungsdauer von über fünf Minuten, a.e. aufgrund mangelnder Kenntnis des lateinischen Alphabets die Durchführung des Trail-Making-Tests B nicht möglich.

Aus Tabelle 4 werden die Mittelwerte (M) sowie Standardabweichungen (SD) der jeweiligen Gesamtwerte der CRQ-Fragebögen bezüglich der Nebenwirkungen der Verum- bzw. Sham-Stimulation ersichtlich. Durch die Berechnung abhängiger t-Tests zeigt sich, dass zwischen den beiden Stimulationsformen hinsichtlich der Nebenwirkungen sowohl während ( $t_{(19)}=0,101$ ;  $p=0,920$ ) als auch nach Beendigung der Sitzung ( $t_{(19)}=1,118$ ;  $p=0,278$ ) keine signifikanten Unterschiede bestanden.

Test	M (SD) Verum	M (SD) Sham	t-Test
CRQ-Während	18,35 (7,23)	18,50 (7,20)	$t_{(19)}=0,101$ ; $p=0,920$
CRQ-Danach	12,45 (5,19)	14,55 (8,51)	$t_{(19)}=1,118$ ; $p=0,278$

**Tabelle 4: Darstellung der Nebenwirkungswerte zwischen Verum- und Sham-Stimulation. M: Mittelwert; SD: standard deviation, i.e. Standardabweichung).**

### 3.3 Primäre und sekundäre Outcome-Parameter

Als primärer Outcome wurden die Ergebnisse der d prime-Werte bestimmt. Als sekundäre Outcome-Parameter galten die Reaktionszeit, Fehlerraten sowie criterion c. Eine Betrachtung über alle n-back-Stufen hinweg erlaubt Tabelle 5. Die exakten Werte hinsichtlich der Einzelanalysen der genannten Parameter sind gebündelt

innerhalb der einzelnen n-back-Stufen in Tabelle 6 ersichtlich. Nachfolgend sollen die Werte in den Übersichtstabellen graphisch detailliert dargelegt werden.

	<b>F</b>	<b>(df<sub>1</sub>; df<sub>2</sub>)</b>	<b>p</b>
<i>d prime</i>			
Stimulation	4,479	1;19	0,048*
Load	92,524	2; 38	<0,001*
Stimulation x Load	0,192	2; 38	0,826
<i>Reaktionszeit</i>			
Stimulation	1,867	1; 18	0,189
Load	25,239	1,32; 23,69	<0,001*
Stimulation x Load	3,454	1,23; 22,10	0,069
<i>Fehlerrate</i>			
Stimulation	2,916	1; 19	0,104
Load	69,482	1,94; 36,87	<0,001*
Stimulation x Load	0,024	1,97; 37,39	0,976
<i>Criterion c</i>			
Stimulation	1,831	1; 18	0,193
Load	18,719	1,44; 25,92	<0,001*
Stimulation x Load	0,323	2,00; 35,92	0,726

**Tabelle 5: Darstellung der Endresultate der primären und sekundären Outcome-Parameter über alle n-back-Stufen hinweg anhand von RM-ANOVAs. Simulation: 2-stufiger Innersubjektfaktor für Verum- und Sham-tDCS. Load: 3-stufiger Innersubjektfaktor für die einzelnen Schwierigkeitsgrade im n-back-Test. Bei nicht-sphärischen Variablen unter „Load“ erfolgte eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser. df=Freiheitsgrade.**

	Verum		Sham		t-Test
	M	SD	M	SD	
<i>d prime</i>					
1-back	3,732	0,716	3,505	0,854	$t_{(19)}=1,449$ ; $p=0,164$
2-back	2,451	1,159	2,350	1,157	$t_{(19)}=0,764$ ; $p=0,452$
3-back	1,448	0,806	1,268	0,744	$t_{(19)}=1,277$ ; $p=0,217$
<i>Reaktionszeit (Millisekunden)</i>					
1-back	723,606	168,291	718,615	178,126	$t_{(19)}=0,186$ ; $p=0,854$
2-back	912,450	247,933	899,337	214,943	$t_{(19)}=0,389$ ; $p=0,702$
3-back	1124,542	305,890	974,885	292,780	$t_{(18)}=1,983$ ; $p=0,063$
<i>Fehlerraten (in Prozent)</i>					
1-back	3,93	3,89	4,83	4,51	$t_{(19)}=0,998$ ; $p=0,331$
2-back	12,25	8,35	13,07	8,86	$t_{(19)}=0,839$ ; $p=0,412$
3-back	19,92	8,40	21,06	7,17	$t_{(19)}=0,958$ ; $p=0,350$
<i>Criterion c</i>					
1-back	0,199	0,317	0,268	0,275	$t_{(18)}=0,945$ ; $p=0,357$
2-back	0,399	0,400	0,485	0,347	$t_{(18)}=-1,349$ ; $p=0,194$
3-back	0,656	0,407	0,680	0,416	$t_{(18)}=-0,455$ ; $p=0,655$

**Tabelle 6: Darstellung der Endresultate der primären und sekundären Outcome-Parameter in den einzelnen n-back-Stufen anhand von Mittelwerten (M), Standardabweichung (SD) und Vergleich mittels abhängigen t-Tests.  $df < 19$  weisen auf fehlende Daten hin.**

### 3.3.1 d prime

Eine RM-ANOVA mit den Faktoren „Load“ und „Stimulation“ zur Betrachtung aller Messzeitpunkte über die drei Schwierigkeitsstufen hinweg ergab einen statistisch signifikanten Haupteffekt auf den Faktor „Stimulation“ ( $F_{(1,19)}=4,479$ ;  $p=0,048$ , siehe Tabelle 5). Diese Signifikanz wird in Abbildung 9 deutlich. Diese zeigt die mittleren d prime-Werte der Studienteilnehmer während der Sham- bzw. Verum-Sitzung. Es wird das stufenartige Muster ersichtlich, welches eine Überlegenheit der Verum-Stimulation gegenüber der Sham-Stimulation zu jeder der drei n-back-Stufen vermuten lässt. Zudem hatte der Faktor Load erwartungsgemäß eine hochsignifikante Auswirkung auf die d prime-Werte ( $F_{(2,38)}=92,524$ ;  $p<0,001$ ). Die Interaktion zwischen beiden Faktoren war nicht signifikant ( $F_{(2,38)}=0,192$ ;  $p=0,826$ ).

Die Abbildungen 10 bis 12 legen eine konsistente numerische und graphische Überlegenheit der Verum-Stimulation gegenüber der Sham-Stimulation hinsichtlich der berechneten d prime-Werte während der 1-back, 2-back und 3-back Bedingung nahe. Obwohl die d prime Werte während der Verum Stimulation numerisch höher als die d prime Werte während der Sham Stimulation waren, ergab der direkte Vergleich mittels t-Tests für abhängige Stichproben für die einzelnen Stufen des n-back-Tests zwischen der Verum- und der Sham-Bedingung keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p>0,164$ , siehe Tabelle 6). Analysiert man die dargestellten d prime-Werte in Bezug auf die Baseline-Messung, zeigen sich die Resultate unter der Verum-Stimulation sowohl in der 1-back-Stufe ( $t_{(19)}=2,356$ ;  $p=0,029$ ), der 2-back-Stufe ( $t_{(19)}=2,361$ ;  $p=0,029$ ), als auch in der 3-back-Stufe ( $t_{(19)}=2,373$ ;  $p=0,028$ ) signifikant überlegen. Unter der Sham-Stimulation schnitten die Teilnehmenden nur in der 2-back-Stufe signifikant besser ab im Vergleich zur Baseline-Messung ( $t_{(19)}=2,227$ ;  $p=0,038$ ).

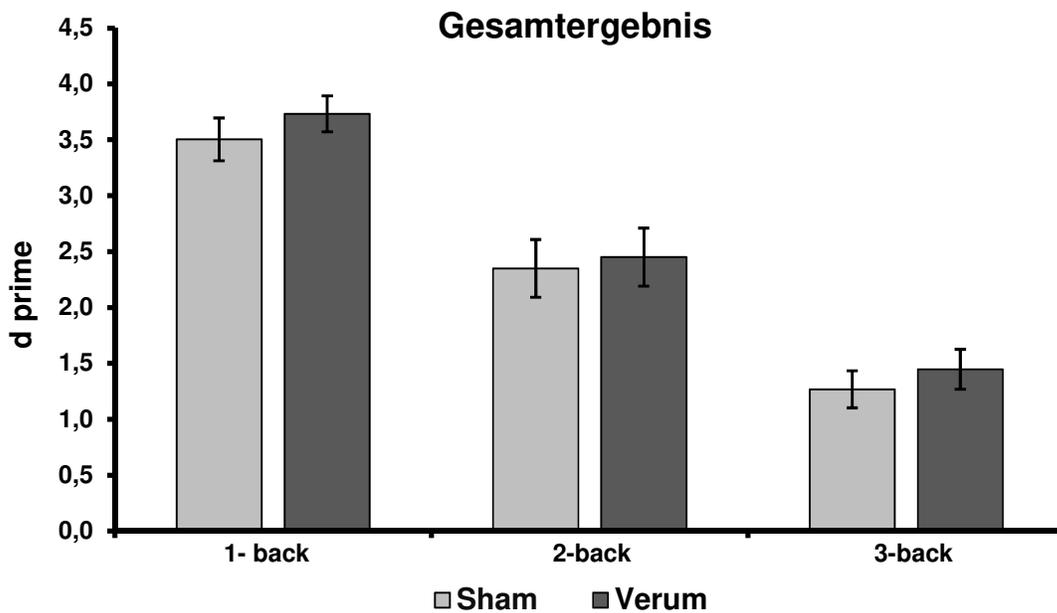


Abbildung 9: Darstellung der mittleren  $d$  prime-Werte mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-, 2-, und 3-back-Tests zwischen der Sham- und Verum-Bedingung. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Verum-Stimulation im Vergleich zu Sham auf  $d$  prime aus der RM-ANOVA (Haupteffekt Stimulation  $p=0,048$ , siehe Tabelle 5). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

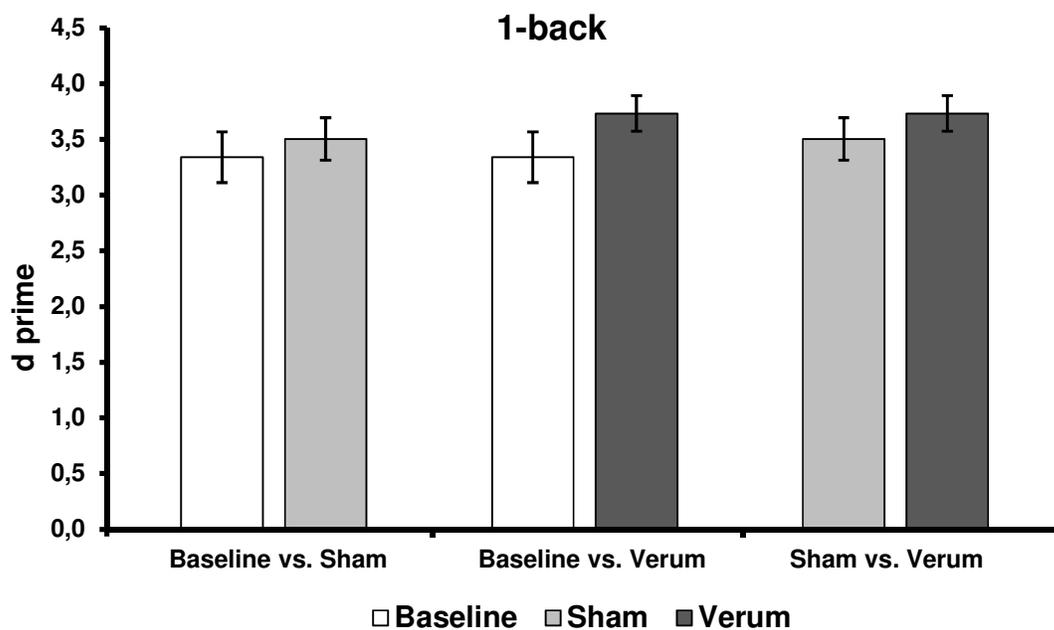


Abbildung 10: Darstellung der mittleren  $d$  prime-Werte mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich signifikant höhere  $d$  prime-Werte in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Baseline-Messung ( $p=0,029$  aus t-Test, siehe Fließtext), die weiteren t-Tests verblieben nicht signifikant (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

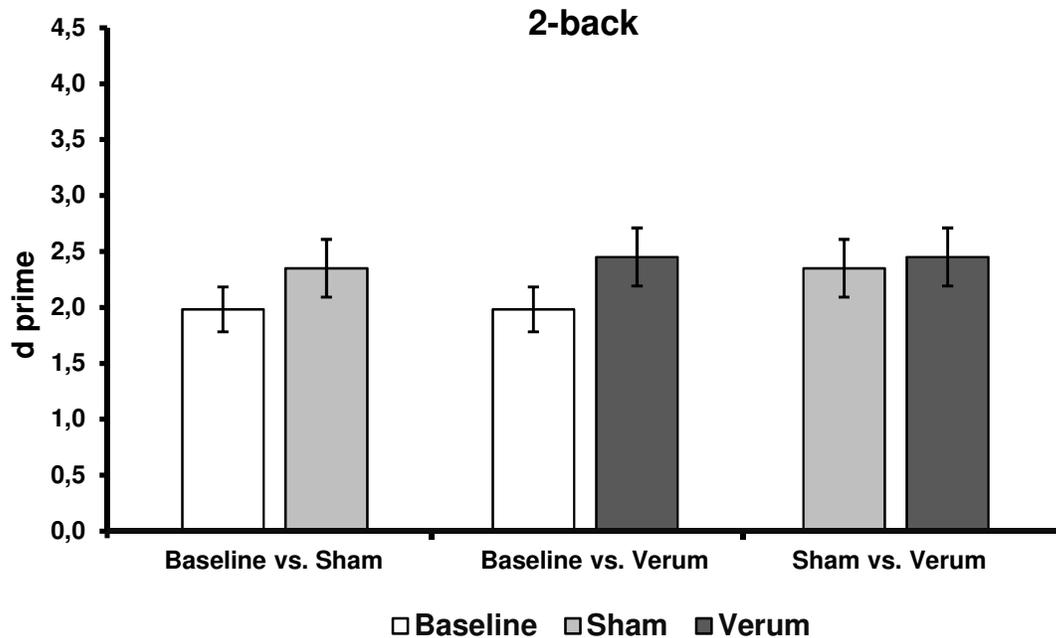


Abbildung 11: Darstellung der mittleren  $d$  prime-Werte mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 2-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich in t-Tests signifikante Unterschiede in den  $d$  prime-Werten bei den Vergleichen Baseline vs. Sham ( $p=0,038$ , siehe Fließtext) bzw. Baseline vs. Verum ( $p=0,029$ , siehe Fließtext). Zwischen den Bedingungen Verum und Sham bestand keine statistische Signifikanz in Bezug auf  $d$  prime ( $p=0,452$ ; zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

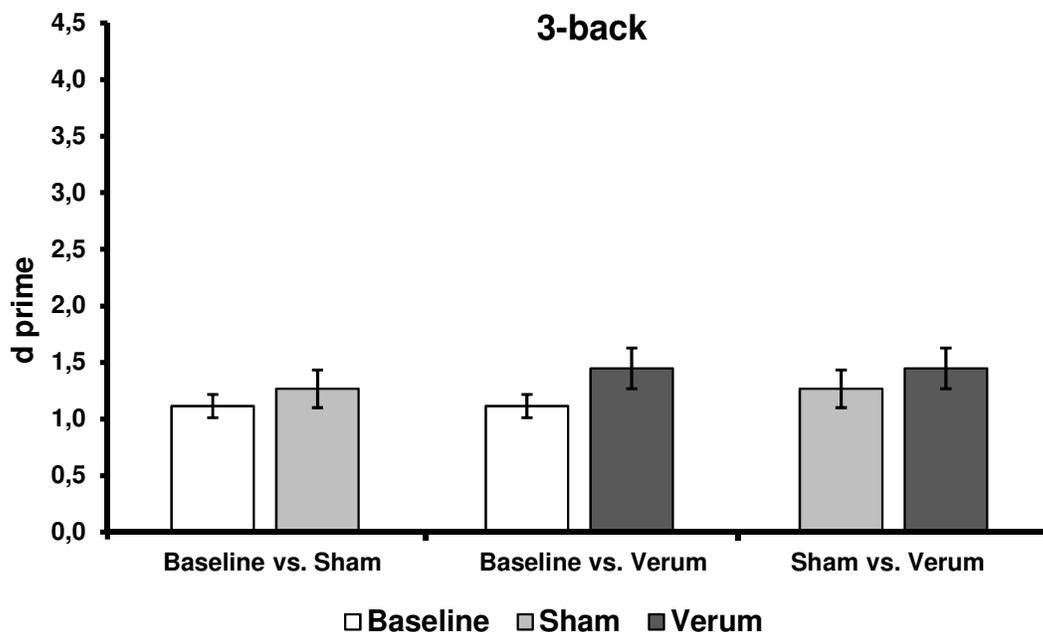
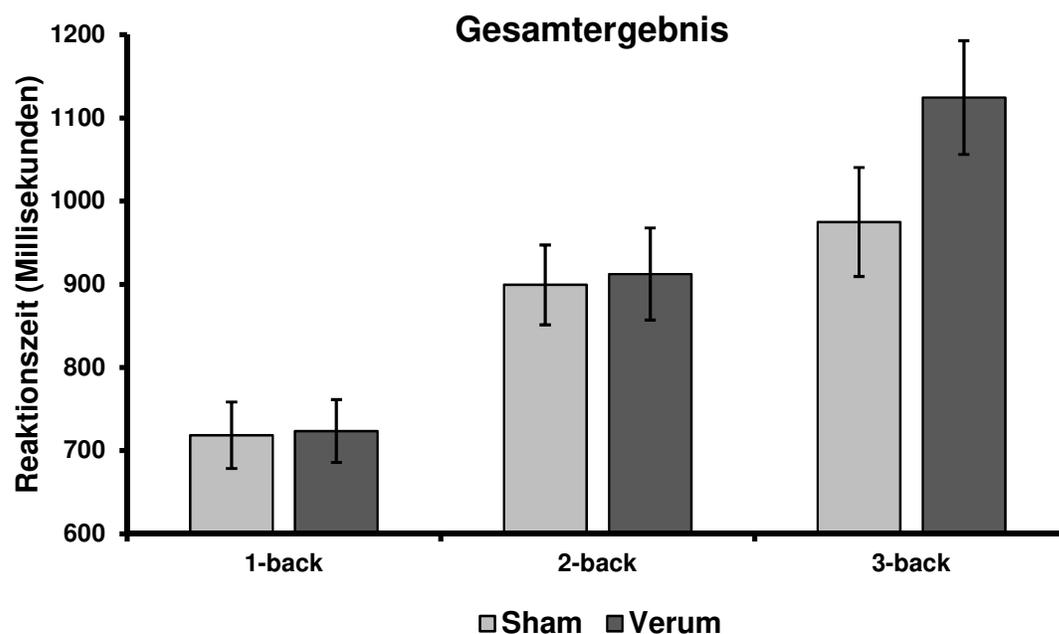


Abbildung 12: Darstellung der  $d$  prime-Werte mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 3-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich signifikant höhere  $d$  prime-Werte in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Baseline-Messung ( $p=0,028$  aus t-Test, siehe Fließtext), die weiteren t-Tests verblieben nicht signifikant (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

### 3.3.2 Reaktionszeiten

Abbildung 13 zeigt die Zusammenfassung der n-back-Leistungen hinsichtlich der Reaktionszeiten der Studienteilnehmenden. Aus der Abbildung wird deutlich, dass die Reaktionszeiten während der Verum- bzw. Sham-Stimulation im 1-back und 2-back noch nahe zusammenlagen. Angesichts der Reaktionszeiten während des 3-backs wird jedoch ersichtlich, dass die Studienteilnehmenden während der Verum-Stimulation mit einer mittleren Reaktionszeit von  $M=1124,542\text{ms}$  ( $SD=305,890\text{ms}$ ) im Schnitt länger brauchten eine Lösung zu finden, als während der Sham-Stimulation ( $M=974,885\text{ms}$  bei einer SD von  $292,780\text{ms}$ ). Es lagen bei letzterem lediglich 18 Freiheitsgrade vor, da ein Teilnehmer während der 3-back Sitzung keine richtige Lösung fand, wodurch keine Reaktionszeiten gemessen wurden. Die statistische Analyse der RM-ANOVA ergab keinen signifikanten Haupteffekt auf „Stimulation“ ( $F_{(1;18)}=1,867$ ;  $p=0,189$ ). Die Reaktionszeiten unterschieden sich hochsignifikant zwischen den einzelnen n-back-Stufen, ersichtlich am Faktor „Load“ ( $F_{(1;32; 23,69)}=25,239$ ;  $p<0,001$ ). Zwischen Verum-, Sham- und Baseline-Messung bestanden keine signifikanten Unterschiede (alle  $p>0,063$ ). Deutlich wird, dass die Reaktionszeiten jeweils mit Erhöhung der n-back-Stufe anstiegen.



**Abbildung 13:** Darstellung der mittleren Reaktionszeiten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-, 2-, und 3-back-Tests zwischen der Sham- und Verum-Bedingung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede anhand der RM-ANOVA (Haupteffekt Stimulation  $p=0,189$ ; siehe Tabelle 5). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

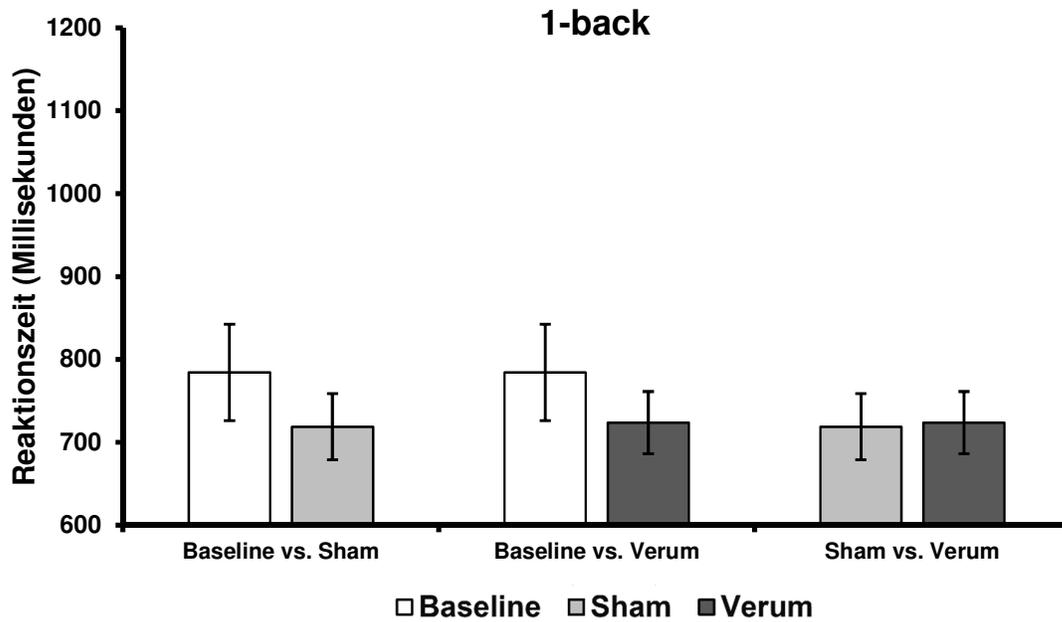


Abbildung 14: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den t-Tests (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6, zum jeweiligen Vergleich mit der Baseline-Bedingung siehe Fließtext). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

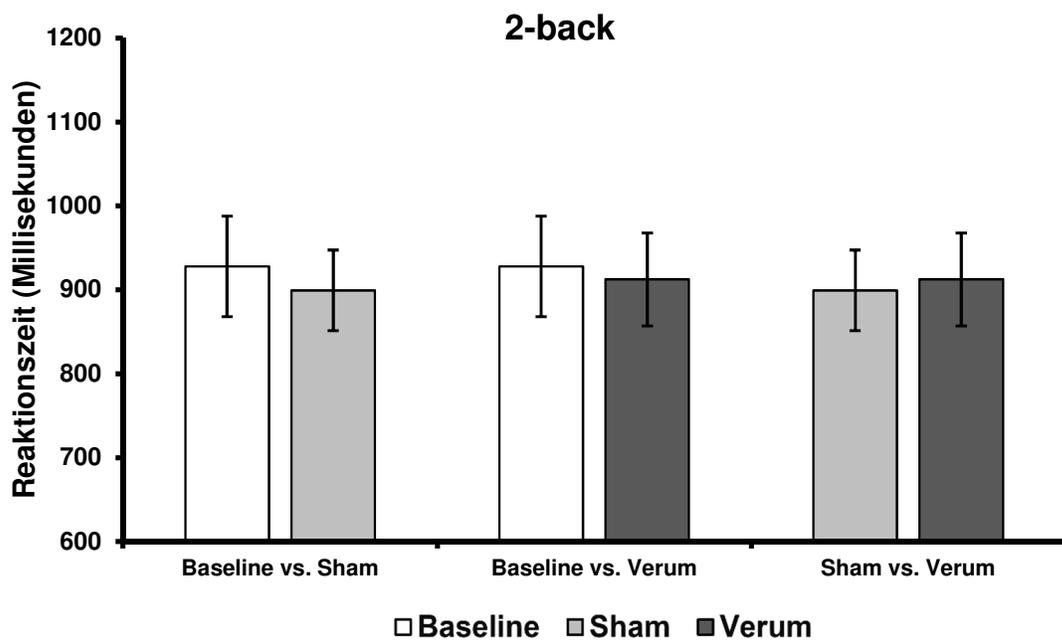


Abbildung 15: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 2-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den t-Tests (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6, zum jeweiligen Vergleich mit der Baseline-Bedingung siehe Fließtext). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

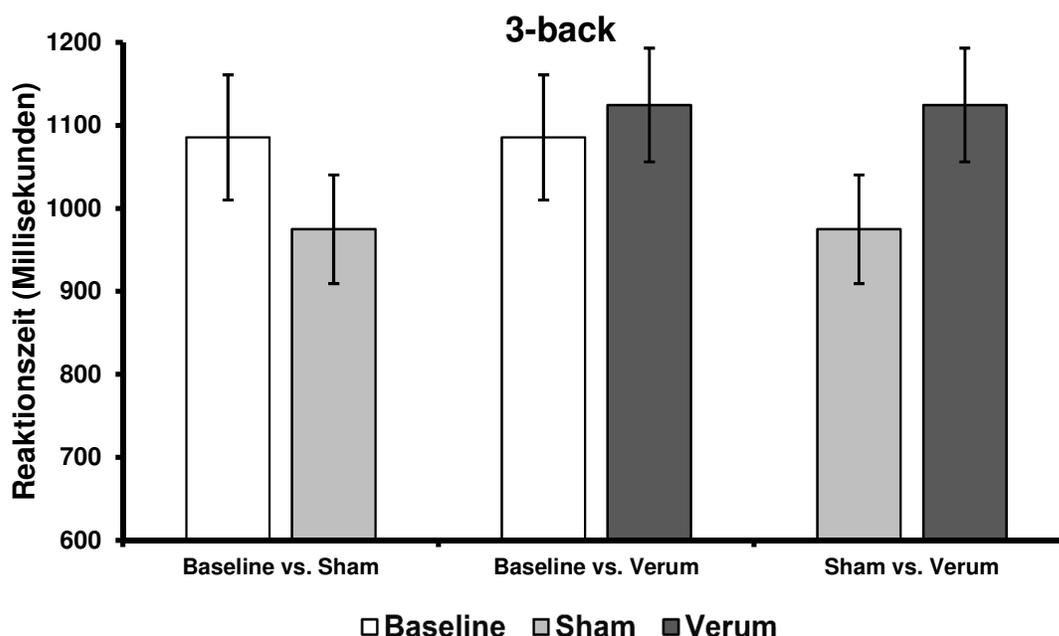


Abbildung 16: Darstellung der mittleren Reaktionszeit mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 3-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den t-Tests (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6, zum jeweiligen Vergleich mit der Baseline-Bedingung siehe Fließtext). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

### 3.3.3 Fehlerraten

Vergleichbar mit den vorangegangenen Analysen wurde auch hier eine RM-ANOVA durchgeführt, um die Fehlerraten der Studienteilnehmenden über alle drei Stufen hinweg zwischen den Stimulationsformen Verum und Sham zu vergleichen. Es zeigte sich hierbei kein statistischer Haupteffekt auf „Stimulation“ ( $F_{(1,19)}=2.916$ ;  $p=0,104$ ). Bei Betrachtung der paarweisen Vergleiche der Fehlerraten fiel innerhalb der einzelnen Schwierigkeitsstufen zwischen der Verum- und Baseline-Messung im 1-back ein statistisch signifikanter Unterschied auf ( $t_{(19)}=2,499$ ;  $p=0,022$ ). In der 2-back-Stufe zeigte sich ein Trend zur statistischen Signifikanz ( $t_{(19)}=2,085$ ;  $p=0,051$ ), während sich für den 3-back kein signifikanter Unterschied ergab ( $p>0,331$ ). Abbildung 17 zeigt die Zusammenfassung der Fehlerraten für jede n-back-Stufe. Insgesamt werden Parallelen zu den Ergebnissen hinsichtlich der  $d'$  prime-Werte (siehe Abbildung 9) deutlich. Betrachtet man die einzelnen Säulen der Abbildung, schnitten die Studienteilnehmenden während der Verum-Stimulation erneut am besten ab. Somit entstand wiederum ein treppenartiges Muster.

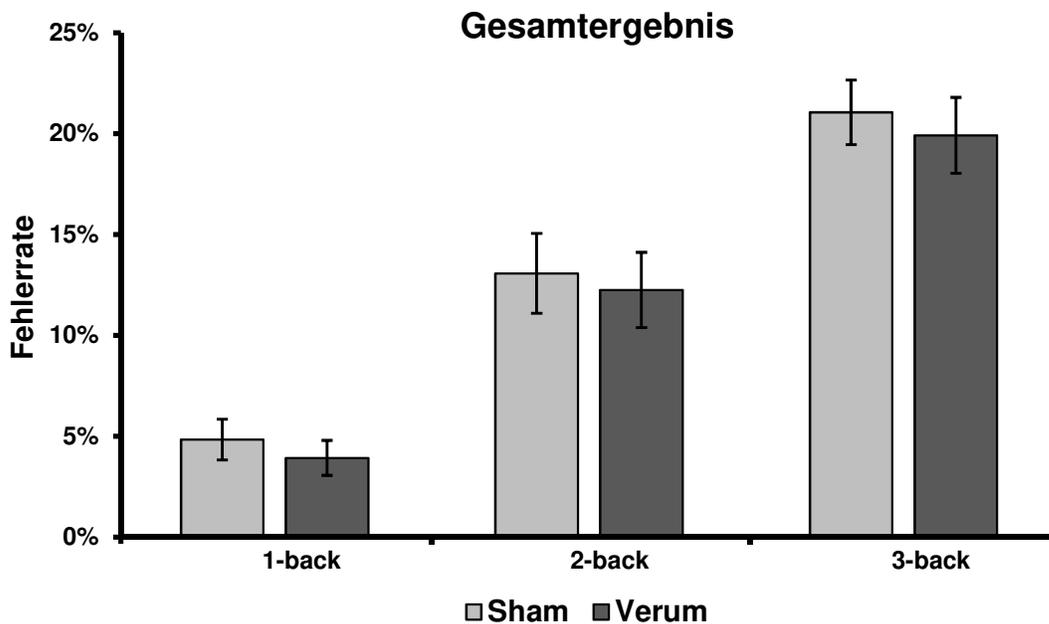


Abbildung 17: Darstellung der mittleren Fehlerraten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-, 2-, und 3-back-Tests in Prozent. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede anhand der RM-ANOVA (Haupteffekt Stimulation  $p=0,104$ ; siehe Tabelle 5). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

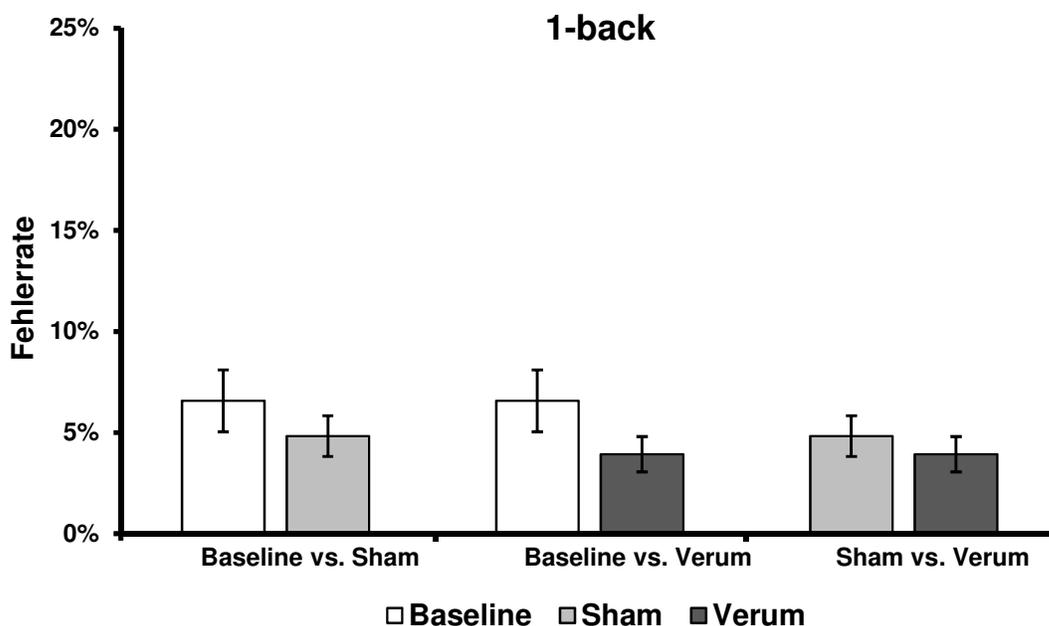


Abbildung 18: Darstellung der mittleren Fehlerraten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-back-Tests in der Baseline, Verum und Sham Bedingung. Es fand sich eine signifikant niedrigere Fehlerrate in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Baseline-Bedingung ( $p=0,022$  aus t-Test, siehe Fließtext), die weiteren t-Tests verblieben nicht signifikant (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

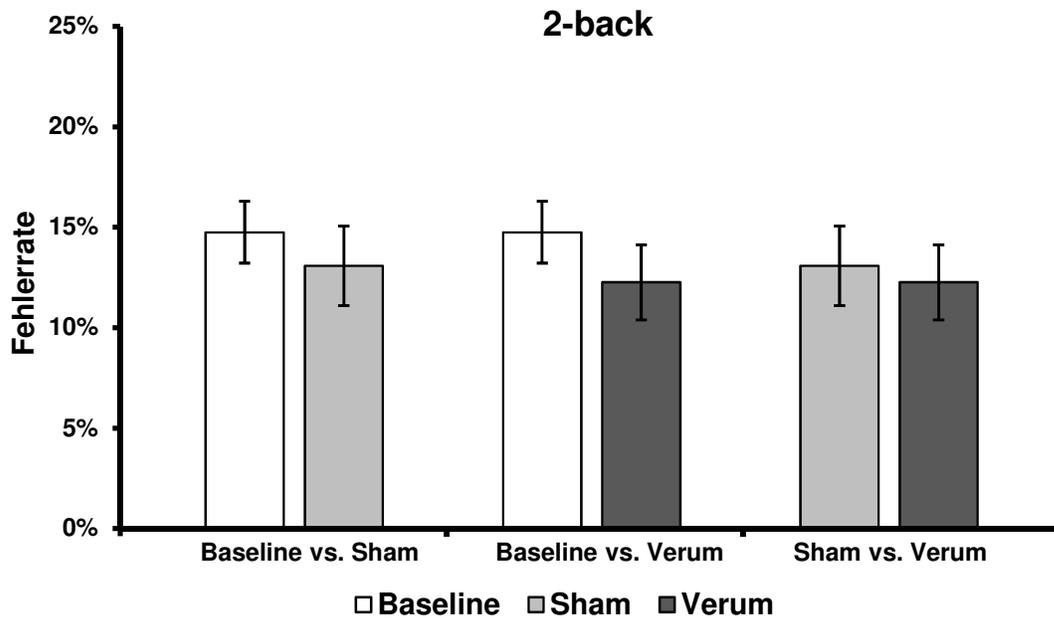


Abbildung 19: Darstellung der mittleren Fehlerraten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 2-back-Tests. in der Baseline, Verum und Sham Bedingung. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den t-Tests (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6, zum jeweiligen Vergleich mit der Baseline-Bedingung siehe Fließtext). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

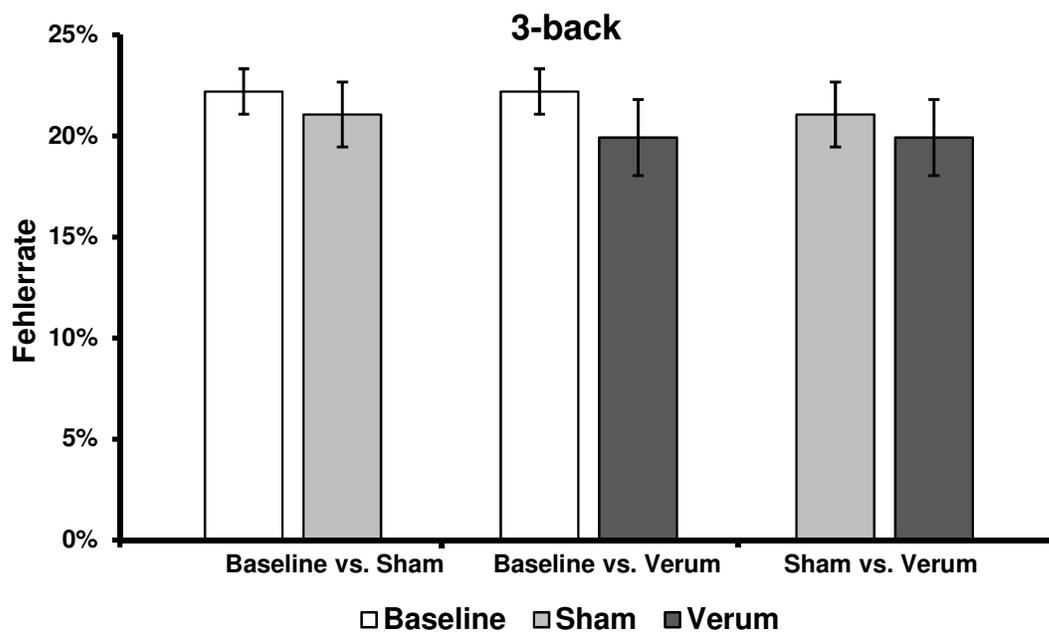


Abbildung 20: Darstellung der mittleren Fehlerraten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 3-back-Tests. in der Baseline, Verum und Sham Bedingung. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den t-Tests (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6, zum jeweiligen Vergleich mit der Baseline-Bedingung siehe Fließtext). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.

### 3.3.4 Criterion c

Durch die Betrachtung von criterion c kann die Strategie der Studienteilnehmenden hinsichtlich der Auswahl der Targets beurteilt werden (liberal vs. konservativ). Simultan zu den primären Outcome-Parametern wurden die Daten anhand einer RM-ANOVA über alle drei n-back-Stufen hinweg ausgewertet und ein Vergleich der criterion c-Werte innerhalb der einzelnen n-back-Stufen gezogen.

Tabelle 7 zeigt die berechneten Werte der Varianzanalyse in Bezug auf criterion c. Erneut wurde eine Teilnehmendenzahl von  $n=19$  angewandt, da wie zuvor bereits beschrieben ein Teilnehmender während einer 3-back Sitzung keine Lösung finden konnte. Es war kein signifikanter Haupteffekt von „Stimulation“ auf die criterion c-Werte über alle n-back-Stufen hinweg zu finden ( $F_{(1,18)}=1,831$ ;  $p=0,193$ ). Mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad operierten die Teilnehmenden mit signifikant konservativeren criterion c-Werten ( $F_{(1,44, 25,92)}=18,719$ ;  $p<0,001$ ). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Stimulationsform und dem bearbeiteten Schwierigkeitsgrad, zu sehen an dem nicht signifikanten Interaktionseffekt „Stimulation x Load“ ( $F_{(2,00, 35,92)}=0,323$ ;  $p=0,726$ ).

	<b>F</b>	<b>(df<sub>1</sub>, df<sub>2</sub>)</b>	<b>p</b>
<i>Criterion c</i>			
Stimulation	1,831	1; 18	0,193
Load	18,719	1,44; 25,92	<0,001*
Stimulation x Load	0,323	2,00; 35,92	0,726

**Tabelle 7: Vergleich der criterion c-Werte über alle n-back-Stufen hinweg anhand RM-ANOVA.  $df<19$  weisen auf fehlende Daten hin.**

Aus Tabelle 8 wird ersichtlich, dass zwischen den Stimulationsmodi Verum und Sham innerhalb der einzelnen n-back-Stufen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der criterion c-Werte bestanden. Auch ein Vergleich mit den Baseline-Werten zeigte keine statistische Signifikanz (alle  $p>0,05$ ). Gleichwohl erkennt man,

dass die criterion c-Werte der Verum-Stimulation zu jeder n-back-Stufe unter jenen der Sham-Stimulation liegen. Wiederum lagen 18 Freiheitsgrade vor, nachdem bei einem Studienteilnehmenden keine Werte vorlagen.

	Verum		Sham		t-Test
	M	SD	M	SD	
<i>Criterion c</i>					
1-back	0,199	0,317	0,268	0,275	$t_{(18)}=0,945$ ; $p=0,357$
2-back	0,399	0,400	0,485	0,347	$t_{(18)}=-1,349$ ; $p=0,194$
3-back	0,656	0,407	0,680	0,416	$t_{(18)}=-0,455$ ; $p=0,655$

**Tabelle 8: Darstellung und Vergleich der criterion c-Werte in jeder n-back-Stufe. M: Mittelwert; SD: standard deviation, i.e. Standardabweichung).  $df<19$  weisen auf fehlende Daten hin.**

### 3.4 Qualität der Verblindung

Die Studienteilnehmer sowie das für die Durchführung der Experimente verantwortliche Studienmitglied wurden angehalten, nach Beendigung der tDCS-Sitzungen eine Einschätzung darüber abzugeben, welche der beiden Stimulationsformen (Verum, Sham) an diesem Tag angewendet wurde. Anhand eines Chi-Quadrat-Goodness-of-Fit- $(\chi^2)$ -Tests wurden Häufigkeitsverteilungen der Antworten mit der erwartete Häufigkeitsverteilung (richtig erkannt: nicht richtigerkannt = 10:10) verglichen. Tabelle 9 stellt die Häufigkeitsverteilungen und Ergebnisse der  $\chi^2$ -Tests dar. Es wird deutlich, dass die Statistik sowohl für die Studienteilnehmer als auch für den Studienleiter in beiden Stimulationsmodi keine signifikanten p-Werte generierte (alle  $p>0,05$ ).

	Stimulation erkannt	Stimulation nicht erkannt	$\chi^2$ -Test	p-Wert
<i>Verum</i>				
Studienteilnehmende	12	8	$\chi^2=0,80$ ;	0,371
Studienleiter	12	8	$\chi^2=0,80$ ;	0,371
<i>Sham</i>				
Studienteilnehmende	10	10	$\chi^2=0,00$ ;	1,000
Studienleiter	13	7	$\chi^2=1,80$ ;	0,180

**Tabelle 9: Qualität der Verblindung**

### 3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die hier untersuchte Studiengruppe hinsichtlich des Alters, des Krankheitsverlaufes, der Medikamentendosis, sowie des Nikotinkonsums ein breites Spektrum an Menschen mit einer Schizophrenie abdeckt. Die Studienteilnehmenden zeigten sich in der neuropsychologischen sowie psychopathologischen Testung von geringer bis mittlerer Symptomschwere. In Bezug auf die *d prime*-Werte der Studienteilnehmer konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Sham tDCS-Stimulation innerhalb der einzelnen n-back Stufen gezeigt werden. Es konnte allerdings ein signifikanter Haupteffekt der transkraniellen Gleichstromstimulation auf den Faktor „Stimulation“ in Form von *d prime* eruiert werden ( $F_{(1,19)}=4,479$ ;  $p=0,048$ ). Hinsichtlich der Reaktionszeiten konnten während der n-back Sitzungen keine signifikanten Haupteffekte der Stimulation beobachtet werden ( $F_{(1,18)}=1,867$ ;  $p=0,189$ ). Unter der Verum-Stimulation zeigte sich vor allem in der 3-back-Stufe eher eine Verlangsamung der Reaktionszeit. Die Ergebnisse der Fehlerraten wiesen Parallelen zu den *d prime*-Werten auf. Die Mittelwerte der Fehlerraten waren während der Verum-Stimulation in jeder n-back-Stufe niedriger im Vergleich zur Sham-Stimulation. Dies schlug sich jedoch nicht in einem statistisch signifikanten Haupteffekt der Verum-Stimulation gegenüber der Sham-Stimulation nieder ( $F_{(1,19)}=2,916$ ;  $p=0,104$ ). Der Anstieg des

Schwierigkeitsgrades führte zu einem signifikanten Abfall des  $d'$  prime-Wertes, sowie zu einem Anstieg von Reaktionszeit und Fehlerrate (alle  $p < 0,001$ ). Die Effekte der Stimulationsform unterschieden sich gleichzeitig jedoch nicht innerhalb der n-back-Stufen, sprich die tDCS wirkte sich nicht in besonderem Maße positiv etwa auf einen höheren Schwierigkeitsgrad aus (alle  $p > 0,05$ ). Die Berechnung der criterion c-Werte ergab sowohl innerhalb der n-back-Stufen als auch über alle Stufen hinweg keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Sham-Stimulation (alle  $p > 0,193$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse

Nach aktuellem Kenntnisstand wurde in der vorliegenden Studie erstmals der Effekt simultan angewandter, transkranieller Gleichstromstimulation mit einer Intensität von 1mA auf das Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie über drei verschiedene Anforderungsgrade hinweg betrachtet.

Für die Einordnung der erhobenen Daten empfiehlt sich ein Blick auf den primären Outcome-Parameter  $d'$ . Die Abbildungen 11 bis 14 zeigen ein stufenartiges Muster der Resultate während jeder der drei n-back-Stufen. Zunächst kann festgehalten werden, dass der Sham-Modus gegenüber dem Baseline-Modus zumindest numerisch überlegen ist. Hierfür ist in erster Linie ein Lerneffekt als ursächlich anzunehmen. Die Lerneffekte durch das Üben von Arbeitsgedächtnisaufgaben wurden andernorts anhand behavioreller Daten festgestellt. Außerdem konnten hierbei anhand funktioneller MRT-Daten eine erhöhte neuronale Aktivität, sowie ein gesteigerter Blutfluss in Arbeitsgedächtnis-relevanten Hirnregionen nachgewiesen werden (Jonides 2004, Olesen, Westerberg et al. 2004, Buschkuhl, Hernandez-Garcia et al. 2014). Das Phänomen des Lerneffekts, welcher im 2-back gar eine signifikante Steigerung des  $d'$ -Werts während der Sham-Stimulation begünstigte, bestätigt im Nachhinein das gewählte Studiendesign mit der Einführung einer Baseline-Messung. Durch die Baseline-Messung wurde sichergestellt, dass alle Studienteilnehmer gleichermaßen das Prinzip des n-back-Tests vor der ersten Stimulation erlernen konnten und so der Einfluss des Erlernens auf die randomisierte Studienphase minimiert wurde. Des Weiteren kann aufgrund des Stimulationssettings mit Anlegen der Elektroden und Starten des Stimulationsgeräts ein gewisser Placebo-Effekt nicht ausgeschlossen werden. Zusammenfassend könnte sich das bessere Abschneiden der Studienteilnehmenden während der Sham-Stimulation im Vergleich zur Baseline-Messung aus Lern- sowie Placebo-Effekten erklären.

Insgesamt zeigte sich zwar in der RM-ANOVA anhand der  $d'$ -Werte ein Haupteffekt der Stimulation über alle Stufen des Arbeitsgedächtnis-Tests hinweg. Zwischen den  $d'$ -Werten der Verum- bzw. der Sham-Stimulation ergaben sich im

Vergleich der einzelnen n-back-Stufen jedoch in nachfolgenden t-Tests keine signifikanten Unterschiede. Die numerische Steigerung im Vergleich zur Sham-Stimulation könnte jedoch auch trotz der nicht signifikanten Unterschiede dahingehend ausgelegt werden, dass sich eine 21-minütige anodale tDCS über dem linken DLPFC generell positiv auf die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie auswirkt, der Effekt aber nicht einer spezifischen Schwierigkeit der kognitiven Aufgabe zugeordnet werden kann. Im Sinne der Signalentdeckungstheorie würde dies bedeuten, dass die Studienteilnehmenden während einer Verum-tDCS-Stimulation mit 1mA in der Lage waren, akkurater zwischen Targets und False-alarms zu unterscheiden. Für die klinische Praxis könnte dies beinhalten, dass es sich bei der genannten Anwendung der tDCS (1mA für 21 Minuten über dem linken DLPFC) bei Kombination mit einem kognitiven Training um eine effektive und zugleich nebenwirkungsarme Therapieergänzung bei Menschen mit einer Schizophrenie zur Behandlung von Arbeitsgedächtnisdefiziten handelt.

Es wurden außerdem die Reaktionszeiten der Studienteilnehmer zwischen der Sham- und der Verum-Stimulation verglichen. Hierbei fiel auf, dass mit zunehmender n-back-Schwierigkeit die Reaktionszeiten in beiden Stimulationsformen anstiegen. Während des 3-backs erkennt man sowohl graphisch (siehe Abbildung 13) als auch an den Mittelwerten (Sham:  $M=0.975$  ( $SD=0.293$ ) Sekunden, Verum:  $M=1.125$  ( $SD=0.306$ ) Sekunden), dass die Studienteilnehmenden während der Verum-Stimulation deutlich längere Reaktionszeiten aufwiesen, als während der Sham-Stimulation. Der aktive transkraniell applizierte Gleichstrom zeigte also keinen Vorteil in Bezug auf die Reaktionszeit. Im Grunde entspricht diese Erkenntnis der Datenlage vorhergehender Arbeiten (Hoy, Arnold et al. 2014). Bedenkt man jedoch die überlegenen  $d$  prime-Werte der Verum-tDCS-Stimulation, ließe sich noch ein weiterer Erklärungsansatz verfolgen. In Hinblick auf das einleitend dargestellte Modell von Baddeley (Baddeley AD 1974) könnten die längeren Reaktionszeiten im Kontext signifikant besserer  $d$  prime Werte dahingehend interpretiert werden, dass es durch die erhöhte Erregbarkeit im DLPFC zu einem akkurateren Abgleich der Gedächtnisinhalte innerhalb der phonologischen Schleife gekommen war. Durch das detaillierte Erinnern und Repetieren der vor zwei oder drei Stationen gezeigten Buchstaben entstanden breitere Zeitrahmen, die eine erhöhte Reaktionszeit erklären könnten. In dieser Betrachtungsweise bedeutet eine erhöhte Reaktionszeit keinen unerwarteten oder gegenteiligen Effekt der tDCS, sondern stellt vielmehr eine logische

Konsequenz der positiv modulierten Gedächtnisfunktion der Studienteilnehmenden dar. Mit anderen Worten, die Betroffenen waren durch die Stimulation dazu befähigt, den Test auf dieser Schwierigkeitsstufe effektiver zu bearbeiten, erinnerten die Buchstaben adäquater und investierten daher mehr Zeit.

Ein weiterer primärer Outcome-Parameter dieser Studie war die Frage, ob die Studienteilnehmenden unter tDCS-Stimulation eine geringere Fehlerrate aufwiesen, als unter der Sham-Stimulation. Aus statistischer Sicht muss dies verneint werden. Es zeigt sich jedoch numerisch ein ähnliches Bild wie bei den  $d'$ -Werten (siehe Abbildung 17). Es wird deutlich, dass während der Verum-Stimulation jeweils die niedrigsten mittleren Fehlerraten erzielt wurden. Die Parallelen zu Abbildung 9, in welcher die  $d'$ -Werte der Studienteilnehmenden dargestellt sind, lassen sich dadurch erklären, dass in den  $d'$ -Wert auch die falsch positiven, sowie falsch negativen Resultate im n-back einfließen. Die numerische Überlegenheit der  $d'$ -Werte bei gleichzeitig geringeren Fehlerraten bei Verum-Stimulation, lässt vermuten, dass die anodale tDCS-Stimulation sich deutlicher auf das Erkennen richtiger Lösungen (richtig Positive) bzw. das Negieren falscher Lösungen (richtig Negative) als auf das Vermeiden von Fehlern (falsch Positive, falsch Negative) ausgewirkt haben könnte.

Bei Betrachtung der berechneten criterion  $c$ -Werte fielen keine signifikanten Unterschieden zwischen den beiden tDCS-Stimulationsformen auf. Es muss somit festgehalten werden, dass eine aktive tDCS-Behandlung keinen Einfluss auf das Entscheidungsverhalten zu haben scheint. Nachdem während der Verum-Stimulation in allen n-back-Stufen niedrigere Werte im Vergleich zur Sham-Stimulation zu verzeichnen waren, kann dies jedoch als eine Tendenz zu einem liberaleren Entscheidungsverhalten durch die aktive tDCS-Stimulation ausgelegt werden.

Zur weiteren Einordnung der Untersuchungsgruppe lässt sich sagen, dass im Vergleich zu vorherigen Studien der Mittelwert des Gesamtscores im PANSS unter dem Durchschnitt lag (Barr, Farzan et al. 2013, Hoy, Arnold et al. 2014, Palm, Keeser et al. 2016). Denkbar ist, dass aufgrund der geringeren Symptomlast der Schizophrenie in der Untersuchungsgruppe deutlichere Effekte der tDCS ausgeblieben sein könnten. Aufgrund der sorgfältigen Ein- und Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer lagen keine Auffälligkeiten in der M.I.N.I.-+ Testung vor. Der CDSS-Wert entsprach in diesem Ausmaß dem Normbereich der

affektiven Begleiterscheinung bei paranoider Schizophrenie (Addington, Shah et al. 2014). Bei Betrachtung der neuropsychologischen Testergebnisse wird ein relativ hohes kognitives Niveau der Studienteilnehmer ersichtlich. Vor allem im Bereich der TMT-A und TMT-B Testung schnitten die Studienteilnehmenden hinsichtlich vergleichbarer Studiengruppen deutlich besser ab (Palm, Keeser et al. 2016).

Die nicht signifikante Häufigkeitsverteilung der getippten Stimulationsform (siehe Tabelle 9) attestiert der Studie einen adäquaten Verblindungsmodus.

## 4.2 Einordnung der Ergebnisse in einen wissenschaftlichen Kontext

Um ein besseres Verständnis der dargestellten Resultate zu gewährleisten, soll im Folgenden eine weitere Einordnung und ein Bezug auf die bereits bestehende Datenlage versucht werden. Zunächst wird zum spezifischen Versuchsdesign mit einer singulären online-tDCS-Sitzung Stellung bezogen, um die Besonderheiten bei der Vergleichbarkeit der Daten zwischen verschiedenen Studien zu verdeutlichen. Nachfolgend sollen wegweisende Vorarbeiten näher betrachtet und in Verbindung zur vorliegenden Dissertation gesetzt werden. Die zweite Teilstudie, welche ebenfalls Eingang fand in die mit dieser Arbeit verbundenen Publikation und bei gleichem Versuchsaufbau eine Stimulation mit 2mA anodalem Gleichstrom anwandte, soll abschließend mit den hier vorgelegten Daten verglichen werden.

### 4.2.1 Das Konzept der singulären online-tDCS

Der Ablauf der Experimente variiert bei den meisten bislang veröffentlichten Studien zur Effektivität der tDCS bei Menschen mit einer Schizophrenie enorm. Um in den nachfolgenden Abschnitten den Vergleich zwischen den Studien zu erleichtern soll zunächst auf die Besonderheiten des in dieser Arbeit vorliegenden Versuchsaufbaus eingegangen werden.

Wie bereits unter 2.6 erwähnt verteilte sich das Experiment für die Studienteilnehmenden auf insgesamt drei Termine. Während beim ersten Termin die Grundzüge des Arbeitsgedächtnistests angewandt und die neurophysiologische wie psychopathologische Testung durchgeführt wurde, fand hierbei noch keine tDCS-

Sitzung statt. Termin zwei und drei unterschieden sich lediglich darin, dass an einem der beiden Tage entweder eine Verum-tDCS- oder eine Sham-Stimulation angewandt wurde. Somit fand insgesamt nur eine singuläre Applikation von über 21 Minuten durchgehend angewandtem Gleichstrom statt. Konträr hierzu wird in vielen Studien eine repetitive Stimulationsform angewandt. Dies ist der grundsätzlichen Fragestellung der vorliegenden Arbeit geschuldet, sprich ob die angewandte Stromintensität und –dauer über dem linken DLPFC zu einer signifikanten Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses bei Menschen mit einer Schizophrenie führt und diese Einstellung somit möglicherweise im klinischen Alltag eine geeignete Therapieform kognitiver Defizite darstellen kann. Die Untersuchung konkreter Langzeiteffekte war nicht die Zielsetzung der Arbeit, weshalb sich eine Herangehensweise mit repetitiven tDCS-Behandlungen und n-back-Tests erübrigte.

Der zweite entscheidende Punkt im Experimentablauf ist die gleichzeitige Anwendung der tDCS und der Bearbeitung des Arbeitsgedächtnistests. Dies summiert sich unter dem Begriff online-tDCS. Konträr hierzu beschreibt die offline-tDCS ein Konzept, in welchem die tDCS-Applikation im Anschluss an die kognitive Testung erfolgt. (Thair, Holloway et al. 2017) Es wurde sich ganz bewusst für das in dieser Arbeit gewählte Design der online-tDCS entschieden. Dies beruhte auf mehreren Beweggründen. Untersucht man gesunde Probanden hinsichtlich der Effektivität zwischen den Applikationsformen, indem man lediglich den Bearbeitungszeitpunkt des n-back-Tests zwischen gleichzeitig (online) und direkt im Anschluss (offline) variiert, scheint nach aktueller Datenlage die online-tDCS gegenüber der offline-tDCS überlegen zu sein (Stagg, Jayaram et al. 2011, Martin, Liu et al. 2014, Friehs and Frings 2019). Mittels funktioneller MR-Tomographie konnte gezeigt werden, dass während der tDCS-Behandlung eine höhere Aktivierung im Bereich des linken DLPFC stattfindet als im unmittelbaren Anschluss daran (Stagg, Lin et al. 2013). Somit liegt der Schluss nahe, dass die erhöhte neuronale Aktivität im Bereich des DLPFCs während der tDCS-Applikation ein besseres Abschneiden bei gleichzeitiger Bearbeitung kognitiver Leistungsanforderungen und dadurch möglicherweise auch Langzeiteffekte begünstigt (siehe Kapitel 4.2.2, (Orlov, Tracy et al. 2017)). Des Weiteren scheint die Möglichkeit der Kombination aus angewandter tDCS und kognitivem Training bei der online-tDCS einen positiven Einfluss auf die Effektivität der Stimulation zu haben. Dies konnte etwa von Ruf und Kollegen bei der Applikation von 1mA anodalem Gleichstrom über dem linken DLPFC in einer gesunden

Studienpopulation (n=35) bei Bearbeitung des verbalen n-back-Tests über insgesamt drei Übungseinheiten gezeigt werden (Ruf, Fallgatter et al. 2017) und bestätigte damit weitere ähnlich strukturierte Arbeiten (Au, Katz et al. 2016, Stephens and Berryhill 2016). Es ist somit anzunehmen, dass der Zusammenfluss zweier plastischer Reize (tDCS und kognitives Training) mit einer positiven Synergie auf die kognitive Performanz einhergeht. Abschließend besteht bei der Technik der offline-tDCS ein entscheidender Nachteil in Form von Interferenzeffekten. Bei verschiedenen Formen der transkraniellen Hirnstimulation (u.a. der tDCS) zeigte sich eine deutliche Varianz der Effektivität durch nicht mit der Zielsymptomatik in Verbindung stehenden Reizen. Jeffrey und Kollegen zeigten etwa, dass die Effektivität einer tDCS-Applikation über dem motorischen Kortex deutlich vom Relaxationszustand der Muskeln abhängt (Jeffery, Norton et al. 2007). Auch hinsichtlich kognitiver Domänen scheint eine Ablenkung durch anderweitige geistige Betätigung kontraproduktiv zu sein (Antal, Terney et al. 2007). Die genannten Aspekte erklären das in dieser Studie angewandte Design der online-tDCS.

#### 4.2.2 Stellungnahme zu vergleichbaren Studien

Um die hier behandelte Dissertation im Kontext der aktuellen Datenlage besser einordnen zu können sollen im Folgenden zwei wegweisende Arbeiten aufgegriffen und zu den vorgestellten Ergebnissen in Bezug gesetzt werden.

Im Jahr 2014 veröffentlichten Hoy und Kollegen eine randomisierte, Sham-kontrollierte, doppelverblindete Studie, in welcher 18 Menschen mit einer Schizophrenie eingeschlossen wurden. Vergleichbar mit der vorliegenden Dissertation wurden die Studienteilnehmenden mit anodaler tDCS über dem linken DLPFC behandelt und die Effekte hinsichtlich der Arbeitsgedächtnisleistung mittels n-back untersucht. Der n-back-Test wurde zu drei Zeitpunkten untersucht, sprich unmittelbar nach Beendigung und in je einer weiteren Sitzung 20 bzw. 40 Minuten nach der tDCS-Sitzung. Des Weiteren wurden sowohl eine Stromintensität von 1mA als auch von 2mA untersucht. Auf eine Baseline-Messung wurde hingegen verzichtet. Der n-back-Test wurde darüber hinaus nur auf der 2-back-Stufe angewandt. Es stellte sich heraus, dass im Anschluss an die 2mA-Stimulation signifikant bessere Resultate erzielt werden konnten. Die Studie wurde von den Autoren dahingehend ausgelegt, dass die

Applikation von 2mA-Gleichstrom über dem linken DLPFC in Bezug auf die Arbeitsgedächtnisperformanz bei Menschen mit einer Schizophrenie einer Stimulation mittels 1mA überlegen scheint. (Hoy, Arnold et al. 2014) Um die Ergebnisse der Studie von Hoy und Kollegen richtig einzuordnen, muss auf den entscheidenden Unterschied im Studiendesign verwiesen werden. Hierbei handelt es sich um die unter Kapitel 4.2.1 erwähnte Herangehensweise der offline-tDCS. Der 2-back-Test wurde also nicht wie in der hier vorgestellten Arbeit gleichzeitig zur tDCS-Applikation angewandt, sondern zu drei Untersuchungszeitpunkten im Anschluss an die Sitzung. Denkbar ist, dass im Rahmen der höheren Stromstärke die Konsolidierung der erreichten Depolarisation des Ruhemembranpotentials der Nervenzellen schneller erreicht und somit ein Vorteil gegenüber der 1mA-Stimulation im Rahmen der offline-tDCS manifest wurde.

Eine weitere wichtige Arbeit publizierten Orlov und Kollegen im Jahr 2017. Es wurden insgesamt 49 Menschen mit einer Schizophrenie eingeschlossen. Die Studienteilnehmenden wurden an den Tagen 1, 2, 14 und 56 eingeladen je zweimalig kognitive Übungen in Form des n-back-Tests durchzuführen. Während der zweiten kognitiven Übung an Tag 1 und Tag 14 fanden jeweils eine anodale online-tDCS von 2mA über 30 Minuten bzw. eine Sham-tDCS in doppelverblindeter, randomisierter Zuweisung statt. Interessanterweise fanden sich signifikant bessere  $d'$  Werte an den Tagen 2 und 56, nicht jedoch an den Stimulationstagen. (Orlov, Tracy et al. 2017) Im Grunde stehen die Ergebnisse damit im Einklang mit den zuvor genannten Daten von Hoy und Kollegen. Wie auch von Orlov und Kollegen vermutet und bereits zuvor erwähnt untermauert dies die Vermutung, dass eine tDCS-Applikation von 2mA zunächst eine zumindest geringe Phase der Konsolidierung benötigt, ehe sich die erhöhte neuronale Erregbarkeit bei der Bearbeitung des Arbeitsgedächtnistests in statistischer Signifikanz niederschlägt. Außerdem kann angenommen werden, dass die Stimulation mit 2mA mit erhöhten sensiblen Begleiterscheinungen einhergeht und somit bei gleichzeitiger Bearbeitung des n-backs zu Beeinträchtigungen der Performanz führt (vergleiche hierzu auch Kapitel 4.2.3). Gleichzeitig erlaubt die Arbeit einen Blick auf etwaige Langzeiteffekte der tDCS-Stimulation mit einer Beobachtungszeit von acht Wochen. Eine auch an diesem Follow-up-Termin nachgewiesene signifikante Steigerung der n-back-Ergebnisse unterstreicht die Wirksamkeit der tDCS-Technologie. Zudem lohnt ein erneuter Rückblick auf die Ausführungen im vorangegangenen Kapitel in Bezug auf die Kombination aus tDCS und kognitivem Training. Es liegt die Vermutung nahe, dass die Synergie aus insgesamt achtmaliger

Bearbeitung des n-back-Tests und zweimaliger tDCS zu der positiven Modulation des Arbeitsgedächtnisses der Menschen mit Schizophrenie erheblich beigetragen hat. Dies unterstreicht erneut den enormen Vorteil der online-tDCS.

Smith und Kollegen wählten in ihrer Veröffentlichung einen etwas davon abgeänderten Versuchsaufbau. Es wurden zwei Gruppen gebildet, welche jeweils insgesamt zehn offline-Sitzungen von entweder 2mA anodaler tDCS (n=17) oder einer sham-Stimulation (n=16) erhielten. Die Sitzungen verteilten sich über einen Zeitraum von etwa zwei Wochen. Stimuliert wurde wie in dieser Dissertation der linke DLPFC. Eine Reihe kognitiver Testungen wurde im Rahmen der zweiten, fünften und zehnten tDCS-Sitzung sowie zwei bzw. vier Wochen nach Beendigung durchgeführt. Zu diesen Testungen zählten u.a. der in dieser Arbeit verwendete n-back-Test in der 1-back- und 2-back-Stufe. Es stellte sich heraus, dass im Zeitraum der Sitzungen keine signifikanten Unterschiede in der kognitiven Performanz zwischen Sham- und Verum-Stimulation bestanden. Ein signifikant besseres Abschneiden der Verum-Gruppe zeigte sich hingegen im 1-back und weiteren kognitiven Domänen (wie etwa der Verarbeitungsgeschwindigkeit) zwei bzw. vier Wochen nach Beendigung der Sitzungen. (Smith, Md et al. 2020) Somit stellte sich auch in der Arbeit von Smith und Kollegen in Rückblick auf die zuvor berichtete Studie von Orlov et al der positive Effekt der repetitiven tDCS-Stimulation nicht unmittelbar im Rahmen der Testphase, sondern erst nach einer gewissen Konsolidierung ein. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Weickert und Kollegen, welche positive Effekte von insgesamt 20 Sitzungen einer 2mA-anodalen tDCS-Stimulation auf das Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie (je n=6 Verum- und Sham-Stimulation) nach zwei bzw. vier Wochen zeigten (Weickert, Salimuddin et al. 2019). Denkbar scheint in Hinblick auf die Ergebnisse der hier vorgestellten Dissertation und der erläuterten Interferenzeffekt der offline-Stimulation, dass durch ein gewähltes online-Stimulationsdesign und Kombination mit kognitivem Training deutlichere Effekte zum Tragen gekommen wären.

Es lohnt sich zudem ein Blick auf die Effektivität der tDCS auf kognitive Defizite in bestimmten Gruppen von Menschen mit einer psychotischen Erkrankung. So untersuchten Lindenmayer et al. speziell Erkrankte mit schwerwiegendem bzw. behandlungsresistentem Verlauf. Berücksichtigt wurden auch Menschen mit schizoaffektiven Störungen. Es wurden bei n=28 Teilnehmenden zweimal täglich an 20 aufeinanderfolgenden Wochentagen tDCS-Sitzungen appliziert. n=15

Teilnehmende erhielten dabei eine Verum-Stimulation mittels 2mA anodaler tDCS über dem linken DLPFC, n=13 Teilnehmende eine Sham-Stimulation. Die Teilnehmenden unterschieden sich deutlich von der in dieser Dissertation untersuchten Gruppe. So lag die mittlere Symptomlast im PANSS in der Verum-Gruppe bei 81,53, in der Sham-Gruppe bei 82,85 und war damit deutlich höher als in der hier untersuchten Gruppe (PANSS Gesamtscore 52,65, siehe Tabelle 2). Auch die Chlorpromazin-Äquivalente als Indikator für die Menge an antipsychotischer Medikation waren bei Lindenmayer et al. mit 891,81mg im Vergleich zu 498,00mg in meiner Studie (siehe Tabelle 1) höher. Neben einer signifikanten Reduktion des PANSS-Gesamtscores fand sich auch ein signifikanter Effekt der Verum-Stimulation auf die Performanz im Arbeitsgedächtnistest nach Abschluss der tDCS-Sitzungen. Obgleich die Vergleichbarkeit mit den Daten dieser Dissertation durch das Design aus repetitiver offline-Stimulation begrenzt ist, unterstreicht es doch die Wirksamkeit der tDCS-Stimulation als solches und somit deren Potential als Therapiealternative auch bei fortgeschrittenem Krankheitsbild (Lindenmayer, Kulsa et al. 2019). Dem Studienprotokoll einer noch nicht veröffentlichten Studie zufolge beschäftigen sich Rabanea-Souza et al. aktuell mit weniger erkrankten Personen, sprich Menschen in der frühen Phase ihrer Psychose. Interessant wird sein, ob die tDCS auch in dieser Gruppe einen positiven Effekt auf bereits bestehende oder subklinische kognitive Defizite zeigen kann (Rabanea-Souza, Cirigola et al. 2019).

Um das Bild der Effektivität und der aktuellen Studienlage weiter zu konkretisieren lohnt sich ein Blick auf eine aktuelle Meta-Analyse von Kostova und Kollegen. Es fanden insgesamt 32 Studien Eingang, welche sich mit der Behandlung kognitiver Defizite bei Menschen mit einer Schizophrenie durch tDCS auseinandersetzten. Hierunter fiel auch die mit dieser Dissertation verbundene Publikation (Papazova, Strube et al. 2018). Die Teilnehmerzahl variierte zwischen zehn und 60 Teilnehmenden. 15 dieser Studien verwendeten singuläre tDCS-Stimulationen. 14 Studien untersuchten das Arbeitsgedächtnis (siehe Kapitel 1.7). Es bestanden deutliche Abweichungen im konkreten Studiendesign, respektive wurde variiert zwischen anodaler und kathodaler Stimulation, Stimulationsort und –intensität. Kostova et al. zogen konkrete Vergleiche zwischen den Studien mit positiven (n=22) und negativen (n=11 bei teilweise Überlappung in den 32 betrachteten Studien) Ergebnissen. Es konnten keine klaren, für eine erhöhte Effektivität der tDCS ursächlichen Parameter identifiziert werden. (Kostova, Cecere et al. 2020)

Insbesondere letzteres impliziert, dass eine suffiziente Stimulation der Hirnrinde von einem komplexen Zusammenspiel aus mehreren Elementen abhängig ist und zudem möglicherweise bei einigen negativ verlaufenden Studien interindividuell bedeutende Faktoren wie Ablenkungen während der tDCS-Applikation oder Unterschiede in der Schädelanatomie Einfluss auf die Endergebnisse nahmen. Bei Betrachtung der 32 Studien wird zudem klar, dass aktuell Langzeitergebnisse aus longitudinalen Studien fehlen, so betrug der längste Beobachtungszeitraum vier Monate (Nienow, MacDonald et al. 2016). Weitere Forschungsarbeit ist erforderlich, um die Auswirkungen der tDCS auf kognitive Defizite bei Menschen mit einer Schizophrenie genauer konkretisieren zu können und eine rasche Übertragung in den klinischen Alltag zu gewährleisten.

#### 4.2.3 Behandlung mit 2mA anodaler tDCS – ein Vergleich

Daten aus der vorliegenden Arbeit wurden als Teil der Arbeiten in dem durch das BMBF geförderte ESPRIT-Konsortium in einer umfassenden Publikation unter meiner Mitwirkung mit anderen Daten verglichen (Papazova, Strube et al. 2018). In diesem Artikel wurden die hier beschriebenen Daten mit den Ergebnissen einer zweiten Teilprojektstudie verglichen. Es wurden jeweils dieselben Ein- und Ausschlusskriterien, psychopathologischen und neurophysiologischen Testungen, Versuchsabläufe, Geräte und Arbeitsgedächtnistests angewandt. Auch wurde entsprechend der linke DLPFC als Stimulationsort gewählt sowie mit anodalem Gleichstrom gearbeitet. Die Zahl der Studienteilnehmer belief sich ebenfalls auf 20 neu rekrutierte Personen. Der grundlegende Unterschied bestand darin, dass die zu vergleichende Untersuchungsgruppe während der Verum-Stimulation mit einer Stromstärke von 2mA behandelt wurde. Dieses Teilprojekt wird in einer weiteren Dissertation durch Frau Bettina Henning behandelt (noch nicht beendet).

Bei der statistischen Auswertung wurden kongruent zu der hier beschriebenen Vorgehensweise die  $d$  prime-Werte zwischen der Verum- und Sham-Stimulation in der RM-ANOVA über alle n-back Stufen hinweg miteinander verglichen. Interessanterweise konnte bei der Applikation von 2mA während der Bearbeitung des Arbeitsgedächtnistests keine signifikante Überlegenheit der Verum- gegenüber der Sham-Stimulation festgestellt werden. Dieses Ergebnis steht somit konträr zu vorhergehenden Arbeiten, in denen sich die Behandlung mittels 2mA als effektiver als

mit 1mA herausgestellt hatte (Hoy, Arnold et al. 2014, Smith, Boules et al. 2015). Mehrere Punkte müssen bei der Beurteilung dieses Phänomens jedoch berücksichtigt werden. Zum einen wurde in unserer Arbeit lediglich eine singuläre Sitzung Gleichstrom und eine sogenannte online Stimulation angewandt. Die positiven Effekte der 2mA-Stimulation zeigte sich demgegenüber bei Smith et al. (2015) erst nach fünf Sitzungen (Smith, Boules et al. 2015) und auch bei Orlov et al. (2017) nicht während der ersten Sitzung (Orlov, Tracy et al. 2017). Außerdem war die Rate an sensiblen Begleiterscheinungen in der 2mA-Gruppe aufgrund der höheren Stromstärke ausgeprägter. Durch das gewählte Studiendesign, bei dem die Applikation des Gleichstroms simultan zur Bearbeitung des Arbeitsgedächtnistests stattfand, ist eine vermehrte Ablenkung durch die Hautreizung und somit ein schlechteres Abschneiden denkbar. Dies hatte außerdem womöglich darauf Einfluss, dass die Studienteilnehmenden den Sham-Modus häufiger als solchen hatten erkennen können, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Des Weiteren ergab der Gesamtvergleich der criterion c-Werte zwischen der 1mA und 2mA-Gruppe anhand einer RM-ANOVA einen signifikanten Unterschied ( $F_{(1, 37)}=4,42$ ,  $p=0,042$ ). Dieser Wert legt nahe, dass die konservativere Bearbeitungsstrategie der 2mA-Gruppe zu den niedrigeren  $d$  prime-Werten beigetragen hat. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass eine Erhöhung der Stromstärke auf 2mA nicht zwingend mit einer weiteren Steigerung der neuronalen Exzitabilität einhergeht und vielmehr ein non-linearer Zusammenhang zwischen Stromstärke und neuronaler Erregbarkeit bestehen könnte (Batsikadze, Moliadze et al. 2013).

#### 4.3 Praktische Relevanz

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse tragen durch die Beobachtung eines möglichen Einflusses der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie zur Entwicklung neuer Therapieoptionen für die Symptomdomäne kognitiver Störungen bei. Dies insbesondere vor dem Hintergrund, da bereits detailliert dargelegt wurde, welche bedeutende Rolle das Arbeitsgedächtnis als Basis höherer kognitiver Funktionen einnimmt. So führen Einschränkungen in diesem Kognitionsbereich meist über kurz oder lang zu Stigmatisierungen im sozialen Umfeld, Verlust des Arbeitsplatzes, gesundheitlichen sowie gesellschaftlichen Problemen (Bowie and Harvey 2006). Durch die bislang unzureichenden Möglichkeiten an

pharmakologischen Interventionen beeinträchtigen die kognitiven Defizite die persönliche Lebensqualität der Betroffenen in der Regel in erheblichem Ausmaß (Carbon and Correll 2014, Hasan, Strube et al. 2016). Gestützt auf unsere Ergebnisse könnte die transkranielle Gleichstromstimulation für die Betroffenen in diesem Kontext eine mögliche neue Therapieoption in der Behandlung kognitiver Defizite darstellen. Als Stärke der vorliegenden Arbeit ist hervorzuheben, dass sie zeigen konnte, dass mit einer Stromstärke von lediglich 1mA die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie für den Zeitraum der Stimulation verbessert werden kann. Dies ist in praktischer Perspektive hinsichtlich des möglichen Einsatzes der tDCS in nachfolgenden Studien daher von Vorteil, da die niedrige Stromstärke im Bereich der Elektrodenpads geringere Sensibilitätsstörungen mit sich bringt und somit besser verträglich ist.

Der Aufbau und die Durchführung gestalteten sich für die Erhebung der vorgelegten Daten stets problemlos. Für einen Einsatz im häuslichen Umfeld bestehen derzeit jedoch noch mehrere Hürden. Zum einen ist für die Durchführung einer Stimulation eine zweite Person nötig, etwa um eine adäquate Positionierung der Elektroden zu gewährleisten. Zum zweiten ist eine ausführliche Einarbeitung der Hilfsperson in das Instrumenten- und Gerätemanagement von großer Bedeutung. Nur durch eine ausreichend hohe Compliance können Begleiterscheinungen wie Hautverbrennung verhindert und das gewünschte Therapieziel erreicht werden. Palm et al. analysierten in einem systematischen Review Studien zur Durchführbarkeit der tDCS im häuslichen Umfeld. Insgesamt gab es bei adäquater Anwendung des Geräts in keiner der betrachteten Studien relevante Zwischenfälle oder Nebenwirkungen. Von besonderer Bedeutung für den Erfolg der Heimnutzung scheinen insbesondere eine ausführliche Einarbeitung in das Procedere sowie ausreichende Fernunterstützung aus dem Krankenhaus. Auch ein hohes Alter der Teilnehmenden scheint kontraproduktiv hinsichtlich der Zuverlässigkeit und Sicherheit der Anwendung. (Palm, Kumpf et al. 2018)

Eine Meta-Analyse von Gough und Kollegen betrachtet die aktuelle Datenlage zur Durchführbarkeit der tDCS im häuslichen Umfeld. Es konnten n=16 Studien identifiziert werden. In einer Studie fand sich unter älteren Studienteilnehmenden eine erhöhte Drop-out-Rate, obgleich keine vermehrten Nebenwirkungen berichtet wurden (Hagenacker, Bude et al. 2014). Alle weiteren berücksichtigten Studien empfehlen die tDCS bei entsprechender Einweisung durch geschultes Personal und weiterer,

hinreichender Mitbetreuung etwa durch online-Programme oder telefonische Rücksprachen als sichere und nebenwirkungsarme Methode. (Gough, Brkan et al. 2020)

#### 4.4 Limitationen

In Bezug auf die Durchführung der Studie lässt sich einschränkend sagen, dass bei einer Patientenzahl von 20 die Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation begrenzt ist. Im Grunde entspricht dieser Probandenpool jedoch in etwa dem Durchschnitt an Studienteilnehmenden anderer internationaler sog. proof-of-principle Studien zu nicht-invasiver Hirnstimulation (Hasan, Wobrock et al. 2013, Hoy, Arnold et al. 2014, Hasan, Strube et al. 2016).

Durch die im Studiendesign gewählte „online“-Stimulation, kann wie bereits unter 4.2.1 erwähnt lediglich eine Aussage über die Effektivität des transkraniellen Gleichstroms während der Bearbeitung der n-back-Task getroffen werden. Etwaige Langzeiteffekte der tDCS können bei Betrachtung der vorliegenden Studienergebnisse noch nicht beurteilt werden.

In der vorliegenden Studie wurde nicht kontrolliert, wie lange die paranoide Schizophrenie bei den Teilnehmenden bereits vorlag. Das bedeutet, dass der Einfluss des Krankheitsstadiums und –gesamtverlaufes sich möglicherweise als Einflussfaktor auf die Variabilität der Ergebnisse zusätzlich ausgewirkt haben könnte. In diesem Zusammenhang wurde dargelegt, dass bei Menschen mit einer First-Onset-Schizophrenie die Fähigkeit der neuronalen Plastizität vermutlich noch besser ausgeprägt ist als bei Menschen mit seit vielen Jahren bestehender Erkrankung (Hasan, Nitsche et al. 2011). Allerdings war unter den Studienteilnehmern der Anteil an Ersterkrankten relativ niedrig (n=5), weswegen diskutiert werden kann, dass der Einfluss dieses Faktors möglicherweise eher gering ist. Außerdem wurden unter den 20 Studienteilnehmern auch n=2 Linkshänder miteingeschlossen. Nach momentaner Datenlage scheinen Linkshänder auf anodale tDCS der linken Hemisphäre eher schwächer zu reagieren als Rechtshänder, weshalb auch dies möglicherweise einen weiteren Faktor dafür darstellt, dass die Ergebnisse verzerrt worden sein könnten (Schade, Moliadze et al. 2012).

Abschließend muss konstatiert werden, dass auch heute noch gewisse Ressentiments einer medizinischen Behandlung mittels Elektrizität gegenüberstehen. Die in Aufklärungsgesprächen häufig geäußerten Konnotationen der Studienteilnehmenden in Bezug auf die Strombehandlung reichten von leichten Missempfindungen bis hin zu Verbrennungen. Um die tDCS jedoch als langfristige add-on-Behandlung zu realisieren, sind ein offenes Herangehen und die damit verbundene Therapieadhärenz von Menschen mit einer Schizophrenie essentiell. Diesbezüglich muss weitere Aufklärungsarbeit geleistet werden, um die tDCS-Technologie als vielversprechende und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapieoption etablieren zu können.

## 5. Ausblick

Die verschiedenen Techniken der nicht-invasiven Hirnstimulation haben sich über die letzten Jahre in der klinischen Forschung nicht nur im Bereich der Psychiatrie und Psychotherapie etabliert. Die hier vorgelegten Experimente als Teil der Projekte im BMBF-geförderten ESPRIT-Konsortium können hierzu wichtige Beiträge liefern, um die Technik der tDCS rasch in die klinische Praxis zu überführen. Ziel hierbei ist, optimale tDCS-Parameter zu finden, welche für weitere prospektive Studien genutzt werden können. Hier muss geprüft werden, wie replizierbar bzw. variabel die Effekte sind und ob sich auch im Rahmen repetitiver tDCS über mehrere Wochen nachhaltige Verbesserungen zeigen.

Eine für die weitere Anwendung der Technik interessante wissenschaftliche Frage ist die der interindividuellen Variabilität der Effekte nicht-invasiver Hirnstimulation. In etwa 30-50% der Fälle wird die postulierte erhöhte Exzitabilität nach anodaler tDCS in gesunden Probandinnen und Probanden nicht beobachtet (Wiethoff, Hamada et al. 2014, Strube, Bunse et al. 2016, Dissanayaka, Zoghi et al. 2017). Die Effektivität der tDCS scheint somit nicht bei allen Menschen gleich stark ausgeprägt zu sein. Es wurden bereits mehrere Einflussfaktoren eruiert. Hierzu zählen das Geschlecht, das Alter, der Grad der Aufmerksamkeit während der Stimulation, die medikamentöse Vorbehandlung und genetische Faktoren (Ridding and Ziemann 2010, Guerra, Lopez-Alonso et al. 2020). So scheinen etwa Polymorphismen im brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-Gen Auswirkungen auf die Effektivität von nichtinvasiven Hirnstimulationsverfahren zu haben (Cheeran, Talelli et al. 2008, Nieratschker, Kiefer et al. 2015). Weitere Forschungsarbeit auf diesem Gebiet ist nötig, um möglicherweise bestimmte Stimulationsvarianten auf verschiedene Patientengruppen ausrichten zu können. Des Weiteren bestehen neben dem dorsolateralen Präfrontalkortex wie bereits dargelegt weitere Kortexareale, die mit einer adäquaten Arbeitsgedächtnis-Performanz in Verbindung gebracht werden. Weitere Studien könnten insbesondere durch eine Kombination mit fMRT-Untersuchungen detailliertere Einblicke auf den Einfluss der tDCS auf weitere Hirnareale, wie die Parietalkortices oder des inferioren Temporallappens, und damit Aufschluss darüber geben, inwiefern eine Gleichstrombehandlung in diesen Regionen eine Modulation hinsichtlich der Arbeitsgedächtnisfunktion mit sich bringen könnte.

Der künftige Stellenwert der tDCS wird in besonderem Ausmaß von weiteren Studienergebnissen abhängig sein. Für die genaue Einstellung und Effektivität der Stimulationsparameter kann die ESPRIT-Studie wichtige Hinweise liefern. Essentiell ist darüberhinaus jedoch auch zu erfahren, welche Dauer und Frequenz der tDCS-Sitzungen sich für jeden individuell am besten eignen. Nur durch weitere intensive Forschungsarbeit kann die Behandlung mittels Gleichstrom ihr Potential als Ergänzung in der Therapie von Menschen mit einer Schizophrenie voll ausschöpfen.

## 6. Zusammenfassung

Die gesundheitlichen, sozialen und beruflichen Folgen der Arbeitsgedächtnisdefizite unter Menschen mit einer Schizophrenie sind enorm und führen zu großen Einschränkungen ihrer Lebensqualität. Wesentliche Ursache für diese Einschränkungen sind kognitive Defizite. Aus diesem Grund steht eine adäquate Therapie dieser und weiterer kognitiver Domänen seit vielen Jahren auf der Agenda wissenschaftlicher Arbeitsgruppen. Nachdem Pharmakotherapien insbesondere auf die Positivsymptomatik der Schizophrenie abzielen und deren Effektivität in Bezug auf kognitive Defizite beschränkt ist, wurde die Forschungsarbeit diesbezüglich in den vergangenen Jahren insbesondere im Bereich der nicht-invasiven Hirnstimulation intensiviert. Meine Arbeit widmet sich entscheidenden Fragestellungen in Bezug auf die Effektivität der transkraniellen Gleichstromstimulation zur Behandlung von Arbeitsgedächtnisdefiziten bei Menschen mit einer Schizophrenie.

In die vorliegende Studie wurden 20 Menschen mit einer Schizophrenie eingeschlossen. In einer ersten Baseline-Messung wurde der Arbeitsgedächtnistest n-back erlernt sowie neurophysiologische und umfassende psychopathologische Daten der Teilnehmenden erhoben. Es folgten zwei weitere Sitzungen im Abstand von 72 Stunden mit Bearbeitung des n-backs (Arbeitsgedächtnisaufgabe), während gleichzeitig in einem doppelverblindeten Cross-over-Design im Sinne einer online-Stimulation entweder eine anodale 1mA-tDCS oder eine Sham-Stimulation angewandt wurde. Bei Betrachtung des Diskriminabilitätsindex  $d'$  prime mittels RM-ANOVA über alle n-back-Stufen hinweg zeigte sich ein statistisch signifikanter Haupteffekt der Verum-Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation. Zwischen den einzelnen n-back-Stufen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Sham-Stimulation. Es konnten keine signifikanten Resultate hinsichtlich der Reaktionszeit oder der Fehlerraten gefunden werden. Allerdings fanden sich während der Verum-Stimulation in jeder n-back-Stufe numerisch niedrigere Fehlerraten.

Nach aktuellem Kenntnisstand wurde mit der vorliegenden Studie erstmals ein positiver Effekt einer singulären online Applikation von 1mA anodalem, transkraniellem Gleichstrom über dem linken DLPFC bei Menschen mit einer Schizophrenie auf die Bearbeitung eines Arbeitsgedächtnistests über drei Anforderungsgrade in einem n-back-Test hinweg beobachtet.

Die Daten meiner Arbeit weisen dabei darauf hin, dass Menschen mit einer Schizophrenie mit einer neuroplastischen Reaktion (=verbesserte Performanz) nach tDCS reagieren können, wenn diese mit einem kognitiven Reiz gekoppelt wird. Diese Ergebnisse unterstreichen dabei den möglichen zukünftigen klinischen Stellenwert der tDCS als Therapiealternative zur Verbesserung einer reduzierten Arbeitsgedächtnisleistung bei Menschen mit einer Schizophrenie. Denkbar ist eine Kombination der tDCS mit regelmäßigem kognitivem Training, um die postulierten Lerneffekte im Sinne einer meta-plastischen Interaktion zu verstärken.

Die Limitationen dieser Dissertation liegen zum einen in der Zahl der Studienteilnehmenden (n=20), wodurch die Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation eingeschränkt wird. Innerhalb dieser Gruppe können interindividuelle Unterschiede, etwa in Bezug auf Anatomie, Medikamenteneinnahme und Erkrankungsdauer, einen Einfluss auf die Wirksamkeit der tDCS haben. Des Weiteren erlaubt das gewählte Studiendesign keine Aussage über etwaige Langzeiteffekte.

Durch die enorme Bedeutung des Arbeitsgedächtnisses beeinträchtigt eine Störung desselben die Lebensqualität von Menschen mit einer Schizophrenie, deren Genesung und die Re-Integration in den Alltag erheblich. Die tDCS ist nebenwirkungsarm und leicht anzuwenden. Eine zunehmende Akzeptanz dieser Technologie ist von Bedeutung, um durch deren rasche Etablierung Menschen mit einer Schizophrenie durch eine Verbesserung ihrer kognitiven Fähigkeiten in ihrer Selbstständigkeit zu stärken und ihnen dadurch den Zugang zu unserer Gesellschaft offen zu halten.

## 7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Erkrankungsrisiko bei Verwandten von Menschen mit einer Schizophrenie in Prozent (Abbildung selbst erstellt, Daten entnommen aus (McGue and Gottesman 1991).....	11
Abbildung 2: Das Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley, Abbildung selbst erstellt nach (Baddeley 2003) .....	19
Abbildung 3: Ablauf der Studie: Nach der Baseline-Sitzung (T0, Erlernen des n-back-Tests) durchliefen die Teilnehmenden die Sitzungen T1 und T2. In einem Crossover-Modus fand einmal eine Verum-Stimulation (1mA, anodal) und einmal eine Sham-Stimulation statt. ....	34
Abbildung 4: Anlegen der Gummibänder und Elektrodenschwämme während einer tDCS-Sitzung. Zur besseren Identifizierbarkeit wurden zwei Schwämme in verschiedenen Farbkodierungen verwendet, in diesem Fall rot für die Anode und blau für die Kathode (die Abbildung zeigt keine Teilnehmenden der Studie, sondern den Dissertationskandidaten). ....	36
Abbildung 5: Elektrodenpositionierung während tDCS-Sitzung. An: Anode; Cat: Kathode .....	37
Abbildung 6: Schema eines 1-back-Tests. Die Abbildung wurde selbst erstellt.....	42
Abbildung 7: Schema eines 2-back-Tests. Die Abbildung wurde selbst erstellt.....	42
Abbildung 8: Schema eines 3-back-Tests. Die Abbildung wurde selbst erstellt.....	43
Abbildung 9: Darstellung der mittleren d prime-Werte mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-, 2-, und 3-back-Tests zwischen der Sham- und Verum-Bedingung. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Verum-Stimulation im Vergleich zu Sham auf d prime aus der RM-ANOVA ( $p=0,048$ , siehe Tabelle 5). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.....	56
Abbildung 10: Darstellung der mittleren d prime-Werte mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich signifikant höhere d prime-Werte in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Baseline-Messung ( $p=0,029$ aus t-Test), die weiteren t-Tests verblieben nicht signifikant (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an. ....	56
Abbildung 11: Darstellung der mittleren d prime-Werte mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 2-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich in t-Tests signifikante Unterschiede in den d prime-Werten bei den Vergleichen Baseline vs. Sham ( $p=0,038$ ) bzw. Baseline vs. Verum ( $p=0,029$ ). Zwischen den Bedingungen Sham und Verum bestand keine statistische Signifikanz in Bezug auf d prime ( $p=0,452$ ; siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an. ....	57
Abbildung 12: Darstellung der d prime-Werte mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 3-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich signifikant höhere d prime-Werte in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Baseline-Messung ( $p=0,028$ aus t-Test), die weiteren t-Tests verblieben nicht signifikant (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an. ....	57

Abbildung 13: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-, 2-, und 3-back-Tests zwischen der Sham- und Verum-Bedingung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede anhand der RM-ANOVA ( $p=0,189$ ; siehe Tabelle 5). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an. .... 58

Abbildung 14: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den t-Tests (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.59

Abbildung 15: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 2-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den t-Tests (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.59

Abbildung 16: Darstellung der mittleren Reaktionszeit mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 3-back-Tests in der Baseline-, Verum- und Sham-Bedingung. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den t-Tests (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.60

Abbildung 17: Darstellung der mittleren Fehlerraten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-, 2-, und 3-back-Tests in Prozent. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede anhand der RM-ANOVA ( $p=0,104$ ; siehe Tabelle 5). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an..... 61

Abbildung 18: Darstellung der mittleren Fehlerraten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 1-back-Tests in der Baseline, Verum und Sham Bedingung. Es fand sich eine signifikant niedrigere Fehlerrate in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Baseline-Messung ( $p=0,022$  aus t-Test), die weiteren t-Tests verblieben nicht signifikant (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an. .... 61

Abbildung 19: Darstellung der mittleren Fehlerraten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 2-back-Tests. in der Baseline, Verum und Sham Bedingung. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den t-Tests (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.62

Abbildung 20: Darstellung der mittleren Fehlerraten mit Standardfehlern der Teilnehmenden während des 3-back-Tests. in der Baseline, Verum und Sham Bedingung. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den t-Tests (zum Vergleich Verum vs. Sham siehe Tabelle 6). Die Fehlerbalken zeigen den SEM an.62

Tabelle 1: Demographische Daten; CPZ: Chlorpromazin-Äquivalente, als Referenzwert für die durchschnittliche antipsychotisch wirksame Medikamentendosis pro Tag. M: Mittelwert; SD: standard deviation, i.e. Standardabweichung). .... 50

Tabelle 2: Darstellung der psychopathologischen Daten (M: Mittelwert; SD: standard deviation, i.e. Standardabweichung). .... 51

Tabelle 3: Darstellung der neuropsychologischen Testergebnisse. M: Mittelwert; SD: standard deviation, i.e. Standardabweichung). .... 52

Tabelle 4: Darstellung der Nebenwirkungswerte zwischen Verum- und Sham-Stimulation. M: Mittelwert; SD: standard deviation, i.e. Standardabweichung). .... 52

Tabelle 5: Darstellung der Endresultate der primären und sekundären Outcome-Parameter über alle n-back-Stufen hinweg anhand von RM-ANOVAs. Simulation: 2-stufiger Innersubjektfaktor für Verum- und Sham-tDCS. Load: 3-stufiger Innersubjektfaktor für die einzelnen Schwierigkeitsgrade im n-back-Test. Bei nicht-

sphärischen Variablen unter „Load“ erfolgte eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser. ....	53
Tabelle 6: Darstellung der Endresultate der primären und sekundären Outcome-Parameter in den einzelnen n-back-Stufen anhand von Mittelwerten (M) und Standardabweichung (SD).....	54
Tabelle 7: Vergleich der criterion c-Werte über alle n-back-Stufen hinweg anhand RM-ANOVA.....	63
Tabelle 8: Darstellung und Vergleich der criterion c-Werte in jeder n-back-Stufe. M: Mittelwert; SD: standard deviation, i.e. Standardabweichung).....	64
Tabelle 9: Qualität der Verblindung .....	65

## 8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptorm
ANOVA	analysis of variance
a-tDCS	anodal transcranial direct current stimulation
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CaMK II	$\alpha$ -calcium-calmodulin-dependent-proteinkinase II
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
cm	Centimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
CO	Kohlenstoffmonoxid
COMT	Catechyl-O-methyltransferase
CRQ	Comfort Rate Questionnaire
DC	Direct current
df	Freiheitsgrad
DIN	Deutsches Institut für Normung
DISC	Disrupted in Schizophrenia
DLPFC	dorsolateraler Präfrontalkortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DST	Digital-Span-Test
DTNBP	dystrobrevin binding protein
EEG	Elektroenzephalographie
et al.	et alii
etc.	et ceter
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GmbH	Gewerkschaft mit beschränkter Haftung
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
ICD	International Statistical Classification of Diseases
IQ	Intelligenzquotient
K <sup>+</sup>	Kalium
LTD	Long Term Depression
LTP	Long Term Potentiation
mA	Milliampere
MEP	motorisch evoziertes Potential
mg	Milligramm
Mg <sup>2+</sup>	Magnesium
M.I.N.I.+	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MRT	Magnetresonanztomographie
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
MWT	Mehrfachwahl Wortschatz Test
Na <sup>+</sup>	Natrium
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
n.s.	nicht signifikant

NRG1.....	Neuregulin1
PANSS .....	Positive and Negative Symptoms Score
PC .....	Personal Computer
PFC .....	Präfrontalkortex
PSE .....	Present State Examination
RAPM .....	Raven's Advanced Progressive Matrices
rTMS.....	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SANS.....	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SD .....	Standard-Deviation
SEM .....	standard error of the mean (Standardfehler)
SNP .....	single nucleotid polymorphisms
tDCS.....	transcranial direct current stimulation
TMS.....	transkranielle Magnetstimulation
TMT .....	Trail Making Test
tRNS.....	transkranielle Random Noise Stimulation
v.a.....	vor allem

## 9. Literaturverzeichnis

Abel, K. M., R. Drake and J. M. Goldstein (2010). "Sex differences in schizophrenia." Int Rev Psychiatry **22**(5): 417-428.

Addington, D., J. Addington and E. Maticka-Tyndale (1994). "Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics." Schizophr Res **11**(3): 239-244.

Addington, D., J. Addington and B. Schissel (1990). "A depression rating scale for schizophrenics." Schizophr Res **3**(4): 247-251.

Addington, J., H. Shah, L. Liu and D. Addington (2014). "Reliability and validity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) in youth at clinical high risk for psychosis." Schizophr Res **153**(1-3): 64-67.

Adriano, F., C. Caltagirone and G. Spalletta (2012). "Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis." Neuroscientist **18**(2): 180-200.

Antal, A., D. Terney, C. Poreisz and W. Paulus (2007). "Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex." Eur J Neurosci **26**(9): 2687-2691.

Au, J., B. Katz, M. Buschkuehl, K. Bunarjo, T. Senger, C. Zabel, S. M. Jaeggi and J. Jonides (2016). "Enhancing Working Memory Training with Transcranial Direct Current Stimulation." J Cogn Neurosci **28**(9): 1419-1432.

Badcock, J. C., D. R. Badcock, C. Read and A. Jablensky (2008). "Examining encoding imprecision in spatial working memory in schizophrenia." Schizophr Res **100**(1-3): 144-152.

Baddeley, A. (2000). "The episodic buffer: a new component of working memory?" Trends Cogn Sci **4**(11): 417-423.

Baddeley, A. (2003). "Working memory: looking back and looking forward." Nat Rev Neurosci **4**(10): 829-839.

Baddeley AD, H. G. (1974). "Working memory. In: Bower GH, editor. The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory." **8**: 43.

Bandelow, B., P. Falkai and O. Gruber (2013). Kurzlehrbuch Psychiatrie. Berlin Heidelberg, Springer.

Barbey, A. K., M. Koenigs and J. Grafman (2013). "Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory." Cortex **49**(5): 1195-1205.

Barch, D. M. and J. G. Csernansky (2007). "Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction." Am J Psychiatry **164**(7): 1090-1098.

- Barr, M. S., F. Farzan, T. K. Rajji, A. N. Voineskos, D. M. Blumberger, T. Arenovich, P. B. Fitzgerald and Z. J. Daskalakis (2013). "Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial." Biol Psychiatry **73**(6): 510-517.
- Bates, M. E. and E. P. Lemay, Jr. (2004). "The d2 Test of attention: construct validity and extensions in scoring techniques." J Int Neuropsychol Soc **10**(3): 392-400.
- Batsikadze, G., V. Moliadze, W. Paulus, M. F. Kuo and M. A. Nitsche (2013). "Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans." J Physiol **591**(7): 1987-2000.
- Bebbington, P. E., M. Angermeyer, J. M. Azorin, T. Brugha, R. Kilian, S. Johnson, M. Toumi, A. Kornfeld and S. C. R. G. Euro (2005). "The European Schizophrenia Cohort (EuroSC): a naturalistic prognostic and economic study." Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol **40**(9): 707-717.
- Bell, M. D., G. Bryson and B. Wexler (2001). "Verbal working memory impairment in schizophrenia." Am J Psychiatry **158**(4): 660-661.
- Berman, I., B. Viegner, A. Merson, E. Allan, D. Pappas and A. I. Green (1997). "Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia." Schizophr Res **25**(1): 1-10.
- Bilker, W. B., J. A. Hansen, C. M. Brensinger, J. Richard, R. E. Gur and R. C. Gur (2012). "Development of abbreviated nine-item forms of the Raven's standard progressive matrices test." Assessment **19**(3): 354-369.
- Bindman, L. J., O. C. Lippold and J. W. Redfearn (1964). "The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects." J Physiol **172**: 369-382.
- Bowie, C. R. and P. D. Harvey (2006). "Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia." Neuropsychiatr Dis Treat **2**(4): 531-536.
- Brunelin, J. and S. Fecteau (2015). "Can the effects of noninvasive brain stimulation alleviating neuropsychiatric symptoms result from a common beneficial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis?" Brain Stimul **8**(2): 173-176.
- Burdick, K. E., T. Lencz, B. Funke, C. T. Finn, P. R. Szeszko, J. M. Kane, R. Kucherlapati and A. K. Malhotra (2006). "Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability." Hum Mol Genet **15**(10): 1563-1568.
- Buschkuhl, M., L. Hernandez-Garcia, S. M. Jaeggi, J. A. Bernard and J. Jonides (2014). "Neural effects of short-term training on working memory." Cogn Affect Behav Neurosci **14**(1): 147-160.
- Cannon, M., P. B. Jones and R. M. Murray (2002). "Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review." Am J Psychiatry **159**(7): 1080-1092.
- Cannon, T. D., R. Yolken, S. Buka, E. F. Torrey and D. Collaborative Study Group on the Perinatal Origins of Severe Psychiatric (2008). "Decreased neurotrophic

response to birth hypoxia in the etiology of schizophrenia." Biol Psychiatry **64**(9): 797-802.

Carbon, M. and C. U. Correll (2014). "Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia." CNS Spectr **19 Suppl 1**: 38-52; quiz 35-37, 53.

Caspi, A., A. Reichenberg, M. Weiser, J. Rabinowitz, Z. Kaplan, H. Knobler, N. Davidson-Sagi and M. Davidson (2003). "Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode." Schizophr Res **65**(2-3): 87-94.

Catts, V. S., D. S. Derminio, C. G. Hahn and C. S. Weickert (2015). "Postsynaptic density levels of the NMDA receptor NR1 subunit and PSD-95 protein in prefrontal cortex from people with schizophrenia." NPJ Schizophr **1**: 15037.

Chang, C. C., Y. C. Kao, C. Y. Chao, N. S. Tzeng and H. A. Chang (2020). "Examining bi-anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over bilateral dorsolateral prefrontal cortex coupled with bilateral extracephalic references as a treatment for negative symptoms in non-acute schizophrenia patients: A randomized, double-blind, sham-controlled trial." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **96**: 109715.

Cheeran, B., P. Talelli, F. Mori, G. Koch, A. Suppa, M. Edwards, H. Houlden, K. Bhatia, R. Greenwood and J. C. Rothwell (2008). "A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS." J Physiol **586**(23): 5717-5725.

Coffman, B. A., M. C. Trumbo and V. P. Clark (2012). "Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention." BMC Neurosci **13**: 108.

Cohen, C. I., N. Palekar, J. Barker and P. M. Ramirez (2012). "The relationship between trauma and clinical outcome variables among older adults with schizophrenia spectrum disorders." Am J Geriatr Psychiatry **20**(5): 408-415.

Collette, F. and M. Van der Linden (2002). "Brain imaging of the central executive component of working memory." Neurosci Biobehav Rev **26**(2): 105-125.

Conklin, H. M., C. E. Curtis, J. Katsanis and W. G. Iacono (2000). "Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task." Am J Psychiatry **157**(2): 275-277.

Coyle, J. T. (1996). "The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia." Harv Rev Psychiatry **3**(5): 241-253.

Cutting, J. (2015). "First rank symptoms of schizophrenia: their nature and origin." Hist Psychiatry **26**(2): 131-146.

D'Esposito, M. (2007). "From cognitive to neural models of working memory." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **362**(1481): 761-772.

D'Esposito, M. (2008). "Working memory." Handb Clin Neurol **88**: 237-247.

- D'Esposito, M. and B. R. Postle (2015). "The cognitive neuroscience of working memory." Annu Rev Psychol **66**: 115-142.
- Dalman, C., H. V. Thomas, A. S. David, J. Gentz, G. Lewis and P. Allebeck (2001). "Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study." Br J Psychiatry **179**: 403-408.
- Davis, J., H. Eyre, F. N. Jacka, S. Dodd, O. Dean, S. McEwen, M. Debnath, J. McGrath, M. Maes, P. Amminger, P. D. McGorry, C. Pantelis and M. Berk (2016). "A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis." Neurosci Biobehav Rev **65**: 185-194.
- Desamericq, G., F. Schurhoff, A. Meary, A. Szoke, I. Macquin-Mavier, A. C. Bachoud-Levi and P. Maison (2014). "Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis." Eur J Clin Pharmacol **70**(2): 127-134.
- Dickinson, D., M. E. Ramsey and J. M. Gold (2007). "Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **64**(5): 532-542.
- Disease, G. B. D., I. Injury and C. Prevalence (2018). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." Lancet **392**(10159): 1789-1858.
- Dissanayaka, T., M. Zoghi, M. Farrell, G. F. Egan and S. Jaberzadeh (2017). "Does transcranial electrical stimulation enhance corticospinal excitability of the motor cortex in healthy individuals? A systematic review and meta-analysis." Eur J Neurosci **46**(4): 1968-1990.
- Donoghue, K., G. A. Doody, R. M. Murray, P. B. Jones, C. Morgan, P. Dazzan, J. Hart, R. Mazoncini and J. H. Maccabe (2014). "Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: data from the AESOP study." Psychiatry Res **215**(3): 528-532.
- Duncan, J. and A. M. Owen (2000). "Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands." Trends Neurosci **23**(10): 475-483.
- Ellison-Wright, I., D. C. Glahn, A. R. Laird, S. M. Thelen and E. Bullmore (2008). "The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis." Am J Psychiatry **165**(8): 1015-1023.
- Fagerstrom, K. O. (1978). "Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment." Addict Behav **3**(3-4): 235-241.
- Falkai, P. and B. Bogerts (1986). "Cell loss in the hippocampus of schizophrenics." Eur Arch Psychiatry Neurol Sci **236**(3): 154-161.
- Falkai, P. and W. Maier (2006). "[Advances in neurobiological understanding of schizophrenia. Perspectives for new therapeutic concepts]." Nervenarzt **77 Suppl 2**: S65-74; quiz S75-66.

- Falkai, P., B. Malchow, K. Wetzstein, V. Nowastowski, H. G. Bernstein, J. Steiner, T. Schneider-Axmann, T. Kraus, A. Hasan, B. Bogerts, C. Schmitz and A. Schmitt (2016). "Decreased Oligodendrocyte and Neuron Number in Anterior Hippocampal Areas and the Entire Hippocampus in Schizophrenia: A Stereological Postmortem Study." Schizophr Bull **42 Suppl 1**: S4-S12.
- Fallgatter, A. J., M. J. Herrmann, C. Hohoff, A. C. Ehlis, T. A. Jarczok, C. M. Freitag and J. Deckert (2006). "DTNBP1 (dysbindin) gene variants modulate prefrontal brain function in healthy individuals." Neuropsychopharmacology **31**(9): 2002-2010.
- Fiebach, C. J., J. Rissman and M. D'Esposito (2006). "Modulation of inferotemporal cortex activation during verbal working memory maintenance." Neuron **51**(2): 251-261.
- Forbes, N. F., L. A. Carrick, A. M. McIntosh and S. M. Lawrie (2009). "Working memory in schizophrenia: a meta-analysis." Psychol Med **39**(6): 889-905.
- Fregni, F., P. S. Boggio, M. Nitsche, F. Berman, A. Antal, E. Feredoes, M. A. Marcolin, S. P. Rigonatti, M. T. Silva, W. Paulus and A. Pascual-Leone (2005). "Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory." Exp Brain Res **166**(1): 23-30.
- Friehs, M. A. and C. Frings (2019). "Offline beats online: transcranial direct current stimulation timing influences on working memory." Neuroreport **30**(12): 795-799.
- Friston, K. J. (1998). "The disconnection hypothesis." Schizophr Res **30**(2): 115-125.
- Funahashi, S., C. J. Bruce and P. S. Goldman-Rakic (1989). "Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex." J Neurophysiol **61**(2): 331-349.
- Gasperoni, T. L., J. Ekelund, M. Huttunen, C. G. Palmer, A. Tuulio-Henriksson, J. Lonnqvist, J. Kaprio, L. Peltonen and T. D. Cannon (2003). "Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **116B**(1): 8-16.
- George, T. P., D. M. Ziedonis, A. Feingold, W. T. Pepper, C. A. Satterburg, J. Winkel, B. J. Rounsaville and T. R. Kosten (2000). "Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia." Am J Psychiatry **157**(11): 1835-1842.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). "Working memory dysfunction in schizophrenia." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **6**(4): 348-357.
- Goldman-Rakic, P. S., S. A. Castner, T. H. Svensson, L. J. Siever and G. V. Williams (2004). "Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction." Psychopharmacology (Berl) **174**(1): 3-16.
- Gomes, J. S., A. P. Trevizol, D. V. Ducos, A. Gadelha, B. B. Ortiz, A. O. Fonseca, H. T. Akiba, C. C. Azevedo, L. S. P. Guimaraes, P. Shiozawa, Q. Cordeiro, A. Lacerda and A. M. Dias (2018). "Effects of transcranial direct current stimulation on working memory and negative symptoms in schizophrenia: a phase II randomized sham-controlled trial." Schizophr Res Cogn **12**: 20-28.

Gough, N., L. Brkan, P. Subramaniam, L. Chiuccariello, A. De Petrillo, B. H. Mulsant, C. R. Bowie and T. K. Rajji (2020). "Feasibility of remotely supervised transcranial direct current stimulation and cognitive remediation: A systematic review." PLoS One **15**(2): e0223029.

Green, M. F., R. S. Kern, D. L. Braff and J. Mintz (2000). "Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?" Schizophr Bull **26**(1): 119-136.

Green, M. J., T. Y. Chia, M. J. Cairns, J. Wu, P. A. Tooney, R. J. Scott, V. J. Carr and B. Australian Schizophrenia Research (2014). "Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype moderates the effects of childhood trauma on cognition and symptoms in schizophrenia." J Psychiatr Res **49**: 43-50.

Gruber, O., P. Falkai, T. Schneider-Axmann, S. G. Schwab, M. Wagner and W. Maier (2008). "Neuregulin-1 haplotype HAP(ICE) is associated with lower hippocampal volumes in schizophrenic patients and in non-affected family members." J Psychiatr Res **43**(1): 1-6.

Guerra, A., V. Lopez-Alonso, B. Cheeran and A. Suppa (2020). "Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results." Neurosci Lett **719**: 133330.

Haatveit, B. C., K. Sundet, K. Hugdahl, T. Ueland, I. Melle and O. A. Andreassen (2010). "The validity of d prime as a working memory index: results from the "Bergen n-back task". " J Clin Exp Neuropsychol **32**(8): 871-880.

Hafner, H., B. Fatkenheuer, W. an der Heiden, W. Loffler, K. Maurer, P. Munk-Jorgensen and A. Riecher (1991). "[Sex differences in age of onset, symptomatology and evolution of schizophrenia]." Sante Ment Que **16**(1): 77-98.

Hagenacker, T., V. Bude, S. Naegel, D. Holle, Z. Katsarava, H. C. Diener and M. Obermann (2014). "Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia." J Headache Pain **15**: 78.

Harrison, P. J. and D. R. Weinberger (2005). "Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence." Mol Psychiatry **10**(1): 40-68; image 45.

Harvey, P. D., D. Koren, A. Reichenberg and C. R. Bowie (2006). "Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship?" Schizophr Bull **32**(2): 250-258.

Hasan, A., P. Falkai, I. Lehmann, B. Janssen, T. Wobrock, J. Zielasek and W. Gaebel (2020). "[Revised S3 guidelines on schizophrenia : Developmental process and selected recommendations]." Nervenarzt **91**(1): 26-33.

Hasan, A., B. Malchow, P. Falkai and A. Schmitt (2014). "[The glutamate hypothesis of schizophrenia]." Fortschr Neurol Psychiatr **82**(8): 447-456.

Hasan, A., M. A. Nitsche, B. Rein, T. Schneider-Axmann, B. Guse, O. Gruber, P. Falkai and T. Wobrock (2011). "Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation." Behav Brain Res **224**(1): 15-22.

Hasan, A., W. Strube, U. Palm and T. Wobrock (2016). "Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes." Schizophr Bull **42 Suppl 1**: S95-S109.

Hasan, A., R. von Keller, C. M. Friemel, W. Hall, M. Schneider, D. Koethe, F. M. Leweke, W. Strube and E. Hoch (2019). "Cannabis use and psychosis: a review of reviews." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.

Hasan, A., T. Wobrock, T. Rajji, B. Malchow and Z. J. Daskalakis (2013). "Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **263**(8): 621-631.

Hayashi, M., M. Kato, K. Igarashi and H. Kashima (2008). "Superior fluid intelligence in children with Asperger's disorder." Brain Cogn **66**(3): 306-310.

Heatherton, T. F., L. T. Kozlowski, R. C. Frecker and K. O. Fagerstrom (1991). "The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire." Br J Addict **86**(9): 1119-1127.

Hennah, W., T. Varilo, M. Kestila, T. Paunio, R. Arajärvi, J. Haukka, A. Parker, R. Martin, S. Levitzky, T. Partonen, J. Meyer, J. Lonnqvist, L. Peltonen and J. Ekelund (2003). "Haplotype transmission analysis provides evidence of association for DISC1 to schizophrenia and suggests sex-dependent effects." Hum Mol Genet **12**(23): 3151-3159.

Henseler, I., P. Falkai and O. Gruber (2010). "Disturbed functional connectivity within brain networks subserving domain-specific subcomponents of working memory in schizophrenia: relation to performance and clinical symptoms." J Psychiatr Res **44**(6): 364-372.

Hill, S. K., J. R. Bishop, D. Palumbo and J. A. Sweeney (2010). "Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges." Expert Rev Neurother **10**(1): 43-57.

Hof, P. R., V. Haroutunian, V. L. Friedrich, Jr., W. Byne, C. Buitron, D. P. Perl and K. L. Davis (2003). "Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia." Biol Psychiatry **53**(12): 1075-1085.

Howes, O., R. McCutcheon and J. Stone (2015). "Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century." J Psychopharmacol **29**(2): 97-115.

Howes, O. D., A. Egerton, V. Allan, P. McGuire, P. Stokes and S. Kapur (2009). "Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging." Curr Pharm Des **15**(22): 2550-2559.

Howes, O. D. and S. Kapur (2009). "The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway." Schizophr Bull **35**(3): 549-562.

Hoy, K. E., S. L. Arnold, M. R. Emonson, Z. J. Daskalakis and P. B. Fitzgerald (2014). "An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia." Schizophr Res **155**(1-3): 96-100.

Huguelet, P., A. Zanello and R. Nicasastro (2000). "A study of visual and auditory verbal working memory in schizophrenic patients compared to healthy subjects." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **250**(2): 79-85.

Insel, T. R. (2010). "Rethinking schizophrenia." Nature **468**(7321): 187-193.

Iyer, M. B., U. Mattu, J. Grafman, M. Lomarev, S. Sato and E. M. Wassermann (2005). "Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals." Neurology **64**(5): 872-875.

Jablensky, A. (1995). "Schizophrenia: recent epidemiologic issues." Epidemiol Rev **17**(1): 10-20.

Jaeggi, S. M., M. Buschkuhl, W. J. Perrig and B. Meier (2010). "The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure." Memory **18**(4): 394-412.

Jamil, A., G. Batsikadze, H. I. Kuo, L. Labruna, A. Hasan, W. Paulus and M. A. Nitsche (2017). "Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation." J Physiol **595**(4): 1273-1288.

Jeffery, D. T., J. A. Norton, F. D. Roy and M. A. Gorassini (2007). "Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of the leg motor cortex." Exp Brain Res **182**(2): 281-287.

Jeste, S. D., T. L. Patterson, B. W. Palmer, C. R. Dolder, S. Goldman and D. V. Jeste (2003). "Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia." Schizophr Res **63**(1-2): 49-58.

Johnstone, E. C., T. J. Crow, C. D. Frith, J. Husband and L. Kreeel (1976). "Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia." Lancet **2**(7992): 924-926.

Jonides, J. (2004). "How does practice makes perfect?" Nat Neurosci **7**(1): 10-11.

Kane, M. J., A. R. Conway, T. K. Miura and G. J. Colflesh (2007). "Working memory, attention control, and the N-back task: a question of construct validity." J Exp Psychol Learn Mem Cogn **33**(3): 615-622.

Kay, S. R., A. Fiszbein and L. A. Opler (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." Schizophr Bull **13**(2): 261-276.

Keefe, R. S., R. M. Bilder, S. M. Davis, P. D. Harvey, B. W. Palmer, J. M. Gold, H. Y. Meltzer, M. F. Green, G. Capuano, T. S. Stroup, J. P. McEvoy, M. S. Swartz, R. A. Rosenheck, D. O. Perkins, C. E. Davis, J. K. Hsiao, J. A. Lieberman, C. Investigators and G. Neurocognitive Working (2007). "Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial." Arch Gen Psychiatry **64**(6): 633-647.

Keefe, R. S. and P. D. Harvey (2012). "Cognitive impairment in schizophrenia." Handb Exp Pharmacol(213): 11-37.

Keefe, R. S., L. J. Seidman, B. K. Christensen, R. M. Hamer, T. Sharma, M. M. Sitskoorn, S. L. Rock, S. Woolson, M. Tohen, G. D. Tollefson, T. M. Sanger, J. A. Lieberman and H. R. Group (2006). "Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis." Biol Psychiatry **59**(2): 97-105.

Kerns, J. G., H. Berenbaum, D. M. Barch, M. T. Banich and N. Stolar (1999). "Word production in schizophrenia and its relationship to positive symptoms." Psychiatry Res **87**(1): 29-37.

Kirchner, W. K. (1958). "Age differences in short-term retention of rapidly changing information." J Exp Psychol **55**(4): 352-358.

Knable, M. B., B. M. Barci, J. J. Bartko, M. J. Webster and E. F. Torrey (2002). "Molecular abnormalities in the major psychiatric illnesses: Classification and Regression Tree (CRT) analysis of post-mortem prefrontal markers." Mol Psychiatry **7**(4): 392-404.

Kostova, R., R. Cecere, G. Thut and P. J. Uhlhaas (2020). "Targeting cognition in schizophrenia through transcranial direct current stimulation: A systematic review and perspective." Schizophr Res.

Kuperberg, G. R., M. R. Broome, P. K. McGuire, A. S. David, M. Eddy, F. Ozawa, D. Goff, W. C. West, S. C. Williams, A. J. van der Kouwe, D. H. Salat, A. M. Dale and B. Fischl (2003). "Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **60**(9): 878-888.

Lee, P., W. S. Lu, C. H. Liu, H. Y. Lin and C. L. Hsieh (2018). "Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change of the D2 Test of Attention in Patients with Schizophrenia." Arch Clin Neuropsychol **33**(8): 1060-1068.

Lefaucheur, J. P., A. Antal, S. S. Ayache, D. H. Benninger, J. Brunelin, F. Cogiamanian, M. Cotelli, D. De Ridder, R. Ferrucci, B. Langguth, P. Marangolo, V. Mylius, M. A. Nitsche, F. Padberg, U. Palm, E. Poulet, A. Priori, S. Rossi, M. Schecklmann, S. Vanneste, U. Ziemann, L. Garcia-Larrea and W. Paulus (2017). "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)." Clin Neurophysiol **128**(1): 56-92.

Lehrl, S., G. Triebig and B. Fischer (1995). "Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence." Acta Neurol Scand **91**(5): 335-345.

Lewis, D. A. (2002). "The human brain revisited: opportunities and challenges in postmortem studies of psychiatric disorders." Neuropsychopharmacology **26**(2): 143-154.

Lieberman, J. A., J. M. Kane and J. Alvir (1987). "Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia." Psychopharmacology (Berl) **91**(4): 415-433.

Lindenmayer, J. P., M. K. C. Kulsa, T. Sultana, A. Kaur, R. Yang, I. Ljuri, B. Parker and A. Khan (2019). "Transcranial direct-current stimulation in ultra-treatment-resistant schizophrenia." Brain Stimul **12**(1): 54-61.

- Llinas-Regla, J., J. Vilalta-Franch, S. Lopez-Pousa, L. Calvo-Perxas, D. Torrents Rodas and J. Garre-Olmo (2017). "The Trail Making Test." Assessment **24**(2): 183-196.
- Lorenzetti, V., N. Solowij, S. Whittle, A. Fornito, D. I. Lubman, C. Pantelis and M. Yucel (2015). "Gross morphological brain changes with chronic, heavy cannabis use." Br J Psychiatry **206**(1): 77-78.
- Maatz, A., P. Hoff and J. Angst (2015). "Eugen Bleuler's schizophrenia--a modern perspective." Dialogues Clin Neurosci **17**(1): 43-49.
- Malchow, B., A. Hasan, T. Schneider-Axmann, A. Jatzko, O. Gruber, A. Schmitt, P. Falkai and T. Wobrock (2013). "Effects of cannabis and familial loading on subcortical brain volumes in first-episode schizophrenia." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **263 Suppl 2**: S155-168.
- Malenka, R. C. and R. A. Nicoll (1999). "Long-term potentiation--a decade of progress?" Science **285**(5435): 1870-1874.
- Manrique-Garcia, E., S. Zammit, C. Dalman, T. Hemmingsson, S. Andreasson and P. Allebeck (2012). "Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort." Psychol Med **42**(6): 1321-1328.
- Martin, D. M., R. Liu, A. Alonzo, M. Green and C. K. Loo (2014). "Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation." Exp Brain Res **232**(10): 3345-3351.
- McCleery, A. and K. H. Nuechterlein (2019). "Cognitive impairment in psychotic illness: prevalence, profile of impairment, developmental course, and treatment considerations." Dialogues Clin Neurosci **21**(3): 239-248.
- McGrath, J., A. Brown and D. St Clair (2011). "Prevention and schizophrenia--the role of dietary factors." Schizophr Bull **37**(2): 272-283.
- McGrath, J., K. Saari, H. Hakko, J. Jokelainen, P. Jones, M. R. Jarvelin, D. Chant and M. Isohanni (2004). "Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study." Schizophr Res **67**(2-3): 237-245.
- McGrath, J. J., D. W. Eyles, C. B. Pedersen, C. Anderson, P. Ko, T. H. Burne, B. Norgaard-Pedersen, D. M. Hougaard and P. B. Mortensen (2010). "Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study." Arch Gen Psychiatry **67**(9): 889-894.
- McGrath, J. J., F. P. Feron, T. H. Burne, A. Mackay-Sim and D. W. Eyles (2003). "The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: a review of recent developments." Ann Med **35**(2): 86-93.
- McGue, M. and Gottesman, II (1991). "The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **240**(3): 174-181.

- McGurk, S. R., C. Carter, R. Goldman, M. F. Green, S. R. Marder, H. Xie, N. R. Schooler and J. M. Kane (2005). "The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia." Am J Psychiatry **162**(5): 1013-1016.
- McGurk, S. R., K. T. Mueser, P. D. Harvey, R. LaPuglia and J. Marder (2003). "Cognitive and symptom predictors of work outcomes for clients with schizophrenia in supported employment." Psychiatr Serv **54**(8): 1129-1135.
- Mohamed, S., R. Rosenheck, M. Swartz, S. Stroup, J. A. Lieberman and R. S. Keefe (2008). "Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia." Am J Psychiatry **165**(8): 978-987.
- Moon, S. Y., M. Kim, W. J. Hwang, T. Y. Lee and J. S. Kwon (2019). "A pilot study investigating the effect of transcranial direct current stimulation on the electrophysiological correlates of working memory in patients with schizophrenia." Psychiatry Res Neuroimaging **284**: 9-12.
- Mostaid, M. S., D. Lloyd, B. Liberg, S. Sundram, A. Pereira, C. Pantelis, T. Karl, C. S. Weickert, I. P. Everall and C. A. Bousman (2016). "Neuregulin-1 and schizophrenia in the genome-wide association study era." Neurosci Biobehav Rev **68**: 387-409.
- Neil A. Macmillan, C. D. C. (1990). "Response Bias: Characteristics of Detection Theory, Threshold Theory, and "Nonparametric" Indexes." Psychological Bulletin **107**: 401-413.
- Nielsen, R. E., S. Levander, G. Kjaersdam Telleus, S. O. Jensen, T. Ostergaard Christensen and S. Leucht (2015). "Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials." Acta Psychiatr Scand **131**(3): 185-196.
- Nienow, T. M., A. W. MacDonald, 3rd and K. O. Lim (2016). "TDCS produces incremental gain when combined with working memory training in patients with schizophrenia: A proof of concept pilot study." Schizophr Res **172**(1-3): 218-219.
- Nieratschker, V., C. Kiefer, K. Giel, R. Kruger and C. Plewnia (2015). "The COMT Val/Met polymorphism modulates effects of tDCS on response inhibition." Brain Stimul **8**(2): 283-288.
- Nissim, N. R., A. O'Shea, A. Indahlastari, J. N. Kraft, O. von Mering, S. Aksu, E. Porges, R. Cohen and A. J. Woods (2019). "Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Paired With Cognitive Training on Functional Connectivity of the Working Memory Network in Older Adults." Front Aging Neurosci **11**: 340.
- Nitsche, M. A., L. G. Cohen, E. M. Wassermann, A. Priori, N. Lang, A. Antal, W. Paulus, F. Hummel, P. S. Boggio, F. Fregni and A. Pascual-Leone (2008). "Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008." Brain Stimul **1**(3): 206-223.
- Nitsche, M. A. and W. Paulus (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." J Physiol **527 Pt 3**: 633-639.

Nitsche, M. A. and W. Paulus (2001). "Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans." Neurology **57**(10): 1899-1901.

Oberauer, K. (2005). "Binding and inhibition in working memory: individual and age differences in short-term recognition." J Exp Psychol Gen **134**(3): 368-387.

Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.

Olesen, P. J., H. Westerberg and T. Klingberg (2004). "Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory." Nat Neurosci **7**(1): 75-79.

Orlov, N. D., D. K. Tracy, D. Joyce, S. Patel, J. Rodzinka-Pasko, H. Dolan, J. Hodsoll, T. Collier, J. Rothwell and S. S. Shergill (2017). "Stimulating cognition in schizophrenia: A controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning." Brain Stimul **10**(3): 560-566.

Owen, A. M., K. M. McMillan, A. R. Laird and E. Bullmore (2005). "N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies." Hum Brain Mapp **25**(1): 46-59.

Palm, U., D. Keeser, A. Hasan, M. J. Kupka, J. Blautzik, N. Sarubin, F. Kaymakanova, I. Unger, P. Falkai, T. Meindl, B. Ertl-Wagner and F. Padberg (2016). "Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Schizophrenia With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-Concept Study." Schizophr Bull.

Palm, U., U. Kumpf, N. Behler, L. Wulf, B. Kirsch, J. Worsching, D. Keeser, A. Hasan and F. Padberg (2018). "Home Use, Remotely Supervised, and Remotely Controlled Transcranial Direct Current Stimulation: A Systematic Review of the Available Evidence." Neuromodulation **21**(4): 323-333.

Palm, U., E. Reisinger, D. Keeser, M. F. Kuo, O. Pogarell, G. Leicht, C. Mulert, M. A. Nitsche and F. Padberg (2013). "Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials." Brain Stimul **6**(4): 690-695.

Papazova, I., W. Strube, B. Becker, B. Henning, T. Schwippel, A. J. Fallgatter, F. Padberg, U. Palm, P. Falkai, C. Plewnia and A. Hasan (2018). "Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1mA and 2mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC." Schizophr Res.

Park, S. and D. C. Gooding (2014). "Working Memory Impairment as an Endophenotypic Marker of a Schizophrenia Diathesis." Schizophr Res Cogn **1**(3): 127-136.

Park, S. and P. S. Holzman (1992). "Schizophrenics show spatial working memory deficits." Arch Gen Psychiatry **49**(12): 975-982.

Park, S., P. S. Holzman and P. S. Goldman-Rakic (1995). "Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients." Arch Gen Psychiatry **52**(10): 821-828.

Park, S., J. Puschel, B. H. Sauter, M. Rentsch and D. Hell (1999). "Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study." Biol Psychiatry **46**(3): 392-400.

Pearlson, G. D. and B. S. Folley (2008). "Schizophrenia, psychiatric genetics, and Darwinian psychiatry: an evolutionary framework." Schizophr Bull **34**(4): 722-733.

Petrides, M. (1995). "Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey." J Neurosci **15**(1 Pt 1): 359-375.

Petrides, M. (2000). "Dissociable roles of mid-dorsolateral prefrontal and anterior inferotemporal cortex in visual working memory." J Neurosci **20**(19): 7496-7503.

Petrides, M. (2005). "Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **360**(1456): 781-795.

Picchioni, M. M. and R. M. Murray (2007). "Schizophrenia." BMJ **335**(7610): 91-95.

Pirkola, T., A. Tuulio-Henriksson, D. Glahn, T. Kieseppa, J. Haukka, J. Kaprio, J. Lonnqvist and T. D. Cannon (2005). "Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder." Biol Psychiatry **58**(12): 930-936.

Poreisz, C., K. Boros, A. Antal and W. Paulus (2007). "Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients." Brain Res Bull **72**(4-6): 208-214.

Purpura, D. P. and J. G. McMurtry (1965). "Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex." J Neurophysiol **28**: 166-185.

Rabanea-Souza, T., S. M. C. Cirigola, C. Noto, J. S. Gomes, C. C. Azevedo, A. Gadelha, Q. Cordeiro, A. M. Dias and A. L. T. Lacerda (2019). "Evaluation of the efficacy of transcranial direct current stimulation in the treatment of cognitive symptomatology in the early stages of psychosis: study protocol for a double-blind randomized controlled trial." Trials **20**(1): 199.

Reilly, J. L., M. S. Harris, T. T. Khine, M. S. Keshavan and J. A. Sweeney (2007). "Antipsychotic drugs exacerbate impairment on a working memory task in first-episode schizophrenia." Biol Psychiatry **62**(7): 818-821.

Ridding, M. C. and U. Ziemann (2010). "Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects." J Physiol **588**(Pt 13): 2291-2304.

Ruf, S. P., A. J. Fallgatter and C. Plewnia (2017). "Augmentation of working memory training by transcranial direct current stimulation (tDCS)." Sci Rep **7**(1): 876.

Sahin, S., C. Yuksel, J. Guler, G. Karadayi, E. Akturan, E. Gode, A. A. Ozhan and A. Ucok (2013). "The history of childhood trauma among individuals with ultra high risk for psychosis is as common as among patients with first-episode schizophrenia." Early Interv Psychiatry **7**(4): 414-420.

- Sanchez-Cubillo, I., J. A. Perianez, D. Adrover-Roig, J. M. Rodriguez-Sanchez, M. Rios-Lago, J. Tirapu and F. Barcelo (2009). "Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities." J Int Neuropsychol Soc **15**(3): 438-450.
- Schade, S., V. Moliadze, W. Paulus and A. Antal (2012). "Modulating neuronal excitability in the motor cortex with tDCS shows moderate hemispheric asymmetry due to subjects' handedness: a pilot study." Restor Neurol Neurosci **30**(3): 191-198.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C. (2014). "Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci." Nature **511**(7510): 421-427.
- Schmitt, A., A. Hasan, O. Gruber and P. Falkai (2011). "Schizophrenia as a disorder of disconnectivity." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **261 Suppl 2**: S150-154.
- Sharma, T. and L. Antonova (2003). "Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment." Psychiatr Clin North Am **26**(1): 25-40.
- Sheehan, D. V., Y. Lecrubier, K. H. Sheehan, P. Amorim, J. Janavs, E. Weiller, T. Hergueta, R. Baker and G. C. Dunbar (1998). "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10." J Clin Psychiatry **59 Suppl 20**: 22-33;quiz 34-57.
- Silver, H., P. Feldman, W. Bilker and R. C. Gur (2003). "Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia." Am J Psychiatry **160**(10): 1809-1816.
- Smith, R. C., S. Boules, S. Mattiuz, M. Youssef, R. H. Tobe, H. Sershen, A. Lajtha, K. Nolan, R. Amiaz and J. M. Davis (2015). "Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study." Schizophr Res **168**(1-2): 260-266.
- Smith, R. C., W. L. Md, Y. Wang, J. Jiang, J. Wang, V. Szabo, R. Faull, H. Jin, J. M. Davis and C. Li (2020). "Effects of transcranial direct current stimulation on cognition and symptoms in Chinese patients with schizophrenia()." Psychiatry Res **284**: 112617.
- Stagg, C. J., G. Jayaram, D. Pastor, Z. T. Kincses, P. M. Matthews and H. Johansen-Berg (2011). "Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning." Neuropsychologia **49**(5): 800-804.
- Stagg, C. J., R. L. Lin, M. Mezue, A. Segerdahl, Y. Kong, J. Xie and I. Tracey (2013). "Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex." J Neurosci **33**(28): 11425-11431.
- Stanislaw, H. and N. Todorov (1999). "Calculation of signal detection theory measures." Behav Res Methods Instrum Comput **31**(1): 137-149.

Stark, A. K., H. B. Uylings, E. Sanz-Arigita and B. Pakkenberg (2004). "Glial cell loss in the anterior cingulate cortex, a subregion of the prefrontal cortex, in subjects with schizophrenia." Am J Psychiatry **161**(5): 882-888.

Stephens, J. A. and M. E. Berryhill (2016). "Older Adults Improve on Everyday Tasks after Working Memory Training and Neurostimulation." Brain Stimul **9**(4): 553-559.

Straub, R. E., Y. Jiang, C. J. MacLean, Y. Ma, B. T. Webb, M. V. Myakishev, C. Harris-Kerr, B. Wormley, H. Sadek, B. Kadambi, A. J. Cesare, A. Gibberman, X. Wang, F. A. O'Neill, D. Walsh and K. S. Kendler (2002). "Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia." Am J Hum Genet **71**(2): 337-348.

Strube, W., T. Bunse, M. A. Nitsche, A. Nikolaeva, U. Palm, F. Padberg, P. Falkai and A. Hasan (2016). "Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants." Physiol Rep **4**(15).

Susser, E. and V. Patel (2014). "Psychiatric epidemiology and global mental health: joining forces." Int J Epidemiol **43**(2): 287-293.

Suvisaari, J. M., J. K. Haukka and J. K. Lonnqvist (2001). "Season of birth among patients with schizophrenia and their siblings: evidence for the procreational habits hypothesis." Am J Psychiatry **158**(5): 754-757.

Szoke, A., A. Trandafir, M. E. Dupont, A. Meary, F. Schurhoff and M. Leboyer (2008). "Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis." Br J Psychiatry **192**(4): 248-257.

Tandon, R., M. S. Keshavan and H. A. Nasrallah (2008). "Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview." Schizophr Res **100**(1-3): 4-19.

Thair, H., A. L. Holloway, R. Newport and A. D. Smith (2017). "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation." Front Neurosci **11**: 641.

Thompson, W. K., G. N. Savla, I. V. Vahia, C. A. Depp, R. O'Hara, D. V. Jeste and B. W. Palmer (2013). "Characterizing trajectories of cognitive functioning in older adults with schizophrenia: does method matter?" Schizophr Res **143**(1): 90-96.

van Os, J., M. Bak, M. Hanssen, R. V. Bijl, R. de Graaf and H. Verdoux (2002). "Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study." Am J Epidemiol **156**(4): 319-327.

van Os, J. and S. Kapur (2009). "Schizophrenia." Lancet **374**(9690): 635-645.

Velligan, D. I., J. Newcomer, J. Pultz, J. Csernansky, A. L. Hoff, R. Mahurin and A. L. Miller (2002). "Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol?" Schizophr Res **53**(3): 239-248.

Vogel, E. K., G. F. Woodman and S. J. Luck (2001). "Storage of features, conjunctions and objects in visual working memory." J Exp Psychol Hum Percept Perform **27**(1): 92-114.

Wakuda, T., K. Iwata, Y. Iwata, A. Anitha, T. Takahashi, K. Yamada, M. M. Vasu, H. Matsuzaki, K. Suzuki and N. Mori (2015). "Perinatal asphyxia alters neuregulin-1 and COMT gene expression in the medial prefrontal cortex in rats." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **56**: 149-154.

Walinder, J., A. Skott, A. Carlsson and B. E. Roos (1976). "Potentiation by metyrosine of thioridazine effects in chronic schizophrenics. A long-term trial using double-blind crossover technique." Arch Gen Psychiatry **33**(4): 501-505.

Wang, Y., X. Yang, X. Song, L. Zhao, J. Wei, J. Wang, H. Tian, C. Zheng, M. Wei, Q. Wang, W. Guo, W. Deng, T. Li and X. Ma (2019). "Co-treatment of buspirone with atypical antipsychotic drugs (AAPDs) improved neurocognitive function in chronic schizophrenia." Schizophr Res **209**: 135-140.

Waters, G. S. and D. Caplan (2003). "The reliability and stability of verbal working memory measures." Behav Res Methods Instrum Comput **35**(4): 550-564.

Weickert, T. W., H. Salimuddin, R. K. Lenroot, J. Bruggemann, C. Loo, A. Vercammen, J. Kindler and C. S. Weickert (2019). "Preliminary findings of four-week, task-based anodal prefrontal cortex transcranial direct current stimulation transferring to other cognitive improvements in schizophrenia." Psychiatry Res **280**: 112487.

Weinberger, D. R. (1987). "Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **44**(7): 660-669.

Weinberger, D. R. (1996). "On the plausibility of "the neurodevelopmental hypothesis" of schizophrenia." Neuropsychopharmacology **14**(3 Suppl): 1S-11S.

Wiethoff, S., M. Hamada and J. C. Rothwell (2014). "Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex." Brain Stimul **7**(3): 468-475.

Wilk, C. M., J. M. Gold, K. Humber, F. Dickerson, W. S. Fenton and R. W. Buchanan (2004). "Brief cognitive assessment in schizophrenia: normative data for the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status." Schizophr Res **70**(2-3): 175-186.

Wong, A. H., Gottesman, II and A. Petronis (2005). "Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective." Hum Mol Genet **14 Spec No 1**: R11-18.

Woods, S. W. (2003). "Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics." J Clin Psychiatry **64**(6): 663-667.

Xu, M. Q., W. S. Sun, B. X. Liu, G. Y. Feng, L. Yu, L. Yang, G. He, P. Sham, E. Susser, D. St Clair and L. He (2009). "Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine." Schizophr Bull **35**(3): 568-576.

Zielasek, J. and W. Gaebel (2018). "[Schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11]." Fortschr Neurol Psychiatr **86**(3): 178-183.

## 10. Publikation

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden unter dem Titel "Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC." (Schizophr Res. 2018 Dec;202:203-209) unter der Autorenenreihenfolge: Papazova I, Strube W, **Becker B**, Henning B, Schwippel T, Fallgatter AJ, Padberg F, Palm U, Falkai P, Plewnia C, Hasan A. veröffentlicht.

## 11. Eidesstattliche Versicherung

Becker, Benedikt

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

**Modulation des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie mittels transkranieller Gleichstromstimulation**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 2.06.2021

Benedikt Becker

---

Ort, Datum

---

Unterschrift des Doktoranden

## 12. Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich im Rahmen meiner Promotion und meines Studiums unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. Alkomiet Hasan danke ich für die Bereitstellung des Themas und die stets freundliche Unterstützung und Motivation in jeder Lage. Herrn Dr. Wolfgang Strube gilt mein Dank für die gewissenhafte Einarbeitung in die Methodik und die hervorragende wissenschaftliche Begleitung. Danken möchte ich auch Frau Irina Papazova für ihr Mitwirken in der statistischen Auswertung und der fachlichen Diskussion.

Meinen Eltern verdanke ich die Begeisterung für die Medizin und die Kraft für Studium und Beruf. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Dank gilt auch meiner Frau Charlotta, die mir über jedes Hindernis hilft.