

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Peter Falkai

***Transkranielle Gleichstromstimulation zur Beeinflussung
des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer
Schizophrenie und einer gesunden Vergleichsgruppe***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bettina Sabine Christin Henning
aus Starnberg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Alkomiet Hasan
Mitberichterstatter:	PD Dr. Daniela Hauer Prof. Dr. Michael Kiebler
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Wolfgang Strube
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	02.06.2022

*Für meine Familie,
insbesondere für meine Großeltern
Liselotte und Jörgen Henning*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Schizophrenie	9
1.1.1	Schizophrenie in Zahlen: Inzidenz, Prävalenz und Mortalität	9
1.1.2	Symptomatik, Diagnose und Verlauf.....	10
1.1.3	Schizophrenie und Kognition	13
1.2	Definition des Arbeitsgedächtnisses	15
1.2.1	Das „Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses“	16
1.2.2	Neurobiologische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses	19
1.2.3	Messung der Arbeitsgedächtnisleistung mittels n-back-Tests	20
1.2.4	Das Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie	23
1.3	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	25
1.3.1	Theoretischer Hintergrund	26
1.3.2	tDCS zur Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses - Forschungsstand zu Beginn dieser Dissertation	32
2	Fragestellung und Hypothesen	35
3	Material und Methoden.....	38
3.1	Studienkollektiv	38
3.2	Studienablauf	40
3.3	Stimulationsparameter der tDCS	44
3.4	Der verbale <i>n-back</i> -Test	50
3.4.1	Aufgabenstellung des n-back-Tests.....	50
3.4.2	Berechnung des Wertes d-prime	52
3.4.3	Berechnung des Criterion C.....	54
3.5	Neurokognitive Tests	55
3.6	Psychopathologische Assessments.....	56
3.7	Weitere Tests.....	58
3.8	Statistik	59
4	Ergebnisse	60

4.1	Demografische Daten	60
4.2	Psychopathologische Testung	62
4.3	Neurokognitive Testung	63
4.4	Ergebnisse der Effektivitätsmaße	65
4.4.1	Ergebnisse des Wertes d-prime.....	65
4.4.2	Ergebnisse der Reaktionszeiten	72
4.4.3	Ergebnisse des Criterion C	76
4.5	Comfort Rating Questionnaire (CRQ)	81
4.6	Verblindung.....	83
5	Diskussion	84
5.1	Wirkung der <i>online</i> 2 mA tDCS auf die Effektivitätsmaße	85
5.1.1	Ergebnisse der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie	85
5.1.2	Ergebnisse der Gruppe von gesunden Probanden.....	91
5.2	Variabilität der tDCS	95
5.3	Bisherige Ergebnisse des BMBF-Förderverbundes	97
5.4	Ausblick	100
5.5	Limitationen.....	102
6	Zusammenfassung.....	104
7	Abkürzungsverzeichnis	106
8	Abbildungsverzeichnis.....	108
9	Tabellenverzeichnis.....	109
10	Literaturverzeichnis	110
11	Danksagung.....	122
12	Affidavit	123
13	Publikationsliste	124

1 Einleitung

In der allgemeinen Bevölkerung wird unter dem Begriff der Schizophrenie häufig eine Person¹ mit einer gespaltenen Persönlichkeit verstanden und diese als unberechenbar und aggressiv stigmatisiert (1). Vielen Menschen ist dabei nicht bewusst, dass es sich bei der Schizophrenie um eine sehr heterogene Erkrankung mit vielen unterschiedlichen Manifestationsformen handelt, deren Erkrankte sich insgesamt selten und in diesen Fällen vorwiegend im Rahmen akuter psychischer Belastungsreaktionen aggressiv zeigen (1). Im Gegensatz zu der irrigen Meinung, dass Schizophrenie eine Spaltung der Persönlichkeit bedeutet, kommt es bei den Betroffenen vielmehr zu einer Reihe von Symptomen, die zumeist in drei Hauptdomänen gegliedert werden:

Eine Hauptdomäne ist dabei die Positivsymptomatik. Hierunter versteht man Funktionsstörungen in den Bereichen Denken, Ich-Funktion und Wahrnehmung, die über das normale Maß gesteigert sind, wie beispielsweise Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder Gedankeneingebungen (2).

Unter dem Begriff der Negativsymptomatik werden andererseits Störungen in den Bereichen Antrieb, Psychomotorik und Affektivität zusammengefasst, deren Funktionen im Rahmen der Schizophrenie vermindert oder sogar komplett aufgehoben sein können. Dies kann sich als Affektverflachung, Depression, Katatonie oder Anhedonie bemerkbar machen (2).

Ein wesentliches drittes Kernsymptom der Schizophrenie sind jedoch kognitive Defizite (3). Hierzu werden Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen gezählt. Da die Negativsymptome und kognitiven Defizite zumeist kontinuierliche Einschränkungen in der Teilhabe und in der Alltagsbewältigung bedingen, sind sie für die Verbesserung der Behandlung von Menschen mit einer Schizophrenie von besonderer Bedeutung (4-6).

Durch kognitive Störungen und Negativsymptome ist eine Reintegration von Menschen mit einer Schizophrenie in den Arbeitsmarkt häufig erschwert (5-7). Da die

¹ Wo im Folgenden eine maskuline Endung eines Hauptwortes verwendet wird, sind selbstverständlich weibliche, diverse sowie männliche Personen gleichermaßen gemeint. Die Verwendung maskuliner Endungen dient lediglich der besseren Lesbarkeit dieser Arbeit und reflektiert keine Genderdiskriminierung.

Betroffenen ihre beruflichen wie sozialen Ziele oftmals durch die genannten Defizite nicht erreichen können, ist deren Leidensdruck verständlicherweise sehr hoch und die Lebensqualität der Betroffenen dadurch eingeschränkt (8). Aufgrund des frühen Erkrankungszeitpunkts im Jugend- bis frühen Erwachsenenalter (1) ist es zudem nachvollziehbar, dass laut der Weltgesundheitsorganisation die Schizophrenie auf Platz sieben aller psychischen und somatischen Erkrankungen rangiert, durch die die Betroffenen am längsten über die Lebenszeit gesehen beeinträchtigt werden (9). Volkswirtschaftlich gesehen, stellt die Erkrankung ebenso eine große Herausforderung dar. So betragen die direkten Kosten, d. h. Kosten für Therapien und Rehabilitation im Gesundheitssystem, für Menschen mit einer Schizophrenie im Jahre 2015 in Deutschland ca. 2,1 Milliarden Euro (10). Die indirekten Kosten, also jene Kosten, die durch Frühberentung, Krankheitstage etc. entstehen, sind aktuell schwer abzuschätzen (1), werden aber ungefähr auf das Dreifache der direkten Kosten beziffert (2). Wenngleich somit die krankheitsassoziierten Beeinträchtigungen und hier insbesondere die Symptomdomäne der kognitiven Defizite zu erheblichen persönlichen wie wirtschaftlichen Beeinträchtigungen bei den Betroffenen führen, konnten hierfür bislang keine hinreichend erfolgreichen Behandlungsstrategien gefunden werden (11, 12). Da jedoch der Leidensdruck der Betroffenen sehr hoch ist, ist es für die klinische Psychiatrie von hoher Wichtigkeit, hier neue Behandlungsstrategien zu entwickeln.

In diesem Kontext sind neue Behandlungsmodalitäten von wachsendem Interesse, die einzelne Bereiche kognitiver Störungen, beispielsweise die Defizite im Arbeitsgedächtnis, zum Ziel haben. Störungen des Arbeitsgedächtnisses sind dabei von besonderer Relevanz für Betroffene wie Behandler, weil sie in bedeutsamer Weise zu Einschränkungen in der Teilhabe, aber auch bei der Durchführbarkeit von Psychotherapie und Komplementärtherapien führen (4, 7, 13). Als vielversprechende neue Verfahren zur Behandlung von Arbeitsgedächtnisdefiziten von Menschen mit einer Schizophrenie werden hier vor allem die nicht-invasiven Hirnstimulationstechniken angesehen (12, 14-17). Unter diesen werden unter anderem die repetitive Magnetstimulation (rTMS, repetitive transkranielle Magnetstimulation) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, transkranielle Gleichstromstimulation) zusammengefasst. Im Gegensatz zu medikamentösen Ansätzen oder kognitivem Training, welche bisher nur geringen bzw. moderaten Erfolg

in der Verbesserung von Arbeitsgedächtnisdefiziten von Menschen mit einer Schizophrenie erzielen konnten (11, 18), wird die tDCS als vielversprechende Methode angesehen, um die Leistung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie zu verbessern (12, 15, 16, 19). Denn erste Übersichtsarbeiten konnten zeigen, dass die tDCS in einigen Fällen zu einer effektiven Verbesserung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie führen kann (16, 19). Die bisherigen Studien unterscheiden sich jedoch sehr in ihrer verwendeten Methodik und es ist bisher noch unklar, welche Modalitäten der tDCS-Therapie (insbesondere Stimulationsort, Dauer, Polarität und Intensität) das Arbeitsgedächtnis am effektivsten beeinflussen können (15, 19). Diese Doktorarbeit versucht zur Lösung eines Teilbereiches dieser Problematik beizutragen und untersuchte hierbei die Wirkung der anodalen tDCS mit 2 mA auf das Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie und verglich diese mit Effekten in einer gesunden Vergleichsgruppe.

Nach dieser einleitenden Skizze der vorliegenden Doktorarbeit soll im Folgenden genauer auf das Krankheitsbild der Schizophrenie eingegangen werden. Danach sollen die Funktionsweise und Bestandteile des Arbeitsgedächtnisses sowie die Grundlagen und aktuellen Kenntnisse bezüglich der tDCS erläutert werden. Nach Darstellung der verwendeten Materialien und Methoden und Präsentation der Ergebnisse werden jene in Zusammenschau mit aktuellen Erkenntnissen diskutiert.

1.1 Schizophrenie

Der Begriff der „Schizophrenie“ wurde bereits vor über 100 Jahren von dem Psychiater Eugen Bleuler eingeführt (20). Damals löste er den Begriff der „Dementia praecox“ (21) ab, mit dem Emil Kraepelin bereits eine erste Charakterisierung der kognitiven Defizite der Erkrankung unternahm und darunter ein Krankheitsbild mit frühem Erkrankungsalter, schlechter Langzeitprognose und voranschreitenden kognitiven Defiziten beschrieb (22, 23). Unter dem aus dem griechischen stammenden Begriff „Schizophrenie“ (wörtlich „Spaltungsirresein“ (23)) versteht man heutzutage eine Diskrepanz zwischen den Gedanken, Gefühlen, Wahrnehmungen und Wünschen der Betroffenen und damit eine Aufspaltung der inneren psychischen Vorgänge (23) und nicht etwa eine „gespaltene“ oder „multiple Persönlichkeit“, wie der Begriff in der Alltagssprache oft fälschlicherweise benutzt wird. Die Schizophrenie ist vielmehr besonders durch ihre Heterogenität geprägt und es wäre falsch, diese nur auf ein Leitsymptom zu reduzieren. Auftretende Symptome, der Verlauf und auch die Prognose sind von Betroffenen sehr unterschiedlich. Im Folgenden soll daher auf das Krankheitsbild der Schizophrenie genauer eingegangen werden. Dabei sollen besonders die kognitiven Defizite von Menschen mit einer Schizophrenie erläutert werden, da diese einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und Teilhabe der Betroffenen haben.

1.1.1 Schizophrenie in Zahlen: Inzidenz, Prävalenz und Mortalität

Eine Manifestation der Schizophrenie ist in jedem Lebensalter möglich. Gehäuft manifestierte sie sich jedoch erstmals zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr und betrifft somit vor allem junge Erwachsene (1). Bei circa Zweidrittel der Erkrankten tritt sie bereits vor dem 30. Lebensjahr auf (1). Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig von der Erkrankung betroffen (24). Männer erkranken jedoch ca. drei bis vier Jahre früher als Frauen (25). Zudem weisen Frauen einen zweiten Erkrankungsgipfel im Alter zwischen 45 und 50 Jahren auf (26).

Untersucht man eine Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt auf das Vorliegen einer bestimmten Erkrankung hin, so wird dies Punktprävalenz genannt. Die Punktprävalenz der Schizophrenie wird international mit einem Median von 4,6 pro 1000 Einwohner angegeben (24, 27), d. h. je 1000 Einwohner gibt es fast 5 Personen,

die an einer Schizophrenie erkrankt sind. Die statistische Wahrscheinlichkeit einer Person im Laufe ihres Lebens an Schizophrenie zu erkranken (Lebenszeitprävalenz) wird international mit 0,72 % angegeben (27), das bedeutet von 1000 Einwohnern erkranken 7 Personen im Laufe ihres Lebens an einer Schizophrenie. In Deutschland erkranken jedes Jahr 19 Personen pro 1000 Einwohner neu an einer Schizophrenie, somit ist jährlich mit über 15000 Neuerkrankungen zu rechnen (2).

Menschen mit einer Schizophrenie haben im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung eine bis zu dreifach erhöhte Mortalitätsrate (27) und versterben ungefähr 15 Jahre früher (28). Kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen sowie insbesondere auch Suizide sind hierbei die führenden Todesursachen von Menschen mit einer Schizophrenie (29). Etwa 30 % der Menschen mit einer Schizophrenie begehen im Laufe ihres Lebens einen Suizidversuch (30) und 5 % versterben daran (31). Diese Zahlen verdeutlichen, warum es so wichtig ist, die Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren und den Betroffenen geeignete Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung zu stellen. Im Folgenden wird genauer auf die Symptomatik und Diagnostik der Schizophrenie eingegangen.

1.1.2 *Symptomatik, Diagnose und Verlauf*

Wie oben geschildert, ist die Schizophrenie eine häufig früh im Leben auftretende Erkrankung. Sie zeichnet sich als besonders schwere psychische Erkrankung aus, da sie mit einem Muster an Störungen in verschiedenen Funktionsbereichen einhergeht (1). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Funktionsbereiche und möglichen Symptome, die durch Störungen in diesen Bereichen im Rahmen einer Schizophrenie auftreten können. Die verschiedenen Symptome können dabei in unterschiedlichen Konstellationen und Ausprägungen auftreten.

Funktionsbereich	Beispiele für Störungen bei Schizophrenie
1. Konzentration und Aufmerksamkeit	Konzentrationsstörungen
2. Inhaltliches und formales Denken	Wahn (z. B. Kontroll-, Verfolgungs-, Beeinflussungswahn); Assoziationsauflockerung, Vorbeireden, Zerfahrenheit, Neologismen, Paraphrasien, Gedankenarmut, Gedankendrängen/-jagen
3. Ich-Funktion	Gedankeneingebung, -entzug, -ausbreitung
4. Wahrnehmung	Halluzinationen (akustisch (z. B. dialogische/ kommentierende/ imperative Stimmen), optisch, taktil, olfaktorisch etc.)
5. Intentionalität und Antrieb	Anhedonie, Apathie, Amotivation, Sprachverarmung
6. Psychomotorik	Katatonie, Haltungstereotypen
7. Affektivität	Affektverflachung, Depression, Ambivalenz, Inadäquater Affekt

Tabelle 1: Störungen psychischer Funktionsbereiche bei Menschen mit einer Schizophrenie
(angelehnt an Tabelle 1 aus (2))

Neben dieser Einordnung werden im klinischen Kontext zumeist drei Symptomdomänen voneinander unterschieden: Störungen in den Bereichen inhaltliches Denken, Ich-Funktion (früher „Meinhaftigkeit“) und Wahrnehmung werden als *Positivsymptomatik* oder *Produktivsymptomatik* zusammengefasst, denn hier liegen Funktionsstörungen in den Bereichen vor, die über das Maß gesunder Vergleichsprobanden hinaus gehen (2). Störungen in den Bereichen Antrieb, Psychomotorik und Affektivität werden als *Negativsymptomatik* bezeichnet, denn diese Funktionen können im Rahmen einer Schizophrenie vermindert oder sogar komplett aufgehoben sein (2). Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen werden schließlich den *kognitiven Störungen* zugerechnet, können bei längerem Bestehen aber auch als kognitive Dysfunktion den negativen Symptomen zugeordnet werden (1).

Die Diagnose einer Schizophrenie wird vor allem klinisch anhand der Anamnese und der klinischen Untersuchung gestellt. Zwei Klassifikationssysteme stehen zur diagnostischen Einordnung zur Verfügung: einerseits die Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten zu psychischen Störungen in ihrer gegenwärtig gültigen 10. Revision (engl. *International Statistical Classification of Diseases, ICD-10*) (ins Deutsche übersetzt von Dilling et al. (32)), die von der Weltgesundheitsorganisation (engl. *World Health Organisation, WHO*) herausgegeben wird und die besonders im

europäischen Raum Anwendung findet. Andererseits steht das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen in 5. Revision (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5*) der APA (engl. *American Psychiatric Association*) (33) zur Verfügung, das vor allem im angloamerikanischen Raum angewendet wird. Um die Ergebnisse dieser Doktorarbeit auch mit internationalen Studien vergleichen zu können, wurde in den erfolgten Untersuchungen die diagnostische Einordnung der Schizophrenie nach DSM-5 gewählt. Die im Folgenden genannten diagnostischen Kriterien sind der von Falkai und Wittchen erstellten deutschen Übersetzung des DSM-5 entnommen (33):

Um die Diagnosekriterien der Schizophrenie nach DSM-5 zu erfüllen, müssen die Symptome der Schizophrenie *seit mindestens 6 Monaten* bestehen. Davon muss mindestens einen Monat lang durchgehend *ein Leitsymptom der Schizophrenie* (Wahn, Halluzination, desorganisierte Sprechweise) bestanden haben. Zudem muss die Erkrankung seit Beginn der Symptome zu *erheblichen Beeinträchtigungen* in beruflichen wie sozialen Bereichen geführt haben. Neben dem *Ausschluss anderer psychischer Erkrankungen* wie einer schizoaffektiven, depressiven oder bipolaren Störung mit psychotischen Symptomen ist der *Ausschluss organischer* (z. B. durch einen Hirntumor bedingter), und/oder *medikamentös- oder Rauschmittel-induzierter Psychosen* notwendig. Sind diese Kriterien erfüllt, so kann die Diagnose der Schizophrenie nach DSM-5 gestellt werden (33).

Wie in der aktuellen Leitlinie geschildert (1), kann der weitere Verlauf einer Schizophrenie sehr unterschiedlich sein: Bei ca. *20 % der Betroffenen* bleibt es bei einer einmaligen akuten psychotischen Episode und die Symptome entwickeln sich innerhalb der darauffolgenden Monate komplett zurück. Bei ungefähr *70 % der Betroffenen* kommt es jedoch zu einem episodischen Verlauf mit mehreren Rezidiven im Laufe ihres Lebens. Dabei entwickelt sich bei einem Teil der Patienten die Symptomatik immer wieder komplett zurück (Vollremission), bei einem anderen Teil persistiert sie jedoch abgeschwächt über die akute Phase der Psychose hinaus (Teilremission). Häufig bleiben dabei Negativsymptome oder kognitive Defizite zurück. Bei *5-10 % der Menschen mit einer Schizophrenie* zeigt sich der Verlauf als chronisch-progredient mit kontinuierlicher Verschlechterung (1). Bei beiden zuletzt genannten Fällen können die Symptome durch medikamentöse oder psychotherapeutische Therapiemethoden gemildert werden, eine Vollremission kann hierdurch jedoch nicht

erzielt werden (23). Anders als die Positivsymptomatik, die in den meisten Fällen im Verlauf zumindest zu einem Teil rückläufig ist und ein gutes Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung mit Antipsychotika zeigt (34), sind die bisherigen Ergebnisse bezüglich einer medikamentösen Behandlung kognitiver Defizite eher ernüchternd. So konnten zwei randomisiert-kontrollierte klinische Studien bisher nur eine geringe bzw. moderate Verbesserung kognitiver Defizite von Menschen mit einer Schizophrenie durch eine medikamentöse Behandlung mit Antipsychotika nach 2 bzw. 12 Monaten nachweisen (35, 36). In Anbetracht des frühen Erkrankungsalters, der zum Teil lebenslangen Persistenz kognitiver Defizite und des hohen Leidensdrucks der Betroffenen erscheinen diese Ergebnisse als unzureichend. Doch was man genau unter kognitiven Defiziten versteht und was ihre Auswirkungen bei Menschen mit einer Schizophrenie sind, wird im Folgenden erläutert.

1.1.3 Schizophrenie und Kognition

Kognitive Defizite sind ein Kernsymptom der Schizophrenie (1, 11). Nuechterlein et al. untersuchten im Jahre 2004 die bei Menschen mit einer Schizophrenie aufgetretenen kognitiven Defizite und unterteilten sie in sieben verschiedene Domänen (37). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen kognitiven Bereiche und Beispiele für deren Aufgaben.

Beeinträchtigte kognitive Bereiche	Beispiele
1. Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit	Geschwindigkeit der Prozessierung von Informationen
2. Aufmerksamkeit/Konzentrationsfähigkeit	Aufmerksamkeitsverteilung, Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung
3. Arbeitsgedächtnis	Aufrechterhalten und Manipulieren von Informationen
4. Verbales Kurz- und Langzeitgedächtnis	Verbales und visuelles Lernen und Speichern sowie Abruf entsprechenden Inhalte aus dem Langzeitgedächtnis
5. Visuelles Kurz- und Langzeitgedächtnis	
6. Exekutive Funktionen	Zielgerichtetes Handeln, Lösen von Problemen, kognitive Flexibilität
7. Sozial-kognitive Fertigkeiten	Erkennen und Verarbeiten von Emotionen Anderer, Empathie

Tabelle 2: Bereiche neurokognitiver Defizite von Menschen mit einer Schizophrenie

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die sieben bei Menschen mit einer Schizophrenie möglicherweise beeinträchtigten kognitiven Teilbereiche und Beispiele für deren Aufgaben (zusammengefasst nach (23, 34, 37))

Wie an Tabelle 2 gut zu erkennen ist, können die kognitiven Defizite von Menschen mit einer Schizophrenie sehr mannigfaltig sein (38). Äußern sie sich bei einem Betroffenen beispielsweise als Störungen in dem Bereich Aufmerksamkeit/Konzentrationsfähigkeit, sodass dieser Schwierigkeiten hat, sich auf ein bestimmtes Thema zu konzentrieren und diese Konzentration auch aufrecht zu erhalten, so können die Defizite eines anderen Betroffenen vorwiegend im Bereich der exekutiven Funktionen liegen und so ein zielgerichtetes Handeln für den Betroffenen erschweren, bis unmöglich machen. Insgesamt haben die meisten schwerer oder häufiger erkrankten Menschen mit einer Schizophrenie in mehreren dieser Bereiche mittel- bis hochgradig ausgeprägte Schwierigkeiten (3, 38, 39). J. M. Gold kam zu dem Erkenntnis, dass die neurokognitiven Defizite von Menschen mit einer Schizophrenie in dieser Gruppe häufig vorkommen und unbeeinflusst von Krankheitsverlauf oder Manifestationsform der Erkrankung relativ konstant bestehen (40). Kognitive Defizite begleiten die Betroffenen im schlimmsten Fall ihr Leben lang (3). Therapeutisch sprechen sie jedoch wie oben bereits geschildert kaum auf antipsychotische Medikation an (3, 35, 36). So konnten in den Studien von Boter et al. und Keefe et al. nur moderate Verbesserungen der kognitiven Defizite bei chronisch erkrankten und ersterkrankten Menschen mit einer Schizophrenie festgestellt werden (35, 36). Aber auch neuere pharmakologische Entwicklungen, wie beispielsweise Dopamin-Agonisten, die gezielt auf die dysfunktionalen fronto-kortikalen Bereiche wirken sollen, sind bisher beim Menschen noch nicht hinreichend wirksam und erzielen ihre Wirkung bisher nur in tierexperimentellen Studien (41). Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeitsfähigkeit sowie Erkennen und Verarbeiten von Emotionen und Empathie sind jedoch für ihr berufliches, soziales und selbstbestimmtes Leben essenziell (6, 42-44). Kann man sich nicht konzentrieren, Informationen aufnehmen und verarbeiten oder Gefühle von Mitmenschen verstehen und entsprechend darauf reagieren, ist die Teilhabe am beruflichen, aber auch sozialen Leben nachvollziehbar erheblich erschwert. Durch das frühe Erkrankungsalter und die zum Teil lebenslange Persistenz kognitiver Defizite ist es dementsprechend nicht verwunderlich, dass die Schizophrenie weltweit zu den 10 Erkrankungen gehört, die die höchste Anzahl an Lebensjahren aufweisen, die durch die Erkrankung beeinträchtigt sind (9).

Besonders Defizite im Arbeitsgedächtnis haben für Menschen mit einer Schizophrenie Auswirkungen auf ihre berufliche Ausbildung und Teilhabe (4, 7, 13). Wie in Tabelle 2 bereits dargestellt, ist es die Aufgabe des Arbeitsgedächtnisses, Informationen aufrecht zu erhalten und gleichzeitig entsprechend etwaiger Anforderungen abzuändern. Komplexe Aufgaben wie logisches Denken, Kopfrechnen, aber auch das Verstehen von Sprache, bei denen Inhalte kurzfristig gespeichert und gleichzeitig verarbeitet werden müssen, können mithilfe des Arbeitsgedächtnisses gelöst werden (45). Bestehen jedoch Defizite im Arbeitsgedächtnis, wie dies bei Menschen mit einer Schizophrenie häufig der Fall ist, ist die Bewältigung komplexer Aufgaben deutlich erschwert oder im schlimmsten Fall gar nicht mehr möglich (34, 46). Aufgrund mangelnder Arbeitsfähigkeit und erschwelter interpersoneller Kommunikation kann es zu Arbeitslosigkeit und sozialer Isolation kommen, welche die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen (4, 5, 7, 8, 13, 34, 42, 43). Wie jedoch kognitive Defizite im Allgemeinen, ist auch ein defizitäres Arbeitsgedächtnis bisher nur wenig durch eine medikamentöse Therapie positiv zu beeinflussen (47, 48) (für eine genauere Erläuterung siehe Abschnitt 1.2.4). Aufgrund seiner Bedeutung für das soziale und berufliche Leben der Betroffenen und den bisher geringen Therapiemöglichkeiten untersuchte die vorliegende Doktorarbeit eine neue Therapiemöglichkeit zur möglichen positiven Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses bei Menschen mit einer Schizophrenie. Dabei handelt es sich um das nicht-invasive Neurostimulationsverfahren der transkraniellen Gleichstromstimulation. Im Folgenden werden zuerst die Funktionsweise und Bestandteile des Arbeitsgedächtnisses sowie die Auswirkungen eines defizitären Arbeitsgedächtnisses bei Menschen mit einer Schizophrenie beschrieben. Anschließend wird genauer auf die transkranielle Gleichstromstimulation, ihrer Funktionsweise und den aktuellen Forschungsstand zur Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses durch diese Stimulationsform eingegangen.

1.2 Definition des Arbeitsgedächtnisses

Das Arbeitsgedächtnis ist ein kognitives System, das es uns ermöglicht, Informationen kurzfristig zu speichern, zu verarbeiten und diese entsprechend etwaiger Aufgabenanforderungen zu verändern (45). Ein klassisches Beispiel für die Funktionsweise des Arbeitsgedächtnisses ist das Kopfrechnen: Soll man von der Zahl 100 sukzessive die Zahl 3 abziehen, so ermöglicht uns das Arbeitsgedächtnis, die

einzelnen Rechenschritte durchzuführen, d. h. die Subtraktion 100 minus 3 durchzuführen, das Zwischenergebnis (in diesem Beispiel die Zahl 97) zwischenzuspeichern und nun erneut dieses Ergebnis entsprechend der Aufgabenanforderung abzuändern, d. h. in diesem Beispiel die Zahl 3 von 97 zu subtrahieren und dieses Ergebnis (die Zahl 94) erneut zu speichern etc. Dabei ist das Arbeitsgedächtnis in seiner Kapazität beschränkt, d. h. es kann nur eine bestimmte Anzahl von Informationen gleichzeitig im Arbeitsgedächtnis gespeichert werden, sofern diese nicht weiter verarbeitet werden (49, 50). Im Beispiel des Kopfrechnens bedeutet dies, dass die gespeicherten Zwischenergebnisse nach einer bestimmten Zeit und nach Erreichen einer bestimmten Anzahl verworfen werden, um neuen Ergebnissen Platz zu machen. Das Arbeitsgedächtnis ermöglicht es uns also, komplexe Aufgaben wie Rechnen, Verstehen von Sprache oder das Verfassen eines Textes durchzuführen. So ist es nicht verwunderlich, dass es als ein Prädiktor für eine erfolgreiche berufliche Ausbildung und Teilhabe gilt, wo diese Fähigkeiten von großem Belang sind (51).

Es gibt verschiedene Modelle, die versuchen, die Funktionsweise und Bestandteile des Arbeitsgedächtnisses zu erklären (z. B. (49, 52)). Das älteste und beständigste Modell stellt das „Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses“ von Alan Baddeley dar (49). Auf dieses wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

1.2.1 *Das „Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses“*

Im Jahre 1974 führten Baddeley und Hitch das „Drei-Komponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses“ (53) ein, welches im Jahre 2000 um eine vierte Komponente von Baddeley ergänzt wurde (49). Seitdem wurde dieses Modell immer wieder an neue Erkenntnisse angepasst, in den Grundzügen jedoch über die Jahre bestätigt und beibehalten (49, 54, 55). Die Komponenten, die von Anfang an Bestand hatten, sind die „zentrale Exekutive“, die „phonologische Schleife“ und der „räumlich-visuelle Skizzenblock“ (53). Der „episodische Puffer“ wurde im Jahre 2000 dem Modell hinzugefügt (49).

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley und stellt dessen Funktionsweise anhand der o. g. Rechenaufgabe dar.

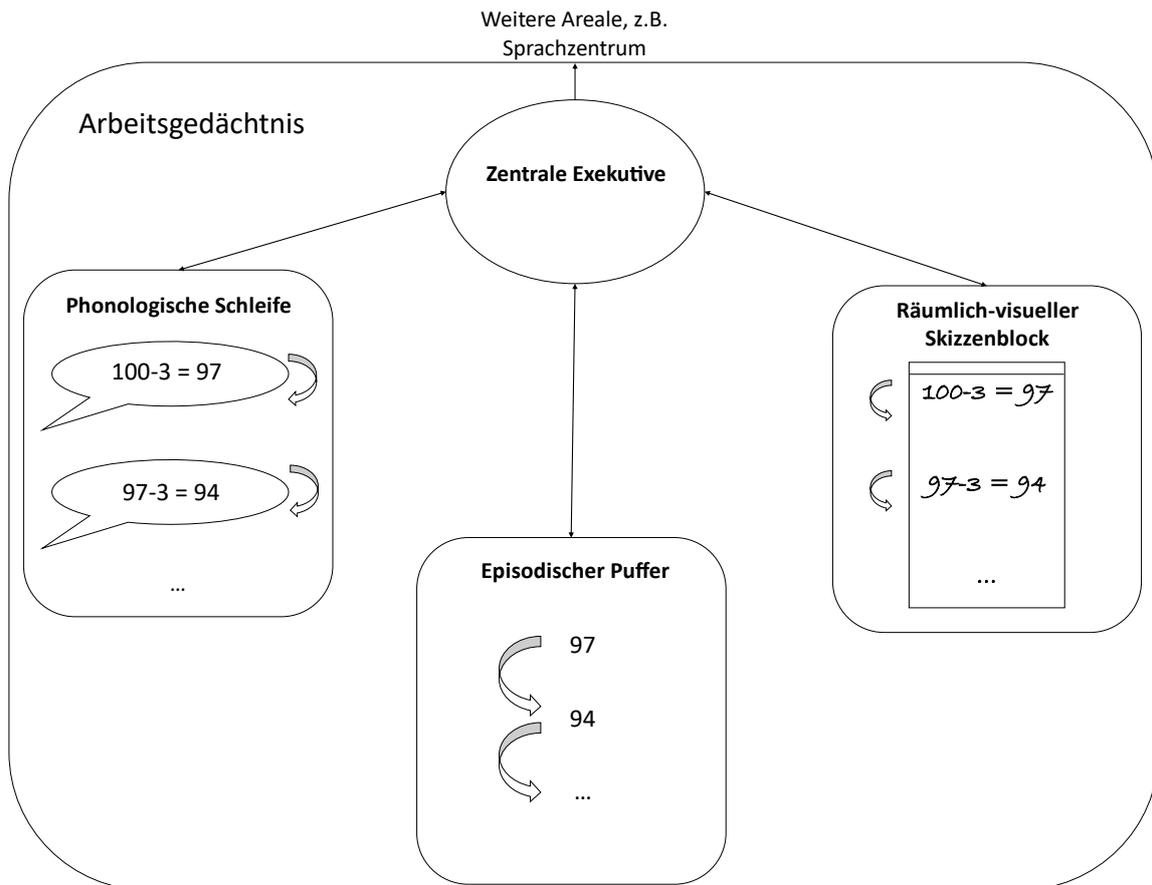


Abbildung 1: Das „Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses“ nach A. Baddeley

Abbildung 1 zeigt das „Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses“ nach A. Baddeley (49) mit seinen vier Komponenten: der zentralen Exekutive, der phonologischen Schleife, dem räumlich-visuellen Skizzenblock sowie dem episodischen Puffer. In dem dargestellten Beispiel lenkt die zentrale Exekutive als Kontrollorgan des Arbeitsgedächtnisses zuerst die Aufmerksamkeit auf die Durchführung der o.g. Rechenaufgabe (in diesem Beispiel „100-3“). Die Aufgabe kann entweder verbal-auditiv mithilfe der phonologischen Schleife oder visuell mithilfe des räumlich-visuellen Skizzenblockes bearbeitet werden. Durch inneres auditives oder visuelles Repetieren (veranschaulicht in der Abbildung durch Pfeile) werden die Informationen kurzfristig aufrechterhalten und bearbeitet. Auf Veranlassung der zentralen Exekutive werden die Zwischenergebnisse der beiden Komponenten (in diesem Beispiel die Zahl 97) im episodischen Puffer zwischengespeichert. Anschließend werden die Zwischenergebnisse erneut auf Befehl der zentralen Exekutive den prozessierenden Komponenten zugefügt, sodass die Ergebnisse weiter gemäß der Aufgabenstellung angepasst werden können (in diesem Beispiel wird nun anstatt „100-3“ „97-3“ etc. berechnet). Anschließend werden durch Verbindungen der zentralen Exekutive mit anderen Hirnarealen weiter benötigte Schritte, wie z.B. die Weiterleitung der Ergebnisse an das Sprachzentrum zum Aussprechen der Ergebnisse ermöglicht.

Die „zentrale Exekutive“ (53) ist das Kontrollorgan des Arbeitsgedächtnisses. Sie überwacht die Prozesse der anderen Komponenten, verteilt die Aufmerksamkeit und fügt die Informationen aus den verschiedenen Komponenten zu Ergebnissen zusammen. Die *zentrale Exekutive* lenkt dementsprechend in o. g. Beispiel die

Aufmerksamkeit zuerst auf die Durchführung der Rechenaufgabe entweder mithilfe der „*phonologischen Schleife*“ oder des „*räumlich-visuellen Skizzenblocks*“ (53).

In der *phonologischen Schleife* werden verbal-auditive, d. h. sprachbezogene Informationen gespeichert (in Abbildung 1 verdeutlicht durch Sprechblasen) und durch inneres Repetieren (in Abbildung 1 dargestellt durch Pfeile) aufrechterhalten. Spricht man sich die Aufgabenstellung der Rechenaufgabe selbst vor, so erhält sie Eingang in die phonologische Schleife. Indem man sich die einzelnen Rechenschritte (d. h. „100-3“, s. Abbildung 1) innerlich vorsagt und diese wiederholt, werden diese verbal-auditiven Informationen kurzfristig gespeichert und aufrechterhalten.

Stellt man sich die einzelnen Rechenschritte jedoch auf einer inneren Projektionsfläche, z. B. auf einem Block (s. Abbildung 1) visuell vor und bearbeitet die Aufgabe schriftlich auf dieser Fläche, so bedient man sich des *räumlich-visuellen Skizzenblockes*. Dieser ist dafür verantwortlich, räumliche und visuelle Inhalte wie Objektposition, -bewegung, Farbe und Form zu speichern, indem sie auf einer inneren Projektionsfläche dargestellt werden. Auch diese muss immer wieder vor Augen geführt werden, um die Informationen aufrechterhalten zu können und einen Informationsverlust dadurch zu vermeiden. So kann man diese Rechenaufgabe entweder verbal-auditiv oder räumlich-visuell bearbeiten.

Beiden Komponenten ist gemein, dass ihre Zwischenergebnisse auf Veranlassung der *zentralen Exekutive* im „*episodischen Puffer*“ (49) zwischengespeichert werden. Der *episodische Puffer* ist ein multimodaler Zwischenspeicher und wird von der *zentralen Exekutive* kontrolliert. Informationen aus den anderen beiden Komponenten und dem Langzeitgedächtnis werden hier in einen Kontext gebracht und vorübergehend abgespeichert. Anschließend werden diese zwischengespeicherten Ergebnisse erneut auf Befehl der *zentralen Exekutive* den prozessierenden Komponenten zugefügt, sodass die Ergebnisse weiter gemäß der Aufgabenstellung angepasst werden können, d. h. anstatt „100-3“ wird jetzt „97-3“ etc. berechnet. Durch Verbindungen der *zentralen Exekutive* mit anderen Hirnarealen werden weitere benötigte Schritte, wie z. B. die Weiterleitung der Ergebnisse an das Sprachzentrum zum Aussprechen der Ergebnisse ermöglicht.

Baddeley und Hitch zeigen mit dem „*Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses*“ die Funktionsweise und Bestandteile des Arbeitsgedächtnisses. Mithilfe des Arbeitsgedächtnisses sind die Menschen dazu

befähigt, Inhalte kurzfristig aufrechtzuerhalten und damit komplexe Aufgaben durchzuführen. Welche die neurobiologischen Korrelate des Arbeitsgedächtnisses sind, d. h. welche Hirnareale das Arbeitsgedächtnis repräsentieren, wird im folgenden Abschnitt dargestellt.

1.2.2 *Neurobiologische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses*

Um zu untersuchen, in welchen Hirnarealen die einzelnen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses repräsentiert werden, wurden neuroradiologische Untersuchungen wie die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) und die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) durchgeführt. Während dieser Untersuchungen bearbeiteten gesunde Probanden Aufgaben, bei denen es erforderlich war, sich bestimmte Informationen zu merken, diese über die Zeit aufrecht zu erhalten und entsprechend der Aufgabenstellung zu verändern. Dies waren somit Aufgaben, die die Leistung des Arbeitsgedächtnisses gezielt überprüfen sollten, sog. Arbeitsgedächtnistests.

In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass es bei der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben besonders zu einer Aktivierung frontaler und parietaler Kortexareale kommt (56-58). Weitere aktivierte Areale waren Bereiche des Prämotorkortex, des Kleinhirns und des Thalamus (59) sowie des zingulären Kortex (60). Diese Aktivierung unterschiedlicher kortikaler und subkortikaler Areale zeigte, dass das Arbeitsgedächtnis nicht in einem Bereich des Gehirns alleine repräsentiert wird, sondern dass es vielmehr ein Netzwerk aus verschiedenen Arealen darstellt (61). Ein Bereich, der besonders verlässlich bei Gesunden durch Arbeitsgedächtnistests aktiviert wird, ist der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) (62). Der DLPFC ist ein wesentlicher Bestandteil des Arbeitsgedächtnisses (63-65) und für die Durchführung von dessen Aufgaben essenziell (66). Dies wurde unter anderem im Jahre 2013 von Barbey et al. an Veteranen untersucht (64). Sie untersuchten 19 Veteranen mit Schäden im Bereich des DLPFC, 152 Veteranen mit Schäden in anderen Hirnarealen und 52 Veteranen ohne jegliche Beeinträchtigungen. Anhand einer großen neurokognitiven Testbatterie konnten sie zeigen, dass Patienten mit Schäden im Bereich des DLPFC besonders Schwierigkeiten dabei hatten, die Informationen immer wieder entsprechend der Aufgabenstellung zu verändern (64). Diese Fertigkeit ist, wie oben bereits geschildert, eine wichtige Funktion des Arbeitsgedächtnisses. Ebenso

scheint der DLPFC bei weiteren Funktionen des Arbeitsgedächtnisses wie z. B. beim Aufrechterhalten von Informationen (67) und Durchführen exekutiver Aufgaben (68) involviert zu sein. Je nach zu verarbeitendem Inhalt werden die präfrontalen Kortizes beider Hemisphären unterschiedlich aktiviert: Verbale Inhalte führen überwiegend zu einer Aktivierung des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, wohingegen nichtverbale Inhalte vor allem zu einer Aktivierung des rechten DLPFC führen (56, 59). Aufgrund seiner reliablen Aktivierung bei Arbeitsgedächtnistests und seiner Beteiligung bei den Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses ist der DLPFC in den Fokus zur Erforschung der neurophysiologischen Vorgänge des Arbeitsgedächtnisses gerückt (64, 69, 70). Dies kommt insbesondere daher, dass Kortexareale aufgrund ihrer oberflächlichen Lage für neurophysiologische Untersuchungen mittels EEG sowie neurophysiologische Aktivitätsänderungen mittels nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren im Gegensatz zu tiefer liegenden Gehirnstrukturen zugänglich sind. Betrachtet man die eingangs dargestellten Defizite des Arbeitsgedächtnisses bei Menschen mit einer Schizophrenie, so wurde hier in Form des DLPFC die Möglichkeit gesehen, die Aktivität dieses Bereichs des Kortex zu beeinflussen, um so möglicherweise positive Veränderungen im Arbeitsgedächtnis durch nicht-invasive Hirnstimulation zu bewirken. Um solche positiven Veränderungen jedoch auch feststellen zu können, bedarf es geeigneter Tests, die, wie oben bereits geschildert, die Leistung des Arbeitsgedächtnisses messen können, sog. Arbeitsgedächtnistests. Ein klassischer Arbeitsgedächtnistest, der sogenannte „*n-back-Test*“ (71), wurde in der vorliegenden Doktorarbeit verwendet und wird im Folgenden daher näher erläutert.

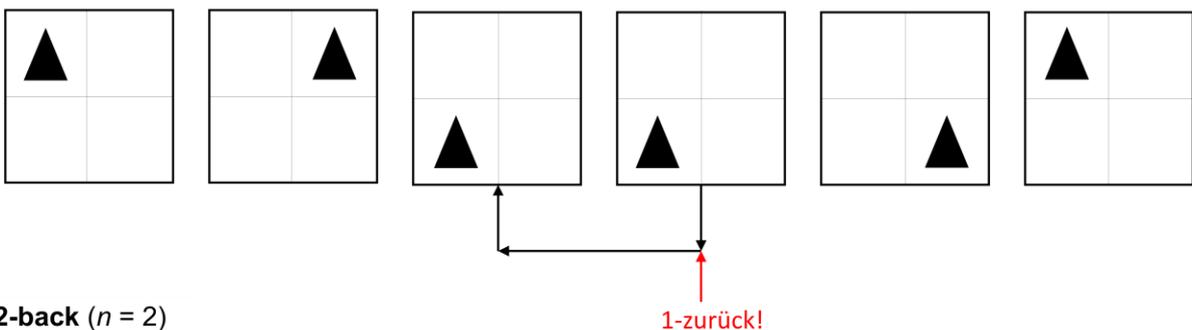
1.2.3 *Messung der Arbeitsgedächtnisleistung mittels n-back-Tests*

Der *n-back-Test* wurde erstmals von W. K. Kirchner beschrieben (71) und gilt mittlerweile als ein Standardinstrument zur Erfassung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses (62). Ursprünglich wurde dieser Test zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses mittels neuroradiologischer Studien bei gesunden Probanden verwendet (für einen Überblick siehe (59)). Denn die Stärken dieses Tests liegen zum einen in den reliablen Aktivierungsmustern in frontalen und parietalen Kortexarealen (59), welche wichtige Bestandteile in den Prozessen des Arbeitsgedächtnisses darstellen (57, 58), wie auch in der mit der Schwierigkeitsstufe zunehmenden

Aktivierung (67) und damit besseren Kontrastierung (72) von Funktionsstörungen innerhalb dieser Bereiche.

Beim *n-back*-Test werden den Teilnehmern eine Reihe von aufeinander folgenden Stimuli präsentiert. Die Teilnehmer müssen dann so schnell wie möglich auf diese Stimuli, z. B. mittels Knopfdrucks reagieren. Testaufgabe ist es dabei für jede Schwierigkeitsstufe, immer zu reagieren, sobald der angezeigte Stimulus einem vorausgegangenen Stimulus vor „*n*“ Stationen entspricht. Die präsentierten Stimuli können entweder verbaler (Wörter oder Buchstaben) oder nicht-verbaler Natur sein (Gesichter, Figuren, Positionen im Raum) und das „*n*“ der Stationen bzw. Test-Schwierigkeitsstufen variiert dabei üblicherweise zwischen 0, 1, 2 und 3 (für eine Übersicht siehe (59)). Abbildung 2 präsentiert einen räumlichen *n-back*-Test mit den Schwierigkeitsstufen $n = 1$ und $n = 2$.

1-back ($n = 1$)



2-back ($n = 2$)

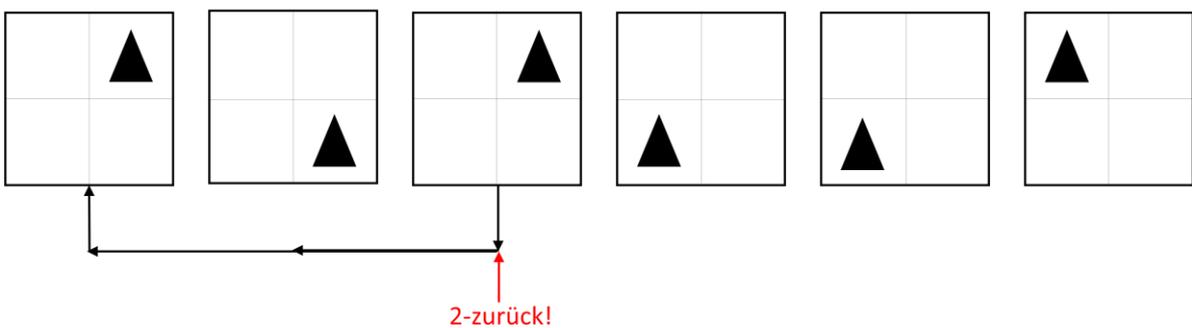


Abbildung 2: Beispiel eines räumlichen *n-back*-Tests

Abbildung 2 gibt ein Beispiel eines räumlichen *n-back*-Tests der Schwierigkeitsstufen $n = 1$ (oben) und $n = 2$ (unten) wieder. Im *1-back*-Test muss der Teilnehmer reagieren, sobald er das Dreieck an derselben Position erkennt wie eine Anordnung zuvor (in der Abbildung durch den roten Pfeil markiert). Im *2-back*-Test muss er reagieren, sobald das Dreieck an derselben Position ist wie zwei Symbole zuvor. Die roten Pfeile markieren jeweils Situationen, bei denen die Teilnehmer reagieren sollten, weil jeweils das Dreieck an der gleichen Stelle als visueller Stimulus gezeigt worden war wie 1-zurück (oberes Beispiel) oder 2-zurück (unteres Beispiel) zuvor.

Zu einer reliablen Aktivierung des DLPFC kommt es dabei erst ab einer *n-back*-Stufe mit $n \geq 2$ (62, 73). Dies kommt daher, dass ab dieser Stufe zur erfolgreichen Bearbeitung der Aufgabenstellung die Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses notwendig ist, wohingegen *n-back*-Tests mit $n = 1$ vor allem durch den Vergleich des präsentierten Stimulus mit dem zuvor gemerkten Stimulus, d. h. mit reiner Merkfähigkeit, welche im Hippocampus repräsentiert ist, gelöst werden können (50, 73). Während der Bearbeitung von *n-back*-Tests mit $n \geq 2$ muss man sich jedoch stets einen neuen Stimulus merken, diesen in Verbindung zu einer bereits zuvor gemerkten Stimulusfolge setzen, sie miteinander anhand der vorgegebenen *n-back*-Stufe vergleichen und entsprechend dieser reagieren (s. Abbildung 2, unteres Beispiel). Um den Test optimal zu bearbeiten, besteht die besondere Anforderung an das Arbeitsgedächtnis daher darin, weiter als das aktuelle „*n*“ zurückliegende Objektpositionen zu verwerfen und die gemerkte Positionenfolge mit jedem neuen Stimulus um eins nach hinten zu verschieben. Das Aktualisieren bestehender Inhalte, das Erstellen von Verknüpfungen zwischen diesen und Unterdrücken störender Signale stellen hierbei die relevanten mit dem Test untersuchten Aufgaben an das Arbeitsgedächtnis dar (50, 59).

Um nun zu überprüfen, ob der *n-back*-Test auch eine ausreichende Validität im klinischen Setting bei Menschen mit einer Schizophrenie hat, führten Haatveit et al. im Jahre 2010 eine Studie mit über 100 Menschen mit einer Schizophrenie und über 300 gesunden Probanden durch (72). Hier wurden zum einen die Ergebnisse des *2-back*-Tests mit jenen anderer bereits etablierter Arbeitsgedächtnistests wie dem *Digit Span Backward* oder dem *Letter-Number Sequencing Test* verglichen. Zudem prüften die Autoren den von ihnen dafür neu entwickelten Parameter „*d-prime*“, der die Performanz im *n-back*-Test quantifiziert (genauere Erklärung siehe Abschnitt 3.4.2), auf seine Validität als Maß für die Leistung des Arbeitsgedächtnisses hin. Die Ergebnisse zeigten, dass mit allen drei Tests Defizite im Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie reliabel nachgewiesen werden konnten (72). Der *d-prime*-Wert des *2-back*-Tests erwies sich zudem in dieser Studie als am wenigsten beeinflussbar von demografischen Daten wie Alter, Geschlecht und Ausbildung sowie als unabhängig vom IQ und wurde deshalb von Haatveit et al. als das zu bevorzugende Maß zur Erfassung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses bei Menschen mit einer Schizophrenie empfohlen (72). So wurden auch für diese Dissertation der *n-back*-Test

als Arbeitsgedächtnistest und der Parameter *d-prime* als dessen Performanz-Auswertung gewählt.

1.2.4 *Das Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie*

Menschen mit einer Schizophrenie weisen häufig Defizite des Arbeitsgedächtnisses auf (46, 74, 75). Dem „Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses“ nach Baddeley entsprechend (49) können hierbei sowohl die Domäne der *phonologischen Schleife*, als auch der *visuell-räumliche Skizzenblock* und die *zentrale Exekutive* beeinträchtigt sein (46, 74). Komplexe Aufgaben wie logisches Denken, Rechnen oder Verfassen eines Textes sind ihnen dadurch nur begrenzt möglich. So ist es nicht verwunderlich, dass Menschen mit einer Schizophrenie mit einer geringen Arbeitsgedächtnisleistung Schwierigkeiten haben, einen bezahlten Beruf zu finden, bei denen diese Aufgaben meist Voraussetzung für beruflichen Erfolg sind (7). Die Betroffenen verspüren beim Durchführen komplexer Aufgaben ein Gefühl der Desorganisation (76) und haben Probleme, verschiedene Informationen in einen Kontext zu bringen (77). Es behindert sie in ihrer Arbeitsfähigkeit und in der Fähigkeit, ein unabhängiges Leben zu führen (4, 5, 13).

Gründe für die Defizite des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie liegen unter anderem in einer Dysfunktion und Diskonnektion unterschiedlicher Hirnareale einschließlich des DLPFC (78, 79). Denn der DLPFC spielt auch bei dem Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie eine Schlüsselrolle (80). Sowohl Barch et al. als auch Conturo et al. konnten zeigen, dass der DLPFC bei Menschen mit einer Schizophrenie im Gegensatz zu gesunden Menschen beim Bearbeiten von Arbeitsgedächtnisaufgaben weniger stark aktiviert wird (81). Auch die Verbindungen des DLPFC zu anderen Arealen, wie z. B. dem zingulären Kortex, waren bei der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben vermindert (82). Diese Hypoaktivierung sowie interkortikale und kortiko-subkortikale Diskonnektivität führen zu einer dysfunktionalen Integration des DLPFC, die mit Defiziten im Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie einhergeht (78, 79). Je größer diese Funktionsstörung war, desto schlechter schnitten die Betroffenen in den jeweiligen Aufgaben ab (76). Aus diesen Gründen sind der DLPFC und seine Verbindungen von wesentlichem Interesse (69). Zumal bisher noch keine effektive medikamentöse Therapie für die Funktionsstörung des Arbeitsgedächtnisses

gefunden wurde (11, 47). Im Gegenteil, unter bestimmten antipsychotischen Medikamenten konnte sogar eine Aggravation von Arbeitsgedächtnisdefiziten beobachtet werden (83, 84).

Ein vielversprechender Ansatz in der Behandlung von Arbeitsgedächtnisdefiziten von Menschen mit einer Schizophrenie stellt das kognitive Training dar (11, 18, 85). Es wird angenommen, dass kognitives Training bei dieser Gruppe über neuroplastische, d. h. das Nervensystem modulierende Effekte zu einer Veränderung der Aktivität des präfrontalen Kortex führt und so eine Verbesserung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses bewirkt (86, 87). Die bisherigen Effekte des kognitiven Trainings auf das Arbeitsgedächtnis sind jedoch nur moderat (11) und der Aufwand für die Patienten sehr hoch. Nicht selten dauert ein Trainingszeitraum über mehrere Wochen bis Monate an (zur Übersicht siehe (86)). Aus diesem Grund wurde von Lett et al. empfohlen, kognitives Training mit anderen Verfahren, wie beispielsweise nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren zu kombinieren (11).

Unter nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren versteht man Verfahren, bei denen die Aktivität des Nervensystems gezielt moduliert werden soll (88). *Transkraniell*, d. h. durch die Schädeldecke hindurch, erfolgt die gezielte Beeinflussung der Aktivität von Neuronen (Nervenzellen), ohne dass eine Narkose oder chirurgische Eingriffe notwendig sind. Zwei Verfahren, die sich unter anderem in der Behandlung von kognitiven Defiziten bei Menschen mit einer Schizophrenie etabliert haben, sind die repetitive Magnetstimulation (rTMS) sowie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) (14, 89). Anders als bei der rTMS, bei der durch ein schnell wechselndes Magnetfeld über das Prinzip der elektromagnetischen Induktion die Nervenzellen direkt aktiviert werden, wird bei der tDCS über die Applikation eines transkraniellen Gleichstroms die Aktivität der Neurone nur moduliert (genauere Erläuterung siehe Abschnitt 1.3.1.). Die tDCS hat jedoch gegenüber der rTMS den Vorteil, dass sie weniger unerwünschte Nebenwirkungen (wie beispielsweise Kopfschmerzen, Synkopen, epileptische Anfälle, juckende oder brennende Dysästhesien) bei den Testpersonen auslöst und aus diesem Grund durch die Möglichkeit einer besseren Verblindung besser mit einer Placebo-Stimulation kombiniert werden kann (90). Zudem ist ihr Versuchsaufbau weniger komplex, ihre Handhabung leichter und die Durchführung aus Materialgründen kostengünstiger als bei einer rTMS (91). Aus

diesen Gründen wird die tDCS für den Einsatz in klinischen Studien von einigen Autoren der rTMS gegenüber als überlegen diskutiert (91). Durch eine Kombination aus tDCS und Arbeitsgedächtnistraining erhofft man sich die Effektivität des oben genannten Arbeitsgedächtnistrainings zu steigern und die bei Menschen mit einer Schizophrenie gestörten Verbindungen zwischen einzelnen funktionellen Hirnarealen wiederherstellen zu können (11). So erhofft man sich, eine geeignete Therapiemöglichkeit für Arbeitsgedächtnisdefizite von Menschen mit einer Schizophrenie zu finden. Auch in dieser Dissertation wurde die Wirkung der transkraniellen Gleichstromstimulation auf das Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie untersucht. Zur kontextualen Einbettung dieser Arbeit erscheint daher eine Betrachtung des theoretischen Hintergrundes der tDCS sowie des aktuellen Forschungsstandes zu dieser Thematik als notwendig und wird im Folgenden dargestellt.

1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) wird konstanter Strom einer geringen Stromstärke (≤ 2 mA) über zwei oberflächlich angebrachte Elektroden appliziert. Dabei handelt es sich um ein nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren. Dies bedeutet, dass die Elektroden auf der Haut platziert werden, keine weiteren Eingriffe zur Platzierung der Elektroden von Nöten sind und dass der Strom über die Haut und die Schädelkalotte in den entsprechenden Kortexbereich eindringt. Experimentelle Tierversuche zeigten, dass ca. 50 % des applizierten Stroms das Schädeldach durchdringt und in den Kortex gelangt (92). Da sich die tDCS als leicht anwendbares, kostengünstiges und schmerzloses Verfahren etabliert hat (91, 93), ist das klinische Interesse in den letzten Jahrzehnten stark gestiegen. Die tDCS gilt als ein sicheres Verfahren ohne bisher aufgetretene schwerwiegende Nebenwirkungen oder irreversible Schäden (94, 95). Nebenwirkungen, die häufig während der tDCS auftreten können, sind ein Kribbeln im Bereich der Elektrode (70,6 %), eine mäßiggradige Erschöpfung (35,3 %) oder ein leichtes Jucken (30,4 %) (96). Häufige Nebenwirkungen, die nach der Stimulation auftreten, sind transiente Kopfschmerzen (11,8 %), Übelkeit (2,9 %) und Schlaflosigkeit (0,98 %) (96). Insgesamt wird aber die tDCS aufgrund der nur

vorübergehenden, seltenen und eher geringfügigen Nebenwirkungen von Anwendern und Patienten als unkomplizierte und nebenwirkungsarme Methode bewertet (94-97).

1.3.1 *Theoretischer Hintergrund*

Um die Wirkungsweise der tDCS nachvollziehen zu können, ist eine vorherige Betrachtung der zugrunde liegenden Physiologie notwendig. Nachfolgende Erklärungen sind dem Physiologie-Lehrbuch von Klinke, Pape, Kurtz und Silbernagel (98) sinngemäß entnommen.

Jede Zelle im Körper ist elektrisch geladen. Diese Polarität kommt dadurch zustande, dass die Plasmamembran der Zellen für verschiedene Ionen, d. h. für verschiedene elektrisch geladene Teilchen wie z. B. Kalium- oder Natrium-Ionen, nur selektiv durchlässig ist. Durch unterschiedliche Ionenkonzentrationen intra- und extrazellulär entsteht ein Ladungsunterschied auf beiden Seiten der Membran, welcher zum Aufbau einer Spannung entlang der Plasmamembran führt, dem *Membranpotenzial*. Auch in Ruhe, d. h. im unerregten Zustand, ist eine erregbare Zelle (wie z. B. Nerven- oder Muskelzellen) polarisiert und besitzt eine bestimmte Spannung, das *Ruhemembranpotenzial*. Das Ruhemembranpotenzial beträgt in der Regel -70 mV. Auslenkungen des Ruhemembranpotenzials haben Auswirkungen auf die Erregbarkeit einer Zelle. Kommt es durch ein weitergeleitetes Signal zu einer Verschiebung des Membranpotenzials Richtung positiverer Werte, wird dies *Depolarisation* genannt. Überschreitet die Depolarisation einen bestimmten Spannungswert (ca. -50 mV), das sogenannte *Schwellenpotenzial*, wird ein *Aktionspotenzial* ausgelöst. Das Aktionspotenzial ist eine kurze, immer gleich verlaufende Änderung des Membranpotenzials und ist für erregbare Zellen essenziell zur interzellulären Kommunikation und Signalweiterleitung. Es folgt dem „Alles-oder-nichts“-Prinzip, d. h. es wird immer nur dann ein Aktionspotenzial ausgelöst, sobald die Depolarisation das Schwellenpotenzial erreicht. Unterschwellige Depolarisationen lösen kein Aktionspotenzial aus. Wird das Schwellenpotenzial erreicht, werden alle spannungsabhängigen Natrium-Kanäle dieser Zelle aktiviert. Spannungsabhängig bedeutet, dass sich diese Natrium-Kanäle erst ab einem bestimmten Spannungswert öffnen und somit durchlässig für die positiv geladenen Natrium-Ionen werden. Dadurch strömen nun vermehrt Natrium-Ionen in die Zelle ein und führen zu einer weiteren Steigerung der Depolarisation. Ein Überschuss des Membranpotenzials mit Werten

von +30 mV wird erreicht. Nach 1-2 ms kommt es zu einer spontanen Inaktivierung der Natrium-Kanäle. Verzögert werden durch die Depolarisation auch spannungsabhängige Kalium-Kanäle aktiviert. Durch diese strömen Kalium-Ionen aus der Zelle. Die Inaktivierung der Natrium-Kanäle und das Öffnen der Kalium-Kanäle in der späten Phase des Aktionspotenzials führen zu einer erneuten Negativierung des Membranpotenzials, der *Repolarisation*. Unterschreiten die Werte des Membranpotenzials jene des Ruhemembranpotenzials, wird dies als *Hyperpolarisation* bezeichnet. Durch Schluss der aktivierten Kalium-Kanäle wird erneut das Ruhemembranpotenzial erreicht und die Zelle kann erneut erregt werden. Insgesamt dauert ein Aktionspotenzial von Nerven- oder Muskelzellen ca. 1-2 ms (98).

Im Gegensatz zu anderen Hirnstimulationsverfahren, wie z. B. der rTMS, führt die tDCS jedoch nicht zum Auslösen eines Aktionspotenzials, sondern führt über ihr elektrisches Feld nur zu einer Änderung des Ruhemembranpotenzials (90, 99). Denn bei der Depolarisation, welche durch die tDCS hervorgerufen wird, handelt es sich um eine *unterschwellige* Depolarisation (99), d. h. das Schwellenpotenzial wird nicht erreicht oder überschritten. Somit wird nach dem „Alles-oder-Nichts“-Prinzip *kein* Aktionspotenzial ausgelöst, sondern es findet nur eine Verschiebung der Erregbarkeit der Zelle statt und damit eine Veränderung dazu, wie leicht ein Aktionspotenzial auszulösen ist. Aus diesem Grund wird die tDCS auch als *neuromodulatorisches* Stimulationsverfahren bezeichnet (90).

Zur Durchführung einer tDCS werden zwei Elektroden, Kathode (Minuspol) und Anode (Pluspol), oberflächlich angebracht. Durch den Fluss des Stroms von der Kathode zu der Anode entsteht unterhalb der Elektroden ein elektrisches Feld. Durch dieses elektrische Feld kommt es bei der tDCS zu einer Änderung des Membranpotenzials (99). Je nach *Polarität* der Montage der tDCS-Elektroden (und damit einer Richtungsvorgabe, wie der Stromfluss auf kortikale Strukturen einwirken kann; siehe auch Abbildung 5 , Seite 47) kann man zwei Stimulationsarten unterscheiden: Die *anodale* und die *kathodale* Gleichstromstimulation. Bei der *anodalen* tDCS wird die Anode als Stimulationselektrode auf dem Kopf über demjenigen Areal platziert, unter dem der zu stimulierende Kortextbereich liegt. Die Kathode stellt hierbei die Referenzelektrode dar. Bei der *kathodalen* Stimulation ist die Elektrodenplatzierung genau anders herum, sodass der Stromfluss umgekehrt erfolgt. Abbildung 3 zeigte

eine schematische Darstellung einer anodalen tDCS, wie sie auch in dieser Arbeit verwendet wurde und im Abschnitt 3.3 noch detaillierter erläutert wird.

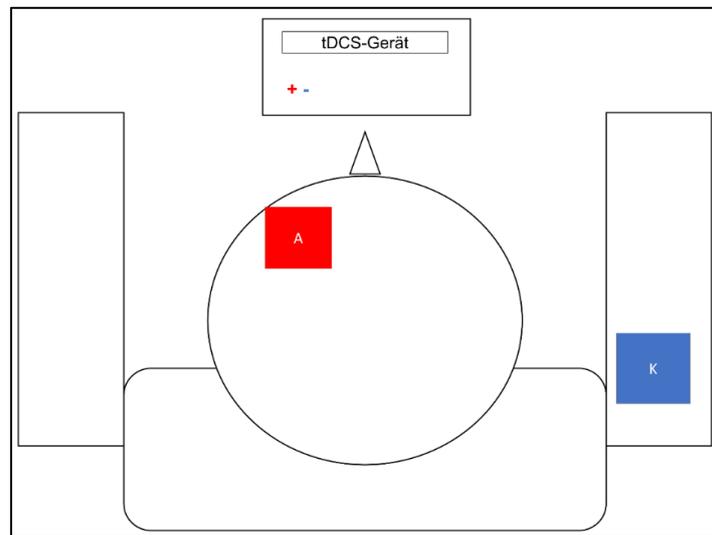


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Aufbaus einer anodalen tDCS

Abbildung 3 gibt einen Überblick über eine mögliche Montage der tDCS-Elektroden. Gezeigt ist hier der Blick von oben auf einen sitzenden Probanden und schematisch die in dieser Arbeit verwendete anodale tDCS. Die Anode (A= Anode, Pluspol; rot eingefärbt) wurde dabei über dem vermuteten Areal des zu stimulierenden Kortexbereichs (hier der linke DLPFC) platziert, die Kathode (K=Kathode, Minuspol; blau eingefärbt) über dem rechten Deltoideus. Damit zeigt die Abbildung zugleich eine extrazephalere Montage der Kathode. Andere Montage-Modalitäten (bspw. Kathode supraorbital auf der Stirn) sind darüber hinaus möglich.

Wie bereits vor über 50 Jahren anhand tierexperimenteller Versuche gezeigt werden konnte, führt eine anodale Gleichstromstimulation zu einer Depolarisation und somit zu einer Erhöhung der neuronalen Erregbarkeit und Aktivität, während hingegen die kathodale Stimulation zu einer Hyperpolarisation und somit zu einer verminderten Erregbarkeit und Aktivität der Neurone führt (99, 100). Das Ruhemembranpotenzial erregbarer Zellen wird durch die anodale tDCS in Richtung positiverer Werte ausgelenkt und so näher an das Schwellenpotenzial gebracht. Ein antreffendes Signal muss nun eine geringere Potenzialdifferenz zwischen Ruhemembran- und Schwellenpotenzial überwinden, um ein Aktionspotenzial auszulösen. Die Zelle ist nun leichter erregbar. Bei der kathodalen Stimulation verhält es sich gegenteilig. Hier kommt es zu einer vermehrten Negativierung des Ruhemembranpotenzials, sodass die Potenzialdifferenz zwischen Ruhemembran- und Schwellenpotenzial größer wird. Die Zelle ist nun schwerer erregbar.

Wie die unterschiedlichen Neurone auf die tDCS reagieren, hängt zum einen von der Neuronenart, aber auch von ihrer Lage innerhalb des Kortex ab (90). So konnten

tierexperimentelle Studien zeigen, dass Neurone der Pyramidenbahn erst durch höhere Stromstärken erregbar sind als andersartige Neurone und dass tief im Kortex liegende Nervenzellen gegensätzlich auf elektrische Stimulation reagieren wie oberflächlich gelegene (99, 100). Aus diesem Grund wird der *Stromdichte* eine besondere Rolle zugeschrieben (90). Die Stromdichte ist der Quotient aus Stromstärke durch Elektrodenfläche und bestimmt die Ausbreitungstiefe des elektrischen Feldes unter den Elektroden (90). Je größer die Stromdichte, desto tiefer breitet sich das elektrische Feld aus und beeinflusst auch gegensätzlich wirkende, tiefer liegende Neurone (90). Demzufolge können höhere Stromstärken unterschiedliche Wirkungen hervorrufen als geringere Stromstärken, indem das elektrische Feld tiefer in den Kortex eindringt und dort tiefer gelegene Neurone aktiviert, die andersartig auf die tDCS reagieren als oberflächlich gelegene Neurone, die durch geringere Stromstärken aktiviert werden. Diese Ergebnisse der tierexperimentellen Studien können jedoch nicht vollkommen auf die Wirkung der tDCS übertragen werden, denn in diesen Studien wurde der Strom direkt an dem Kortex (epidural oder intracortical) appliziert (99-101). Wie oben bereits erwähnt, wird der Strom bei der tDCS oberflächlich angewendet und nur ein Teil des applizierten Stroms erreicht den menschlichen Kortex (102).

Aus diesem Grund führte die Arbeitsgruppe um M. Nitsche erste Grundlagenarbeiten zur Wirkung der tDCS an gesunden Probanden durch (93, 103, 104). Sie untersuchten die Wirkung der tDCS am Modellsystem des primären Motorkortex und leiteten dort erzeugte motorisch-evozierte Potenziale (MEP), d. h. Aktionspotenziale des motorischen Systems, mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) und peripherer Oberflächen-Elektromyographie (EMG) an Handmuskeln ab. Bei diesem Vorgehen wird somit möglich, Änderungen der Erregbarkeit des motorischen Systems, die durch Neuromodulation hervorgerufen wurden, zu quantifizieren, da dann die evozierten Potenziale (MEP) entweder systematisch ab- oder zunehmen. Dies je nachdem, welcher Effekt durch die tDCS hervorgerufen wurde. Dieses Messverfahren durch Kombination einer Neuromodulation durch tDCS mit Ableitungen durch TMS oder EMG eignet sich besonders dazu, die Effekte der tDCS auf Neurone des Motorkortex zu untersuchen. So können Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit nicht-invasiv und schmerzlos am Menschen sichtbar gemacht werden (93), wenngleich anzuführen

ist, dass dies nur für das Areal des primären Motorcortex gilt und andere Areale einem solchen direkten Messvorgehen bislang nicht zugänglich sind.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten zur Quantifizierung von Effekten der tDCS zeigten, dass auch transkranial applizierter Strom beim Menschen zu Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit führt (93). Die anodale tDCS resultierte hier in einer Steigerung der motor-kortikalen Erregbarkeit, ausgedrückt durch eine Steigerung der MEP-Amplituden von bis zu 40 %, wohingegen eine kathodale Stimulation zu einer Reduzierung der MEP-Amplituden und motor-kortikalen Erregbarkeit führte (93). Bei einer Stimulationsdauer von mindestens drei Minuten (mit einer Stromstärke von 1 mA) oder einer Stromstärke von mindestens 0,6 mA (über fünf Minuten) wurde beobachtet, dass die Effekte der tDCS auch noch über einen Zeitraum von fünf bis zehn Minuten nach der Stimulation anhielten (93). Diese langanhaltenden Effekte zeigten sich somit abhängig von der Stromstärke als auch von der *Stimulationsdauer*. Im Rahmen weiterer Arbeiten, welche unterschiedliche Stimulationszeiten verglichen, konnte gezeigt werden, dass eine anodale tDCS mit 1 mA über 13 Minuten zu einer nachhaltigen Steigerung der neuronalen Erregbarkeit führt, die bis zu 90 Minuten anhält (104, 105). Eine kathodale tDCS mit 1 mA über neun Minuten führte demgegenüber zu einer nachhaltigen Verminderung der neuronalen Erregbarkeit von bis zu einer Stunde (103, 105). Als wichtige Einflussfaktoren auf die Effekte der tDCS wurden daher Stromdichte, Stimulationsdauer sowie Polarität zusammengefasst (90, 105).

Während die kurzfristigen Effekte der tDCS durch die obengenannte Modulation des Ruhemembranpotenzials zu erklären sind (90, 93, 106, 107), erscheint die Herleitung der nachhaltigen tDCS-Effekte komplexer. Zum einen scheinen auch die langfristigen Effekte der anodalen tDCS abhängig vom Ruhemembranpotenzial zu sein (108). So konnten pharmakologische Studien an gesunden Probanden zeigen, dass die Entstehung der Nacheffekte der anodalen tDCS durch die Gabe eines Natrium-Kanal-Blockers (Carbamazepin) gehemmt werden konnte (106, 108). Da Natrium, wie oben bereits geschildert, eine wichtige Rolle bei der Depolarisation des Membranpotenzials hat, wurde von einigen Autoren vermutet, dass die *Modulation des Ruhemembranpotenzials* auch eine wichtige Rolle bei der Entstehung der anodalen Nacheffekte aufweist (105, 108).

Zum anderen wird angenommen, dass die Nacheffekte der tDCS aufgrund einer Induktion von *Neuroplastizität* entstehen (88). Unter Neuroplastizität versteht man die Fähigkeit von Hirngewebe, Nervenzellen (Neuronen) und ihren Verbindungsstücken (Synapsen), sich nutzungsabhängig in ihrer Funktion oder ihrem Aufbau zu verändern, um Prozesse zu optimieren (109). Durch physiologische oder morphologische Veränderungen an den Synapsen entstehen dynamische Vernetzungen von Nervenzellen. Diese können neu entstehen, weiter gefestigt oder gelöst werden. Dies wird als *synaptische Plastizität* bezeichnet (109). Verstärkungen der Signalübertragungen an den Synapsen werden als *Potenzierung* bezeichnet, Signalabschwächungen als *Depression*. Kommt es hierbei zu langanhaltenden und stabilen Veränderungen, so wird dies je nach Wirkung als Langzeitpotenzierung (LTP, engl. *long-term potentiation*) (110) oder Langzeitdepression (LTD, engl. *long-term depression*) (111) bezeichnet. Beide Vorgänge stellen eine Grundlage für die angenommenen Zusammenhänge zwischen Langzeiteffekten der tDCS und synaptischer Plastizität dar. Untersuchungen am Motorkortex von Mäusen und im Verlauf auch am Motorkortex von Menschen konnten zeigen, dass die tDCS polaritätsspezifisch (anodal/kathodal) zu einer LTP/LTD-ähnlichen Wirkung an Synapsen führt und die tDCS folglich andauernde, mutmaßlich synaptische Plastizitätsprozesse zu induzieren scheint (88, 112). Zusammenfassend wird vermutet, dass durch die anodale tDCS über eine LTP-artige, d. h. langfristig die Signalübertragung an den Synapsen steigernde Wirkung die Erregbarkeit von Hirnarealen (wie am Modellsystem des Motorkortex gezeigt) anhaltend erhöht werden kann (88, 107).

Dabei ist anzumerken, dass diese physiologischen Grundlagen am primären Motorkortex getestet wurden und es bisher noch nicht nachgewiesen ist, ob man diese Ergebnisse auf andere Kortextbereiche übertragen kann (113). Die positiven und langanhaltenden Effekte auf den primären Motorkortex weckten jedoch das Interesse an dieser Stimulationsform und es stellte sich die Frage, ob nicht auch LTP-artige Effekte in anderen Kortextarealen durch tDCS hervorgerufen werden können. Aus diesem Grund wird die tDCS nun systematisch in verschiedenen Anwendungsgebieten der Psychiatrie untersucht und zeigte bei einigen Erkrankungen wie beispielsweise Depression oder Suchterkrankungen bereits sehr gute Effekte (97). Die bisherigen Ergebnisse der Arbeiten zur Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses durch tDCS werden im Folgenden dargestellt.

1.3.2 *tDCS zur Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses - Forschungsstand zu Beginn dieser Dissertation*

Der überwiegende Anteil der bisherigen Übersichtsarbeiten zur experimentellen Anwendung der tDCS kam zu dem Ergebnis, dass die anodale tDCS auch auf das Arbeitsgedächtnis gesunder wie neuropsychiatrischer Patienten einen positiven Einfluss haben kann (114, 115). Fregni et al. konnten anhand 15 gesunder Teilnehmer zeigen, dass die anodale tDCS des linken DLPFC mit einer Stromstärke von 1 mA im Vergleich zu einer Schein-Stimulation (engl. Begriff: *Sham-Stimulation*²) zu einer deutlichen Verbesserung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses führte (116). Dies war an signifikant besseren Ergebnissen der Teilnehmer während eines *3-back*-Tests unter der anodalen tDCS im Vergleich zu jenen unter der Sham-Stimulation erkennbar (116). Auch bei Zaehle et al. resultierte die anodale tDCS des linken DLPFC im Vergleich zur Sham-Stimulation bei 16 gesunden Teilnehmern in einer signifikanten Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung (117). Diese positive Wirkung der anodalen tDCS des linken DLPFC auf die Leistung des Arbeitsgedächtnisses *gesunder* Teilnehmer konnte durch weitere Sham-kontrollierte Studien bestätigt werden (118, 119), jedoch immer an kleinen Fallzahlen von ≤ 16 gesunden Probanden.

Bei neurologischen und psychiatrischen Patienten kann die anodale tDCS ebenfalls die Arbeitsgedächtnisleistung steigern (97, 120, 121). Eine 20-minütige anodale tDCS über dem linken DLPFC mit 2 mA führte bei Menschen, die an einem idiopathischen Parkinson erkrankt waren, zu signifikant besseren Ergebnissen während eines Arbeitsgedächtnistests (*3-back*) im Vergleich zu einer Sham-Stimulation (120). 28 Menschen mit einer Major Depression antworteten während einer anodalen tDCS mit 2 mA im Vergleich zu einer Sham-Stimulation häufiger richtig während des *2-back*-Tests und konnten präziser zwischen richtigen und falschen Stimuli unterscheiden (121).

Auch in der Behandlung von Arbeitsgedächtnisdefiziten von Menschen mit einer Schizophrenie zeigte sich die anodale tDCS als vielversprechende Therapiemöglichkeit (19, 122). Erste Arbeiten zu diesem Thema zeigten, dass auch in

² Der englische Begriff *Sham-Stimulation* soll im Weiteren in dieser Arbeit verwendet werden und bezeichnet dabei jeweils eine Schein-Stimulation

dieser Gruppe eine anodale Stimulation des linken DLPFC zu einer Verbesserung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses führt (123, 124). Als eine der ersten Arbeiten auf diesem Gebiet stimulierten Hoy et al. im Jahre 2014 den linken DLPFC mit anodaler tDCS und überprüften anschließend anhand eines verbalen *n-back*-Tests mit einer Schwierigkeitsstufe von $n = 2$ die Wirkung der Stimulation auf die Leistung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie ($N = 18$) nach 0, 20 und 40 Minuten. Das Besondere an dieser Arbeit war, dass Hoy et al. unterschiedliche Stromstärken (1 mA und 2 mA) verwendeten und diese mit einer Sham-Stimulation verglichen. Hierbei konnten sie vor allem nach einer anodalen tDCS mit 2 mA eine signifikante Verbesserung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses über die Zeit beobachten, welche nach einer Stimulation mit 1 mA oder der Sham-Stimulation nicht festgestellt werden konnte (123). Smith et al. untersuchten im Jahre 2015 ebenfalls die Wirkung der anodalen tDCS mit 2 mA auf das Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie ($N = 37$). Im Gegensatz zu Hoy et al. teilten sie die Teilnehmer in zwei Gruppen, von denen eine Gruppe die echte Stimulation mit 2 mA bekam, die andere eine Sham-Stimulation. Zudem führten sie die tDCS jeweils einmal an fünf aufeinander folgenden Tagen über dem linken DLPFC durch. Das Outcome wurde mit einer kognitiven Testbatterie geprüft, die unter anderem die Arbeitsgedächtnisleistung gezielt untersuchte und jeweils vor und nach den fünf Stimulationen durchgeführt wurde. Anschließend wurde untersucht, ob sich die Gruppe mit der anodalen tDCS mit 2 mA oder die Gruppe mit der Sham-Stimulation signifikant im Vergleich zu ihren Ausgangsmessungen verbessert hat. Die Ergebnisse von Smith et al. ergaben, dass sich die Gruppe mit den fünfmaligen anodalen tDCS im Gegensatz zu der Sham-Gruppe signifikant in ihrer Arbeitsgedächtnisleistung verbessert hatte. Besonders in der Domäne des Arbeitsgedächtnisses zeigten sich in der Gruppe, die anodale tDCS erhalten hatte, signifikante Verbesserungen mit hoher Effektstärke (124).

Ein vermuteter Wirkmechanismus hinter den positiven Effekten auf die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie ist, dass die tDCS über die Induktion neuroplastischer Effekte zu einer Modulation der gestörten Verbindungen des DLPFC zu seinen benachbarten Arealen führt (11). Keeser et al. konnten hierfür erste Hinweise finden: Nach einer anodalen tDCS mit 2 mA über 20 Minuten konnten sie bei 13 gesunden Probanden mittels fMRT eine signifikant veränderte Konnektivität innerhalb des fronto-parietalen Netzwerkes feststellen (125).

Dies legt die Möglichkeit nahe, dass die anodale tDCS zu einer Modulation der Konnektivität innerhalb des neuronalen Netzwerkes des Arbeitsgedächtnisses führen kann. Es sind jedoch weitere neuroradiologische Studien notwendig, die diese möglichen Effekte auch bei Menschen mit einer Schizophrenie und Betroffenen mit anderen psychischen Störungen untersuchen.

Eine weitere Einschränkung im Überblick der bisherigen Anwendung von tDCS für die Modulation der Arbeitsgedächtnisleistung bei Menschen mit einer Schizophrenie liegt darin, dass die bisher verwendeten tDCS-Protokolle hinsichtlich Stimulationsfrequenz, -intensität und -dauer sehr heterogen waren. So führten Hoy et al. eine *einmalige* anodale tDCS des linken DLPFC mit 2 mA an Menschen mit einer Schizophrenie durch (123), während Smith et al. *fünf Mal* den linken DLPFC mit 2 mA stimulierten (124). Beide Protokolle führten zu einer signifikanten Arbeitsgedächtnissteigerung von Menschen mit einer Schizophrenie (123, 124). Es konnte bisher jedoch noch nicht nachgewiesen werden, ob eine einmalige oder mehrmalige tDCS in stärkeren Effekten bei dieser Patientengruppe resultiert (19). Auch die Stimulationsparameter variieren unter den Studien. Sei es im Bereich der verwendeten Elektrodenflächen, die von 5,08 cm² (124) bis 35 cm² (123) reichten und somit unterschiedliche Stromdichten erzeugten, oder sei es im Bereich der Stimulationsdauern, die zwischen 10 und 30 Minuten (116, 126) variierten. Eine weitere noch ungeklärte Frage ist die der effektivsten Stromstärke (1 mA oder 2 mA) zur Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie (19). Die erste Studie, die diese Fragestellung bei Menschen mit einer Schizophrenie untersuchte, konnte eine Steigerung der Arbeitsgedächtnisleistung über die Zeit nur nach einer anodalen Stimulation mit 2 mA zeigen, nicht jedoch nach einer anodalen Stimulation mit 1 mA oder der Sham-Stimulation (123). Dies entspräche der von Hill et al. publizierten Vermutung, dass bei psychiatrischen Patienten aufgrund ihrer veränderten Neuroplastizität möglicherweise höhere Stromstärken als bei Gesunden benötigt werden, um positive Effekte auf das Arbeitsgedächtnis zu bewirken (115). Ebenso wurde bisher nicht systematisch untersucht, ob Menschen mit einer Schizophrenie eher von einer tDCS profitieren, die *während* (sog. *online*-Stimulation) oder *vor* der Arbeitsgedächtnisaufgabe durchgeführt wird (sog. *offline*-Stimulation) (19). Dedoncker et al. und Hill et al. kamen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass psychiatrische Patienten vor allem von einer *online*-Stimulation profitierten und darunter signifikant

bessere Ergebnisse in Arbeitsgedächtnistests erzielten als unter einer *offline*-Stimulation (114, 115). Dedoncker et al. stellten die Vermutung auf, dass die *online*-tDCS durch die gleichzeitige Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses durch den simultan zur tDCS durchgeführten Arbeitsgedächtnistest aufgrund des synergistischen Effekts zu stärkeren Verbesserungen der Arbeitsgedächtnisleistung führen könnte als die *offline*-tDCS, die vor dem Arbeitsgedächtnistest durchgeführt wird (114). Für Menschen mit einer Schizophrenie wurden bisher nur die Effekte der *offline*-Stimulation untersucht, die einem Arbeitsgedächtnistest vorgeschaltet ist (123, 124). Somit ergibt sich aus der aufgezeigten Studienlage, dass systematische Arbeiten zur Klärung der dargestellten noch offenen Forschungsfragen und zur Findung der geeigneten Stimulationsbedingungen und -parameter zur Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie noch notwendig sind (19). Ziel dieser Doktorarbeit war es daher, einen wesentlichen Beitrag zur Bearbeitung dieser Fragen zu leisten.

2 Fragestellung und Hypothesen

Diese Doktorarbeit dient zur Beantwortung der Fragestellung, ob eine anodale *online*-tDCS über dem linken DLPFC mit einer Stimulationsintensität von 2 mA zu einer signifikanten Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie und gesunder Kontrollprobanden führen kann.

Dass eine anodale *offline*-tDCS des DLPFC in einer signifikanten Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie resultierte, zeigten, wie oben bereits geschildert, die Arbeitsgruppen um Hoy und Smith (123, 124). Die Wirkung einer *online* anodalen tDCS mit dem Ziel einer Beeinflussung der Arbeitsgedächtnisleistung wurde jedoch noch nicht bei Menschen mit einer Schizophrenie untersucht. In anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen zeigte sich die *online*-tDCS der *offline*-Stimulation in diesem Bereich jedoch überlegen (114). Zum einen stellt sich bei dieser Stimulationsform im Gegensatz zur *offline*-Stimulation nicht die Frage nach dem kritischen Zeitfenster, in dem der Arbeitsgedächtnistest am besten eingesetzt wird, um die Wirkung der tDCS am effektivsten zu evaluieren (114, 127). Hoy et al. führten den Arbeitsgedächtnistest innerhalb der ersten 40 Minuten nach der Stimulation durch (123), während Smith et al. ihren Arbeitsgedächtnistest erst am folgenden Tag bearbeiten ließen (124). Ob es nun besser ist, die

Arbeitsgedächtnisaufgabe innerhalb der ersten 40 Minuten oder erst am folgenden Tag durchzuführen, ist unklar und wurde bislang nicht vergleichend untersucht. Besonders problematisch könnte die Frage nach dem kritischen Zeitfenster werden, wenn man keinen Einfluss der tDCS beobachten konnte und nicht sicher ausschließen kann, ob nicht die Wahl des Messzeitpunkts dazu geführt hat. Hoy et al. konnten beispielsweise keine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung direkt im Anschluss an die tDCS feststellen, sondern erst innerhalb der ersten 20 Minuten (123). So hätte ein Test, der nur direkt im Anschluss an die *offline*-tDCS durchgeführt wurde, keine signifikanten Verbesserungen gezeigt, obwohl die Stimulation im zeitlichen Verlauf zu einer deutlichen Steigerung der Arbeitsgedächtnisleistung geführt hat. Diese Problematik des optimalen Timings ist bei der *online*-Stimulation nicht gegeben. Hier wird der Arbeitsgedächtnistest simultan zur tDCS durchgeführt und die direkten Effekte der tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung untersucht.

Zudem wird vermutet, dass die gleichzeitige Stimulation des DLPFC mit anodaler tDCS während der Durchführung eines das Arbeitsgedächtnis fordernden Tests zu synergistischen Effekten führt und effektiver ist als eine Methode alleine (114, 128). Die Wirkung der tDCS zeigte sich bei Gill et al. sowie Li et al. abhängig von der neuronalen Aktivität der zu stimulierenden Neurone (129, 130). Werden demzufolge die Neurone des DLPFC adäquat durch den simultanen Arbeitsgedächtnistest aktiviert, soll die anodale *online*-tDCS zu größeren Steigerungen der neuronalen Aktivität und somit zu einer stärkeren Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses führen als eine *offline*-tDCS (127). Demzufolge erscheint eine *online*-Stimulation einer *offline*-Stimulation als möglicherweise überlegen. Im Hinblick auf eine zukünftige therapeutische Kombination der tDCS mit kognitivem Training können so die Synapsen, die durch neuroplastische Effekte des Arbeitsgedächtnistrainings beeinflusst werden, gleichzeitig durch die Effekte der anodalen *online*-tDCS moduliert werden (131).

Nachdem die überwiegende Mehrheit der Studien positive Effekte auf die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie nach einer anodalen *offline*-tDCS mit 2 mA festgestellt hat (123, 124, 126, 132) und zu vermuten ist, dass eine höhere Stromstärke im Vergleich zu niedrigeren Stromstärken zu besseren Ergebnissen in Arbeitsgedächtnistests bei neuropsychiatrischen Patienten führt (115),

untersuchte diese Arbeit die Wirkung der anodalen *online*-tDCS mit einer Stromstärke von 2 mA auf die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie.

Da die tDCS des DLPFC häufig unterschiedliche Effekte auf die Arbeitsgedächtnisleistung von Gesunden im Vergleich zu neuropsychiatrischen Patienten aufweist (114), wurden zusätzlich die Effekte der anodalen *online*-tDCS mit 2 mA auf die Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Probanden vergleichend untersucht. Eine anodale *online*-tDCS mit 1 mA führte bereits bei vorherigen Arbeiten zu einer signifikanten Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Probanden (116, 118). Jedoch wird auch bei gesunden Probanden vermutet, dass eine höhere Stromstärke zu einer größeren Steigerung der Arbeitsgedächtnisleistung führt (114).

In Einklang mit oben genannten Ergebnissen stellten wir die Hypothesen auf, dass eine anodale *online*-tDCS des linken DLPFC mit 2 mA zu einer signifikanten Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung von (a) Menschen mit einer Schizophrenie sowie (b) von gesunden Probanden führt.

3 Material und Methoden

Um die oben genannten Hypothesen bestmöglich untersuchen zu können, wurde das Studiendesign einer randomisierten, doppelblinden, prospektiven cross-over Interventionsstudie gewählt.

3.1 Studienkollektiv

Hierfür wurden $N = 21$ Menschen mit einer Schizophrenie und $N = 21$ gesunde Probanden, die sich in Alter, Geschlecht und Händigkeit glichen, rekrutiert. Diese Fallzahlen orientierten sich an jenen anderer Studien auf diesem Gebiet, die meist eine Fallzahl $N \leq 20$ gewählt hatten (123, 132-135). Im Zeitraum von Mai bis Oktober 2016 erfolgte die Rekrutierung von Menschen mit einer Schizophrenie durch Ärzte und Psychologen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München. Ein Großteil der Menschen mit einer Schizophrenie ($N = 18$) befand sich dort zu diesem Zeitpunkt in stationärer Behandlung, der andere Teil ($N = 3$) war dort in ambulanter Behandlung. Eine Patientin musste aufgrund aufgetretener Kopfschmerzen die Studie vorzeitig beenden, sodass die endgültige Größe der hier untersuchten Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie $N = 20$ betrug. Die Rekrutierung des gesunden Vergleichskollektivs erfolgte im Zeitraum von November 2016 bis März 2017. Dabei wurden die gesunden Kontrollprobanden zu den untersuchten Menschen mit einer Schizophrenie nach Alter, Geschlecht und Händigkeit gematcht, da diese Variablen als Einflussfaktoren auf Nacheffekte von Neurostimulationsverfahren identifiziert wurden (136). In dieser Gruppe gab es keine Studienabbrecher, sodass die Gesamtanzahl an Studienteilnehmern insgesamt $N = 41$ betrug.

Zuerst wurde das Vorliegen der Ein- und Ausschlusskriterien (s. Tabelle 3) geprüft. Der einzige Unterschied zwischen den Einschlusskriterien der Menschen mit einer Schizophrenie und der gesunden Probanden bestand darin, dass bei den Erstgenannten eine gesicherte Diagnose der Schizophrenie nach DSM-V verlangt war, bei den gesunden Probanden hingegen das Fehlen jeglicher psychiatrischen Diagnosen.

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Gesicherte Diagnose der Schizophrenie nach DSM-V bei Patienten bzw. Fehlen psychiatrischer Diagnosen bei gesunden Probanden • Alter (18 - 60 Jahre) • Einwilligungsfähigkeit • Stabile Medikation über einen Zeitraum von min. 1 Woche
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfälle (Epilepsie) in der Vorgeschichte • Metallische Fremdkörper im Schädelbereich • Schwangerschaft • Einnahme von Antikonvulsiva oder Benzodiazepinen • Aktuelle aktive Substanzabhängigkeit (Ausnahme: Nikotinabhängigkeit) • Betreuung für den Bereich Gesundheitsfürsorge und fehlende Einwilligung des Betreuers, Betreuung mit Einwilligungsvorbehalt

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 3 zeigt die für die Studie verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien. Diese galten sowohl für Menschen mit einer Schizophrenie als auch für gesunde Probanden mit der einen Ausnahme, dass bei den Patienten eine gesicherte Diagnose einer Schizophrenie verlangt wurde und bei den gesunden Probanden das Fehlen jeglicher psychiatrischer Erkrankungen Voraussetzung war.

Nach dieser initialen Überprüfung und diagnostischen Einordnung bzw. Ausschlussdiagnostik, welche durch zwei unabhängige klinisch tätige Ärzte für Psychiatrie bei beiden untersuchten Gruppen durchgeführt wurde, erfolgte das Aufklärungsgespräch. In diesem wurde den Teilnehmern sowohl mündlich als auch schriftlich der Ablauf der Studie sowie der einzelnen Messungen erklärt und auf die oben genannten Nebenwirkungen der tDCS hingewiesen. Dabei wurde betont, dass das Abbrechen der Studie jederzeit ohne Konsequenzen möglich sei und dass sich der Studienteilnehmer stets bei Fragen oder Auftreten von Nebenwirkungen an den Versuchsleiter wenden könne. Zudem wurde der Teilnehmer darauf aufmerksam gemacht, dass keine verschuldensunabhängige Versicherung abgeschlossen worden war, da es sich bei der Studie um keine interventionelle Studie nach Medizinproduktegesetz handelte, sondern die tDCS ein nachgewiesenes sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren darstellt (95) und mit CE-zertifizierten Geräten durchgeführt wurde. Des Weiteren wurden sie darüber aufgeklärt, dass Ihre Daten pseudonymisiert gespeichert und ihre unterschriebenen Aufklärungsbögen für 10 Jahre in einem verschlossenen Raum aufgehoben werden würden. Als Aufwandsentschädigung für Ihre Teilnahme an der Studie erhielten sie eine Vergütung

von 10 Euro pro Testungsstunde. Der Beginn der Untersuchungen wurde nur bei Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung in die Wege geleitet.

Der Ethikantrag wurde bereits im Juni 2015 der Ethikkommission des Klinikums der LMU München vorgelegt und von dieser nach den Richtlinien der WMA Deklaration von Helsinki bewilligt (Antragsnummer 509-15).

3.2 Studienablauf

Sobald die schriftliche Einwilligungserklärung vorlag, wurde mit dem Studienteilnehmer der erste Termin für die sogenannte *Baseline*-Messung vereinbart. Alle im Folgenden aufgeführten Tests werden im Verlauf nach einem Überblick über den Studienablauf detailliert erläutert (siehe Abschnitt 3.4, 3.5, 3.6).

Zu Beginn dieser ersten Sitzung wurden die demografischen Daten und die Anamnese erhoben. Hierbei wurden neben dem Alter, dem Geschlecht und der Ausbildung noch die Händigkeit und der Nikotinkonsum abgefragt. Das Ausmaß des Nikotinkonsums wurde gezielt mittels des *Fagerström-Tests* (137) erfasst, die Händigkeit der Teilnehmenden mithilfe des *Edinburgh Händigkeitinventars* (138). Zur Erfassung von Ausschlusskriterien wurde zudem noch gezielt nach psychischen und/oder somatischen Vorerkrankungen, elektronischen Implantaten (z. B. Herzschrittmacher, Metallplatten etc.), aktueller Substanzabhängigkeit (Alkohol, Medikamente, Drogen) und Schwangerschaft gefragt. Bei den Menschen mit einer Schizophrenie wurden des Weiteren noch die Gesamtdauer der Erkrankung, die Anzahl an Hospitalisierungen, die Familienanamnese und die aktuelle Medikation erhoben.

Um sich ein erstes Bild von der Aufmerksamkeitsleistung und Konzentrationsfähigkeit des Studienteilnehmers machen zu können, wurden anschließend drei neurokognitive Tests durchgeführt: der *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)* (139), der *Pfadfindertest Teil A und B (TMT-A und -B)* (140) und der *d2-Test* (141) (genauere Erklärungen s. Abschnitt 3.5, Seite 55). Danach fand bei den Menschen mit einer Schizophrenie noch eine psychopathologische Testung mittels *Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)* (142), *Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)* (143) und *Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)* (144) statt, um die jeweiligen Symptome der Schizophrenie besser zu eruieren und das Vorliegen anderer psychiatrischer Erkrankungen abzuklären (genauere Erklärungen s. Abschnitt 3.6,

Seite 56). Die gesunden Probanden wurden mit Hilfe des *M.I.N.I.* (143) auf das Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen gescreent, welche in dieser Gruppe ein Ausschlusskriterium darstellten (s. Tabelle 3).

Nach diesen Interviews und neurokognitiven Tests führten die Studienteilnehmer noch eine computergestützte Version des sogenannten *n-back*-Tests durch. Dieser 21-minütige Test diente der Erfassung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses und wurde in allen 3 Sitzungen durchgeführt. Somit wurde in der Baseline-Messung der Test erlernt und in den folgenden beiden Sitzungen der Einfluss von tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung der Teilnehmer messbar.

Bei den gesunden Probanden dauerte die Baseline-Sitzung insgesamt ca. eine Stunde, bei den Menschen mit einer Schizophrenie aufgrund der zusätzlichen psychopathologischen Testung ca. zweieinhalb Stunden. Die im Folgenden abgebildete Darstellung gibt einen orientierenden Überblick über den Studienablauf.

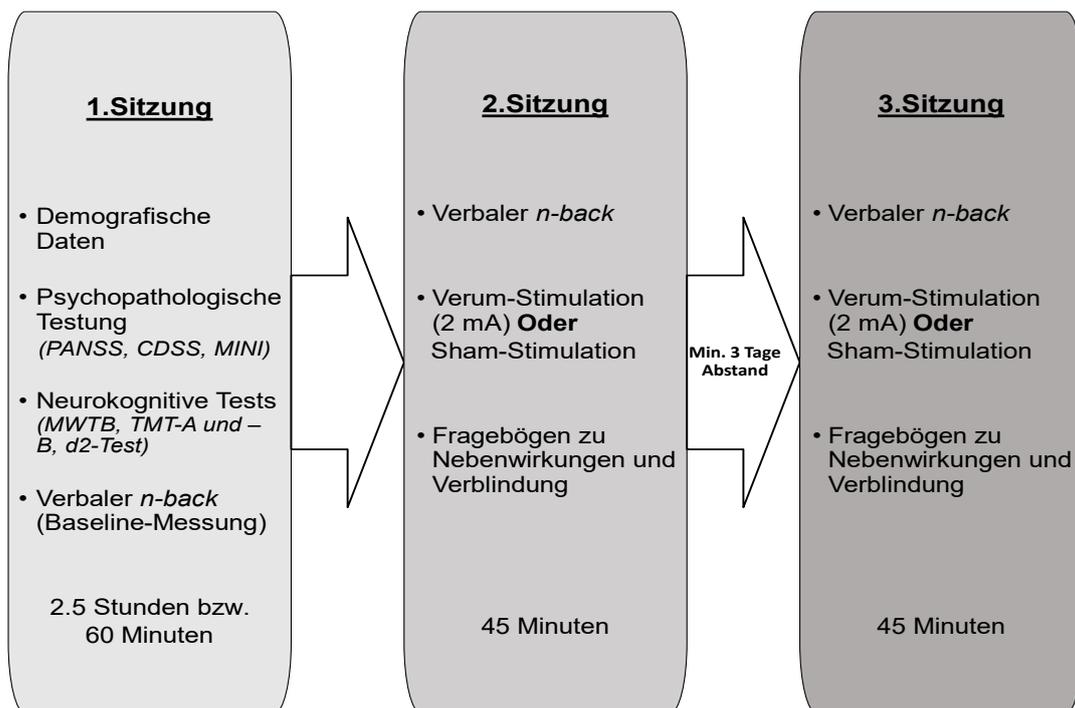


Abbildung 4: Studienablauf

In der ersten Sitzung wurden neben der Erhebung demografischer Daten und der Anamnese noch psychopathologische und neurokognitive Tests sowie ein Probedurchlauf (die Baseline-Messung) des verbalen *n-back*-Tests durchgeführt. Dies dauerte bei den Menschen mit einer Schizophrenie insgesamt ca. 2,5 Stunden, bei den gesunden Probanden ca. eine Stunde, da hier die psychopathologische Testung mittels PANSS und CDSS entfiel.

In der zweiten und dritten Sitzung wurde der Ablauf gleich gestaltet. Simultan zum *n-back*-Test erfolgte eine Stimulation. Diese konnte entweder die Verum-Stimulation mit 2 mA oder die Sham-Stimulation sein. Anschließend wurden aufgetretene Nebenwirkungen und die Einschätzung der Teilnehmer hinsichtlich der Verblindung abgefragt. Sowohl die zweite als auch die dritte Stimulation dauerten jeweils ca. 45 Minuten. Um eine Effekt-Überlagerung (engl. *carry-over*-Effekte) der tDCS bei zeitlich zu naher Applikation zu vermeiden, musste zwischen diesen beiden Stimulationssitzungen ein Abstand von mindestens drei Tagen eingehalten werden. In einem cross-over-Design erfolgte dann die dritte Sitzung, wobei in Abhängigkeit der erfolgten Stimulationsart (Verum/Sham) in der zweiten Sitzung entweder eine Verum-Stimulation mit 2 mA oder eine Sham-Stimulation erfolgte.

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview, CDSS = Calgary Depression Scale for Schizophrenia, MWT-B: Mehrfach-Wortschatz-Test-B, TMT-A: Trail Making Test A, TMT-B: Trail Making Test B.

Die zweite und dritte Sitzung waren im Ablauf wie folgt gestaltet: Bevor die Studienteilnehmer mit der Bearbeitung des *n-back*-Tests begannen, wurde diesen die Aufgabenstellung noch einmal erläutert. Im Unterschied zu der Baseline-Messung wurden die Teilnehmer in diesen beiden Sitzungen jedoch während der Durchführung des *n-back*-Tests über dem Gebiet des linken DLPFC mit Gleichstrom stimuliert oder es erfolgte eine Sham-Stimulation. Im Falle einer Verum-Stimulation wurden die Teilnehmenden 21 Minuten lang durchgehend mit 2 mA Gleichstrom stimuliert. Im

Falle einer Sham-Stimulation wurde der Strom nach ca. 40 Sekunden heruntergefahren und es erfolgten anschließend nur noch geringste Stromimpulse zur Impedanz-Kontrolle und Aufrechterhaltung sensorischer Empfindungen, die eine Verum-Stimulation simulierten (s. Abschnitt 3.3). Ob der Teilnehmer die Verum-Stimulation in Sitzung zwei oder drei erhielt, wurde zuvor anhand einer *randomisierten* Liste, d. h. zufällig, festgelegt und war weder der Versuchsleiterin (Bettina Henning) noch dem Teilnehmendem zu diesem Zeitpunkt bekannt, d. h. *beide* waren zum Zeitpunkt der Stimulationen verblindet (*doppelblind*). Diese Verblindung geschah mittels Zahlen-Codes, die zuvor von dem Studienleiter (A.H.) mithilfe des Programms *Random.org* (<https://www.random.org/lists/>) generiert und auf dem Gerät vorprogrammiert wurden und bei ihrer erneuten Eingabe durch die Versuchsleiterin (B.H.) in das Gerät automatisch entsprechend ihrer Programmierung (Verum/Sham) stimulierten. So bekam jeder Studienteilnehmer einmal eine Verum- und das andere Mal eine Sham-Stimulation (*Cross-Over-Design*). Dieses Vorgehen diene dazu, Risiken von systematischen Fehlern (Bias) zu vermindern, um die Wirkung der tDCS richtig beurteilen zu können. Dabei handelt es sich im Einzelnen um Verzerrungseffekte durch systematische Reihenfolgeeffekte oder durch Kenntnis über eine Verum- oder Sham-Stimulation. Sobald der Computertest und die simultane Stimulation beendet waren, wurden mögliche aufgetretene Nebenwirkungen mittels *Comfort Rating Questionnaire (CRQ, s.u.)* (145) und die Verblindung abgefragt. Bei Letzterem mussten sowohl die Teilnehmer, als auch die Versuchsdurchführende auf einem Fragebogen ankreuzen, ob es sich bei der stattgefundenen Stimulation ihrer Meinung nach um die richtige (Verum-) oder um die Schein- (Sham-) Stimulation gehandelt hat. Insgesamt dauerten beide Sitzungen jeweils circa 45 Minuten.

Um optimale Untersuchungsbedingungen zu gewährleisten, wurden alle drei Sitzungen stets in demselben Raum durchgeführt und für den Studienteilnehmer ein angenehm ruhiges Umfeld ohne Ablenkungsmöglichkeiten geschaffen. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass die Sitzungen eines Teilnehmers stets zu derselben Uhrzeit (+/- 4 Stunden) stattfanden, um tageszeitliche Schwankungen in der Leistung des Arbeitsgedächtnisses als mögliche Einflussfaktoren zu verhindern (146, 147). Empfehlungen vorheriger Studien folgend, wählten wir ein Zeitintervall von 72 Stunden zwischen den beiden Stimulationen, um mögliche Überlagerungen der Effekte der

Stimulation zu vermeiden (sog. *carry-over*-Effekte der Plastizitätsinduktion durch tDCS) (90).

Erst nachdem alle Studienteilnehmer rekrutiert und die letzten Messungen durchgeführt worden waren, wurden die Daten entblindet und der Studienleiter teilte der Versuchsleiterin mit, bei welcher der beiden Stimulationen es sich um die Verum- und bei welcher es sich um die Sham-Stimulation gehandelt hatte. Anschließend wurde mittels statistischer Verfahren, auf die im Abschnitt 3.8. genauer eingegangen wird, analysiert, ob sich die Arbeitsgedächtnisleistungen der Teilnehmer im *n-back*-Test während der Verum-Stimulation signifikant verbessert hatten oder nicht.

3.3 Stimulationsparameter der tDCS

In dieser Doktorarbeit wurde eine anodale tDCS mit einer Stromstärke von 2 mA durchgeführt. Bei der anodalen tDCS wurde die Anode (Pluspol) als Stimulationselektrode über dem vermuteten Areal des Arbeitsgedächtnisses, dem linken DLPFC, und die Kathode (Minuspol) als Referenzelektrode über dem Musculus deltoideus (im Folgenden nur als Deltoideus bezeichnet) des rechten Oberarms angebracht. Diese extrazephalie Platzierung der Referenzelektrode wurde gewählt, um sicherzustellen, dass vorwiegend der linke DLPFC und möglichst wenig andere Kortexareale durch den Fluss des Stroms von der Kathode zu der Anode stimuliert werden und um somit die Fokalität der tDCS zu erhöhen (90). Denn bei einer zephalien Referenzelektrode (z.B. Platzierung der Kathode rechts supraorbital) werden eine mögliche Beeinflussung anderer Kortexareale durch diese und somit ungewollte additive Effekte diskutiert (148).

Zur Stimulation wurde der Eldith DC-Stimulator PLUS der neuroCare Group GmbH München, Deutschland, verwendet, welcher für den Einsatz am Menschen zugelassen und CE-gekennzeichnet war. Mit Elektrodenmaßen von 5 x 7 cm (35 cm²) wurde eine Elektrodengröße verwendet, die häufig auch von anderen Studien angewandt wurde (149-151), um unsere künftigen Ergebnisse mit jenen anderer Studien vergleichen zu können und unerwünschte Nebenwirkungen durch eine zu geringe Elektrodengröße zu vermeiden (90). Für die Durchführung einer tDCS-Sitzung wurden die in Tabelle 4 aufgelisteten Materialien benötigt.

Materialliste

- tDCS-Gerät (DC-Stimulator PLUS, neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland)
- 2 Elektrodenpads (Größe: 5 x 7 cm)
- 2 Schwämme (rot / blau farblich markiert)
- 2 stromführende Kabel (rot / blau farblich markiert)
- 3 Gummibänder
- Maßband
- 1 EEG-Haube
- 1 Filzstift
- 0,9 % Natrium-Chlorid-Lösung
- Octenisept Desinfektionsspray
- Zahlen-Code-Paar

Tabelle 4: Materialliste

Tabelle 4 zeigt die für eine erfolgreiche Gleichstromstimulation benötigten Materialien

Die Vorbereitungen für die Stimulation liefen wie folgt ab: Zuerst wurden die Elektrodenpads vorsichtig in angefeuchtete Schwämme gesteckt und mit je einem Kabel verbunden. Dabei waren jeweils ein Kabel und ein Schwamm rot, das andere Kabel und der andere Schwamm blau gefärbt, um Verwechslungsfehler bei der Elektrodenanordnung zu verhindern. Die Anode war ab diesem Zeitpunkt im roten Schwamm und wurde mit dem roten Kabel zum Stimulator an den ebenfalls dafür farblich markierten Kanal verbunden. Die Kathode befand sich im blauen Schwamm und wurde dementsprechend mit dem gleichfarbigen Kabel zum Stimulator verbunden. Anschließend wurden die Schwämme mit Natrium-Chlorid-Lösung (NaCl) übergossen und für zehn Minuten in dieser eingelegt, damit die Schwämme die Flüssigkeit komplett in sich aufnehmen konnten. Dies ist essenziell, um eine ausreichende Leitfähigkeit und Verminderung der Impedanz zu gewährleisten. Einerseits wurden so unangenehme Nebenwirkungen (wie z. B. Hautkribbeln oder schmerzhafte Dysästhesien) (90), als auch das Risiko etwaiger Hautverbrennungen durch zu hohe Impedanzen minimiert (145). Für diese Studie wurden NaCl-getränkte Schwämme verwendet, denn vorausgegangene Arbeiten zeigten weniger Hauterscheinungen unter NaCl-getränkten Schwämmen im Vergleich zu Leitungswasser-getränkten oder mit Gel angebrachten Elektroden und beschrieben dieses Vorgehen daher als sicheres Verfahren (145).

Als weitere Maßnahme, um Nebenwirkungen zu vermeiden, führte das CE-zertifizierte Gerät kontinuierliche Impedanzmessungen durch. Ab Impedanzwerten von über

30 Ohm erfolgte ein Abschalten des Gleichstroms durch das Gerät sowie ein akustisches Signal. Es wurde von der Versuchsleiterin jedoch stets darauf geachtet, dass die Impedanzwerte 10 Ohm nicht überschritten, um unangenehme Missempfindungen zu vermeiden. Vor und nach der Stimulation wurden die Hautareale der Teilnehmer für die Stimulation inspiziert sowie vor der Stimulation jeweils mittels Alkohollösung präpariert (Abnahme von Hautschuppen und Reduktion des Fettgehalts der oberen Hautschicht zur Verminderung des Hautwiderstandes). Auch dies diente der Impedanzverminderung und der Verbesserung der Homogenität des elektrischen Feldes unter der Elektrode (90). So konnten optimale Stimulationsbedingungen geschaffen und zugleich Missempfindungen bei den Probanden möglichst gering gehalten werden. Im Falle von Hautveränderungen vor der Stimulation wäre diese nicht durchgeführt worden. Letzteres Kriterium traf jedoch auf keinen der Studienteilnehmer zu.

Während die Stimulationselektroden für die Anwendung vorbereitet wurden (o.g. Einlegezeit in NaCl-Lösung) wurde der Kopfumfang des Teilnehmers mit einem Maßband ausgemessen und eine passende EEG-Haube aus vier verschiedenen Haubengrößen (54, 56, 58 und 60) ausgewählt. Anschließend wurde diese in standardisierter Weise und anatomischen Marken (Vertex, Inion, Nasion) folgend den Studienteilnehmern aufgesetzt. Der für die Stimulation im Studienprotokoll festgelegte Ort wurde an der EEG-Haube lokalisiert und mittels eines wasserfesten Stiftes auf der Kopfhaut markiert. Dabei wurde der linke DLPFC, welcher für die durchgeführte Studie als Zielstruktur definiert war, mithilfe der Ableitung F3 markiert, die nach dem sog. 10/20-System der EEG-Elektrodenplatzierung (EEG_{10/20}) direkt auf der EEG-Haube abgelesen werden konnte. Nach der genannten Hautpräparation und Markierung des Stimulationsortes wurde der NaCl-getränkte Schwamm der Anode mithilfe zweier Gummibänder mittig auf der Markierung platziert. Dabei wurde besonders darauf geachtet, dass der Schwamm möglichst gleichmäßigen und eng aufliegenden Kontakt zur Kopfhaut hatte, um das Aufbauen einer großen Spannung zwischen der Elektrode und der Kopfhaut, wie oben unter den Risiken geschildert, zu vermeiden und so schmerzhaften Nebenwirkungen vorzubeugen. Sobald die Anode am Kopf des Studienteilnehmers für diesen angenehm, aber eng genug befestigt worden war, wurde nach erneuter Desinfektion der Haut dort die Kathode über dem Deltoideus am

rechten Oberarm mithilfe eines Gummibandes fixiert. Abbildung 5 zeigt die hier verwendete Elektrodenplatzierung für die anodale tDCS.



Abbildung 5: Elektrodenplatzierung für eine anodale tDCS

Die Anode (hier im roten Schwamm und mit dem roten Kabel verbunden) wurde über dem vermuteten Areal des linken DLPPFC platziert, die Kathode (hier im blauen Schwamm mit dem blauen Kabel verbunden) wurde über den rechten Deltoiden fixiert.

Nach dem Anbringen der Elektroden konnte die Stimulation gestartet werden. Die Versuchsleiterin (B.H.) gab den vorprogrammierten Zahlen-Code in das tDCS-Gerät ein und das Gerät begann automatisch mit der entsprechenden Stimulation (Verum/Sham). Dabei waren die auf dem Display des Geräts angezeigten Daten stets dieselben, sodass die Versuchsleiterin hierdurch keinen Hinweis auf die Stimulationsart (Verum/Sham) bekam und die Verblindung gewährleistet werden konnte.

Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Unterschiede zwischen der Verum- und Sham-Stimulation.

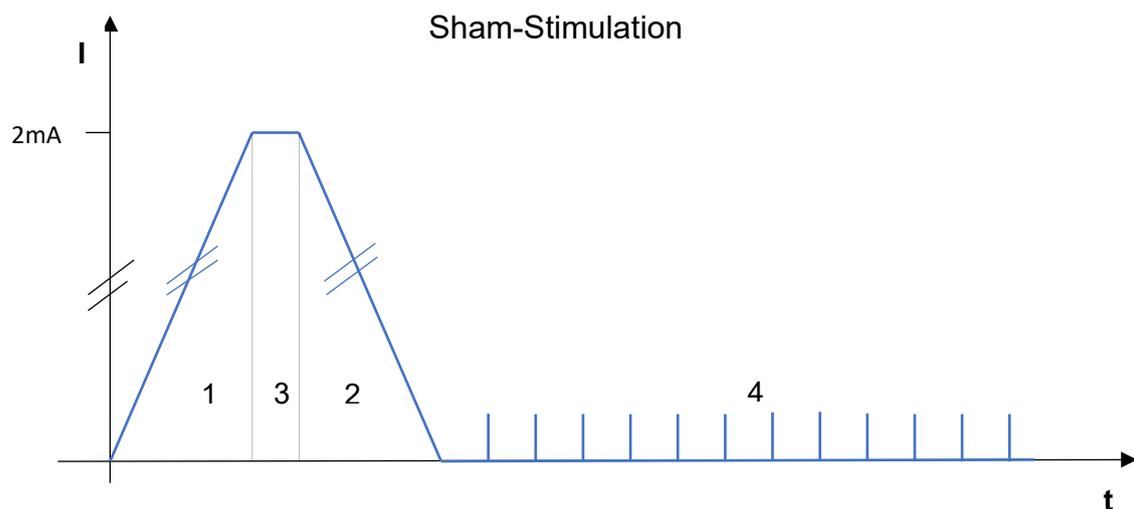
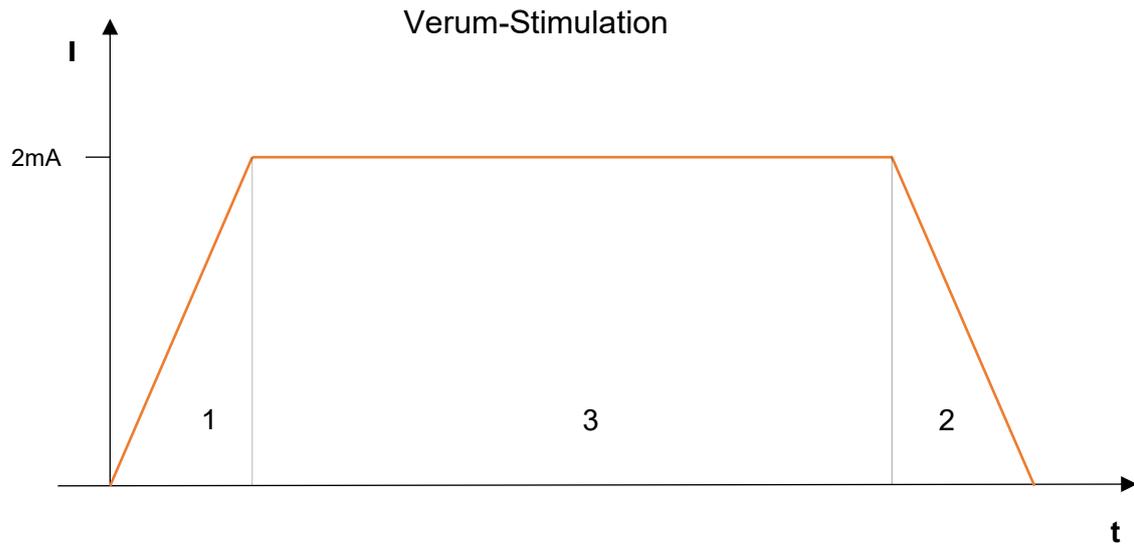


Abbildung 6: Stimulationsarten

Abbildung 6 zeigt den unterschiedlichen Verlauf der Verum- im Vergleich zur Sham-Stimulation. Bei beiden Stimulationen wurde die gewünschte Stromstärke von 2 mA innerhalb 15 Sekunden aufgebaut (*Fade-In* = 1) und wieder abgebaut (*Fade-Out* = 2). Unterschieden haben sich beide Stimulationen in der Stimulationsdauer (3). Während bei der Verum-Stimulation über 21 Minuten kontinuierlich mit 2 mA stimuliert wurde, wurde diese Stromstärke bei der Sham-Stimulation nur ca. 40 Sekunden aufrechterhalten. Nach dem *Fade-Out* erfolgten anschließend bei der Sham-Stimulation nur Stromimpulse der Stärke 100-200 µA zur Impedanzkontrolle und Verblindung (4).

1 = *Fade-In* von 15 Sek., 2 = *Fade-Out* von 15 Sek., 3 = Stimulation mit 2 mA für 21 Minuten bei der Verum-Stimulation und ca. 40 Sekunden bei der Sham-Stimulation, 4 = Strompulse der Stärke 100-200 µA zur Impedanz-Kontrolle.

Bei der Verum-Stimulation benötigte das Gerät 15 Sekunden für den sogenannten *Fade-In*, d. h. es benötigte 15 Sekunden, um die gewünschte Stromstärke von 2 mA aufzubauen. Ebenso dauerte es 15 Sekunden, bis die Stromstärke von 2 mA wieder heruntergefahren war, dies wird als *Fade-Out* bezeichnet. Mit diesem *Fade-In* und *Fade-Out* folgten wir einer Empfehlung von Nitsche et al., um unerwünschte Nebenwirkungen wie schmerzhafte Hauterscheinungen, Schwindel oder Benommenheit zu Beginn oder nach Beendigung der Stimulation zu minimieren (90). Dazwischen stimulierte das Gerät kontinuierlich für 1260 Sekunden (21 Minuten) den linken DLPFC mit Gleichstrom der Stromstärke 2 mA, um nachhaltige Effekte der tDCS auf diesen Bereich zu erzielen, die ab einer Stimulationsdauer von ca. 10 Minuten zu erwarten sind (90).

Bei der Sham-Stimulation benötigte das Gerät ebenso ein *Fade-In* von 15 Sekunden, jedoch wurde die Stromstärke von 2 mA nur ca. 40 Sekunden aufrechterhalten. Anschließend erfolgte das *Fade-Out* über 15 Sekunden und für die restlichen ca. 20 Minuten erfolgte keine Stimulation mehr. In dieser Zeit erzeugte das Gerät zur Impedanzkontrolle alle 400-550 Millisekunden einen Strompuls der Stromstärke 100-200 μ A. Dieser dauerte über 15 Millisekunden, wobei die maximale Stromstärke nur ca. 3 Millisekunden aufrechterhalten wurde. Die mittlere Stromstärke über die Zeit betrug bei der Sham-Stimulation weniger als 2 μ A. Durch diesen Strompuls konnte zum einen auch während der Sham-Stimulation eine Impedanzkontrolle gewährleistet werden, zum anderen konnten damit reale Impedanzwerte auf dem Display angezeigt werden und so zur zusätzlichen Verblindung von Teilnehmer und Versuchsleiterin beitragen. Dadurch, dass die maximale Stromstärke von 2 mA nur wenige Sekunden aufrechterhalten wurde, wurde zwar das sensible Hautareal unter der Stimulationselektrode erregt, d. h. Empfindungen, wie das typische leichte Jucken und Kribbeln zu Beginn der Stimulation (90) konnten ausgelöst werden, die therapeutische Wirkung auf den DLPFC ist jedoch vernachlässigbar. Denn eine nachhaltige Wirkung der tDCS auf den Kortex ist, wie oben bereits erwähnt, erst ab einer Stimulationsdauer von ca. zehn Minuten zu erwarten (90). Da somit das Kribbeln sowohl bei der Verum, wie auch bei der Sham-Stimulation auftrat, konnte der Teilnehmer anhand dieser Phänomene nicht unterscheiden, um welche Stimulation es sich handelte. Dies wurde bereits in einer vorangegangenen Studie mit 16 gesunden Teilnehmern bestätigt (149). Dadurch und durch die gleichförmige Anzeige am Display, die immer so aussah, als

würde gerade eine Stimulation ablaufen, wurde verhindert, dass der Studienteilnehmer oder die Versuchsleiterin bewusst oder unbewusst in Kenntnis der Stimulationsart die Ergebnisse beeinflussen konnten.

3.4 Der verbale *n-back*-Test

Bei dem in unserer Studie verwendeten *n-back*-Test handelte es sich um einen ca. 21-minütigen Computertest. Programmiert wurde dieser Computertest mithilfe des Programms PsychoPy (Version 1.83.01) (152). Das Notebook besaß eine Bildschirmgröße von 34 x 19 cm² und befand sich in einem Sichtabstand von ca. 40 cm zum Teilnehmer.

3.4.1 Aufgabenstellung des *n-back*-Tests

Der Test bestand aus drei Teilen (*1-back*, *2-back* und *3-back*), wobei jeder Teil für sich 6 Minuten dauerte. Dazwischen gab es jeweils eine automatisch von Computer festgelegte Pause von 45 Sekunden, während der sich die Teilnehmer die Testaufgabe für die nächste Stufe noch einmal vergegenwärtigen und eine kurze Entspannungspause einlegen konnten.

Das Prinzip hinter den jeweiligen Teilen war stets dasselbe: Auf dem ansonsten schwarzen Computerbildschirm leuchtete mittig ein weißer Großbuchstabe auf, blieb für 500 Millisekunden stehen und wurde anschließend wieder für eine kurze Pause von 2500 Millisekunden durch einen schwarzen Bildschirm ersetzt. Danach wurde der nächste Buchstabe für 500 Millisekunden angezeigt und so fort. Bei den dargestellten Buchstaben konnte es sich um alle 26 Buchstaben des lateinischen Alphabets handeln. Der Computer wählte für jeden Probanden eine zufällige Stichprobe von 121 Buchstaben beim *1-back* (bzw. 122 bei *2-back* und 123 bei *3-back*) aus, die für die Studienteilnehmer pseudorandomisiert erschienen.

Die Aufgabe des Teilnehmers war es nun, so schnell wie möglich auf die Leertaste zu drücken, sobald derselbe Buchstabe wie „n“-Stationen davor erschien. Das „n“ variierte in den drei Teilen von 1 (*1-back*-Test) bis zu 3 (*3-back*-Test). Abbildung 7 gibt einen Überblick über die einzelnen Teile und ihre jeweiligen Aufgabenstellungen.

Verbal n-back

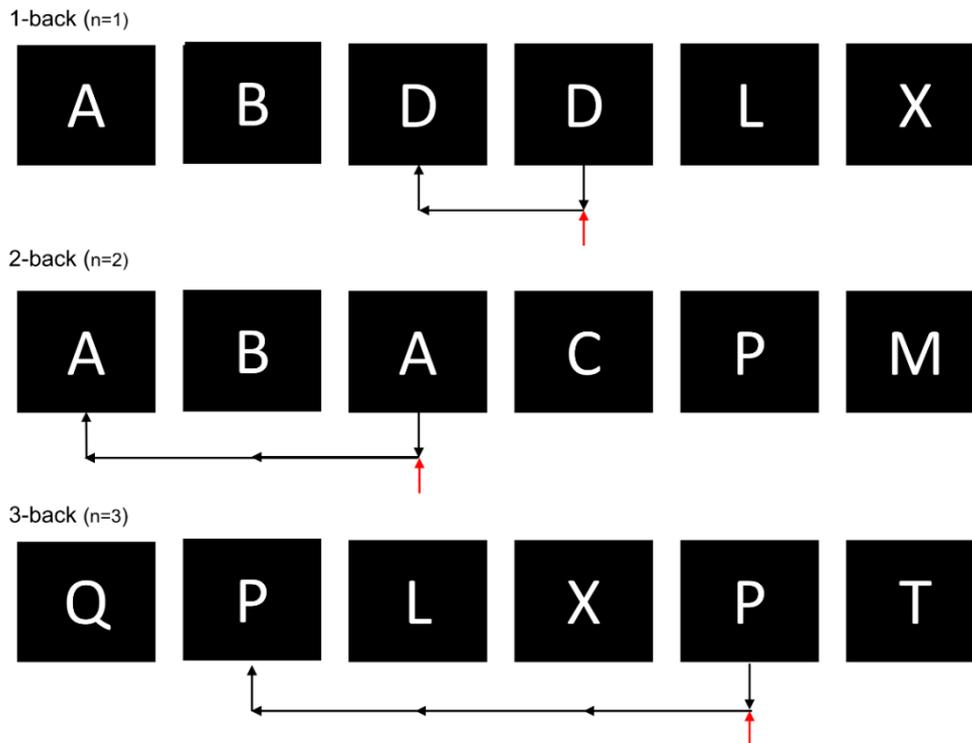


Abbildung 7: Das Prinzip des verbalen *n-back*-Tests

Diese Abbildung zeigt das Prinzip des verbalen *n-back*-Tests. Die Buchstaben leuchten jeweils einzeln hintereinander in weiß auf dem schwarzen Computerhintergrund auf, bleiben dort für 500 Millisekunden stehen und verschwinden dann wieder. Anschließend leuchtet nach einer Pause von 2500 Millisekunden ein anderer Buchstabe auf, bleibt für ca. 500 Millisekunden bestehen und verschwindet ebenfalls. Beim *1-back* muss der Teilnehmer so schnell wie möglich auf die Leertaste drücken, sobald derselbe Buchstabe direkt hintereinander erscheint. Beim *2-back*, sobald derselbe Buchstabe wie zwei Stationen davor erscheint und beim *3-back* dementsprechend 3 Stationen zuvor. Roter Pfeil: Der Versuchsteilnehmer sollte hier die Leertaste drücken, um eine korrekte Antwort für die jeweilige Teststufe abzugeben.

Im *1-back*-Test musste der Teilnehmer so schnell wie möglich auf die Leertaste drücken, sobald derselbe Buchstabe wie eine Station davor erschien, in diesem Beispiel also bei dem zweiten „D“ (s. Abbildung 7). Insgesamt wurden in diesem Teil 121 Buchstaben präsentiert, worunter sich 30 *targets* (Ziele) befanden, bei denen der Teilnehmer die Leertaste hätte drücken müssen.

Beim *2-back*-Test sollte der Studienteilnehmer die Leertaste betätigen, wenn der präsentierte Buchstabe jenem zwei Stationen davor entsprach (hier: das wiederholte „A“ in Abbildung 7), bzw. beim *3-back*-Test 3 Stationen zuvor (hier: das wiederholte

„P“ in Abbildung 7). Auch bei diesen beiden Teilen gab es jeweils 30 richtige *targets* bei insgesamt 122 (*2-back*) bzw. 123 (*3-back*) präsentierten Buchstaben.

In dieser Arbeit wurde ein dreistufiger *n-back*-Test gewählt, um die Wirkung der tDCS auf die Leistung des Arbeitsgedächtnisses bei unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden untersuchen zu können. Hierbei stellte der *2-back*-Test im Einklang mit vorherigen Arbeiten den eigentlichen Arbeitsgedächtnistest dar (62, 69, 72), während der *3-back*-Test dazu genutzt wurde, die Grenzen der Arbeitsgedächtnisleistung auszutesten. Der *1-back*-Test diente dem Kennenlernen und erneuten Vertrautwerden mit dem Test und zur Überbrückung der Zeitspanne von möglichen auftretenden Nebenwirkungen zu Beginn der tDCS.

Um sich ein Bild von der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses der Studienteilnehmer machen zu können, wurden die Performanzdaten nach der Signalentdeckungstheorie von Swets und Green (1966) (153) ausgewertet und der *d-prime*-Wert als Effektivitätsmaß bestimmt. Weitere bei diesem Test gewonnene finale Messwerte waren zum einem die Reaktionszeiten der Teilnehmer und zum anderen das sog. *Criterion C*, welches das Antwortverhalten der Teilnehmer misst. Die Berechnungen der Werte *d-prime* und des *Criterion C* werden in den folgenden Abschnitten erläutert.

3.4.2 Berechnung des Wertes *d-prime*

Der *d-prime*-Wert gilt in dieser Studie als Maß für die Leistung des Arbeitsgedächtnisses und zeigt die Fähigkeit der Studienteilnehmer, zwischen relevanten und irrelevanten Stimuli unterscheiden zu können (72). Die hierbei erfolgte Berechnung orientierte sich an den von Haatveit et al. beschriebenen Rechenschritten (72). Abbildung 8 gibt eine Übersicht über die durchgeführte Berechnung.

<i>Richtig Positive</i>	Anzahl der korrekt markierten Ziele
<i>Richtig Negative</i>	Anzahl der korrekt ausgelassenen Distraktoren
<i>Falsch Positive</i>	Anzahl der falsch markierten Distraktoren
<i>Falsch Negative</i>	Anzahl der falsch ausgelassenen Ziele

$$\text{Hit-Rate (Hit)} = \frac{\text{richtig Positive}}{\text{richtig Positive} + \text{falsch Negative}} \quad \text{False-Alarm-Rate (FA)} = \frac{\text{falsch Positive}}{\text{falsch Positive} + \text{richtig Negative}}$$

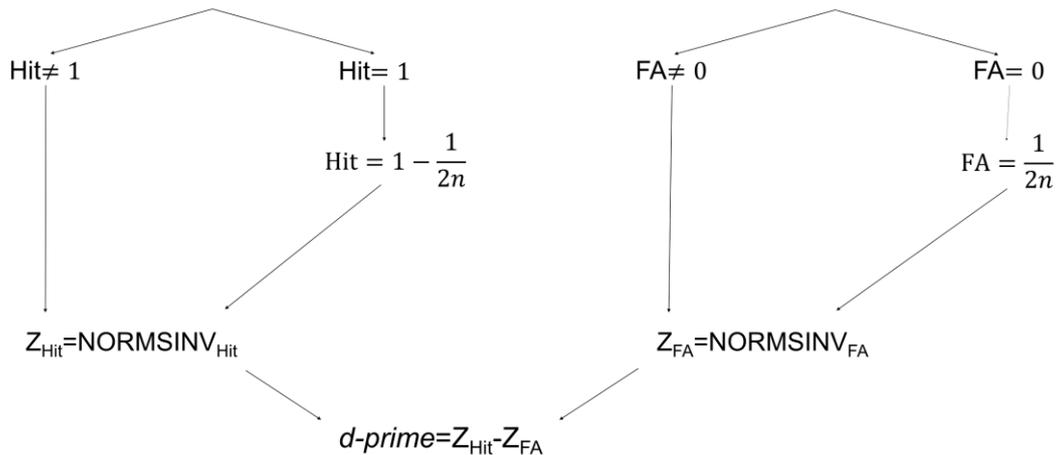


Abbildung 8: Berechnung des Wertes $d\text{-prime}$

Berechnung des Wertes $d\text{-prime}$ nach Haatveit et al. (72).

Bei Hit: n = maximale Anzahl an richtig Positiven (= *targets* / Ziele) ($n = 30$).

Bei FA: n = maximale Anzahl an richtig Negativen (= *non-targets* / Distraktoren) (1-back: $n = 91$, 2-back: $n = 92$, 3-back: $n = 93$), Z: Z-Transformation.

Die hierfür benötigten Berechnungen wurden mit dem Programm *Microsoft® Excel® 2016* eigenständig programmiert und erstellt. Zu Beginn lieferte das Computerprogramm des $n\text{-back}$ -Tests für jeden Teil (1-/2-/3-back) folgende vier Werte: Die Anzahlen an richtig Positiven, richtig Negativen, falsch Positiven und falsch Negativen (s. Abbildung 8).

Entsprechend der *Signalentdeckungstheorie* (153, 154), welche immer dann angewendet werden kann, wenn zwei verschiedene Stimuli (hier: *target/non-target*) voneinander unterschieden werden müssen (155), konnten mithilfe dieser vier Werte die sogenannte *Hit-* und *False-Alarm-Rate* gebildet werden.

Die *Hit-Rate* stellte dabei das Verhältnis der richtig erkannten Ziele (*targets*) zur Gesamtzahl an Zielen dar und war somit ein Maß für die Genauigkeit der Teilnehmer bei der Test-Durchführung (72).

Die *False-Alarm-Rate* setzte die fälschlicherweise markierten Distraktoren (*non-targets*) in Beziehung zur Gesamtzahl aller insgesamt vorkommenden Distraktoren und stellte somit ein Maß für die Impulsivität der Teilnehmer dar (72).

Um diese zwei Verhältnisse unterschiedlicher Größenordnungen miteinander vergleichen zu können, wurde mithilfe des Befehls NORMSINV in Excel eine z-Transformation mit einem Erwartungswert von 0 und einer Varianz von 1 erstellt. Da dieser Befehl jedoch Werte von „0“ und „1“ nicht verrechnen konnte, mussten in diesen Fällen die Werte der *Hit-* bzw. *False-Alarm-Rate* angepasst werden. (154). Sobald die *Hit-Rate* = 1 war, d. h. der Studienteilnehmer alle Ziele richtig erkannt hatte, musste diese neu mittels der Formel $HIT = 1 - 1/(2n)$ berechnet werden. „n“ stand hierbei für die maximale Anzahl an richtig Positiven (*targets* / Zielen).

Im Falle, dass der Teilnehmer kein einziges Mal falsch gedrückt hatte, d. h. keine falsch Positiven erzielt hatte, wurde der Zähler und somit die gesamte *False-Alarm-Rate* gleich null. In diesem Fall musste die *False-Alarm-Rate* neu mittels der Formel $FA = 1/(2n)$ berechnet werden. In dieser Formel musste das „n“ durch die Anzahl an richtig Negativen ersetzt werden. Durch dieses Vorgehen konnte eine Z-Transformation auch im Fall von einer *Hit-Rate* = 1 und einer *False-Alarm-Rate* = 0 erstellt werden.

Als Letztes wurde der *d-prime*-Wert mittels Subtraktion der z-transformierten *Hit-* und *False-Alarm-Rate* berechnet, die Formel hierfür lautete: $d\text{-prime} = Z_{Hit} - Z_{FA}$ (156). Der Wertebereich reichte dabei in unserem Test von minimal $d = -4,46$ bis maximal $d = +4,46$. Der Wert *d-prime* vereint somit *Hit-* und *False-Alarm-Rate* miteinander und stellt ein Maß für die Diskriminationsfähigkeit und Gesamtperformanz des Arbeitsgedächtnisses der Teilnehmer dar (72). Sollte ein Teilnehmer gar nicht gedrückt haben, so ist in diesem Fall der *d-prime*-Werte gleich 0.

3.4.3 Berechnung des Criterion C

Das *Criterion C* gibt als ein weiterer Parameter der Signalentdeckungstheorie (153) Auskunft über das Antwortverhalten eines Teilnehmers. Hat ein Studienteilnehmer ein eher liberales Antwortverhalten, bedeutet dies, dass er eine niedrigere Reizschwelle für Stimuli besitzt und tendenziell dazu neigt, auf jeglichen Stimulus (*target* oder *non-target*) zu reagieren als diesen zu ignorieren (155). Ein Studienteilnehmer mit einem konservativen Antwortverhalten besitzt tendenziell eine höhere Reizschwelle für

Stimuli und reagiert eher nicht auf diese (155). Das Criterion C berechnet sich wie folgt (156):

$$c = -\frac{Z(\text{Hit}) + Z(\text{FA})}{2}$$

Das Criterion C ist somit ein Maß für die negative Hälfte der Summe aus den Z-Scores der Hit- und False-Alarm-Rate (s. 3.4.2). Negative Werte weisen auf ein liberales Antwortverhalten, positive Werte auf ein konservatives Antwortverhalten hin. Bei einem Wert von $c=0$ wird keine Antworttendenz beschrieben (155). Sollte ein Teilnehmer während des *n-back*-Tests gar nicht reagiert haben, so konnte keine Aussage bezüglich seines Antwortverhaltens getroffen werden. In diesem Fall konnten das Criterion C und auch die Reaktionszeiten nicht beurteilt werden.

3.5 Neurokognitive Tests

Neben dem *n-back*-Test als wichtigen kognitiven Test, erfolgten noch drei weitere, um ein Bild von bestimmten kognitiven Teilleistungen des Teilnehmers zu erhalten: der *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)*, der *Trail Making Test A und B (TMT-A und -B)* und der *d2-Test*, deren Funktionen und Durchführung im Folgenden kurz erläutert werden. Bei allen drei Tests handelte es sich um sog. *paper-pencil-tests*, d. h. die Aufgaben dieser Tests wurden ohne Computer nur mit Stift und Papier bearbeitet. Da diese Tests jedoch nicht für repetitive Messungen innerhalb kurzer Zeit geeignet sind (157, 158), konnten sie im Verlauf der Studie nicht erneut getestet werden.

Zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus und zur Abschätzung der kristallinen Intelligenz wurde der *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B)* (139) herangezogen. Bei diesem Test gab es 37 Zeilen mit je fünf Wörtern. Nur eines dieser Wörter existierte laut Duden wirklich, die anderen Wörter stellten fiktive Konstrukte dar. In jeder Zeile musste der Studienteilnehmer das richtige Wort erkennen und markieren. Dabei wurde er zuvor darauf hingewiesen, dass die Begriffe zum Ende des Tests an Schwierigkeit zunahmen. Jede richtige Antwort wurde mit einem Punkt bewertet. Ein Zeitlimit für die Bearbeitung des Tests bestand nicht. Anschließend wurde die Gesamtzahl an richtig markierten Begriffen addiert und mittels einer Tabelle das prämorbid verbale Intelligenzniveau abgeschätzt.

Der *Trail Making Test Part A and B (TMT-A and -B, Pfadfindertest A und B)* (140) wurde im Anschluss an den MWT-B durchgeführt. Beim Pfadfindertest A waren auf einem DinA4-Blatt die Zahlen „1“ bis „25“ in unterschiedlicher Reihenfolge und ohne jegliches erkennbare Muster verteilt. Der Teilnehmer musste nun so schnell wie möglich die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge mit einer Linie verbinden. Währenddessen wurde die Zeit gestoppt. Beim Pfadfindertest B war die Aufgabenstellung ähnlich. Auf dem Blatt waren die Zahlen „1“ bis „13“ und die Buchstaben „A“ bis „L“ wild durcheinander dargestellt. Auch hier musste bei der „1“ begonnen und der Test so schnell wie möglich bearbeitet werden. Jedoch musste der Teilnehmende nun immer die Zahl mit dem entsprechenden Buchstaben aus dem Alphabet verbinden und dies stets in der Reihenfolge „Zahl-Buchstabe-Zahl-...“, (Beispiel: 1-A-2-B-3-C-4-D-...). Beurteilt wurden die Teilnehmer anhand der in Sekunden gemessenen Bearbeitungszeit. Wurde durch den TMT-A besonders die visuomotorische Suchgeschwindigkeit der Teilnehmer untersucht, gab der TMT-B einen ersten Überblick über die kognitive Flexibilität und Aufmerksamkeitsfähigkeit der Teilnehmer (159).

Als letzter neurokognitiver Test wurde noch der *d2-Test* (141) durchgeführt. Auf einer DinA4-Seite waren 14 Zeilen mit 47 Zeichen dargestellt. Bei den Zeichen handelte es sich um eine Kombination aus „d“ und „p“ mit einem bis vier Strichen in ihrer Umgebung (oben und/oder unten). Die Aufgabe des Studienteilnehmers war es nun, aus dieser gemischten Reihenfolge jedes „d“ durchzustreichen, welches mit zwei Strichen versehen war. Pro Zeile hatte der Teilnehmer 20 Sekunden Bearbeitungszeit. Anschließend konnten anhand der Gesamtzahl durchgestrichener Zeichen (GZ), dem Fehlerprozent (F%) und dem Konzentrationsleistungswert (KL) Rückschlüsse auf das Bearbeitungstempo, die Bearbeitungssorgfalt und die Konzentrationsleistung gezogen werden.

3.6 Psychopathologische Assessments

Bei den Menschen mit einer Schizophrenie wurde zusätzlich zu den neurokognitiven Tests noch eine psychopathologische Testung durchgeführt, um die Schwere der Schizophrenie einordnen und weitere psychiatrische Erkrankungen abklären zu können. Diese umfasste neben dem *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* und dem *Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)* noch den *Calgary*

Depression Scale for Schizophrenia (CDSS). Die gesunde Gruppe wurde mittels des *M.I.N.I.* auf das Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen gescreent. Zeigten sich hier Hinweise auf das Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung stellte dies ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme dar.

Mithilfe des *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* (142) wurde neben der Schwere und Akutheit, auch die Symptomausprägung bei den Menschen mit einer Schizophrenie untersucht. Neben sieben Positiv-Symptomen, wurden sieben Negativ-Symptome und 16 Allgemeinsymptome abgefragt. Je Item gab es maximal sieben Punkte, welche der Maximalausprägung dieses Symptoms entsprachen. Um eine hohe Reliabilität und Validität zu erreichen, gab es genaue Definitionen, wann welcher Schweregrad (1 = nicht vorhanden bis 7 = extrem ausgeprägt) erfüllt war. Insgesamt gab es somit minimal 30 Punkte und maximal 210 Punkte. Der geschätzte Zeitaufwand betrug circa 40 bis 60 Minuten. Anhand dieses strukturierten Interviews ließ sich die Ausprägung und Schwere der Schizophrenie valide erfassen (160).

Der Zweck des *Mini International Neuropsychiatric Interview 5.0.0. (M.I.N.I. 5.0.0.)* (143) war es, mittels eines kurzen 15-minütigen Interviews weitere psychiatrische Störungen zu erfragen. Dieses Interview war im Aufbau sehr strukturiert und prüfte die psychiatrischen Störungen anhand der Diagnosekriterien des DSM-IV und ICD-10. Neben den verschiedenen Formen der affektiven Störungen, Angst- und Essstörungen wurde noch einmal gezielt die aktuelle Substanzabhängigkeit, insbesondere der Drogen- und Alkoholmissbrauch, abgefragt, welche ebenfalls ein wichtiges Ausschlusskriterium dieser Studie darstellten. Die gesunden Probanden wurden nur bei negativen Ergebnissen im *M.I.N.I.* in die Studie eingeschlossen.

Depressive Symptome wurden gezielt durch den *Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)* (144) abgefragt. Dieser 1990 von Addington et al. entworfene Test erfasst depressive Symptome besonders bei Menschen mit einer Schizophrenie. Anhand acht Fragen, die sich alle auf die vergangenen sieben Tage bezogen, wurden die für eine Depression typischen Symptome wie Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, schuldhafte Beziehungsideen, pathologische Schuld, morgendliche Depression, frühmorgendliches Erwachen und Suizidalität erhoben. Bei der neunten und letzten Frage „Beobachtete Depression“ floss zusätzlich die Einschätzung des Interviewers in

die Bewertung mit ein. Je Frage gab es null bis drei Punkte, wobei null das Fehlen und drei die schwere Ausprägung dieses Symptoms bedeutete. Maximal gab es somit 27 Punkte.

3.7 Weitere Tests

Um die Händigkeit der Teilnehmer abzuklären, wurde der *Edinburgh Handedness Inventory (Edinburgh Händigkeitinventar)* (138) angewandt. Hierbei mussten die Teilnehmer zehn Fragen darüber beantworten, welche Hand sie bei bestimmten Aktivitäten präferieren, zum Beispiel beim Schreiben, Malen, Werfen oder Zähneputzen. Anschließend wurde mithilfe der unten genannten Formel ein Prozentsatz der vorliegenden Händigkeit quantifiziert.

$$L. Q. = \frac{\sum R - \sum L}{\sum R + \sum L} \times 100\%$$

„L.Q.“ steht hierbei für den Grad der Händigkeit (*Laterality Quotient*), „ $\sum R$ “ für die Summe an Antworten, bei denen die Teilnehmer die rechte Hand bevorzugten und „ $\sum L$ “ für die Summe an Antworten, bei denen sie die linke Hand bevorzugten. Anderen Studien folgend, wurde der Cut-off für Rechtshänder bei einem L.Q. $>+50\%$ und für Linkshänder bei einem L.Q. $<-50\%$ bestimmt (161). Die Bestimmung der Händigkeit ist aus dem Grund von Bedeutung, da Rechts- und Linkshänder ein unterschiedliches Ansprechen auf die tDCS aufweisen sollen (161).

Das Rauchverhalten der Studienteilnehmer wurde mittels des *Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)* (137) gesondert evaluiert. Mithilfe von sechs Fragen konnten das Rauchverhalten, die tägliche Nikotinmenge und der Suchtdrang exploriert werden. Insgesamt konnten 0 bis 10 Punkte erreicht werden, wobei Letzteres eine sehr schwere Nikotinabhängigkeit nachwies.

Für die Erhebung aufgetretener Nebenwirkungen wurde der *Comfort Rating Questionnaire (CRQ)* (145) angewandt. Bei diesem konnten die Studienteilnehmer jeweils anhand einer Skala von 1 (gar nicht) bis 10 (extrem) auswählen, wie stark die genannte Nebenwirkung während und nach der Stimulation aufgetreten war. Abgefragte Nebenwirkungen waren lokale Schmerzen, Kribbeln, Brennen, Müdigkeit, Nervosität, Konzentrations- und Sehstörungen sowie Kopfschmerzen. Anschließend

wurden die Gesamtpunkteanzahl des CRQs durch Addition der jeweiligen Punktezahlen bestimmt. Minimal konnten somit acht Punkte, maximal 80 Punkte erreicht werden. Eine weitere Frage erforschte, ob sie die Stimulation insgesamt als unangenehm empfanden hatten. Hier konnten die Teilnehmer erneut anhand einer Skala von 1 (gar nicht) bis 10 (extrem) auswählen. Dieser Fragebogen wurde nach jeder Stimulation erneut ausgefüllt.

3.8 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics Version 24 für Windows 10 durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0.05$ festgelegt. Die demografischen Daten sowie die Ergebnisse der neurokognitiven sowie psychopathologischen Testung wurden entweder als Mittelwerte mit Standardabweichungen oder als Häufigkeiten dargestellt. Anhand des Chi-Quadrat-Tests wurden die Häufigkeiten und mittels t-Test für unabhängige Stichproben die Mittelwerte beider Gruppen miteinander verglichen. Bei signifikantem Levene-Test auf Varianzhomogenität wurde die eingebaute SPSS-Korrektur angewandt.

Auch die Effektivitätsmaße *d-prime*, *Criterion C* und die Reaktionszeiten wurden als Mittelwerte mit Standardabweichungen dargestellt. Die Ergebnisse beider Gruppen wurden mittels einer gemischten Omnibus-Varianzanalyse (engl. *analysis of variance*, ANOVA) mit Messwiederholung (engl. *repeated measures ANOVA*, RM-ANOVA) mit den Innersubjektsfaktoren *Sitzung* (Baseline, Verum, Sham) und *Load* (1-back, 2-back, 3-back) und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Menschen mit einer Schizophrenie, gesunde Probanden) analysiert. Im Falle einer Verletzung der Annahme der Sphärizität wurde die Korrektur nach Greenhouse-Geisser angewandt. Mittels Berechnung von post-hoc Kontrasten wurden Paarvergleiche zwischen der Verum- und Sham-Stimulation durchgeführt. Zuletzt erfolgte eine RM-ANOVA für jede Gruppe einzeln mit der Frage nach signifikanten Ergebnissen zwischen den jeweiligen Sitzungen und *n-back*-Tests für jede Gruppe separat, um den Einfluss der Stimulation innerhalb der Gruppen genauer analysieren zu können. Signifikante Effekte wurden anschließend mittels t-Test für verbundene Stichproben genauer untersucht. Hiermit konnten die Effektivitätsmaße hinsichtlich signifikanter Unterschiede in den verschiedenen Sitzungen (Baseline, Verum, Sham) und die Wirkung der tDCS auf diese untersucht werden. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mittels

t-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Bei fehlender Varianzhomogenität im Levene-Test wurden die Werte der t-Tests korrigiert.

4 Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse dargestellt. Zuerst werden die demografischen Daten sowie die Ergebnisse der psychopathologischen und neurokognitiven Testungen beschrieben, anschließend die Effektivitätsmaße *d-prime*, Reaktionszeiten sowie *Criterion C*.

4.1 Demografische Daten

Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie Häufigkeiten der demografischen Daten. Anhand des Chi-Quadrat-Tests wurden die Häufigkeiten und mittels t-Test für unabhängige Stichproben die Mittelwerte beider Gruppen miteinander verglichen. Die Ergebnisse dieses Vergleichs sind ebenso in Tabelle 5 dargestellt.

	SZ (N = 20)			GP (N = 21)			X ² (df)	p
Geschlecht (m:w)	14:6			14:7			0,05 (1)	0,819
Händigkeit (r: l)	18:2			19:2			0,00 (1)	0,959
Raucher (ja:nein)	10:10			4:17			4,36 (1)	0,037*
	N	M	(SD)	N	M	(SD)	t (df)	p
Alter (Jahren)	20	37,65	(10,78)	21	37,05	(11,34)	0,17 (39)	0,863
Schuljahre	19	11,16	(2,17)	21	12,57	(1,29)	-2,47 (28,70)	0,019*
Ausbildungsjahre gesamt	16	13,72	(4,19)	21	19,09	(3,78)	-4,09 (35)	<0,001***
FTND	10	5,00	(2,36)	4	2,75	(3,20)	1,47 (12)	0,168
Edinburgh (%)	20	69,53	(53,57)	21	73,43	(38,72)	-0,27 (39)	0,790

Tabelle 5: Demografische Daten

Darstellung der demografischen Daten beider Gruppen sowie deren Vergleich mittels Chi-Quadrat-Tests bzw. t-Test für unabhängige Stichproben. Bei der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie konnte ein Teilnehmer keine Aussage bezüglich seiner Schuljahre machen und 4 Teilnehmer konnten die Frage nach ihren gesamten Ausbildungsjahren nicht beantworten, sodass sich hier die Gesamtzahlen unterscheiden.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, N = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, df = Freiheitsgrade, p = Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$), X² = Chi-Quadrat-Test, t = t-Wert für unabhängige Stichproben.

Insgesamt nahmen an der Studie N = 42 Personen teil, N = 21 Menschen mit einer Schizophrenie und N = 21 gesunde Probanden. In beiden Gruppen waren es N = 14

Männer und N = 7 Frauen. In der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie brach eine Patientin die Studie vorzeitig ab, sodass es nun N = 6 Frauen in der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie und N = 7 in der Gruppe der Gesunden waren. Dieser Unterschied zeigte sich als nicht signifikant ($X^2_{(1)} = 0,05$, $p = 0,819$).

Ebenso stimmten beide Gruppen hinsichtlich ihrer Händigkeit überein ($X^2_{(1)} = 0,00$, $p = 0,959$). In beiden Gruppen gab es je zwei Linkshänder sowie 18 Rechtshänder bei der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie und 19 bei der Gruppe gesunder Probanden. So ergab sich im Edinburgh-Händigkeitsinventar für die Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie ein Mittelwert von fast 70 % ($M (\pm SD) = 69,53 \% \pm 53,57 \%$) und für die Gruppe gesunder Probanden ein Mittelwert von ca. 73 % ($M (\pm SD) = 73,43 \% \pm 38,72 \%$). Insgesamt betrachtet war in beiden Gruppen die rechte Hand die dominante Hand und es gab bezüglich der Händigkeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($t_{(39)} = -0,27$, $p = 0,790$).

Mit einem mittleren Alter von fast 38 Jahren ($M (\pm SD) = 37,65 \pm 10,78$) für die Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie und ca. 37 Jahren ($M (\pm SD) = 37,05 \pm 11,34$) für jene der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden ergab sich im vergleichenden t-Test kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich ihres Alters ($t_{(39)} = 0,17$, $p = 0,863$).

Diese Ergebnisse zeigen, dass beide Gruppen in Geschlecht, Alter und Händigkeit übereinstimmten und somit das Matching gelungen ist.

In der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie konnte ein Teilnehmer keine Aussage bezüglich der absolvierten Schuljahre machen, sodass hier die Gesamtzahl für diese Gruppe N = 19 beträgt. Vier Teilnehmer aus der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie verweigerten die Aussage bezüglich ihrer Ausbildungsjahre bzw. konnten sich nicht genau daran erinnern, sodass hier die Gesamtzahl für die Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie N = 16 beträgt (s. Tabelle 5).

Die Menschen mit einer Schizophrenie haben durchschnittlich ungefähr 11 Jahre ($M (\pm SD) = 11,16 \pm 2,17$) die Schule besucht, während die gesunden Kontrollprobanden fast 13 Jahre ($M (\pm SD) = 12,57 \pm 1,29$) eine Schulausbildung genossen. Die Gruppe an gesunden Probanden besuchte dementsprechend signifikant länger die Schule ($t_{(28,70)} = -2,47$, $p = 0,019$). Vergleicht man die gesamte Ausbildungsdauer beider Gruppen miteinander, annähernd 14 Jahre

(M (\pm SD) = 13,72 \pm 4,19) bei den Menschen mit einer Schizophrenie und ca. 19 Jahre (M (\pm SD) = 19,09 \pm 3,78) bei den gesunden Probanden, so zeigt sich, dass sich die gesunden Teilnehmer signifikant länger in der Ausbildung befanden ($t_{(35)} = -4,09$, $p < 0,001$).

Unter den Studienteilnehmern gab es insgesamt 14 Raucher. Zehn in der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie und vier in der Gruppe der gesunden Probanden. Somit unterscheiden sie sich hierin signifikant ($X^2_{(1)} = 4,36$, $p = 0,037$). Interessanterweise unterschieden sich die Rauchenden der beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Nikotinabhängigkeit, evaluiert anhand des FTNDs nicht ($t_{(12)} = 1,47$, $p = 0,168$).

4.2 Psychopathologische Testung

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der psychopathologischen Testung der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie.

	N	SZ M	(SD)
Alter bei Manifestation in Jahren	20	26,55	(6,60)
Gesamtdauer der Erkrankung in Jahren	20	11,15	(7,98)
Anzahl an Hospitalisierungen	20	4,80	(4,49)
Dauer der Hospitalisierungen in Monaten	20	9,66	(8,59)
CPZ	20	460,30	(389,60)
Positive Familienanamnese	20	15%	
PANSS Gesamt	20	60,40	(16,33)
PANSS Positive Symptome	20	15,45	(4,97)
PANSS Negative Symptome	20	14,90	(5,34)
PANSS Generelle Symptome	20	30,05	(8,39)
MINI	20	0	(0)
CDSS	20	3,75	(4,01)

Tabelle 6: Ergebnisse der psychopathologischen Testung

Darstellung krankheitsbezogener demografischer Daten und der Ergebnisse der psychopathologischen Testung anhand ihrer Mittelwerte und Standardabweichungen.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, N = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, CPZ = Chlorpromazin-Äquivalent, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview, CDSS = Calgary Depression Scale for Schizophrenia.

Hierbei zeigte sich, dass das mittlere Manifestationsalter ungefähr 27 Jahre ($M (\pm SD) = 26,55 \pm 6,60$) und die mittlere Gesamtdauer der Erkrankung ca. 11 Jahre ($M (\pm SD) = 11,15 \pm 7,98$) betragen. Im Durchschnitt wurden sie fast 5-mal ($M (\pm SD) = 4,80 \pm 4,49$) mit einer Dauer von insgesamt fast 10 Monaten ($M (\pm SD) = 9,66 \pm 8,59$) aufgrund einer Psychose hospitalisiert. Die mittlere Anzahl an Chlorpromazin-Äquivalent betrug $M (\pm SD) = 460,30 \pm 389,60$. Fünfzehn Prozent der Menschen mit einer Schizophrenie gaben an, mindestens ein ebenso an Schizophrenie erkranktes Familienmitglied zu haben.

In der psychopathologischen Testung zeigte sich eine niedrige bis mittlere Erkrankungsschwere in der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie (s. Tabelle 6). Mit einem Gesamtscore von $M (\pm SD) = 60,40 \pm 16,33$ in dem PANSS liegt die Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie im unteren bis mittleren Bereich. Mit einem CDSS-Wert von $M (\pm SD) = 3,75 \pm 4,01$ zeigten die Menschen mit einer Schizophrenie über die Gruppe hinweg keine relevanten depressiven Symptome. Aufgrund der genauen Ein- und Ausschlusskriterien und der sorgfältigen Patientenselektion ergaben sich im M.I.N.I. keine weiteren psychiatrischen Erkrankungen.

4.3 Neurokognitive Testung

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der neurokognitiven Testung sowie der Vergleich der Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen mittels unabhängigen t-Tests sind in Tabelle 7 dargestellt. Dabei ist zu vermerken, dass bei den Menschen mit einer Schizophrenie vier nicht muttersprachlich Deutsch sprachen. Eine Patientin fühlte sich aufgrund nur rudimentärer Kenntnisse der Reihenfolge des lateinischen Alphabets nicht im Stande, den zweiten Teil des Pfadfindertests (TMT-B) zu absolvieren. Aus diesem Grund unterscheidet sich hier die Gesamtanzahl.

	SZ			GP			t (df)	p
	N	M	(SD)	N	M	(SD)		
MWT-B	20	27,05	(4,71)	21	31,48	(3,30)	-3,50 (39)	0,001***
TMT-A (s)	20	38,78	(22,12)	21	25,43	(11,26)	2,42 (27,92)	0,022*
TMT-B (s)	19	94,97	(41,56)	21	57,88	(21,87)	3,48 (26,65)	0,002**
d2-GZ	20	396,10	(106,56)	21	508,90	(76,81)	-3,90 (39)	<0,001***
d2-F%	20	6,53	(6,73)	21	4,31	(4,84)	1,21 (39)	0,232
d2-KL	20	143,55	(54,57)	21	197,05	(45,58)	-3,41 (39)	0,002**

Tabelle 7: Ergebnisse der neurokognitiven Testung

Eine Patientin fühlte sich aufgrund nur rudimentärer Kenntnisse der Reihenfolge des lateinischen Alphabets nicht im Stande, den zweiten Teil des Pfadfindertests (TMT-B) zu absolvieren. Aus diesem Grund unterscheidet sich hier die Gesamtanzahl.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, MWT-B: Mehrfach-Wortschatz-Test-B, TMT-A: Trail Making Test A, TMT-B: Trail Making Test B, s = Sekunden d2-GZ: Gesamtzahl, d2-F%: Fehlerprozent, d2-KL: Konzentrationsleistung, N = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, df = Freiheitsgrad, p = Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$), t = t-Wert für unabhängige Stichproben.

Die gesunden Probanden erzielten in allen drei Tests signifikant bessere Ergebnisse als die Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie (s. Tabelle 7). Sie zeigten sich somit in den oben genannten kognitiven Domänen der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie überlegen. Mit einem Mittelwert von $M (\pm SD) = 31,48 \pm 3,30$ an richtig erratenen Wörtern zeigte die Gruppe gesunder Probanden eine hohe verbale Intelligenz (Werte von 110-127 im MWT-B), während hingegen die Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie mit einem Mittelwert von $M (\pm SD) = 27,05 \pm 4,71$ an richtig erkannten Wörtern eine durchschnittliche prämorbid verbale Intelligenz (Werte von 91-109) aufwies. Die Gruppe der gesunden Probanden bearbeitete sowohl den TMT-A wie auch den TMT-B signifikant schneller als die Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie (TMT-A: $t_{(27,92)} = 2,42$, $p = 0,022$, TMT-B: $t_{(26,65)} = 3,48$, $p = 0,02$, s. Tabelle 7) und zeigte sich somit in visuomotorischer Suchgeschwindigkeit, kognitiver Flexibilität und Aufmerksamkeitsfähigkeit überlegen. Im d2-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Fehlerprozenten beider Gruppen, welche ein Kriterium für die Genauigkeit und Sorgfalt bei der Testbearbeitung darstellten (d2-Fehlerprozent: $t_{(39)} = 1,21$, $p = 0,232$), jedoch zeigten sich signifikante Unterschiede in d2-Gesamtzahl und d2-Konzentrationsleistung zwischen beiden Gruppen mit erneut besseren Ergebnissen aufseiten der gesunden Probanden (s. Tabelle 7).

4.4 Ergebnisse der Effektivitätsmaße

Nachdem die demografischen Daten und Ergebnisse der neurokognitiven und psychopathologischen Testung dargelegt wurden, werden nun in den folgenden Abschnitten die Ergebnisse der Effektivitätsmaße *d-prime*, Reaktionszeiten und *Criterion C* präsentiert.

4.4.1 Ergebnisse des Wertes *d-prime*

Der Wert *d-prime* ist in dieser Studie das zentrale Effektivitätsmaß zur Erfassung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses der Studienteilnehmer und gibt an, wie gut die Teilnehmer zwischen relevanten und irrelevanten Stimuli unterscheiden konnten. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die erzielten *d-prime*-Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen beider Gruppen.

	SZ			GP		
	N	M	(SD)	N	M	(SD)
<i>d-prime</i>						
1-back						
Baseline	20	3,24	(1,30)	21	4,00	(0,89)
Sham	20	3,35	(1,32)	21	4,40	(0,30)
Verum	20	3,46	(1,06)	21	4,16	(0,60)
2-back						
Baseline	20	2,03	(0,88)	21	2,72	(0,58)
Sham	20	1,97	(1,06)	21	3,40	(0,88)
Verum	20	2,11	(0,97)	21	3,27	(0,80)
3-back						
Baseline	20	1,11	(0,73)	21	1,71	(0,61)
Sham	20	1,14	(0,72)	21	2,12	(0,82)
Verum	20	1,41	(0,74)	21	2,16	(0,89)

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichung des Wertes *d-prime*

Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Wertes *d-prime* in den jeweiligen Sitzungen nach *n-back*-Stufen und Gruppen getrennt.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, N = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

In der ersten durchgeführten RM-ANOVA, in welche die Ergebnisse aller Sitzungen (Baseline, Verum, Sham) sowie *Load* (1-back, 2-back, 3-back) des Gesamtkollektivs (Menschen mit einer Schizophrenie und gesunde Probanden zusammen) eingeflossen sind (s. Tabelle 9 Ergebnisse unter „3 (Sitzung B/V/S) x3 (*Load*) x2 (Gruppe)“), zeigte

sich ein signifikanter Effekt für die Gruppen ($F_{(1, 39)} = 17,38$, $p < 0,001$), für die Teststufen des *n-back*-Tests (*Load*) ($F_{(1,70, 66,46)} = 224,30$, $p < 0,001$) sowie für die Sitzungen ($F_{(2, 78)} = 11,92$, $p < 0,001$). Der Durchschnitt der gesunden Probanden erzielte stets einen höheren *d-prime*-Wert als derjenige der Menschen mit einer Schizophrenie (s. Tabelle 8), dies wird noch einmal mittels der Signifikanz im Faktor *Gruppe* verdeutlicht und durch signifikante Unterschiede im t-Test für unverbundene Stichproben bestätigt (alle $p \leq 0,034$, s. Tabelle 10). Ein Unterschied zwischen den jeweiligen *d-prime*-Werten der *n-back*-Tests ließ sich bereits an den oben gezeigten Mittelwerten erkennen (s. Tabelle 8). Anhand der durchgeführten statistischen Tests zeigte sich zudem, dass mit steigender *n-back*-Stufe die *d-prime*-Werte in beiden Gruppen signifikant abnahmen. Die Signifikanz im Faktor *Load* zeigte sich bei beiden Gruppen mit $p < 0,001$.

	F	(df1, df2)	p
d-prime			
3 (Sitzung B/V/S) x3 (Load) x2 (Gruppe)			
Sitzung	11,92	(2, 78)	<0,001***
Sitzung x Gruppe	6,45	(2, 78)	0,003**
Load	224,30	(1,70, 66,46)	<0,001***
Load x Gruppe	1,33	(1,70, 66,46)	0,269
Sitzung x Load	0,88	(3,13, 121,99)	0,456
Sitzung x Load x Gruppe	1,26	(3,13, 121,99)	0,293
Gruppe	17,38	(1, 39)	<0,001***
Sitzung: Kontrast Verum: Sham	0,259	(1, 39)	0,614
Sitzung x Gruppe: Kontrast Verum:Sham	4,51	(1, 39)	0,040*
3 (Sitzung B/V/S) x3 (Load) für jede Gruppe			
<i>Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie</i>			
Sitzung	2,23	(2, 38)	0,121
Load	97,37	(2, 38)	<0,001***
Sitzung x Load	0,53	(4, 76)	0,717
<i>Gruppe der gesunden Probanden</i>			
Sitzung	19,56	(2, 40)	<0,001***
Load	131,59	(2, 40)	<0,001***
Sitzung x Load	1,65	(4, 80)	0,170

Tabelle 9: Ergebnisse der RM-ANOVA für den Wert *d-prime*

Sitzung = Baseline (B), Verum (V), Sham (S), *Load* = 1-back, 2-back, 3-back, Gruppe = Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie, Gruppe der gesunden Probanden, F = F-Wert, df = Freiheitsgrad, p = Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

	SZ			GP			t (df)	p
	N	M	(SD)	N	M	(SD)		
d-prime								
1-back								
Baseline	20	3,24	(1,30)	21	4,00	(0,89)	-2,20 (39)	0,034*
Sham	20	3,35	(1,32)	21	4,40	(0,30)	-3,46 (20,92)	0,002**
Verum	20	3,46	(1,06)	21	4,16	(0,60)	-2,61 (39)	0,013**
2-back								
Baseline	20	2,03	(0,88)	21	2,72	(0,58)	-2,96 (39)	0,005**
Sham	20	1,97	(1,06)	21	3,40	(0,88)	-4,71 (39)	<0,001***
Verum	20	2,11	(0,97)	21	3,27	(0,80)	-4,20 (39)	<0,001***
3-back								
Baseline	20	1,11	(0,73)	21	1,71	(0,61)	-2,86 (39)	0,007**
Sham	20	1,14	(0,72)	21	2,12	(0,82)	-4,07 (39)	<0,001***
Verum	20	1,41	(0,74)	21	2,16	(0,89)	-2,95 (39)	0,005**

Tabelle 10: Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben für den Wert *d-prime*

Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Wertes *d-prime* der jeweiligen *n-back*-Stufen und Sitzungen sowie deren Vergleich zwischen den Gruppen mittels unabhängigen t-Tests. SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, N = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, t = t-Wert für unabhängige Stichproben, df = Freiheitsgrad, p = Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

Im Hinblick auf den Innersubjektfaktor *Sitzung* zeigten die durchgeführten RM-ANOVAs einen signifikanten Effekt ($F_{(2, 78)} = 11,92$, $p < 0,001$), d. h. es gab signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Sitzungen (Baseline, Verum, Sham). Legte man nun jedoch den Fokus mittels Kontrastes nur auf die Verum- und Sham-Sitzung für beide Gruppen gesamt, so zeigte sich im Durchschnitt kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Stimulationsarten ($F_{(1, 39)} = 0,259$, $p = 0,614$). In der nach Gruppen aufgeteilten RM-ANOVA, ließ sich der unkontrastierte signifikante Unterschied zwischen den Sitzungen auch nur bei den gesunden Probanden nachweisen ($F_{(2, 40)} = 19,56$, $p < 0,001$), bei den Menschen mit einer Schizophrenie zeigte sich dieser nicht ($F_{(2, 38)} = 2,23$, $p = 0,121$) (s. Tabelle 9).

Mittels t-Tests für verbundene Stichproben untersuchten wir, welche Sitzung zu signifikanten Ergebnissen bei der Gruppe der gesunden Probanden geführt hat. Trotz fehlender Signifikanz führten wir explorativ diese Analyse auch bei der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie durch. Tabelle 11 stellt die Ergebnisse des t-Tests für verbundene Stichproben gegenüber.

	SZ (N=20)			GP (N=21)		
	t	df	p	t	df	p
d-prime						
1-back						
Baseline-Verum	-1,36	19	0,190	-0,96	20	0,347
Baseline-Sham	-0,77	19	0,453	-2,47	20	0,023*
Verum-Sham	0,68	19	0,507	-2,18	20	0,041*
2-back						
Baseline-Verum	-0,54	19	0,595	-5,00	20	<0,001***
Baseline-Sham	0,38	19	0,711	-4,67	20	<0,001***
Verum-Sham	0,83	19	0,418	-1,03	20	0,313
3-back						
Baseline-Verum	-2,73	19	0,013*	-3,35	20	0,003**
Baseline-Sham	-0,19	19	0,848	-3,53	20	0,002**
Verum-Sham	1,85	19	0,081	0,35	20	0,729

Tabelle 11: Ergebnisse des t-Tests für verbundene Stichproben für den Wert *d-prime*

Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs der *d-prime*-Werte in den unterschiedlichen Sitzungen aufgeteilt nach *n-back*-Tests und Gruppen.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, N = Anzahl, t = t-Wert für abhängige Stichproben, df = Freiheitsgrad, p = Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

Abbildung 9 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die erzielten Mittelwerte und ihre Standardfehler und die Ergebnisse der t-Tests für verbundene Stichproben in den verschiedenen Stufen des *n-back*-Tests.

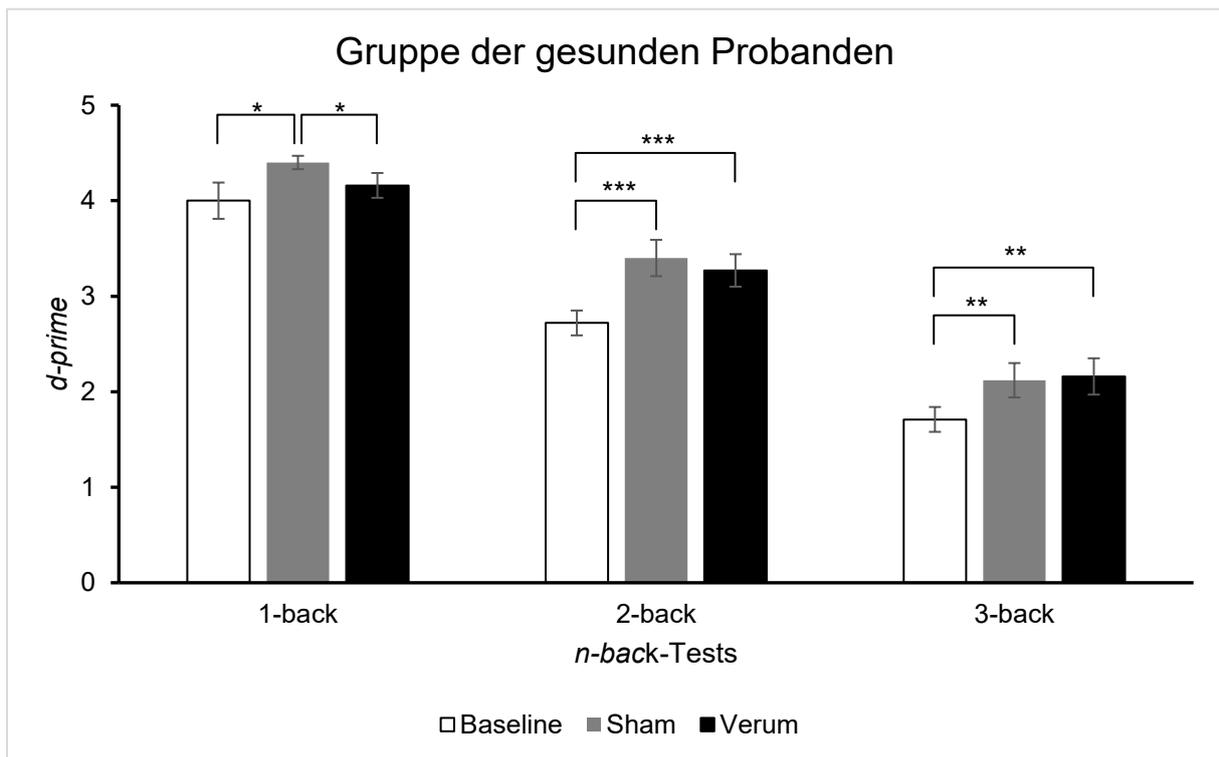
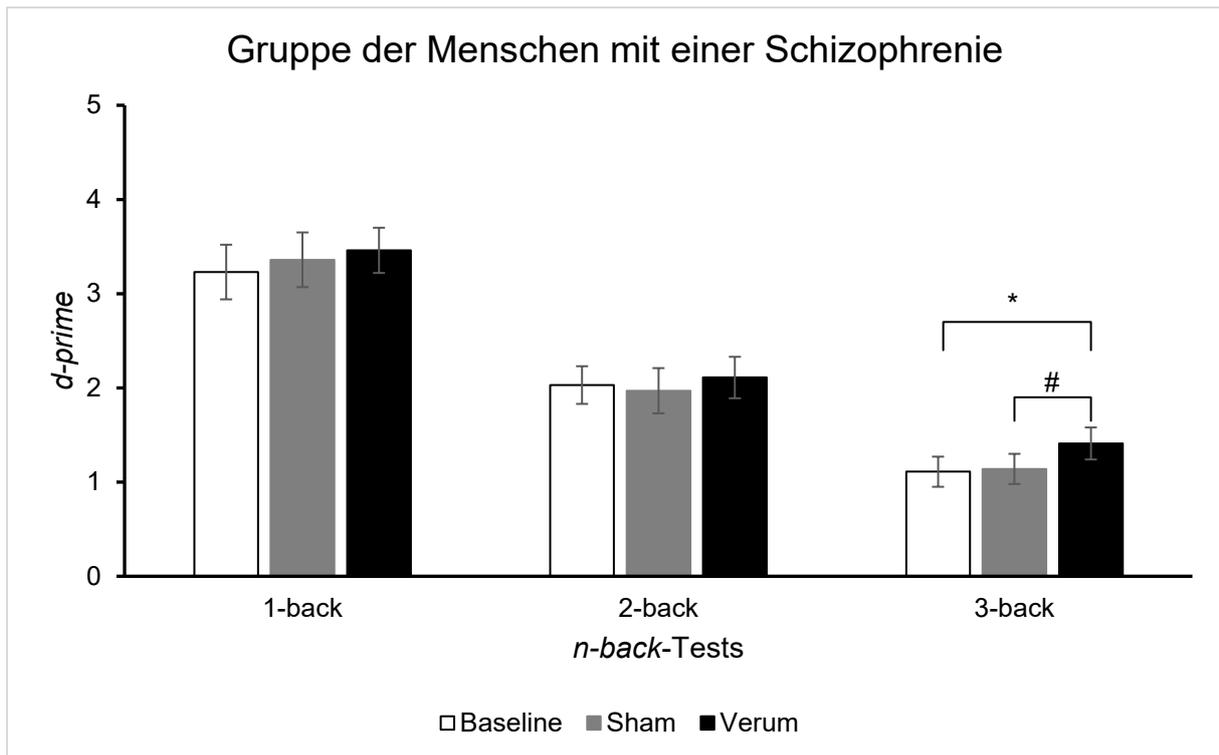


Abbildung 9: Darstellung der *d-prime*-Mittelwerte beider Gruppen

Darstellung der Mittelwerte des *d-primes* beider Gruppen in den jeweiligen Sitzungen und *n-back*-Tests. Die Fehlerbalken zeigen hierbei die dazugehörigen Standardfehler an.

Fehlerbalken = Standardfehler der Mittelwerte; Signifikante Ergebnisse im t-Test für verbundene Stichproben: # = $p < 0,1$, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

Im *1-back*-Test wie auch im *2-back*-Test erzielte der Durchschnitt der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie unter der Verum-Stimulation numerisch höhere *d-prime*-Werte (*1-back*-Test: $M (\pm SD)_{\text{Verum}} = 3,46 \pm 1,06$, *2-back*-Test: $M (\pm SD)_{\text{Verum}} = 2,11 \pm 0,97$) als unter der Sham-Stimulation (*1-back*-Test: $M (\pm SD)_{\text{Sham}} = 3,35 \pm 1,32$, *2-back*-Test: $M (\pm SD)_{\text{Sham}} = 1,97 \pm 1,06$) und in der Baseline-Sitzung (*1-back*-Test: $M (\pm SD)_{\text{Baseline}} = 3,24 \pm 1,30$, *2-back*-Test: $M (\pm SD)_{\text{Baseline}} = 2,03 \pm 0,88$) (s. Tabelle 8 und Abbildung 9). Höhere *d-prime*-Werte weisen hierbei auf eine bessere Performanz in *n-back*-Test hin. Im t-Test für verbundene Stichproben zeigten sich diese Unterschiede zwischen den Sitzungen als nicht signifikant (alle p -Werte $\geq 0,190$) (s. Tabelle 11).

Im *3-back*-Test erzielte der Durchschnitt der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie in der Verum-Stimulation ebenfalls die höchsten *d-prime*-Werte ($M (\pm SD)_{\text{Verum}} = 1,41 \pm 0,74$, $M (\pm SD)_{\text{Sham}} = 1,14 \pm 0,72$, $M (\pm SD)_{\text{Baseline}} = 1,11 \pm 0,73$) (s. Tabelle 8 und Abbildung 9). Jedoch zeigte sich hier im Gegensatz zum *1-* und *2-back*-Test in dieser Schwierigkeitsstufe ein signifikanter Unterschied zwischen der Baseline- und Verum-Sitzung ($t_{(19)} = -2,73$, $p = 0,013$) sowie ein numerischer Trend für die Überlegenheit der Verum- gegenüber der Sham-Stimulation ($t_{(19)} = 1,85$, $p = 0,081$) (s. Tabelle 11 und Abbildung 9). Ein signifikanter Unterschied zwischen der Baseline- und Sham-Stimulation konnte statistisch nicht nachgewiesen werden ($t_{(19)} = -0,19$, $p = 0,848$).

Im Gegensatz zu den Menschen mit einer Schizophrenie, die im *1-back*-Test die höchsten *d-prime*-Werte unter der Verum-Stimulation erzielten, erreichten die gesunden Probanden in dieser Stufe den höchsten *d-prime*-Mittelwert und somit die beste Performanz im *n-back*-Test unter der Sham-Stimulation ($M (\pm SD)_{\text{Sham}} = 4,40 \pm 0,30$, $M (\pm SD)_{\text{Verum}} = 4,16 \pm 0,60$, $M (\pm SD)_{\text{Baseline}} = 4,00 \pm 0,89$) (s. Tabelle 8 und Abbildung 9). Im t-Test für verbundene Stichproben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Baseline- und Sham-Sitzung ($t_{(20)} = -2,47$, $p = 0,023$), sowie ein signifikanter Unterschied zwischen der Sham- und Verum-Sitzung ($t_{(20)} = -2,18$, $p = 0,041$) mit jeweils statistisch signifikant besseren *d-prime*-Mittelwerten unter der Sham-Stimulation. Zwischen der Baseline- und Verum-Sitzung zeigte sich hingegen keine Signifikanz ($t_{(20)} = -0,96$, $p = 0,347$) (s. Tabelle 11 und Abbildung 9).

Auch im *2-back*-Task erzielte die Gruppe der gesunden Probanden den höchsten *d-prime*-Mittelwert in der Sham-Stimulation ($M (\pm SD)_{\text{Sham}} = 3,40 \pm 0,88$, $M (\pm SD)_{\text{Verum}} = 3,27 \pm 0,80$, $M (\pm SD)_{\text{Baseline}} = 2,72 \pm 0,58$, s. Tabelle 8 und Abbildung 9). In den t-Tests für verbundene Stichproben zeigten sich signifikant höhere Werte für die Verum- bzw. Sham-Sitzung im Vergleich zur Baseline-Sitzung (Baseline-Verum: $t_{(20)} = -5,00$, $p < 0,001$, Baseline-Sham: $t_{(20)} = -4,67$, $p < 0,001$), jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Sham-Stimulation ($t_{(20)} = -1,03$, $p = 0,313$) (s. Tabelle 11 und Abbildung 9).

Im *3-back*-Test erzielte die Gruppe der gesunden Probanden, wie die Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie, den höchsten *d-prime*-Mittelwert in der Verum-Stimulation ($M (\pm SD)_{\text{Verum}} = 2,15 \pm 0,89$, $M (\pm SD)_{\text{Sham}} = 2,12 \pm 0,82$, $M (\pm SD)_{\text{Baseline}} = 1,71 \pm 0,61$, s. Tabelle 8 und Abbildung 9). Wie bereits in der *2-back*-Stufe, zeigte sich auch hier eine Signifikanz zwischen der Baseline-Sitzung und den jeweiligen Folgesitzungen (Baseline-Verum: $t_{(20)} = -3,35$, $p = 0,003$, Baseline-Sham: $t_{(20)} = -3,53$, $p = 0,002$), d. h. die gesunden Probanden erzielten im Durchschnitt in der Verum- bzw. Sham-Stimulation im *3-back*-Test höhere *d-prime*-Werte als in der Baseline-Sitzung. Jedoch ließ sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Sham-Stimulation nachweisen ($t_{(20)} = 0,35$, $p = 0,729$).

4.4.2 Ergebnisse der Reaktionszeiten

Tabelle 12 sowie Abbildung 10 geben eine Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Standardfehler (s. Abbildung 10) der Reaktionszeiten der Gruppen der Menschen mit einer Schizophrenie und der gesunden Probanden. Bei der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie konnten während der Baseline-Sitzung im *3-back*-Test nur N = 19 Datensätze berücksichtigt werden, da eine Teilnehmerin während dieser Stufe zu keinem Zeitpunkt die Leertaste betätigt hat. So war eine Aussage bezüglich ihrer Reaktionszeit in der Baseline-Sitzung nicht möglich.

	SZ			GP		
	N	M	(SD)	N	M	(SD)
Reaktionszeiten in Sekunden						
1-back						
Baseline	20	0,75	(0,32)	21	0,66	(0,25)
Sham	20	0,76	(0,23)	21	0,60	(0,23)
Verum	20	0,76	(0,29)	21	0,59	(0,20)
2-back						
Baseline	20	0,97	(0,31)	21	0,82	(0,25)
Sham	20	0,87	(0,24)	21	0,77	(0,22)
Verum	20	0,97	(0,34)	21	0,78	(0,23)
3-back						
Baseline	19	1,08	(0,31)	21	0,97	(0,21)
Sham	20	1,00	(0,35)	21	0,87	(0,24)
Verum	20	1,00	(0,40)	21	0,87	(0,27)

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichung der Reaktionszeiten

Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten in Sekunden in den jeweiligen Sitzungen aufgeteilt nach *n-back*-Tests und Gruppen. Bei der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie konnten während der Baseline-Sitzung im *3-back*-Test nur N = 19 Datensätze berücksichtigt werden, da eine Teilnehmerin während dieser Stufe zu keinem Zeitpunkt die Leertaste betätigt hat. So war eine Aussage bezüglich ihrer Reaktionszeit in der Baseline-Sitzung nicht möglich. SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, N = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Die Reaktionszeit verlängert sich sowohl bei den Menschen mit einer Schizophrenie wie auch bei den gesunden Probanden mit steigender *n-back*-Stufe: Je schwieriger die Aufgabenstellung wurde, desto mehr Zeit brauchten die Studienteilnehmer, um zu reagieren (s. Tabelle 12 und Abbildung 10). Dies bestätigte sich durch einen signifikanten Effekt für den Faktor *Load* für beide Gruppen in den durchgeführten RM-ANOVAs (alle p-Werte <0,001, s. Tabelle 13). Numerisch reagierte die Gruppe der gesunden Probanden im Durchschnitt schneller in jedem *n-back*-Test und in jeder

Sitzung als die Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie (s. Tabelle 12 und Abbildung 10), ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte jedoch nicht beobachtet werden ($F_{(1, 39)} = 3,46$, $p = 0,070$).

	F	(df1, df2)	p
Reaktionszeiten			
3 (Sitzung B/V/S) x3 (Load) x2 (Gruppen)			
Sitzung	3,86	(2, 78)	0,025*
Sitzung x Gruppen	1,27	(2, 78)	0,286
Load	41,31	(1,56, 60,66)	<0,001***
Load x Gruppen	0,30	(1,56, 60,66)	0,685
Sitzung x Load	0,56	(2,19, 85,38)	0,587
Sitzung x Load x Gruppen	0,60	(2,19, 85,38)	0,568
Gruppen	3,46	(1, 39)	0,070
Sitzung: Kontrast Verum: Sham	0,60	(1, 39)	0,442
Sitzung x Gruppen: Kontrast Verum:Sham	0,70	(1, 39)	0,407
3 (Sitzung B/V/S) x3 (Load) für jede Gruppe			
<i>Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie</i>			
Sitzung	0,82	(2, 38)	0,449
Load	15,00	(1,33, 25,20)	<0,001***
Sitzung x Load	0,60	(1,82, 34,64)	0,542
<i>Gruppe an gesunden Probanden</i>			
Sitzung	5,73	(1,52, 30,37)	0,013*
Load	29,39	(2, 40)	<0,001***
Sitzung x Load	0,47	(2,35, 47,09)	0,660

Tabelle 13: Ergebnisse der RM-ANOVA der Reaktionszeiten

Sitzung= Baseline (B), Verum (V), Sham (S), Load= 1-back, 2-back, 3-back, Gruppen= Gruppe an Menschen mit einer Schizophrenie, Gruppe an gesunden Probanden, df=Freiheitsgrad, p=Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

Ein signifikanter Effekt bestand jedoch im Faktor *Sitzung* ($F_{(2, 78)} = 3,86$, $p = 0,025$). Mittels Kontraste und nach Aufteilung in beide Gruppen zeigte sich, dass dieser signifikante Effekt nicht zwischen der Verum- und Sham-Stimulation ($F_{(1, 39)} = 0,60$, $p = 0,442$) und nur bei der Gruppe der gesunden Probanden beobachtet werden konnte ($F_{(1,52, 30,37)} = 5,73$, $p = 0,013$). Für die Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie konnte kein signifikanter Effekt der einzelnen Stimulationsarten auf die Reaktionszeiten nachgewiesen werden ($F_{(2, 38)} = 0,82$, $p = 0,449$) (s. Tabelle 13).

Die Gruppe an gesunden Probanden zeigte in allen drei *n-back*-Tests in der Baseline-Sitzung numerisch jeweils die längste Reaktionszeit (s. Tabelle 12 und Abbildung

10), während sich die Reaktionszeiten unter der Verum- oder Sham-Stimulation nicht signifikant voneinander unterschieden (s. Tabelle 14, alle p-Werte $\geq 0,518$). Als signifikant erwiesen sich die Unterschiede zwischen der Baseline- und den Folgesitzungen jedoch nur im *1-back*-Test (s. Tabelle 14). Hier erzielte die Gruppe an gesunden Probanden in den Folgesitzungen signifikant schnellere Reaktionszeiten als in der Baseline-Sitzung ($M (\pm SD)_{\text{Baseline}} = 0,66 \pm 0,25$, $M (\pm SD)_{\text{Sham}} = 0,60 \pm 0,23$, $M (\pm SD)_{\text{Verum}} = 0,59 \pm 0,20$, Baseline-Verum: $t_{(20)} = 3,18$, $p = 0,005$, Baseline-Sham: $t_{(20)} = 2,79$, $p = 0,011$). Signifikante Effekte im *2-back*- oder *3-back*-Test sowie zwischen den Stimulationen (Verum/Sham) konnten nicht nachgewiesen werden (alle p-Werte $\geq 0,067$) (s. Tabelle 14).

Die Ergebnisse des t-Tests für verbundene Stichproben werden in Tabelle 14 und Abbildung 10 dargestellt. Zudem gibt Abbildung 10 eine zusammenfassende Übersicht über die erzielten Mittelwerte und ihre Standardfehler.

	SZ (N=20)			GP (N=21)		
	t	df	p	t	df	p
Reaktionszeiten (s)						
1-back						
Baseline-Verum	-0,19	19	0,850	3,18	20	0,005**
Baseline-Sham	-0,14	19	0,887	2,79	20	0,011*
Verum-Sham	0,00	19	0,997	-0,66	20	0,518
2-back						
Baseline-Verum	0,04	19	0,972	1,24	20	0,230
Baseline-Sham	1,68	19	0,109	1,36	20	0,190
Verum-Sham	1,97	19	0,064	0,11	20	0,913
3-back						
Baseline-Verum	1,31	18	0,206	1,72	20	0,100
Baseline-Sham	1,36	18	0,189	1,94	20	0,067
Verum-Sham	0,07	19	0,947	0,07	20	0,946

Tabelle 14: Ergebnisse des t-Tests für verbundene Stichproben für die Reaktionszeiten

Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs der Reaktionszeiten in den unterschiedlichen Sitzungen aufgeteilt nach *n-back*-Stufe und Gruppen.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, N = Anzahl, t = t-Wert für abhängige Stichproben, df = Freiheitsgrad, p = Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

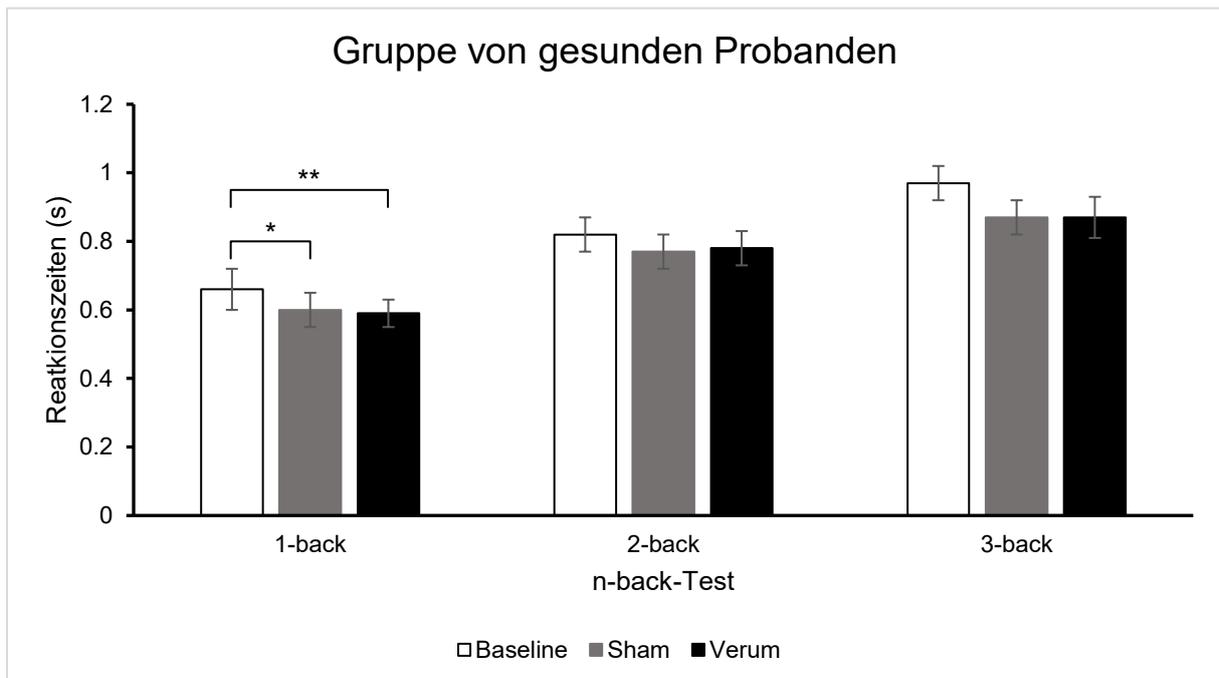
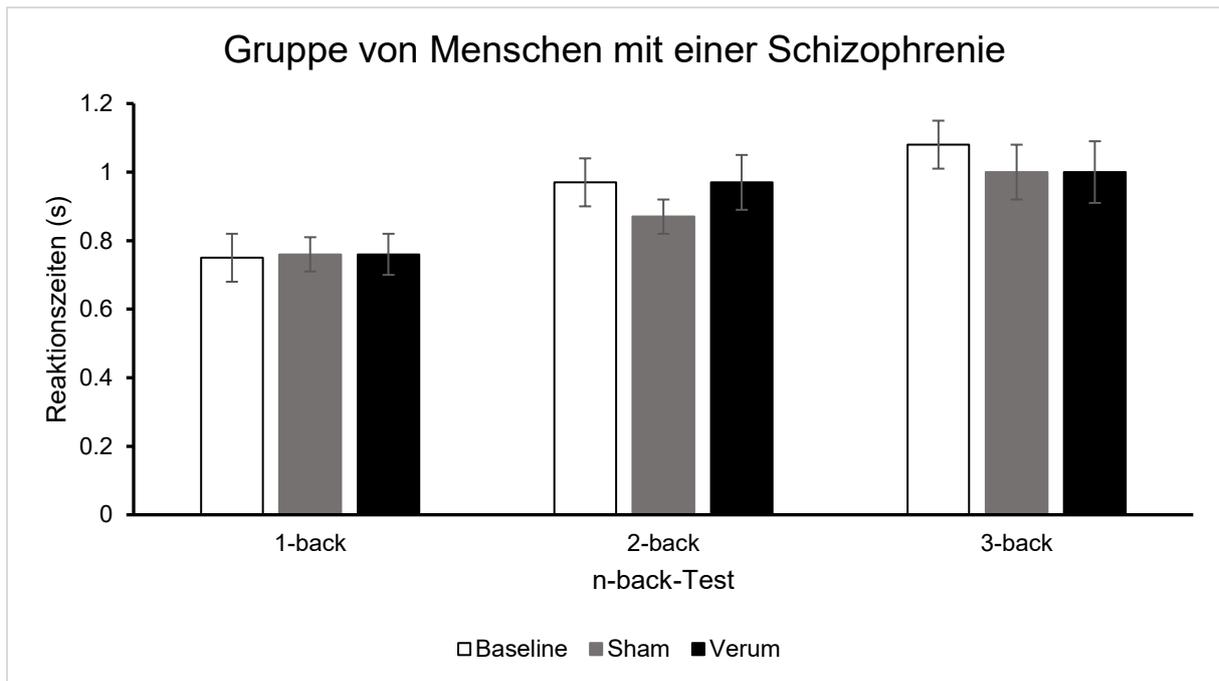


Abbildung 10: Darstellung der Mittelwerte der Reaktionszeiten beider Gruppen

Darstellung der Mittelwerte sowie Standardfehler der Reaktionszeiten in Sekunden (s) beider Gruppen in den jeweiligen Sitzungen und *n-back*-Tests. Die Fehlerbalken zeigen hierbei die Standardfehler an. Fehlerbalken = Standardfehler der Mittelwerte; Signifikante Ergebnisse im t-Test für verbundene Stichproben: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

4.4.3 Ergebnisse des Criterion C

Als weiteres Effektivitätsmaß wird nun das *Criterion C* betrachtet. Anhand dieses Parameters konnte, wie bereits erläutert (s. 3.4.3), das Antwortverhalten der Studienteilnehmer beurteilt werden. Negative Werte wiesen auf ein liberales, positive Werte auf ein konservatives Antwortverhalten hin.

Bei der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie konnten während der Baseline-Sitzung im *3-back*-Test nur N = 19 Datensätze berücksichtigt werden, da eine Patientin während dieser Stufe zu keinem Zeitpunkt gedrückt hat. So war eine Aussage bezüglich ihres Antwortverhaltens in der Baseline-Sitzung nicht möglich. Tabelle 15 präsentiert die Mittelwerte und Standardabweichungen beider Gruppen.

	SZ			GP		
	N	M	(SD)	N	M	(SD)
Criterion C						
1-back						
Baseline	20	0,39	(0,41)	21	0,32	(0,25)
Sham	20	0,42	(0,30)	21	0,21	(0,15)
Verum	20	0,47	(0,34)	21	0,33	(0,25)
2-back						
Baseline	20	0,63	(0,46)	21	0,44	(0,43)
Sham	20	0,66	(0,37)	21	0,36	(0,39)
Verum	20	0,61	(0,40)	21	0,33	(0,28)
3-back						
Baseline	19	0,75	(0,31)	21	0,68	(0,33)
Sham	20	0,87	(0,44)	21	0,57	(0,35)
Verum	20	0,90	(0,46)	21	0,59	(0,33)

Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichung des Criterion C

Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des *Criterion C* in den verschiedenen Sitzungen aufgeteilt nach *n-back*-Tests und Gruppen. Bei der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie konnten während der Baseline-Sitzung im *3-back*-Test nur N = 19 Datensätze berücksichtigt werden, da eine Patientin während dieser Stufe zu keinem Zeitpunkt gedrückt hat. So war eine Aussage bezüglich ihres Antwortverhaltens in der Baseline-Sitzung nicht möglich.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, N = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Beide Gruppen zeigten mit ansteigender *n-back*-Stufe höhere *Criterion C*-Werte, d. h. ein konservativeres Antwortverhalten (s. Tabelle 15 und Abbildung 11). In der durchgeführten RM-ANOVA bestätigte sich dies bei beiden Gruppen mit signifikanten Ergebnissen für den Faktor *Load* (alle p-Werte < 0,001) (s. Tabelle 16).

Ebenso zeigte sich der Faktor *Gruppe* signifikant ($F_{(1, 38)} = 4,40$, $p = 0,043$, s. Tabelle 16) und zeigte somit, dass es einen signifikanten Unterschied im Antwortverhalten zwischen der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie und den gesunden Probanden gab. Die Menschen mit einer Schizophrenie erzielten in allen drei *n-back*-Tests und in allen drei Sitzungen einen höheren Mittelwert für das *Criterion C* als die gesunden Probanden (s. Tabelle 15). Das bedeutet, die Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie antwortete durchschnittlich konservativer als die Gruppe von gesunden Probanden.

	F	(df1, df2)	p
Criterion C			
3 (Sitzung B/V/S) x3 (Load) x2 (Gruppen)			
Sitzung	0,76	(1,68, 63,86)	0,450
Sitzung x Gruppen	3,68	(1,68, 63,86)	0,038*
Load	49,62	(1,66, 63,04)	<0,001***
Load x Gruppen	1,21	(1,66, 63,04)	0,298
Sitzung x Load	0,91	(4, 152)	0,457
Sitzung x Load x Gruppen	0,24	(4, 152)	0,916
Gruppen	4,40	(1, 38)	0,043*
Sitzung: Kontrast Verum: Sham	1,09	(1, 39)	0,303
Sitzung x Gruppen: Kontrast Verum:Sham	0,29	(1, 39)	0,593
3 (Sitzung B/V/S) x3 (Load) für jede Gruppe			
<i>Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie</i>			
Sitzung	1,30	(2, 36)	0,285
Load	27,71	(1,31, 23,57)	<0,001***
Sitzung x Load	0,343	(4, 72)	0,848
<i>Gruppe von gesunden Probanden</i>			
Sitzung	3,39	(1,53, 30,63)	0,058
Load	22,29	(1,56, 31,26)	<0,001***
Sitzung x Load	0,80	(4, 80)	0,530

Tabelle 16: Ergebnisse der RM-ANOVA für das Criterion C

Sitzung = Baseline (B), Verum (V), Sham (S), Load = 1-back, 2-back, 3-back, Gruppen = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie und Gruppe von gesunden Probanden, df = Freiheitsgrad, p = Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

Der t-Test für unverbundene Stichproben zeigte, dass die Gruppe von gesunden Probanden während der Sham-Stimulation in allen *n-back*-Tests, und während der Verum-Stimulation im 2-back- und 3-back-Test signifikant liberaler antwortete als die Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie (alle p-Werte $\leq 0,019$, s. Tabelle 17).

Während der Baseline-Sitzung unterschied sich ihr Antwortverhalten nicht signifikant (alle p-Werte $\geq 0,186$, s. Tabelle 17).

	SZ			GP			t (df)	p
	N	M	(SD)	N	M	(SD)		
Criterion C								
1-back								
Baseline	20	0,39	(0,41)	21	0,32	(0,25)	0,64 (31,47)	0,525
Sham	20	0,42	(0,30)	21	0,21	(0,15)	2,76 (28,08)	0,010*
Verum	20	0,47	(0,34)	21	0,33	(0,25)	1,47 (39)	0,149
2-back								
Baseline	20	0,63	(0,46)	21	0,44	(0,43)	1,35 (39)	0,186
Sham	20	0,66	(0,37)	21	0,36	(0,39)	2,50 (39)	0,017*
Verum	20	0,61	(0,40)	21	0,33	(0,28)	2,63 (39)	0,012*
3-back								
Baseline	19	0,75	(0,31)	21	0,68	(0,33)	0,68 (38)	0,499
Sham	20	0,87	(0,44)	21	0,57	(0,35)	2,45 (39)	0,019*
Verum	20	0,90	(0,46)	21	0,59	(0,33)	2,53 (39)	0,016*

Tabelle 17: Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben für das Criterion C

Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Wertes *Criterion C* in den verschiedenen Sitzungen aufgeteilt nach *n-back*-Tests und Gruppen sowie deren Vergleich zwischen den Gruppen mittels unabhängigen t-Tests.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, N = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, t = t-Wert für unverbundene Stichproben, df = Freiheitsgrad, p = Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

Im explorativen t-Test für verbundene Stichproben zeigte sich, dass das Antwortverhalten der Menschen mit einer Schizophrenie in keinem *n-back*-Test von den verschiedenen Stimulationen beeinflusst wurde (alle p-Werte $\geq 0,088$, s. Tabelle 18). Die Gruppe von gesunden Probanden zeigte jedoch im *1-back*-Test während der Sham-Stimulation ($M (\pm SD)_{\text{Sham}} = 0,21 \pm 0,15$) im Vergleich zur Baseline- und Verum-Sitzung ($M (\pm SD)_{\text{Baseline}} = 0,32 \pm 0,25$, $M (\pm SD)_{\text{Verum}} = 0,33 \pm 0,25$) das liberalste Antwortverhalten und es konnten signifikante Unterschiede in den *Criterion C*-Werten festgestellt werden (Baseline-Sham: $t_{(20)} = 2,14$, $p = 0,044$, Verum-Sham: $t_{(20)} = -2,55$, $p = 0,019$). In den anderen beiden *n-back*-Tests ergaben sich für die Gruppe von gesunden Probanden keine signifikanten Unterschiede (alle p-Werte $\geq 0,135$, s. Tabelle 18).

	SZ (N=20)			GP (N=21)		
	t	df	p	t	df	P
Criterion C						
1-back						
Baseline-Verum	-1,10	19	0,287	-0,10	20	0,921
Baseline-Sham	-0,49	19	0,627	2,14	20	0,044*
Verum-Sham	-0,71	19	0,484	-2,55	20	0,019*
2-back						
Baseline-Verum	0,15	19	0,879	1,22	20	0,235
Baseline-Sham	-0,40	19	0,691	1,08	20	0,292
Verum-Sham	0,72	19	0,478	0,49	20	0,632
3-back						
Baseline-Verum	-1,81	18	0,088	1,30	20	0,210
Baseline-Sham	-1,06	18	0,304	1,56	20	0,135
Verum-Sham	-0,62	19	0,540	-0,58	20	0,568

Tabelle 18: Ergebnisse des t-Tests für verbundene Stichproben für *Criterion C*

Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs des *Criterion C* in den unterschiedlichen Sitzungen aufgeteilt nach *n-back*-Tests und Gruppen.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, N = Anzahl, t = t-Wert für abhängige Stichproben, df = Freiheitsgrad, p = Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

Abbildung 11 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die erzielten Mittelwerte und ihre Standardfehler und die Ergebnisse der t-Tests für verbundene Stichproben.

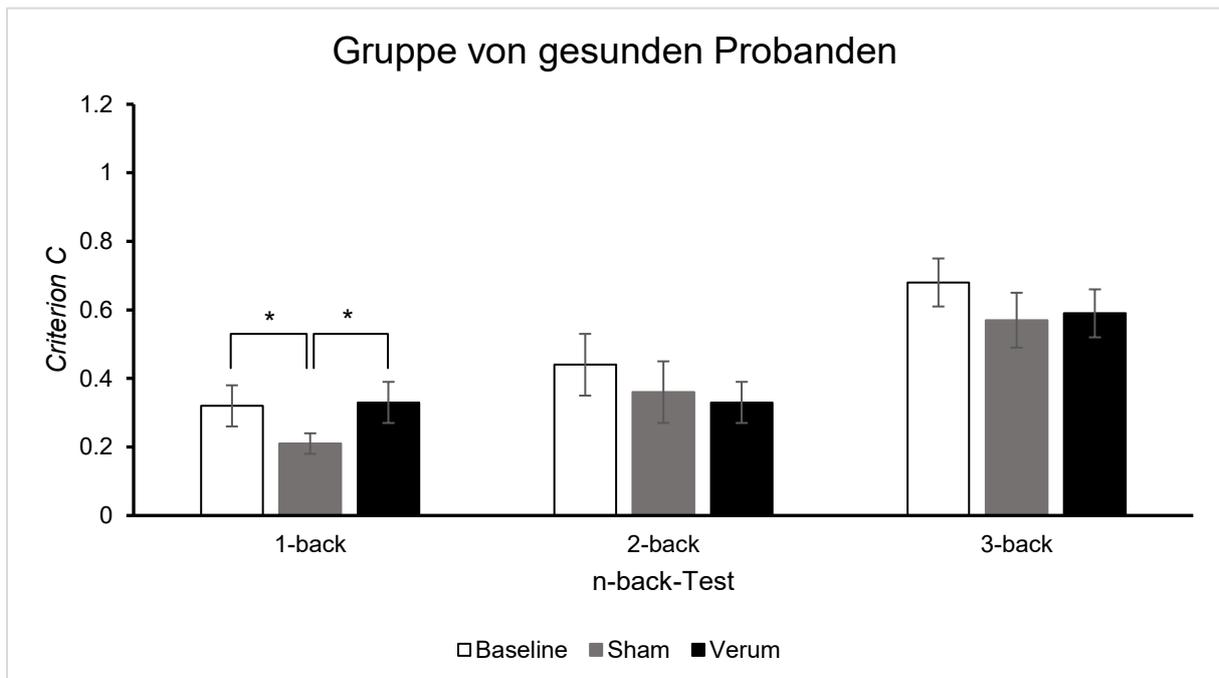
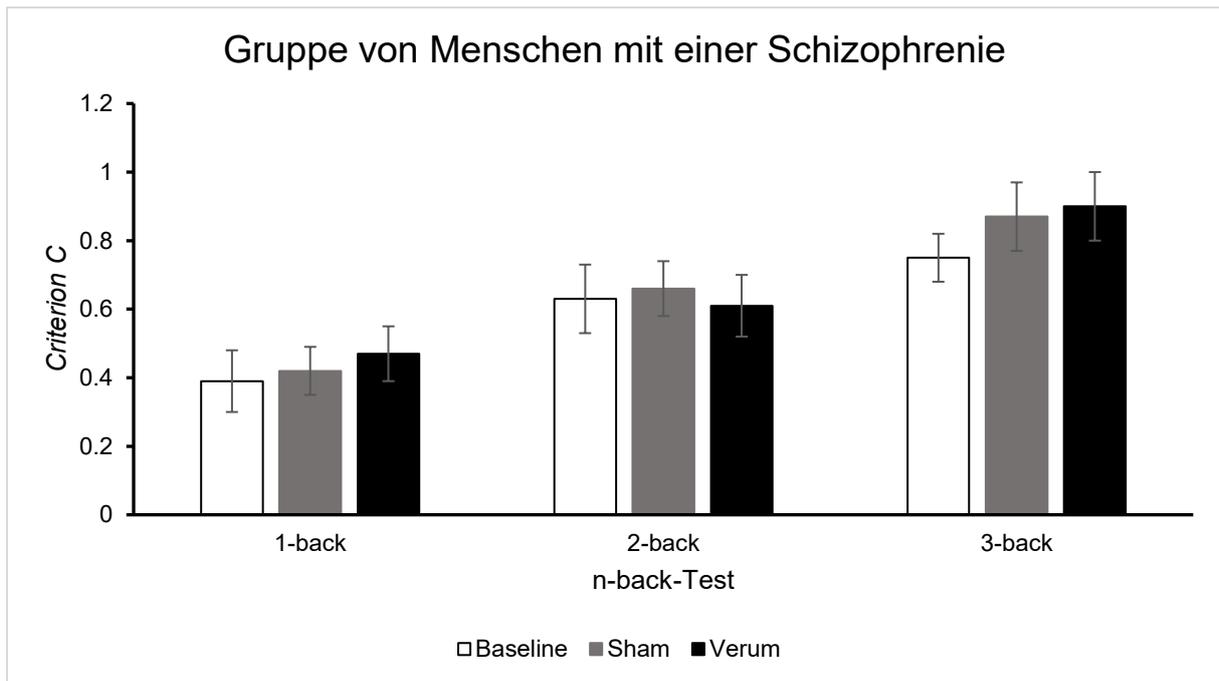


Abbildung 11: Mittelwerte und Standardfehler des *Criteria* C beider Gruppen

Darstellung der Mittelwerte sowie Standardfehler des *Criteria* C beider Gruppen in den jeweiligen Sitzungen und *n-back*-Tests. Die Fehlerbalken zeigen hierbei die Standardfehler an.

Fehlerbalken = Standardfehler der Mittelwerte, Signifikante Ergebnisse im t-Test für verbundene Stichproben: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

4.5 Comfort Rating Questionnaire (CRQ)

Die Nebenwirkungen wurden mittels des *Comfort Rating Questionnaire (CRQ)* (s. 3.7) nach jeder Stimulation (Verum/Sham) abgefragt. Hierbei wurden aufgetretene Nebenwirkungen anhand ihres Zeitpunktes (während und nach der Stimulation) und Schweregrades (1 = gar nicht bis 10 = extrem) differenziert. Minimal konnten während und nach der Stimulation acht Punkte vergeben werden, maximal 80 Punkte (siehe auch 3.7). Die zusätzliche Frage, ob die Stimulation insgesamt als unangenehm empfunden worden war, konnte mit maximal 10 Punkte (= extrem) bewertet werden (minimal ein Punkt (= gar nicht)). Tabelle 19 gibt eine Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen.

	Gesamt			SZ			GP		
	N	M	(SD)	N	M	(SD)	N	M	(SD)
CRQ-Gesamt									
Während Stimulation									
Verum	41	19,10	(7,69)	20	22,10	(8,80)	21	16,24	(5,19)
Sham	41	16,22	(6,92)	20	18,70	(7,85)	21	13,86	(5,02)
Nach Stimulation									
Verum	41	13,37	(5,83)	20	15,15	(7,34)	21	11,67	(3,25)
Sham	41	13,02	(6,44)	20	14,75	(8,30)	21	11,38	(3,41)
Stimulation Unangenehm									
Verum	41	2,27	(1,47)	20	2,45	(1,85)	21	2,10	(1,00)
Sham	41	2,00	(1,18)	20	2,05	(1,36)	21	1,95	(1,02)

Tabelle 19: Mittelwerte und Standardabweichungen des CRQs

Gesamtpunkteanzahl des CRQs während und nach den jeweiligen Stimulationen.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden,

N = Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Die Auswertung des CRQs ergab, dass beide Stimulationen von beiden Gruppen insgesamt gut vertragen und nicht als unangenehm empfunden wurden (s. Tabelle 19). So vergab der Durchschnitt beider Gruppen bei der Extrafrage, ob die Stimulation als unangenehm empfunden wurde, für die Verum-Stimulation eine mittlere Punktezahl von $M (\pm SD)_{\text{Verum}} = 2,27 \pm 1,47$ und für die Sham-Stimulation eine mittlere Punktezahl von $M (\pm SD)_{\text{Sham}} = 2,00 \pm 1,18$ von 10 möglichen Punkten.

Während den Stimulationen zeigten sich jedoch bezüglich der Nebenwirkungen signifikante Unterschiede: Die Verum-Stimulation wurde während der aktiven Stimulationsphase mit einem signifikant höheren Punktwert bewertet als die Sham-

Stimulation ($t_{(40)} = 3,52$ $p = 0,001$, s. Tabelle 20), d. h. während der richtigen Stimulation verspürten die Teilnehmer mehr unerwünschte Nebenwirkungen. Sowohl die Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie als auch die Gruppe von gesunden Probanden bewerteten die Nebenwirkungen während der Verum-Stimulation signifikant höher, als während der Sham-Stimulation (Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie: $t_{(19)} = 2,54$, $p = 0,020$, Gruppe von gesunden Probanden: $t_{(20)} = 2,42$, $p = 0,025$). Signifikante Unterschiede in der Stärke der Nebenwirkungen nach den Stimulationen bestanden nicht (alle p -Werte $\geq 0,619$, s. Tabelle 20). Zudem wurde die Verum-Stimulation insgesamt nicht als unangenehmer empfunden als die Sham-Stimulation (alle p -Werte $\geq 0,279$, s. Tabelle 20).

	Gesamt (N=41)			SZ (N=20)			GP (N=21)		
	t	df	p	t	df	p	t	df	p
CRQ									
Während (V-S)	3,52	40	0,001***	2,54	19	0,020*	2,42	20	0,025*
Danach (V-S)	0,50	40	0,619	0,32	19	0,751	0,44	20	0,664
Unangenehm (V-S)	1,10	40	0,279	0,95	19	0,352	0,53	20	0,602

Tabelle 20: Ergebnisse des t-Tests für verbundene Stichproben für den CRQ

Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs (Verum (V)- vs. Sham (S)-Stimulation) der Gesamtpunkteanzahl des CRQ während und nach den Stimulationen sowie generelles Empfinden der Stimulationen.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, N = Anzahl, t = t-Wert für verbundene Stichproben, df = Freiheitsgrad, p = Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

Im t-Test für unverbundenen Stichproben zeigte sich, dass die Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie signifikant höhere Punktwerte während beider Stimulationen vergab als die Gruppe von gesunden Probanden (CRQ während der Verum-Stimulation: $t_{(30,51)} = 2,58$ $p = 0,015$; CRQ während Sham-Stimulation: $t_{(39)} = 2,37$ $p = 0,023$) (s. Tabelle 21). Nach den Stimulationen und im Gefühl des generellen Missempfindens unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich ihrer vergebenen Punktezahlen nicht signifikant (alle p -Werte $\geq 0,062$, s. Tabelle 21).

		SZ			GP			
	N	M	(SD)	N	M	(SD)	t (df)	p
CRQ-Gesamt								
Während der Stimulation								
Verum	20	22,10	(8,80)	21	16,24	(5,19)	2,58 (30,51)	0,015*
Sham	20	18,70	(7,85)	21	13,86	(5,02)	2,37 (39)	0,023*
Nach der Stimulation								
Verum	20	15,15	(7,34)	21	11,67	(3,25)	1,95 (25,89)	0,062
Sham	20	14,75	(8,30)	21	11,38	(3,41)	1,69 (25,00)	0,104
Stimulation Unangenehm								
Verum	20	2,45	(1,85)	21	2,10	(1,00)	0,76 (28,85)	0,454
Sham	20	2,05	(1,36)	21	1,95	(1,02)	0,26 (39)	0,795

Tabelle 21: Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben für den CRQ

Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs der Gesamtpunkteanzahl des CRQ während und nach den Stimulationen sowie generelles Empfinden der Stimulationen zwischen beiden Gruppen.

SZ = Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, GP = Gruppe von gesunden Probanden, N = Anzahl, t = t-Wert für unverbundene Stichproben, df = Freiheitsgrad, p = Wahrscheinlichkeit (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

4.6 Verblindung

Nach jeder Stimulation wurden die Teilnehmer mittels Fragebogen befragt, ob sie denken, dass die gerade erhaltene Stimulation die Verum- oder Sham-Stimulation war. 85,4% der Studienteilnehmer errieten korrekt die Verum-Stimulation und 78,0% der Teilnehmer korrekt die Sham-Stimulation. Hierbei erkannten 80% der Menschen mit einer Schizophrenie und 90,5% der gesunden Studienteilnehmer die Verum-Stimulation als die richtige Stimulationsart.

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde erstmals systematisch die Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie und einer gesunden Kontrollgruppe durch eine anodale *online*-tDCS mit einer Stromstärke von 2 mA untersucht. Die Hypothese dieser Arbeit war es, die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie durch eine anodale *online*-tDCS mit 2 mA zu verbessern und die Ergebnisse mit gesunden Kontrollprobanden zu vergleichen. Hierfür wählten wir das Design einer randomisierten, doppelblinden, Sham-kontrollierten *cross-over*-Studie. Insgesamt wurden hierfür N = 41 Teilnehmer eingeschlossen, N = 20 aufseiten der Menschen mit einer Schizophrenie und N = 21 aufseiten der gesunden Probanden. Beide Gruppen waren in Alter, Geschlecht und Händigkeit gematcht. Sie bestanden aus überwiegend rechtshändigen Teilnehmern mittleren Alters mit einem größeren Anteil an Männern als an Frauen (s. Tabelle 5, Seite 60). Die Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie wies eine niedrige bis mittlere Erkrankungsschwere mit einer durchschnittlichen Gesamtdauer von über 10 Jahren auf (s. Tabelle 6, Seite 62). Das mittlere Erkrankungsalter lag mit 27 Jahren im Bereich des Hauptmanifestationsalters einer Schizophrenie (1) (siehe auch Abschnitt 1.1.1). Die bereits eingangs beschriebenen kognitiven Defizite von Menschen mit einer Schizophrenie (s. Abschnitt 1.1.3) konnten auch durch unsere Gruppe bestätigt werden: In den kognitiven Teilbereichen allgemeines prämorbid-intelligenzniveau, kognitive Flexibilität, Aufmerksamkeitsfähigkeit sowie Konzentrationsleistung unter Zeitdruck erzielten sie im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant schlechtere Ergebnisse (s. Tabelle 7, Seite 64). Von besonderem Interesse waren zudem die Arbeitsgedächtnisdefizite in dieser Gruppe: Die Arbeitsgedächtnisleistung wurde anhand eines Arbeitsgedächtnistests (*n-back*-Test) mit drei Schwierigkeitsstufen (*1-back*, *2-back*, *3-back*) getestet (s. Abschnitt 3.4). Dabei wurde der Fokus besonders auf die Gesamtperformanz (= *d-prime*, Messwert für die Arbeitsgedächtnisleistung, s. Abschnitt 1.2.2) der Menschen mit einer Schizophrenie und der gesunden Probanden während der Durchführung des *n-back*-Tests gelegt. Auch unsere Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie wies die bei einer Schizophrenie häufig vorkommenden signifikanten Defizite des Arbeitsgedächtnisses auf (s. Abschnitt 1.2.4): In allen Schwierigkeitsstufen des *n-back*-Tests erzielten die Teilnehmenden mit einer Schizophrenie in der Baseline-Messung signifikant geringere

d-prime-Mittelwerte als die gesunde Kontrollgruppe (s. Tabelle 10, Seite 67). Als Messwert für die Arbeitsgedächtnisleistung bestätigen diese geringeren *d-prime*-Mittelwerte die in dieser Gruppe bestehenden Arbeitsgedächtnisdefizite von Menschen mit einer Schizophrenie (s. Abschnitt 1.2.4). Eine mögliche soziale Folge dieser kognitiven Defizite, nämlich das niedrigere Ausbildungsniveau von Menschen mit einer Schizophrenie (2) (s. Abschnitt 1.1.3), war auch in dieser Arbeit anhand einer signifikant kürzere Schul- und Ausbildungszeit in dieser Gruppe im Vergleich zu der Gruppe von gesunden Probanden nachvollziehbar (s. Tabelle 5, Seite 60). Mit dem Ziel, diese Arbeitsgedächtnisdefizite zu minimieren und auch bei gesunden Probanden die Arbeitsgedächtnisleistung zu optimieren, wurde *simultan* zum Arbeitsgedächtnistest (= *online*) einmal eine anodale tDCS mit einer Stromstärke von 2 mA über dem linken DLPFC, ein anderes Mal eine Sham-Stimulation über diesem Bereich durchgeführt (*cross-over* Design). Diese anodale *online*-tDCS mit 2 mA war zuvor nach Kenntnisstand der Autoren noch nie bei Menschen mit einer Schizophrenie zur Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses durchgeführt worden. Neben dem oben bereits erwähnten Wert *d-prime* als Maß für die Arbeitsgedächtnisleistung, waren die Reaktionszeiten sowie das Antwortverhalten (= *Criterion C*) wichtige bei diesem Arbeitsgedächtnistest gewonnene Effektivitätsmaße. Die Ergebnisse werden im Folgenden in Zusammenschau mit neuer Literatur diskutiert.

5.1 Wirkung der *online* 2 mA tDCS auf die Effektivitätsmaße

5.1.1 *Ergebnisse der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie*

In der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie konnte erstmals ein positiver Einfluss der anodalen *online*-tDCS mit 2 mA auf die Arbeitsgedächtnisleistung nachgewiesen werden. Die Menschen mit einer Schizophrenie erzielten numerisch unter der Verum-Stimulation in jedem *n-back*-Test die höchsten *d-prime*-Werte (s. Tabelle 8, Seite 65 / Abbildung 9, Seite 69). Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nur in der schwierigsten *n-back*-Stufe, dem *3-back*-Test, festgestellt werden. Hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung der *d-prime*-Mittelwerte unter der Verum-Stimulation im Vergleich zur Baseline-Sitzung. Das bedeutet, dass Menschen mit einer Schizophrenie unter der Verum-Stimulation hinzulernen und sich erstmals in dieser Stufe signifikant im Vergleich zur Ausgangsmessung verbessern konnten (s. Tabelle 11, Seite 68 / Abbildung 9, Seite 69). Dennoch konnte kein signifikanter

Unterschied zwischen der Wirkung der Verum- und der Sham-Stimulation auf die Arbeitsgedächtnisleistung festgestellt werden (s. Tabelle 11, Seite 68). Statistisch gesehen zeigte sich nur ein Trend für die Überlegenheit der Verum-Stimulation gegenüber der Sham-Stimulation (s. Tabelle 11, Seite 68 / Abbildung 9, Seite 69). Somit konnte unsere Hypothese nicht gänzlich bestätigt werden. Der statische Trend lässt jedoch zumindest auf einen möglichen Nutzen der anodalen *online*-tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie schließen und bietet einen interessanten Ansatzpunkt für weitere Studien. Die anderen Effektivitätsmaße (Reaktionszeiten und *Criterion C*) wurden durch die Stimulation nicht signifikant beeinflusst. Mögliche Ursachen hierfür werden im Folgenden diskutiert.

Die Reaktionszeiten wurden, wie oben bereits erwähnt, durch die tDCS nicht beeinflusst (s. Tabelle 14, Seite 73). Mit steigender *n-back*-Stufe stiegen die benötigten Reaktionszeiten der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie, d. h. je schwieriger die Aufgabenstellung wurde, desto mehr Zeit benötigten sie, um zu antworten (s. Abbildung 10, Seite 75 / Tabelle 13, Seite 72). Von den beiden Stimulationsformen (Verum, Sham) waren die Reaktionszeiten jedoch unbeeinflusst (s. Tabelle 14, Seite 73). Dies steht im Einklang mit von Hoy et al. bereits publizierter Literatur, die ebenfalls keinen Effekt der anodalen tDCS mit 2 mA auf die Reaktionszeiten bei Menschen mit einer Schizophrenie feststellen konnte (123, 132). Auch bei anderen neuropsychiatrischen Patienten, wie beispielsweise bei Menschen mit einer Depression oder Parkinson-Erkrankung, konnte zwar eine Verbesserung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses während einer anodalen tDCS mit 2 mA festgestellt werden, jedoch keine Veränderung der Reaktionszeiten (115, 120). Dies legt nahe, dass die Steigerung der Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie während der tDCS nicht durch eine Veränderung der Reaktionszeiten zugunsten einer erhöhten Genauigkeit in dem *n-back*-Test zu erklären ist.

Ebenso wenig veränderte sich das Antwortverhalten (= *Criterion C*) der Menschen mit einer Schizophrenie während der Verum-Stimulation (s. Tabelle 17, Seite 77). Die verbesserten *d-prime*-Werte während der Verum-Stimulation gingen nicht mit veränderten *Criterion C*-Werten (konservativerem/impulsiverem Antwortverhalten) in dieser Gruppe einher. Während Oliveira et al. ein signifikant konservativeres Antwortverhalten während einer anodalen tDCS mit 2 mA im Vergleich zu einer Sham-

Stimulation bei Menschen mit einer Depression beobachten konnten (121), scheint die Arbeitsgedächtnissteigerung in unserer Gruppe nicht auf einer Änderung des Antwortverhaltens zu beruhen. Trotz offenbar nicht geglückter Verblindung (s. Abschnitt 4.6), scheint das Wissen über die erhaltene Stimulation keinen Einfluss auf das Antwortverhalten der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie gehabt zu haben. Mit steigender *n-back*-Stufe antworteten sie konservativer, d. h. sie waren zurückhaltender mit ihren Antworten und drückten seltener die Leertaste (s. Abbildung 10, Seite 80). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie das Testprinzip verstanden und gemerkt hat, dass man mit steigender Schwierigkeit im *2-back*- und *3-back*-Test sein Antwortverhalten anpassen muss, d.h. konservativer antworten muss. Eine signifikante Veränderung wie bei Oliveira et al. konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Die tDCS führte vielmehr im *3-back*-Test zu einer Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung (=d-prime) der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie. Diese ist bei Menschen mit einer Schizophrenie beeinträchtigt, ist jedoch essenziell, um wichtige von unwichtigen Informationen unterscheiden zu können (162, 163). Mithilfe der tDCS scheint sich diese Fertigkeit im *3-back*-Test verbessert zu haben. Das Auftreten dieser Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung im schwierigsten *n-back*-Test steht in Einklang mit der Theorie, dass die Wirkung der tDCS von der Aktivität des zu beeinflussenden neuronalen Netzwerkes abhängig ist (128, 164, 165). Klinisch untersuchten dies Gill et al. anhand zweier Sham-kontrollierter Experimente (129): Während anodaler Stimulationen (einmal mit einer Stimulation von 2 mA und einmal mit einer Sham-Stimulation) ließen sie 2 Gruppen jeweils einen *n-back*-Test durchführen. Eine Gruppe musste während der Stimulationen den *1-back*-Test absolvieren, die andere den *3-back*-Test. Davor und danach wurde ein zweiter kognitiver Test abgefragt und die Leistungen der Teilnehmer davor und danach verglichen. Interessanterweise erzielten die Teilnehmer nur schnellere und bessere Ergebnisse im zweiten Test, wenn sie zuvor die Verum-Stimulation in Kombination mit dem *3-back*-Test bekommen hatten, nicht jedoch nach der Verum-Stimulation in Kombination mit dem *1-back*-Test oder Kombinationen mit der Sham-Stimulation. So stellten Gill et al. die Vermutung auf, dass die Testschwierigkeit des *n-back*-Tests während der Stimulation Einfluss auf die Wirkung der tDCS habe (129). Im *3-back*-Test wurde auch in dieser Dissertation das

Arbeitsgedächtnis der Menschen mit einer Schizophrenie am meisten gefordert und dadurch aktiviert. Mit Bezugnahme auf die Ergebnisse von Gill et al. könnte hier die tDCS ihre Wirkung mutmaßlich vor allem während des *3-back*-Tests erzielen (siehe Abbildung 9, Seite 69 /Tabelle 11, Seite 68), weil hier das Arbeitsgedächtnis maximal gefordert wurde (129).

Aber nicht nur die Testschwierigkeit, sondern auch die Durchführung der Stimulation im zeitlichen Bezug zum Arbeitsgedächtnistest (*online/offline*) scheint von Bedeutung zu sein. Signifikante Steigerungen in der Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie durch anodale tDCS mit 2 mA konnten bereits zuvor von zahlreichen Studien nachgewiesen werden (123, 124, 166). Die Arbeitsgruppe um Impey et al. konnte eine verbesserte Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie im *2-back*-Test nach einer anodalen 2 mA tDCS feststellen (166). Bei Hoy et al. führte eine einzelne anodale 2 mA tDCS zu signifikant gesteigerten *d-prime*-Werten innerhalb der ersten 20 Minuten nach der Stimulation (123). Auch Smith et al. konnten nach 5-maliger tDCS mit 2 mA eine signifikante Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung am nächsten Tag feststellen (124). Anders als in dieser Arbeit, handelte es sich jedoch bei den eben Genannten um *offline*-Stimulationen, d.h. die Arbeitsgedächtnistests erfolgten zeitversetzt zur tDCS-Stimulation (s. 1.3.2).

In unserer Arbeit mit *online*-Stimulation verbesserten sich die Menschen mit einer Schizophrenie ebenfalls signifikant und dies während der Verum-Stimulation im Vergleich zur Baseline-Sitzung in der schwierigsten *n-back*-Stufe, dem *3-back*-Test (s. Abbildung 9, Seite 69/ Tabelle 11, Seite 68). Im Hinblick auf die Performanz könnte man dieses Ergebnis auch dahingehend zusammenfassen, dass die Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie während der Verum-Stimulation erstmals dazulernte und sich dadurch signifikant in ihrer Arbeitsgedächtnisleistung im Vergleich zur Ausgangsmessung verbessern konnte. Auch erzielten sie während der Verum-Stimulation numerisch die höchsten *d-prime*-Werte im Vergleich zur Baseline- und Sham-Sitzung in diesem *n-back*-Test (s. Tabelle 8, Seite 65 /Abbildung 9, Seite 69), d. h. unter der echten Stimulation konnten sie besser zwischen richtigen und falschen Stimuli unterscheiden. Durch die *online*-Stimulation könnten so die neuronalen Netzwerke des Arbeitsgedächtnisses, die mutmaßlich besonders im *3-back*-Test aktiviert wurden, gleichzeitig durch die neuroplastischen, d. h. das Nervensystem modulierenden Effekte der tDCS gestärkt worden sein (s. Abschnitt 1.3.1). Man könnte

spekulieren, dass durch einen synergistischen Effekt der adäquaten Aktivierung durch den Arbeitsgedächtnistest und die simultane neuroplastische Wirkung der tDCS, so die Menschen mit einer Schizophrenie hinzulernen und sich signifikant im *3-back*-Test im Vergleich zur Ausgangsmessung verbessern konnten. Im Vergleich zur Sham-Stimulation ergab sich jedoch nur ein numerischer Trend für die Überlegenheit der Verum-Stimulation im *3-back*-Test. Ursachen dafür, dass sich hier kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigte, könnten sich in den Versuchsbedingungen finden und werden nachfolgend erörtert.

Ein möglicher Grund könnte sein, dass die Menschen mit einer Schizophrenie durch die *online*-tDCS mit 2 mA zu sehr abgelenkt wurden. Beide Stimationsformen wurden im Allgemeinen gut vertragen und nicht als stark unangenehm empfunden (s. Abschnitt 4.5). Die Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie gab jedoch mehr unangenehme Hautempfindungen wie Kribbeln oder Brennen während der Verum-Stimulation an, als während der Sham-Stimulation (s. Tabelle 19, Seite 81 / Tabelle 20, Seite 82). Ein Phänomen, welches bereits Rassovsky et al. bei ihrer anodalen tDCS mit 2 mA beobachten konnten (167). Auch hier gaben die Menschen mit einer Schizophrenie signifikant mehr Nebenwirkungen bei der anodalen tDCS mit 2 mA an als nach der Sham-Stimulation (167). Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die ungewollten Begleiterscheinungen der tDCS mit 2 mA eine signifikante Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung während der Verum-Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation in unserer Studie verhindert haben. Auch die Verblindung ist durch diese ungewollten Begleiterscheinungen nicht geglückt: 80 % der Menschen mit einer Schizophrenie errieten die Verum-Stimulation richtig. Das Auftragen von lokalanästhetischer Creme unter den platzierten Elektroden, wie von Nitsche et al. empfohlen, hätte diese Erscheinungen eventuell verringern (90) und so möglicherweise auch eine bessere Verblindung gewährleisten können. In der Folge wären so möglicherweise andere Ergebnisse erzielt worden.

Ein weiterer Grund könnte - wie von Orlov et al. vermutet - sein, dass die positiven Effekte der tDCS bei Menschen mit einer Schizophrenie eine gewisse Zeitspanne benötigen, um sich zu festigen (126). Orlov et al. führten im Rahmen eines Arbeitsgedächtnistrainings mittels des *2-back*- und *3-back*-Tests an zwei verschiedenen Tagen eine *online*-tDCS mit 2 mA durch. Ähnlich zu unserer Studie, konnte auch hier keine direkte Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung während

der Verum-Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation festgestellt werden. Am Folgetag jedoch zeigten die Menschen mit einer Schizophrenie, welche die Verum-Stimulation erhalten hatten, eine signifikant bessere Arbeitsgedächtnisleistung als jene, welche die Sham-Stimulation erhalten hatten. Diese Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses hielt in der Verum-Stimulations-Gruppe bis zu 2 Monate an (126). Auch eine *offline*-tDCS mit 2 mA erzielte nicht sofort nach der Stimulation signifikante Effekte (123, 124). Bei Hoy et al. zeigte sich unmittelbar nach der Stimulation kein signifikanter Effekt auf die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie (123). Erst nach 20 Minuten zeigte sich eine signifikante Arbeitsgedächtnissteigerung (im Sinne einer Verbesserung der *d-prime*-Werte) im *2-back*-Test im Vergleich zur Sham-Stimulation (123). Auch Smith et al. stellten eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie nach tDCS erst am Folgetag fest (124). Dies lässt vermuten, dass die auch hier angenommenen neuroplastischen Effekte der anodalen tDCS eine gewisse Zeitspanne benötigen, um sich zu festigen und ihre Wirkung auf die Arbeitsgedächtnisleistung zu erzielen (126). Es wäre folglich interessant, auch in unserem Setting zu überprüfen, ob sich bei einem späteren Zeitpunkt andere Ergebnisse zeigen würden. Dies steht im Einklang mit einer kürzlich publizierten Metaanalyse, welche in der Zusammenschau von 12 randomisiert-kontrollierten Studien ebenfalls zu dem Schluss kam, dass die Effekte der transkraniellen elektrischen Stimulation erst nach frühestens einer Woche zu bemerken sind und daraus folgend eine längere Nachuntersuchungsdauer empfiehlt (168).

Zusammengefasst übte die anodale *online*-tDCS mit 2 mA in unserer Studie einen positiven Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie im *3-back*-Test aus. Die Wirkung der tDCS könnte jedoch durch Hilfsmittel zur Reduktion der unerwünschten Nebenwirkungen verbessert oder durch Findung des geeignetsten Messzeitpunktes besser nachgewiesen werden. Aufgrund der stärkeren Nebenwirkungen während der Stimulation und der Zeit, die sie benötigt, um die Wirkung zu verfestigen, erscheint sie jedoch zum jetzigen Zeitpunkt stärkere Effekte bei dieser Gruppe zu erzielen, wenn sie *offline* appliziert wird. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, die die *online*- und *offline*-Wirkung der tDCS gezielt vergleichen, um das beste Stimulationsprotokoll zur Beeinflussung der Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie zu finden.

5.1.2 Ergebnisse der Gruppe von gesunden Probanden

Bei unserer gesunden Kontrollgruppe führte die anodale *online*-tDCS mit 2 mA entgegengesetzt zu unserer Hypothese zu keiner signifikanten Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung (s. Tabelle 11, Seite 68). Die gesunden Probanden lernten anders als die Menschen mit einer Schizophrenie (mit Ausnahme des *3-back*-Tests) im Verlauf der Sitzungen hinzu. Dies zeigte sich in den *2-back*- und *3-back*-Tests an signifikant besseren *d-prime*-Mittelwerten in den Folgesitzungen (Verum/Sham) im Vergleich zur Baseline-Sitzung (s. Tabelle 8, Seite 65 / Abbildung 9, Seite 69) sowie auch im *1-back*-Test an signifikant schnelleren Reaktionszeiten in den Folgesitzungen im Vergleich zur Baseline-Messung (s. Tabelle 14, Seite 74 / Abbildung 10, Seite 75). Eine Überlegenheit der Verum- gegenüber der Sham-Stimulation konnte jedoch nicht festgestellt werden (s. Tabelle 11, Seite 68).

Dies steht im Einklang mit weiteren Studien, die weder während (169) noch direkt nach der anodalen tDCS mit 2 mA (134, 170) eine signifikante Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung im Vergleich zu einer Sham-Stimulation bei gesunden Probanden feststellen konnten. Wie auch in unserer Studie, verbesserten sich in diesen Arbeiten weder die Performanz, mit welcher der *n-back*-Test durchgeführt wurde, noch die Reaktionsgeschwindigkeiten durch die Verum-Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation (169, 170). Und ebenso wie in dieser Arbeit verbesserten sich die gesunden Probanden bei Nikolín et al. signifikant unter beiden Stimulationsformen im Vergleich zur Baseline-Sitzung, jedoch zeigte keine Stimulation einen stärkeren Effekt als die andere auf die Arbeitsgedächtnisleistung (bei Nikolín et al. im *3-back*-Test, in dieser Arbeit im *2-* und *3-back*-Test) (169).

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine von Nikolín et al. kürzlich veröffentlichte Erkenntnis liefern (169). Während, vor und nach einer anodalen *online*-tDCS führten sie EEG-Untersuchungen an 100 gesunden Probanden im Rahmen eines parallelen Studiendesigns durch. Sie teilten diese 100 Teilnehmer in fünf Gruppen auf, wobei zwei Gruppen eine aktive Stimulation erhielten (1 mA oder 2 mA), sowie drei weitere Gruppen eine von drei Arten einer Sham-Stimulation (0,034 mA, 0,016 mA oder 0 mA), die von vorherigen Arbeiten als inaktiv bezeichnet wurden. Dabei zeigte sich durch Signaländerungen im EEG, dass sowohl die beiden aktiven (1 mA und 2 mA) Stimulationen zu einer erhöhten neuronalen Aktivität des DLPFC führen, jedoch auch die scheinbare Sham-Stimulation mit 0,034 mA derartige biologische Effekte auf den

DLPFC ausübt. So konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass anders als zuvor angenommen, auch eine zuvor offenbar fälschlich als Sham-Stimulation angenommene Niedrig-Intensität-Stimulation Einfluss auf die neuronale Aktivität des Arbeitsgedächtnisses gesunder Probanden haben kann (169). Der für diese Arbeit verwendete Sham-Modus liegt zwar mit einer Gesamtstromstärke von 2 μ A unter diesem Wert von Nikolín et al. (0,034 mA = 34 μ A), jedoch kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass die in unserem Sham-Modus verwendeten intermittierenden kurzen Stromimpulse von ca. 200 μ A über die Zeit nicht auch eine kumulative Wirkung auf die neuronale Plastizität und damit auf die Arbeitsgedächtnisleistung und die Effektivitätsmaße gehabt haben. Aus physiologischen Grundlagenstudien am Motorkortex ist bekannt, dass auch geringe Stromstärken die gleichen, wenn nicht stärkere Effekte wie höhere Stromstärken erzielen können und eine Erhöhung der Stromstärke nicht linear mit stärkeren Effekten einhergeht (171, 172). Eine mögliche Beeinflussung der Arbeitsgedächtnisleistung durch die Sham-Stimulation könnte dementsprechend auch ein Grund für die relativ gleichstarke, signifikante Verbesserung der *d-prime*-Werte im *2-back*- und *3-back*-Test und der Reaktionszeiten (hier jedoch nur signifikant während des *1-back*-Tests) während beiden Stimulationsformen (Verum, Sham) im Vergleich zur Baseline-Messung darstellen.

Eine weitere Ursache, die Einfluss auf unsere Effektivitätsmaße gehabt haben könnte, sind die auch bei den gesunden Probanden vermehrt aufgetretenen unerwünschten Begleiterscheinungen während der Verum-Stimulation im Vergleich zu Sham-Stimulation. Auch die gesunden Probanden haben während der Verum-Stimulation etwas häufiger unangenehme Begleiterscheinungen verspürt als während der Sham-Stimulation (s. Tabelle 20, Seite 82). Diese haben die Probanden möglicherweise während des *n-back*-Tests stärker beeinträchtigt und somit unkonzentrierter gemacht. So zeigten sie im *1-back*-Test signifikant bessere *d-prime*-Mittelwerte unter der Sham-Stimulation als unter der Verum-Stimulation (s. Tabelle 11, Seite 68 / s. Abbildung 9, Seite 69). Da zu Beginn der tDCS die Begleiterscheinungen am größten sind und im zeitlichen Verlauf abnehmen (90), könnten diese ein Grund für die Unterlegenheit der Verum- gegenüber der Sham-Stimulation im *1-back*-Test sein, welche im *2-back*- und *3-back*-Test nicht mehr beobachtet werden konnte. Aufgrund der stärkeren Begleiterscheinungen während der Verum-Stimulation sind sie vermutlich zu den

richtigen Schlussfolgerungen bezüglich der erhaltenen Stimulationsart gekommen und die Verblindung ist misslungen (s. Abschnitt 4.6). So errieten in der Gruppe von gesunden Kontrollprobanden 90,5 % die Verum-Stimulation richtig (s. Abschnitt 4.6). Bereits die Arbeitsgruppe um O'Connell et al. bezweifelte, dass man die tDCS mit 2 mA aufgrund der begleitenden Parästhesien ausreichend verblinden kann (173). Sie untersuchten diesen Sachverhalt anhand 100 gesunder Teilnehmer, die noch nie zuvor eine tDCS bekommen hatten, d. h. tDCS-naiv waren. In randomisierter Reihenfolge erhielten sie im Rahmen zweier Sitzungen einmal eine anodale tDCS mit 2 mA, das andere Mal eine Sham-Stimulation. Danach füllten sie Fragebögen bezüglich der vermuteten Stimulationsart (Verum, Sham) und aufgetretener Nebenwirkungen aus. Auch hier wurden keine starken Nebenwirkungen beobachtet und beide Stimulationen gut vertragen. Jedoch erriet auch hier die überwiegende Mehrheit der 100 gesunden Teilnehmer richtig, welche Stimulation sie jeweils bekommen hatten (173).

Dass das Wissen über die Stimulationsart Auswirkung auf die Performanz in dem Arbeitsgedächtnistest haben kann, lassen unsere Ergebnisse der *Criterion-C*-Werte der gesunden Probanden im *1-back*-Test vermuten. In dieser Stufe veränderte sich das Antwortverhalten der gesunden Probanden während der Sham-Stimulation signifikant im Vergleich zur Baseline- oder Verum-Sitzung (s. Tabelle 18, Seite 79 / Abbildung 11, Seite 80). Die gesunde Gruppe antwortete im *1-back*-Test während der Sham-Stimulation signifikant liberaler als während der Baseline- oder Verum-Sitzung. In Zusammenschau mit der misslungenen Verblindung lässt sich vermuten, dass die gesunden Probanden freier den *1-back*-Test bearbeiteten, nachdem sie gemerkt haben, dass sie gerade nur eine Sham-Stimulation erhielten. Dadurch wurden Hemmungen, die Leertaste zu drücken, möglicherweise abgebaut und damit bessere *d-prime*-Werte als während der Verum-Stimulation erzielt, bei der sie möglicherweise verunsichert durch die Ablenkung, durch die die tDCS anfänglich begleitenden Nebenwirkungen ein zurückhaltenderes Antwortverhalten zeigten. Die im zeitlichen Verlauf abnehmenden Nebenwirkungen der tDCS könnten dafür verantwortlich sein, dass sich die Überlegenheit der Sham-Stimulation im Vergleich zur Verum-Stimulation nicht auch im *2-back*- und *3-back*-Test gezeigt hat (90).

Ein weiterer Grund könnte die bessere Schmerzinhibierung aufgrund einer stärkeren Fokussierung auf die Arbeitsgedächtnisaufgabe bei schwierigeren *n-back*-Stufen (in

unserem Fall 2- und 3-back) im Vergleich zu leichteren, den Teilnehmer nicht wirklich fordernden *n-back*-Tests (hier 1-back) darstellen (174, 175). So verspürten sie in den höheren *n-back*-Stufen unter der Verum-Stimulation weniger Nebenwirkungen als zu Beginn, jedoch noch genug, um sich nicht signifikant unter dieser Stimulation verbessern zu können.

Die positiven Ergebnisse auf die Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Probanden, die während (116, 118) und nach (117, 135) einer anodalen tDCS mit 1 mA festgestellt werden konnten, konnten in dieser Arbeit zusammengefasst durch eine anodale tDCS mit 2 mA weder repliziert noch verstärkt werden. Hoy et al., die die Wirkungen der Stimulation mit diesen verschiedenen Stromstärken auf die Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Teilnehmer verglichen, konnten sogar eine Überlegenheit der anodalen tDCS mit 1 mA, sowohl gegenüber jener mit 2 mA als auch gegenüber einer Sham-Stimulation nachweisen (134). Auch bei Nikolin et al. führte die *online*-tDCS mit 1 mA zu einer Steigerung der neuronalen Aktivität des DLPFC mit der größten Effektstärke (169). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine anodale tDCS mit 1 mA einen größeren Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Probanden haben könnte als eine anodale tDCS mit 2 mA.

Anders als bei den Menschen mit einer Schizophrenie, bei denen es noch keine Studie zu dieser Thematik gibt, publizierte Friehs et al. vor Kurzem eine Studie, die die Wirkungen der *online*- gegenüber der *offline*-tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung an gesunden Probanden untersuchte (176). Anhand eines 3-back-Tests untersuchten sie die Effekte einer *online*-, *offline*- und Sham-Stimulation auf die Arbeitsgedächtnisleistung 63 gesunder Probanden. Nach der *offline*-Stimulation antworteten die gesunden Probanden signifikant schneller und genauer im Vergleich zur *online*- und Sham-Stimulation. Sie begründeten diese Ergebnisse damit, dass die Nacheffekte der tDCS eine stabilere und stärkere Wirkung auf das Arbeitsgedächtnis ausüben sollen als die direkten „*online*“-Effekte (176). Dies unterstützt die Annahme von zwei großen Übersichtsarbeiten, dass gesunde Probanden mehr von einer einzelnen *offline*-Stimulation bezüglich ihrer Arbeitsgedächtnisleistung profitieren als von einer einzelnen *online*-Stimulation (114, 115).

Zusammengefasst erzielte die anodale *online* tDCS mit 2 mA bei dem gesunden Kollektiv im Gegensatz zu der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie keinen positiven Effekt auf die Arbeitsgedächtnisleistung und scheint aufgrund der

Nebenwirkungen bei einer Stromstärke von 2 mA effektiver zu sein, wenn sie entweder *offline* und/oder mit geringeren Stromstärken durchgeführt wird.

5.2 Variabilität der tDCS

Für die Effektivität der Stimulation kommt es jedoch nicht nur darauf an, mit welcher Stromstärke oder zu welchem Zeitpunkt (*online* vs. *offline*) die tDCS durchgeführt wird. Zahlreiche inter- und intraindividuelle Faktoren modulieren zusätzlich die Wirkung der tDCS und tragen somit zu der Variabilität in den Ergebnissen der tDCS bei. Dies wird im Folgenden näher anhand von Studien erläutert, welche die Variabilität von tDCS-Nacheffekten am Modell des humanen Motorkortex untersuchten. Dabei wurde die eingangs genannte Kombination der tDCS mit motorkortikaler TMS und Oberflächen-Elektromyographie gewählt (s. Abschnitt 1.3.1 Theoretischer Hintergrund).

Wiethoff et al. konnten anhand 53 gesunder Probanden zeigen, dass nur ungefähr 75 % des Kollektivs wie erwartet (in diesem Fall: Erhöhung der MEPs) auf eine anodale tDCS mit 2 mA des primären Motorkortex reagierte (177). Das andere Viertel zeigte ein entgegengesetztes Ansprechen und reagierte mit einer Erniedrigung der MEPs (177). Diese Problematik konnte auch bei anderen nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren beobachten werden (178). Auch hier wird die Rate der „*responder*“, d. h. derjenigen, die wie erwartet auf die Stimulation reagieren, mit weniger als 50 % eingeschätzt (178). Die *intraindividuelle* Variabilität, d. h. das Variieren des Ansprechens des Teilnehmers im Rahmen mehrere Stimulationen, wird im Vergleich zu der bei Wiethoff et al. beobachteten *interindividuellen* Variabilität als geringer angesehen (177-179). Auch wenn nicht alle Probanden ein reliables Ansprechen auf die anodale tDCS zeigten, so konnte man doch bei der Mehrheit der Teilnehmer (ca. 70 %) ein reproduzierbares Ansprechen auf die tDCS beobachten (179). So könnte es sein, dass eine hohe Rate an „*non-respondern*“ oder ein *schwankendes Ansprechen* auf die tDCS die Ergebnisse in unserer Studie beeinflusst haben. Weitere Studien sind erforderlich, um bereits im Vorhinein „*responder*“ von „*non-respondern*“ unterscheiden und Teilnehmer mit reliablem Ansprechen identifizieren zu können (180). Jedoch hat nicht nur das inter- und intraindividuelle Ansprechen der Teilnehmer Auswirkungen auf die Wirkung der tDCS. Es bestehen weitere Faktoren, welche die Wirkung der tDCS modulieren können (130, 178).

Ein potenzieller Modulator der tDCS stellt die *circadiane Rhythmik* der Teilnehmer dar (130, 178). Nachdem Studien einen Einfluss der Tageszeit auf die neuronale Plastizität festgestellt haben (130), wurden in unserer Studie die 3 Sitzungen (Baseline/Verum/Sham) pro Teilnehmer stets zu derselben Uhrzeit (± 4 Stunden) durchgeführt, um den Einfluss dieses Faktors möglichst zu begrenzen.

Da es im Verlauf des *Alterns* zu strukturellen, wie funktionellen Veränderungen der Hirnmorphologie im Sinne einer Hirnatrophie und veränderten synaptischen Konnektivität kommt, stellt das Alter einen weiteren wichtigen modulierenden Faktor dar (130, 180). Verschiedenartige neurobiologische Aktivierungen durch anodale tDCS des DLPFC konnten besonders bei Probanden über 65 Jahren im Vergleich zu jungen Patienten beobachtet werden (181). Aus diesem Grund betrug das maximale Alter in unserer Studie 60 Jahre.

Weitere die Wirkung der tDCS modulierende interindividuelle Faktoren betreffen die individuelle *Anatomie des Kortex* (130, 178). Nicht jedes Gehirn ist in seinen Gyri und Sulci (Windungen und Vertiefungen) sowie seiner neuronalen Geometrie im Kortex gleichartig aufgebaut (130). Werden die Elektroden nur anhand des Kopfumfanges des Teilnehmers platziert, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die tDCS aufgrund der individuellen Kortexanatomie eigentlich verschiedene Bereiche des Kortex moduliert und der gewünschte Bereich unterschiedlich stark aktiviert wird (178, 180). Hier könnten zukünftig zusätzlich durchgeführte bildgebende Methoden dabei helfen, die richtige Elektrodenplatzierung für jedes Individuum zu finden und somit sicherzustellen, dass der gewollte Kortexbereich stimuliert wird.

Des Weiteren könnte eine Einteilung der Teilnehmer anhand deren *Baseline-Performanz* von Vorteil sein. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Menschen mit einer Schizophrenie wie gesunde Probanden in kognitiven Bereichen besonders von der anodalen tDCS profitieren, wenn sie in der Ausgangsmessung schlechtere Ergebnisse erzielten (182-185). Dies könnte daran liegen, dass sich diese Teilnehmer bei der Bearbeitung des Tests besonders anstrengen müssen, die Neurone konsekutiv stärker aktiviert werden und die tDCS dadurch einen stärkeren Effekt bewirken kann (130). So lässt die Baseline-Performanz potenzielle Aussagen bezüglich des möglichen Einflusses der tDCS zu.

Zusammengefasst gibt es vielen Faktoren, die bei der Erstellung eines geeigneten tDCS-Protokolls berücksichtigt werden sollten. In dieser Arbeit wurde versucht, einen

möglichst großen Teil dieser Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Eine Berücksichtigung aller Faktoren hätte jedoch den vorgegebenen Rahmen dieser Arbeit deutlich überschritten und ist nach Kenntnisstand der Autoren aufgrund der Komplexität einer derartigen Anforderungserfüllung bislang in keiner anderen Studie weitreichender erfolgt. Das Ziel dieser Arbeit war es erstmals zu untersuchen, ob eine *online*-tDCS mit 2 mA generell einen Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung schizophrener und gesunder Teilnehmer hat und somit einer Grundlage für weitere Studien auf diesem Gebiet zu legen.

5.3 Bisherige Ergebnisse des BMBF-Förderverbundes

Diese Doktorarbeit ist im Rahmen eines Teilprojektes des ESPRIT (engl. *Enhancing Schizophrenia Prevention and Recovery through Innovative Treatments*) Forschungsverbundes des BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) entstanden. Bisher wurden zwei Arbeiten hieraus veröffentlicht (185, 186). Beide beschäftigten sich mit der Frage, welche Stromstärke (1 mA oder 2 mA) am effektivsten die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie beeinflusst. Bei Papazova et al. wurde die Wirkung der anodalen *online*-tDCS auf den linken DLPFC während eines verbalen *n-back*-Tests untersucht (s. Abbildung 7, Seite 51), während bei Schwippel et al. die Effekte dieser Stimulationsform auf den rechten DLPFC während eines räumlichen *n-back*-Tests (s. Abbildung 2, Seite 21) untersucht wurden (185, 186). Denn eine Stimulation des linken DLPFC soll zu einer Verbesserung des verbalen Arbeitsgedächtnisses führen, während hingegen eine Stimulation des rechten DLPFC das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis beeinflussen soll (119, 187) (s. 1.2.2). Die Daten der hier beschriebenen Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie flossen in die Arbeit von Papazova et al. mit ein und stellten die Ergebnisse dieser Gruppe für die anodale tDCS mit 2 mA in der zitierten Arbeit dar (186).

Die Vorteile dieser Teilprojekte von Papazova et al. und Schwippel et al. bestanden darin, dass die Effektivität der *online*-Stimulation systematisch getestet und die unterschiedlichen Stimulationsstärken miteinander verglichen werden konnten (185, 186). Beide Arbeiten verwendeten jeweils dieselben Elektrodenmaße (35 cm²), dieselbe extrazephalische Platzierung der Referenzelektrode (kontralateraler Musculus Deltoideus), dieselbe Stimulationsdauer (21 Minuten) und denselben

Arbeitsgedächtnistest (*n-back*-Test). Zudem waren die Experimente Sham-kontrolliert, d. h. alle Teilnehmer erhalten zusätzlich zu der echten Stimulation noch eine Sham-Stimulation, um Placebo-Effekte ausschließen zu können. So wurde zum ersten Mal systematisch die Wirkung der *online*-tDCS auf das Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie innerhalb der einzelnen Teilnehmenden (*within-subject*) und im Gruppenvergleich (*between-subjects*) untersucht.

Neben den gleichen Stimulationsparametern hatten diese Arbeiten des Weiteren folgende Gemeinsamkeiten: Beide Studien konnten eine signifikante Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung der Menschen mit einer Schizophrenie unter der anodalen *online*-tDCS im Vergleich zu der Sham-Stimulation feststellen. Sie untersuchten die Wirkung der tDCS anhand einer mittelalten, vorwiegend männlichen und klinisch stabilen Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie mit geringer Symptomausprägung und alle Stimulationen wurden gut vertragen. Bei beiden Studien führte die Steigerung der *n-back*-Stufe zu einer Verlangsamung der Reaktionszeiten, d. h. bei beiden ging die höhere kognitive Belastung mit längeren Reaktionszeiten einher.

Unterschiede zeigten sich jedoch in den verschiedenen Stimulationsstärken und ihrer jeweiligen Wirkung auf die Effektivitätsmaße. Papazova et al. konnten signifikant bessere *d-prime*-Werte während der 1 mA-tDCS im Vergleich zur Sham-tDCS beobachten, aber unter der 2 mA-tDCS nur den oben bereits erwähnten Trend. Schwippel et al. konnten keine Wirkung der 1 mA-tDCS im Vergleich zur Sham-tDCS auf die *d-prime*-Werte beobachten, jedoch eine signifikante Verbesserung der *d-prime*-Werte während der 2 mA-tDCS im Vergleich zu Sham-tDCS. Diese Verbesserung konnten sie, wie wir in dieser Arbeit auch, im *3-back*-Test beobachten. Während Papazova et al. bei keiner der beiden Stimulationsstärken eine Wirkung der tDCS auf die Reaktionszeiten beobachten konnten, führte die 2 mA-tDCS bei Schwippel et al. zu signifikant längeren Reaktionszeiten als unter der Sham-tDCS. Nur Papazova et al. untersuchten zusätzlich die Wirkung der tDCS auf das Antwortverhalten der Menschen mit einer Schizophrenie, konnten jedoch für beide Stromstärken keine Änderung des Antwortverhaltens feststellen. Wie oben (siehe 4.4.2) für die Stimulation mit 2 mA bereits besprochen, antworteten die Menschen mit einer Schizophrenie auch unter der Stimulation mit 1 mA unbeeinflusst von der Stimulationsart konservativer mit

steigender *n-back*-Stufe. Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse werden im Folgenden erläutert.

Eine Möglichkeit ist der Einfluss der Händigkeit auf die Wirkung der tDCS (161). Bestand die Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie bei Schwippel et al. nur aus Rechtshändern, wurden bei Papazova et al. auch fünf Linkshänder in die Studie mit eingeschlossen. Das Ansprechen von Links- und Rechtshändern auf die tDCS variiert jedoch (161). Führte eine anodale tDCS bei Rechtshändern zu einer Steigerung der neuronalen Erregbarkeit des primären Motorkortex, so konnten diese Effekte bei Linkshändern nicht beobachtet werden (161). So ist es möglich, dass die Linkshänder bei Papazova et al. einen signifikanten Effekt während der 2 mA-tDCS im *3-back*-Test, wie er bei Schwippel et al. beobachtet werden konnte, verhindert haben. Dass beide Arbeiten Veränderungen der Leistung des Arbeitsgedächtnisses während des schwierigsten *n-back*-Tests festgestellt haben, unterstreicht auch die in dieser Doktorarbeit gewonnene Erkenntnis, dass die anodale *online*-tDCS mit 2 mA anforderungsspezifisch zu einer Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung führt.

Des Weiteren unterschieden sich beide Studien im Anteil der Rauchenden und in deren Nikotinabhängigkeit. Besonders in den Gruppen der 1 mA-tDCS zeigten die Menschen mit einer Schizophrenie bei Schwippel et al. eine doppelt so starke Nikotinabhängigkeit wie die Gruppe bei Papazova et al. Rauchen soll jedoch die Auswirkung der tDCS hinsichtlich ihrer neuroplastischen Nacheffekte vor allem bei Menschen mit einer Schizophrenie modulieren (188). In einer Studie von Brunelin et al. beispielsweise erzielte die tDCS bei nicht-rauchenden Menschen mit einer Schizophrenie eine bessere Wirkung auf akustische Halluzinationen als bei Rauchern (189). Daher ist es nicht auszuschließen, dass die hohe Raucher-Rate und Nikotinabhängigkeit in der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie bei Schwippel et al. einen signifikanten Effekt der 1 mA-tDCS, wie er bei Papazova et al. beobachtet werden konnte, behindert hat.

Die genauen Gründe für die beobachteten Unterschiede müssen in weiteren Studien analysiert werden. Denn es gibt viele weitere inter- und intraindividuelle Variablen, die die Effekte der tDCS beeinflussen (s. 5.2) und bei der Festlegung der Einschlusskriterien stärker berücksichtigt werden sollten. Positiv ist jedoch festzuhalten, dass beide Studien eine signifikante Verbesserung der

Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie unter der anodalen *online*-tDCS nachweisen konnten.

Welche Stromstärke die stärksten Effekte bewirkt, bleibt Gegenstand weiterer Studien. Papazova et al. konnten keine signifikante Überlegenheit der einen gegenüber der anderen Stromstärke feststellen. Vielmehr wird vermutet, dass es sich um eine nicht-lineare Beziehung handelt, d. h. dass eine höhere Stromstärke nicht automatisch zu stärkeren Effekten führt (185). Dies konnte bereits am Motorkortex mehrfach beobachtet werden (171, 172). Hier führten niedrige Stromstärken (0,5 mA und 1 mA) zu vergleichbaren Effekten wie hohe Stromstärken (1,5 mA und 2 mA) (171).

Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Wirkung der tDCS nicht nur von der Stromstärke, sondern vielmehr von dem Zusammenspiel aus inter- und intrapersonellen Faktoren und den verschiedenen Stimulationsparametern abhängig ist.

5.4 Ausblick

Erste Studien, die die Wirkung einer Kombination aus mehrmaliger tDCS und Arbeitsgedächtnistraining bei Gesunden untersuchten, präsentierten vielversprechende Ergebnisse (127, 131, 184, 190, 191). Besonders die wiederholte anodale tDCS simultan, d. h. *online* zum Arbeitsgedächtnistraining scheint besonders robuste und lang anhaltende Effekte zu erzielen (180). Durch die Kombination zweier neuroplastischer Verfahren erhofft man sich die Effektivität des Arbeitsgedächtnistrainings steigern und gestörte Verbindungen wiederherstellen zu können (11). Im Sinne der „Metaplastizität“ (192) sollen so die durch das kognitive Training aktivierten Synapsen durch die neuroplastischen Effekte der tDCS zusätzlich positiv moduliert werden. Die anodale *online*-tDCS des linken DLPFC führte in Kombination mit einem *n-back*-Arbeitsgedächtnistraining zu einer Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung während des *n-back*-Tests (190) und im Vergleich zu einer *offline*-tDCS ermöglichte sie einen größeren Erwerb an Fertigkeiten, die auch nach der Stimulation noch vorhanden waren (127). Die Kombination aus mehrmaliger anodaler *online*-tDCS und Arbeitsgedächtnistraining führte dazu, dass gesunde Probanden schneller während des Arbeitsgedächtnistrainings lernten und sich nicht nur in dem geübten *n-back*-Test verbesserten, sondern auch in ihnen unbekanntem untrainierten Aufgaben (184). Diese positiven Effekte hielten auch nach dem Trainingsintervall an

und waren bis zu neun Monate nachweisbar (184). Dies legt nahe, dass die simultane tDCS die Wirkung des kognitiven Trainings signifikant steigern kann (131) und über metaplastische Effekte zu LTP-artigen Veränderungen des Arbeitsgedächtnisses führt (180). Die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie konnte im Rahmen erster Studien ebenfalls positiv durch die Kombination dieser beiden Verfahren beeinflusst werden (126, 193). Das mit anodaler tDCS kombinierte Arbeitsgedächtnistraining konnte auch bei dieser Gruppe eine lang anhaltende Steigerung der Arbeitsgedächtnisleistung induzieren, die bis zu vier Wochen nachzuweisen war (126). Nun bedarf es weiterer Studien, die versuchen, diese Effekte bei größeren Gruppen zu reproduzieren und die geeignetsten Parameter bezüglich Stimulationsprotokoll, Trainingshäufigkeit und -intensität zu finden. Denn gerade in diesen Parametern zeigten die oben genannten Studien noch eine große Variabilität (126, 184, 190, 193).

Eine Variation des *n-back*-Tests, die bereits Eingang in das kognitive Training gefunden hat, ist der adaptive *n-back*-Test (127, 184, 190). Anders als bei dem in unserer Studie verwendeten verbalen *n-back*-Test bekommt der Teilnehmer nach jedem Abschnitt ein Feedback über seine erbrachte Leistung und die *n-back*-Stufe wird leistungsangepasst verändert (184). Hat der Teilnehmer beispielsweise weniger als die Hälfte an richtigen Ergebnissen erzielt, wird die *n-back*-Stufe um eins nach unten reguliert, hat er über 70 % an richtigen Ergebnissen erzielt, so wird sie um eins erhöht (184). Bei Leistungen dazwischen bleibt die *n-back*-Stufe unverändert (184). Der Test im Beispiel von Ruf et al. besteht aus 20 Abschnitten, wobei pro Abschnitt jeweils 20+n Buchstaben präsentiert werden. Unser Test bestand auf 3 Abschnitten, wobei pro Abschnitt 120+n Buchstaben präsentiert wurden. Die Abschnitte des adaptiven *n-back*-Tests sind somit viel kürzer und können schneller an die individuelle Leistung des Teilnehmers angepasst werden. So kann verhindert werden, dass die gemessene Arbeitsgedächtnisleistung durch zu hohe Schwierigkeitsstufen kompromittiert wird, da sich der Teilnehmer von den zu hohen Anforderungen überfordert fühlen könnte und in der Folge aufgibt oder rät (69). Aber auch zu geringen Anforderungen des *n-back*-Tests, bei welchen die Teilnehmer schon zu Beginn annähernd maximale Ergebnisse erzielen, sodass keine signifikante Steigerung im Verlauf möglich ist (166), können mithilfe des adaptiven *n-back*-Tests vorgebeugt werden. So erscheint der adaptive *n-back*-Test als ein geeignetes Instrument, um die Auswirkungen der tDCS auf die

Arbeitsgedächtnisleistung zu untersuchen und dabei weder zu über- noch zu unterfordern.

5.5 Limitationen

Auch wenn sich ein Trend für eine positive Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie durch anodale *online*-tDCS mit 2 mA gezeigt hat, so ist in zukünftigen Arbeiten ein größeres Kollektiv erforderlich, um möglicherweise einen statistisch signifikanten Effekt mit dieser Stimulationsform nachweisen zu können. Mit größeren Gruppen wären zudem Analysen einiger Faktoren möglich gewesen, die Auswirkungen auf die Effekte der tDCS zu haben scheinen. Von besonderem Interesse wären hier beispielsweise der Nikotinkonsum (188), die Medikation (194) oder das Geschlecht (195) der Teilnehmer gewesen, die die tDCS in vorherigen Arbeiten zu modulieren schienen. Ein weiterer Faktor ist die Händigkeit der Teilnehmer. Mit insgesamt vier Linkshändern in dieser Studie entsprach dies dem Anteil von ca. 10 % an Linkshändern in der allgemeinen Bevölkerung (196). Untersuchungen eines rein rechtshändigen Kollektivs hätten möglicherweise signifikante Effekte erzielt (185). Zudem untersuchten wir als ersten Schritt nur die Wirkung der *online*-tDCS im Rahmen einer einfachen Sitzung. Als nächster Schritt ist die Untersuchung der Wirkung der 2 mA-*online*-tDCS im Rahmen mehrfacher Sitzungen notwendig, denn es wird vermutet, dass mehrfach wiederholte Stimulationen zu länger anhaltenden Effekten führen und beständiger gegenüber inter- und intraindividuellen Faktoren sind (180, 191). So führte eine anodale *offline*-tDCS mit 2 mA, die einmal täglich an 10 aufeinanderfolgenden Wochentagen appliziert wurde, über eine Zeitspanne von drei Monaten hinweg zu einer signifikanten Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie (197).

Eine besondere Stärke dieser Studie besteht darin, dass es sich um eine randomisierte, Sham-kontrollierte Studie handelte. Des Weiteren waren beide Gruppen in Alter, Geschlecht und Händigkeit gematcht und mit ihren Größen von N = 20 für die Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie und N = 21 für die gesunde Vergleichsgruppe anderen Studien aus diesem Bereich zahlenmäßig überlegen (123, 132-134, 198). Zudem wählten wir ein *cross-over*-Studiendesign, in welchem die Teilnehmer beide Stimulationen (Verum/Sham) in randomisierter Reihenfolge bekamen. So sollte ein möglicher Reihenfolgefehler, ein kritischer

Verzerrungseffekt dieses Studiendesigns, verhindert werden (130). Dies steht im Gegensatz zu dem in anderen Studien verwendeten parallelen Studiendesign (119, 124, 126), bei welchem die Teilnehmer in zwei Gruppen aufgeteilt werden, jeder zusätzlich zur Baseline-Messung entweder nur eine Sham- oder eine Verum-Stimulation bekommt und diese Ergebnisse der verschiedenen Gruppen anschließend miteinander verglichen werden. Bei diesem Studiendesign ist dementsprechend die interindividuelle Variabilität ein möglicher bedeutsamer Einflussfaktor (130), welchen wir durch unser Vorgehen kontrollieren konnten. Des Weiteren handelte es sich bei unserer Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie um eine Gruppe ohne relevante depressive Begleitsymptome oder weitere psychiatrische Erkrankungen mit einer niedrigen bis mittleren Erkrankungsschwere und einer stabilen Dauermedikation über einen Zeitraum von mindestens einer Woche. Das Vorliegen neurokognitiver Defizite wurde im Rahmen der Baseline-Messung bestätigt und durch die verschiedenen Paper-Pencil-Tests besonders detailliert charakterisiert. So wurde neben dem allgemeinen prämorbidem verbalen Intelligenzniveau (MWT-B), auch die kognitive Flexibilität und Aufmerksamkeitsfähigkeit (TMT) sowie die Aufmerksamkeit unter Zeitdruck (d2-Test) untersucht. In diesen Bereichen bestätigten sich die Defizite der Menschen mit einer Schizophrenie gegenüber den gesunden Probanden (34, 37). Außerdem verwendeten wir im Gegensatz zu anderen tDCS-Studien den verbalen *n-back*-Test mit unterschiedlichen Belastungsgraden für das Arbeitsgedächtnis (116-118, 123). So konnte die Wirkung der *online*-tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung sowohl im *2-back*-Test, dem eigentlichen Arbeitsgedächtnistest, wie auch in leichteren (*1-back*-Test) sowie die Teilnehmer herausfordernder (*3-back*-Test) Beanspruchungen getestet werden.

6 Zusammenfassung

Arbeitsgedächtnisdefizite haben bei Menschen mit einer Schizophrenie erhebliche Auswirkung auf den beruflichen wie sozialen Bereich und tragen somit wesentlich zu einer Verschlechterung der Lebensqualität der Betroffenen bei. Eine geeignete Therapie dieser Defizite ist bislang noch nicht gefunden. Einen vielversprechenden Ansatz stellt dabei die in dieser Dissertation beschriebene transkranielle Gleichstromstimulation (engl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) dar. Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, Sham-kontrollierten cross-over-Studie wurde erstmals die Wirkung der anodalen *online*-tDCS mit einer Stromstärke von 2 mA auf die Leistung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie sowie gesunder Probanden untersucht. *Online*-tDCS bedeutet dabei, dass die Stimulation simultan zum Arbeitsgedächtnistest durchgeführt wurde. Beide Gruppen waren in Alter, Geschlecht und Händigkeit gematcht, da dies Einflussfaktoren auf die Variabilität der tDCS darstellen. Die Arbeitsgedächtnisleistung wurde systematisch anhand eines Arbeitsgedächtnistests, dem *n-back*-Test, in drei Schwierigkeitsstufen (*1-back*, *2-back*, *3-back*) untersucht. Im Gegensatz zu den gesunden Probanden, konnte bei den Menschen mit einer Schizophrenie eine signifikante Steigerung der Arbeitsgedächtnisleistung unter der Verum-Stimulation im Vergleich zur Baseline-Messung und ein numerischer Trend für die Überlegenheit der Verum- gegenüber der Sham-Stimulation in der schwierigsten *n-back*-Stufe (*3-back*-Test) festgestellt werden. Diese Ergebnisse zeigen eine positive Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie und stehen in Einklang mit bereits publizierten Studien, die ebenfalls eine positive Modulation des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie durch eine einzelne anodale tDCS mit 2 mA beobachten konnten. Neuste Literatur lässt einen jedoch vermuten, dass nicht nur die Stromstärke der Stimulation alleine ausschlaggebend für die Wirkung der tDCS ist, sondern diese zusätzlich durch weitere Faktoren, wie beispielsweise Nikotinkonsum und Testschwierigkeit moduliert wird. Die Herausforderung zukünftiger Arbeiten wird es sein, diese Modulatoren stärker in die Ein- und Ausschlusskriterien mit einzubeziehen, um die durch diese bedingte interindividuelle Variabilität zu minimieren. So könnte die Wirkung dieser vielversprechenden Stimulationsform noch reliabler untersucht werden. Zudem sind weitere Studien notwendig, die versuchen,

ein geeignetes Studienprotokoll zu finden, um auch bei einer Stromstärke von 2 mA durch reduzierte Nebenwirkungen eine adäquate Verblindung zu gewährleisten. Zusammengefasst lässt sich als Ergebnis dieser Arbeit festhalten, dass die anodale *online*-tDCS ein vielversprechendes Verfahren zur Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie ist. Nach Findung der geeignetsten Stimulationparameter und Begrenzung der inter- und intraindividuellen Variabilität könnte sie dabei unterstützen, Behandlungsmethoden zu optimieren, welche eine Reintegration Betroffener in das berufliche sowie soziale Leben ermöglichen.

7 Abkürzungsverzeichnis

μA	Mikroampere
A.H.	Alkomiet Hasan (Studienleiter)
ANOVA	Analysis of Variance
APA	American Psychiatric Association
B.H.	Bettina Henning (Versuchsleiter)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
cm	Zentimeter
cm^2	Quadratcentimeter
CRQ	Comfort Rating Questionnaire
d. h.	das heißt
DC	Direct Current
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyographie
engl.	englisch
et al.	et alii
etc.	et cetera
F	F-Wert
F%	Fehlerprozent
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FTND	Fagerström Test for Nicotine Dependence
GmbH	Gewerkschaft mit beschränkter Haftung
GZ	Gesamtzahl durchgestrichener Zeichen
ICD	International Statistical Classification of Disease
IQ	Intelligenzquotient
KL	Konzentrationsleistungswert
L.Q.	Laterality Quotient
M	Mittelwert
<i>M.I.N.I.</i>	Mini International Neuropsychiatric Interview
mA	Milliampere
MEP	motorisch-evozierte Potenziale
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NaCl	Natrium-Chlorid
p	Wahrscheinlichkeit
PANSS	Positive and Negative Symptom Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
Prof.	Professor
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
s.	Siehe
SD	Standardabweichung
Sek.	Sekunde
sog.	sogenannt
t	t-Test

tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
<i>TMT</i>	Trail-Making-Test
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
WMA	World Medical Association
z. B.	zum Beispiel

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das „Mehrkomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses“ nach A. Baddeley .	17
Abbildung 2: Beispiel eines räumlichen <i>n-back</i> -Tests.....	21
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Aufbaus einer anodalen tDCS	28
Abbildung 4: Studienablauf.....	42
Abbildung 5: Elektrodenplatzierung für eine anodale tDCS	47
Abbildung 6: Stimulationsarten	48
Abbildung 7: Das Prinzip des verbalen <i>n-back</i> -Tests.....	51
Abbildung 8: Berechnung des Wertes <i>d-prime</i>	53
Abbildung 9: Darstellung der <i>d-prime</i> -Mittelwerte beider Gruppen.....	69
Abbildung 10: Darstellung der Mittelwerte der Reaktionszeiten beider Gruppen.....	75
Abbildung 11: Mittelwerte und Standardfehler des <i>Criteria</i> C beider Gruppen.....	80

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Störungen psychischer Funktionsbereiche bei Menschen mit einer Schizophrenie	11
Tabelle 2: Bereiche neurokognitiver Defizite von Menschen mit einer Schizophrenie	13
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien	39
Tabelle 4: Materialliste	45
Tabelle 5: Demografische Daten	60
Tabelle 6: Ergebnisse der psychopathologischen Testung	62
Tabelle 7: Ergebnisse der neurokognitiven Testung	64
Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichung des Wertes <i>d-prime</i>	65
Tabelle 9: Ergebnisse der RM-ANOVA für den Wert <i>d-prime</i>	66
Tabelle 10: Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben für den Wert <i>d-prime</i>	67
Tabelle 11: Ergebnisse des t-Tests für verbundene Stichproben für den Wert <i>d-prime</i>	68
Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichung der Reaktionszeiten	72
Tabelle 13: Ergebnisse der RM-ANOVA der Reaktionszeiten	73
Tabelle 14: Ergebnisse des t-Tests für verbundene Stichproben für die Reaktionszeiten	74
Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichung des <i>Criterion C</i>	76
Tabelle 16: Ergebnisse der RM-ANOVA für das <i>Criterion C</i>	77
Tabelle 17: Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben für das <i>Criterion C</i>	78
Tabelle 18: Ergebnisse des t-Tests für verbundene Stichproben für <i>Criterion C</i>	79
Tabelle 19: Mittelwerte und Standardabweichungen des <i>CRQs</i>	81
Tabelle 20: Ergebnisse des t-Tests für verbundene Stichproben für den <i>CRQ</i>	82
Tabelle 21: Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben für den <i>CRQ</i>	83

10 Literaturverzeichnis

1. S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung. AWMF online: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuNeVD; 2019 15.03.2019. Contract No.: 038-009.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Schizophrenie. Berlin: Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt, Bundesamt RK-liZmdS; 2010 06.2010.
3. Mihaljevic-Peles A, Bajs Janovic M, Sagud M, Zivkovic M, Janovic S, Jevtovic S. Cognitive deficit in schizophrenia: an overview. *Psychiatria Danubina*. 2019;31(Suppl 2):139-42.
4. Zaragoza Domingo S, Bobes J, García-Portilla MP, Morralla C. Cognitive Performance associated to functional outcomes in stable outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia research Cognition*. 2015;2(3):146-58.
5. Hofer A, Baumgartner S, Bodner T, Edlinger M, Hummer M, Kemmler G, et al. Patient outcomes in schizophrenia II: the impact of cognition. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2005;20(5-6):395-402.
6. Strassnig M, Bowie C, Pinkham AE, Penn D, Twamley EW, Patterson TL, et al. Which levels of cognitive impairments and negative symptoms are related to functional deficits in schizophrenia? *J Psychiatr Res*. 2018;104:124-9.
7. Joseph J, Kremen WS, Franz CE, Glatt SJ, van de Leemput J, Chandler SD, et al. Predictors of current functioning and functional decline in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2017;188:158-64.
8. Alptekin K, Akvardar Y, Kivircik Akdede BB, Dumlu K, Isik D, Pirincci F, et al. Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005;29(2):239-44.
9. The World Health Report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Genf: World Health Organization, Organization WH; 2001.
10. Koch-Institut R, Bundesamt S. Krankheitskosten für Deutschland für das Jahr 2015 nach Alter und Geschlecht [updated 29.09.2017. Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_PROC?XWD_2/2/XWD_CUBE.DRILL/XWD_30/D.946/14320.
11. Lett TA, Voineskos AN, Kennedy JL, Levine B, Daskalakis ZJ. Treating working memory deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology. *Biological psychiatry*. 2014;75(5):361-70.
12. Ciullo V, Spalletta G, Caltagirone C, Banaj N, Vecchio D, Piras F, et al. Transcranial Direct Current Stimulation and Cognition in Neuropsychiatric Disorders: Systematic Review of the Evidence and Future Directions. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2020:1073858420936167.
13. Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK, et al. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biological psychiatry*. 2008;63(5):505-11.
14. Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*. 2014;86:1-9.

15. Chase HW, Boudewyn MA, Carter CS, Phillips ML. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation. *Molecular psychiatry*. 2020;25(2):397-407.
16. Narita Z, Stickley A, DeVyllder J, Yokoi Y, Inagawa T, Yamada Y, et al. Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2020;216:367-73.
17. Kostova R, Cecere R, Thut G, Uhlhaas PJ. Targeting cognition in schizophrenia through transcranial direct current stimulation: A systematic review and perspective. *Schizophr Res*. 2020;220:300-10.
18. Kambeitz-Illankovic L, Betz LT, Dominke C, Haas SS, Subramaniam K, Fisher M, et al. Multi-outcome meta-analysis (MOMA) of cognitive remediation in schizophrenia: Revisiting the relevance of human coaching and elucidating interplay between multiple outcomes. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2019;107:828-45.
19. Mervis JE, Capizzi RJ, Boroda E, MacDonald AW, 3rd. Transcranial Direct Current Stimulation over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia: A Quantitative Review of Cognitive Outcomes. *Frontiers in human neuroscience*. 2017;11:44.
20. Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deiticke; 1911.
21. Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Leipzig: Barth; 1893.
22. Adityanjee, Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg VR. Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 1999;53(4):437-48.
23. Falkai P, Becker T. *Praxishandbuch Schizophrenie*. München: Elsevier; 2016. XX, 253 Seiten p.
24. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*. 2005;2(5):e141.
25. Häfner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 2:17-54.
26. Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, et al. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1998;24(1):99-113.
27. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*. 2008;30:67-76.
28. Hjorthoj C, Sturup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295-301.
29. Piotrowski P, Gondek TM, Krolicka-Deregowska A, Misiak B, Adamowski T, Kiejna A. Causes of mortality in schizophrenia: An updated review of European studies. *Psychiatria Danubina*. 2017;29(2):108-20.
30. Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, Sweeney JA. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *American journal of psychiatry*. 1999;156(10):1590-5.
31. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(3):247-53.
32. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V(F): Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern: Huber; 2011.
33. Falkai P, Wittchen H-U, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W, et al. *Aus American Psychiatric Association: Diagnostische Kriterien DSM-5*. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2015.

34. Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2006;2(4):531-6.
35. Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischhacker WW, Davidson M, Galderisi S, et al. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res*. 2009;115(2-3):97-103.
36. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(6):633-47.
37. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;72(1):29-39.
38. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009;23(3):315-36.
39. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426-45.
40. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;72(1):21-8.
41. Arnsten AF, Girgis RR, Gray DL, Mailman RB. Novel Dopamine Therapeutics for Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2017;81(1):67-77.
42. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American journal of psychiatry*. 1996;153(3):321-30.
43. Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF, Ventura J, Asarnow RF, Gitlin MJ, et al. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011;37 Suppl 2:S33-40.
44. Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2014;59(1):5-12.
45. Baddeley A. Working memory. *Science (New York, NY)*. 1992;255(5044):556-9.
46. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2009;39(6):889-905.
47. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SO, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia-a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2015;131(3):185-96.
48. Manschreck TC, Boshes RA. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy. *Harvard review of psychiatry*. 2007;15(5):245-58.
49. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences*. 2000;4(11):417-23.
50. Oberauer K. Binding and inhibition in working memory: individual and age differences in short-term recognition. *Journal of experimental psychology: General*. 2005;134(3):368.
51. Alloway TP, Alloway RG. Investigating the predictive roles of working memory and IQ in academic attainment. *Journal of experimental child psychology*. 2010;106(1):20-9.
52. Cowan N. An embedded-processes model of working memory. *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. 1999;20:506.

53. Baddeley AD, Hitch G. Working memory. *Psychology of learning and motivation*. 8: Elsevier; 1974. p. 47-89.
54. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nature reviews Neuroscience*. 2003;4(10):829-39.
55. Baddeley AD, Hitch GJ. The phonological loop as a buffer store: An update. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2019;112:91-106.
56. Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*. 2003;3(4):255-74.
57. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive neuroscience*. 2000;12(1):1-47.
58. Hahn B, Robinson BM, Leonard CJ, Luck SJ, Gold JM. Posterior Parietal Cortex Dysfunction Is Central to Working Memory Storage and Broad Cognitive Deficits in Schizophrenia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2018;38(39):8378-87.
59. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*. 2005;25(1):46-59.
60. Yapple ZA, Stevens WD, Arsalidou M. Meta-analyses of the n-back working memory task: fMRI evidence of age-related changes in prefrontal cortex involvement across the adult lifespan. *Neuroimage*. 2019.
61. Carpenter PA, Just MA, Reichle ED. Working memory and executive function: evidence from neuroimaging. *Current opinion in neurobiology*. 2000;10(2):195-9.
62. Drobyshevsky A, Baumann SB, Schneider W. A rapid fMRI task battery for mapping of visual, motor, cognitive, and emotional function. *Neuroimage*. 2006;31(2):732-44.
63. Curtis CE, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in cognitive sciences*. 2003;7(9):415-23.
64. Barbey AK, Koenigs M, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2013;49(5):1195-205.
65. Balconi M. Dorsolateral prefrontal cortex, working memory and episodic memory processes: insight through transcranial magnetic stimulation techniques. *Neuroscience bulletin*. 2013;29(3):381-9.
66. D'Esposito M, Postle BR, Rypma B. Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Experimental brain research*. 2000;133(1):3-11.
67. Veltman DJ, Rombouts SA, Dolan RJ. Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage*. 2003;18(2):247-56.
68. D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*. 1995;378(6554):279-81.
69. Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res*. 2003;60(2-3):285-98.
70. D'Esposito M, Postle BR. The cognitive neuroscience of working memory. *Annual review of psychology*. 2015;66:115-42.
71. Kirchner WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of experimental psychology*. 1958;55(4):352-8.

72. Haatveit BC, Sundet K, Hugdahl K, Ueland T, Melle I, Andreassen OA. The validity of d prime as a working memory index: results from the "Bergen n-back task". *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2010;32(8):871-80.
73. Smith EE, Jonides J. Working memory: a view from neuroimaging. *Cognitive psychology*. 1997;33(1):5-42.
74. Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*. 2005;114(4):599-611.
75. Žakić Milas D, Milas G. Working Memory in Patients with Schizophrenia and Bipolar Affective Disorder: Quantitative or Qualitative Differences? *Psychiatria Danubina*. 2019;31(1):54-61.
76. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2001;158(7):1105-13.
77. Grot S, Legare VP, Lipp O, Soulieres I, Dolcos F, Luck D. Abnormal prefrontal and parietal activity linked to deficient active binding in working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2017;188:68-74.
78. Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, Snyder AZ. Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biological psychiatry*. 2003;53(5):376-84.
79. Van Snellenberg JX, Girgis RR, Horga G, van de Giessen E, Slifstein M, Ojeil N, et al. Mechanisms of Working Memory Impairment in Schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2016;80(8):617-26.
80. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends in cognitive sciences*. 2012;16(1):27-34.
81. Barch DM, Csernansky JG, Conturo T, Snyder AZ. Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *Journal of abnormal psychology*. 2002;111(3):478.
82. Fang X, Wang Y, Cheng L, Zhang Y, Zhou Y, Wu S, et al. Prefrontal dysconnectivity links to working memory deficit in first-episode schizophrenia. *Brain imaging and behavior*. 2018;12(2):335-44.
83. Reilly JL, Harris MS, Keshavan MS, Sweeney JA. Adverse effects of risperidone on spatial working memory in first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(11):1189-97.
84. Reilly JL, Harris MS, Khine TT, Keshavan MS, Sweeney JA. Antipsychotic drugs exacerbate impairment on a working memory task in first-episode schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2007;62(7):818-21.
85. Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*. 2018;16(1):7-17.
86. Li X, Xiao YH, Zhao Q, Leung AW, Cheung EF, Chan RC. The neuroplastic effect of working memory training in healthy volunteers and patients with schizophrenia: Implications for cognitive rehabilitation. *Neuropsychologia*. 2015;75:149-62.
87. Subramaniam K, Luks TL, Garrett C, Chung C, Fisher M, Nagarajan S, et al. Intensive cognitive training in schizophrenia enhances working memory and associated prefrontal cortical efficiency in a manner that drives long-term functional gains. *Neuroimage*. 2014;99:281-92.

88. Hasan A, Falkai P, Wobrock T. Transcranial brain stimulation in schizophrenia: targeting cortical excitability, connectivity and plasticity. *Current medicinal chemistry*. 2013;20(3):405-13.
89. Hasan A, Strube W, Palm U, Wobrock T. Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes. *Schizophrenia Bulletin*. 2016;42 Suppl 1:S95-S109.
90. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*. 2008;1(3):206-23.
91. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain stimulation*. 2009;2(4):241-5.
92. Rush S, Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesthesia and analgesia*. 1968;47(6):717-23.
93. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. 2000;527 Pt 3:633-9.
94. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain stimulation*. 2016;9(5):641-61.
95. Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmoller J, Brunoni AR, Chen R, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2017;128(9):1774-809.
96. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain research bulletin*. 2007;72(4-6):208-14.
97. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2017;128(1):56-92.
98. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 1024 Seiten p.
99. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of neurophysiology*. 1965;28:166-85.
100. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental neurology*. 1962;5:436-52.
101. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting After-Effects. *The Journal of physiology*. 1964;172:369-82.
102. Dymond AM, Cogger RW, Serafetinides EA. Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biological psychiatry*. 1975;10(1):101-4.
103. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2003;114(4):600-4.
104. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-901.

105. Lefaucheur JP, Wendling F. Mechanisms of action of tDCS: A brief and practical overview. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*. 2019;49(4):269-75.
106. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*. 2003;553(Pt 1):293-301.
107. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2011;17(1):37-53.
108. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 10):2238-47.
109. Margraf J. Neuronale Plastizität Pschyrembel Online: Pschyrembel Redaktion; [updated 04/2016. Available from: <https://www.pschyrembel.de/neuronale%20Plastizit%C3%A4t/K0RW3/doc/>.
110. Hasan A. Langzeitpotenzierung Pschyrembel Online: Pschyrembel Redaktion; [updated 12/2017. Available from: <https://www.pschyrembel.de/LTP/P06ET/doc/>.
111. Hasan A. Long-term Depression Pschyrembel online: Pschyrembel Redaktion; [updated 04.2016. Available from: <https://www.pschyrembel.de/LTD/P000X/doc/>.
112. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*. 2010;66(2):198-204.
113. Cappon D, Jahanshahi M, Bisiacchi P. Value and Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Cognitive Rehabilitation: A Critical Review Since 2000. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:157.
114. Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, Vanderhasselt MA. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain stimulation*. 2016;9(4):501-17.
115. Hill AT, Fitzgerald PB, Hoy KE. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain stimulation*. 2016;9(2):197-208.
116. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research*. 2005;166(1):23-30.
117. Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, Jancke L, Herrmann CS. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC neuroscience*. 2011;12:2.
118. Ohn SH, Park CI, Yoo WK, Ko MH, Choi KP, Kim GM, et al. Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport*. 2008;19(1):43-7.
119. Jeon SY, Han SJ. Improvement of the working memory and naming by transcranial direct current stimulation. *Annals of rehabilitation medicine*. 2012;36(5):585-95.
120. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Cobre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2006;249(1):31-8.

121. Oliveira JF, Zanao TA, Valiengo L, Lotufo PA, Bensenor IM, Fregni F, et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neuroscience letters*. 2013;537:60-4.
122. Mondino M, Bennabi D, Poulet E, Galvao F, Brunelin J, Haffen E. Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2014;15(4):261-75.
123. Hoy KE, Arnold SL, Emonson MR, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2014;155(1-3):96-100.
124. Smith RC, Boules S, Mattiuz S, Youssef M, Tobe RH, Sershen H, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):260-6.
125. Keeser D, Meindl T, Bor J, Palm U, Pogarell O, Mulert C, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31(43):15284-93.
126. Orlov ND, Tracy DK, Joyce D, Patel S, Rodzinka-Pasko J, Dolan H, et al. Stimulating cognition in schizophrenia: A controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning. *Brain stimulation*. 2017;10(3):560-6.
127. Martin DM, Liu R, Alonzo A, Green M, Loo CK. Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Experimental brain research*. 2014;232(10):3345-51.
128. Andrews SC, Hoy KE, Enticott PG, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain stimulation*. 2011;4(2):84-9.
129. Gill J, Shah-Basak PP, Hamilton R. It's the thought that counts: examining the task-dependent effects of transcranial direct current stimulation on executive function. *Brain stimulation*. 2015;8(2):253-9.
130. Li LM, Uehara K, Hanakawa T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:181.
131. Oldrati V, Colombo B, Antonietti A. Combination of a short cognitive training and tDCS to enhance visuospatial skills: A comparison between online and offline neuromodulation. *Brain research*. 2018;1678:32-9.
132. Hoy KE, Whitty D, Bailey N, Fitzgerald PB. Preliminary investigation of the effects of gamma-tACS on working memory in schizophrenia. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2016;123(10):1205-12.
133. Teo F, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Investigating the Role of Current Strength in tDCS Modulation of Working Memory Performance in Healthy Controls. *Frontiers in psychiatry*. 2011;2:45.
134. Hoy KE, Emonson MR, Arnold SL, Thomson RH, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia*. 2013;51(9):1777-84.
135. Mulquiney PG, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2011;122(12):2384-9.

136. Ridding MC, Ziemann U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *The Journal of physiology*. 2010;588(Pt 13):2291-304.
137. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction*. 1991;86(9):1119-27.
138. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
139. Lehrl S, Triebig G, Fischer B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1995;91(5):335-45.
140. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation. Tucson, Arizona: Neuropsychology Press.; 1985.
141. Brickenkamp R, Schmidt-Atzert L, Liepmann D. Test d2-Revision: Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest. Göttingen: Hogrefe 2010.
142. Kay SR, Flszbein A, Opfer LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1987;13(2):261-76.
143. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998.
144. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia research*. 1990;3(4):247-51.
145. Palm U, Feichtner KB, Hasan A, Gauglitz G, Langguth B, Nitsche MA, et al. The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain stimulation*. 2014;7(5):762-4.
146. Gevins A, McEvoy LK, Smith ME, Chan CS, Sam-Vargas L, Baum C, et al. Long-term and within-day variability of working memory performance and EEG in individuals. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2012;123(7):1291-9.
147. Lewandowska K, Wachowicz B, Marek T, Oginska H, Fafrowicz M. Would you say "yes" in the evening? Time-of-day effect on response bias in four types of working memory recognition tasks. *Chronobiology international*. 2018;35(1):80-9.
148. Plewnia C, Schroeder PA, Wolkenstein L. Targeting the biased brain: non-invasive brain stimulation to ameliorate cognitive control. *The lancet Psychiatry*. 2015;2(4):351-6.
149. Palm U, Reisinger E, Keeser D, Kuo MF, Pogarell O, Leicht G, et al. Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain stimulation*. 2013;6(4):690-5.
150. Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(13):3379-85.
151. Mashal N, Metzuyanim-Gorelick S. New information on the effects of transcranial direct current stimulation on n-back task performance. *Experimental brain research*. 2019.
152. Peirce JW. Generating Stimuli for Neuroscience Using PsychoPy. *Frontiers in neuroinformatics*. 2008;2:10.

153. Green DM, Swets JA. Signal detection theory and psychophysics: Wiley New York; 1966.
154. Macmillan NA, Creelman CD. Detection theory: A user's guide. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1991.
155. Stanislaw H, Todorov N. Calculation of signal detection theory measures. Behavior research methods, instruments, & computers. 1999;31(1):137-49.
156. Macmillan NA, Creelman CD. Response bias: Characteristics of detection theory, threshold theory, and "nonparametric" indexes. Psychological Bulletin. 1990;107(3):401.
157. Siciliano M, Chiorri C, Battini V, Sant'Elia V, Altieri M, Trojano L, et al. Regression-based normative data and equivalent scores for Trail Making Test (TMT): an updated Italian normative study. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2019;40(3):469-77.
158. Lee P, Lu WS, Liu CH, Lin HY, Hsieh CL. Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change of the D2 Test of Attention in Patients with Schizophrenia. Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists. 2018;33(8):1060-8.
159. Sanchez-Cubillo I, Perianez JA, Adrover-Roig D, Rodriguez-Sanchez JM, Rios-Lago M, Tirapu J, et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS. 2009;15(3):438-50.
160. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? Schizophr Res. 2005;79(2-3):231-8.
161. Schade S, Moliadze V, Paulus W, Antal A. Modulating neuronal excitability in the motor cortex with tDCS shows moderate hemispheric asymmetry due to subjects' handedness: a pilot study. Restorative neurology and neuroscience. 2012;30(3):191-8.
162. Li CS, Chen MC, Yang YY, Chen MC, Tsay PK. Altered performance of schizophrenia patients in an auditory detection and discrimination task: exploring the 'self-monitoring' model of hallucination. Schizophr Res. 2002;55(1-2):115-28.
163. Huang CL, Hsiao S, Hwu HG, Howng SL. Are there differential deficits in facial emotion recognition between paranoid and non-paranoid schizophrenia? A signal detection analysis. Psychiatry Res. 2013;209(3):424-30.
164. Hsu TY, Juan CH, Tseng P. Individual Differences and State-Dependent Responses in Transcranial Direct Current Stimulation. Frontiers in human neuroscience. 2016;10:643.
165. Li LM, Violante IR, Leech R, Ross E, Hampshire A, Opitz A, et al. Brain state and polarity dependent modulation of brain networks by transcranial direct current stimulation. Hum Brain Mapp. 2019;40(3):904-15.
166. Impey D, Baddeley A, Nelson R, Labelle A, Knott V. Effects of transcranial direct current stimulation on the auditory mismatch negativity response and working memory performance in schizophrenia: a pilot study. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996). 2017;124(11):1489-501.
167. Rassovsky Y, Dunn W, Wynn JK, Wu AD, Iacoboni M, Helleman G, et al. Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: Randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. PloS one. 2018;13(5):e0197023.
168. Liu Y, Gu N, Cao X, Zhu Y, Wang J, Smith RC, et al. Effects of transcranial electrical stimulation on working memory in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2020;296:113656.

169. Nikolin S, Martin D, Loo CK, Boonstra TW. Effects of TDCS dosage on working memory in healthy participants. *Brain stimulation*. 2018;11(3):518-27.
170. Ikeda T, Takahashi T, Hiraishi H, Saito DN, Kikuchi M. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Induces High Gamma-Band Activity in the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex During a Working Memory Task: A Double-Blind, Randomized, Crossover Study. *Frontiers in human neuroscience*. 2019;13:136.
171. Jamil A, Batsikadze G, Kuo HI, Labruna L, Hasan A, Paulus W, et al. Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. 2017;595(4):1273-88.
172. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of physiology*. 2013;591(7):1987-2000.
173. O'Connell NE, Cossar J, Marston L, Wand BM, Bunce D, Moseley GL, et al. Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA. *PloS one*. 2012;7(10):e47514.
174. Deldar Z, Rustamov N, Bois S, Blanchette I, Piche M. Enhancement of pain inhibition by working memory with anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *The journal of physiological sciences : JPS*. 2018;68(6):825-36.
175. Deldar Z, Rustamov N, Blanchette I, Piche M. Improving working memory and pain inhibition in older persons using transcranial direct current stimulation. *Neuroscience research*. 2019.
176. Friehs MA, Frings C. Offline beats online: transcranial direct current stimulation timing influences on working memory. *Neuroreport*. 2019;30(12):795-9.
177. Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain stimulation*. 2014;7(3):468-75.
178. Terranova C, Rizzo V, Cacciola A, Chillemi G, Calamuneri A, Milardi D, et al. Is There a Future for Non-invasive Brain Stimulation as a Therapeutic Tool? *Frontiers in neurology*. 2019;9:1146.
179. Lopez-Alonso V, Fernandez-Del-Olmo M, Costantini A, Gonzalez-Henriquez JJ, Cheeran B. Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2015;126(12):2342-7.
180. Berryhill ME, Martin D. Cognitive Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Healthy and Clinical Populations: An Overview. *The journal of ECT*. 2018;34(3):e25-e35.
181. Emonson MRL, Fitzgerald PB, Rogasch NC, Hoy KE. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation in younger adults, older adults and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2019;125:51-61.
182. Vercammen A, Rushby JA, Loo C, Short B, Weickert CS, Weickert TW. Transcranial direct current stimulation influences probabilistic association learning in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;131(1-3):198-205.
183. Tseng P, Hsu TY, Chang CF, Tzeng OJ, Hung DL, Muggleton NG, et al. Unleashing potential: transcranial direct current stimulation over the right posterior parietal cortex improves change detection in low-performing individuals. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2012;32(31):10554-61.
184. Ruf SP, Fallgatter AJ, Plewnia C. Augmentation of working memory training by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Scientific reports*. 2017;7(1):876.

185. Schwippel T, Papazova I, Strube W, Fallgatter AJ, Hasan A, Plewnia C. Beneficial effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on spatial working memory in patients with schizophrenia. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2018;28(12):1339-50.
186. Papazova I, Strube W, Becker B, Henning B, Schwippel T, Fallgatter AJ, et al. Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1mA and 2mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. *Schizophr Res*. 2018;202:203-9.
187. Giglia G, Brighina F, Rizzo S, Puma A, Indovino S, Maccora S, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances memory-guided responses in a visuospatial working memory task. *Functional neurology*. 2014;29(3):189-93.
188. Strube W, Bunse T, Nitsche MA, Wobrock T, Aborowa R, Misewitsch K, et al. Smoking restores impaired LTD-like plasticity in schizophrenia: a transcranial direct current stimulation study. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(4):822-30.
189. Brunelin J, Hasan A, Haesebaert F, Nitsche MA, Poulet E. Nicotine Smoking Prevents the Effects of Frontotemporal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Hallucinating Patients With Schizophrenia. *Brain stimulation*. 2015;8(6):1225-7.
190. Martin DM, Liu R, Alonzo A, Green M, Player MJ, Sachdev P, et al. Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2013;16(9):1927-36.
191. Sloan NP, Byrne LK, Enticott PG, Lum JAG. Non-Invasive Brain Stimulation Does Not Improve Working Memory in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Neuropsychology review*. 2020.
192. Abraham WC. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nature reviews Neuroscience*. 2008;9(5):387.
193. Nienow TM, MacDonald AW, 3rd, Lim KO. TDCS produces incremental gain when combined with working memory training in patients with schizophrenia: A proof of concept pilot study. *Schizophr Res*. 2016;172(1-3):218-9.
194. Agarwal SM, Bose A, Shivakumar V, Narayanaswamy JC, Chhabra H, Kalmady SV, et al. Impact of antipsychotic medication on transcranial direct current stimulation (tDCS) effects in schizophrenia patients. *Psychiatry Research*. 2016;235:97-103.
195. Meiron O, Lavidor M. Unilateral prefrontal direct current stimulation effects are modulated by working memory load and gender. *Brain stimulation*. 2013;6(3):440-7.
196. S1-Leitinie: Händigkeit. Bedeutung und Untersuchung Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V., V. DGfAuUe; 2014 04.2014. Contract No.: 002/017
197. Jeon DW, Jung DU, Kim SJ, Shim JC, Moon JJ, Seo YS, et al. Adjunct transcranial direct current stimulation improves cognitive function in patients with schizophrenia: A double-blind 12-week study. *Schizophr Res*. 2018;197:378-85.
198. Mancuso LE, Ilieva IP, Hamilton RH, Farah MJ. Does Transcranial Direct Current Stimulation Improve Healthy Working Memory?: A Meta-analytic Review. *Journal of cognitive neuroscience*. 2016;28(8):1063-89.

11 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Alkomiet Hasan ganz besonders bedanken. Vielen Dank für die Möglichkeit, diese Doktorarbeit schreiben zu dürfen, für die herausragende Betreuung und die Beantwortung aller meiner Fragen egal zu welcher Tages- oder Nachtzeit. Deine Unterstützung, Korrekturen und Zuverlässigkeit sind wirklich außergewöhnlich und ich bin unendlich dankbar, so einen tollen Doktorvater gefunden zu haben.

Desweiteren möchte ich meinem Betreuer, Dr. med. Wolfgang Strube danken. Vielen Dank für deine unendliche Geduld, Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit bei den Korrekturen dieser Doktorarbeit. Deine Korrekturen haben einen wesentlichen Teil dazu beigetragen, dass die Doktorarbeit nun auf dem heutigen Niveau ist und dafür bin ich dir sehr dankbar. Vielen Dank, dass du die Höhen und Tiefen des Schreibprozesses mit mir durchgestanden hast.

Zudem ein ganz herzlicher Dank an Frau Irina Papazova. Vielen Dank dafür, dass du es geschafft hast, einer Medizinerin Statistik beizubringen, für die unermüdliche Hilfe und Unterstützung bei den Rekrutierungen und den hochqualitativen fachlichen Input. Deine Hilfe und Unterstützung sind nicht selbstverständlich und das weiß ich wirklich sehr zu schätzen.

Zuletzt möchte ich noch meinen Freunden und meiner Familie danken. Liebste Krissy, danke für dein stets offenes Ohr, deine aufmunternden Worte und deine tollen Anmerkungen bei der ersten Version. Liebe Sissi, danke, dass du als große Schwester immer für mich da warst und mich bei den Höhen und insbesondere Tiefen dieser Doktorarbeit begleitet und aufgefangen hast. Liebe Mama, lieber Papa, ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich danke euch von Herzen für eure bedingungslose Unterstützung und Motivation, ohne die mein Medizinstudium und insbesondere diese Doktorarbeit für mich nicht zu realisieren gewesen wäre. Vielen Dank, dass ihr es mir ermöglicht habt, den Beruf auszuüben, den ich liebe und immer für mich da seid. Diese Doktorarbeit ist zu einem großen Teil auch für euch.

12 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Henning, Bettina Sabine Christin

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Transkranielle Gleichstromstimulation zur Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses von Menschen mit einer Schizophrenie und einer gesunden Vergleichsgruppe

selbständig 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, 03.06.2022

Ort, Datum

Bettina Henning

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

13 Publikationsliste

Teile der Ergebnisse dieser Dissertation wurden in folgenden peer-reviewed Publikationen berücksichtigt, an denen ich aktiv beteiligt war:

- 1) Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC; Schizophr Res. 2018 Dec;202:203-209; Papazova I, Strube W, Becker B, **Henning B**, Schwippel T, Fallgatter AJ, Padberg F, Palm U, Falkai P, Plewnia C, Hasan A

- 2) Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation on working memory performance in healthy participants; Conscious Cogn. 2020 Aug;83:102959. doi: 10.1016/j.concog.2020.102959. Epub 2020 Jun 2; Papazova I, Strube W, Wienert A, **Henning B**, Schwippel T, Fallgatter AJ, Padberg F, Falkai P, Plewnia C, Hasan A.