

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

*Die transkranielle Random Noise Stimulation
zur Behandlung kognitiver Symptome aus der Domäne der Negativsymptomatik
bei Menschen mit einer Schizophrenie*

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

vorgelegt von
Jana Dax
geb. Nolden

aus
Bielefeld

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Alkomiet Hasan

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Tania Kümpfel
Prof. Dr. Andreas Zwergal

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.09.2023

Eidesstattliche Versicherung

Dax, Jana (geb. Nolden)

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

„Die transkranielle Random Noise Stimulation zur Behandlung kognitiver Symptome aus der Domäne der Negativsymptomatik bei Menschen mit einer Schizophrenie“

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

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

München, den 18.09.2023

Jana Dax

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Danksagung

„Patienten sind Menschen.

Die Krankheit ist Teil ihrer Biografie. Aber sie sind nicht nur Kranke.

Sie haben ein Leben jenseits der Krankheit – davor, danach, daneben.“

(Finzen, 2020)

Und wenn so gut wie alle Zeilen verfasst sind, bleiben immer noch die schönsten übrig. Zeilen mit Worten des Dankes.

Zu aller erst möchte ich an dieser Stelle all jenen betroffenen Menschen danken, die mir in den zurückliegenden Jahren mutig und offen einen Einblick in ihr Erleben, ihre Erfahrungen und ihre Realitäten gegeben haben. Die sich ein Stück ihres (Genesungs-)Weges therapeutisch von mir begleiten ließen und außergewöhnliche menschliche Begegnungen zuließen. Auch möchte ich insbesondere all jenen danken, deren Neugierde letztlich stärker war als ihre Skepsis und die an dieser zeitintensiven Studie teilnahmen.

Darüber hinaus gilt ein großer Dank meinem Doktorvater Alkomiet Hasan, der mir in all den gemeinsamen Jahren zum treuen Wegbegleiter und Mentor wurde. Dank dir, deinem unerschütterlichen Glauben an und dein Vertrauen in mich, durfte ich immer wieder über mich selbst hinauswachsen. Dir habe ich es zu verdanken, dass diese Arbeit ein gutes Ende fand.

Ebenso meinem Mann Stefan. Dank deinem tiefen Vertrauen in, deiner Achtung vor sowie deinem Stolz auf meine(n) Fähigkeiten, fand ich immer wieder eine Möglichkeit, meinen Zweifeln und Sorgen auf dem langen Weg dieser Arbeit konstruktiv zu begegnen. Danke, dass du immer für mich da warst und mich daran erinnert hast, dass Aufgeben keine Option ist. Danke, dass du immer an mich glaubst!

Zuletzt ein großes „Dankeschön“ an all jene Kollegen, die mich bei der Durchführung der Studie unterstützt haben und gemeinsam mit mir mein Statistik-Wissen wiederbelebten.

Und Julia & Mama – es ist vollbracht!

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Übersichtsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	14
2. Theoretischer Hintergrund	18
2.1 Krankheitsbild der Schizophrenie	18
2.2 Epidemiologie	21
2.3 Verlauf und Prognose	21
2.4 Kognition.....	23
2.4.1 Negativsymptome und kognitive Symptome	24
2.7.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation	36
2.7.2 Transkranielle Gleichstromstimulation	37
2.7.3 Transkranielle Rauschstromstimulation.....	39
2.7.4 Klinische Studien zur Behandlung kognitiver Defizite bei Menschen mit einer Schizophrenie mittels nicht-invasiver Hirnstimulation.....	41
3. Fragestellung und Hypothesen	42
4. Methoden	44
4.1 Allgemein	44
4.1.1 Studiendesign	44
4.2 Ethik und Registrierung	45
4.2.1 Versicherung	45
4.2.2 Freiwilligkeit, Einwilligung, Honorierung, Vor- und Nachteile.....	45
4.3 Studienteilnehmer.....	45
4.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	46
4.3.2 Begleitmedikation	47
4.4 Stimulationsrational	47
4.4.1 Intervention	48
4.4.2 Anwendungsziel	49
4.4.3 Verblindung.....	49
4.4.4 Nebenwirkungen	49
4.4.5 Abbruchkriterien und Vorgehen bei schweren Komplikationen.....	50
4.5 Studienablauf.....	50

4.5.1	Screening.....	51
4.5.2	Baseline (t0)	52
4.5.3	Stimulationswoche 1	53
4.5.4	Verlauf (t1).....	54
4.5.5	Stimulationswoche 2	54
4.5.6	primärer zeitlicher Endpunkt (t2).....	54
4.5.7	sekundärer zeitlicher Endpunkt/Follow-up (t3)	54
4.6	Verwendete Messinstrumente	55
4.6.1	Soziodemografisches Interview	55
4.6.2	Mini-International Neuropsychiatric Interview	55
4.6.3	Edinburgh Handedness Test.....	55
4.6.4	Fagerströmtest für Zigarettenabhängigkeit	56
4.6.5	n-Back-Test	56
4.6.6	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	57
4.6.7	d2.....	58
4.6.8	Wortschatztest	58
4.6.9	Positive and Negative Symptome Scale.....	59
4.6.10	Scale for the Assessment of Negative Symptoms	59
4.6.11	Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia.....	59
4.6.12	Subjective well-being under neuroleptic treatment.....	60
4.6.13	Comfort Rating Questionnaire	60
4.7	Power-Kalkulation	61
4.8	Statistische Auswertung	61
4.8.1	Deskriptive Statistiken	62
4.8.2	Testung von Unterschieden innerhalb einer Gruppe über die Zeit	62
4.8.3	Testung von Unterschieden zwischen den unabhängigen Gruppen.....	63
5.	Ergebnisse	64
5.1	Patientenrekrutierung, Studienpopulation.....	64
5.2	Anzahl an Stimulationen, Drop-Outs	65
5.3	Soziodemografische und klinische Merkmale	67
5.4	Kognitive Leistungsfähigkeit	71
5.5	Psychopathologie	84
5.6	Depressivität und Lebensqualität	90
5.7	Nebenwirkungen der Stimulation.....	93
5.8	Verblindungskontrolle.....	94

6. Diskussion	96
6.1 Neuropsychologie.....	96
6.2 Psychopathologie	100
6.3 Subjektives Wohlergehen.....	103
6.4 Nebenwirkungen der Stimulation.....	103
6.5 Limitationen der Studie	104
6.5.1 Studienpopulation.....	104
6.5.2 Allgemeine Studiendurchführung	105
6.5.3 Anwendung der tRNS	106
6.6 Stärken der Studie	106
6.6.1 Studiendesign	106
6.6.2 Ausschöpfung der Studienpopulation	107
6.6.3 Primäres Outcome-Kriterium Kognition.....	107
7. Zusammenfassung	109
8. Literaturverzeichnis	111
9. Anhang	121
9.1 Übersichten.....	121
9.2 Lebenslauf	140

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Exemplarische neuropsychologische Testverfahren</i>	29
Tabelle 2: <i>Studienaufbau und -ablauf</i>	51
Tabelle 3: <i>Demografische und klinische Merkmale, Gesamt- und Substichprobe(n), t0</i>	69
Tabelle 4: <i>Leistungen im 2-Back, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0</i>	72
Tabelle 5: <i>primärer Outcome: Leistungen im 2-Back: Verum-Gruppe, t0 und t2</i>	72
Tabelle 6: <i>primärer Outcome: Leistungen im 2-Back: Sham-Gruppe, t0 und t2</i>	73
Tabelle 7: <i>primärer Outcome: Leistungen im 2-Back: Verum- und Sham-Gruppe, t2</i>	73
Tabelle 8: <i>Leistungen im n-Back: Verum-Gruppe, t0, t2 und t3</i>	74
Tabelle 9: <i>Leistungen im n-Back: Sham-Gruppe, t0, t2 und t3</i>	75
Tabelle 10: <i>Leistungen im n-Back, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t2</i>	77
Tabelle 11: <i>Leistungen im n-Back, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t3</i>	78
Tabelle 12: <i>Leistungen im VLMT, Verum-Gruppe, t0, t2 und t3</i>	79
Tabelle 13: <i>Leistungen im VLMT, Sham-Gruppe, t0, t2 und t3</i>	80
Tabelle 14: <i>Leistungen im VLMT, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0</i>	80
Tabelle 15: <i>Leistungen im VLMT, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t2</i>	81
Tabelle 16: <i>Leistungen im VLMT, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t3</i>	81
Tabelle 17: <i>Leistungen im d2, Verum-Gruppe, t0 und t2</i>	82
Tabelle 18: <i>Leistungen im d2, Sham-Gruppe, t0 und t2</i>	82
Tabelle 19: <i>Leistungen im d2, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0</i>	83
Tabelle 20: <i>Leistungen im d2, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t2</i>	83
Tabelle 21: <i>Ergebnisse im PANSS: Verum-Gruppe, t0, t1, t2 und t3</i>	84
Tabelle 22: <i>Ergebnisse im PANSS: Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3</i>	85
Tabelle 23: <i>Ergebnisse im PANSS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0</i>	86
Tabelle 24: <i>Ergebnisse im PANSS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t1</i>	86
Tabelle 25: <i>Ergebnisse im PANSS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t2</i>	86
Tabelle 26: <i>Ergebnisse im PANSS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t3</i>	87
Tabelle 27: <i>Ergebnisse im SANS: Verum-Gruppe, t0, t1, t2 und t3</i>	87
Tabelle 28: <i>Ergebnisse im SANS: Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3</i>	88
Tabelle 29: <i>Ergebnisse im SANS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0</i>	89
Tabelle 30: <i>Ergebnisse im SANS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t1</i>	89
Tabelle 31: <i>Ergebnisse im SANS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t2</i>	89
Tabelle 32: <i>Ergebnisse im SANS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t3</i>	90
Tabelle 33: <i>Ergebnisse im CDSS: Verum-Gruppe, t0, t1, t2 und t3</i>	90

Tabelle 34: <i>Ergebnisse im CDSS: Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3</i>	91
Tabelle 35: <i>Ergebnisse im CDSS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3</i>	91
Tabelle 36: <i>Ergebnisse im SWN: Verum-Gruppe, t0, t1, t2 und t3</i>	92
Tabelle 37: <i>Ergebnisse im SWN: Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3</i>	92
Tabelle 38: <i>Ergebnisse im SWN, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3</i>	93
Tabelle 39: <i>Verträglichkeit der tRNS-Stimulation: Verum- und Sham-Gruppe, t1</i>	93
Tabelle 40: <i>Verträglichkeit der tRNS-Stimulation: Verum- und Sham-Gruppe, t2</i>	94
Tabelle 41: <i>Subjektive Einschätzung der Gruppenzugehörigkeit</i>	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Kognitives Störungsmuster der Schizophrenie</i>	27
Abbildung 2: <i>Taxonomie des menschlichen Gedächtnisses</i>	28
Abbildung 3: <i>Gleiche Aktivierungskurven des DLPFC bei zunehmender Schwierigkeit der Arbeitsgedächtnisaufgabe für Menschen mit einer Schizophrenie und gesunde Kontrollen</i>	32
Abbildung 4: <i>Unterschiedliche Aktivierungskurven des DLPFC bei zunehmender Schwierigkeit der Arbeitsgedächtnisaufgabe für Menschen mit einer Schizophrenie und gesunde Kontrollen</i>	33
Abbildung 5: <i>Flow Chart</i>	44
Abbildung 6: <i>Gleichstromstimulator</i>	47
Abbildung 7: <i>Consort Chart, Screening-Phase bis Beginn der Stimulation</i>	65
Abbildung 8: <i>Consort Chart, Verlauf der Stimulation</i>	67

Übersichtsverzeichnis

Übersicht 1: <i>Neuropsychologie: n-Back und WST- Gesamtstichprobe und Substichproben – Baseline</i>	121
Übersicht 2: <i>Deskriptive Statistik: n-Back- Verum-Gruppe - t0, t2 und t3</i>	122
Übersicht 3: <i>Effekt von Zeit auf Neuropsychologie: 0-Back</i>	123
Übersicht 4: <i>Effekt von Zeit auf Neuropsychologie: 1-Back</i>	124
Übersicht 5: <i>Effekt von Zeit auf Neuropsychologie: 2-Back</i>	125
Übersicht 6: <i>Deskriptive Statistik: VLMT- Verum-Gruppe - t0, t2 und t3</i>	126
Übersicht 7: <i>Effekt von Zeit auf Neuropsychologie: VLMT</i>	127
Übersicht 8: <i>Deskriptive Statistik: d2- Verum-Gruppe - t0 und t2</i>	128
Übersicht 9: <i>Effekt von Zeit auf Neuropsychologie: d2</i>	129
Übersicht 10: <i>Deskriptive Statistik: PANSS- Verum-Gruppe - t0, t1, t2 und t3</i>	130
Übersicht 11: <i>Effekt von Zeit auf Psychopathologie: PANSS</i>	131
Übersicht 12: <i>Deskriptive Statistik: SANS- Verum-Gruppe - t0, t1, t2 und t3</i>	133
Übersicht 13: <i>Effekt von Zeit auf Psychopathologie: SANS</i>	134
Übersicht 14: <i>Deskriptive Statistik: CDSS- Verum-Gruppe - t0, t1, t2 und t3</i>	136
Übersicht 15: <i>Effekt von Zeit auf Psychopathologie: CDSS</i>	137
Übersicht 16: <i>Deskriptive Statistik: SWN- Verum-Gruppe - t0, t1, t2 und t3</i>	138
Übersicht 17: <i>Effekt von Zeit auf Psychopathologie: SWN</i>	139

Abkürzungsverzeichnis

APA	American Psychiatric Association
CDSS	Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia
CI	Confidence Interval
CRQ	Comfort Rating Questionnaire
CVLT	California Verbal Learning Test
DC	direct current
df	degrees of freedom
DLPFC	dorsolateral präfrontaler Cortex
D-Rezeptoren	Dopamin-Rezeptoren
DRK	Deutsches Register für klinische Studien
DSM-IV/5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV/5
d2	d2- Aufmerksamkeits-Belastungs-Test
EEG	Elektroenzephalografie
EHT	Edinburgh-Handedness Test
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ICD-10/11	International Classification of Diseases 10/11
INT	Integrierte neurokognitive Therapie
IPT	Integriertes Psychologisches Therapieprogramm
KKP	Klinischer Konsenspunkt
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LSD	least squared differences
M	Mittelwert
MATRICS	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MKT	Metakognitives Training
ms	Millisekunden
MSCEIT	Mayer-Salovey-Caruso Test zur Emotionalen Intelligenz
mPFC	medialer präfrontaler Cortex
N	Gesamtstichprobengröße
n	Substichprobengröße
NaCl	Natriumchlorid

NIBS	neuroinvasive brainstimulation
NIMH	National Institute of Mental Health
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
RM-ANOVA	repetitive measures analysis of variance
RT	Reaktionszeit
rTMS	repetitive transcranial magnet stimulation
SANS	Scale for the Assessement of Negative Symptoms
SD	standard deviation
SWN	Subjective Well-being under Neuroleptic treatment
SWN-K	Subjective Well-being under Neuroleptic treatment - short form
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
tDCS	transcranial direct current stimulation
TMS	transcranial magnet stimulation
TMT A/B	Trail-Making test A/B
TPJ	temporal-parietale Verbindungsstelle
tRNS	transcranial random noise stimulation
VLMT A/C/D	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest-Version A/C/D
WAIS-IV	Wechsler Adults Intelligence Scale- Fourth Edition
WHO	World Health Organisation
WMS-IV	Wechsler Memory Scale – Fourth Edition
WST	Wortschatztest
WTS	Wiener Test System

1. Einleitung

Das therapeutische Arbeiten mit Menschen mit einer Schizophrenie fokussiert schon längst nicht mehr nur auf die Linderung von Wahnvorstellungen, die Reduktion von Stimmenhören und die Förderung von Alltagsstruktur und Aktivierung. Wenngleich solche Ziele weiterhin behandlungsleitend sein können, lassen sie einen Symptomkomplex außer Acht, der äußerst bedeutsam ist und eigenständige Gültigkeit hat – die Kognition (Heinrichs & Zakzanis, 1998).

Einer Überblicksarbeit von Palmer et al. (2009) zufolge weisen 75% bis 85% der Menschen mit einer Schizophrenie kognitive Funktionseinbußen auf (B. W. Palmer, Dawes, & Heaton, 2009), wohingegen einer aktuellen europäischen Studie zu entnehmen ist, dass kognitive Symptome bei bis zu 98% der Betroffenen im Krankheitsverlauf auftreten (Mihaljevic-Peles et al., 2019). Auch wenn diese ein unspezifisches Syndrom verschiedener psychischer Erkrankungen darstellen, treten sie neben den Demenzen am häufigsten bei Betroffenen dieses Krankheitsbildes auf (A. Medalia & Revheim, 2002). In der therapeutischen Praxis berichten demnach viele Betroffene von starken kognitiven Beeinträchtigungen, die ihnen ihre Alltagsgestaltung erschweren. Einerseits geben sie an, diese, rückblickend betrachtet, bereits vor Ausbruch ihrer Erkrankung ausmachen zu können. So erinnern sie sich an Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen in der Schule oder am Arbeitsplatz und an Einbrüche in ihren vormals guten Leistungen. Dies deckt sich mit wissenschaftlichen Erkenntnissen zu kognitiven Basisstörungen, die sich bereits vor Ausbruch einer Psychose zeigen können und mit subjektiven Beeinträchtigungen einhergehen (Hafner et al., 1992; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Klosterkötter, 2013). Andererseits benennen Betroffene kognitive Symptome als überdauerndes Problem, selbst nach Nachlassen ihrer Produktivsymptomatik. Sie beklagen unter anderem, sich nicht mehr konzentrieren zu können, Wichtiges zu vergessen, sich an Vergangenes nur schwer zu erinnern und Schwierigkeiten zu haben, selbst alltägliche Handlungen zu planen und umzusetzen. Ihre Alltagsfunktionalität wirkt eingeschränkt, was in zahlreichen Studien objektiviert wird (Barch, 2005; Green, 2006; V. Roder, Mueller, D.R., 2013; Schaefer, Giangrande, Weinberger, & Dickinson, 2013). Hinsichtlich des Ausmaßes der empfundenen Defizite weisen Medalia et al. (2008) in ihrer Studie darauf hin, dass Menschen mit einer Schizophrenie ihre kognitiven Schwächen als weniger und ihre kognitiven Ressourcen als ausgeprägter erleben als wiederum in neuropsychologischen Testergebnissen nachweisbar ist (A. Medalia, Thysen, & Freilich, 2008). Im praktischen Arbeiten mit Menschen mit einer Schizophrenie entsteht hingegen der subjektive Eindruck, dass bei Betroffenen oft Ängste und Selbstzweifel überwiegen, keinen Abschluss zu schaffen, nicht mehr an das jeweils vorherige Leistungsniveau anknüpfen und keiner Arbeit nachgehen zu können. Fragen nach dem Sinn des eigenen Lebens überwiegen

und führen nicht selten zu komorbiden Depressionen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019). Gerade Betroffene, die u.a. über „eine hohe prämorbid Intelligenz und größere Einsicht in die Natur der Erkrankung und ihre Konsequenzen“ verfügen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019), zeigen vermehrt suizidales Verhalten (Hasan, Falkai, et al., 2015).

All dies verdeutlicht die hohe Relevanz, kognitive Funktionen zu erfragen und kognitive Einbußen objektiv zu erfassen. Der Betroffene sollte psychoedukativ, normalisierend und selbstwertschonend über die hohe Prävalenz kognitiver Symptome im Rahmen dieses Krankheitsbildes aufgeklärt werden (A. Medalia et al., 2008). Dadurch bietet sich mitunter auch die Möglichkeit, dem negativen, stigmatisierenden Effekt von einem der vier häufigsten gesellschaftlichen Stereotypen zur Schizophrenie (Unheilbarkeit, Unbeeinflussbarkeit und Chronizität der Erkrankung) (Lincoln, Arens, Berger, & Rief, 2008; Read, Haslam, Sayce, & Davies, 2006) entgegenzuwirken.

Kognition ist weiterhin einer der besten Prädiktoren von sozialer und funktionaler Leistungsfähigkeit im Alltag und wirkt sich entscheidend auf das Empfinden von Lebensqualität eines Menschen mit Schizophrenie aus (Alvarez-Jimenez et al., 2012; Marwaha & Johnson, 2004). Im Umkehrschluss sind Betroffene mit vorhandenen kognitiven Beeinträchtigungen häufiger mit sozialer Desintegration und beruflichen Misserfolgen konfrontiert (Tamminga, Buchanan, & Gold, 1998).

In ihrem aus 43 Studien bestehenden Review berichten Bouwmans et al. (2015) Beschäftigungsraten zwischen 4% und 50,4% bei Menschen mit einer Schizophrenie. Die hohe Varianz lässt sich durch verschiedene Studiendesigns sowie insbesondere der verwendeten Definition von „Beschäftigung“ erklären. Einer der entscheidendsten Faktoren, der studienübergreifend als Einflussgröße auf eine Beschäftigung berichtet wird, sind kognitive Fähigkeiten (Bouwmans, de Sonnevile, Mulder, & Hakkaart-van Roijen, 2015). Laut einer Teilanalyse der naturalistischen *European Schizophrenia Cohort* Studie (n = 1208) von Marwaha et al. (2007), liegt die Beschäftigungsrate von Menschen mit einer Schizophrenie in Deutschland bei 30,2% (Vergleich Allgemeinbevölkerung: 65,4%) (Marwaha et al., 2007). Ein Wert, der sich auch in der Gesundheitsberichterstattung des Statistischen Bundesamtes (2010) für Schizophrenie widerspiegelt, in dem eine Erwerbstätigkeit bei etwa 70% der Betroffenen als eingeschränkt oder unmöglich bezeichnet wird und ein Zusammenhang mit kognitiven Defiziten hergestellt wird (Gaebel & Wölwer, 2010).

Wenngleich auch weitere Faktoren, wie insbesondere gesellschaftliche Stigmatisierung, Vorurteile und Diskriminierung (Boardman, Grove, Perkins, & Shepherd, 2003), die niedrigen Erwerbsraten von Menschen mit einer Schizophrenie begünstigen, wird auf Seiten der Betroffenen die enorme Wichtigkeit kognitiver Leistungsfähigkeit deutlich. Auf Seiten der Behandler entsteht wiederum ein dringender Bedarf an geeigneten Therapieangeboten zur Unterstützung, Besserung und Wiederherstellung von kognitiven Fähigkeiten bei Menschen mit einer Schizophrenie.

Aus diesen Gründen verfolgt die hier vorgelegte Arbeit das Ziel, neben den bereits bestehenden psychopharmakologischen Ansätzen und psychotherapeutischen Therapiekonzepten (Bsp.: Metakognitives Training (MKT) (Moritz, Krieger, Bohn, & Veckenstedt, 2017), kognitive Remediation im Sinne von Cog-Pack (Lindenmayer et al., 2008), Integriertes Psychologisches Therapieprogramm (IPT) (V. Roder, Brenner, & Müller, 2019) und Integrierte Neurokognitive Therapie (INT) (V. Roder, Mueller, D.R., 2013)), die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Hirnstimulationsverfahrens bei Menschen mit einer Schizophrenie zur Verbesserung kognitiver Funktionen zu prüfen. Im Fokus soll die Förderung kognitiver Funktionen durch die transkranielle Rauschstromstimulation (engl.: transcranial random noise stimulation, kurz: tRNS) stehen. Dabei handelt es sich um eine Weiterentwicklung der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl.: transcranial direct current stimulation, kurz: tDCS). Die tRNS gilt wie die tDCS als nebenwirkungsarm, gut verträglich und leicht anwendbar. Möglicherweise hat sie aber physiologische Vorteile in Bezug auf neurale Gegenregulationsmechanismen im Vergleich zum konstanten Gleichstrom der tDCS (Terney, Chaieb, Moliadze, Antal, & Paulus, 2008). Bisher weisen kleinere Studien mit gesunden Probanden mitunter auf einen positiven Effekt der tRNS auf kognitive Funktionen hin (Brevet-Aeby, Mondino, Poulet, & Brunelin, 2019; Contemori, Trotter, Cottureau, & Maniglia, 2019), was sie zu einem vielversprechenden Behandlungsansatz werden lassen könnte. Entsprechende systematische Effektivitätsstudien auf die Kognition bei Menschen mit einer Schizophrenie stehen noch aus (Hasan, Strube, Palm, & Wobrock, 2016a).

Diese randomisiert-kontrollierte und verblindete Studie dient der Wirksamkeitsprüfung der tRNS auf spezifische kognitive Parameter bei Menschen mit einer Schizophrenie. Ebenso soll ihr Effekt auf die allgemeine Psychopathologie sowie insbesondere auf die subjektiv empfundene Lebensqualität geprüft und ihre Verträglichkeit bei Betroffenen erfasst werden.

Im folgenden Kapitel erfolgt die Darstellung vorhandener Befunde zu den Themenbereichen Schizophrenie, Kognition und nicht-invasive Hirnstimulation sowie die Herleitung der Studienziele und –hypothesen.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Krankheitsbild der Schizophrenie

Schizophrenie ist eine in ihren Kernsymptomen homogene, in ihren Randsymptomen äußerst heterogene, in Teilen sehr unterschiedlich verlaufende psychische Erkrankung. Zu den charakteristischen Kern- bzw. Positivsymptomen zählen Wahn, Täuschungen der Sinnessysteme sowie Störungen des Denkens, die wiederum in den verschiedensten Ländern, Kulturen und Gesellschaften in vergleichbarer Gestalt auftreten. Daneben können die sogenannten Defizit- bzw. Negativsymptome das klinische Bild in unterschiedlicher Ausprägung determinieren, unter denen Beeinträchtigungen der Kognition, Emotion und sozialen Funktion subsummiert werden. Das Krankheitsbild kann in episodischer und kontinuierlicher Form auftreten, in Vollremission sowie mit stabilen oder zunehmenden Defiziten, so unter anderem im Bereich der Kognition als Prädiktor des Funktionsniveaus.

In ihrer Ursächlichkeit stellt die Schizophrenie die am schwierigsten nachzuvollziehende psychische Erkrankung dar. In der Ausdifferenzierung charakteristischer Symptome besteht noch immer Uneinheitlichkeit zu spezifischen Krankheitstypen sowie der Dauer und Gestalt spezifischer Krankheitsphasen.

Erstmalig wurde dieses Krankheitsbild im Jahre 1896 durch Emil Kraepelin (1856-1926) unter dem Begriff „dementia praecox“ beschrieben (Kraepelin, 1896), als kontrastierte Hauptgruppe einer endogenen Psychose zum „manisch-depressiven Irresein“, dem er wiederum einen guten Verlauf zusprach. Seinem Verständnis nach traten die von ihm beobachteten und klassifizierten Kernsymptome der Erkrankung mit frühem Beginn (Adoleszenz), neurodegenerativen Prozessen sowie schweren kognitiven Einbußen bis hin zu unausweichlicher Demenz auf. Der Erkenntnis folgend, dass nur bei einem Drittel der Betroffenen die von Kraepelin beschriebenen erheblichen kognitiven Defizite auftraten, führte Eugen Bleuler (1857-1939) im Jahre 1911 den Begriff der „Schizophrenien“ (schizo = ich spalte, phren = Geist) ein (Bleuler, 1911). Er differenzierte das Krankheitsverständnis weiter aus, indem er verdeutlichte, dass der Kern der Erkrankung, und damit die spezifische Symptomatik, in einer gespaltenen Gesamtpersönlichkeit, in einer mangelnden Integrität von Fühlen, Denken und Wollen, in einer Assoziationsstörung zu liegen schien. Daneben beschrieb Eugen Bleuler als unspezifische, von ihm als „akzessorisch“ bezeichnete, Symptome jene, die heute in wesentlichen Prinzipien als Positivsymptome bezeichnet werden. Kurt Schneider unterschied 1938 ferner in die sogenannten Symptome ersten und zweiten Ranges zur Beschreibung des Krankheitsbildes und erreichte damit noch mehr

diagnostische Präzision (Schneider, 1946). Als Symptome ersten Ranges verstand er dialogisierende, kommentierende und imperative Stimmen, Gedankenlautwerden, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankeneingebung, -entzug und -ausbreitung sowie Willensbeeinflussung und Wahnwahrnehmung. Ihnen sprach er ein hohes Gewicht für die Diagnose der Erkrankung zu. Als unspezifischer definierte er die Symptome zweiten Ranges, wie sonstige akustische Halluzinationen, Coenästhesien, optische, olfaktorische und gustatorische Halluzinationen, Wahneinfälle sowie einfache Eigenbeziehung. Die wesentlichen Elemente dieser Differenzierung hielten wiederum Eingang in die weltweit zur operationalisierten Diagnostik eingesetzten Diagnosesysteme, die „International Classification of Diseases“ (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (H. Dilling, Mombour, W., & Schmidt, M. H., 1991) sowie das „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-5) der American Psychiatric Association (APA) (Association, 2013).

Der ICD-10 folgend, müssen die charakteristischen Krankheitssymptome einer psychotischen Episode mindestens einen Monat andauern oder während einiger Zeit an den meisten Tagen vorhanden sein. Sie dürfen nicht besser durch das Auftreten einer affektiven Erkrankung erklärt sowie einer organischen Hirnerkrankung, einer Alkohol- oder Substanzintoxikation, einem Abhängigkeits- oder einem Entzugssyndrom zugeordnet werden. Symptomatisch wird das Krankheitsbild einer Schizophrenie im ICD-10 (H. Dilling & Harald, 2015) wörtlich wie folgt definiert:

1. „Mindestens eines der folgenden Merkmale:
 - a) Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung
 - b) Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmung
 - c) kommentierende oder dialogische Stimmen, die über das Verhalten des Patienten reden oder untereinander über ihn diskutieren, oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen
 - d) anhaltender kulturell unangemessener, bizarrer und völlig unrealistischer Wahn, wie der, das Wetter kontrollieren zu können oder mit Außerirdischen in Verbindung zu stehen

2. *Oder* mindestens zwei der folgenden Merkmale:

- a) Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich während mindestens eines Monats, begleitet von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutlichen affektiven Inhalt oder begleitet von langanhaltenden überwertigen Ideen.
- b) Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit oder Danebenreden führt.
- c) katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus und Stupor
- d) „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte“

Treffen diese Symptome zu, lassen sie sich in der ICD-10 im Abschnitt „F2 Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen“ weiter nach u.a. folgenden diskreten Subtypen der Schizophrenie klassifizieren:

- F20.0 Paranoide Schizophrenie
- F20.1 Hebephrene Schizophrenie
- F20.2 Katatone Schizophrenie
- F20.3 Undifferenzierte Schizophrenie
- F20.4 Postschizophrene Depression
- F20.5 Schizophrenes Residuum

Mit der Herausgabe der ICD-11 (für den deutschsprachigen Raum für 2023 erwartet), die sich am DSM-V orientiert, wird auf diese Unterteilung in Subtypen verzichtet (Zielasek & Gaebel, 2018). Neben häufigen Schwierigkeiten in der Diagnostik von Betroffenen, die nicht alle relevanten Diagnosekriterien einer Unterkategorie erfüllen, zählt die zeitliche Variabilität von Symptomen bei gleichzeitiger Rigidität diagnostischer Kategorien mit zu den wichtigsten Kritikpunkten an der ICD-10. Zudem weisen die benannten Untertypen Studien zufolge wenig prognostische Güte auf und liefern nur unzureichende Informationen zur Wahl geeigneter Behandlungsoptionen. Daher erfolgen Diagnosen zukünftig mithilfe der ICD-11 anhand einer Einschätzung von sogenannten *Specifiern* in den Psychopathologie-Domänen Positivsymptome, Negativsymptome, Depression, Manie, Psychomotorik und Kognition, aus denen individuelle Symptomprofile für Betroffene generiert werden (Gaebel, Zielasek, & Cleveland, 2013; Zielasek & Gaebel, 2018). Aus diesen wiederum lässt sich neben dem Vorhandensein von

Symptomen auch deren Schwere und Intensität erkennen, was wiederum längsschnittlichen Zustandsveränderungen Betroffener gerecht wird. Insgesamt wird in der ICD-11, im Vergleich zur ICD-10, der besonderen Bedeutung von kognitiven Symptomen Rechnung getragen, die häufig auftreten und einen entscheidenden Einfluss auf die Funktionsfähigkeit und Lebensqualität eines Menschen mit einer Schizophrenie haben (Keeley & Gaebel, 2018). Aus einer vormals eher als überdauernd bzw. progredient zu beschreibenden Erkrankung, wird nun eine zeitlich variable Beschreibung von Psychopathologie, die verstärkt neuropsychologische Schwierigkeiten berücksichtigt.

2.2 Epidemiologie

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine, im Vergleich zu Angststörungen oder Depressionen, seltener auftretende psychische Erkrankung. Die Angaben ihrer Häufigkeitsverteilung in der Allgemeinbevölkerung variieren u.a. je nach Enge und Weite der verwendeten Diagnosekriterien, nach Lebenserwartung, ethnischem Hintergrund und geografischer Herkunft der untersuchten Bevölkerungsstichprobe.

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie, d.h. das Risiko einer Person, im Laufe ihres Lebens mindestens einmal an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt weltweit bei einem Median von 0,48 % (95% KI: 0,34 % bis 0,85 %), mit der niedrigsten medianen Lebenszeitprävalenz von 0,25 % (95% KI: 0,20 % bis 0,86 %) in Nordamerika und einer medianen Lebenszeitprävalenz von 0,52 % (95% KI: 0,39 % bis 0,87 %) in Europa. Ihre Punktprävalenz, d.h. die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Bevölkerungsstichprobe als an einer Schizophrenie erkrankt diagnostizierten Personen, liegt im Median bei 0,32 % (95% KI: 0,18 % bis 0,41 %); ihre mediane 12-Monatsprävalenz liegt bei 0,33 % (95% KI: 0,26 % bis 0,51 %), mit einem medianen Wert von 0,31 % (95% KI: 0,26 % bis 0,34 %) in Europa (Simeone, Ward, Rotella, Collins, & Windisch, 2015).

Für die Jahresinzidenz, d.h. die Anzahl neuer Erkrankungsfälle pro Jahr, geht aus internationalen Studien ein medianer Wert von 15 Fällen pro 100.000 Einwohnern hervor. Dabei zeigt sich eine leichte Erhöhung in städtischen Regionen (19 Fälle pro 100.000 Einwohner) im Vergleich zu städtisch-ländlich gemischten Regionen (13,3 Fälle pro 100.000 Einwohner) (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008).

2.3 Verlauf und Prognose

Erste psychotische Symptome einer Schizophrenie treten zumeist zwischen dem 15. und 35.

Lebensjahr auf, bei etwa 65% der Fälle bereits vor dem 45. Lebensjahr. Bei Männern liegt der Ersterkrankungsgipfel bei Anfang bis Mitte 20, bei Frauen bei Ende 20. Ein später Krankheitsbeginn um das 50. Lebensjahr betrifft eher Frauen als Männer, assoziiert mit hormonellen Veränderungen nach der Menopause.

Insgesamt erkranken beide Geschlechter gleich häufig an einer Schizophrenie und sind demnach einem gleichen Erkrankungsrisiko, jedoch mit verschiedenen altersassoziierten Verteilungen, ausgesetzt.

In etwa 75% der Fälle geht dem Beginn einer psychotischen Episode eine Prodromalphase von bis zu fünf Jahren voraus, in denen bereits eher unspezifische Symptome den Betroffenen in seiner Lebensführung beeinträchtigen können. Dazu zählen unter anderem kognitive Symptome wie Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, mit zumeist begleitendem Leistungsabfall in Schule, Ausbildung oder Beruf, sowie affektive Symptome wie depressive Stimmung mit Minderung des Antriebs und sozialem Rückzug (Falkai, 2016).

Im Frühstadium der Erkrankung, einige Monate vor der akuten Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose, treten zumeist spezifischere Symptome auf. Einerseits die psychosenahen Ultra-High-Risk-Symptome, zu denen attenuierte (bspw. Beziehungsideen, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse, paranoide Ideen) sowie transiente psychotische Symptome (Halluzinationen, Wahn, formale Denkstörungen) zählen; andererseits die psychosefernen kognitiven High-Risk-Symptome, die sich in kognitiv-perzeptive Basisstörungen (bspw. Gedankeninterferenz, -drängen, -jagen oder Derealisation) und in kognitive Basisstörungen (bspw. Fesselung durch Wahrnehmungsdetails) aufteilen (Falkai, 2016).

Während in der darauffolgenden akuten psychotischen Episode vor allem Positivsymptome das Krankheitsbild dominieren, treten nach deren Abklingen erneut insbesondere kognitive und negative Symptome in den Vordergrund. Die Ausprägung neurokognitiver Defizite in assoziierten kognitiven Bereichen erweist sich bei Betroffenen als äußerst heterogen. Neurokognitive Defizite korrelieren deutlich mit dem sozialen Funktionsniveau eines Betroffenen, so auch der Anzahl sozialer Kontakte, sowie der Arbeitsfähigkeit. Damit stellen sie einen wichtigen Prädiktor der Verlaufsprognose dar (Bartsch & Falkai, 2013).

Verlaufsuntersuchungen verweisen bei ca. 20% der Betroffenen auf eine günstige Prognose, mit einer vollständigen Remission vormaliger, sich zumeist rasch zurückbildender Symptome. Bei ca. 30% der Betroffenen kommt es, nach vorheriger vollständiger Symptomremission, im

weiteren Krankheitsverlauf zu immer wieder erneuten psychotischen Episoden, die wiederkehrend komplett remittieren können. Dadurch kann die Funktionalität Betroffener stets wiedergewonnen werden. Die restlichen ca. 50% der Betroffenen weisen einen ungünstigeren Verlauf auf, indem einerseits zwischen den psychotischen Exazerbationen änderungsresistente Positiv- und Negativsymptome sowie neurokognitive Störungen persistieren können, die wiederum Funktionalitätseinbußen verursachen (Falkai, 2016). Andererseits zeigen ältere Befunde, dass Betroffene unter chronisch-progredienten Krankheitsverläufen leiden können, in denen sich einzelne Krankheitsepisoden nicht mehr voneinander abgrenzen lassen (Watts, 1985).

Als prognostisch relevante Faktoren gelten u.a. die Dauer einer psychopharmakologisch und psychotherapeutisch initial unbehandelten psychotischen Episode, das Ausmaß persistierender Negativsymptomatik sowie kognitiver Dysfunktionen, insbesondere mit Blick auf das psychosoziale Funktionsniveau eines Betroffenen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019).

2.4 Kognition

So komplex der Begriff *Kognition* (lat. *cognoscere* = erkennen, erfahren oder kennenlernen) ist, so vielfältig sind auch seine Definitionen, mit teilweise verschiedenen Bedeutungen in unterschiedlichen Disziplinen wie Psychologie, Philosophie, Medizin oder Neurobiologie.

Dem traditionellen Verständnis nach bezeichnet Kognition vor allem „höhere“, bewusste geistige Prozesse, wie Problemlösen und Denken, in Abgrenzung zu „niederen“, unbewussten geistigen Prozessen, wie sie sich in der Ausführung von Bewegungen wiederfinden (Prinz, 1976). Der experimentellen Psychologie folgend, wird diese Dichotomisierung hingegen abgelehnt (S. E. Palmer, 1999). Höhere kognitive Prozesse seien demnach nur in Teilen dem Bewusstsein zugänglich, wohingegen vermeintlich niedrigere geistige Prozesse teilweise äußerst komplexe Anforderungen an das Gehirn stellen. Übereinkunft besteht hingegen im Verständnis von Kognition als Inbegriff verstandesgeleiteter Prozesse als Gegenstück zur Emotion (Zajonc, 1980). Allgemeineren Definitionen folgend, gilt Kognition als Begriff für alle Wissensformen. Dazu zählen neben den Wissensinhalten auch sämtliche kognitive Prozesse (P.G. Zimbardo & Gerrig, 2004), die zwischen sensorischem Input und motorischem Output vermitteln (Philip G Zimbardo & Gerrig, 1999). Dies meint wiederum die erfahrungsabhängige Klassifikation und Interpretation von Umweltreizen sowie die individuelle Auswahl einer Reaktion. Kognition gilt als Informationsverarbeitung und bezieht dabei alle jene Prozesse ein „(...), durch die der sensorische Input umgesetzt, reduziert, weiterverarbeitet, gespeichert, wieder hervorgeholt und schließlich benutzt wird.“ (Neisser, 1974).

Dem heutigen Verständnis nach steht Kognition als Sammelbegriff für verschiedene menschliche Denkprozesse, zu denen Funktionen wie Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Lernen, Gedächtnis, Wissensrepräsentation, Denken/Problemlösen, Bewusstsein und Handlungskontrolle zählen. Zudem werden mittlerweile auch Emotionen und Motivation zu kognitiven Prozessen gezählt (Kircher & Gauggel, 2008).

Demnach lassen sich *kognitive Störungen* allgemein als Schwierigkeiten in den Bereichen Informationsaufnahme und –verarbeitung sowie in der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung definieren. Beeinträchtigungen können in den oben genannten spezifischen Prozessbereichen des menschlichen Denkens vorliegen. Sie zeigen sich beispielsweise in gestörter Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, in beeinträchtigten Lern- und Gedächtnisfunktionen sowie in fehlerhaftem Problemlösen und in erschwerter Handlungsplanung und –ausführung.

2.4.1 Negativsymptome und kognitive Symptome

In der Vergangenheit wurden kognitive und negative Symptome der Schizophrenie immer wieder als ein zumindest identisches Merkmal gesehen. Die Zuordnung kognitiver Störungen zur Negativsymptomatik scheint dabei obligat. So ist auch der eher weiteren Definition von Negativsymptomen nach Häfner (2005) zu entnehmen, dass darunter Defizite von Erleben (bspw. Affektverflachung), Verhalten (bspw. Bewegungsarmut, verarmte Mimik, Sprachverarmung, Antriebs-, Initiativ-, Kreativitäts- und Interessenverlust) und kognitiven Fähigkeiten (bspw. verringerte Gedächtnis- und Konzentrationsleistung, reduzierte Problemlösefähigkeit) zu verstehen sind, die es über klinische Beobachtungen von Verhaltensmerkmalen in Abhängigkeit von psychosozialen und Umgebungsfaktoren zu erfassen gilt (Häfner, 2005). Insgesamt gelten dabei die der Negativsymptomatik zugehörigen Defizite als schwerer zu erfassen als Positivsymptome.

Auch in der weltweit mit am häufigsten verwendeten Ratingskala für Schizophrenie, der *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987), werden kognitive Symptome in den Subskalen „Negativsymptomatik“ und „Allgemeine Psychopathologie“ subsummiert, ohne dass ihnen eine eigenständige Subskala zu Teil wird.

Eine ähnliche Prävalenz von negativen und kognitiven Symptomen, ein jeweils präorbider Beginn, ein vergleichbarer längsschnittlicher Verlauf als häufig persistierendes Merkmal einer Schizophrenie sowie eine ähnliche prognostische Güte, insbesondere hinsichtlich des symptomatischen und funktionalen Outcomes eines Betroffenen, unterstützen die Vermengung beider Symptomdomänen (Harvey, Koren, Reichenberg, & Bowie, 2006). So erleben Betroffene, die

bereits früh im Krankheitsverlauf Negativsymptome und kognitive Symptome entwickeln, meist einen schlechteren Erkrankungsverlauf, eine schlechtere Rezidivprognose und eine stärkere Beeinträchtigung der alltäglichen Funktionalität (Bartsch & Falkai, 2013). Beide Domänen weisen jeweils niedrige Interkorrelationen mit Positivsymptomen auf (Harvey et al., 2006), wobei die hohe zeitabhängige Variabilität der Produktivsymptomatik als Erklärung dient. Zusätzlich weisen querschnittliche Untersuchungen mit einem Koeffizienten von 0,30 bedeutsame Interkorrelationen zwischen der Schwere von kognitiven Symptomen und der Schwere von sekundären, klassischen Negativsymptomen nach (Harvey et al., 2006).

Hingegen wird aus längsschnittlichen Untersuchungen auch ersichtlich, dass zwar zwischen beiden Domänen zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns Interkorrelationen bestehen, diese sich allerdings im Erkrankungsverlauf über die Änderung der Dimensionen wieder aufheben. So interkorrelieren beispielsweise gebesserte kognitive Symptome nicht zwangsläufig mit gebesserten negativen Symptomen, was wiederum auf einen Mangel an Varianz über die Zeit erklärt werden kann und einen ersten Hinweis auf die Notwendigkeit der Trennung beider Symptomdomänen gibt (Harvey et al., 2006).

Folgt man den theoretischen Ausführungen von Harvey et al. zum Zusammenhang zwischen negativen und kognitiven Symptomen bei Menschen mit einer Schizophrenie, wird ebenso eine klare Trennung beider Domänen deutlich. Diese wird durch jeweils eigene ätiologische Faktoren für kognitive und negative Symptome (bspw. pathologische Veränderungen in unterschiedlichen Hirnregionen) begründet. Bestehende Zusammenhänge beider Domänen sind demnach zum Beispiel am ehesten durch Interkorrelationen dieser Faktoren oder als mögliche indirekte Interkorrelationen durch eingesetzte Messverfahren, Konstrukt-Definitionen und gemeinsame Korrelationen beider Domänen mit Drittvariablen (bspw. andere Merkmale der Erkrankung) zu erklären (Harvey et al., 2006).

Weiter lässt sich inhaltlich zwischen kognitiven und negativen Symptomen differenzieren, indem kognitive Symptome allgemein auf die Fähigkeit zur Alltagsbewältigung hinweisen, wohingegen Negativsymptome Ausdruck der Wahrscheinlichkeit sind, verfügbare Fähigkeiten anzuwenden. Kognitive Symptome definieren sich dabei über Leistungen in unterschiedlichen Aufgaben und stellen einen der wichtigsten Faktoren in der Vorhersage von sozialem und funktionellem Leistungsniveau sowie der Lebensqualität eines Betroffenen dar (Alvarez-Jimenez et al., 2012; Bartsch & Falkai, 2013). Sie gelten demnach als ausschlaggebend für soziale Desintegration, beruflichen Misserfolg und verringerte Lebensqualität, so dass die dringende Notwendigkeit deutlich wird, Menschen mit einer Schizophrenie in der Linderung ihrer kognitiven

Symptome zu unterstützen (S Karch, Falkai, & Hasan, 2013).

Im nächsten Abschnitt werden die verschiedenen Kognitionsdomänen dargestellt, die bei Menschen mit einer Schizophrenie beeinträchtigt sein können. Anschließend folgt eine überblickshafte Darstellung verschiedener Hirnstimulationsverfahren, ehe spezifischer auf die transkranielle Random Noise Stimulation als in dieser Studie verwendetes Stimulationsverfahren zur Behandlung kognitiver Symptome eingegangen wird.

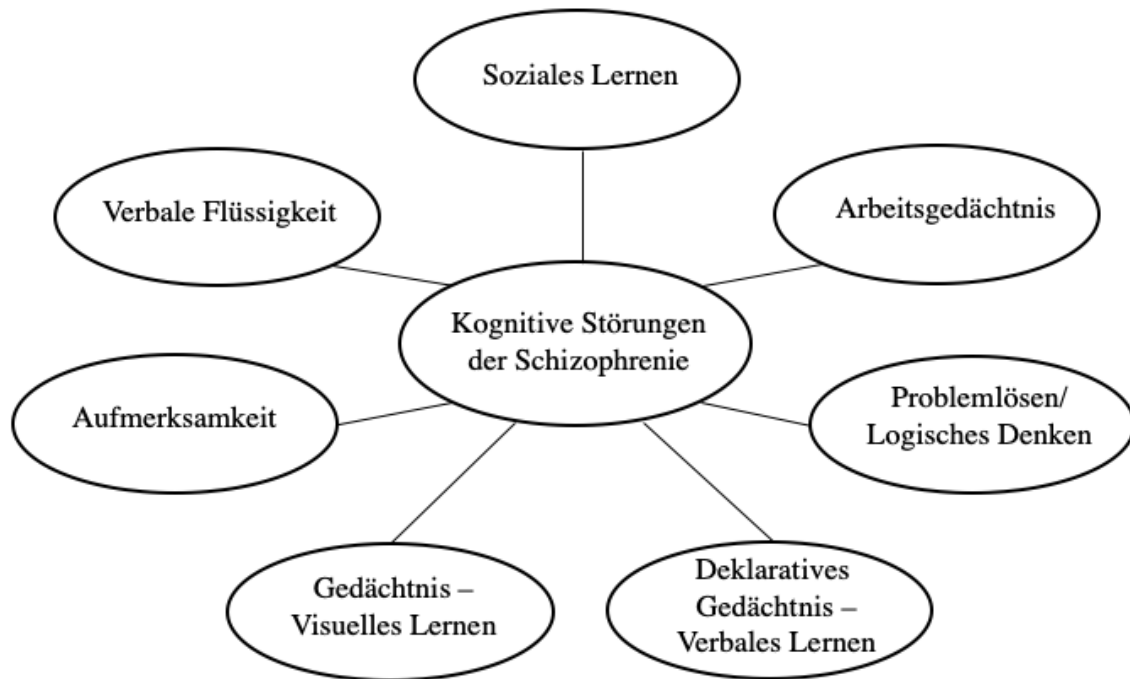
2.5 Kognitive Symptome bei Menschen mit einer Schizophrenie

In den letzten Jahren richtete sich der Fokus der Wissenschaft zunehmend auf die Erforschung der Art und des Ursprungs kognitiver Symptome bei Menschen mit einer Schizophrenie sowie der Möglichkeit pharmakologischer, psychotherapeutischer sowie psychosozialer Interventionsstrategien. So gibt es zahlreiche Arbeiten, die darauf hindeuten, dass kognitive Symptome ein weit verbreitetes Phänomen bei Menschen mit einer Schizophrenie sind. Neben der bereits berichteten europäischen Studie, aus der für 98% der Betroffenen im Krankheitsverlauf kognitive Symptome hervorgehen (Mihaljevic-Peles et al., 2019), deutet auch die Überblicksarbeit von Walker et al. (2017) auf einen ähnlich hohen Wert hin. Demnach weisen gar 90 % der Menschen mit einer Schizophrenie in mindestens einer kognitiven Domäne Defizite auf, die ihre funktionale Leistungsfähigkeit beeinträchtigen (Walker, Spring, & Travis, 2017). Im Vergleich zu Menschen mit einer bipolaren oder schizoaffektiven Erkrankung, weisen Menschen mit einer Schizophrenie meist quantitativ schlechtere Leistungen auf, wohingegen qualitative Leistungsunterschiede nicht zu identifizieren sind (Bora, Yucel, & Pantelis, 2009; Krabbendam, Myin-Germeys, Bak, & van Os, 2005). Trotz eines zumeist normalen prämorbid IQs von ≥ 85 , weisen verschiedene metaanalytische Studien darauf hin, dass Menschen mit einer Schizophrenie in verschiedenen kognitiven Domänen in ihren Leistungen mindestens eine Standardabweichung unterhalb der Performanz der gesunden Normalbevölkerung liegen (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007; Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti, & Clare, 2005; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009).

Als Kernsymptom bzw. primäres Symptom der Schizophrenie (Heinrichs & Zakzanis, 1998), zeigen sich kognitive Störungen der Literatur zufolge (Nuechterlein et al., 2004) vor allem in den in Abbildung 1 dargestellten Domänen (entnommen aus (S Karch et al., 2013)):

Abbildung 1: Kognitives Störungsmuster der Schizophrenie

Quelle: entnommen aus (S Karch et al., 2013)

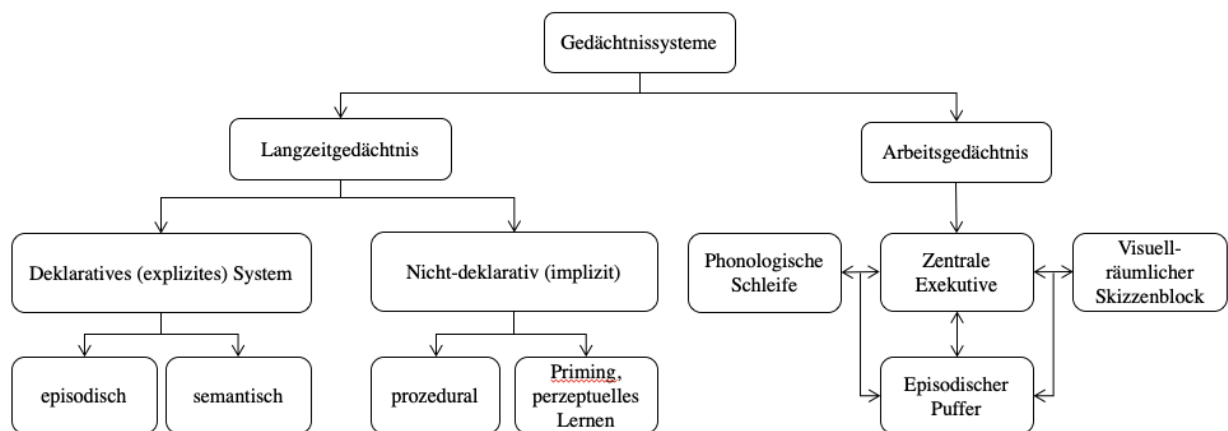


Als Grundlage dieser komplexen kognitiven Beeinträchtigungen, wird eine inadäquate Regulation von Arbeitsgedächtnisfunktionen angenommen (S Karch et al., 2013). Taxonomisch betrachtet stellt das Arbeitsgedächtnis, dem dynamischen Konzept von Baddeley und Hitch (1974) (Piefke & Fink, 2013) folgend, ein eigenständiges dynamisches System des menschlichen Gedächtnisses dar, das vom Langzeitgedächtnis zu differenzieren ist. Neben der kurzzeitigen Aufrechterhaltung perzeptuell nicht mehr vorhandener Reize (als klassische Kurzzeitgedächtnisfunktion), steht es für die aktive Manipulation dieser Informationen und die Einleitung von Verhalten (klassische Exekutivfunktion).

Nach Baddeley (2003) lässt sich dabei das Arbeitsgedächtnis in die vier folgenden, in Abbildung 2 dargestellten interkorrelierten Komponenten unterteilen (Baddeley, 2003):

Abbildung 2: Taxonomie des menschlichen Gedächtnisses

Quelle: angelehnt an (Piefke & Fink, 2013)



Der *visuell-räumliche Skizzenblock* dient als Kurzzeitspeicher für visuelle, die *phonologische Schleife* als Kurzzeitspeicher für verbale Informationen. Die *zentrale Exekutive* dient der Manipulation und Transformation beider Kurzzeitspeicher. Im *episodischen Puffer* findet eine Integration und ein aktives Halten von Ereignissen statt.

Um die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses zu erfassen, lässt sich auf den n-Back-Test als Prototypen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zurückgreifen (Glahn et al., 2005; Karlsgodt, Bachman, Winkler, Bearden, & Glahn, 2011). Dieser findet auch in zahlreichen bildgebenden Studien mit Menschen mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden Anwendung, um die neurobiologischen Korrelate der beeinträchtigten Arbeitsgedächtnisfunktionen von Betroffenen zu spezifizieren, da er sich besonders gut für die Darstellung von möglichen Hypo- und Hyperfrontalitäten im menschlichen Gehirn eignet (s. auch Abschnitt 2.6) (Glahn et al., 2005).

Neben den in Abbildung 1 aufgeführten, spezifisch beeinträchtigten Funktionen, gelten zudem eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit und eine verminderte Aufmerksamkeitsleistung als charakteristisch für kognitive Leistungen von Menschen mit einer Schizophrenie (S Karch et al., 2013). Letztere wird als Ausdruck einer Filterfunktionsstörung betrachtet. Sie zeigt sich beispielsweise in einer reduzierten präattentiven Aufmerksamkeitsfunktion als Zeichen einer geringeren mentalen Bereitschaft, einer verminderten selektiven Aufmerksamkeit (Bsp.: erhöhte Ablenkbarkeit durch Störquellen) sowie in einer beeinträchtigten Daueraufmerksamkeit (Bsp.: erhöhte Fehlerrate, längere Leistungszeiten) (Häfner, 2005). Einen negativen Einfluss

auf die Aufmerksamkeitsleistung von Menschen mit einer Schizophrenie hat zudem deren zu- meist verringerte Anstrengungsbereitschaft, die als motivationale Komponente am ehesten der Negativsymptomatik zuzuordnen ist (Bartsch & Falkai, 2013). Mit den bisher dargestellten kognitiven Störungen übereinstimmend, definiert auch die Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)- Initiative des National Institute of Mental Health (NIMH) die wichtigsten neuro-und sozialkognitiven Funktionsbereiche, in denen Menschen mit einer Schizophrenie Defizite aufweisen und Unterstützung benötigen können (Jedrasik-Styla et al., 2012). Die ergänzende Ausdifferenzierung sozialkognitiver Funktionen definiert diese als Fähigkeiten in der sozialen Wahrnehmung, der Emotionsverarbeitung und des Emotionsausdrucks, der Perspektivenübernahme (Theory of Mind), der sozialen Attribution sowie des Vorhandenseins und Rückgriffs auf soziale Schemata (soziale Metakognition) (Green & Harvey, 2014).

Abschließend ist auch den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie Schizophrenie zu entnehmen, dass Ersterkrankten sowie wiederholt Betroffenen mit dem klinischen Verdacht auf kognitive Störungen eine umfassende neuropsychologische Testung zur Erfassung möglicher neurokognitiver und sozialkognitiver Störungen angeboten werden sollte. Diese sollte unter stabiler Medikation sowie bei Remission der Akutsymptomatik durchgeführt werden und kann die Basis für weitere spezifische Behandlungsoptionen darstellen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019). Der aus der S3-Leitlinie entnommenen Tabelle 1 sind verschiedene Testverfahren zu entnehmen, die sich zur Erfassung entsprechender kognitiver Domänen eignen.

Tabelle 1: Exemplarische neuropsychologische Testverfahren

Quelle: entnommen aus der S3-Leitlinie Schizophrenie (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019)

Funktionsbereich	Exemplarische Testverfahren (Beispiele)
Globales Intelligenzniveau	Untertests aus einem aktuell normierten standardisierten Intelligenztest (z.B. WAIS-IV)
Verarbeitungsgeschwindigkeit	Zahlen-Symbol-Test (WAIS-IV) oder Trail-Making-Test, Teil A
Aufmerksamkeit (geteilte, selektive)	d2-Test oder Untertests aus der TAP oder aus dem WTS
Arbeitsgedächtnis (verbal/visuell)	Zahlenfolgen oder Buchstaben-Zahlenfolgen aus dem WAIS-IV, Visuelle Ergänzung aus der WMS-IV, Untertests aus der TAP oder dem WTS
Verbales Lernen/Gedächtnis	CVLT oder VLMT
Visuelles Lernen/Gedächtnis	Figuraler Gedächtnistest aus dem WTS, visuelle Reproduktion aus der WMS-IV

Exekutive Funktionen (Inhibitionskontrolle, Planen, Problemlösen)	Farbe-Wort-Interferenztest, Trail-Making-Test, Teil B, Wisconsin Card Sorting Test, Tower of London, Untertest Response-Inhibition aus dem WTS
Soziale Kognition	Emotionserkennung und Emotionsregulation aus dem MSCEIT, Theory of Mind aus dem WTS

Anmerkungen: WAIS-IV: Wechsler Adults Intelligence Scale- Fourth Edition, TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, computergestützte Testbatterie, WTS: Wiener Test System, computergestützte Testbatterie: WMS-IV: Wechsler Memory Scale – Fourth Edition, CVLT: California Verbal Learning Test, VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, MSCEIT: Mayer-Salovey-Caruso Test zur Emotionalen Intelligenz.

Im Weiteren sollen die Ergebnisse funktionell-bildgebender Studien vorgestellt werden, aus denen die neurochemischen und neurobiologischen Korrelate kognitiver Dysfunktionen bei Menschen mit einer Schizophrenie hervorgehen.

2.6 Neurochemie und Neurobiologie kognitiver Symptome

Mithilfe bildgebender Verfahren ist es möglich, strukturelle und funktionelle Defizite in den Hirnfunktionen von Menschen mit einer Schizophrenie im Gruppenvergleich zu gesunden Probanden nachzuweisen.

Verringerte Arbeitsgedächtnisleistungen lassen sich demnach allgemein hirnpathologisch anhand von Beeinträchtigungen insbesondere der Aktivität der dorsolateral präfrontalen Cortex (DLPFCs) erklären (Walker et al., 2017).

Beim DLPFC handelt es sich um eine entwicklungsgeschichtlich spät ausgebildete Region des menschlichen Gehirns, deren Funktion in erster Linie in der Erzeugung der für abstraktes Denken erforderlichen mentalen Repräsentationen besteht. Zudem ist der DLPFC in Prozessen wie Selbstüberwachung und Selbstregulierung involviert und Beeinträchtigungen seiner Funktionsweise werden u.a. mit Schwierigkeiten der Emotionsregulation und Belohnungsreaktion assoziiert (Walker et al., 2017).

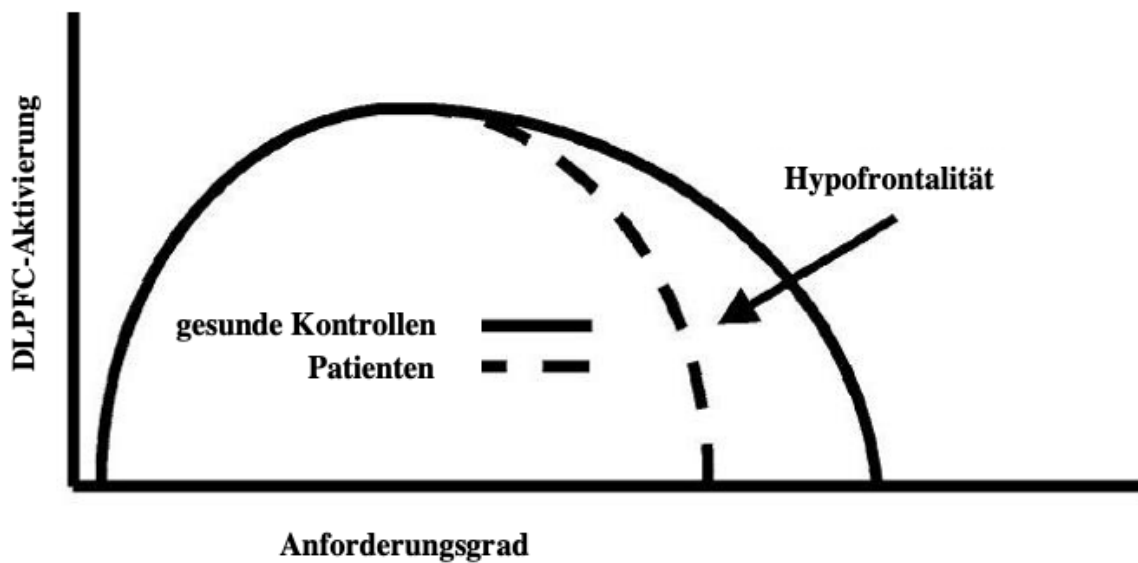
Hinsichtlich der einzelnen zugehörigen Strukturen des Arbeitsgedächtnisses, der in Abbildung 2 enthaltenden Taxonomie nach Baddeley folgend (Baddeley, 2000), lässt sich zeigen, dass Beeinträchtigungen der inferioren frontalen und posterior parietalen Hirnbereiche zu einer schlechteren Funktionsweise des visuell-räumlichen Skizzenblocks, der phonologischen Schleife sowie des episodischen Speichers führen. Eine Hypoaktivität der DLPFCs führt überdies zu einer verschlechterten Funktionsweise der zentralen Exekutive sowie zu einer verminderten proaktiven kognitiven Kontrolle (Barch & Ceaser, 2012). Dies kann sich in fragmentier-

tem, unorganisiertem Handeln der Betroffenen, in Apathie sowie verminderter kognitiver Flexibilität und reduzierter geistiger Wendigkeit, zeigen. Diese sogenannte Hypofrontalität ist wiederum mit einer beeinträchtigten Konnektivität mit dem Parietallappen (u.a. somatosensorische Funktionen) sowie mit gestörten Interaktionen mit subkortikalen Regionen wie Thalamus („Tor zum Bewusstsein“; informationsverarbeitende Schaltstelle für Reize aus Körper und Sinnesorganen mit gefilterter Weitergabe an Großhirnrinde) und Striatum (Teil der Basalganglien) assoziiert (S. Karch et al., 2009).

Glahn et al. (2005) fassen in ihrer Metaanalyse insgesamt 12 funktionell-bildgebende Studien zum Vergleich der Hirnaktivität von Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden während der Durchführung eines Arbeitsgedächtnisparadigmas (n-Back) zusammen. Es zeigen sich ferner, neben Hinweisen auf eine Hypofrontalität bei Menschen mit einer Schizophrenie, zusätzliche Aktivitätszunahmen im anterior cingulären Kortex und linken Frontallappen. Demnach wird darauf verwiesen, dass bei Betroffenen nicht nur von einer Hypofrontalität der DLPFCs auszugehen ist, sondern vielmehr ein Netzwerk verschiedener Hirnbereiche mit jeweiligen Hypo- und Hyperaktivitäten beteiligt ist und die klassische Krankheits-symptomatik verursacht. Demnach müsse zur Erklärung reduzierter Arbeitsgedächtnisleistungen bei Menschen mit einer Schizophrenie stets das gesamte Netzwerk involvierter Hirnbereiche betrachtet werden, das wiederum eine veränderte Reizverarbeitung verursache (Glahn et al., 2005). Auch einer Studie von van Snellenberg et al. (2016), in der die Hirnaktivität während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe im fMRT von 45 gesunden Kontrollprobanden mit der von 30 medizierten und 21 unmedizierten Menschen mit einer Schizophrenie verglichen wird, ist die Komplexität zugrundeliegender neurobiologischer Prozesse zu entnehmen (Van Snellenberg et al., 2016). Ansetzend an der bei gesunden Probanden nachgewiesenen umgekehrten U-Funktion der Aktivierungskurve des DLPFC bei der Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben (s. Abbildung 3), wird diese, wenn auch in etwas flacherem Verlauf, bei Menschen mit einer Schizophrenie nachgewiesen. Barch et al. (2005) weisen darauf hin, dass Betroffene grundsätzlich bis zu einem bestimmten Grad zu gleichen Arbeitsgedächtnisleistungen wie gesunde Menschen fähig sind, allerdings die Aktivität ihres DLPFC schneller bei steigender Anforderung nachlässt (im Sinne einer Hypofrontalität) als die bei Gesunden (s. Abbildung 3, adaptiert aus: (Barch, 2005)).

Abbildung 3: Gleiche Aktivierungskurven des DLPFC bei zunehmender Schwierigkeit der Arbeitsgedächtnisaufgabe für Menschen mit einer Schizophrenie und gesunde Kontrollen

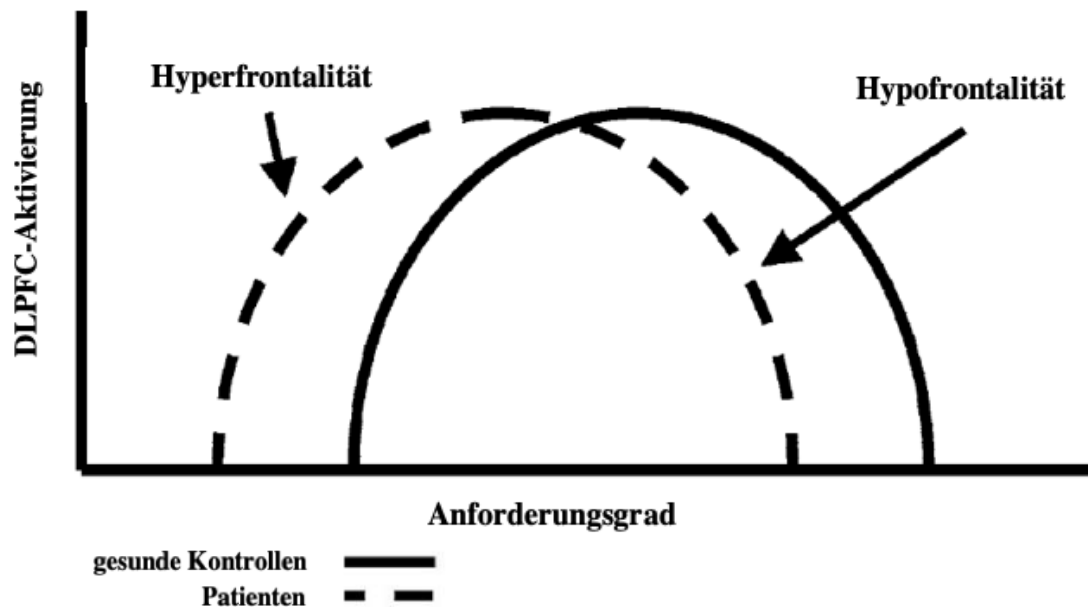
Quelle: adaptiert aus: (Barch, 2005)



Neben der dargestellten Hypoaktivität mit assoziierter Hypofrontalität, gibt es auch Hinweise auf eine *Hyperaktivität* mit assoziierter *Hyperfrontalität* bei Menschen mit einer Schizophrenie, die allerdings laut Barch et al. (2005) weniger durch Studien gesichert sind als die bereits beschriebene Hypofrontalität (Barch, 2005). Diese Hyperaktivität zeigt sich bei Betroffenen in einer viel stärkeren Aktivierung des DLPFC als bei gesunden Kontrollprobanden in sehr einfachen Arbeitsgedächtnisaufgaben, wohingegen bei höherem Schwierigkeitsgrad der Aufgaben die Aktivierung des DLPFC deutlich schneller nachlässt (im Sinne einer Hypofrontalität) als bei Gesunden. So erreichen Menschen mit einer Schizophrenie früher als gesunde Kontrollprobanden ihre individuellen Leistungsgrenzen (s. Abbildung 4, adaptiert aus (Barch, 2005)). Insgesamt bezeichnen Barch et al. (2005) diese Hyperfrontalität als eher ineffizient (Barch, 2005).

Abbildung 4: Unterschiedliche Aktivierungskurven des DLPFC bei zunehmender Schwierigkeit der Arbeitsgedächtnisaufgabe für Menschen mit einer Schizophrenie und gesunde Kontrollen

Quelle: adaptiert aus: (Barch, 2005)



Auch Karch et al (2013) weisen auf Hyperaktivierungen bei einfachen Aufgaben und Hypoaktivierungen bei schwierigen Aufgaben hin (S Karch et al., 2013).

Aus der bereits beschriebenen Studie von Snellenberg et al. (2016) geht überdies, in Zusammenhang mit den gezeigten schlechteren Arbeitsgedächtnisleistungen von Menschen mit einer Schizophrenie, eine reduzierte Unterdrückung des medialen präfrontalen Kortex (mPFC) hervor. Hingegen wird ein Zusammenhang zwischen besserer Leistung und einer erhöhten Aktivierung von Bereichen des visuellen Kortex im Cuneus verdeutlicht und allgemein der enorme Einfluss der Neurotransmitter Dopamin, Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat auf die Arbeitsgedächtnisleistung angesprochen (Van Snellenberg et al., 2016), die in Zusammenhang gebracht werden mit der dorsolateral präfrontalen Hypoaktivität sowie der temporalen Hyperaktivität (Barch, 2005).

Als seit den 60er Jahren bekanntes und am besten etabliertes Erklärungskonzept zur Entstehung einer Schizophrenie, gilt die Dopamin-Hypothese. In ihrer ältesten Version entspricht sie der Annahme, dass eine allgemeine Hyperaktivität des dopaminergen Rezeptor-Systems zu den klassischen Krankheitssymptomen führt (Version 1) (Carlsson & Lindqvist, 1963; van Rossum, 1966). Die erste entscheidende Weiterentwicklung dieser Hypothese aus dem Jahr 1991 besagt

hingegen, dass eine subkortikale Hyperaktivität von D2-Rezeptoren mit einer präfrontalen Hypoaktivität von dopaminergen Rezeptoren des dopaminergen Systems einhergeht (Version 2, Theorie der regionalen Spezifität) (Davis, Kahn, Ko, & Davidson, 1991). In Folge einer großen Vielzahl weiterer Studien zum Zusammenhang von Dopamin und Schizophrenie, involviert die aktuellste Ausarbeitung der Dopamin-Hypothese die zahlreichen Erkenntnisse zu Vulnerabilitäts- und (psychosozialen) Stressfaktoren sowie die Ergebnisse aus einer Vielzahl bildgebender Studien (Version III) (Howes & Kapur, 2009). Ihr zufolge müssen verschiedene Risiko-Komponenten (Bsp.: Stressoren, Gene, Drogen) zusammentreffen, um eine Dysregulation des dopaminergen Systems, insbesondere eine Hypoaktivität von D2-Rezeptoren in fronto-temporalen Hirnregionen, hervorzurufen. Diese verursacht wiederum beim Betroffenen eine veränderte Bewertung von Reizen, indem beispielweise unwichtige Stimuli überbewertet werden („*aberrant salience*“). Die dadurch entstehende psychotische Symptomatik ist ferner nicht synonym mit einer Schizophrenie zu verwenden (Howes & Kapur, 2009).

Auch für Beeinträchtigungen des episodisch-deklarativen Systems als Teil des Langzeitgedächtnisses, lassen sich hirnpathologische Veränderungen finden. So können Schwierigkeiten in der Enkodierung, der Einbettung sowie dem Abruf von Gedächtnisinhalten auf Hypoaktivitäten in medial-temporalen Regionen sowie subkortikalen Strukturen wie dem Hippocampus gefunden werden (Barch & Ceaser, 2012).

2.7 Hirnstimulationsverfahren

In der Betrachtung gängiger und leitliniengerechter Behandlungsmaßnahmen für Menschen mit einer Schizophrenie, ist vorrangig und mit höchstem Empfehlungsgrad eine Kombination aus psychopharmakologischer und psychotherapeutischer Behandlung zu nennen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019), die in der Reduktion von Positiv- und Negativsymptomen sowie in der Rezidiv-Prophylaxe etabliert und effektiv ist.

Behandlungsansätze zur Linderung kognitiver Symptome lassen sich bisher in die beiden Kategorien Psychopharmakologie und kognitive Trainings (insbesondere kognitive Remediation) einteilen (Green & Harvey, 2014). Bei genauerer Betrachtung der psychopharmakologischen Ansätze, lassen sich hingegen nur mittelgradige Effekte auf die Kognition nachweisen, wie in einer Metaanalyse von Mishara & Goldberg (2004) mit einer durchschnittlichen Effektstärke von 0,22 (95%-iges Konfidenzintervall (CI): 0,10 bis 0,34) von Medikation auf Kognition deutlich wird (Mishara & Goldberg, 2004). So bleiben insbesondere Antipsychotika der zweiten Generation, trotz ausgeprägter Erwartungen an einen allumfassend positiven Effekt auf die

Symptomatologie Betroffener, hinter ihren Erwartungen zurück, indem sie nur eine moderate Verbesserung kognitiver Symptome erbringen (Green & Harvey, 2014) und damit keine grundlegende Innovation in der Besserung von Kognition gegenüber Antipsychotika der ersten Generation darstellen (M. Davidson et al., 2009; Desamericq et al., 2014; R. S. Keefe, 2014; R. S. Keefe et al., 2007; Nielsen et al., 2015). Auch wird diskutiert, ob Antipsychotika einen direkten Effekt auf die Kognition aufweisen oder es sich eher um indirekte Besserungen über eine Linderung des psychotischen Erlebens handelt (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019).

Unter dem Begriff der *kognitiven Remediation* wurden spezifische Therapieprogramme zur Verbesserung kognitiver Beeinträchtigungen entwickelt, die sich aktuell noch stark in ihren inhaltlichen Ausrichtungen und ihren eingesetzten strategischen Trainingsweisen unterscheiden (Paquin, Wilson, Cellard, Lecomte, & Potvin, 2014). Aus einer vorliegenden Meta-Analyse von Wykes et al. (2011), basierend auf 40 Studien mit $N = 2.104$ Menschen mit einer Schizophrenie, gehen dabei kleine bis moderate Effekte von kognitiver Rehabilitation auf entsprechende kognitive Domänen hervor, wobei eine gemittelte Gesamteffektstärke von 0,45 (95%-iges CI = 0,31 – 0,59) für globale Kognition berichtet wird. Insbesondere für die Verbesserung von sozialer Kognition bzw. sozialer Funktionsfähigkeit bringen die untersuchten Remediationsansätze überdies eine gemittelte Effektstärke von 0,65 (95%-iges CI = 0,33 – 0,97) hervor. Vor allem der Einsatz strategieorientierter Remediationsansätze sowie die Kombination von kognitiver Remediation mit zusätzlichen rehabilitativen und psychosozialen Behandlungsansätzen, scheint besonders effektiv (T. Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011). In der aktuellen Behandlungsleitlinie für Schizophrenie wird der höchste Empfehlungsgrad dafür ausgesprochen, Menschen mit einer Schizophrenie mit kognitiven Beeinträchtigungen kognitive Remediationsansätze anzubieten, um spezifische kognitive Prozesse zu verbessern (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019).

Wie bereits dargestellt, stehen kognitive Beeinträchtigungen in engem Zusammenhang mit einer eingeschränkten sozialen Funktionsfähigkeit und Alltagsbewältigung sowie einem reduzierten allgemeinen psychosozialen Funktionsniveau, was wiederum weitreichende Konsequenzen nach sich zieht. Dies macht die Etablierung alternativer Behandlungsmethoden zu den bereits berichteten dringend erforderlich. So ist als dritte Kategorie für die Behandlung von kognitiven Symptomen die nicht-invasive Hirnstimulation zu nennen (Green & Harvey, 2014), deren zugehörige Anwendungsformen im Folgenden näher erläutert werden sollen, ehe abschließend detaillierter auf die in dieser Studie angewendete transkranielle Random Noise Sti-

mulation eingegangen wird. Allen Stimulationsmethoden gemein ist die Möglichkeit, langanhaltende Veränderungen in der Erregbarkeit des Gehirns auszulösen sowie kortikale Konnektivitäten und neuronale Plastizität bei wachen Probanden und Patienten zu modulieren (Hasan, Strube, et al., 2016a).

2.7.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation

Die am häufigsten in der Behandlung schizophrener Psychosen untersuchte, als Methode 1985 eingeführte, angewendete, nicht-invasive Hirnstimulationstechnik, stellt die transkranielle Magnetstimulation (TMS) (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985) sowie deren spätere Weiterentwicklung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) dar (George et al., 1999; Hasan, Wobrock, et al., 2015).

Jeweils mithilfe einer händisch am Schädel angelegten Magnetspule werden sehr kurze elektromagnetische Felder mit einer magnetischen Flussdichte von bis zu 3 Tesla induziert. Diese dringen ungehindert durch Haut und intakte Schädelkalotte (= transkranial) des wachen Probanden in die schädelnahe Großhirnrinde, in der sie einen elektrischen Strom bewirken (Vlachos, Funke, & Ziemann, 2017). So führt ein sich änderndes elektrisches Membranpotential der schädelnahen Großhirnrinde über eine Depolarisation von bis zu 2-3 cm tiefen Neuronen zu einer Auslösung von Aktionspotentialen.

Mithilfe der Anwendung regelmäßiger und schnell aufeinanderfolgender Einzelstimulationen (rTMS) in verschiedenen möglichen Stimulationsfrequenzen (≤ 1 Hz = niederfrequent vs. ≥ 5 Hz = hochfrequent), kann ferner eine langanhaltende Hemmung („Langzeit-Depression“) vs. Steigerung („Langzeit-Potenzierung“) der krankheitsbedingt veränderten kortikalen Erregbarkeit hergestellt werden. Sowohl erregende (Bsp.: Dopamin) als auch hemmende (Bsp.: GABA) neuronale Netze können dabei langanhaltend beeinflusst werden. Die zugrundeliegenden molekularen und zellulären Wirkmechanismen der rTMS sind dabei noch immer nicht allumfassend geklärt (Vlachos et al., 2017).

Bei genauerer Betrachtung der Studienlage zur Anwendung der rTMS bei spezifischen Symptomen der Schizophrenie, lassen sich die meisten klinischen Erfahrungen sowie positivsten Ergebnisse für die Behandlung akustischer Halluzinationen finden (Hasan, Wobrock, et al., 2015), wengleich metaanalytische Auswertungen keine einheitliche Besserung der Symptomatik über verschiedene Studien aufzeigen (Slotema, Blom, van Lutterveld, Hoek, & Sommer, 2014). Aus den Behandlungsleitlinien für Schizophrenie (2019) geht hervor, dass eine niederfrequente

rTMS über dem linken Temporallappen Patienten mit persistierenden akustischen Halluzinationen angeboten werden sollte (Empfehlungsgrad B). Dabei sollte die rTMS als eine Therapieoption zu einem umfassenden, individualisierten Behandlungskonzept gehören (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019). In der Behandlung der Negativsymptomatik kann die erste multizentrische Studie zur Anwendung nichtinvasiver Hirnstimulation bei schizophrenen Psychosen (RESIS-Studie) keine Überlegenheit der rTMS gegenüber einer Placebo-Bedingung bei Negativsymptomatik, affektiven Symptomen und genereller Psychopathologie nachweisen (Wobrock et al., 2015a). Die aktuellen Behandlungsleitlinien empfehlen dennoch aufgrund vorhandener positiver Metaanalysen (Osoegawa et al., 2018; Shi, Yu, Cheung, Shum, & Chan, 2014), jedoch mit geringem Empfehlungsgrad (0/KKP), das Angebot einer rTMS mit 10/20 Hz über dem linken DLPFC zur Behandlung persistierender Negativsymptomatik bei medikamentöser Behandlungsresistenz nach Aufklärung des Patienten über eine mögliche Non-Response (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019). Hinsichtlich der Effektivität der rTMS zur Behandlung kognitiver Symptome ist die bisherige Studienlage uneinheitlich, so dass sich noch keine klaren Schlussfolgerungen ziehen lassen (Hasan, Wobrock, et al., 2015). Einer vielversprechenden Metaanalyse von Brunoni et al. (2014) ist allerdings ein positiver Effekt der rTMS auf die Arbeitsgedächtnisleistungen von Menschen mit einer Schizophrenie zu entnehmen. So zeigen sich nach rTMS-Behandlungen verbesserte Treffer- und verringerte Fehlerraten sowie beschleunigte Reaktionszeiten im n-Back-Test bei Betroffenen (Brunoni & Vanderhasselt, 2014). Folgt man den aus der Metaanalyse von Beynel et al. (2019) hervorgehenden Ergebnissen für die Effekte der online-rTMS (= Anwendung der rTMS während der Durchführung eines Tests) auf verschiedene kognitive Maße bei gesunden Probanden, so zeigen sich ganz unterschiedliche Befunde. In einer Anwendungsstärke von 10 Hz und 20 Hz wirkt die rTMS hinderlich auf die Bearbeitungsgenauigkeit und Reaktionszeit, wobei diese negativen Effekte bei einer Anwendungsstärke von 1 Hz oder 5 Hz ausbleiben (Beynel et al., 2019). Bisher formuliert die neue S3-Leitlinie Schizophrenie (2019) keine Empfehlung für die Anwendung der rTMS zur Behandlung kognitiver Symptome bei Menschen mit einer Schizophrenie (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019), was die aktuelle weiterhin nicht ausreichende Evidenzlage vor dem Hintergrund der klinischen Praxis verdeutlicht.

2.7.2 Transkranielle Gleichstromstimulation

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, kurz: tDCS) handelt es sich um ein neueres, in der Anwendung einfacheres und insgesamt kostengünstigeres nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren als der rTMS.

Mithilfe eines batteriebetriebenen Stimulationsgerätes wird zwischen zwei an der Kopfhaut gezielt platzierten, in Natrium-Chlorid getränkten Schwammelektroden mit einer Größe von 25-35 cm² ein leichter, konstanter Gleichstrom von 0,5 – 2 mA für durchschnittlich 10-20 Minuten appliziert, der ein elektrisches Feld induziert. Dieses dringt durch die intakte Schädeldecke des Probanden und führt zu einer Modulation der kortikalen Erregbarkeit entsprechender Hirnareale (Agarwal et al., 2013) über ein tonisch ausgelenktes Ruhemembranpotenzial kortikaler Neurone. Mithilfe des konstanten Gleichstroms lässt sich der Auslenkungsgrad des Ruhemembranpotentials im Sinne einer De-oder Hyperpolarisierung beeinflussen. Eine höhere Stromdichte ist dabei prinzipiell mit einer stärkeren kortikalen Erregbarkeit als aktivitätssteigernden Effekt assoziiert (Nitsche et al., 2008). Allerdings ist diese klare Einteilung nicht unumstritten und es wird eine relevante interindividuelle Variabilität der Richtung der tDCS-Effekte diskutiert (Strube et al., 2016; Wiethoff, Hamada, & Rothwell, 2014). Eine kathodale tDCS führt in der Grundannahme zu einem hyperpolarisierenden, aktivitätsmindernden Effekt mit einer Abnahme kortikaler Erregbarkeit, während eine anodale tDCS über eine Depolarisation zu einer Zunahme kortikaler Aktivität und Erregbarkeit führt. Mithilfe der Stimulationsdauer lässt sich die Persistenz der veränderten kortikalen Erregbarkeit beeinflussen, wobei der Modulationseffekt einer Sitzung von mehreren Minuten über eine Stunde nach Ende der Stimulation anhalten kann (Nitsche M.A., 2007 pp. 534-536; Nitsche et al., 2008).

Insgesamt ist die Datenlage der tDCS für die Behandlung von Symptomen der Schizophrenie schlechter als die für die rTMS (Hasan, Wobrock, et al., 2015). Vermehrt wird die Wirksamkeit der tDCS in der Behandlung von persistierenden akustischen Halluzinationen, Negativsymptomen sowie kognitiven Symptomen untersucht und diskutiert, wobei diese aufgrund zu weniger, insbesondere monozentrischer Studien sowie Fallberichten, bisher nicht den Voraussetzungen für eine therapeutische Empfehlung in der klinischen Praxis genügen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019). Dennoch sind erste Ergebnisse vielversprechend (Mervis, Capizzi, Boroda, & MacDonald, 2017). Der bereits genannten Metaanalyse von Brunoni et al. (2014) sind beispielsweise verbesserte Reaktionszeiten im n-Back von Menschen mit einer Schizophrenie infolge einer tDCS-Stimulation, im Vergleich zu einer Sham-Bedingung, zu entnehmen (Brunoni & Vanderhasselt, 2014). Aus einem Review von Gupta et al. (2018) gehen ebenfalls verschiedene Studien hervor, denen positive Effekte unterschiedlicher tDCS-Stimulationsparameter auf die Kardinalsymptome der Schizophrenie, so u.a. auf kognitive Defizite, zu entnehmen sind (Gupta, Kelley, Pelletier-Baldelli, & Mittal, 2018). Ferner weisen Hoy et al. (2014) in ihrer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit N = 18

Menschen mit einer Schizophrenie nach, dass die Anwendung von einer einmaligen 20-minütigen anodalen tDCS mit einer Stärke von 2 mA über dem linken DLPFC zeitlich verzögerte Verbesserungen in Arbeitsgedächtnisleistungen (gemessen mit dem n-Back-Test) hervorbringt, die wiederum bei einer anodalen tDCS mit einer Stärke von 1 mA ausbleiben (Hoy, Arnold, Emonson, Daskalakis, & Fitzgerald, 2014). Smith et al. (2015) zeigen in ihrer Studie auf, dass eine Abfolge von 5 tDCS-Anwendungen (2 mA) zu je 20 Minuten einer Einzelanwendung in der Verbesserung kognitiver Leistungen bei Menschen mit einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung (N = 37) deutlich überlegen ist (Smith et al., 2015), wohingegen Orlov et al. (2017) den Langzeiteffekt einer tDCS auf Kognition bei gleichzeitiger Anwendung mit einem kognitiven Remediationstraining bei Menschen mit einer Schizophrenie nachweisen (Orlov et al., 2017). Einer aktuellen Cross-over-Studie von Papazova et al. (2018) mit N = 40 Menschen mit einer Schizophrenie zufolge, gibt es zudem Hinweise, dass sich mithilfe einer anodalen tDCS (1 vs. 2 mA) des DLPFC die Genauigkeit der Arbeitsgedächtnisleistungen (mittels 1-, 2- und 3-Back erfasst) im Vergleich zur Placebo-Bedingung signifikant verbessern lässt, wenn die tDCS simultan zur Durchführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe angewendet wird (Papazova et al., 2018).

2.7.3 Transkranielle Rauschstromstimulation

Bei der transkraniellen Rauschstromstimulation (engl.: transcranial random noise stimulation, kurz: tRNS) handelt es sich um eine Weiterentwicklung der elektrischen nicht-invasiven Stimulationsverfahren, die erstmalig 2008 vorgestellt wurde (Terney et al., 2008).

In ihrer Anwendung der tDCS ähnlich, unterscheidet sich die tRNS in ihrem physiologischen Grundprinzip und damit in ihrem Wirkmechanismus. Wenngleich ebenso oberflächliche Kortexregionen mithilfe eines anodalen/kathodalen Stroms polarisiert werden, erfolgt dies mithilfe von, im Vergleich zur tDCS, zufällig oszillierenden Stromimpulsen während der Stimulation, mit einer zuvor eingestellten unteren (z.B. 1mA) und oberen (z.B. 2mA) Grenze. Die Intensitäten des vom Stimulator generierten Wechselstroms orientieren sich an einer Gauß'schen Normalverteilungskurve um einen jeweils definierten Mittelwert (Bsp.: 0 oder 1, „off-set“). Ein konstanter Wechsel der Polarität findet nicht statt. Die Richtung des Stromflusses ist bei der Rauschstromstimulation, im Unterschied zur tDCS, für den Stimulationseffekt nicht entscheidend. Eine bidirektionale Modulation der Exzitabilität erfolgt prinzipiell an beiden Elektroden. Infolge der zufällig oszillierenden Stromstärke werden die bei der tDCS vorhandenen gegenregulatorischen Zellprozesse bei der tRNS überwunden, da sich die homöostatischen Gegenregulationsprozesse der Neurone nicht auf die rasche Oszillation einstellen können (Antal &

Herrmann, 2016; Paulus, 2011). Ebenso lässt sich der Effekt der tRNS über eine Beeinflussung der Stimulationsfrequenz beeinflussen. Dabei gelten niedrig-frequente Oszillationen zwischen 1-100 Hz als inhibitorisch (low-frequency tRNS), höher-frequente Oszillationen zwischen 100-640 Hz als exzitatorisch (high-frequency tRNS) (Antal & Herrmann, 2016; Paulus, 2011).

Insgesamt gibt es bisher nur wenige Studien, die die Wirksamkeit der berichteten elektrischen Hirnstimulationsverfahren auf Kognition bei Menschen mit einer Schizophrenie untersuchen (Hasan, Strube, et al., 2016a).

So liegen auch für die Anwendung der Random Noise Stimulation lediglich einzelne Fallstudien vor. Palm et al. (2013) berichten in ihrer Einzelfallstudie von einem 29-jährigen Mann mit einer episodischen schizophrenen Symptomatik, der unter anhaltenden Negativsymptomen, kognitiven Beeinträchtigungen und Depression leidet. Add-on zu einer stabilen Medikation, erhält der Betroffene über 10 Tage jeweils zwei 20-minütige tRNS-Stimulationen (Anode: DLPFC; Kathode: rechte orbitofrontale Region; 2 mA Amplitude, Offset bei 1 mA, Frequenz bei 100–640 Hz) pro Tag. Im vorher-nachher-Vergleich zeigt sich eine moderate Linderung seiner psychopathologischen Symptomatik (ermittelt mit PANSS, SANS und CDSS), eine moderate Verbesserung seiner kognitiven Leistungsfähigkeit (ermittelt mit Trail-Making-Test A/B (TMT-A/B) sowie eine gute Verträglichkeit der tRNS (Palm, Hasan, Keeser, Falkai, & Padberg, 2013).

Bei gesunden Probanden können mittels tRNS verschiedene Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit gezeigt werden. So ist der Sham-kontrollierten Studie von Popescu et al. (2016) mit N = 32 Gesunden zu entnehmen, dass die aufeinanderfolgende Trainingsdurchführung von 5 tRNS-Anwendungen (bilateral-präfrontal und posterior-parietal) einerseits bei arithmetischen Aufgaben schnellere Reaktionszeiten und bessere Lernergebnisse bewirkt sowie die Leistungsfähigkeit vor allem bei zunehmend schwierigeren Aufgaben anhält, dieser Effekt allerdings auch auf die Lernstrategie des Auswendiglernens zurückgeführt werden kann und insgesamt keine spezifischen positiven Effekte der tRNS auf Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnisleistungen in einer Testphase nachweisbar sind (Popescu et al., 2016). In der Studie von Bieck et al. (2018) mit N = 48 gesunden Probanden, in der erneut der Effekt der tRNS (parietal und frontal) auf die Leistungsfähigkeit in einem numerischen Paradigma (Addition zweier Ziffern) geprüft wird, bleibt ein positiver Effekt der tRNS aus (Bieck, Artemenko, Moeller, & Klein, 2018). Dafür zeigen Brevet-Aeby et al. (2019) in ihrer Sham-kontrollierten, längsschnittlichen Untersuchung mit N = 36 gesunden Studienteilnehmern einen Effekt von tRNS (DLPFC) auf

inhibitorische Kontrolle, im Sinne besserer Reaktionszeiten im Go-Trial (Go/No Go-Task) zugunsten der Verum-Bedingung. Diese Überlegenheit der tRNS- über der Sham-Bedingung wird längsschnittlich besonders deutlich bei zuvor 3-maliger Anwendung der tRNS im Vergleich zu lediglich einmaliger tRNS-Stimulation (Brevet-Aeby et al., 2019), was für eine wiederholte Anwendung von tRNS spricht. Einen positiven Effekt der tRNS auf visuelles Lernen bei N = 32 gesunden Probanden konnten wiederum Contemori et al. (2019) nachweisen (Contemori et al., 2019).

2.7.4 Klinische Studien zur Behandlung kognitiver Defizite bei Menschen mit einer Schizophrenie mittels nicht-invasiver Hirnstimulation

Nur wenige randomisiert-kontrollierte Studien mit dem Fokus der Behandlung von kognitiven Symptomen bei Menschen mit einer Schizophrenie wurden bisher durchgeführt. Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2016 (Hasan, Strube, et al., 2016a) konnte insgesamt 67 klinische Studien zur Thematik nicht-invasive Hirnstimulation und Schizophrenie identifizieren. Dreiunddreißig dieser Studien untersuchten kognitive Parameter, aber nur 4 Studien nutzten kognitive Endpunkte als primären Endpunkt. Insgesamt waren die Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit der Stimulationsverfahren sehr heterogen (Hasan, Strube, et al., 2016a). Eine ergänzende aktuelle systematische Literatursuche in Pubmed (Suchterme: tDCS and cognition and schizophrenia; rTMS and cognition and schizophrenia; Filter: Clinical Trial) identifizierte eine weitere, in der 2016 publizierte Übersicht nicht erfasste Arbeit. In dieser randomisierten, Sham-kontrollierten doppelblinden Arbeit wurde 2mA tDCS mit 20 Sitzungen mit einer Sham-Kondition bei 12 Menschen mit einer Schizophrenie in Bezug auf verschiedene kognitive Endpunkte untersucht. Die Anode wurde dabei über dem rechten DLPFC und die Kathode über dem linken Temporalkortex (temporal-parietale Verbindungsstelle (TPJ)) angebracht und es konnte gezeigt werden, dass die tDCS nach 2 und 4 Wochen einen größeren Effekt auf das verbale Arbeitsgedächtnis hatte als die Sham-Stimulation (Weickert et al., 2019).

Insgesamt kann festgehalten werden, dass nur wenige Studien die Effektivität einer transkraniellen nicht-invasiven Hirnstimulation bei Menschen mit einer Schizophrenie in Bezug auf den primären Endpunkt ‚kognitive Symptome‘ untersucht haben. Die Betrachtung der wenigen Studien zeigt dabei weiterhin, dass keine der bisher verfügbaren Studien a priori untersucht hat, ob überhaupt kognitive Defizite bei allen Teilnehmern vorlagen, sondern es wurde stets angenommen, dass alle Menschen mit einer Schizophrenie kognitive Defizite zeigen. Somit sind weitere Studien mit kognitiv klar definierten Teilnehmern erforderlich, um die Wirksamkeit dieser Verfahren besser einordnen zu können.

3. Fragestellung und Hypothesen

Die Fragestellung dieser Arbeit lautet:

Besitzt die aktive tRNS, im Vergleich zu einer verblindeten Scheinstimulation (Sham-tRNS), eine spezifische Wirksamkeit in der Verbesserung der kognitiven Symptome aus der Domäne der Negativ-Symptomatik bei Schizophrenie?

Als primäres Zielkriterium ergibt sich daraus folgende spezifische Hypothese:

1. Die aktive tRNS (Verum) führt zu einer signifikanten Reduktion kognitiver Defizite, nachweisbar in einer Verbesserung der Leistungen im 2-Back, von Baseline bis zum Zeitpunkt direkt nach Abschluss sowie bis zum Zeitpunkt zwei Wochen nach Abschluss von zwei Stimulationswochen, im Vergleich zur Sham-Stimulation (Placebo).

Als sekundäre Zielkriterien ergeben sich weiterhin folgende spezifische Hypothesen:

2. Die aktive tRNS (Verum) führt zu einer signifikanten Reduktion weiterer kognitiver Defizite, nachweisbar in einer Verbesserung der Leistungen in allen anderen n-Back Schwierigkeitsstufen sowie im VLMT, von Baseline bis zum Zeitpunkt direkt nach Abschluss sowie bis zum Zeitpunkt zwei Wochen nach Abschluss von zwei Stimulationswochen, im Vergleich zur Sham-Stimulation (Placebo).
3. Die aktive tRNS (Verum) führt zu einer signifikanten Reduktion weiterer kognitiver Defizite, nachweisbar in einer Verbesserung der Leistungen im d2, von Baseline bis zum Zeitpunkt direkt nach Abschluss sowie bis zum Zeitpunkt zwei Wochen nach Abschluss von zwei Stimulationswochen, im Vergleich zur Sham-Stimulation (Placebo).
4. Die aktive tRNS (Verum) führt zu einer signifikanten Reduktion der Positivsymptome, Negativsymptome und Allgemeinsymptome, nachweisbar in einer Verringerung des PANSS-Gesamtsummenwertes und der PANSS-Subskalen-Summenwerte, im Vergleich zur Sham-Stimulation (Placebo).
5. Die aktive tRNS (Verum) führt zu einer signifikanten Reduktion der Negativsymptomatik, nachweisbar in einer Verringerung des Gesamt- und der Subskalen-Summenwerte im SANS, im Vergleich zur Sham-Stimulation (Placebo).
6. Die aktive tRNS (Verum) führt zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, nachweisbar in einer Zunahme der Werte im SWN sowie einer Abnahme der

Werte im CDSS, in der Verum- im Vergleich zur Placebo-Behandlung.

7. Es gibt keine klinisch relevanten Unterschiede im Nebenwirkungsprofil der aktiven tRNS zur Sham-tRNS, nachweisbar im CRQ.

4. Methoden

4.1 Allgemein

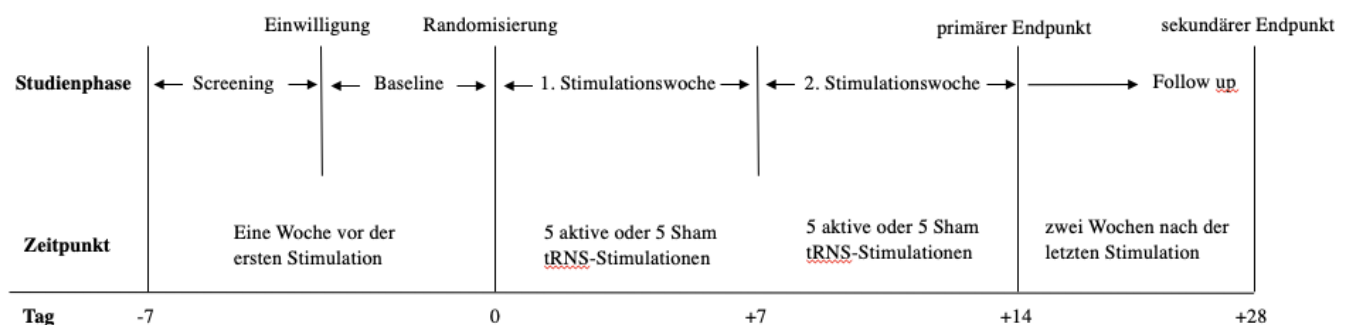
Diese Pilotstudie diente der ersten Wirksamkeitsprüfung der transkraniellen Random Noise Stimulation (tRNS) bei Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie. Besonderes Augenmerk richtete sich dabei auf eine mögliche Reduktion der kognitiven Symptome (beispielsweise eingeschränkte Konzentrations-, Aufmerksamkeits- und Merkfähigkeitsleistung) aus der Domäne der Negativ-Symptomatik bei eben jenen Patienten. Neben der Kognition waren zudem das allgemeine Ausmaß von Positiv- und Negativsymptomen sowie von Depressivität im Verlauf, die begleitende subjektive Einschätzung der eigenen Lebensqualität sowie der wahrgenommenen Nebenwirkungen der tRNS von Interesse.

4.1.1 Studiendesign

Bei der Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, dreifach verblindete, klinisch-experimentelle Studie mit einer Gesamtfallzahl von 30 Teilnehmern. Demnach wurden der Verum- und der Sham-Gruppe jeweils 15 Probanden zufällig zugewiesen, die wiederum aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum der Universität München rekrutiert wurden. Eine Studienteilnahme sollte stationären, teilstationären, tagklinischen und ambulanten Patienten ermöglicht werden. Insgesamt waren für jeden einzelnen Patienten für die Durchführung des Studienprotokolls maximal 35 Tage veranschlagt, wobei an insgesamt 10 aufeinander folgenden Tagen eine aktive oder Sham-tRNS-Behandlung erfolgen sollte.

In Abbildung 5 ist das Design der Studie in einem Flow Chart dargestellt, das die Abfolge der verschiedenen Studienschritte grafisch darstellt.

Abbildung 5: *Flow Chart*



4.2 Ethik und Registrierung

Das Studienprotokoll wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der Universität München mit der Projektnummer 430-12 geprüft und für unbedenklich erklärt. Die Studie wurde beim Deutschen Register für klinische Studien (DRK: <http://www.drks.de/DRKS00005200>) und auf der World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005200>) vor Beginn der Rekrutierung registriert.

4.2.1 Versicherung

Zusätzlich zur Haftpflichtversicherung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der Universität München, wurde eine Probandenversicherung bei der Ecclesia Mildener Hospital GmbH, Detmold, der HDI-Gerling Versicherung AG, mit der Versicherung Nr. 39 130537 03026, abgeschlossen.

4.2.2 Freiwilligkeit, Einwilligung, Honorierung, Vor- und Nachteile

Alle Patienten nahmen freiwillig, nach ausreichender Aufklärung und Bedenkzeit von mindestens einem Tag, an der Stimulationsbehandlung teil. Im Falle eines gesetzlichen Betreuungsverhältnisses wurde, zusätzlich zur Einwilligung des Patienten, vor Studienbeginn eine schriftliche Einwilligung des jeweiligen Betreuers eingeholt. Neben der Freiwilligkeit einer Teilnahme, hatten alle Probanden jederzeit die Möglichkeit, ohne Angabe von Gründen, ihr Einverständnis zu widerrufen, ihre Behandlung zu beenden und eine andere Behandlung aufzunehmen. Eine monetäre Honorierung der Teilnehmer war nicht vorgesehen. Vielmehr erhielten die Probanden durch die Studienteilnahme die Möglichkeit, ein neues Heilverfahren auszuprobieren, das (bei Verum-Behandlung) eine bislang nicht (ausreichend) erfolgreiche medikamentöse Behandlung unterstützen und somit den Behandlungserfolg beschleunigen und stabilisieren sollte. Da keine relevanten Nachteile durch die tRNS-Stimulation bekannt waren, die Sham-Stimulation als wirkungslos einzuschätzen war sowie die Wahrscheinlichkeit der Zuteilung zur wirksamen Intervention bei 50% lag, überwogen die Vorteile einer Studienteilnahme.

4.3 Studienteilnehmer

Die insgesamt 30 Patienten wurden aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der Universität München im Zeitraum von Oktober 2013 bis Mai 2016 rekrutiert. Die Klinik verfügt, neben einer Spezialstation für Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, über einen großen Ambulanzbereich, in dem

Patienten mit einer Schizophrenie circa 15% der Gesamtsumme an Patienten ausmachen. Insgesamt werden jährlich mehr als 400 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie im Klinikum behandelt. Die für diese Studie geeigneten sowie an ihr interessierten Probanden wurden randomisiert der Verum- und der Sham-Gruppe zugewiesen, in der an zwei aufeinanderfolgenden Wochen maximal 10 aktive oder 10 Sham-tRNS-Anwendungen erfolgten.

4.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Allgemein *eingeschlossen* wurden in diese Stimulationsstudie Patienten

- beiderlei Geschlechts,
- zwischen 18 und 65 Jahren,
- mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie nach den Diagnosekriterien des DSM-IV,
- die nach einem oder mehreren medikamentösen Therapieversuchen über eine mindestens seit zwei Wochen stabile antipsychotische Therapie verfügten, ohne ausreichende Besserung von Konzentration, Aufmerksamkeit und Leistungsfähigkeit,
- mit einem PANSS-Score <100 Punkten und einer Baseline-Stabilität der Werte von t0 zu t1 (Veränderung um <10%) sowie
- bei bestehender Einwilligungsfähigkeit und im Falle einer gesetzlichen Betreuung der zusätzlichen Einwilligung des Betreuers.

Allgemein *ausgeschlossen* wurden Patienten mit

- einer akuten schweren psychotischen Symptomatik (PANSS-Score >100 Punkte),
- bestehender Schwangerschaft,
- anderen schweren psychiatrischen Erkrankungen außerhalb des schizophrenen Formenkreises sowie einer Demenz,
- akuter Suizidalität,
- Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch zum Zeitpunkt der Studie,
- schweren Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese, Hinweisen auf strukturelle Schädigungen der Basalganglien oder des Hirnstammes, schweren neurologischen Erkrankungen und schweren internistischen Erkrankungen,
- jeglichen elektronischen Implantaten,

- malignen Erkrankungen jeglicher Art, schweren aktiven Infektionskrankheiten, chronischen und systemischen Hauterkrankungen und Knochenerkrankungen sowie anderen Umständen, die nach Meinung des Prüfarztes gegen eine Teilnahme des Patienten an der Studie sprachen.

4.3.2 Begleitmedikation

Diese Studie widmete sich dem ersten Wirksamkeitsnachweis der aktiven tRNS-Stimulation add-on zu einer stabilen medikamentösen Behandlung. Es galt, dass nach einer vorausgehenden, mindestens über zwei Wochen stabilen und unveränderten, in der Regel antipsychotischen Therapie, diese medikamentöse Behandlung über den Studienzeitraum unverändert beibehalten werden sollte. Etwaige Änderungen wurden engmaschig geprüft und protokolliert. Da Phasenprophylaktika (Antiepileptika) die angestrebten Veränderungen der Neuroplastizität wieder aufgehoben hätten, waren sie als Begleitmedikation nicht zugelassen. Benzodiazepine waren als Begleitmedikation in einer Dosis von 1,5 mg Lorazepam-Äquivalent erlaubt, ebenso Hypnotika wie Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon sowie Ibuprofen, Paracetamol oder ASS für die Behandlung von Schmerzen. Wenn notwendig, wurden die entsprechenden Begleitmedikationen, neben der Angabe der zu lindernden Symptome, dokumentiert.

4.4 Stimulationsrational

In der Verum-Bedingung wurde mithilfe der transkraniellen Random Noise Stimulation ein schwacher oszillierender Gleichstrom ausgelöst.

Folgende Abbildung 6 zeigt eine beispielhafte Anwendung der Gleichstromstimulation eines „Eldith DC-Stimulators Plus Systems“ der neuroConn GmbH, Ilmenau.

Abbildung 6: Gleichstromstimulator



4.4.1 Intervention

Für die transkranielle Random Noise Stimulation wurde ein batteriebetriebenes Stimulationsgerät der Marke „Eldith“ der Firma neuroConn GmbH, Ilmenau, mit CE-Zertifizierung verwendet. Über verschiedene Betriebsmodi ließen sich am Gerät unter anderem Stromstärke, Stimulationsfrequenz und Stimulationsdauer variieren. Über einen einfachen Knopf ließ sich im Notfall die Stimulation direkt unterbrechen beziehungsweise beenden.

Für diese Studie waren in einem sogenannten „Study“-Betriebsmodus fünfstellige Zahlencodes hinterlegt, die den Stimulator zwischen einer Verum- und einer Sham-Stimulation umschalten konnten, ohne dass die durchführende Person hierauf Einfluss nehmen konnte oder es erkennbar gewesen wäre (Studienmodus zur Verblindung).

Jedem Probanden wurden zwei Elektroden am Kopf angelegt. Die Elektroden waren nicht-metallisch, um elektrochemische Polarisierungseffekte zu vermeiden. Vor deren Anlegen wurde an den entsprechenden Stellen die Kopfhaut gereinigt, um einen möglichen Hautwiderstand zu verringern und die Homogenität des elektrischen Feldes unter den Elektroden zu verbessern. Die anodale Stimulationselektrode wurde über dem linken dorsolateral präfrontalen Cortex (entsprechend F3 gemäß internationalem 10-20 EEG-System) positioniert, die kathodale Referenzelektrode über der rechten Augenbraue auf Höhe des supraorbitalen, frontalen Cortex'. Zur Übertragung des Stroms wurden die Elektroden separat in mit NaCl-Lösung getränkte, 35 cm² große Schwämmchen gesteckt und zur besseren Fixierung mit einem elastischen, nichtleitenden Gummigurt am Kopf befestigt.

Basierend auf den empirischen Befunden der vorausgehenden Jahre und des in der Einleitung dargestellten Fallberichts (Palm et al., 2013), war in der Verum-Bedingung ein in seiner Stärke zwischen 1 mA (offset) und maximal 2 mA oszillierender Gleichstrom voreingestellt, der durch eine 15-sekündige ramp-in-Phase eingeleitet und von einer 15-sekündigen ramp-out-Phase abgeschlossen wurde, in der der Strom hoch- beziehungsweise heruntergeregelt wurde. Die reine Stimulationsdauer betrug 20 Minuten. Die Frequenz der Oszillationen lag zwischen 100 und 640 Hz, was einer hochfrequenten transkraniellen Random Noise Stimulation entsprach.

In der Sham-Bedingung wurde zwar eine Stimulation auf dem Display des Stimulationsgerätes angezeigt, real fand jedoch keine Stimulation statt (Sham-Modus des Geräts). Stattdessen folgte auf eine 15-sekündige ramp-in-Phase eine 20-minütige Anwendungszeit im Sinne einer zuverlässigen Impedanzkontrolle, in der alle 550 ms ein Strompuls von 100 µA über 15 ms appliziert wurde. Die Kontrolle der Impedanzen zeigte sowohl schlechten Elektrodenkontakt als auch

Elektrodenabriss direkt auf und ermöglichte zudem das Anzeigen realer Messwerte auf dem Display. Diese Phase wurde durch eine 15-sekündige ramp-out-Phase abgeschlossen. Dies war der durch den Hersteller zur Verfügung gestellte Sham-Modus.

Die Behandlung wurde an fünf Tagen pro Woche einmal täglich über insgesamt zwei Wochen durchgeführt. Während der Stimulation saß der Patient entspannt auf einem bequemen, stabilen Stuhl in einem ruhigen Raum. Der Prüfarzt gewährleistete durch fortlaufende Anwesenheit ständige Interventionsbereitschaft bei etwaigen Komplikationen. Sprechkontakt und Unterbrechen beziehungsweise Abbruch der Stimulation auf Wunsch des Patienten oder bei Komplikationen waren jederzeit möglich. All jene Vorfälle wurden unter Angabe von Gründen dokumentiert. Ebenso wurde nach den beiden Stimulationswochen die Verträglichkeit der Stimulation sowie das Auftreten möglicher Nebenwirkungen mithilfe des Comfort Rating Questionnaire (CRQ) (Palm et al., 2014) erfasst.

4.4.2 Anwendungsziel

Mindestens 8 der insgesamt 10 Stimulationen wurden für einen aussagekräftigen Effekt der tRNS-Behandlung pro Proband angestrebt. Die Stimulationen sollten bei jedem Teilnehmer zu einer vergleichbaren Tageszeit erfolgen, um circadiane Effekte der Stimulation zu minimieren (Krause & Cohen Kadosh, 2014; Li, Uehara, & Hanakawa, 2015). Zwischen den einzelnen Anwendungen sollten innerhalb der beiden Stimulationswochen nicht mehr als zwei stimulationsfreie Tage liegen. Sollte dies nicht umsetzbar gewesen sein, mussten alle relevanten Gründe dafür dokumentiert werden. Patienten mit weniger als 8 Stimulationen galten als Drop-Out.

4.4.3 Verblindung

Sowohl Patient, als auch klinische Psychologin und Prüfarzt waren gegenüber der angewendeten Bedingung verblindet. Nach der letzten Stimulation eines jeweiligen Patienten wurden dieser sowie auch die klinische Psychologin und der Prüfarzt um eine subjektive Einschätzung der jeweiligen Stimulationsbedingung gebeten. Eine Entblindung der jeweils 5-stelligen Zahlen-codes war erst nach Abschluss der Gesamtstudie (last-patient out) beziehungsweise im Falle relevanter Nebenwirkungen (Notfallentblindung) oder eines Abbruchs der Gesamtstudie aufgrund schwerer Zwischenfälle vorgesehen. Keiner dieser Fälle ist aufgetreten.

4.4.4 Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen können bei Patienten zu Beginn und/oder gegen Ende der tRNS ein Kribbeln, Ziehen oder Brennen der Kopfhaut am Ort der Stimulation auftreten, die auf eine wenige

Sekunden andauernde Reizung der Kopfhaut zurückgeführt werden können. Ebenso werden in der Literatur Kopfschmerzen berichtet, welche erfahrungsgemäß auf normale Kopfschmerzmittel ansprechen. Die in sehr seltenen Fällen vorgekommenen kleinen Hautverbrennungen (Palm et al., 2014) sollten durch Vorsichtsmaßnahmen, wie Entfetten der Haut vor der Stimulation und Durchfeuchtung der Stimulationsschwämme mit NaCl, vermieden werden. Alle Nebenwirkungen wurden dokumentiert.

4.4.5 Abbruchkriterien und Vorgehen bei schweren Komplikationen

Die tRNS-Stimulation konnte jederzeit vom Patienten oder seinem Prüfarzt ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Eine Dokumentation der jeweiligen Abbruchursachen wurde in jedem Fall angestrebt und erreicht. Ein Studienabbruch hatte keine negativen Auswirkungen auf die weitere Behandlung des Patienten.

Als individuelle Abbruchkriterien galten 1) Rücknahme der Studieneinwilligung, 2) Nicht-Erscheinen zu mehr als zwei Stimulationen, 3) Eintreten einer Schwangerschaft, 4) Auftreten von Suizidalität, 5) Verschlechterung des (auch subjektiven) klinischen Gesamteindrucks oder eine Zunahme der produktiv-psychotischen Symptomatik (20% über dem PANSS-Wert zu Baseline oder PANSS-Wert >100) beziehungsweise eine Zunahme der Negativsymptomatik (20% über dem SANS-Wert zu Baseline), 6) Auftreten neurologischer Auffälligkeiten (z.B. epileptischer Anfall, neu aufgetretene Paresen, Verwirrtheit), die eine neurologische Therapie notwendig machten und/oder 7) Auftreten internistischer Erkrankungen, die eine internistische, auch medikamentöse Therapie, notwendig machten.

Zu den definitiven Abbruchkriterien der Gesamtstudie zählten schwerwiegende negative Vorkommnisse wie 1) Verursachen von Tod oder 2) Auslösen einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung, die einen sofortigen Abbruch der Studie bedeutet hätten und, in letzterem Fall, eine unmittelbare adäquate ärztliche Behandlung nach sich gezogen hätten. Über all jene Ereignisse sollte die Ethikkommission umgehend informiert werden.

4.5 Studienablauf

In Tabelle 2 wird der Aufbau und Ablauf der Studie zunächst tabellarisch dargestellt:

Tabelle 2: Studienaufbau und -ablauf

Zeitpunkt	Screening	t0 Baseline	Stimulationswoche 1	t1	Stimulationswoche 2	t2 primärer Endpunkt	Woche 3 & Woche 4	t3 (Follow-up) sekundärer Endpunkt
Studieninformation	x							
Studienaufklärung, Ein- und Ausschlusskriterien	x							
Einwilligung	x							
Anamnese		x						
M.I.N.I. Plus		x						
EHT		x						
Fagerström-Test		(x)						
PANSS		x		x		x		x
SANS		x		x		x		x
VLMT-A/-C		x				x		x
d2		x				x		
n-Back		x				x		x
WST		x						
CDSS		x		x		x		x
SWN		x		x		x		x
CRQ				x		x		
tRNS (Verum/Sham)			5x		5x			

Anmerkungen: *M.I.N.I. Plus*: Mini-International Neuropsychiatric Interview Plus, *EHT*: Edinburgh-Handedness Test, *PANSS*: Positive and Negative Symptom Scale, *SANS*: Scale for the Assessment of Negative Symptoms, *VLMT-A/-C*: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest-A/-C, *WST*: Wortschatztest, *CDSS*: Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia, *SWN*: Subjective well-being under neuroleptic treatment, *CRQ*: Comfort Rating Questionnaire, *tRNS*: transcranial random noise stimulation.

4.5.1 Screening

Die für die Studiendurchführung verantwortliche klinische Psychologin beriet sich wöchentlich mit den jeweils zuständigen Ärzten über eine mögliche Studieneignung von Patienten. Vorbereitend nahm sie regelmäßig an der morgendlichen, klinikinternen Frühkonferenz teil, um einen Überblick über neu in die Klinik aufgenommene Patienten zu erhalten. Anschließend wurden, zuvor mit den zuständigen Ärzten besprochene, potentielle Studienteilnehmer in einem ausführlichen Gespräch von der klinischen Psychologin über die Studie informiert. Es wurden den Patienten theoretische Informationen zu Hintergrund, Durchführung, Nutzen und Risiken sowie

möglichen Nebenwirkungen der transkraniellen Random Noise Stimulation vermittelt und die Anwendung anhand einer Grafik bildlich veranschaulicht. Ebenso wurden Patienten darüber aufgeklärt, dass ihre Studienteilnahme freiwillig sei und sie von dieser jederzeit, ohne Angabe von Gründen, wieder zurücktreten könnten, ohne dass ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen würden. Datenschutzrechtliche Aspekte wurden erläutert und insbesondere die strikte Einhaltung der ärztlichen Schweigepflicht sowie eine pseudonymisierte Erfassung aller persönlichen Angaben betont. Es wurden erste aufkommende Fragen beantwortet. Ebenso ging die klinische Psychologin auf mögliche Unsicherheiten der Patienten ein. So wurde beispielsweise auch Probanden mit besonders ausgeprägten Vorbehalten und Befürchtungen die Möglichkeit gegeben, das Stimulationsgerät außerhalb seiner Anwendung zu sehen. Alle interessierten Patienten erhielten anschließend, nach Aushändigung der schriftlichen Studieninformation und einer ausreichenden Bedenkzeit von mindestens einem Tag, eine ergänzende ärztlicherseits durchgeführte Studienaufklärung. In dieser wurden erneut, je nach individuellem Bedarf, detaillierte Informationen zu Zielen, Methodik, erwünschten Effekten sowie möglichen Risiken und Nebenwirkungen der Stimulation gegeben. Potentielle Probanden erhielten erneut die Möglichkeit, noch offene Fragen zu stellen. Ebenso wurden vom Prüfarzt ein weiteres Mal die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Anschließend willigten die weiterhin interessierten und geeigneten Probanden schriftlich mit Angabe von Name, Ort und Datum in die 2-fach ausgefertigte Studienteilnahme ein, von der ihnen ein Original ausgehändigt wurde. Lag ein gesetzliches Betreuungsverhältnis vor, erfolgte, nach vorheriger Absprache mit dem Patienten, eine telefonische und postalische Kontaktaufnahme zu dem jeweiligen Betreuer. Nach ausdrücklichem mündlichen und schriftlichen Informieren über die Studie, erfolgte damit ebenso die erforderliche schriftliche Einwilligung des jeweiligen gesetzlichen Betreuers.

4.5.2 Baseline (t0)

Anschließend folgte eine von der klinischen Psychologin durchgeführte Eingangsdiagnostik zu Baseline, um die Eignung studieninteressierter Teilnehmer zu prüfen. Diese erfolgte idealerweise am späten Morgen oder frühen Nachmittag; ebenso wie alle weiteren Diagnostiken im Studienverlauf. Neben einer ausführlichen Anamnese mithilfe eines für die Studie konzipierten soziodemografischen Fragbogens und der Validierung der Primärdiagnose durch das Mini-International Neuropsychiatric Interview Plus (M.I.N.I. Plus) für DSM-IV und ICD-10 (Sheehan et al., 1998), erfolgte die Erfassung der Händigkeit und darüber die Bestimmung der Hemisphärendominanz mithilfe des Edinburgh-Handedness Test (EHT) (Oldfield, 1971). Bei derzeit rauchenden Patienten wurde zudem das Ausmaß der Nikotinabhängigkeit über den Fagerstrom-Test (Fagerstrom & Schneider, 1989) ermittelt.

Für die neurokognitive Eingangsdiagnostik fanden ein computerisierter n-Back-Test (S. Karch et al., 2009), der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest-Version A (VLMT-A) (Helmstadter, 2001) sowie der d2-Test (Rolf Brickenkamp, 2002) Anwendung. Das intellektuelle Ausgangsniveau der Patienten wurde mithilfe des Wortschatztestes (WST) (Metzler, 1992) bestimmt.

Zur Vermeidung eines vorab zu leistungsstarken (Gefahr von Deckeneffekten) beziehungsweise zu leistungsschwachen (Gefahr, den komplexen n-Back-Test nicht korrekt durchführen zu können) Patientenkollektivs, fand im Ein- und Ausschluss der getesteten Patienten eine klinische Orientierung an der Gaußschen Normalverteilung statt. Dabei galt eine Standardabweichung für jeden durchgeführten Leistungstest als akzeptierter Varianzbereich in der Leistungsfähigkeit.

Im Rahmen einer psychopathologischen Eingangsdiagnostik wurden mithilfe der Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) (Kay, Opler, & Lindenmayer, 1989) und der Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1989) das Ausmaß momentaner Positiv- und Negativsymptomatik erfasst; mittels der Calgary Depression Scale (CDSS) (Addington, Addington, & Schissel, 1990) die Schwere depressiver Symptome. Die Subjective Well-being under Neuroleptic treatment (SWN)-Skala (Haring et al., 2013) gab Auskunft über die subjektive Lebensqualität.

Die gemäß Eingangsdiagnostik für die Teilnahme an der Studie geeigneten Studienteilnehmer wurden nun randomisiert der Verum- oder Sham-Bedingung zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte basierend auf einer durchgehenden Randomisierungsliste, die vor Beginn der Studie erstellt worden war. Alle direkt an der Studie beteiligten Mitarbeiter hatten außer im Notfall, der nicht eintrat, keinen Zugriff auf die Entblindungsliste. Diese wiederum war in einem verschließbaren Schrank gelagert. Somit waren alle an der Studie direkt beteiligten Personen während der gesamten Studiendauer für die Zuordnung der Studienteilnehmer zu den beiden Studienarmen verblindet. Den Patienten wurde fortlaufend in der Reihenfolge des Studieneinschlusses eine Nummer zugewiesen (Stimulationscode), der die Zuordnung zu der Gruppe Verum / Sham bedingte.

4.5.3 Stimulationswoche 1

Sowohl für die Probanden der Verum-, als auch für die der Sham-Gruppe, plante die klinische Psychologin die Stimulationszeiten in Absprache mit den jeweiligen Prüfärzten. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass jeder Patient seine (Schein-)Stimulationen zu vergleichbaren Ta-

geszeiten in beiden aufeinander folgenden Anwendungswochen erhielt. Die klinische Psychologin erkundigte sich zwischen den Stimulationen engmaschig nach dem Befinden der teilnehmenden Probanden, um etwaige Missempfindungen sowie Unbehagen möglichst zeitnah zu registrieren und im individuellen Fall darauf eingehen zu können. Dadurch sollte unter anderem auch die Motivation der Studienteilnehmer aufrechterhalten werden.

4.5.4 Verlauf (t1)

Nach der ersten tRNS-Stimulationswoche fand der Comfort Rating Questionnaire (CRQ) (Palm et al., 2014), zur standardisierten Erfassung unerwünschter Nebenwirkungen der transkraniellen Random Noise Stimulation, bei Bedarf mit Hilfe der klinischen Psychologin, Anwendung. Zum Erfassen psychopathologischer Verlaufsdaten wurden, ebenso wie in der Screening-Phase, PANSS, SANS, CDSS und SWN durch die klinische Psychologin angewandt.

4.5.5 Stimulationswoche 2

Auch für die folgende zweite Stimulationswoche wurden alle beabsichtigten fünf Stimulationen pro Teilnehmer zeitlich von der klinischen Psychologin vorgeplant. Erneut erkundigte sich die klinische Psychologin zwischen den Stimulationen nach dem individuellen Befinden eines jeden Teilnehmers. Etwaige Missempfindungen sowie Unbehagen wurden wieder möglichst zeitnah registriert und im jeweiligen Fall wurde erneut darauf eingegangen.

4.5.6 primärer zeitlicher Endpunkt (t2)

Nach Anwendung der planmäßigen sechsten bis zehnten aktiven/Sham-tRNS innerhalb der zweiten Stimulationswoche, erfolgte eine Testung der Teilnehmer durch die klinische Psychologin. Für eine neuropsychologische Verlaufsdiagnostik wurden der n-Back (2-Back als primärer Endpunkt), der VLMT- Version C sowie der d2 angewandt. Zur Erfassung des psychopathologischen Verlaufs hingegen die Skalen PANSS, SANS, CDSS und SWN sowie der CRQ zur Erfassung möglicher Nebenwirkungen der Stimulation innerhalb der zweiten Woche.

4.5.7 sekundärer zeitlicher Endpunkt/Follow-up (t3)

Zwei Wochen nach Ende der Stimulation erfolgte eine abschließende Diagnostik durch die klinische Psychologin. Zur Erfassung der neuropsychologischen Fähigkeiten fanden erneut die Maße n-Back und VLMT- Version A Anwendung. Das psychopathologische Befinden wurde mittels PANSS, SANS, CDSS und SWN ermittelt.

4.6 Verwendete Messinstrumente

Unter Abschnitt 4.5 gingen aus Tabelle 2 *Studienaufbau und –ablauf* bereits alle eingesetzten Messinstrumente hervor. Zunächst sollen nun die zur Anwendung gekommenen allgemeinen Interviews und Fragebögen vorgestellt werden. In der Darstellung der neuropsychologischen und psychopathologischen Maße, richtet sich ferner die Reihenfolge der Ausführungen der einzelnen Instrumente nach den zu untersuchenden Forschungshypothesen (primäres Outcome-Kriterium versus sekundäre Outcome-Kriterien). Auf eine Erläuterung der neuropsychologischen Maße, folgt eine Ausführung der psychopathologischen Instrumente sowie abschließend eine Darstellung des Fragebogens zur Erfassung von Nebenwirkungen der Stimulation.

4.6.1 Soziodemografisches Interview

Mithilfe eines soziodemografischen Interviews wurden relevante anamnestische Informationen, wie beispielsweise Geschlecht, Alter, Bildungs- und Berufsstand, Beziehungsstatus, Wohnform, urbanes versus ländliches Lebensumfeld, Erkrankungsbeginn, -dauer, -häufigkeit, Anzahl stationärer Aufenthalte, Dauer des derzeitigen/vorausgehenden (teil-)stationären / tagklinischen Aufenthaltes sowie unter anderem auch die familiäre Krankheitsgeschichte erfasst.

4.6.2 Mini-International Neuropsychiatric Interview

Das *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998) ist ein kurzes, umfassendes, halbstrukturiertes klinisch-diagnostisches Interview. Es ist für psychiatrische Diagnosen nach DSM-IV und ICD-10 konzipiert. Das M.I.N.I. Plus ist eine Weiterentwicklung des M.I.N.I. und im Vergleich zum Vorgänger unter anderem etwas umfangreicher in der Fülle der erfragten psychiatrischen Diagnosen, ihrer Subtypen sowie ihrer zeitlichen Verläufe. Es enthält zudem überarbeitete Interviewalgorithmen in der Sektion psychotischer Erkrankungen. Insgesamt ist das M.I.N.I. Plus weniger komplex als andere diagnostische Interviews in der Erfassung psychiatrischer Diagnosen. Die Inter-Rater-Reliabilität ist gut (Sheehan et al., 1998). In dieser Studie erfolgte die Diagnosestellung nach den ICD-10-Kriterien.

4.6.3 Edinburgh Handedness Test

Der *Edinburgh Handedness Test* (EHT) (Oldfield, 1971) ist eine Skala zur Erfassung der Dominanz der rechten oder linken Hand in täglichen Aktivitäten. Der Test kann entweder als Selbst- oder Fremdratingmaß verwendet werden. In dieser Studie wurden, je nach Präferenz des Patienten, beide Ratingformen angewendet.

4.6.4 Fagerströmtest für Zigarettenabhängigkeit

Der *Fagerströmtest für Zigarettenabhängigkeit* (Fagerstrom & Schneider, 1989) ist ein international angewandtes Verfahren zur Bestimmung des Ausmaßes der bestehenden Zigarettenabhängigkeit bei Betroffenen. Mithilfe von insgesamt sechs Fragen lässt sich in vier unterschiedliche Abhängigkeitsgrade (gering, mittel, stark, sehr stark) differenzieren und kategorisieren, wobei höhere Gesamt-Summenwerte im Fragebogen für einen ausgeprägteren Grad der Abhängigkeit stehen.

Als neuropsychologische Testverfahren wurden die folgenden Messinstrumente durchgeführt:

4.6.5 n-Back-Test

Als primäres Outcome-Kriterium wurde die Performanz im *n-Back-Test* verwendet, der sich als weltweit etablierter Dauerbelastungstest zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses eignet (Cohen et al., 1997; S. Karch et al., 2009; Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005). Die eingesetzte computerisierte Variante des Tests (Presentation Version 16.5, <https://www.neurobs.com/>) enthielt drei verschiedene Schwierigkeitsgrade (0-Back, 1-Back, 2-Back) (S. Karch et al., 2009), wobei der 2-Back als schwierigste Variante als eigentliches Maß für die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses definiert worden ist (Owen et al., 2005). So wird Studien zufolge mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad des Tests bei Menschen mit einer Schizophrenie eine geringere Performanz (d.h. geringere Treffer- zugunsten höherer Fehlerraten, längere Reaktionszeiten) erwartet, da Betroffene eine verminderte Arbeitsgedächtnisleistung hervorbringen (Barch & Ceaser, 2012). Diese kann mit beeinträchtigten Aktivierungen in frontalen und parietalen Kortexarealen zusammenhängen (Ragland, Yoon, Minzenberg, & Carter, 2007), Areale, die wiederum während der Durchführung des n-Back-Tests beansprucht werden (Owen et al., 2005).

Jeder Testblock eines jeden Schwierigkeitsgrades, der jeweils aus 14 Ziffern bestand, wurde bei einer gesamten n-Back-Durchführung jeweils 6 Mal präsentiert, wobei die Abfolge der verschiedenen Schwierigkeitsgrade pseudorandomisiert war. Während des n-Backs wurde dem Teilnehmer auf einem Standard-Computerbildschirm alle 1800 ms eine Ziffer von 1 bis 4 für jeweils 400 ms dargeboten. Die Aufgabe bestand darin, mit Erscheinen einer Ziffer a) die entsprechende Ziffer auf der Computer-Tastatur zu drücken (0-Back), b) die jeweils zuvor gesehene Ziffer zu drücken (1-Back) sowie c) die jeweils zwei Ziffern zuvor gesehene Ziffer zu drücken (2-Back). Vor dem jeweiligen Start eines 0-/1-/2-Back-Testblocks, wurde dem Teilnehmer der nun folgende Schwierigkeitsgrad per Hinweis auf dem Bildschirm angekündigt. In

den insgesamt 18 Testblöcken pro n-Back-Testung, konnten beim 0-Back demnach in jedem der jeweils 6 Durchläufe 14 korrekte (insgesamt 84 Treffer/hits), beim 1-Back 13 korrekte (insgesamt 78 Treffer/hits) und beim 2-Back 12 korrekte Reaktionen (insgesamt 72 Treffer/hits) erzielt werden (S. Karch et al., 2009).

Die in dieser Untersuchung berechneten Zielkennwerte für jeden Schwierigkeitsgrad des n-Back-Tests waren die Anzahl korrekter Reaktionen (Treffer/hits) bzw. der prozentuale Anteil korrekter Reaktionen (% Treffer/hits; d.h. 0-Back: Treffer/84, 1-Back: Treffer/78, 2-Back: Treffer/72), die mittlere Trefferreaktionszeit sowie die mittlere Gesamtreaktionszeit (aus Treffern und Nicht-Treffern) pro Durchgang.

4.6.6 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Der *verbale Lern- und Merkfähigkeitstest* (VLMT) (Helmstadter, 2001) ist ein Verfahren zur Leistungserfassung des verbalen deklarativen episodischen Kurz- und Langzeitgedächtnisses. Dazu werden eine Lern- und eine Interferenzliste B zu je 15 semantisch unabhängigen Wörtern sowie einer Wiedererkennungsliste verwendet. Letztere enthält alle Wörter der Lern- und Interferenzliste B sowie 20 weitere Wörter, von denen 10 eine phonetische, 10 eine semantische Ähnlichkeit zu den Wörtern der beiden anderen Listen aufweisen. Nach fünfmaligem aufeinander folgendem Verlesen der Lernliste mit jeweils anschließendem Erfragen aller erinnerbaren Wörter, wird die Distraktionsliste unter selbiger Aufgabenstellung verlesen. Anschließend folgt die Prüfung der Lernleistung mit Bitte um Wiedergabe möglichst vieler erinnerbarer Begriffe der Lernliste. Nach 30-minütiger Pause erfolgt ebendiese Aufgabenstellung unangekündigt erneut. Abschließend wird mithilfe der Wiedererkennungsliste die Fähigkeit zum Erkennen der Lern-Begriffe unter vielen Distraktionsbegriffen ermittelt. Der VLMT erfasst unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses, so die Supraspanne, die Lernleistung, die langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung und die Wiedererkennungsleistung.

Für diese Untersuchung waren insgesamt drei Leistungs-Parameter relevant. Als Erstes war die Gesamtlernleistung von Interesse, welche die Summe richtiger Reproduktionen über alle fünf Lerndurchgänge darstellt. Je höher dieser Wert, desto besser ist die Leistung. Als Zweites interessierte die Konsolidierungsleistung des zu Lernenden in das Langzeitgedächtnis, welche die Differenz der Reproduktionen aus Durchgang 5 und 7 darstellt. Im Vergleich stehen negative Werte sowie die Differenz 0 für bessere Leistungen als positive Werte. Je größer positiv demnach die Differenz ausfällt, desto schlechter ist die Leistung. Als Drittes sollte die Wiedererkennungsleistung bestimmt werden, welche die Differenz aus richtigen und falschen Reproduktionen bei Abfragen einer Fülle von Begriffen nach 30-minütiger Pause darstellt. Höhere

Werte stehen für eine bessere Leistung. Insgesamt differenziert der VLMT besonders im unteren Leistungsbereich und liegt in insgesamt drei verschiedenen Paralleltestformen (VLMT-A/C/D) vor, wobei in dieser Untersuchung nur die Formen A (zu Baseline und t3) und C (zu t2) angewandt wurden. Die Distraktionsliste B ist in allen Testvarianten identisch. Die Test-Retest-Reliabilität ist mit Werten zwischen $r_{tt} = .68$ und $r_{tt} = .87$, je nach Parameter, als gut zu bewerten (Helmstadter, 2001).

4.6.7 d2

Der *d2* (Rolf Brickenkamp, 2002) ist ein Aufmerksamkeits- und Belastungstest, der die Konzentrationsfähigkeit eines Probanden anhand verschiedener Kennwerte valide erfasst. Der dafür eingesetzte Testbogen enthält insgesamt 14 Zeilen, in denen die Buchstaben „d“ und „p“, mit oben und/oder unten einem bis vier Strichen markiert, beliebig angeordnet sind. Aufgabe des Probanden ist es, innerhalb von 20 Sekunden in einer Zeile zu je 57 Zeichen möglichst viele der mit zwei Strichen markierten „d“ durchzustreichen, ehe in die nächste Zeile übergegangen wird. Dabei sollen so wenig Auslassungs- (im Sinne eines Übersehens von „d“ mit 2 Strichen) und Verwechslungsfehler (im Sinne eines irrtümlichen Durchstreichens von „d“ mit \langle / \rangle als 2 Strichen und eines „p“ mit einem bis vier Strichen) wie möglich produziert werden. Relevante zu berechnende Kennwerte sind 1) die Gesamtleistung/Tempo (= Summe aller bearbeiteten Zeichen), 2) der Fehlerrohwert (= Summe der unterlaufenen Auslassungs- und Verwechslungsfehler), 3) der Fehlerprozentwert (= Fehlerrohwert x 100/ Gesamtleistung), 4) die Genauigkeit (= Gesamtleistung – Fehlerrohwert), 5) der Konzentrationsleistungswert (= richtige „d“ mit zwei Strichen - Verwechslungsfehler). Für die in dieser Untersuchung durchgeführten *d2* zu Baseline und t2 waren die Gesamtleistung/Tempo, die Genauigkeit und der Konzentrationsleistungswert von Relevanz.

4.6.8 Wortschatztest

Der *Wortschatztest* (WST) (Metzler, 1992) dient unter anderem zur Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus und des Sprachverständnisses eines Probanden. Der Test besteht aus 40 Zeilen mit je einem wiederzuerkennenden und zu unterstreichenden Ziel-Wort unter fünf Distraktions-Begriffen. Die Schwierigkeit der Aufgabe nimmt mit steigender Zeilenzahl zu. Der Test ist als Einzel- und Gruppentest durchführbar. Zur Leistungsbeurteilung liegen Z-, z- und IQ-Werte für den Altersbereich von 20 bis 90 Jahren vor.

Zur Erfassung des psychopathologischen Status, wurden die folgenden Messinstrumente angewandt:

4.6.9 Positive and Negative Symptom Scale

Die *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) (Kay et al., 1987) ist das weltweit am häufigsten verwendete Verfahren zur Erhebung des Vorhandenseins und gegebenenfalls der Ausprägung von psychopathologischen Symptomen einer Schizophrenie. Es verfügt über gute Reliabilitäts- und Validitätskennwerte (Kay et al., 1989). Das Manual zur Durchführung dieses halbstrukturierten klinischen Interviews verfügt dank einer ausführlichen Standardisierung (Kay et al., 1989) über präzise Symptomdefinitionen und genaue Kriterien für deren Bewertung. Insgesamt werden 30 Symptome, die den Subskalen *Positivsymptomatik* (7 Items), *Negativsymptomatik* (7 Items) und *Allgemeine Psychopathologie* (16 Items) zugeordnet sind, anhand einer 7-stufigen Skala (1 = nicht vorhanden, 7 = extrem ausgeprägt) hinsichtlich ihres Schweregrades bewertet. Beurteilungsgrundlage ist die Befindlichkeit des Patienten innerhalb der vorausgehenden sieben Tage. Der niedrigste mögliche Gesamt-Summenwert liegt bei 30, der höchste bei 210 Punkten. Werte um 58 verweisen auf eine leichte, um 75 auf eine moderate, um 95 auf eine ausgeprägte und Werte um 116 auf eine sehr schwere Psychopathologie (Leucht et al., 2005). Neben der Darstellung des Gesamtsummenwertes lassen sich die Subskalen-Summenwerte für Positiv, Negativ und Allgemeinsymptome berechnen. Wenn möglich, fließen in die Beurteilung, neben den Angaben des Patienten und der direkten Beobachtung seines Verhaltens während des Interviews, auch Informationen von Klinikpersonal und Angehörigen mit ein.

4.6.10 Scale for the Assessment of Negative Symptoms

Die *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (Andreasen, 1989) ist ein unidimensionales Instrument zur Erfassung von Negativsymptomen einer Schizophrenie. Es verfügt über insgesamt 25 Items, die den fünf Symptomgruppen *Affektverflachung* (8 Items), *Alogie* (5 Items), *Avolition* (4 Items), *Anhedonie* (5 Items) und *Aufmerksamkeit* (3 Items) zugeordnet sind und auf einer 6-stufigen Skala (0 = nicht vorhanden, 5 = schwer ausgeprägt) zu beurteilen sind. Der Gesamt-Summenwert liegt zwischen 0 und 125. Ein Wert ab 75 gilt als Zeichen einer ausgeprägten Negativsymptomatik. Als im Vergleich zu anderen Skalen sehr umfangreiches Instrument, erlaubt die SANS eine Einschätzung der zentralen Domänen der Negativsymptomatik (Kane, 2013).

4.6.11 Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia

Die *Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia* (CDSS) (Addington et al., 1990) ist ein halbstrukturiertes Interview zur Erfassung des Vorhandenseins und des Ausmaßes depressiver Beschwerden bei Menschen mit einer Schizophrenie. Die Skala gilt als ein spezifisches Maß

zur Erfassung einer depressiven Symptomatik, in Abgrenzung zur Positiv- und Negativsymptomatik, bei Schizophrenie (Lako et al., 2012). Beurteilungsgrundlage sind die dem Interview vorausgehenden zwei Wochen. Über insgesamt neun 4-fach gestufte Items (0 = abwesend, 1 = mild, 2 = mäßig, 3 = schwer) lässt sich die Schwere der Depressivität als Summenwert in einem Bereich von „0“ (= abwesend) bis maximal „27“ (= schwer ausgeprägt) definieren. Dabei enthält die CDSS acht strukturierte Fragen sowie ein neuntes Item, in dem der Interviewer das für ihn in der Befragung ersichtliche Ausmaß der Depressivität beurteilt. Die Skala besitzt eine gute internale und Inter-Rater-Reliabilität, eine hohe Validität sowie eine ausgeprägte Sensitivität für Veränderungen der Symptomatik.

4.6.12 Subjective well-being under neuroleptic treatment

Der *Subjective well-being under neuroleptic treatment* (SWN) Fragebogen (Naber, 1995) ist das am häufigsten eingesetzte Selbstbeurteilungsmaß zur Erfassung des aktuellen subjektiven Wohlbefindens von psychisch erkrankten Menschen unter der Einnahme einer antipsychotischen Medikation, unabhängig von ihrer aktuell dominierenden Psychopathologie. Neben der im Original aus 38 Items bestehenden Langform, gibt es eine auf 20 Items reduzierte, überarbeitete Kurzversion des Fragebogens (SWN-K) (Haring et al., 2013). In beiden Varianten nimmt der Patient eine Einschätzung seines aktuellen Wohlbefindens auf einer 6-Punkt-Likert Skala vor. Der in dieser Studie eingesetzte SWN-K erfasst dabei die fünf Domänen *körperliche Funktionsfähigkeit, mentale Funktionsfähigkeit, Selbstkontrolle, Emotionsregulation und soziale Integration*. Der Gesamtsummenwert kann zwischen 20 bis maximal 120 variieren, wobei höhere Werte auf ein ausgeprägteres Wohlempfinden hindeuten.

4.6.13 Comfort Rating Questionnaire

Der *Comfort Rating Questionnaire* (CRQ) (Palm et al., 2014) wurde in Anlehnung an den unveröffentlichten Fragebogen der Göttinger Arbeitsgruppe der Abteilung Neurophysiologie um Poreisz et al. (2007) entwickelt. Als spezifischer Stimulationsfragebogen dient er zur Erfassung des Vorliegens und Schweregrades von möglichen Nebenwirkungen einer transkraniellen Hirnstimulation. Mittels je acht Fragen mit 10-Punkt-Likert-Skalen-Antwortformat (0 = gar nicht, 10 = extrem) wird nach Schmerz, Kribbeln, Brennen, Müdigkeit, Nervosität, Konzentrationsstörungen, Sehstörungen und Kopfschmerzen zum Zeitpunkt während und nach der Stimulation gefragt. Als Gesamtbeurteilung erfolgt in gleichem Format eine Beurteilung des Ausmaßes, in dem die Stimulation als unangenehm empfunden wurde (0 = gar nicht unangenehm, 10 = extrem unangenehm). Ebenso wird in dichotomer Weise nach dem Vorliegen eines Lichtblitzes während/nach der Stimulation sowie von Schlafstörungen nach der Stimulation gefragt. Höhere

Summenwerte sprechen für eine stärkere Ausprägung erlebter Nebenwirkungen der Hirnstimulation.

4.7 Power-Kalkulation

In dieser Pilotstudie handelte es sich um die erstmalige Anwendung der tRNS zur Behandlung von kognitiven Symptomen als Domäne der Negativsymptomatik bei Menschen mit einer Schizophrenie. Aus diesem Grund gab es keine Vorbefunde, auf die die Power-Kalkulation aufgebaut werden konnte. Basierend auf dem explorativen Charakter dieser Pilotstudie, wurden initial verschiedene primäre kognitive Endpunkte definiert. Für eine Fallzahlabeschätzung wurde der Fokus auf den primären Endpunkt *Veränderung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses (%-Treffer 2-Back)* vor und nach der Stimulation gerichtet. Unter der Annahme der Anwendung einer RM-ANOVA (2 unabhängige Gruppen, 2 abhängige Zeitpunkte), mit einer moderaten Effektstärke von $f = 0,4$, $\alpha = 0,05$ und einer Power von $1 - \beta = 0,8$, sowie einer Korrelation zwischen den repetitiven Messungen von $0,5$, wurde für Innersubjektvergleiche und die Interaktion eine benötigte Gesamtstichprobengröße von $16 (2 \times 8)$ sowie für Zwischensubjektvergleiche eine benötigte Gesamtstichprobengröße von $40 (2 \times 20)$ angenommen. Da insbesondere die Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und zeitlichem Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit von primärem Interesse war, wurde die Stichprobengröße für diese Pilotstudie mit 30 Probanden gewählt. Diese Stichprobengröße berücksichtigte zum Einen die Poweranalyse für Innersubjektvergleiche und die Interaktion, orientierte sich zum Anderen an zum Zeitpunkt des Studienbeginns anderen tDCS Studien (Brunelin et al. (2012), tDCS zur Behandlung von akustischen Halluzinationen bei Menschen mit einer Schizophrenie, $N = 30$ (Brunelin et al., 2012)). Die Power-Planung wurde mittels G*Power 3.1.9.2 (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007) durchgeführt.

4.8 Statistische Auswertung

In dieser Behandlungsstudie handelte es sich um eine dreifach verblindete, placebokontrollierte, randomisierte Pilotstudie im Längsschnittdesign.

Die beiden Untersuchungsgruppen (Verum und Sham) galten als Zwischensubjektfaktor, die jeweiligen Testzeitpunkte als Innersubjektfaktor, die relativen oder absoluten Werte der Beurteilungsskalen bildeten die entsprechenden abhängigen Variablen. Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 25 (IBM, Armonk, NY, USA) für Mac durchgeführt. Die Beantwortung der gerichteten Unterschiedshypothesen 1 bis 6 erfolgte zweiseitig auf einem α - Fehler – Niveau von 5%.

4.8.1 Deskriptive Statistiken

Mithilfe deskriptiver Statistiken wurden stichprobenrelevante Charakteristika beschrieben. Für intervallskalierte Variablen beinhalteten diese die Bestimmung von Mittelwerten (M) und Standardabweichungen (SD), für kategoriale Variablen die Ermittlung von Klassenhäufigkeiten, jeweils für die Gesamtstichprobe (Fallzahl N) und die beiden Teilstichproben (Teilzahlen n) getrennt voneinander.

4.8.2 Testung von Unterschieden innerhalb einer Gruppe über die Zeit

Vor Durchführung entsprechender Dependenzanalysen, wurden die intervallskalierten Merkmale zu jedem Testzeitpunkt mithilfe des *Kolmogorov-Smirnov-Tests* mit Signifikanzkorrektur nach *Lilliefors* auf Normalverteilung geprüft. War die Annahme einer Normalverteilung in einem kontinuierlichen Maß über alle zu vergleichenden Testzeitpunkte erfüllt, wurde für Innersubjektvergleiche im Falle zweier Testzeitpunkte der parametrische *t-Test für abhängige Stichproben* (Teststatistik t) durchgeführt.

Im Falle von mehr als zwei Testzeitpunkten, fand die *Varianzanalyse mit Messwiederholung für eine Variable* (Teststatistik F) Anwendung. Um zu prüfen, ob innerhalb der Gruppen über die verschiedenen Messzeitpunkte homogene Varianzen im zu prüfenden Merkmal vorlagen (Sphärizität) und damit eine der wichtigsten Voraussetzungen der Messwiederholungsanalyse erfüllt war, wurde der *Mauchly-Test* durchgeführt. Lag keine Sphärizität vor, wurde die zugehörige Teststatistik F sowie das Signifikanzniveau nach *Greenhouse-Geisser* korrigiert. Im Falle signifikanter Ergebnisse wurden a posteriori mittels der in SPSS-integrierten Funktion Gruppenvergleiche berechnet und sowohl die unkorrigierten *least squared differences*-Signifikanzen (LSD-p), als auch die korrigierten *Bonferroni*-Signifikanzen berichtet.

Bei kontinuierlichen Maßen, bei denen die Normalverteilungsvoraussetzung nicht erfüllt war, wurde bei zwei Testzeitpunkten der *Wilcoxon-Rangtest* (Teststatistik Z) über die Funktion der „alten Dialogfelder“ sowie bei mehr als zwei Testzeitpunkten der *Friedman-Test* (Teststatistik χ^2) über das „neue Dialogfeld“ für nonparametrische Tests bei ≥ 2 verbundenen Stichproben bei SPSS durchgeführt. Im Falle signifikanter Ergebnisse konnten bei letzterem, über die Ausgabe in SPSS, a posteriori Gruppenvergleiche abgelesen und sowohl die *asymptotischen*, wie auch die *Bonferroni-korrigierten* Signifikanzen berichtet werden.

4.8.3 Testung von Unterschieden zwischen den unabhängigen Gruppen

Um mögliche Unterschiede in den Merkmalsausprägungen zwischen beiden voneinander unabhängigen Gruppen zu überprüfen, jeweils getrennt betrachtet für die einzelnen Testzeitpunkte, wurden für kategoriale Merkmale *Pearson-Chi-Quadrat-Tests* (Teststatistik χ^2) durchgeführt.

Lag eine Normalverteilung der kontinuierlichen Maße vor, wurden Gruppenunterschiede mithilfe des parametrischen *t-Tests für unabhängige Stichproben* (Teststatistik t) ermittelt. Dabei wurden die entsprechenden Maße mithilfe des *Levene-Tests* auf Varianzhomogenität geprüft und, sofern dieses Kriterium nicht erfüllt war, die berichtete Teststatistik sowie die zugehörigen Freiheitsgrade entsprechend angepasst (*Welch-Test*).

Lag keine Normalverteilung des kontinuierlichen Maßes vor, wurde, vor dem Hintergrund der kleinen Stichprobengröße, im Sinne eines konservativeren Vorgehens, der *Mann-Whitney U Test* (Teststatistik Z) als nonparametrische Alternative zum t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Da viele Variablen nicht normalverteilt waren (siehe Ergebnisse), wurde auch bei normalverteilten Daten auf die Anwendung einer RM-ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor ‚Gruppe‘ und dem Innersubjektfaktor ‚Zeit‘ verzichtet, um für alle Variablen die gleiche Teststrategie (zunächst Innersubjektvergleiche, dann Zwischensubjektvergleiche) anzuwenden. Für den primären Endpunkt wurde die Analyse t0 vs. t2 durchgeführt, während für alle anderen Variablen direkt die Analysen t0 vs. (t1) vs. (t2) vs. (t3) durchgeführt worden sind, um dadurch die Menge an Tests zu reduzieren. Vergleiche zwischen den Zeitpunkten bei mehr als zwei Zeitpunkten sind nur dann erfolgt, wenn die Omnibus-Tests (siehe oben entsprechende Testverfahren) signifikant waren.

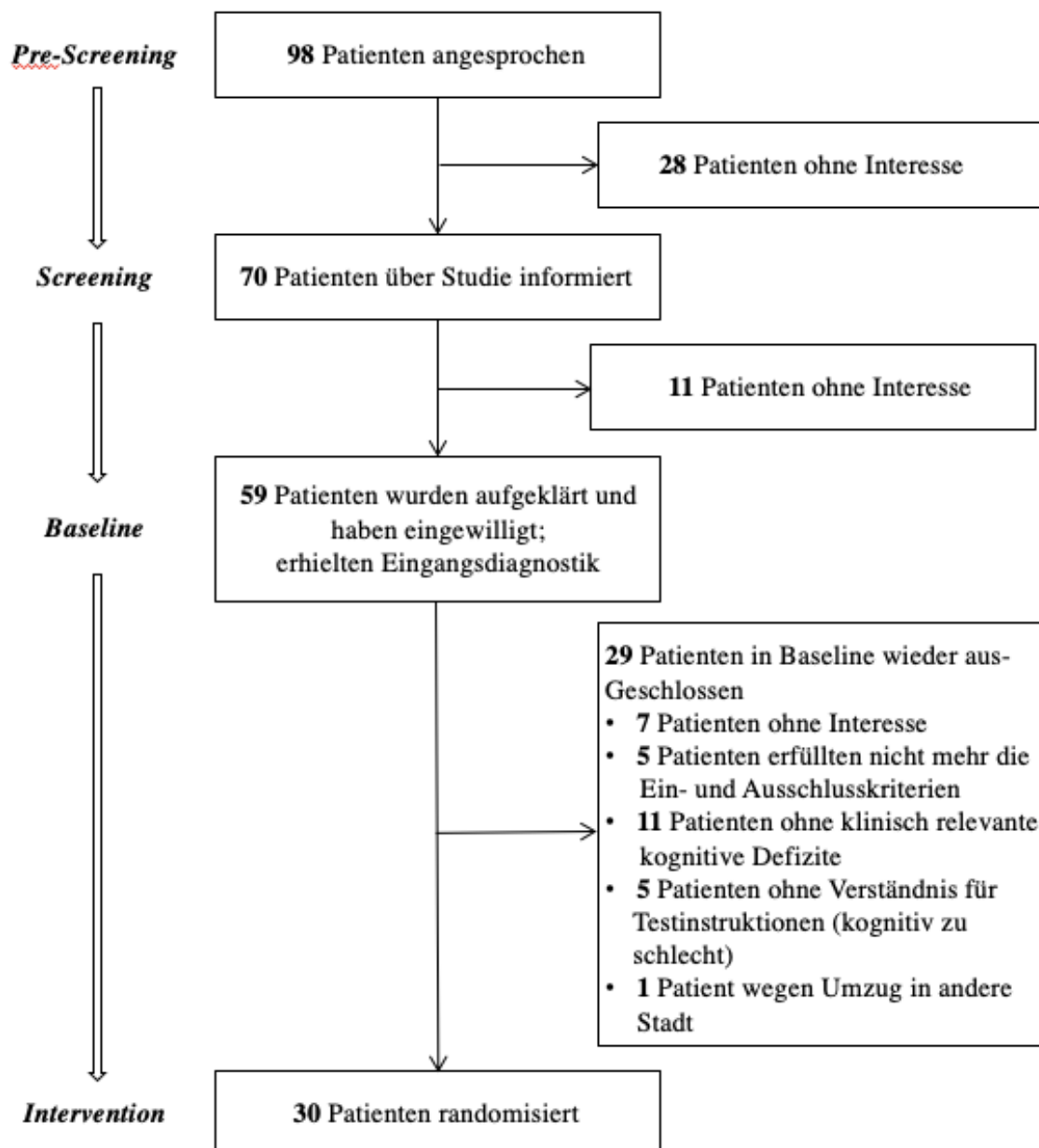
Eine Statistik-Beratung bezüglich der angewandten Analysen erfolgte durch Herrn M.Sc. Thomas Schneider-Axmann (Statistiker der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum der LMU München).

5. Ergebnisse

5.1 Patientenrekrutierung, Studienpopulation

Im Zeitraum von Oktober 2013 bis Mai 2016 wurden insgesamt 98 Patienten im *Pre-Screening* zur Möglichkeit einer tRNS-Stimulation im Rahmen dieser Studie angesprochen. Von diesen 98 Patienten gaben 28 Patienten spontan an, kein Interesse an weiteren Informationen zu haben. Die restlichen 70 studieninteressierten Patienten wurden im Rahmen eines ausführlicheren *Screenings* weiter über die Studie informiert und aufgeklärt. Ihnen wurde eine Bedenkzeit von mindestens einem Tag gegeben, nachdem sie die Möglichkeit hatten, noch offene Fragen zu stellen. Nach Klärung möglicher Unsicherheiten im Einzelfall, willigten von den bis dahin interessierten 70 Patienten insgesamt 59 schriftlich mit Angabe von Name, Ort und Datum in die ausgefertigte Studienteilnahme ein. Somit distanzieren sich noch vor Beginn der Baseline-Testung weitere 11 Patienten von ihrem vorherigen Interesse an einer Studienteilnahme. Bei insgesamt 8 der 59 Patienten lag ein gesetzliches Betreuungsverhältnis vor, so dass vor Studienbeginn bei all diesen Patienten eine schriftliche Einwilligung des jeweiligen gesetzlichen Betreuers eingeholt wurde. Im Anschluss daran konnte jeweils der Termin für die ca. 3-stündige Eingangsdiagnostik zu *Baseline* terminiert und durchgeführt sowie die gewonnenen Daten ausgewertet werden. In Folge der Auswertung wurden seitens der klinischen Psychologin weitere 11 Patienten aufgrund zu guter neurokognitiver Leistungen (definiert als >1 Standardabweichung über der Norm) sowie 5 Patienten aufgrund zu schlechter neurokognitiver Leistungen (definiert als >1 Standardabweichung unter der Norm) aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso weitere 5 Patienten, bei denen die Ein- und Ausschlusskriterien final als nicht erfüllt bewertet wurden. Ein weiterer Patient verließ direkt im Anschluss an die Baseline-Diagnostik die Stadt und konnte dadurch nicht weiter an der Studie teilnehmen. Zudem gaben erneut insgesamt 7 Patienten jeweils nach der Eingangsdiagnostik an, kein Interesse mehr an einer weiteren Studienteilnahme zu haben. Jeder einzelne der in die Studie eingeschlossenen 30 Patienten wurde ferner, vor Beginn der eigentlichen Stimulation, randomisiert der Verum- oder der Sham-Bedingung zugewiesen. Der bisherige Ausschöpfungsweg einer geeigneten Studienpopulation ist noch einmal dem Consort Chart in Abbildung 7 zu entnehmen.

Abbildung 7: Consort Chart, Screening-Phase bis Beginn der Stimulation



5.2 Anzahl an Stimulationen, Drop-Outs

In der ersten Stimmulationswoche wurden bei insgesamt 14 Teilnehmern der Verum-Gruppe fünf Stimulationen durchgeführt. Ein Proband entscheidet sich am dritten Stimmulationstag, seine Studienteilnahme zurück zu ziehen. Er begründete dies damit, kein Interesse mehr an einer weiteren Studienteilnahme zu haben, da bisher kein Effekt der Stimulation spürbar gewesen sei (*1. Drop-Out*). In der Sham-Gruppe erhielten alle 15 Patienten jeweils fünf Sham-Stimulationen.

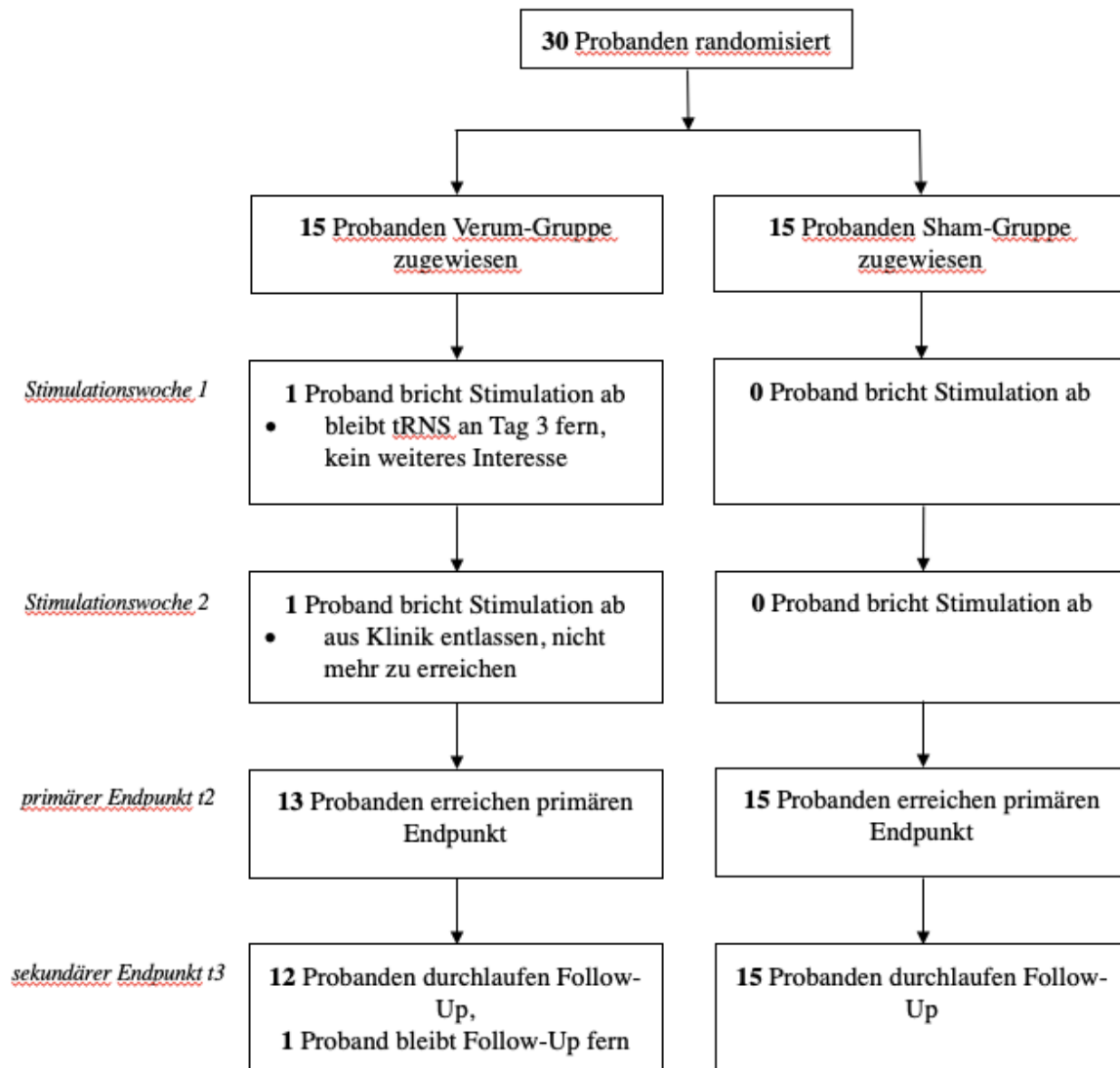
In der zweiten Stimmulationswoche wurden bei insgesamt 12 Teilnehmern der Verum-Gruppe fünf, bei einem Probanden aufgrund von gesetzlichen Feiertagen planmäßig drei Stimulationen

durchgeführt. Ein Teilnehmer wurde an seinem 8. Stimulationstag aus der Klinik entlassen und war fortan, trotz intensiver Bemühungen der klinischen Psychologin, nicht mehr zu erreichen (2. *Drop-Out*). In der Sham-Gruppe erhielten insgesamt 14 Probanden jeweils fünf, ein Teilnehmer vier Schein-Stimulationen.

Beim Follow-Up erschien ein Teilnehmer der Verum-Gruppe, ohne Angaben von Gründen und trotz intensiver Bemühungen, ihn zur Wiedervorstellung zu bewegen, nicht zum vereinbarten Termin. Eine erneute Kontaktaufnahme war nicht möglich. Insgesamt konnten somit bei 12 Teilnehmern der Verum-Gruppe sowie bei allen 15 Probanden der Sham-Gruppe die entsprechenden Follow-Up-Daten erfasst werden.

In Abbildung 8 findet sich eine Ergänzung des vorherigen Consort Charts über den weiteren Verlauf der Studie, aus dem die genannten Drop-Outs und Stimulationsanwendungen in den beiden Gruppen ersichtlich werden.

Abbildung 8: Consort Chart, Verlauf der Stimulation



5.3 Soziodemografische und klinische Merkmale

Zunächst erfolgt die Darstellung verschiedener demografischer und klinischer Merkmale, die kennzeichnend für beide Teilstichproben waren. Im Anschluss daran werden die hypothesenspezifischen Berechnungen und deren Ergebnisse für verschiedene neuropsychologische und psychopathologische Merkmale berichtet.

Die zu Baseline bestehende Gesamtstichprobe aus insgesamt 30 Probanden hatte ein Geschlechterverhältnis von 20 Männern zu 10 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 38,27 Jahren (SD 11,74). 21 Probanden gaben an, ledig zu sein. Die am häufigsten berichtete Wohnform bestand im alleinigen Wohnen (12 aus 30), die zweithäufigste in einer betreuten Wohnform (7 aus 30). Einen gymnasialen Abschluss hatten insgesamt 12 Probanden erzielt, 10 einen

Hauptschul- sowie 8 einen Realschulabschluss. Wenngleich 20 Personen angaben, als höchsten Berufsschulabschluss über eine Lehre/Ausbildung (14 aus 30) beziehungsweise einen Fachhochschul-/Universitätsabschluss (6 aus 30) zu verfügen, gingen zum Untersuchungszeitraum nur 6 Probanden einem regulären Beruf nach. Die aktuelle Durchschnittsdauer der Arbeitsunfähigkeit lag bei 3,53 Jahren (*SD* 7,01).

Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn lag bei 24,60 Jahren (*SD* 7,89), die gemittelte Gesamtdauer der Erkrankung bei 13,70 Jahren (*SD* 11,31), mit durchschnittlich 5,93 (*SD* 5,21) erforderlichen Hospitalisationen. Insgesamt 16 Probanden bejahten einen episodischen, 14 Probanden einen kontinuierlichen Erkrankungsverlauf. Die genetische Vorbelastung der Gesamtstichprobe lag bei insgesamt 7 Probanden mit einem ebenso schizophrenen Familienmitglied.

Als mögliche bedeutsame Einflussfaktoren auf das Stimulationsparadigma ist zudem zu erwähnen, dass es ein Verhältnis von 18 Rauchern zu 12 Nichtrauchern sowie von 28 Rechtshändern zu 2 Links-/Beidhändern unter den Probanden gab.

In nachfolgender Tabelle 3 sind nun alle entsprechenden Werte beider Teilstichproben einander gegenübergestellt, die mit einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ auf statistische Signifikanz geprüft wurden.

Tabelle 3: Demografische und klinische Merkmale, Gesamt- und Substichprobe(n), t0

	Gesamtstichprobe (N = 30)	Verum-tRNS (n = 15)	Sham-tRNS (n = 15)	χ^2	df	p
Geschlecht (männlich/weiblich)	20/10	8/7	12/3	2,40	1	0,121
Händigkeit						
rechts	28	14	14	2,00	2	0,368
links	1	0	1			
beidhändig	1	1	0			
Raucher (ja/nein)	18/12	10/5	8/7	0,56	1	0,456
Beziehungsstand						
Ledig	21	11	10	3,33	2	0,189
Partnerschaft	7	2	5			
Verheiratet	2	2	0			
Wohnform						
alleine	12	5	7	1,88	4	0,759
mit Partner	5	3	2			
bei Eltern	5	3	2			
in WG	1	0	1			
betreut	7	4	3			
höchster Schulabschluss						
Hauptschule	10	5	5	0,83	2	0,659
Realschule	8	3	5			
Gymnasium	12	7	5			
Höchster Berufsabschluss						
Kein Abschluss	10	5	5	0,95	2	0,621
Lehre/Ausbildung	14	6	8			
FH/Uni	6	4	2			
aktueller Beruf						
regulärer Beruf	6	4	2	3,08	4	0,545
arbeitslos	13	7	6			

berufsunfähig	3	1	2			
betreutes Arbeiten	2	0	2			
berentet	6	3	3			
Erkrankungsverlauf (episodisch/kontinuierlich)	16/14	8/7	8/7	0,00	1	1,00
Schizophrenie in Familie (ja/nein)	7/23	2/13	5/10	1,68	1	0,195
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Alter	38,27 (11,74)	39,93 (13,35)	36,60 (10,07)	-0,772	28	0,447
Schuljahre (mit Ausbildung/Studium)	15,10 (3,36)	14,47 (3,16)	15,73 (3,54)	1,035	28	0,310
Alter bei Erkrankungsbeginn	24,60 (7,89)	27,20 (9,47)	22,00 (4,97)	-1,884	28	0,070
Dauer gesamte Hospitalisationen (in Monaten)	15,40 (12,35)	11,67 (8,28)	19,13 (14,75)	1,710	28	0,098
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>Z</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Schuljahre (ohne Ausbildung/Studium)	11,33 (2,07)	10,87 (1,92)	11,80 (2,18)	-1,289	1	0,198
Anzahl Jahre Arbeitsunfähigkeit	3,53 (7,01)	3,13 (6,51)	3,93 (7,68)	-0,409	1	0,682
Gesamtdauer der Erkrankung (in Jahren)	13,70 (11,31)	12,80 (12,47)	14,60 (10,38)	-0,811	1	0,417
Anzahl Hospitalisationen	5,93 (5,21)	6,07 (6,80)	5,80 (3,14)	-1,273	1	0,203
Dauer aktuelle Hospitalisation (in Wochen)	6,53 (6,14)	6,87 (6,16)	6,20 (6,31)	0,481	1	0,630

Anmerkungen: χ^2 = Chi-Quadrat Test bei kategorialen Maßen, t = t -Test für unabhängige Stichproben, Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Wie der Tabelle 3 zu entnehmen ist, waren die Verteilungen der bereits beschriebenen kategorialen Maße innerhalb beider Teilstichproben weitestgehend gleich. Lediglich beim Geschlecht lag in der Verum-Gruppe eine ausgeglichene Verteilung mit 8 Männern zu 7 Frauen vor, wohingegen es in der Sham-Gruppe mehr Männer im Vergleich zu Frauen gab (12 Männer zu 3 Frauen). Die Unterschiede in der Verteilung waren jedoch nicht signifikant. Hinsichtlich der intervallskalierten Maße ließ sich mit 36,60 Jahren ($SD = 10,07$) ein etwas geringeres Durchschnittsalter für die Sham- als für die Verum-Gruppe (39,93 Jahre, $SD = 13,35$) bestimmen. Zudem erkrankten die Probanden der Sham-Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 22 Jahren ($SD = 4,97$) etwas früher als die der Verum-Gruppe mit 27,20 Jahren ($SD = 9,47$). Auch gaben sie mit durchschnittlich insgesamt 19,13 Monaten ($SD = 14,75$) eine längere Hospitalisationsdauer als die Probanden der Verum-Gruppe an (11,67 Monate, $SD = 8,28$).

In entsprechend durchgeführten Unterschiedstestungen beider Gruppen hielt allerdings keines dieser Stichprobenmerkmale einer Signifikanzprüfung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ stand. Demnach ließ sich zu Baseline von einer Vergleichbarkeit der Verum- und Sham-Gruppe in allen dargestellten Merkmalen ausgehen, was für eine erfolgreiche Randomisierung der Probanden auf beide Substichproben spricht.

Ebenfalls zeigte sich eine Vergleichbarkeit beider Gruppen im jeweiligen verbalen Intelligenzniveau und im Sprachverständnis (siehe WST-Werte), womit gleiche Leistungsvoraussetzungen für die nachfolgenden neuropsychologischen Testverfahren vorhanden waren.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse zu der in Abschnitt 3 angeführten Forschungsfrage sowie den daraus abgeleiteten Forschungshypothesen dargestellt werden.

Gemäß dem primären Zielkriterium soll, neben einer Darstellung aller relevanten Kennwerte im 0-, 1- und 2-Back, vor allem die Anzahl der Treffer im 2-Back zwischen t_0 , t_2 und t_3 verglichen, dargestellt und ausgeführt werden. Darauf folgt die Darstellung weiterer neuropsychologischer Ergebnisse, um den Gesamteffekt der tRNS auf die Kognition zu veranschaulichen. Im Anschluss werden die sekundären Kriterien, im Sinne von allgemeiner und spezifischer Psychopathologie, Lebensqualität sowie dem Nebenwirkungsprofil der tRNS, veranschaulicht.

5.4 Kognitive Leistungsfähigkeit

Zur Beantwortung der Frage, ob die tRNS ihre spezifische Wirksamkeit in einer Verbesserung der kognitiven Symptomatik bei Patienten mit einer Schizophrenie zeigt, werden zunächst das dafür relevante primäre Outcome-Kriterium, d.h. der Vergleich der prozentualen Trefferhäufigkeit im 2-Back zu Baseline und zu t_2 , sowie die zugehörigen Reaktionszeiten im 2-Back

dargestellt. Die Ausgangsbasis bilden zwei zu Baseline in ihren 2-Back-Leistungen vergleichbare Gruppen (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Leistungen im 2-Back, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0

	Verum-Gruppe t0 (n = 15)	Sham-Gruppe t0 (n = 15)	t/Z	df	p
n-Back					
2-Back %-Treffer	0,39 (0,21)	0,39 (0,24)	-0,145#	1	0,884
2-Back RT Treffer in ms	968,70 (236,96)	1081,66 (313,36)	1,114*	28	0,275
2-Back RT in ms	1047,67 (231,23)	1077,19 (256,20)	-0,567#	1	0,570

Anmerkungen: *t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, RT = Reaktionszeit, ms = Millisekunden

In den Tabellen 5 und 6 erfolgt eine Darstellung der besagten 2-Back-Werte für die Verum- und die Sham-Gruppe separat, ehe in Tabelle 7 ein Vergleich beider Gruppen dargestellt wird.

Tabelle 5: primärer Outcome: Leistungen im 2-Back: Verum-Gruppe, t0 und t2

	Verum-Gruppe t0 (n = 11)	Verum-Gruppe t2 (n = 11)	t/Z	df	p
n-Back					
2-Back %-Treffer	0,38 (0,22)	0,46 (0,27)	-2,668#	1	0,008
2-Back RT Treffer in ms	1007,93 (261,29)	1014,15 (305,75)	-0,104*	10	0,919
2-Back RT in ms	1074,00 (239,81)	1036,09 (311,44)	-0,889#	1	0,374

Anmerkungen: *t-Test für abhängige Stichproben, #Z = Wilcoxon-Rangtest, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, RT = Reaktionszeit, ms = Millisekunden

Wie in Tabelle 5 ersichtlich wird, gab es in der Verum-Gruppe über die Zeit (von Baseline zu t2) eine signifikante Verbesserung der prozentualen Trefferquote im 2-Back, was für einen Effekt der tRNS auf die kognitive Leistungsfähigkeit hätte sprechen können.

Wie allerdings aus Tabelle 6 hervorgeht, zeigte sich selbiger signifikanter Effekt auch in der Sham-Gruppe. Dies schwächte die Annahme eines spezifischen Effektes der tRNS auf die kognitive Leistungsfähigkeit und verdeutlichte eher einen gruppenunabhängigen Lerneffekt über die Zeit.

Tabelle 6: primärer Outcome: Leistungen im 2-Back: Sham-Gruppe, t0 und t2

	Sham-Gruppe t0 (n = 15)	Sham-Gruppe t2 (n = 15)	t/Z	df	p
n-Back					
2-Back %-Treffer	0,39 (0,24)	0,47 (0,23)	-2,419#	1	0,016
2-Back RT Treffer in ms	1081,66 (313,36)	965,69 (283,06)	1,958*	14	0,070
2-Back RT in ms	1077,19 (256,20)	1018,26 (295,22)	-0,454#	1	0,650

Anmerkungen: *t-Test für abhängige Stichproben, #Z = Wilcoxon-Rangtest, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, RT = Reaktionszeit, ms = Millisekunden

Nun sollte geprüft werden, ob sich die Leistungen der Teilnehmer beider Gruppen zu t2 signifikant voneinander unterscheiden (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: primärer Outcome: Leistungen im 2-Back: Verum- und Sham-Gruppe, t2

	Verum-Gruppe t2 (n = 11)	Sham-Gruppe t2 (n = 15)	t/Z	df	p
n-Back					
2-Back %-Treffer	0,39 (0,24)	0,47 (0,23)	-0,494#	1	0,622
2-Back RT Treffer in ms	1014,15 (305,75)	965,69 (283,06)	-0,417*	24	0,680
2-Back RT in ms	1036,09 (311,44)	1018,26 (295,22)	-0,149*	24	0,883

Anmerkungen: *t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, RT = Reaktionszeit, ms = Millisekunden

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich wird, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen in den relevanten 2-Back-Maßen zum primären zeitlichen Endpunkt t2. Demnach musste an dieser Stelle die erste Forschungshypothese verworfen werden, dass die tRNS einen spezifischen Effekt auf die Kognition in einer Verbesserung der 2-Back-Maße zeigt.

Um die zweite Forschungshypothese zu prüfen, werden im Folgenden alle weiteren ermittelten Leistungswerte im 0-, 1- und 2-Back erneut zunächst im Längsschnitt für beide Gruppen über die Zeitpunkte t0, t2 und t3 getrennt voneinander dargestellt.

In Tabelle 8 werden die entsprechenden Werte der Verum-Gruppe, in Tabelle 9 jene der Sham-Gruppe veranschaulicht.

Tabelle 8: Leistungen im n-Back: Verum-Gruppe, t0, t2 und t3

	Verum-Gruppe t0 (n = 11)	Verum-Gruppe t2 (n = 11)	Verum-Gruppe t3 (n = 11)	F/ χ^2	df/ Fehler-df	p
	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
n-Back						
0-Back %-Treffer	0,91 (0,10)	0,92 (0,12)	0,91 (0,11)	1,474#	2	0,479
0-Back RT Treffer in ms	1017,33 (307,03)	962,43 (266,18)	938,16 (284,48)	4,328*	2; 20	0,027
0-Back RT in ms	997,19 (280,94)	947,50 (255,87)	925,45 (275,42)	4,482*	2; 20	0,025
1-Back %-Treffer	0,50 (0,24)	0,62 (0,23)	0,91 (0,11)	16,545#	2	<0,001
1-Back RT Treffer in ms	1117,73 (281,47)	1087,88 (289,39)	1013,88 (344,68)	1,425*	2; 20	0,264
1-Back RT in ms	1108,79 (268,04)	1078,52 (282,34)	990,54 (299,91)	2,115*	2; 20	0,147
2-Back %-Treffer	0,38 (0,22)	0,46 (0,27)	0,49 (0,26)	7,048#	2	0,029
2-Back RT Treffer in ms	1007,93 (261,29)	1014,15 (305,75)	926,72 (407,19)	1,268*	2; 20	0,303
2-Back RT in ms	1074,00 (239,81)	1036,09 (311,44)	948,35 (337,45)	5,636#	2	0,060

Anmerkungen: *F = einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, # χ^2 = Friedman-Test, df = degrees of freedom/ Freiheitsgrade, Fehler-df = Fehler-Freiheitsgrade bei einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, RT = Reaktionszeit, ms = Millisekunden

Tabelle 9: Leistungen im n-Back: Sham-Gruppe, t0, t2 und t3

	Sham-Gruppe t0 (n = 15)	Sham-Gruppe t2 (n = 15)	Sham-Gruppe t3 (n = 15)			
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	F/ χ^2	df/Fehler-df	p
n-Back						
0-Back %-Treffer	0,94 (0,09)	0,98 (0,03)	0,92 (0,20)	7,509 [#]	2	0,023
0-Back RT Treffer in ms	992,49 (216,62)	931,91 (237,81)	930,92 (241,13)	5,287 [*]	2; 28	0,011
0-Back RT in ms	986,95 (207,29)	930,60 (235,51)	931,95 (232,05)	4,373 [*]	2; 28	0,022
1-Back %-Treffer	0,57 (0,28)	0,69 (0,23)	0,68 (0,29)	7,825 [#]	2	0,020
1-Back RT Treffer in ms	1111,67 (287,50)	1081,03 (385,40)	997,79 (355,35)	1,085 [*]	1,283; 17,968	0,330
1-Back RT in ms	1074,26 (240,15)	1043,52 (321,50)	977,18 (291,40)	1,190 [*]	1,251; 17,510	0,304
2-Back %-Treffer	0,39 (0,24)	0,47 (0,23)	0,54 (0,25)	15,966 [#]	2	< 0,001
2-Back RT Treffer in ms	1081,66 (313,36)	965,69 (283,06)	955,09 (315,40)	2,636 [*]	2, 28	0,089
2-Back RT in ms	1077,19 (256,20)	1018,26 (295,22)	992,82 (332,28)	0,133 [#]	2	0,936

Anmerkungen: *F = einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, [#] χ^2 = Friedman-Test, df = degrees of freedom/ Freiheitsgrade, Fehler-df = Fehler-Freiheitsgrade bei einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, RT = Reaktionszeit, ms = Millisekunden

Wie Tabelle 8 zu entnehmen ist, erzielten die Probanden der *Verum-Gruppe* im *0-Back* über die Zeit signifikante Verbesserungen in ihren Reaktionszeiten. A posteriori Gruppenvergleiche zeigten auf, dass die entsprechenden Leistungsverbesserungen von Zeitpunkt t0 zu t3 stattfanden. Nach einer Bonferroni-Korrektur waren diese beiden Unterschiede allerdings nicht mehr signifikant (0-Back RT Treffer in ms: $p = 0,090$, 0-Back RT in ms: $p = 0,055$, s. *Anhang Übersicht 3*); ebenso wenig wie alle anderen post-hoc-Vergleiche. Im *1-Back* erzielten die Probanden der *Verum-Gruppe* über die Zeit eine signifikante Verbesserung ihrer Trefferrate ($\chi^2(2) = 16,545$, $p < 0,001$). Ein Effekt, der sich a posteriori über signifikante Unterschiede zwischen den Testzeitpunkten t0 und t2 (1-Back %-Treffer: $p = 0,032$) sowie zwischen t0 und t3 (1-Back %-Treffer: $p = 0,004$) erklären ließ, die wiederum einer Bonferroni-Korrektur standhielten (s. *Anhang, Übersicht 4*). Auch im *2-Back* verbesserten sich die Probanden der *Verum-Gruppe* über die Zeit signifikant in ihrer Trefferrate ($\chi^2(2) = 7,048$, $p = 0,029$). Weder die post-hoc nachzuweisende Veränderung von t0 zu t2 (2-Back %-Treffer: $p = 0,057$), noch die von t0 zu t3 (2-Back %-Treffer: $p = 0,099$) bestanden allerdings nach einer Bonferroni-Korrektur weiter fort (s. *Anhang, Übersicht 5*).

Aus Tabelle 9 gehen die entsprechenden Werte für die *Sham-Gruppe* hervor. So zeigten sich im *0-Back* für alle Leistungsparameter signifikante Verbesserungen über die Zeit. Die mit der Zeit signifikant angestiegenen erzielten Treffer ($\chi^2(2) = 7,509$, $p = 0,023$) ließen sich a posteriori über eine bedeutsame Verbesserung von Testzeitpunkt t0 zu t2 (0-Back %-Treffer: $p = 0,032$) spezifizieren. In der gemittelten Trefferreaktionszeit ($F(2,28) = 5,287$, $p = 0,011$) konnte zudem post-hoc die signifikante längsschnittliche Verbesserung über eine bedeutsame Leistungszunahme von Testzeitpunkt t0 zu t2 (0-Back RT Treffer in ms: $p = 0,043$) spezifiziert werden. Die signifikante Verbesserung in der Gesamtreaktionszeit ($F(2,28) = 4,373$, $p = 0,022$) hielt a posteriori, ebenso wenig wie alle weiteren Gruppenvergleiche, einer Bonferroni-Korrektur stand (s. *Anhang, Übersicht 3*). Im *1-Back* erzielten die Probanden der *Sham-Gruppe* über die Zeit eine signifikante Verbesserung ihrer Trefferrate ($\chi^2(2) = 7,825$, $p = 0,020$). Ein Effekt, der sich a posteriori über signifikante Unterschiede zwischen den Testzeitpunkten t0 und t2 erklären ließ (1-Back %-Treffer: $p = 0,032$). Alle weiteren Vergleiche bestanden nach einer Bonferroni-Korrektur nicht weiter fort (s. *Anhang, Übersicht 4*). Der sichtbare Trend einer Verbesserung beider Reaktionszeiten über die Zeit erwies sich als statistisch nicht bedeutsam. Auch im *2-Back* verbesserten sich die Probanden der *Sham-Gruppe* über die Zeit signifikant in ihrer Trefferrate ($\chi^2(2) = 15,966$, $p < 0,001$), wobei die Signifikanz a posteriori über einen statistisch bedeutsamen, Bonferroni-korrigierten Unterschied zwischen Testzeitpunkt t0 und t3 (2-Back %-Treffer: $p < 0,001$, s. *Anhang, Übersicht 5*) erklärt werden konnte. Die sichtbaren Trends einer Verbesserung beider Reaktionszeiten über die Zeit erwiesen sich erneut als statistisch nicht

signifikant.

An dieser Stelle lässt sich festhalten, dass es sowohl in der Verum- als auch in der Sham-Gruppe signifikante Verbesserungen in den n-Back-Leistungsparametern über die Zeit gab.

Weiter sollte geprüft werden, ob es, trotz Verbesserungen in beiden Teilstichproben, signifikante Leistungsunterschiede in den einzelnen Parametern des n-Backs zwischen beiden Untersuchungsgruppen zu t2 und t3 gab. Gemäß der gerichteten Forschungshypothese 2 sollten diese aus besseren Leistungen der Probanden der Verum-Gruppe im Vergleich zu denen der Sham-Gruppe hervorgehen.

Auf die verschiedenen Stichprobenumfänge zwischen den Innersubjekt- und Zwischengruppenvergleichen sei hier bereits hingewiesen. Aus pragmatischen Gründen und aufgrund des Pilotcharakters dieser Studie wurde entschieden, für jeden statistischen Test der folgenden Vergleiche die maximal verfügbaren Datensätze für jeden statistischen Test zu verwenden.

Es folgten jeweils für die beiden Untersuchungszeitpunkte t2 und t3 Zwischengruppenvergleiche beider Teilstichproben.

In Tabelle 10 soll an den bereits in Tabelle 7 dargestellten Vergleich der Leistungen beider Gruppen im 2-Back angeknüpft werden. So zeigte sich im 0- und 1-Back zum primären zeitlichen Endpunkt t2 das folgende dargestellte Bild.

Tabelle 10: Leistungen im n-Back, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t2

	Verum-Gruppe (n = 11)	Sham-Gruppe (n = 15)	t/Z	df	p
	M (SD)	M (SD)			
n-Back					
0-Back %-Treffer	0,92 (0,12)	0,98 (0,03)	-1,529#	1	0,126
0-Back RT Treffer in ms	962,43 (266,18)	931,91 (237,81)	-0,308*	24	0,761
0-Back RT in ms	947,50 (255,87)	930,60 (235,51)	-0,174*	24	0,863
1-Back %-Treffer	0,62 (0,23)	0,69 (0,23)	0,822*	24	0,419
1-Back RT Treffer in ms	1087,88 (289,39)	1081,03 (385,40)	-0,050*	24	0,961
1-Back RT in ms	1078,52 (282,34)	1043,52 (321,50)	-0,288*	24	0,775

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, RT = Reaktionszeit, ms = Millisekunden

Zu t2 erwies sich die Sham-Gruppe in den deskriptiven Statistiken als leistungsstärker als die Verum-Gruppe, mit höheren Trefferquoten und besseren Reaktionszeiten. Dennoch zeigte sich keiner dieser Gruppenunterschiede bei zweiseitiger Testung mit einem α -Niveau von 0,05 als statistisch signifikant. Somit musste, entgegen der Forschungshypothese 2, weiterhin von einer

Vergleichbarkeit beider Gruppen ausgegangen werden.

In Tabelle 11 werden die entsprechenden Werte zum Testzeitpunkt t3, als Follow-up-Zeitpunkt zwei Wochen nach Ende der Stimulation, sowie erneut der Gruppenvergleich dargestellt.

Tabelle 11: Leistungen im n-Back, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t3

	Verum-Gruppe (n = 12)	Sham-Gruppe (n = 15)	t/Z	df	p
	M (SD)	M (SD)			
n-Back					
0-Back %-Treffer	0,91 (0,10)	0,92 (0,20)	-1,284#	1	0,199
0-Back RT Treffer in ms	944,07 (272,02)	930,92 (241,13)	-0,133*	25	0,895
0-Back RT in ms	932,57 (263,76)	931,95 (232,05)	-0,006*	25	0,995
1-Back %-Treffer	0,70 (0,24)	0,68 (0,29)	-0,171#	1	0,864
1-Back RT Treffer in ms	1032,81 (335,11)	997,79 (355,35)	-0,261*	25	0,796
1-Back RT in ms	1011,80 (295,28)	977,18 (291,40)	-0,305*	25	0,763
2-Back %-Treffer	0,47 (0,25)	0,54 (0,25)	0,747*	25	0,462
2-Back RT Treffer in ms	936,19 (389,62)	955,09 (315,40)	0,139*	25	0,890
2-Back RT in ms	963,07 (325,76)	992,82 (332,28)	0,233*	25	0,818

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, RT = Reaktionszeit, ms = Millisekunde

Wie den gemittelten Werten zu entnehmen ist, erwies sich die Sham-Gruppe zu t3 erneut, entgegen der zugrundeliegenden Forschungsannahme, in den deskriptiven Statistiken als leistungsstärker im 0- und 1-Back als die Verum-Gruppe, mit höheren Trefferquoten und besseren Reaktionszeiten. Im 2-Back erzielten die Probanden der Verum-Gruppe bessere Reaktionszeiten bei insgesamt geringerer prozentualer Trefferhäufigkeit im Vergleich zur Sham-Gruppe. Dennoch war erneut keiner der Gruppenunterschiede statistisch signifikant.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass zwischen beiden Gruppen (Verum versus Sham) zu keinem Testzeitpunkt die ermittelten Leistungsparameter des n-Back statistisch bedeutsam voneinander verschieden waren. Vielmehr waren innerhalb beider Stichproben (Verum und Sham) statistisch signifikante Verbesserungen in den jeweiligen kognitiven Parametern des n-Backs über die Zeit nachweisbar.

Somit konnte auch in allen weiteren Parametern des n-Backs, entgegen der zweiten Forschungshypothese, keine statistisch signifikante Reduktion kognitiver Defizite zugunsten der aktiven tRNS-Bedingung, im Vergleich und im Unterschied zur Sham-tRNS-Bedingung, festgestellt werden.

Zur vollständigen Beantwortung der Frage, ob durch die tRNS eine klinisch relevante Verbes-

serung kognitiver Symptome erzielt werden konnte, sollen im Folgenden, analog zur Darstellung der n-Back-Ergebnisse, die erzielten Werte im VLMT über die Zeit (separat für beide Teilstichproben) sowie im Gruppenvergleich zu den verschiedenen Testzeitpunkten dargestellt werden.

In Tabelle 12 werden die ermittelten Leistungswerte im VLMT (Lern-, Konsolidierungs- und Wiedererkennensleistung) für die aktive tRNS-, in Tabelle 13 für die Sham-tRNS-Gruppe über die Zeit dargestellt.

Tabelle 12: Leistungen im VLMT, Verum-Gruppe, t0, t2 und t3

	Verum-Gruppe t0 (n = 12)	Verum-Gruppe t2 (n = 12)	Verum-Gruppe t3 (n = 12)			
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	χ^2	df	p
VLMT						
Lernen	47,00 (10,77)	51,42 (12,95)	55,25 (11,01)	11,872	2	0,003
Konsolidierung	1,75 (2,01)	2,25 (1,77)	2,17 (1,64)	0,800	2	0,670
Wiedererkennen	12,25 (2,99)	11,58 (5,18)	11,58 (5,40)	0,437	2	0,804

Anmerkungen: χ^2 = Friedman-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Wie Tabelle 12 zu entnehmen ist, kam es in der Verum-Gruppe zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Lernleistung über die drei Testzeitpunkte ($\chi^2(2) = 11,872, p = 0,003$). Demnach waren die Gruppenteilnehmer bei Testdurchläufen nach der tRNS-Anwendung dazu in der Lage, kurzfristig mehr Begriffe abzuspeichern und zu reproduzieren. A posteriori ließ sich diese Signifikanz auf bedeutsame Leistungsunterschiede zwischen den Testzeitpunkten t0 und t3 zurückführen (t0 zu t3: $p = 0,002$). Alle weiteren signifikanten Unterschiede zwischen je zwei Testzeitpunkten hielten post-hoc einer Bonferroni-Korrektur nicht stand (t0 zu t2: $p = 0,662$, t2 zu t3: $p = 0,096$, s. *Anhang, Übersicht 7*). Im Bereich der Wissenskonsolidierung sowie dem längerfristigen Abspeichern und Wiedererkennen von Begriffen, ließen die Leistungen der Probanden der Verum-Gruppe mit der Zeit, wenn auch statistisch nicht signifikant, eher nach.

Tabelle 13: Leistungen im VLMT, Sham-Gruppe, t0, t2 und t3

	Sham-Gruppe t0 (n = 15)	Sham-Gruppe t2 (n = 15)	Sham-Gruppe t3 (n = 15)	χ^2	df	p
	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
VLMT						
Lernen	50,00 (10,82)	50,27 (11,99)	53,40 (12,54)	5,729	2	0,057
Konsolidierung	1,87 (2,59)	2,53 (2,13)	1,67 (1,40)	2,377	2	0,305
Wiedererkennen	12,40 (2,29)	11,33 (4,37)	11,60 (3,29)	0,717	2	0,699

Anmerkungen: χ^2 = Friedman-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Wie auch in der Verum-Gruppe, wiesen die absoluten Mittelwerte der Sham-Gruppe auf eine stete Verbesserung der Lernleistung zu den drei Testzeitpunkten hin, die allerdings statistisch nicht signifikant war ($\chi^2(2) = 5,729, p = 0,057$). Auch hinsichtlich der Konsolidierungs- sowie der Wiedererkennensleistung gab es keinen signifikanten Effekt.

Die vollständige Übersicht 7 mit allen a posteriori-Berechnungen für die Gesamt- und die beiden Teilstichproben befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

Es folgte ein Vergleich der Leistungen beider Gruppen im VLMT zu den verschiedenen Testzeitpunkten auf Signifikanz, der in den folgenden Tabellen 14-16 für alle drei Testzeitpunkte separat dargestellt wird.

Tabelle 14: Leistungen im VLMT, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0

	Verum-Gruppe (n = 15)	Sham-Gruppe (n = 15)	t/Z	df	p
	M (SD)	M (SD)			
VLMT					
Lernen	46,00 (10,74)	50,00 (10,82)	1,016*	28	0,318
Konsolidierung	1,73 (1,87)	1,87 (2,59)	-0,232#	1	0,816
Wiedererkennen	12,20 (2,83)	12,40 (2,29)	-0,211#	1	0,833

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Aus Tabelle 14 geht hervor, dass es, im erneuten Sinne einer guten Randomisierung, zu Baseline keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Sham-Gruppe in den relevanten Leistungsparametern des VLMT gab.

Zur Beantwortung der zweiten Forschungshypothese von Relevanz sind, wie nachfolgend angeführt, die Testzeitpunkte t2 und t3, jeweils nach der aktiven- oder Sham-tRNS-Anwendung.

Tabelle 15: Leistungen im VLMT, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t2

	Verum-Gruppe (n = 13)	Sham-Gruppe (n = 15)			
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>t/Z</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
VLMT					
Lernen	49,85 (13,63)	50,27 (11,99)	0,087*	26	0,931
Konsolidierung	2,38 (1,76)	2,53 (2,13)	-0,047#	1	0,963
Wiedererkennen	11,54 (4,96)	11,33 (4,37)	-0,400#	1	0,689

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Tabelle 16: Leistungen im VLMT, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t3

	Verum-Gruppe (n = 13)	Sham-Gruppe (n = 15)			
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>Z</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
VLMT					
Lernen	55,25 (11,01)	53,40 (12,54)	-0,147	1	0,883
Konsolidierung	2,17 (1,64)	1,67 (1,40)	-0,975	1	0,330
Wiedererkennen	11,58 (5,40)	11,60 (3,29)	-0,697	1	0,486

Anmerkungen: Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Wie in beiden Tabellen ersichtlich wird, gab es weder zu t2 noch zu t3 statistisch signifikante Unterschiede in den kognitiven Leistungen im VLMT der Probanden der Verum- und der Sham-Bedingung.

Zusammenfassend musste demnach auch die zweite Forschungshypothese abgelehnt werden.

Gemäß der dritten Forschungshypothese sollte nun geprüft werden, ob es im zusätzlich eingesetzten kognitiven Maß d2 zu einer Leistungsverbesserung zugunsten der aktiven tRNS-, im Vergleich zur Sham-tRNS, gekommen war.

Es folgt daher zunächst eine Darstellung der erzielten Leistungen in den d2-Leistungsparametern (Tempo, Genauigkeit, Konzentration) der Verum-Probanden zu den verschiedenen Testzeitpunkten mit entsprechender Signifikanzprüfung in Tabelle 17. Im Anschluss erfolgt die Darstellung der entsprechenden Werte der Sham-Gruppe in Tabelle 18.

Tabelle 17: Leistungen im *d2*, Verum-Gruppe, *t0* und *t2*

	Verum-Gruppe <i>t0</i> (<i>n</i> = 13)	Verum-Gruppe <i>t2</i> (<i>n</i> = 13)			
	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
d2					
Tempo	322,92 (103,51)	355,85 (76,31)	-2,160	12	0,052
Genauigkeit	287,92 (81,59)	326,15 (77,81)	-3,748	12	0,003
Konzentration	102,46 (37,70)	121,62 (38,99)	-5,228	12	<0,001

t = *t*-Test für abhängige Stichproben, *df* = degrees of freedom/Freiheitsgrade, *p* = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Aus Tabelle 17 geht hervor, dass sich die Teilnehmer der Verum-tRNS-Gruppe über die Zeit statistisch signifikant in den Parametern Genauigkeit ($t = -3,748$, $p = 0,003$, $n = 13$) und Konzentriertheit ($t = -5,228$, $p < 0,001$, $n = 13$) in ihrer *d2*-Testbearbeitung verbesserten. Demnach erzielten sie nach der tRNS-Anwendung statistisch bessere Differenzen aus einerseits bearbeiteten Gesamtzeichen und unterlaufenen Gesamtfehlern (= Genauigkeit) sowie aus andererseits bearbeiteten korrekten *d*'s abzüglich der unterlaufenen Verwechslungsfehler (= Konzentration).

Tabelle 18: Leistungen im *d2*, Sham-Gruppe, *t0* und *t2*

	Sham-Gruppe <i>t0</i> (<i>n</i> = 15)	Sham-Gruppe <i>t2</i> (<i>n</i> = 15)			
	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
d2					
Tempo	327,20 (79,57)	351,60 (76,46)	-3,122	14	0,007
Genauigkeit	297,20 (69,13)	333,47 (70,85)	-3,818	14	0,002
Konzentration	108,47 (27,81)	130,00 (29,91)	-3,889	14	0,002

t = *t*-Test für abhängige Stichproben, *df* = degrees of freedom/Freiheitsgrade, *p* = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Entgegen der Forschungshypothese 3, verbesserten sich allerdings auch die Teilnehmer der Sham-tRNS-Gruppe über die Zeit statistisch signifikant in ihren *d2*-Leistungen. So erzielten sie zu *t2* ein statistisch bedeutsames höheres Tempo (= Summe aller bearbeiteten Zeichen; $t = -3,122$, $p = 0,007$, $n = 15$), eine verbesserte Genauigkeit ($t = -3,818$, $p = 0,002$, $n = 15$) und eine zugenommene Konzentriertheit ($t = -3,889$, $p = 0,002$, $n = 15$) in ihrer *d2*-Testbearbeitung. Die Effekte in beiden Gruppen sind somit durch Lerneffekte erklärbar.

Nun sollte geprüft werden, ob, trotz Leistungsverbesserungen in beiden Teilstichproben, gemäß der Forschungshypothese 3 signifikant bessere Leistungen von den Teilnehmern der aktiven-

tRNS im Vergleich zur Sham-tRNS-Gruppe hervorgebracht wurden.

Es folgt somit zunächst ein Gruppenvergleich zu Baseline (Tabelle 19), dann einer für t2 als primärem Testzeitpunkt (Tabelle 20).

Tabelle 19: Leistungen im d2, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0

	Verum-Gruppe (n = 15)	Sham-Gruppe (n = 15)			
	M (SD)	M (SD)	t	df	p
d2					
Tempo	337,13 (102,92)	327,20 (79,57)	-0,296	28	0,770
Genauigkeit	301,53 (83,84)	297,20 (69,13)	-0,154	28	0,878
Konzentration	107,47 (37,64)	108,47 (27,81)	0,083	28	0,935

Anmerkungen: t = t-Test für unabhängige Stichproben, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Zu Baseline unterschieden sich die Probanden der Verum- und der Sham-Gruppe statistisch nicht signifikant in den relevanten Leistungsparametern des d2 voneinander, was erneut für eine gute Randomisierung spricht.

Tabelle 20: Leistungen im d2, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t2

	Verum-Gruppe (n = 13)	Sham-Gruppe (n = 15)			
	M (SD)	M (SD)	t	df	p
d2					
Tempo	355,85 (76,31)	351,60 (76,46)	-0,147	26	0,885
Genauigkeit	326,15 (77,81)	333,47 (70,85)	0,260	26	0,797
Konzentration	121,62 (38,99)	130,00 (29,91)	0,643	26	0,526

Anmerkungen: t = t-Test für unabhängige Stichproben, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Aus Tabelle 20 geht hervor, dass die Probanden der Verum-Gruppe zu t2 einen marginal höheren Tempo-Wert als die Probanden der Vergleichsgruppe aufwiesen und sich demnach etwas aktiver in der Durchführung des Tests zeigten, indem sie mehr Zeichen bearbeiteten. Dieser Gruppenunterschied hielt allerdings der statistischen Signifikanzprüfung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nicht stand ($t = -0,147$, $p = 0,885$, $N = 28$). Ebenso wenig erwiesen sich die weiteren zwei marginalen Unterschiede zwischen der Sham- und der Verum-Gruppe, in diesem Fall zugunsten der Sham-tRNS in den Parametern Genauigkeit und Konzentration, als statistisch bedeutsam.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es in beiden Teilstichproben über die Zeit zu einer Verbesserung in den Leistungsparametern des *d2* im Sinne eines Lerneffekts gekommen ist. Zu Baseline sind beide Gruppen in ihren Leistungen vergleichbar. Zu t2 unterscheiden sie sich ebenso wenig voneinander, womit der unterstellte Gruppenunterschied zugunsten der aktiven-tRNS-Gruppe ausblieb.

Demnach musste auch die dritte Forschungshypothese abgelehnt werden.

5.5 Psychopathologie

Im Weiteren sollte geprüft werden, ob durch die tRNS eine klinisch relevante Reduktion der Positiv-, Negativ- und Allgemeinsymptome erzielt werden konnte. Die Erfassung erfolgte mithilfe des PANSS, dessen Ergebnisdarstellung analog zur Darstellung vorheriger Ergebnisse erfolgt.

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse für die Verum-Gruppe im Vergleich über die Zeit dargestellt.

Tabelle 21: Ergebnisse im PANSS: Verum-Gruppe, t0, t1, t2 und t3

	Verum-Gruppe t0 (n = 12) M (SD)	Verum-Gruppe t1 (n = 12) M (SD)	Verum-Gruppe t2 (n = 12) M (SD)	Verum-Gruppe t3 (n = 12) M (SD)	χ^2	df	p
PANSS							
Summenwert	60,83 (14,70)	57,08 (14,62)	53,00 (14,84)	53,58 (13,89)	7,169	3	0,067
Positivsymptomatik	15,17 (5,08)	13,50 (3,85)	12,25 (3,65)	13,08 (3,68)	14,194	3	0,003
Negativsymptomatik	17,08 (6,07)	16,08 (5,96)	15,17 (6,00)	14,50 (5,40)	4,676	3	0,197
Allg. Psychopathol.	28,58 (6,53)	27,50 (6,25)	25,58 (7,17)	26,00 (6,25)	4,629	3	0,201

Anmerkungen: χ^2 = Friedman-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, gab es in allen Subskalen des PANSS einen leichten Trend zur Verringerung der Summenwerte über die Zeit. Als statistisch signifikant erwies sich nur die Abnahme der Positivsymptomatik ($\chi^2(3) = 14,194$, $p = 0,003$), die sich a posteriori über eine statistisch bedeutsame Symptomverbesserung von Zeitpunkt t0 zu t2 ($p = 0,003$) erklären ließ. Alle anderen Vergleiche zwischen den einzelnen Testzeitpunkten konnten einer Bonferroni-Korrektur nicht standhalten (s. Anhang, Übersicht 11).

Analog werden in Tabelle 22 die Ergebnisse der Sham-Gruppe gezeigt.

Tabelle 22: Ergebnisse im PANSS: Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3

	Sham-Gruppe t0 (n = 15)	Sham-Gruppe t1 (n = 15)	Sham-Gruppe t2 (n = 15)	Sham-Gruppe t3 (n = 15)	χ^2	df	p
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
PANSS							
Summenwert	60,33 (14,79)	54,73 (13,29)	49,47 (13,83)	48,07 (17,01)	17,062	3	0,001
Positivsymptomatik	14,13 (6,17)	12,33 (4,62)	11,67 (5,22)	11,40 (5,63)	7,179	3	0,066
Negativsymptomatik	17,53 (4,45)	16,33 (4,75)	14,33 (5,42)	13,73 (5,48)	14,830	3	0,002
Allg. Psychopathol.	28,67 (6,51)	26,07 (5,79)	23,47 (5,24)	22,93 (7,11)	11,937	3	0,008

Anmerkungen: χ^2 = Friedman-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Auch in der Sham-Gruppe gab es psychopathologische Veränderungen über die Zeit, im Sinne einer Verringerung des Summenwertes ($\chi^2(3) = 17,062, p = 0,001$), die sich wiederum aus einer signifikanten Reduktion der Negativsymptomatik ($\chi^2(3) = 14,830, p = 0,002$) und einer signifikanten Reduktion der Allgemeinen Psychopathologie ($\chi^2(3) = 11,937, p = 0,008$) zusammensetzte. A posteriori ließ sich die bedeutsame Verringerung des Summenwertes mit statistisch signifikanten (Bonferroni-korrigierten) Veränderungen von t0 zu t2 ($p = 0,002$) sowie von t0 zu t3 ($p = 0,005$) erklären. Ebenso unterschieden sich statistisch signifikant von t0 zu t3 die Negativsymptomatik ($p = 0,018$) und die allgemeine Psychopathologie ($p = 0,022$). Alle anderen Vergleiche zwischen verschiedenen Testzeitpunkten hielten einer Bonferroni-Korrektur nicht stand (s. Anhang, Übersicht 11).

Zusammenfassend ließ sich, sowohl in der Verum- als auch in der Sham-Gruppe, eine statistisch signifikante Verbesserung im PANSS über die Zeit erkennen.

Um zu prüfen, ob es gemäß der vierten Forschungshypothese einen positiven Effekt zugunsten der Verum-Gruppe gab, wurden beide Substichproben zu allen vier Testzeitpunkten hinsichtlich ihrer PANSS-Werte miteinander verglichen (s. Tabellen 23-26).

Tabelle 23: Ergebnisse im PANSS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t_0

	Verum-Gruppe (n = 15)	Sham-Gruppe (n = 15)			
	M (SD)	M (SD)	t/Z	df	p
PANSS					
Summenwert	60,33 (13,62)	60,33 (14,79)	-0,062#	1	0,950
Positivsymptomatik	15,13 (4,69)	14,13 (6,17)	-0,500*	28	0,621
Negativsymptomatik	16,20 (5,94)	17,53 (4,45)	0,695*	28	0,493
Allg. Psychopathologie	29,00 (5,90)	28,67 (6,51)	-0,147*	28	0,884

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Tabelle 24: Ergebnisse im PANSS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t_1

	Verum-Gruppe (n = 14)	Sham-Gruppe (n = 15)			
	M (SD)	M (SD)	t/Z	df	p
PANSS					
Summenwert	56,07 (13,89)	54,73 (13,29)	-0,265*	27	0,793
Positivsymptomatik	13,21 (3,66)	12,33 (4,62)	-0,574#	1	0,566
Negativsymptomatik	15,43 (5,73)	16,33 (4,75)	0,464*	27	0,646
Allg. Psychopathologie	27,43 (5,96)	26,07 (5,79)	-0,636#	1	0,525

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Tabelle 25: Ergebnisse im PANSS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t_2

	Verum-Gruppe (n = 13)	Sham-Gruppe (n = 15)			
	M (SD)	M (SD)	t/Z	df	p
PANSS					
Summenwert	51,92 (14,73)	49,47 (13,83)	-0,455*	26	0,653
Positivsymptomatik	11,85 (3,78)	11,67 (5,22)	-0,633#	1	0,527
Negativsymptomatik	14,77 (5,92)	14,33 (5,42)	-0,203*	26	0,840
Allg. Psychopathologie	25,31 (6,93)	23,47 (5,24)	-0,799*	26	0,431

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Tabelle 26: Ergebnisse im PANSS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t3

	Verum-Gruppe (n = 15)	Sham-Gruppe (n = 15)	t/Z	df	p
	M (SD)	M (SD)			
PANSS					
Summenwert	53,58 (13,89)	48,07 (17,01)	-0,907*	25	0,373
Positivsymptomatik	13,08 (3,68)	11,40 (5,63)	-1,229#	1	0,219
Negativsymptomatik	14,50 (5,40)	13,73 (5,48)	-0,221#	1	0,825
Allg. Psychopathologie	26,00 (6,25)	22,93 (7,11)	-1,470#	1	0,142

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Zunächst ließ sich zu Baseline (s. Tabelle 23) erneut von einer Vergleichbarkeit beider Gruppen hinsichtlich ihrer psychopathologischen Belastung sprechen, indem es keinerlei signifikante Gruppenunterschiede gab. Diese Vergleichbarkeit setzte sich allerdings über alle Testzeitpunkte fort, so dass es zu keinem Zeitpunkt eine Überlegenheit der Verum-Gruppe gegenüber der Sham-Gruppe, im Sinne einer geringeren psychopathologischen Last, gab (s. Tabellen 24-26). Somit besserten sich beide Gruppen über die Zeit in der Psychopathologie im Sinne eines unspezifischen Placebo-Effektes ohne einen Mehrwert der aktiven tRNS.

Demnach musste auch die vierte Forschungshypothese abgelehnt werden.

Im Weiteren sollte geprüft werden, ob die tRNS dennoch eine signifikante Reduktion der Negativsymptomatik bewirken konnte, die sich in geringeren SANS-Werten der aktiven- im Vergleich zur Sham-Stimulation zeigen sollte.

Erneut erfolgte zunächst eine separate Signifikanzprüfung der erzielten Werte in den Subskalen des SANS für beide Gruppen, ehe sich Gruppenvergleiche zu allen Testzeitpunkten anschlossen.

Tabelle 27: Ergebnisse im SANS: Verum-Gruppe, t0, t1, t2 und t3

	Verum-Gruppe t0 (n = 12)	Verum-Gruppe t1 (n = 12)	Verum-Gruppe t2 (n = 12)	Verum-Gruppe t3 (n = 12)	F/ χ^2	df/F-df	p
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
SANS							
Summenwert	40,33 (20,25)	35,58 (20,22)	30,75 (19,15)	26,42 (16,95)	4,789*	2,1; 22,6	0,018
Affekt. Verflachung	10,42 (8,24)	10,50 (7,74)	9,08(6,71)	7,08 (5,38)	2,247*	3; 33	0,101
Alogie	6,08 (5,23)	6,08 (4,56)	4,83 (4,53)	4,33 (3,58)	4,516#	3	0,211
Apathie	7,33 (4,72)	6,67 (4,50)	5,92 (3,90)	5,33 (5,18)	9,029#	3	0,029
Anhedonie	13,08 (4,70)	10,08 (5,45)	9,33 (5,48)	8,50 (6,64)	6,553#	3	0,088
Aufmerksamkeit	3,42 (3,20)	2,25 (2,49)	1,58 (1,83)	1,17 (1,59)	10,885#	3	0,012

Anmerkungen: *F = einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, # χ^2 = Friedman-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, F-df = Fehlerfreiheitsgrade bei einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Aus Tabelle 27 geht hervor, dass unter der aktiven tRNS eine signifikante Reduktion der Negativsymptomatik bewirkt werden konnte. Diese zeigte sich in bedeutsamen Reduktionen des SANS-Summenwertes ($F(2,1; 22,6) = 4,789, p = 0,018$), der a posteriori im Gruppenvergleich von Zeitpunkt t0 zu t3 ($p = 0,023$) spezifiziert werden konnte. Ebenso kam es zu einer bedeutsamen Verringerung des Apathie-Wertes ($\chi^2(3) = 9,029, p = 0,029$), erneut von t0 zu t3 ($p = 0,043$), sowie des Aufmerksamkeits-Wertes ($\chi^2(3) = 10,885, p = 0,012$). Dieser hielt allerdings keiner post-hoc Testung mit Bonferroni-Korrektur stand (s. *Anhang, Übersicht 13*).

Auch in der Sham-Gruppe waren signifikante Reduktionen der Negativsymptomatik erkennbar (s. Tabelle 28).

Tabelle 28: Ergebnisse im SANS: Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3

	Sham-Gruppe t0 (n = 15)	Sham-Gruppe t1 (n = 15)	Sham-Gruppe t2 (n = 15)	Sham-Gruppe t3 (n = 15)			
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	F/ χ^2	df/F-df	p
SANS							
Summenwert	43,33 (18,11)	38,20 (19,97)	31,53 (20,61)	29,73 (21,57)	5,779*	3; 42	0,002
Affekt. Verflachung	12,80 (8,88)	11,53 (9,12)	9,73 (9,11)	8,27 (7,54)	3,069*	3; 42	0,038
Alogie	7,80 (4,89)	6,67 (3,60)	5,40 (4,87)	5,53 (4,61)	4,412#	3	0,220
Apathie	8,20 (4,66)	6,80 (4,28)	5,20 (3,76)	5,40 (4,17)	11,082#	3	0,011
Anhedonie	11,93 (5,19)	10,07 (6,23)	10,13 (5,89)	8,93 (6,33)	7,195#	3	0,066
Aufmerksamkeit	2,60 (2,13)	3,07 (3,06)	1,07 (2,60)	2,20 (3,05)	6,795#	3	0,079

Anmerkungen: *F = einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, # χ^2 = Friedman-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, F-df = Fehlerfreiheitsgrade bei einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

So wird in Tabelle 28 ersichtlich, dass es in der Sham-tRNS-Gruppe über die Zeit zu signifikanten Reduktionen des SANS-Summenwertes ($F(3; 42) = 5,779, p = 0,002$), des Wertes für Affektive Verflachung ($F(3; 42) = 3,069, p = 0,038$) sowie für Apathie ($\chi^2(3) = 11,082, p = 0,011$) gekommen ist. In a posteriori Vergleichen zwischen den verschiedenen Testzeitpunkten hielt allerdings lediglich die statistisch signifikante Verringerung des Summenwertes von Testzeitpunkt t0 zu t2 ($p = 0,008$) und von t0 zu t3 ($p = 0,022$) einer Bonferroni-Korrektur stand (s. *Anhang, Übersicht 13*).

Nun sollte geprüft werden, ob es, trotz statistisch signifikanter gruppenübergreifender Verminderung der Negativsymptomatik, einen signifikanten Effekt zugunsten der Verum-Gruppe gab (Forschungshypothese 5).

Es folgen demnach Gruppenvergleiche in den entsprechenden SANS-Parametern für alle Testzeitpunkte (Tabellen 29-32).

Tabelle 29: Ergebnisse im SANS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0

	Verum-Gruppe (n = 15)	Sham-Gruppe (n = 15)			
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>t/Z</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
SANS					
Summenwert	41,20 (19,88)	43,33 (18,11)	0,307*	28	0,761
Affekt. Verflachung	10,40 (8,53)	12,80 (8,88)	0,755*	28	0,457
Alogie	6,87 (5,01)	7,80 (4,89)	0,516*	28	0,610
Apathie	7,93 (4,86)	8,20 (4,66)	0,153*	28	0,879
Anhedonie	12,47 (4,69)	11,93 (5,19)	-0,295*	28	0,770
Aufmerksamkeit	3,53 (3,23)	2,60 (2,13)	-0,659#	1	0,510

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Tabelle 30: Ergebnisse im SANS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t1

	Verum-Gruppe (n = 14)	Sham-Gruppe (n = 15)			
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>t/Z</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
SANS					
Summenwert	33,79 (19,25)	38,20 (19,97)	0,605*	27	0,550
Affekt. Verflachung	9,57 (7,66)	11,53 (9,12)	0,625*	27	0,537
Alogie	6,00 (4,32)	6,67 (3,60)	0,453*	27	0,654
Apathie	6,50 (4,38)	6,80 (4,28)	-0,198#	1	0,843
Anhedonie	9,57 (5,21)	10,07 (6,23)	0,231*	27	0,819
Aufmerksamkeit	2,14 (2,38)	3,07 (3,06)	-0,812#	1	0,417

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Tabelle 31: Ergebnisse im SANS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t2

	Verum-Gruppe (n = 13)	Sham-Gruppe (n = 15)			
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>t/Z</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
SANS					
Summenwert	29,23 (19,14)	31,53 (20,61)	0,305*	26	0,763
Affekt. Verflachung	8,38 (6,90)	9,73 (9,11)	0,436*	26	0,667
Alogie	4,69 (4,37)	5,40 (4,87)	-0,325#	1	0,745
Apathie	5,54 (3,97)	5,20 (3,76)	-0,231*	26	0,819
Anhedonie	9,00 (5,39)	10,13 (5,89)	-0,324#	1	0,746
Aufmerksamkeit	1,62 (1,76)	1,07 (2,60)	-1,526#	1	0,127

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Tabelle 32: Ergebnisse im SANS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t3

	Verum-Gruppe (n = 12)	Sham-Gruppe (n = 15)	t/Z	df	p
	M (SD)	M (SD)			
SANS					
Summenwert	26,42 (16,95)	29,73 (21,57)	0,435*	25	0,667
Affekt. Verflachung	7,08 (5,38)	8,27 (7,54)	0,458*	25	0,651
Alogie	4,33 (3,58)	5,53 (4,61)	0,740*	25	0,466
Apathie	5,33 (5,18)	5,40 (4,17)	-0,172#	1	0,864
Anhedonie	8,50 (6,64)	8,93 (6,33)	-0,098#	1	0,922
Aufmerksamkeit	1,17 (1,59)	2,20 (3,05)	-0,646#	1	0,518

Anmerkungen: *t = t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Wenngleich die Absolut-Werte der Verum-Gruppe zumeist geringer ausfielen als die der Sham-Gruppe, erwies diese sich zu keinem Testzeitpunkt gegenüber der Sham-Gruppe überlegen, im Sinne einer signifikanten Linderung der Negativsymptomatik.

Folglich musste auch die fünfte Forschungshypothese abgelehnt werden und die Verbesserung in beiden Gruppen als unspezifischer Placebo-Effekt gewertet werden.

5.6 Depressivität und Lebensqualität

Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob die tRNS zu einer signifikanten Linderung der Depressivität und einer Verbesserung der Lebensqualität führt (Forschungshypothese 6).

Wie Tabelle 33 zu entnehmen ist, kam es in der aktiven-tRNS zu einer signifikanten Verringerung des CDSS-Wertes ($\chi^2(3) = 9,029, p = 0,029$), was für eine Linderung depressiver Symptome über die Zeit spricht. A posteriori- zur Spezifizierung dieses Effektes- hielt allerdings die Testung der verschiedenen Zeitpunkte gegeneinander in keinem Fall einer Bonferroni-Korrektur stand (s. Anhang, Übersicht 15).

Tabelle 33: Ergebnisse im CDSS: Verum-Gruppe, t0, t1, t2 und t3

	Verum-Gruppe t0 (n = 12)	Verum-Gruppe t1 (n = 12)	Verum-Gruppe t2 (n = 12)	Verum-Gruppe t3 (n = 12)	χ^2	df	p
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
CDSS	4,42 (3,45)	3,75 (4,12)	2,33 (2,87)	1,33 (1,78)	9,029	3	0,029

Anmerkungen: χ^2 = Friedman-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Dieser Effekt blieb in der Sham-Gruppe aus, wie in Tabelle 34 ersichtlich ist.

Tabelle 34: Ergebnisse im CDSS: Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3

	Sham-Gruppe t0 (n = 15)	Sham-Gruppe t1 (n = 15)	Sham-Gruppe t2 (n = 15)	Sham-Gruppe t3 (n = 15)	χ^2	df	p
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
CDSS	2,67 (2,55)	3,27 (4,37)	2,60 (4,17)	2,13 (3,09)	1,575	3	0,665

Anmerkungen: χ^2 = Friedman-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Zwischen beiden Gruppen gab es hingegen zu keinem Testzeitpunkt relevante Unterschiede in den CDSS-Summenwerten, wie aus der nachfolgenden Tabelle 35 hervorgeht. Beachtet werden muss, dass in keiner der beiden Gruppen und zu keinem Zeitpunkt der Cut-off-Wert (> 6 Punkte) für eine depressive Symptomatik gemäß Skalenkomposition (82% Spezifität und 85% Sensitivität für eine depressive Episode (Addington, Addington, Maticka-Tyndale, & Joyce, 1992; Addington et al., 1990)) erfüllt gewesen ist.

Tabelle 35: Ergebnisse im CDSS, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3

	Verum-Gruppe (n = 15)	Sham-Gruppe (n = 15)	Z	df	p
	M (SD)	M (SD)			
CDSS t0	3,93 (3,31)	2,67 (2,55)	-0,968	1	0,333
	Verum-Gruppe (n = 14)	Sham-Gruppe (n = 15)			
CDSS t1	3,93 (3,81)	3,27 (4,37)	-0,849	1	0,396
	Verum-Gruppe (n = 13)	Sham-Gruppe (n = 15)			
CDSS t2	2,15 (2,82)	2,60 (4,17)	-0,071	1	0,943
	Verum-Gruppe (n = 12)	Sham-Gruppe (n = 15)			
CDSS t3	1,33 (1,78)	2,13 (3,09)	-0,234	1	0,815

Anmerkungen: Z = Mann-Whitney-U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Beim SWN zeigte sich ein gegenteiliges Bild. In der Verum-Gruppe zeigte sich keine statistisch signifikante Verbesserung im Sinne einer Zunahme des SWN-Summenwertes (s. Tabelle 36).

Tabelle 36: Ergebnisse im SWN: Verum-Gruppe, t0, t1, t2 und t3

	Verum-Gruppe t0 (n = 12)	Verum-Gruppe t1 (n = 12)	Verum-Gruppe t2 (n = 12)	Verum-Gruppe t3 (n = 12)			
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	F	df/F-df	p
SWN	78,83 (16,28)	87,50 (17,51)	88,25 (21,70)	86,58 (18,00)	1,803	3; 33	0,166

Anmerkungen: F = einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, F-df = Fehlerfreiheitsgrade bei einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Hingegen erwies sich die Zunahme der Lebensqualität in der Sham-Gruppe als statistisch signifikant ($F(2,1; 29,5) = 6,579, p = 0,004$) (s. Tabelle 37).

Tabelle 37: Ergebnisse im SWN: Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3

	Sham-Gruppe t0 (n = 15)	Sham-Gruppe t1 (n = 15)	Sham-Gruppe t2 (n = 15)	Sham-Gruppe t3 (n = 15)			
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	F	df/F-df	p
SWN	81,13 (16,54)	90,13 (16,57)	92,80 (17,81)	93,07 (17,75)	6,579	2,1; 29,5	0,004

Anmerkungen: F = einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, F-df = Fehlerfreiheitsgrade bei einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

A posteriori ließ sich dies auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Testzeitpunkten t0 und t2 ($p = 0,038$) sowie t0 und t3 ($p = 0,036$) zurückführen. Alle anderen Vergleiche hielten einer Bonferroni-Korrektur nicht stand (s. Anhang, Übersicht 17).

Zwischen beiden Gruppen gab es zu keinem Testzeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der subjektiv empfundenen Lebensqualität (s. Tabelle 38).

Tabelle 38: Ergebnisse im SWN, Vergleich von Verum- und Sham-Gruppe, t0, t1, t2 und t3

	Verum-Gruppe (n = 15)	Sham-Gruppe (n = 15)			
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
SWN t0	81,00 (17,30)	81,13 (16,54)	0,022	28	0,983
	Verum-Gruppe (n =14)	Sham-Gruppe (n =15)			
SWN t1	87,21 (16,39)	90,13 (16,57)	0,477	27	0,638
	Verum-Gruppe (n = 13)	Sham-Gruppe (n = 15)			
SWN t2	89,92 (21,64)	92,80 (17,81)	0,386	26	0,703
	Verum-Gruppe (n = 12)	Sham-Gruppe (n = 15)			
SWN t3	86,58 (18,00)	93,07 (17,75)	0,937	25	0,358

Anmerkungen: *t* = *t*-Test für unabhängige Stichproben, *df* = degrees of freedom/Freiheitsgrade, *p* = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Demnach musste auch die sechste Forschungshypothese abgelehnt werden.

5.7 Nebenwirkungen der Stimulation

Gemäß der siebten Forschungshypothese sollte es keine klinisch relevanten Unterschiede im Nebenwirkungsprofil der aktiven- zur Sham-tRNS geben.

Die dafür ermittelten Werte beider Gruppen sowie die entsprechenden Testverfahren zur Prüfung der Gruppenunterschiede sind der Tabelle 39 für den Testzeitpunkt t1 sowie der Tabelle 40 für den Testzeitpunkt t2 zu entnehmen.

Tabelle 39: Verträglichkeit der tRNS-Stimulation: Verum- und Sham-Gruppe, t1

	Verum-tRNS (n = 14)	Sham-tRNS (n = 15)			
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>Z/χ^2</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
CRQ					
Verträglichkeit während Stimulation	17,00 (9,77)	11,47 (3,62)	-1,778*	1	0,075
Verträglichkeit nach Stimulation	14,64 (11,30)	10,33 (3,42)	-0,263*	1	0,792
Allgemein erlebtes Unwohlsein	1,93 (1,86)	1,33 (0,62)	-0,389*	1	0,698
Lichtblitz (ja/nein)	4/10	1/14	2,435#	1	0,119

Anmerkungen: **Z* = Mann-Whitney-U-Test, # χ^2 = Chi-Quadrat Test bei kategorialen Maßen, *df* = degrees of freedom/Freiheitsgrade, *p* = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Nach maximal fünf tRNS-Stimulationen (Tabelle 39) ließen sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen in den erlebten Verträglichkeitsmaßen während und nach der tRNS-Stimulation, dem allgemein erlebten Unwohlsein sowie dem Wahrnehmen eines Lichtblitzes ausmachen, wenngleich aus der Verum-Gruppe insgesamt höhere Werte hervorgingen als aus der Sham-Gruppe.

Tabelle 40: *Verträglichkeit der tRNS-Stimulation: Verum- und Sham-Gruppe, t2*

	Verum-tRNS (n = 13)	Sham-tRNS (n = 15)			
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>Z/χ²</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
CRQ					
Verträglichkeit während Stimulation	20,00 (12,90)	12,20 (4,96)	-2,429*	1	0,015
Verträglichkeit nach Stimulation	14,46 (9,72)	11,53 (5,07)	-0,591*	1	0,555
Allgemein erlebtes Unwohlsein	2,85 (2,64)	1,53 (1,13)	-1,319*	1	0,187
Lichtblitz (ja/nein)	3/10	1/14	1,532 [#]	1	0,216

Anmerkungen: *Z = Mann-Whitney-U-Test, [#]χ² = Chi-Quadrat Test bei kategorialen Maßen, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Aus Tabelle 40 geht hervor, dass es nach maximal zehn tRNS-Stimulationen einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab. Probanden der Verum-Gruppe gaben eine höhere Belastung durch negative Begleiterscheinungen während der Stimulation an als Probanden der Sham-Gruppe ($Z(1) = -2,429, p = 0,015$). In allen anderen ermittelten Verträglichkeitsmaßen der tRNS gab es keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede, wenngleich aus der Verum-Gruppe, als Hinweis einer als geringer erlebten Verträglichkeit, insgesamt höhere Werte hervorgingen.

Insgesamt konnte die Forschungshypothese 7 für den Zeitpunkt t1 beibehalten, musste allerdings für den Zeitpunkt t2 abgelehnt werden.

5.8 Verblindungskontrolle

Um eine Kontrolle der stattgefundenen Verblindung zu ermöglichen, wurden alle Studienteilnehmer sowie jeweils die klinische Psychologin und der Prüfarzt nach einer jeder letzten Stimulation eines Probanden um eine subjektive Einschätzung der jeweiligen Stimulationsbedingung gebeten. Wenngleich in dieser Studie festgelegt war, dass die anfänglich insgesamt 30 Teilnehmer zu je 15 Probanden auf die Verum- bzw. Sham-Bedingung aufgeteilt waren, zeigte sich in den subjektiven Einschätzungen besagter drei Gruppen ein davon abweichendes, in Tabelle 41 dargestelltes, rein deskriptives Bild.

Tabelle 41: *Subjektive Einschätzung der Gruppenzugehörigkeit*

Einschätzung als zugehörig zur...	Proband		Klinische Psychologin		Arzt	
	Σ	%	Σ	%	Σ	%
... Verum-Bedingung	24	80,0	17	56,7	10	33,3
... Sham-Bedingung	4	13,3	12	40,0	19	63,3

Wie Tabelle 41 zu entnehmen ist, nahmen, infolge zweier Drop-Outs im Studienverlauf in der Verum-Gruppe, insgesamt 28 Studienteilnehmer eine Selbsteinschätzung vor, bei der insgesamt 24 Probanden davon ausgingen, der Verum-Gruppe zuzugehören und eine Stimulation zu erhalten, und nur 4 Teilnehmer davon ausgingen, der Sham-Gruppe zugehörig zu sein. Dies dürfte einen Placebo-Effekt begünstigt haben, der mit zum Ausbleiben statistisch signifikanter Studienergebnisse beigetragen hat (s. *Punkt 6, Diskussion*). Im Gegensatz dazu spiegelt sich in der Einschätzung der klinischen Psychologin für die Teilnehmer, abweichend von der Selbsteinschätzung der Probanden, ein ausgewogeneres Bild wider. Sie beurteilte 17 Personen als zugehörig zur Verum- und 12 Personen als zugehörig zur Sham-Gruppe. Die klinische Psychologin nahm hierbei eine Einschätzung für insgesamt 29 Studienteilnehmer vor und beurteilte damit auch den Teilnehmer der Verum-Gruppe, der in der zweiten Stimulationswoche nach insgesamt 7 Stimulationen die Studie verließ (Drop-out 2). Ein wiederum anderes Bild ist der Einschätzung des Arztes, ebenfalls für die insgesamt 29 beschriebenen Teilnehmer, zu entnehmen, der lediglich 10 Teilnehmer als zugehörig zur Verum-Stimulation und dafür 19 Personen als zugehörig zur Sham-Stimulation einschätzte.

Zusammenfassend lässt sich aus dieser rein deskriptiv betrachteten Diversität der Antwortmuster ein Erfolg der Verblindung ableiten.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde das Ziel verfolgt, die spezifische Wirksamkeit der tRNS auf die kognitiven Symptome bei Menschen mit einer Schizophrenie im Vergleich zu einer Sham-Stimulation zu untersuchen. Hierbei wurde zunächst a priori geprüft, in wie fern bei studieninteressierten Betroffenen kognitive Beeinträchtigungen vorlagen, ehe eine randomisierte Zuweisung zur Verum- oder Sham-Gruppe stattfand.

Als primäres Zielkriterium dieser Arbeit galt eine signifikante Verbesserung der Leistungen der Verum-Teilnehmer im n-Back-Test, insbesondere im 2-Back, im Vergleich zur Sham-Bedingung.

Als sekundäre Zielkriterien wurden zudem, als Vervollständigung der neuropsychologischen Testung zum Nachweis kognitiver Verbesserungen zugunsten der Verum-Bedingung, Leistungsverbesserungen in allen weiteren ermittelten n-Back-Größen und im VLMT sowie ein Leistungszuwachs im d2 geprüft. Überdies fanden halbstrukturierte klinische Interviews (PANSS, SANS, CDSS) zur Exploration psychopathologischer Veränderungen sowie ein Selbstbeurteilungsmaß (SWN) zur Erfassung des aktuellen subjektiven Wohlbefindens Anwendung. Diese stellten ebenso sekundäre Zielkriterien dar, wie das abschließend mithilfe eines Selbstbeurteilungsmaßes (CRQ) erfasste Nebenwirkungsprofil der Stimulation.

Im Folgenden werden die ermittelten Ergebnisse zu Neuropsychologie, Psychopathologie und weiteren Outcome-Kriterien unter inhaltlichen und methodischen Aspekten sowie unter Einbezug der Literatur diskutiert. Abschließend werden die Limitationen und Stärken der Arbeit aufgezeigt.

6.1 Neuropsychologie

Gemäß der aufgestellten Primärhypothese, wurde eine neuropsychologische Verbesserung infolge der tRNS-Anwendung zugunsten der Teilnehmer der Verum-Gruppe, im Vergleich zu den Teilnehmern der Sham-Gruppe, geprüft. Aus den Ergebnissen ging hervor, dass sich diese Hypothese nicht halten ließ.

So zeigten Teilnehmer beider Untersuchungsbedingungen signifikante Verbesserungen in den zentralen 2-Back- sowie auch in weiteren n-Back-Parametern. Die in diesem Instrument erkennbaren marginalen Ergebnisunterschiede zwischen beiden Gruppen waren zu keinem Testzeitpunkt signifikant voneinander verschieden, so dass stets von einer Vergleichbarkeit beider

Gruppen auszugehen war. Ein ähnliches Bild zeigte sich im VLMT. Zwar zeigten erste Innersubjekt-Auswertungen zunächst eine Überlegenheit der Verum-tRNS-Bedingung, indem die Teilnehmer in der Verum-Gruppe, im Gegensatz zur Sham-Gruppe, eine statistisch signifikante Zunahme ihrer Lernleistung von Baseline zu Follow-up zeigten. Weitere Zwischensubjektvergleiche verdeutlichten allerdings dann, dass sich kein einziger Gruppenunterschied, getrennt analysiert für die einzelnen Testzeitpunkte t0, t2 und t3, als statistisch signifikant erwies. Bereits hier ist zu diskutieren, ob der Stichprobenumfang dieser Pilotstudie nicht zu klein war, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu detektieren.

Auch im d2 Test zeigten sich keine interventionsspezifischen Verbesserungen der kognitiven Performanz. Über die in beiden Gruppen nachweisbaren statistisch signifikanten Verbesserungen von Baseline zu t2, zeigte sich ein gleicher Trend, der, über einen Mangel an Varianz, zu einem Ausbleiben von statistisch signifikantem Gruppenunterschied führte.

Diese Ergebnisse zu Lasten der primären sowie sekundärer Forschungshypothese(n) können zum einen über Übungs- bzw. Lerneffekte in beiden Gruppen in den kognitiven Parametern erklärt werden, die wiederkehrend Störgrößen in Studien zur Besserung der Kognition darstellen (Dollfus, Lecardeur, Morello, & Etard, 2016; Kinon, Potts, & Watson, 2011; Rutherford et al., 2014) und den Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen Verum- und Sham-Gruppe erschweren. Übungseffekte werden begünstigt durch die wiederholte Vorgabe und Anwendung sich zu sehr ähnelnder Aufgaben im Rahmen einer kognitiven Testung. Auch Hasan et al. (2016) konnten in ihrer Multicenter-Studie (N = 156 Menschen mit einer Schizophrenie) zur Wirksamkeit einer über 3 Wochen angewandten 10-Hz-rTMS (DLPFC) aufgrund von Lerneffekten keine Gruppenunterschiede zwischen einer aktiven und Sham-rTMS-Bedingung in zu Follow-up ermittelten kognitiven Maßen aufzeigen (Hasan, Guse, et al., 2016). Die wiederholte Exposition und Vertrautheit mit eingesetzten Tests sowie der Effekt prozeduralen Lernens begünstigen Übungseffekte (Goldberg et al., 2007). Die zweimaligen Durchführungen von VLMT-A (Baseline und t3, lediglich zu t2 Anwendung einer Paralleltest-Variante) und d2 (Baseline und t2) in dieser Studie hatten nur wenig Diskriminierungskraft in den Leistungen der Teilnehmer der Verum- und Sham-Bedingung. Zudem war nicht auszuschließen, dass den Teilnehmer die eingesetzten kognitiven Tests bereits aus ihrem regulären klinischen Behandlungskontext, beispielsweise in Folge einer durchgeführten neuropsychologischen Testung, bekannt waren (Goldberg et al., 2007; Hasan, Strube, Palm, & Wobrock, 2016b). Ein Risiko, das auch beim n-Back-Test nicht auszuschließen war, das häufig in klinischen Studien im Universitätsklinikum Anwendung findet. Auch könnte die in dieser Arbeit verwendete schwierigste Form

des n-Back, das 2-Back, nicht anspruchsvoll genug gewesen sein, um Lerneffekte zu eliminieren, wenngleich auf eine randomisierte Item-Vorgabe geachtet wurde.

Einer Placebo-kontrollierten rTMS-Pilotstudie von Barr et al. (2013) ist ferner zu entnehmen, dass sich entsprechenden Lerneffekten im n-Back insbesondere mit einem Schwierigkeitsgrad wie dem 3-Back entgegenwirken lässt (Barr et al., 2013). So konnten Barr et al. (2013) bei N = 27 Menschen mit einer Schizophrenie zeigen, dass eine bilaterale 20-Hz-rTMS (rechter und linker DLPFC) zu einer höheren Genauigkeit in der 3-Back-Durchführung in der Verum- im Vergleich zur Sham-Bedingung führte und die Probanden der Verum-Gruppe nach der Stimulation eine vergleichbare n-Back-Performanz wie Gesunde aufwiesen (Barr et al., 2013).

In dieser Studie haben hingegen Übungseffekte mit dazu beigetragen, dass es in beiden Gruppen Leistungsverbesserungen in den eingesetzten kognitiven Tests gab, die den Nachweis einer Unterschiedlichkeit beider Gruppen, zugunsten der Verum-rTMS-Bedingung, erschwerten.

Diese Effekte sind allgemein schwer von Placebo-Effekten zu differenzieren, die, dem Review von Keefe et al. (2017) folgend, häufig zu ausbleibenden Positivergebnissen in pharmakologischen Studien führen (R. S. E. Keefe et al., 2017) und auch für diese Arbeit diskutiert werden müssen. So kann alleine die Erwartung einer Behandlung auf Seiten des Probanden und des Untersuchers Veränderungen im Outcome-Kriterium begünstigen (Kinon et al., 2011). Die in dieser Studie angewandte Verblindung von u.a. Untersucher und Arzt, dürfte deren Erwartungshaltung und damit den von ihnen ausgehenden Störeinfluss minimiert haben. Dennoch verdeutlichen insbesondere die subjektiven Gruppen-Einschätzungen der Probanden nach der letzten Stimulation im Rahmen einer Verblindungskontrolle, dass 80% der Teilnehmer mutmaßten, eine Stimulation erhalten zu haben. Dies begünstigte, infolge einer enormen Erwartungshaltung an einen positiven Effekt der vermuteten Stimulation, einen Placebo-Effekt und erschwerte zugleich den Nachweis von signifikanten Gruppenunterschieden. Auch begünstigt alleine die Konditionierung eines Patienten auf das Kliniksetting und –personal (bspw. Arzt, Psychologin) als seinen Zustand verbessernde Faktoren, das Wirken eines Placebo-Effektes, wie aus einer Metaanalyse von Dollfus et al. (2016) zur Wirksamkeit von rTMS bei akustischen Halluzinationen, basierend auf 21 Studien mit N = 303 Menschen mit einer Schizophrenie, hervorgeht (Dollfus et al., 2016). Auch bei Teilnehmern dieser Studie ist diese Form der Konditionierung nicht auszuschließen. Die Tatsache, dass sowohl der die Stimulation anwendende Arzt, als auch die die Testung durchführende klinische Psychologin, als Klinikmitarbeiter generell Hilfe, Unterstützung und Zustandsverbesserungen personifizieren könnten, könnte besagten Konditio-

nierungseffekt bzw. Placebo-Effekt begünstigt haben. Dollfus et al. (2016) weisen ebenso darauf hin, dass die Wahl eines parallelen Studiendesigns zumeist größere Placebo-Effekte hervorbringt als die Anwendung eines Crossover-Designs, wenngleich Ersteres besser zum Wirksamkeitsnachweis eines Behandlungsverfahrens geeignet ist (Dollfus et al., 2016). Auch ich habe mich in meiner Arbeit für ein paralleles Design entschieden, da Crossover-Designs für Effektivitätsprüfungen nicht als optimal gelten (Dollfus et al., 2016). Dass die in dieser Studie angewandte tRNS-Stimulation ein nebenwirkungsarmes Verfahren war, wie unter Punkt 4 näher erläutert wird, wirkte ebenso begünstigend für den Placebo-Effekt. So fällt es Probanden schwerer, zwischen Verum und Placebo zu differenzieren, wenn dieses kaum spürbare, negative Wirkungen evoziert (Kinon et al., 2011). Dies dürfte ebenso den hohen prozentualen Anteil an Studienteilnehmern erklären, die in der Verblindungskontrolle angaben, eine Stimulation erhalten zu haben. Überdies bewirkte alleine die den studieninteressierten Patienten gegebene Information, dass es sich bei der tRNS um ein nebenwirkungsarmes Verfahren handelt, anreizend und laut Kinon et al. (2011) förderlich für einen Placebo-Effekt (Kinon et al., 2011). Auch erhielten alle Teilnehmer während der Studiendurchführung ein hohes Maß an Zuwendung, die laut Wykes & Reeder (2005) positive Auswirkungen auf den Remissionsverlauf hat (P. Wykes, Reeder, D., 2005). Einerseits erkundigte sich die klinische Psychologin engmaschig nach dem jeweiligen Befinden der Teilnehmer und verbrachte zur Durchführung von neuropsychologischen Tests und psychopathologischen Fragebögen wiederholt Zeit mit ihnen. Andererseits gab es tägliche Kontakte der Patienten mit den jeweiligen Studienärzten, die die Stimulation durchführten und ebenso ihr Befinden erfragten. Zuwendung sowie soziale und emotionale Unterstützung sind laut einer rTMS-Multicenter-Studie von Wobrock et al. (2015) weitere Faktoren, die einen Placebo-Effekt begünstigen (Wobrock et al., 2015b).

Somit wirkte auch ein ausgeprägter Placebo-Effekt, neben dem bereits beschriebenen Übungseffekt, hinderlich für den Wirksamkeitsnachweis einer tRNS auf kognitive Maße, indem sowohl in der Verum- als auch in der Sham-Gruppe der berichtete Leistungszuwachs auftrat und damit eine signifikante Unterschiedlichkeit beider Gruppen verhinderte.

Folgt man der verfügbaren Literatur zu alternativen Behandlungsansätzen zur Förderung von Kognition bei Menschen mit einer Schizophrenie, wird vor allem über die moderate Wirksamkeit kognitiver Trainings auf kognitive Leistungsfähigkeit berichtet (McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo, & Mueser, 2007; T. Wykes et al., 2011). So verdeutlichen Wykes et al. (2011) in ihrer Metaanalyse zu kognitiven Remediationsansätzen, basierend auf 40 Studien mit N = 2.104 Menschen mit einer Schizophrenie, dass diese besonders bei klinisch stabilen Patienten in kom-

binierter Anwendung mit psychiatrischen Rehabilitationsangeboten wirksam sind. Ebenso werden Ansätze favorisiert, in denen Strategielernen im Gegensatz zu reinem Drill-and-Practice-Lernen vermittelt wird, da diese einen Lerntransfer begünstigen (T. Wykes et al., 2011). Dennoch muss an dieser Stelle kritisch angemerkt werden, dass die Ausgestaltung klassischer Placebo-Gruppen in solchen Studien nicht mit jener in dieser Studie vergleichbar ist. So finden sich in Wirksamkeitsstudien kognitiver Trainings zumeist aktive Placebo-Gruppen, in denen, in Abgrenzung zur Verum-Bedingung, ein alternatives kognitives Training oder eine Wartegruppe ohne Intervention stattfindet (T. Wykes et al., 2011). Neben dem kognitionsförderlichen Effekt kognitiver Trainings, bleibt ein positiver Einfluss auf die Psychopathologie häufig aus (T. Wykes et al., 2011).

6.2 Psychopathologie

Gemäß der aufgestellten Sekundärhypothesen, wurde eine psychopathologische Verbesserung infolge der tRNS-Anwendung zugunsten der Teilnehmer der Verum-Gruppe, im Vergleich zu den Teilnehmern der Sham-Gruppe, im PANSS (Positiv-, Negativ- und Allgemeinsymptome), SANS (Negativsymptome) und CDSS (depressive Symptome) geprüft. Aus den Ergebnissen ging hervor, dass sich diese Hypothesen nicht halten ließen.

So zeigten zum einen Teilnehmer beider Gruppen statistisch signifikante Verringerungen in verschiedenen Subskalen-Summenwerten im PANSS und SANS, die für eine Linderung von Positiv- und Negativsymptomen standen. Zum anderen ließ sich zu keinem Testzeitpunkt eine Überlegenheit der Verum-Gruppe gegenüber der Sham-Gruppe, im Sinne einer insgesamt bedeutsam geringeren psychopathologischen Last, nachweisen. Vielmehr gab es eine gruppenübergreifende Linderung von Psychopathologie. Im CDSS zeigte sich zunächst ein etwas anderes Bild. Wenngleich in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt der Cut-off-Wert für eine depressive Symptomatik erfüllt war, ließ sich dennoch eine statistisch signifikante Verringerung der CDSS-Summenwerte in der aktiven-tRNS über die Zeit, nicht aber in der Sham-tRNS, nachweisen. Der Vergleich beider Gruppen miteinander erwies sich allerdings zu keinem Testzeitpunkt als statistisch signifikant, so dass auch hier stets von einer Vergleichbarkeit beider Gruppen auszugehen war und es keinen spezifischen Effekt der tRNS auf die depressive Symptomatik gab.

Zur Erklärung dieser Befunde, muss an dieser Stelle erneut ein Placebo-Effekt diskutiert werden. Über die allen Teilnehmern zuteil gewordene Aufmerksamkeit und Zuwendung, wurde die reine Symptomremission der Betroffenen begünstigt. Ein Effekt, auf den Wykes & Reeder (2005) in ihrem Buch zu Theorie und Praxis von kognitiven Remediationsansätzen hinweisen

(P. Wykes, Reeder, D., 2005). Der Wunsch der klinischen Psychologin, darüber bei den Teilnehmern die Motivation zur Studiendurchführung und -beendigung zu erhöhen, könnte bei ihnen wiederum Wohlergehen und darüber Linderung von psychopathologischen Symptomen evoziert haben. Überdies dürfte das Aufzeigen eines neuen, vielversprechenden Behandlungsansatzes Hoffnung bei den Teilnehmern geschürt haben. Hoffnung wiederum gilt als zentraler Schlüssel zum Entwickeln positiver Therapieerwartungen als einem der wichtigsten Wirkfaktoren von (psycho-)therapeutischen Interventionen (Pfammatter, Junghan, & Tschacher, 2012). Ein Effekt, der gruppenübergreifend gewirkt und den Mangel an Unterschiedlichkeit zwischen den beiden Untersuchungsbedingungen bewirkt hat.

Folgt man der verfügbaren Literatur zu Hirnstimulationsverfahren, so gibt es vielerlei divergierende Ergebnisse zur Wirksamkeit der aktiven rTMS im Vergleich zur Sham-rTMS zur Linderung von Symptomen der Schizophrenie und demnach verschieden ausgeprägte Hinweise auf Placebo-Effekte. So verdeutlichen drei Metaanalysen mit vergleichsweise kleinen, heterogenen Single-Center-Studien, die Wirksamkeit der rTMS und eine Überlegenheit der aktiven rTMS über der Sham-rTMS (Dlabac-de Lange, Knegtering, & Aleman, 2010; Freitas, Fregni, & Pascual-Leone, 2009; Shi et al., 2014). Hingegen können Wobrock et al. (2015) in ihrer Multicenter-Studie zwar eine Linderung der Negativsymptomatik in Zusammenhang mit einer rTMS-Stimulation nachweisen, allerdings gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Teilnehmern der Verum- und der Sham-Bedingung (Wobrock et al., 2015b). Eben solcher Placebo-Effekt wird auch in der Sekundäranalyse der zitierten Multicenter-Studie von Hasan et al. (2016) deutlich (Hasan, Guse, et al., 2016) sowie die spezifischen Einflussgrößen auf den Placebo-Effekt in einer Metaanalyse von Dollfus et al. (2016) zur rTMS bei akustischen Halluzinationen spezifiziert (Dollfus et al., 2016). In eben jener Metaanalyse spielt mitunter auch das Krankheitsverständnis eines Patienten für die Größe des Placebo-Effektes eine entscheidende Rolle. Für akustische Halluzinationen weisen Dollfus et al. (2016) nach, dass die Vorstellung, dass den Halluzinationen Dysfunktionen des Gehirns zugrundeliegenden, den Glauben an und die Hoffnung auf die Wirksamkeit der rTMS, sowohl in der aktiven als auch in der Sham-rTMS-Gruppe, fördert. Demgegenüber reduziert sich der Placebo-Effekt, sollten die Studienteilnehmer den Ursprung ihrer akustischen Halluzinationen eher in einer externen Kraft (Bsp.: Gott, Teufel, andere Leute, Gespenster) vermuten (Dollfus et al., 2016). Auch in dieser Arbeit ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Teilnehmer beider Gruppen ein hirnphysiologisches Krankheitsverständnis aufwies. Dies wurde mitbegünstigt durch eine ausführliche Studienaufklärung seitens der klinischen Psychologin und den Angaben zu den Hypothesen in

der Informationsschrift für die Patienten. Wenngleich darüber zwar eine Offenheit für die Studienteilnahme und reguläre Studienbeendigung bei einem eher misstrauischen Patientenkollektiv begünstigt werden konnte (s. geringe Drop-Out-Raten unter Punkt 6), förderte es überdies auch in beiden Gruppen die Erwartungen und den Glauben an die Wirksamkeit der jeweils angewandten Stimulation und damit den Placebo-Effekt. Dazu dürften auch Faktoren wie der tiefe Wunsch nach Linderung der Symptomatik sowie die Erwartungen der Patienten und der Untersucher an dieses neue Behandlungsverfahren beigetragen haben, die als weitere Einflussgrößen in der Metaanalyse von Dollfus et al. (2016) aufgezeigt werden (Dollfus et al., 2016).

Auch aus Medikamentenstudien gehen Placebo-Effekte vor. So ist einer Metaanalyse von Leucht et al. (2009) zur Wirksamkeit atypischer Antipsychotika bei Menschen mit einer Schizophrenie zwar einerseits zu entnehmen, dass einzelne Substanzen in bestimmten Symptombereichen (bspw. Positiv-, Negativ- und Depressionssymptome) eine Überlegenheit gegenüber der Placebo-Bedingung aufweisen und Teilnehmer der Verum-Bedingung ein geringeres Rückfallrisiko sowie geringe Abbruchraten der Medikamenteneinnahme aufweisen. Andererseits zeigt sich, dass sich diese Effekte nicht über alle atypischen Antipsychotika generalisieren lassen, nur moderate gepoolte Effektgrößen ermittelbar sind und auch in der Placebo-Gruppe Besserungen auftreten, was auf Placebo-Effekte hindeutet. Zudem kann gezeigt werden, dass die Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Bedingung mit der Zeit verschwinden (Leucht, Arbter, Engel, Kissling, & Davis, 2009). Die neuesten Meta-Analysen zum Vergleich der Wirksamkeit von Antipsychotika versus Placebo bestätigen diese früheren Befunde. Leucht et al. (2017) konnten, basierend auf 167 doppelblinden Studien mit 28.102 Teilnehmern, zeigen, dass die standardisierte Mittelwertsdifferenz zwischen Verum und Placebo 0,38 war. Die minimale Response (definiert als > 20% Verbesserung auf PANSS/BPRS) lag bei 51% bei aktiver Therapie und 30% bei Placebo, während die gute Response (definiert als > 50% Verbesserung auf PANSS/BPRS) bei 23% in der aktiven und 14% in der Placebo-Gruppe lag (Leucht et al., 2017). Interessanterweise nahm die Wirksamkeit von Placebo seit den 1970er Jahren kontinuierlich zu, während die Wirksamkeit von Antipsychotika über alle Jahre prinzipiell gleich hoch blieb. Das bedeutet, dass die geringeren Unterschiede in neuen Studien zwischen Verum und Placebo nicht auf eine geringere Wirksamkeit des Verums, sondern auf eine Zunahme der Placebowirkung zurückzuführen sind (Leucht et al., 2017). Gründe hierfür könnten bessere Studiendesigns mit mehr Probanden, eine bessere klinische Versorgung und weniger beeinträchtigte Patienten im Vergleich zu früheren Studien sein. Unstrittig ist jedoch, dass Antipsychotika auf die klinischen Endpunkte der Verbesserung von Positiv- Negativ- und depressiven Symptomen einer Placebo-Bedingung überlegen sind, wie in der neuesten Meta-Analyse

von Huhn et al. (2019) von 420 Studien mit 53.463 Teilnehmern gezeigt worden ist (Huhn et al., 2019). Dennoch ist festzustellen, dass Placebo-Effekte eine zunehmend größere Rolle in Studien mit Menschen mit einer Schizophrenie, die psychopathologische Endpunkte adressieren, spielen. In meiner Studie waren die Patienten leitliniengerecht vorbehandelt und standen in der Regel am Ende einer multiprofessionellen stationären Behandlung. Somit kann angenommen werden, dass die Schwere der Psychopathologie bereits reduziert war, so dass die mögliche Verbesserung über die Dauer der Studiendurchführung geringer ausgefallen ist, was wiederum Placebo-Effekte begünstigen würde. Dies zeigt sich an den PANSS Summenwerten im Spektrum von < 60 , den SANS Summenwerten im Spektrum von < 40 und in den CDSS Summenwerten im Spektrum von < 5 Punkten.

6.3 Subjektives Wohlergehen

Ferner konnte in dieser Arbeit auch kein Nachweis für statistisch signifikante Verbesserungen in der subjektiv empfundenen Lebensqualität der Teilnehmer, mit höheren Werten in der Verum-tRNS-Gruppe im Vergleich zur Sham-tRNS-Gruppe, gefunden werden. Dies muss ebenso auf die bereits beschriebenen, verschiedenen Wirkweisen eines Placebo-Effektes zurückgeführt werden.

6.4 Nebenwirkungen der Stimulation

In dieser Arbeit waren nach der ersten und zweiten Stimulationswoche höhere Werte in der CRQ-Skala zulasten der Verträglichkeit während und nach der tRNS-Stimulation bzw. zugunsten eines allgemeinen Unwohlseins sowie des Wahrnehmens eines Lichtblitzes in der Verum- im Vergleich zur Sham-Gruppe nachweisbar. Dennoch scheinen diese Nebenwirkungen die Verblindung nicht gestört zu haben. Dennoch erwies sich lediglich der Parameter einer höheren Belastung durch negative Begleiterscheinungen während der zweiten Stimulationswoche bei Teilnehmern der Verum-Gruppe als statistisch signifikant verschieden von denen der Sham-Gruppe. Alle weiteren sich abzeichnenden leichten Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht signifikant, was für eine allgemein gute Verträglichkeit der tRNS-Stimulation spricht und der geprüften Hypothese entsprach. Einerseits deckt sich dies mit den Ergebnissen einer Einzelfallstudie zur Anwendung der tRNS bei einem Menschen mit Schizophrenie (Palm et al., 2013), andererseits mit jenen einer tRNS-Einzelfallstudie bei einem Menschen mit Depression (Chan et al., 2012). So berichten Chan et al. (2012) für ihre untersuchte, tDCS-vorerfahrene Patientin ein insgesamt leichteres Kribbeln an den Elektrodenpositionen nach der tRNS als bei der zuvor angewandten tDCS und demnach von einer besseren Verträglichkeit der tRNS-Stimulation im Vergleich zur tDCS (Chan et al., 2012). Auch in Studien mit gesunden Probanden

zeigt sich übereinstimmend eine gute Verträglichkeit, im Sinne von keinerlei Nebenwirkungen während und nach der tRNS-Anwendung (Brevet-Aeby et al., 2019; Chaieb et al., 2009; Chaieb, Paulus, & Antal, 2011). So kann auch nach dieser Studie weiter davon ausgegangen werden, dass es sich bei der tRNS um ein nebenwirkungsarmes Hirnstimulationsverfahren handelt.

6.5 Limitationen der Studie

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine dreifach-verblindete, randomisierte und placebokontrollierte Effektivitätsstudie im Längsschnitt, für deren beschriebene, ausgebliebene Effekte verschiedene Limitationen der Studie diskutiert werden müssen.

6.5.1 Studienpopulation

Zunächst bestand die anvisierte und untersuchte Studienpopulation aus insgesamt 30 Teilnehmern, 15 Teilnehmern pro Substichprobe. Bei dieser Studiengröße besteht das Risiko, dass die statistische Power nicht ausreicht, um vorhandene Effekte der Stimulation in den Gruppen sowie Unterschiede zwischen den Gruppen aufzudecken, so dass möglicherweise falsch negative Ergebnisse erzeugt wurden. Ebenso war es in Folge der geringen Studienpopulation nicht möglich, den Einfluss verschiedener demografischer und klinischer Faktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu prüfen. Dies hätte zu einer alpha-Fehler-Kumulierung geführt, die es kaum möglich gemacht hätte, eventuell aufgefundene Effekte zu interpretieren. Weiter setzten sich die Gesamt- sowie die vergleichbaren Teilstichproben aus in ihrer Krankengeschichte heterogenen Patienten zusammen. Es handelte sich in dieser Arbeit sowohl um erst-, als auch um wiederholt erkrankte Patienten, die auf eine versus mehrere stationäre Behandlung(en) zurückblickten und seit kurzem versus seit langem mit ihrer Erkrankung lebten. Wenngleich eine solche Heterogenität zugunsten der Repräsentativität des randomisierten Kollektivs ist, da es einen Querschnitt der wahren Population von Menschen mit einer Schizophrenie abzeichnet, erschwerte es das spezifische Testen kognitiver Effekte innerhalb der Gruppen und Unterschiede zwischen den Gruppen. Da es vielerlei Hinweise auf quantitative Unterschiede in den kognitiven Einschränkungen von Ersterkrankten und chronisch Erkrankten gibt (Sobizack et al., 1999; Wölwer W., 2010), sollten zukünftige Studien zur Wirksamkeit der tRNS-Stimulation auf Kognition in ihrer Krankengeschichte homogenere Populationen untersuchen. Homogenität fördert auch insbesondere in kleineren Stichproben die statistische Aussagekraft. Abschließend ist zu sagen, dass als eines der Einschlusskriterien, eine der Studie vorausgehende, über zwei Wochen stabile antipsychotische Medikation definiert war, so wie sie auch anderen Hirnstimulationsstudien zu entnehmen ist (Hasan, Guse, et al., 2016). Es bleibt zu überlegen, ob eine längere

vorausgehende Stabilität der Medikation hilfreich gewesen wäre, um Effekte der tRNS auf die Kognition bei Verum- im Unterschied zu Sham-Teilnehmern nachzuweisen.

6.5.2 Allgemeine Studiendurchführung

Hinsichtlich der allgemeinen Studiendurchführung ist zunächst zu sagen, dass die Basisdiagnostik mit einer maximalen Dauer von circa 3 Stunden sowie die längsschnittlichen neuropsychologischen Untersuchungen mit einer Dauer von circa 1,5 Stunden jeweils sehr zeitintensiv waren. Wenngleich sich der klinischen Psychologin in den längeren Testungen die Möglichkeit bot, einen beobachtenden Eindruck der Daueraufmerksamkeit eines Patienten zu erlangen, verlangte die Testung den Patienten viel ab. Folglich wurden ihnen jederzeit bei Bedarf Pausen eingeräumt, um die Testbatterie durchlaufen und beenden zu können. Diese wiederum enthielt mit den ausgewählten neuropsychologischen Maßen (n-Back, VLMT-A/C, d2) eine ökonomische Testzusammenstellung zur Prüfung verschiedener kognitiver Parameter. Es ist nicht auszuschließen, dass der Einsatz weiterer geläufiger kognitiver Tests (Bsp.: Trail-Making Test A/B, Zahlennachsprechen) sinnvoll gewesen wäre, um das primäre Outcome-Kriterium „Kognition“ dezidierter erfassen zu können. Dennoch gilt zu berücksichtigen, dass dies zu einer noch längeren Testdurchführung und damit Belastung geführt hätte, die möglicherweise einen Abfall der kognitiven Leistungsspanne sowie ein höheres Drop-Out der Teilnehmer provoziert hätte. Dass aus organisatorischen Gründen auf die VLMT-D-Parallelversion verzichtet werden musste und zu Baseline sowie zu Follow-up die VLMT-A-Version angewendet wurde, ist kritisch zu betrachten und muss als Limitation der VLMT Befunde, v.a. in der Verum-Gruppe (signifikante Verbesserung in der Innersubjektstatistik), klar benannt werden. Um die hierdurch begünstigten Übungseffekte vermeiden zu können, sollte grundsätzlich auf die Anwendung von Paralleltest-Versionen geachtet werden (Hasan, Strube, et al., 2016b). Abschließend muss festgehalten werden, dass der gewählte Katamnese-Zeitraum von 2 Wochen vermutlich zu kurz war, um kognitive Veränderungen zugunsten der Verum- gegenüber der Sham-Gruppe nachzuweisen. So verweisen Welge et al. (2003) in ihrer Meta-Regressionsstudie darauf, dass allgemein insbesondere Studien mit einer Dauer von weniger als 6-8 Wochen besonders anfällig für Placebo-Effekte sind und damit ein solch kurzes Zeitintervall ungeeignet ist, um wahre Gruppenunterschiede abzuzeichnen (Welge & Keck, 2003). Im Review zu Hirnstimulationsverfahren von Hasan et al. (2016) heißt es, dass selbst ein Follow-up-Zeitintervall von 3 Monaten möglicherweise zu kurz ist, um Veränderungen in kognitiven Parametern fundiert nachweisen zu können (Hasan, Strube, et al., 2016a). Ferner geht aus der Metaanalyse von Désaméricq et al. (2014) zu kognitiven Langzeiteffekten von Antipsychotika hervor, dass mindestens 6 Monate erforderlich sind, um kognitive Veränderungen prüfen zu können (Desamericq

et al., 2014). Für diese Pilotstudie wurde jedoch der kurze 4-Wochen Zeitraum gewählt, da längere Zeiträume in der Population zu Drop-Out Raten von 30 – 50% führen würden, was aufgrund des Pilotcharakters der Stichprobengröße zu nicht-auswertbaren Ergebnissen geführt hätte.

6.5.3 Anwendung der tRNS

In dieser Arbeit sah das Studienprotokoll über einen Zeitraum von 2 Wochen eine Anwendung von mindestens 8 und maximal 10 tRNS-Stimulationen vor. Pro Tag wurde eine Stimulation von 20 Minuten durchgeführt. Zwischen den einzelnen Anwendungen lagen innerhalb der beiden Stimulationswochen nicht mehr als zwei stimulationsfreie Tage. Insgesamt bleibt nicht auszuschließen, dass die Stimulationsdauer und die Stimulationsperiode zu kurz sowie die Stimulationsfrequenz zu niedrig waren. Auch Barr et al. (2013) verweisen in ihrer Studie auf die Bedeutsamkeit dieser Faktoren und vermuten beispielsweise eine erhöhte Wirksamkeit ihrer untersuchten rTMS bei zweimaliger Anwendung pro Tag (Barr et al., 2013). Überdies wurde in dieser Arbeit die alleinige Anwendung der tRNS zur Besserung kognitiver Parameter untersucht. Orlov et al. (2017) zeigen hingegen in ihrer Studie, dass insbesondere die kombinierte Durchführung eines Hirnstimulationsverfahrens (in ihrem Fall tDCS) mit einem kognitiven Training positive Effekte im Bereich der Kognitionen erzielt (Orlov et al., 2017). So sollte in zukünftigen Studien ebenso die Wirksamkeit einer kombinierten Anwendung von tRNS und kognitivem Remediations-Training auf Kognition untersucht werden.

6.6 Stärken der Studie

Abschließend gilt es auch, die Stärken dieser Pilotstudie zur tRNS bei Menschen mit einer Schizophrenie zu diskutieren.

6.6.1 Studiendesign

Es ist hervorzuheben, dass es sich hier um eine 3-fach-verblindete Studie handelt. Weder der jeweilige Teilnehmer, noch die klinische Psychologin und der die Stimulation durchführende Arzt wussten, welcher Studienbedingung ein Proband zugehörig war. Allgemein gilt eine solch hohe Verblindung als Schutz vor Verzerrungstendenzen und zeichnet diese Studie mit hoher statistischer Güte aus. Zudem wurden nach der jeweils letzten Stimulation alle drei Parteien um eine unabhängige Einschätzung der Studienbedingung gebeten. Dies stellt der Metaanalyse von Dollfus et al. (2016) folgend ein wichtiges Kriterium der Verblindungskontrolle dar (Dollfus et al., 2016). Dass die Übereinstimmungen der gemachten Angaben in dieser Studie zufällig ausfielen, verdeutlicht das Funktionieren der Verblindung. Dem kam zugute, dass es sich bei der

tRNS um ein bisher nur wenig erforschtes Behandlungsverfahren handelt und folglich keiner der Studienteilnehmer Vorerfahrungen mit der Anwendung der tRNS hatte. Dass die Verum- und die Sham-Gruppe zu Baseline in allen ermittelten soziodemografischen, neuropsychologischen und psychopathologischen Maßen einander vergleichbar waren und auch im WST einander ähnliche intellektuelle Niveaus aufwiesen, spricht für das Gelingen der Randomisierung. Zudem ist dies eine längsschnittliche Studie mit insgesamt 2 Post-Testzeitpunkten; unmittelbar nach Beenden sowie 2 Wochen nach Abschluss der Stimulation. Dies bot die Möglichkeit, Verlaufsdaten zu kognitiver Leistungsfähigkeit, Produktiv- und Negativsymptomatik, Depressivität und subjektiv empfundener Lebensqualität zu erfassen und fundiertere Aussagen zu treffen, als dies beispielsweise nach querschnittlichen Analysen möglich ist. Die Tatsache, dass nicht nur psychopathologische Maße als Hinweis auf Besserung ermittelt wurden, sondern überdies das subjektive Wohlergehen der Teilnehmer erfragt wurde, verdeutlicht den Fokus dieser Studie nicht nur auf Symptomremission, sondern auch auf Recovery. Letzteres wird in der Literatur zunehmend als entscheidender Faktor für die Lebensqualität und soziale sowie berufliche Integrität von Menschen mit einer Schizophrenie beschrieben (L. Davidson, Schmutte, T., Dinzeo, T., Andres-Hyman, R., 2008; Silva & Restrepo, 2019).

6.6.2 Ausschöpfung der Studienpopulation

Um die intendierte Studienpopulation von 30 Teilnehmern zu erreichen, wurden im Laufe dieser Arbeit insgesamt 98 Patienten angesprochen und, wenn seitens der Patienten Offenheit bestand, über die tRNS-Stimulation informiert. Wenngleich davon auszugehen war, dass ein bisher unerforschtes, eher abstraktes Hirnstimulationsverfahren bei eben dieser Patientengruppe, die mitunter durch Misstrauen und Ich-Störungen gekennzeichnet ist, nicht unbedingt auf Zustimmung stößt, zeigten sich doch mehr als 50% der angesprochenen Personen als interessiert. Auch die besonders geringe Drop-Out-Rate von insgesamt 2 Teilnehmern in der Verum-Bedingung (wobei nur 1 Patient wegen subjektiv erlebter Wirkungslosigkeit und Resignation seine Teilnahme zurückzog), spricht für eine offene, ausdauernde Patientengruppe sowie für die Qualität dieser Arbeit. Das letztlich in die Studie involvierte Patientenkollektiv war in seinen soziodemografischen Merkmalen repräsentativ für die Gesamtpopulation schizophrener Patienten. Die zugrundeliegende Charakterisierung der Probanden ist als besonders ausführlich zu bewerten, was erneut eine Stärke dieser Arbeit widerspiegelt.

6.6.3 Primäres Outcome-Kriterium Kognition

Das primäre Outcome-Kriterium der durchgeführten Studie war Kognition. Damit ist sie vielen anderen Hirnstimulationsstudien überlegen, die, so in der systematischen Übersicht von Hasan

et al. (2016), Kognition eher als sekundäres Outcome nach klinischer Psychopathologie untersuchen (Hasan, Strube, et al., 2016a). Die verwendete kognitive Testbatterie ist als gut zu bewerten, da sie viele verschiedene, bewährte kognitive Maße beinhaltet. Alleine der n-Back-Test gilt als weltweit etablierter Dauerbelastungstest zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses (Owen et al., 2005). Laut einer Metaanalyse von Reser et al. (2019) gilt eine gute kognitive Ausgangsbasis als ein wichtiger Prädiktor des Wirkens eines kognitiven Trainings (Reser, Slikboer, & Rossell, 2019). Dass in dieser Studie zu Baseline eine Erfassung des allgemeinen Intellekts mit dem WST erfolgte, verdeutlicht die Gründlichkeit dieser Studie.

Besonders hervorzuheben sei an dieser Stelle, dass circa 19% der studieninteressierten und zu Baseline untersuchten Probanden wegen zu guter kognitiver Leistungen (> 1 Standardabweichung über der Norm in der klinischen Einschätzung) nicht für diese Arbeit berücksichtigt werden konnten. Demgegenüber war der Anteil kognitiv zu schlechter Patienten mit 8% eher gering. Dies steht im deutlichen Widerspruch zur geläufigen Annahme, dass alle Patienten mit einer Schizophrenie schwere kognitive Defizite aufweisen, wie sie auch in der Metaanalyse von Désaméricq et al. (2014) deutlich wird. So werden krankheitsbedingte Beeinträchtigungen in verschiedenen kognitiven Domänen berichtet, die durchschnittlich bis zu 2,5 Standardabweichungen von den Leistungen der Normalbevölkerung abweichen (Desamericq et al., 2014).

7. Zusammenfassung

Diese Arbeit ist die erste randomisierte, placebokontrollierte, dreifach verblindete längsschnittliche, klinisch-experimentelle Wirksamkeitsstudie der transkraniellen Rauschstromstimulation auf Kognition bei Menschen mit einer Schizophrenie.

In einer Studienpopulation von insgesamt 30 Teilnehmern mit einer Schizophrenie (Verum- und Sham-Gruppe zu je 15 Teilnehmern) erfolgte, nach einer ausführlichen Eingangsdiagnostik zu Baseline, an fünf Tagen pro Woche einmal täglich für 20 Minuten über einen Zeitraum von zwei Wochen eine aktive oder Sham-tRNS-Behandlung, add-on zu einer seit mindestens zwei Wochen stabilen antipsychotischen Therapie. In der Verum-Bedingung wurde ein, in seiner Stärke zwischen 1 bis 2 mA oszillierender, Gleichstrom, der durch eine 15-sekündige ramp-in-Phase eingeleitet und von einer 15-sekündigen ramp-out-Phase abgeschlossen wurde, angewandt. Die anodale Stimulationselektrode wurde über dem linken dorsolateral präfrontalen Cortex (entsprechend F3 gemäß internationalem 10-20 EEG-System) positioniert, die kathodale Referenzelektrode über der rechten Augenbraue auf Höhe des supraorbitalen, frontalen Cortex'. Mit einer Frequenz der Oszillationen zwischen 100 und 640 Hz, entsprach dies einer hochfrequenten tRNS. In der Sham-Bedingung, in der keine Stimulation stattfand, folgte auf eine 15-sekündige ramp-in-Phase eine 20-minütige Anwendungszeit im Sinne einer zuverlässigen Impedanzkontrolle, in der alle 550 ms ein Strompuls von 100 μ A über 15 ms appliziert wurde, und wurde durch eine 15-sekündige ramp-out-Phase abgeschlossen.

Die 2-wöchige Stimulationszeit wurde begleitet und abgeschlossen von einer ausführlichen Diagnostik zu Neuropsychologie als Primär- (2-Back) und Sekundärkriterium (0- und 1-Back, VLMT, d2) sowie einer Diagnostik von Psychopathologie (PANSS, SANS, CDSS), subjektivem Wohlbefinden (SWN) und Verträglichkeit der Stimulation (CRQ) als weitere Sekundärkriterien. Insgesamt waren für die gesamte Durchführung des Studienprotokolls, inklusive einer Follow-up-Erhebung 2 Wochen nach der letzten, maximal 35 Tage veranschlagt.

Entgegen der aufgestellten und untersuchten Studienhypothesen, die eine Überlegenheit zugunsten der Verum- gegenüber der Sham-Bedingung in den Outcome-Kriterien annahmen, zeigten sich in beiden Substichproben Verbesserungen über die Zeit und keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. In kognitiven Maßen ist vor allem der Einfluss von Lern- und Placebo-Effekten, in psychopathologischen Maßen mitunter ebenso die Wirkung von Placebo-Effekten anzunehmen. Überdies wurden weitere zusätzliche Faktoren (siehe in der Diskussion

unter „Studiendurchführung“, „Anwendung der tRNS“) diskutiert, die den Mangel an Effekt mitbegünstigten.

Dennoch lässt sich daraus keine allgemeine Wirkungslosigkeit der tRNS ableiten. Vielmehr wird deutlich, dass die zugrundeliegenden Mechanismen der tRNS noch besser erforscht und verstanden werden müssen, so dass sich weitere Effektivitätsstudien dieser Pilotstudie anschließen sollten. Auch Hasan et al. (2016) verweisen in ihrer systematischen Übersicht darauf, dass es bisher nur wenig Klarheit zum optimalen Stimulationsprotokoll bei der spezifischen Behandlung kognitiver Symptome gibt und dringend weitere Forschung erforderlich ist (Hasan, Strube, et al., 2016a). Ebenso machen Carbon et al. (2014) in ihrer Studie deutlich, dass sich die Behandlung kognitiver Symptome bei Menschen mit einer Schizophrenie allgemein als schwierig gestaltet und es insbesondere neuartiger biologischer Behandlungsverfahren bedarf (Carbon & Correll, 2014). Lett et al. (2014) verweisen in ihrem Review darauf, dass gerade neuroinvasive Hirnstimulationsverfahren (NIBS), aufgrund ihres ihnen zugrundeliegenden Mechanismus einer Modulierung von Hirnplastizität, ein hohes Potential zur pathophysiologischen Behandlung von kognitiven Beeinträchtigungen haben (Lett, Voineskos, Kennedy, Levine, & Daskalakis, 2014).

Weitere Studien sollten folgen, in denen beispielsweise auch die kombinierte Wirksamkeit von tRNS und kognitivem Training geprüft wird. So gibt es bereits vielerlei Studien, die auf die Wirksamkeit von u.a. kognitiver Remediation, neurokognitivem und metakognitivem Training sowie Ausdauersport als potentielle Behandlungsoptionen für kognitive Beeinträchtigungen hindeuten (Malchow et al., 2015; T. Wykes et al., 2011). Als ein gut verträgliches und weiterhin vielversprechendes Hirnstimulationsverfahren stehen weitere Untersuchungen zur tRNS aus, die zukünftig zu einer Erweiterung der Behandlungsoptionen bei kognitiven Beeinträchtigungen bei Menschen mit einer Schizophrenie führen könnten. Darüber wiederum könnte deren Lebensqualität erhöht sowie überdies ihre soziale und berufliche Integrität gefördert werden.

8. Literaturverzeichnis

- Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E., & Joyce, J. (1992). Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*, *6*(3), 201-208. doi:10.1016/0920-9964(92)90003-n
- Addington, D., Addington, J., & Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*, *3*(4), 247-251. doi:10.1016/0920-9964(90)90005-r
- Agarwal, S. M., Shivakumar, V., Bose, A., Subramaniam, A., Nawani, H., Chhabra, H., . . . Venkatasubramanian, G. (2013). Transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, *11*(3), 118-125. doi:10.9758/cpn.2013.11.3.118
- Alvarez-Jimenez, M., Gleeson, J. F., Henry, L. P., Harrigan, S. M., Harris, M. G., Killackey, E., . . . McGorry, P. D. (2012). Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7.5 years. *Psychol Med*, *42*(3), 595-606. doi:10.1017/S0033291711001504
- Andreasen, N. C. (1989). Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and Theoretical Foundations. *British Journal of Psychiatry*, *155*(suppl. 7), 49-52.
- Antal, A., & Herrmann, C. S. (2016). Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plast*, *2016*, 3616807. doi:10.1155/2016/3616807
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, *4*(11), 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory and language: an overview. *J Commun Disord*, *36*(3), 189-208. doi:10.1016/s0021-9924(03)00019-4
- Barch, D. M. (2005). The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*, *1*, 321-353. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143959
- Barch, D. M., & Ceaser, A. (2012). Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*, *16*(1), 27-34. doi:10.1016/j.tics.2011.11.015
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, *1*(8437), 1106-1107. doi:10.1016/s0140-6736(85)92413-4
- Barr, M. S., Farzan, F., Rajji, T. K., Voineskos, A. N., Blumberger, D. M., Arenovich, T., . . . Daskalakis, Z. J. (2013). Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, *73*(6), 510-517. doi:10.1016/j.biopsych.2012.08.020
- Bartsch, T., & Falkai, P. (2013). *Gedächtnisstörungen. Diagnostik und Rehabilitation*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Beynel, L., Appelbaum, L. G., Luber, B., Crowell, C. A., Hilbig, S. A., Lim, W., . . . Deng, Z. D. (2019). Effects of online repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive processing: A meta-analysis and recommendations for future studies. *Neurosci Biobehav Rev*, *107*, 47-58. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.08.018
- Bieck, S. M., Artemenko, C., Moeller, K., & Klein, E. (2018). Low to No Effect: Application of tRNS During Two-Digit Addition. *Front Neurosci*, *12*, 176. doi:10.3389/fnins.2018.00176
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke.
- Boardman, J., Grove, B., Perkins, R., & Shepherd, G. (2003). Work and employment for people with psychiatric disabilities. *Br J Psychiatry*, *182*, 467-468. doi:10.1192/bjp.182.6.467
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, *113*(1-2), 1-20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009

- Bouwman, C., de Sonnevile, C., Mulder, C. L., & Hakkaart-van Roijen, L. (2015). Employment and the associated impact on quality of life in people diagnosed with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *11*, 2125-2142. doi:10.2147/ndt.S83546
- Brevet-Aeby, C., Mondino, M., Poulet, E., & Brunelin, J. (2019). Three repeated sessions of transcranial random noise stimulation (tRNS) leads to long-term effects on reaction time in the Go/No Go task. *Neurophysiol Clin*, *49*(1), 27-32. doi:10.1016/j.neucli.2018.10.066
- Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, M. F., . . . Poulet, E. (2012). Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *169*(7), 719-724. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11071091
- Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M. A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*, *86*, 1-9. doi:10.1016/j.bandc.2014.01.008
- Carbon, M., & Correll, C. U. (2014). Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr*, *19 Suppl 1*, 38-52; quiz 35-37, 53. doi:10.1017/S1092852914000601
- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). EFFECT OF CHLORPROMAZINE OR HALOPERIDOL ON FORMATION OF 3METHOXYTYRAMINE AND NORMETANEPHRINE IN MOUSE BRAIN. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, *20*, 140-144. doi:10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x
- Chaieb, L., Kovacs, G., Cziraki, C., Greenlee, M., Paulus, W., & Antal, A. (2009). Short-duration transcranial random noise stimulation induces blood oxygenation level dependent response attenuation in the human motor cortex. *Exp Brain Res*, *198*(4), 439-444. doi:10.1007/s00221-009-1938-7
- Chaieb, L., Paulus, W., & Antal, A. (2011). Evaluating aftereffects of short-duration transcranial random noise stimulation on cortical excitability. *Neural Plast*, *2011*, 105927. doi:10.1155/2011/105927
- Chan, H. N., Alonzo, A., Martin, D. M., Player, M., Mitchell, P. B., Sachdev, P., & Loo, C. K. (2012). Treatment of major depressive disorder by transcranial random noise stimulation: case report of a novel treatment. *Biol Psychiatry*, *72*(4), e9-e10. doi:10.1016/j.biopsych.2012.02.009
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, *386*(6625), 604-608. doi:10.1038/386604a0
- Contemori, G., Trotter, Y., Cottureau, B. R., & Maniglia, M. (2019). tRNS boosts perceptual learning in peripheral vision. *Neuropsychologia*, *125*, 129-136. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2019.02.001
- Davidson, L., Schmutte, T., Dinzeo, T., Andres-Hyman, R. (2008). Remission and Recovery in Schizophrenia: Practitioner and Patient Perspectives. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(1), 5-8.
- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W. W., Keefe, R. S., . . . Kahn, R. S. (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*, *166*(6), 675-682. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08060806
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, *148*(11), 1474-1486. doi:10.1176/ajp.148.11.1474
- Desamericq, G., Schurhoff, F., Meary, A., Szoke, A., Macquin-Mavier, I., Bachoud-Levi, A. C., & Maison, P. (2014). Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, *70*(2), 127-134. doi:10.1007/s00228-013-1600-y

- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, P. u. N. e. V. D. (2019). S3-Leitlinie Schizophrenie.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(5), 532-542. doi:10.1001/archpsyc.64.5.532
- Dilling, H., & Harald, J. F. (2015). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: nach dem Pocket Guide von J.E. Cooper* (Vol. 8): Hogrefe AG.
- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M. H. . (1991). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien, Weltgesundheitsorganisation*. Bern/Göttingen: Hans-Huber Verlag.
- Dlabac-de Lange, J. J., Knegtering, R., & Aleman, A. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, *71*(4), 411-418. doi:10.4088/JCP.08r04808yel
- Dollfus, S., Lecardeur, L., Morello, R., & Etard, O. (2016). Placebo Response in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Trials of Treatment of Auditory Hallucinations in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull*, *42*(2), 301-308. doi:10.1093/schbul/sbv076
- Fagerstrom, K. O., & Schneider, N. G. (1989). Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med*, *12*(2), 159-182.
- Falkai, P. (2016). *Praxishandbuch Schizophrenie: Diagnostik - Therapie - Versorgungsstrukturen*: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, *39*(2), 175-191. doi:10.3758/bf03193146
- Finzen, A. (2020). *Schizophrenie - Die Krankheit verstehen, behandeln, bewältigen* (Vol. 3). Köln: Psychiatrie Verlag.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, *15*(2), 73-95. doi:10.1007/s11065-005-6254-9
- Freitas, C., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*, *108*(1-3), 11-24. doi:10.1016/j.schres.2008.11.027
- Gaebel, W., & Wölwer, W. (2010). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 50. Schizophrenie*. Berlin.
- Gaebel, W., Zielasek, J., & Cleveland, H. R. (2013). Psychotic disorders in ICD-11. *Asian J Psychiatr*, *6*(3), 263-265. doi:10.1016/j.ajp.2013.04.002
- George, M. S., Nahas, Z., Kozel, F. A., Goldman, J., Molloy, M., & Oliver, N. (1999). Improvement of depression following transcranial magnetic stimulation. *Curr Psychiatry Rep*, *1*(2), 114-124. doi:10.1007/s11920-999-0020-2
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, *25*(1), 60-69. doi:10.1002/hbm.20138
- Goldberg, T. E., Goldman, R. S., Burdick, K. E., Malhotra, A. K., Lencz, T., Patel, R. C., . . . Robinson, D. G. (2007). Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry*, *64*(10), 1115-1122. doi:10.1001/archpsyc.64.10.1115
- Green, M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, *67 Suppl 9*, 3-8; discussion 36-42.
- Green, M. F., & Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*, *1*(1), e1-e9. doi:10.1016/j.scog.2014.02.001

- Gupta, T., Kelley, N. J., Pelletier-Baldelli, A., & Mittal, V. A. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation, Symptomatology, and Cognition in Psychosis: A Qualitative Review. *Front Behav Neurosci*, 12, 94. doi:10.3389/fnbeh.2018.00094
- Hafner, H., Riecher-Rossler, A., Hambrecht, M., Maurer, K., Meissner, S., Schmidtke, A., . . . van der Heiden, W. (1992). IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res*, 6(3), 209-223. doi:10.1016/0920-9964(92)90004-o
- Haring, L., Mottus, R., Jaanson, P., Pilli, R., Magi, K., & Maron, E. (2013). Subjective Well-Being Under Neuroleptics Scale short form (SWN-K): reliability and validity in an Estonian speaking sample. *Ann Gen Psychiatry*, 12(1), 28. doi:10.1186/1744-859X-12-28
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., & Bowie, C. R. (2006). Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull*, 32(2), 250-258. doi:10.1093/schbul/sbj011
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., . . . Schizophrenia, W. T. F. o. T. G. f. (2015). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry*, 16(3), 142-170. doi:10.3109/15622975.2015.1009163
- Hasan, A., Guse, B., Cordes, J., Wolwer, W., Winterer, G., Gaebel, W., . . . Wobrock, T. (2016). Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial. *Schizophr Bull*, 42(3), 608-618. doi:10.1093/schbul/sbv142
- Hasan, A., Strube, W., Palm, U., & Wobrock, T. (2016a). Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes. *Schizophr Bull*, 42 Suppl 1, S95-S109. doi:10.1093/schbul/sbv158
- Hasan, A., Strube, W., Palm, U., & Wobrock, T. (2016b). Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes. *Schizophr Bull*, 42 Suppl 1, S95-S109. doi:10.1093/schbul/sbv158
- Hasan, A., Wobrock, T., Palm, U., Strube, W., Padberg, F., Falkai, P., . . . Plewnia, C. (2015). [Non-invasive brain stimulation for treatment of schizophrenic psychoses]. *Nervenarzt*, 86(12), 1481-1491. doi:10.1007/s00115-015-4323-8
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426-445.
- Helmstadter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT. Manual*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*, 35(3), 549-562. doi:10.1093/schbul/sbp006
- Hoy, K. E., Arnold, S. L., Emonson, M. R., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2014). An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 155(1-3), 96-100. doi:10.1016/j.schres.2014.03.006
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., . . . Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 394(10202), 939-951. doi:10.1016/S0140-6736(19)31135-3
- Häfner, H. (2005). *Das Rätsel Schizophrenie: Eine Krankheit wird entschlüsselt* (3 ed.): C.H.Beck.

- Jedrasik-Styla, M., Ciolkiewicz, A., Denisiuk, M., Linke, M., Parnowska, D., Gruszka, A., . . . Wichniak, A. (2012). [MATRICS consensus cognitive battery--standard for the assessment of cognitive functions in clinical trials in schizophrenia]. *Psychiatr Pol*, 46(2), 261-271.
- Kane, J. M. (2013). Tools to assess negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 74(6), e12. doi:10.4088/JCP.12045tx2c
- Karch, S., Falkai, P., & Hasan, A. (2013). Gedächtnisstörungen und andere kognitive Störungen bei der Schizophrenie. In T. Bartsch & P. Falkai (Eds.), *Gedächtnisstörungen*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Karch, S., Leicht, G., Giegling, I., Lutz, J., Kunz, J., Buselmeier, M., . . . Mulert, C. (2009). Inefficient neural activity in patients with schizophrenia and nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: evidence from a working memory task. *J Psychiatr Res*, 43(15), 1185-1194. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.04.004
- Karlsgodt, K. H., Bachman, P., Winkler, A. M., Bearden, C. E., & Glahn, D. C. (2011). Genetic influence on the working memory circuitry: behavior, structure, function and extensions to illness. *Behav Brain Res*, 225(2), 610-622. doi:10.1016/j.bbr.2011.08.016
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2), 261-276.
- Kay, S. R., Opler, L. A., & Lindenmayer, J. P. (1989). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl*(7), 59-67.
- Keefe, R. S. (2014). The longitudinal course of cognitive impairment in schizophrenia: an examination of data from premorbid through posttreatment phases of illness. *J Clin Psychiatry*, 75 Suppl 2, 8-13. doi:10.4088/JCP.13065su1.02
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., . . . Neurocognitive Working, G. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, 64(6), 633-647. doi:10.1001/archpsyc.64.6.633
- Keefe, R. S. E., Davis, V. G., Harvey, P. D., Atkins, A. S., Haig, G. M., Hagino, O., . . . Umbricht, D. (2017). Placebo Response and Practice Effects in Schizophrenia Cognition Trials. *JAMA Psychiatry*, 74(8), 807-814. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.1574
- Keeley, J. W., & Gaebel, W. (2018). Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 27(3), 219-224. doi:10.1017/S2045796017000270
- Kinon, B. J., Potts, A. J., & Watson, S. B. (2011). Placebo response in clinical trials with schizophrenia patients. *Curr Opin Psychiatry*, 24(2), 107-113. doi:10.1097/YCO.0b013e32834381b0
- Kircher, T., & Gauggel, S. (2008). *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn*: Springer.
- Klosterkotter, J. (2013). [Prevention of psychotic disorders]. *Nervenarzt*, 84(11), 1299, 1302-1299. doi:10.1007/s00115-013-3831-7
- Krabbendam, L., Myin-Germeys, I., Bak, M., & van Os, J. (2005). Explaining transitions over the hypothesized psychosis continuum. *Aust N Z J Psychiatry*, 39(3), 180-186. doi:10.1080/j.1440-1614.2005.01541.x
- Kraepelin, E. (1896). *Psychiatrie - Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* (5 ed.). Leipzig: Barth.
- Krause, B., & Cohen Kadosh, R. (2014). Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Front Syst Neurosci*, 8, 25. doi:10.3389/fnsys.2014.00025
- Lako, I. M., Bruggeman, R., Knegtering, H., Wiersma, D., Schoevers, R. A., Slooff, C. J., & Taxis, K. (2012). A systematic review of instruments to measure depressive symptoms

- in patients with schizophrenia. *J Affect Disord*, 140(1), 38-47. doi:10.1016/j.jad.2011.10.014
- Lett, T. A., Voineskos, A. N., Kennedy, J. L., Levine, B., & Daskalakis, Z. J. (2014). Treating working memory deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology. *Biol Psychiatry*, 75(5), 361-370. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.026
- Leucht, S., Arbter, D., Engel, R. R., Kissling, W., & Davis, J. M. (2009). How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry*, 14(4), 429-447. doi:10.1038/sj.mp.4002136
- Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., & Engel, R. R. (2005). What does the PANSS mean? *Schizophr Res*, 79(2-3), 231-238. doi:10.1016/j.schres.2005.04.008
- Leucht, S., Leucht, C., Huhn, M., Chaimani, A., Mavridis, D., Helfer, B., . . . Davis, J. M. (2017). Sixty years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia. Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *AmJPsychiatry*. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16121358
- Li, L. M., Uehara, K., & Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Front Cell Neurosci*, 9, 181. doi:10.3389/fncel.2015.00181
- Lincoln, T. M., Arens, E., Berger, C., & Rief, W. (2008). Can antistigma campaigns be improved? A test of the impact of biogenetic vs psychosocial causal explanations on implicit and explicit attitudes to schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34(5), 984-994. doi:10.1093/schbul/sbm131
- Lindenmayer, J. P., McGurk, S. R., Mueser, K. T., Khan, A., Wance, D., Hoffman, L., . . . Xie, H. (2008). A randomized controlled trial of cognitive remediation among inpatients with persistent mental illness. *Psychiatr Serv*, 59(3), 241-247. doi:10.1176/appi.ps.59.3.24110.1176/ps.2008.59.3.241
- Malchow, B., Keller, K., Hasan, A., Dorfler, S., Schneider-Axmann, T., Hillmer-Vogel, U., . . . Falkai, P. (2015). Effects of Endurance Training Combined With Cognitive Remediation on Everyday Functioning, Symptoms, and Cognition in Multipisode Schizophrenia Patients. *Schizophr Bull*, 41(4), 847-858. doi:10.1093/schbul/sbv020
- Marwaha, S., & Johnson, S. (2004). Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 39(5), 337-349. doi:10.1007/s00127-004-0762-4
- Marwaha, S., Johnson, S., Bebbington, P., Stafford, M., Angermeyer, M. C., Brugha, T., . . . Toumi, M. (2007). Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *Br J Psychiatry*, 191, 30-37. doi:10.1192/bjp.bp.105.020982
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 30, 67-76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164(12), 1791-1802. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07060906
- Medalia, A., & Revheim, N. (2002). *Dealing with Cognitive Dysfunction Associated with psychiatric disabilities: A handbook for families and friends of individuals with psychiatric disorders*. New York State Office of Mental Health, OMH.
- Medalia, A., Thysen, J., & Freilich, B. (2008). Do people with schizophrenia who have objective cognitive impairment identify cognitive deficits on a self report measure? *Schizophr Res*, 105(1-3), 156-164. doi:10.1016/j.schres.2008.07.007
- Mervis, J. E., Capizzi, R. J., Boroda, E., & MacDonald, A. W., 3rd. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia: A Quantitative Review of Cognitive Outcomes. *Front Hum Neurosci*, 11, 44. doi:10.3389/fnhum.2017.00044

- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, *23*(3), 315-336. doi:10.1037/a0014708
- Metzler, S. (1992). *WST Wortschatztest* (B. Test Ed.): Beltz Test.
- Mihaljevic-Peles, A., Bajs Janovic, M., Sagud, M., Zivkovic, M., Janovic, S., & Jevtovic, S. (2019). Cognitive deficit in schizophrenia: an overview. *Psychiatr Danub*, *31*(Suppl 2), 139-142.
- Mishara, A. L., & Goldberg, T. E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*, *55*(10), 1013-1022. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.027
- Moritz, S., Krieger, E., Bohn, F., & Veckenstedt, R. (2017). *MKT+: Individualisiertes Metakognitives Therapieprogramm für Menschen mit Psychose* (Vol. 2. Auflage): Springer.
- Naber, D. (1995). A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol*, *10 Suppl 3*, 133-138.
- Neisser, U. (1974). *Kognitive Psychologie*: Klett.
- Nielsen, R. E., Levander, S., Kjaersdam Telleus, G., Jensen, S. O., Ostergaard Christensen, T., & Leucht, S. (2015). Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*, *131*(3), 185-196. doi:10.1111/acps.12374
- Nitsche M.A., P. W. (2007). Transkranielle Gleichstromstimulation. In Z. U. Siebner H.R. (Ed.), *Das TMS-Buch*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., . . . Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, *1*(3), 206-223. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, *72*(1), 29-39. doi:10.1016/j.schres.2004.09.007
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Orlov, N. D., Tracy, D. K., Joyce, D., Patel, S., Rodzinka-Pasko, J., Dolan, H., . . . Shergill, S. S. (2017). Stimulating cognition in schizophrenia: A controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning. *Brain Stimul*. doi:10.1016/j.brs.2016.12.013
- Osoegawa, C., Gomes, J. S., Grigolon, R. B., Brietzke, E., Gadelha, A., Lacerda, A. L. T., . . . Trevizol, A. P. (2018). Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, *197*, 34-44. doi:10.1016/j.schres.2018.01.010
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, *25*(1), 46-59. doi:10.1002/hbm.20131
- Palm, U., Feichtner, K. B., Hasan, A., Gauglitz, G., Langguth, B., Nitsche, M. A., . . . Padberg, F. (2014). The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul*, *7*(5), 762-764. doi:10.1016/j.brs.2014.06.006
- Palm, U., Hasan, A., Keeser, D., Falkai, P., & Padberg, F. (2013). Transcranial random noise stimulation for the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*, *146*(1-3), 372-373. doi:10.1016/j.schres.2013.03.003
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol Rev*, *19*(3), 365-384. doi:10.1007/s11065-009-9109-y

- Palmer, S. E. (1999). *Vision science: Photons to phenomenology*: MIT press.
- Papazova, I., Strube, W., Becker, B., Henning, B., Schwippel, T., Fallgatter, A. J., . . . Hasan, A. (2018). Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1mA and 2mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. *Schizophr Res*, *202*, 203-209. doi:10.1016/j.schres.2018.06.032
- Paquin, K., Wilson, A. L., Cellard, C., Lecomte, T., & Potvin, S. (2014). A systematic review on improving cognition in schizophrenia: which is the more commonly used type of training, practice or strategy learning? *BMC Psychiatry*, *14*, 139. doi:10.1186/1471-244X-14-139
- Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil*, *21*(5), 602-617. doi:10.1080/09602011.2011.557292
- Pfammatter, M., Junghan, U. M., & Tschacher, W. (2012). Allgemeine Wirkfaktoren der Psychotherapie: Konzepte, Widersprüche und eine Synthese. *Psychotherapie*(17), 17-31.
- Piefke, M., & Fink, G. (2013). Gedächtnissysteme und Taxonomie von Gedächtnisstörungen. In T. Bartsch & P. Falkai (Eds.), *Gedächtnisstörungen*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Popescu, T., Krause, B., Terhune, D. B., Twose, O., Page, T., Humphreys, G., & Cohen Kadosh, R. (2016). Transcranial random noise stimulation mitigates increased difficulty in an arithmetic learning task. *Neuropsychologia*, *81*, 255-264. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.028
- Prinz, W. (1976). Kognition, kognitiv. In J. Ritter & K. Gränder (Eds.), *Historisches Wörterbuch der Philosophie* (pp. 866-877). Basel, Stuttgart: Schwabe & Co.
- Ragland, J. D., Yoon, J., Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2007). Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism. *Int Rev Psychiatry*, *19*(4), 417-427. doi:10.1080/09540260701486365
- Read, J., Haslam, N., Sayce, L., & Davies, E. (2006). Prejudice and schizophrenia: a review of the 'mental illness is an illness like any other' approach. *Acta Psychiatr Scand*, *114*(5), 303-318. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00824.x
- Reser, M. P., Slikboer, R., & Rossell, S. L. (2019). A systematic review of factors that influence the efficacy of cognitive remediation therapy in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, *53*(7), 624-641. doi:10.1177/0004867419853348
- Roder, V., Brenner, H. D., & Müller, D. (2019). *Integriertes Psychologisches Therapieprogramm bei schizophoren Erkrankten IPT* (Vol. 7. Auflage): Beltz.
- Roder, V., Mueller, D.R. (2013). *INT - Integrierte neurokognitive Therapie bei schizophoren Erkrankten*.
- Rolf Brickenkamp, L. S.-A., Detlev Liepmann. (2002). *Test d2- Aufmerksamkeits- Belastungs- Test* (Hogrefe Ed. 9. ed.). Goettingen: Hogrefe.
- Rutherford, B. R., Pott, E., Tandler, J. M., Wall, M. M., Roose, S. P., & Lieberman, J. A. (2014). Placebo response in antipsychotic clinical trials: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *71*(12), 1409-1421. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1319
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res*, *150*(1), 42-50. doi:10.1016/j.schres.2013.07.009
- Schneider, K. (1946). *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, *59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57.
- Shi, C., Yu, X., Cheung, E. F., Shum, D. H., & Chan, R. C. (2014). Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, *215*(3), 505-513. doi:10.1016/j.psychres.2013.12.019

- Silva, M. A., & Restrepo, D. (2019). Functional Recovery in Schizophrenia. *Rev Colomb Psiquiatr*, 48(4), 252-260. doi:10.1016/j.rcp.2017.08.004
- Simeone, J. C., Ward, A. J., Rotella, P., Collins, J., & Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990 horizontal line 2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*, 15, 193. doi:10.1186/s12888-015-0578-7
- Slotema, C. W., Blom, J. D., van Lutterveld, R., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2014). Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry*, 76(2), 101-110. doi:10.1016/j.biopsych.2013.09.038
- Smith, R. C., Boules, S., Mattiuz, S., Youssef, M., Tobe, R. H., Sershen, H., . . . Davis, J. M. (2015). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophr Res*, 168(1-2), 260-266. doi:10.1016/j.schres.2015.06.011
- Sobizack, N., Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Binder, J., Hecht, S., & Scherer, J. (1999). Neuropsychologische Defizite bei ersterkrankten schizophrenen Patienten Vergleich zu chronisch schizophrenen Patienten. *Der Nervenarzt*, 70(5), 408-415. doi:10.1007/s001150050456
- Strube, W., Bunse, T., Nitsche, M. A., Nikolaeva, A., Palm, U., Padberg, F., . . . Hasan, A. (2016). Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiol Rep*, 4(15). doi:10.14814/phy2.12884
- Tamminga, C. A., Buchanan, R. W., & Gold, J. M. (1998). The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome. *Int Clin Psychopharmacol*, 13 Suppl 3, S21-26. doi:10.1097/00004850-199803003-00004
- Terney, D., Chaieb, L., Moliadze, V., Antal, A., & Paulus, W. (2008). Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci*, 28(52), 14147-14155. doi:10.1523/JNEUROSCI.4248-08.2008
- van Rossum, J. M. (1966). The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 160(2), 492-494.
- Van Snellenberg, J. X., Girgis, R. R., Horga, G., van de Giessen, E., Slifstein, M., Ojeil, N., . . . Abi-Dargham, A. (2016). Mechanisms of Working Memory Impairment in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 80(8), 617-626. doi:10.1016/j.biopsych.2016.02.017
- Vlachos, A., Funke, K., & Ziemann, U. (2017). Untersuchung und Modulation kortikaler Inhibition mittels transkranieller Magnetstimulation. *e-Neuroforum*, 23(1). doi:10.1515/nf-2016-1103
- Walker, A. E., Spring, J. D., & Travis, M. J. (2017). Addressing Cognitive Deficits in Schizophrenia: Toward a Neurobiologically Informed Approach. *Biol Psychiatry*, 81(1), e1-e3. doi:10.1016/j.biopsych.2016.10.023
- Watts, C. A. (1985). A long-term follow-up of schizophrenic patients: 1946-1983. *J Clin Psychiatry*, 46(6), 210-216.
- Weickert, T. W., Salimuddin, H., Lenroot, R. K., Bruggemann, J., Loo, C., Vercammen, A., . . . Weickert, C. S. (2019). Preliminary findings of four-week, task-based anodal prefrontal cortex transcranial direct current stimulation transferring to other cognitive improvements in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 280, 112487. doi:10.1016/j.psychres.2019.112487
- Welge, J. A., & Keck, P. E., Jr. (2003). Moderators of placebo response to antipsychotic treatment in patients with schizophrenia: a meta-regression. *Psychopharmacology (Berl)*, 166(1), 1-10. doi:10.1007/s00213-002-1299-4
- Wiethoff, S., Hamada, M., & Rothwell, J. C. (2014). Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul*, 7(3), 468-475. doi:10.1016/j.brs.2014.02.003

- Wobrock, T., Guse, B., Cordes, J., Wolwer, W., Winterer, G., Gaebel, W., . . . Hasan, A. (2015a). Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry*, 77(11), 979-988. doi:10.1016/j.biopsych.2014.10.009
- Wobrock, T., Guse, B., Cordes, J., Wolwer, W., Winterer, G., Gaebel, W., . . . Hasan, A. (2015b). Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry*, 77(11), 979-988. doi:10.1016/j.biopsych.2014.10.009
- Wykes, P., Reeder, D. . (2005). *Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia*. London: Routledge.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*, 168(5), 472-485. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060855
- Wölwer W., B. J., Frommann N., Riesbeck M., Wagner M., Gaebel W. (2010). Kognitive Beeinträchtigungen bei schizophrenen Ersterkrankungen im Vergleich zu psychosenahen Fällen und mehrfach Erkrankten. In M. N. Möller HJ. (Ed.), *Schizophrenie — Zukunftsperspektiven in Klinik und Forschung*. Vienna: Springer.
- Zajonc, R. B. (1980). Feeling and thinking: Preferences need no inferences. *American psychologist*, 35(2), 151.
- Zielasek, J., & Gaebel, W. (2018). Schizophrenie und andere primäre psychotische Störungen in ICD-11. [Schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 34(03), 178-183. doi:10.1055/s-0044-101832
- Zimbardo, P. G., & Gerrig, R. J. (1999). *Psychologie*. 7., neu übersetzte und bearbeitete Auflage. Berlin/Heidelberg/New York.
- Zimbardo, P. G., & Gerrig, R. J. (2004). *Psychologie* (16 ed.): Pearson Studium.

9. Anhang

9.1 Übersichten

Übersicht 1: Neuropsychologie: n-Back und WST- Gesamtstichprobe und Substichproben – Baseline

	Gesamtstichprobe (N = 30)	Verum-Gruppe (n = 15)	Sham-Gruppe (n = 15)	t/Z	df	p
	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
n-Back						
0-Back % Treffer	0,92 (0,09)	0,91 (0,09)	0,93 (0,09)	-1,250#	1	0,211
0-Back Reaktionszeit Treffer (ms)	999,26 (256,07)	1006,02 (298,01)	992,49 (216,62)	-0,142*	28	0,888
0-Back Reaktionszeit (ms) ^{a, b}	976,54 (236,53)	965,39 (271,97)	986,95 (207,29)	0,241*	27	0,811
1-Back % Treffer	0,55 (0,25)	0,52 (0,23)	0,57 (0,28)	0,598*	28	0,555
1-Back Reaktionszeit Treffer (ms)	1092,14 (283,17)	1072,62 (287,45)	1111,67 (287,50)	0,372*	28	0,713
1-Back Reaktionszeit (ms) ^{a, b}	1072,66 (257,75)	1070,93 (284,57)	1074,26 (240,15)	0,034*	27	0,973
2-Back % Treffer	0,39 (0,22)	0,39 (0,21)	0,39 (0,24)	-0,145#	1	0,884
2-Back Reaktionszeit Treffer (ms)	1025,18 (278,95)	968,70 (236,96)	1081,66 (313,36)	1,114*	28	0,275
2-Back Reaktionszeit (ms) ^{a, b}	1062,94 (240,56)	1047,67 (231,23)	1077,19 (256,20)	-0,567#	1	0,570
WST	29,87 (6,15)	28,40 (7,90)	31,33 (3,35)	1,324#	28	0,196

Anmerkungen: ^aN = 29, ^bn = 14 (Verum-Gruppe), *t-Test für unabhängige Stichproben, #Z = Mann-Whitney U-Test, df = degrees of freedom/Freiheitsgrade, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, ms = Millisekunden

Übersicht 2: Deskriptive Statistik: *n*-Back- Verum-Gruppe - *t*0, *t*2 und *t*3

	Verum-Gruppe <i>t</i> 0 (<i>n</i> = 15)	Verum-Gruppe <i>t</i> 2 (<i>n</i> = 11)	Verum-Gruppe <i>t</i> 3 (<i>n</i> = 12)
	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>M</i> (<i>SD</i>)
n-Back			
0-Back % Treffer	0,91 (0,09)	0,92 (0,12)	0,91 (0,10)
0-Back Reaktionszeit Treffer (ms)	1006,02 (298,01)	962,43 (266,18)	944,07 (272,02)
0-Back Reaktionszeit (ms) ^a	965,39 (271,97)	947,50 (255,87)	932,57 (263,76)
1-Back % Treffer	0,52 (0,23)	0,62 (0,23)	0,70 (0,24)
1-Back Reaktionszeit Treffer (ms)	1072,62 (287,45)	1087,88 (289,39)	1032,81 (335,11)
1-Back Reaktionszeit (ms) ^a	1070,93 (284,57)	1078,52 (282,34)	1011,80 (295,28)
2-Back % Treffer	0,39 (0,21)	0,46 (0,27)	0,47 (0,25)
2-Back Reaktionszeit Treffer (ms)	968,70 (236,96)	1014,15 (305,75)	936,19 (389,62)
2-Back Reaktionszeit (ms) ^a	1047,67 (231,23)	1036,09 (311,44)	963,07 (325,76)

Anmerkungen: ^a *n* = 14 (*t*0), *ms* = Millisekunden

Übersicht 3: Effekt von Zeit auf Neuropsychologie: 0-Back

0-Back % Treffer	0-Back Reaktionszeit Treffer (ms)		0-Back Reaktionszeit (ms)																																					
<p>Gesamtstichprobe (N = 26)</p> <p>$\chi^2(2) = 8,198, p = \mathbf{0,017}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,008}$</td> <td>$p = \mathbf{0,025}$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = 0,083$</td> <td>$p = 0,249$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,367$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = \mathbf{0,008}$	$p = \mathbf{0,025}$	t0 – t3	$p = 0,083$	$p = 0,249$	t2 – t3	$p = 0,367$	$p = 1,000$	<p>Gesamtstichprobe (N = 26)</p> <p>$F(2; 50) = 9,718, p < \mathbf{0,001}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,003}$</td> <td>$p = \mathbf{0,009}$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,001}$</td> <td>$p = \mathbf{0,003}$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,448$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </table>			unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = \mathbf{0,003}$	$p = \mathbf{0,009}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,003}$	t2 – t3	$p = 0,448$	$p = 1,000$	<p>Gesamtstichprobe (N = 26)</p> <p>$F(2; 50) = 8,792, p = \mathbf{0,001}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,005}$</td> <td>$p = \mathbf{0,015}$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,001}$</td> <td>$p = \mathbf{0,004}$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,529$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </table>			unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = \mathbf{0,005}$	$p = \mathbf{0,015}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,004}$	t2 – t3	$p = 0,529$	$p = 1,000$
	unkorrigiert	korrigiert																																						
t0 – t2	$p = \mathbf{0,008}$	$p = \mathbf{0,025}$																																						
t0 – t3	$p = 0,083$	$p = 0,249$																																						
t2 – t3	$p = 0,367$	$p = 1,000$																																						
	unkorrigiert	korrigiert																																						
t0 – t2	$p = \mathbf{0,003}$	$p = \mathbf{0,009}$																																						
t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,003}$																																						
t2 – t3	$p = 0,448$	$p = 1,000$																																						
	unkorrigiert	korrigiert																																						
t0 – t2	$p = \mathbf{0,005}$	$p = \mathbf{0,015}$																																						
t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,004}$																																						
t2 – t3	$p = 0,529$	$p = 1,000$																																						
<p>Verum-tRNS (n = 11)</p> <p>$\chi^2(2) = 1,474, p = 0,479$</p>	<p>Verum-tRNS (n = 11)</p> <p>$F(2, 20) = 4,328, p = \mathbf{0,027}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = 0,103$</td> <td>$p = 0,309$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,030}$</td> <td>$p = 0,090$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,233$</td> <td>$p = 0,698$</td> </tr> </table>			unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = 0,103$	$p = 0,309$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,030}$	$p = 0,090$	t2 – t3	$p = 0,233$	$p = 0,698$	<p>Verum-tRNS (n = 11)</p> <p>$F(2, 20) = 4,482, p = 0,025$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = 0,117$</td> <td>$p = 0,351$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,018}$</td> <td>$p = 0,055$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,245$</td> <td>$p = 0,734$</td> </tr> </table>			unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = 0,117$	$p = 0,351$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,018}$	$p = 0,055$	t2 – t3	$p = 0,245$	$p = 0,734$												
	unkorrigiert	korrigiert																																						
t0 – t2	$p = 0,103$	$p = 0,309$																																						
t0 – t3	$p = \mathbf{0,030}$	$p = 0,090$																																						
t2 – t3	$p = 0,233$	$p = 0,698$																																						
	unkorrigiert	korrigiert																																						
t0 – t2	$p = 0,117$	$p = 0,351$																																						
t0 – t3	$p = \mathbf{0,018}$	$p = 0,055$																																						
t2 – t3	$p = 0,245$	$p = 0,734$																																						
<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$\chi^2(2) = 7,509, p = \mathbf{0,023}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,011}$</td> <td>$p = \mathbf{0,032}$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = 0,121$</td> <td>$p = 0,362$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,315$</td> <td>$p = 0,946$</td> </tr> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = \mathbf{0,011}$	$p = \mathbf{0,032}$	t0 – t3	$p = 0,121$	$p = 0,362$	t2 – t3	$p = 0,315$	$p = 0,946$	<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$F(2, 28) = 5,287, p = \mathbf{0,011}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,014}$</td> <td>$p = \mathbf{0,043}$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,019}$</td> <td>$p = 0,056$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,961$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </table>			unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = \mathbf{0,014}$	$p = \mathbf{0,043}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,019}$	$p = 0,056$	t2 – t3	$p = 0,961$	$p = 1,000$	<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$F(2, 28) = 4,373, p = \mathbf{0,022}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,024}$</td> <td>$p = 0,071$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,035}$</td> <td>$p = 0,105$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,945$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </table>			unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = \mathbf{0,024}$	$p = 0,071$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,035}$	$p = 0,105$	t2 – t3	$p = 0,945$	$p = 1,000$
	unkorrigiert	korrigiert																																						
t0 – t2	$p = \mathbf{0,011}$	$p = \mathbf{0,032}$																																						
t0 – t3	$p = 0,121$	$p = 0,362$																																						
t2 – t3	$p = 0,315$	$p = 0,946$																																						
	unkorrigiert	korrigiert																																						
t0 – t2	$p = \mathbf{0,014}$	$p = \mathbf{0,043}$																																						
t0 – t3	$p = \mathbf{0,019}$	$p = 0,056$																																						
t2 – t3	$p = 0,961$	$p = 1,000$																																						
	unkorrigiert	korrigiert																																						
t0 – t2	$p = \mathbf{0,024}$	$p = 0,071$																																						
t0 – t3	$p = \mathbf{0,035}$	$p = 0,105$																																						
t2 – t3	$p = 0,945$	$p = 1,000$																																						

Anmerkungen: F = einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, χ^2 = Friedman-Test, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, unkorrigierte versus Bonferroni-korrigierte Signifikanzen, ms = Millisekunden

Übersicht 4: Effekt von Zeit auf Neuropsychologie: 1-Back

1-Back % Treffer	1-Back Reaktionszeit Treffer (ms)	1-Back Reaktionszeit (ms)												
<p>Gesamtstichprobe (N = 26)</p> <p>$\chi^2(2) = 18,198, p < \mathbf{0,001}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p < \mathbf{0,001}$</td> <td>$p = \mathbf{0,001}$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p < \mathbf{0,001}$</td> <td>$p = \mathbf{0,001}$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,945$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p < \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,001}$	t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,001}$	t2 – t3	$p = 0,945$	$p = 1,000$	<p>Gesamtstichprobe (N = 26)</p> <p>$F(1,331; 33,266) = 2,332, p = 0,129$</p>	<p>Gesamtstichprobe (N = 26)</p> <p>$F(1,313; 32,826) = 3,067, p = 0,079$</p>
	unkorrigiert	korrigiert												
t0 – t2	$p < \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,001}$												
t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,001}$												
t2 – t3	$p = 0,945$	$p = 1,000$												
<p>Verum-tRNS (n = 11)</p> <p>$\chi^2(2) = 11,455, p = \mathbf{0,003}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,011}$</td> <td>$p = \mathbf{0,032}$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,001}$</td> <td>$p = \mathbf{0,004}$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,522$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = \mathbf{0,011}$	$p = \mathbf{0,032}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,004}$	t2 – t3	$p = 0,522$	$p = 1,000$	<p>Verum-tRNS (n = 11)</p> <p>$F(2, 20) = 1,425, p = 0,264$</p>	<p>Verum-tRNS (n = 11)</p> <p>$F(2, 20) = 2,115, p = 0,147$</p>
	unkorrigiert	korrigiert												
t0 – t2	$p = \mathbf{0,011}$	$p = \mathbf{0,032}$												
t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,004}$												
t2 – t3	$p = 0,522$	$p = 1,000$												
<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$\chi^2(2) = 7,825, p = \mathbf{0,020}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,011}$</td> <td>$p = \mathbf{0,032}$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,036}$</td> <td>$p = 0,107$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,648$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = \mathbf{0,011}$	$p = \mathbf{0,032}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,036}$	$p = 0,107$	t2 – t3	$p = 0,648$	$p = 1,000$	<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$F(1,283; 17,968) = 1,085, p = 0,330$</p>	<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$F(1,251; 17,510) = 1,190, p = 0,304$</p>
	unkorrigiert	korrigiert												
t0 – t2	$p = \mathbf{0,011}$	$p = \mathbf{0,032}$												
t0 – t3	$p = \mathbf{0,036}$	$p = 0,107$												
t2 – t3	$p = 0,648$	$p = 1,000$												

Anmerkungen: F = einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, χ^2 = Friedman-Test, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, unkorrigierte versus Bonferroni-korrigierte Signifikanzen, ms = Millisekunden

Übersicht 5: Effekt von Zeit auf Neuropsychologie: 2-Back

2-Back % Treffer	2-Back Reaktionszeit Treffer (ms)	2-Back Reaktionszeit (ms)												
<p>Gesamtstichprobe (N = 26)</p> <p>$\chi^2(2) = 20,580, p < \mathbf{0,001}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,004}$</td> <td>$p = \mathbf{0,011}$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p < \mathbf{0,001}$</td> <td>$p < \mathbf{0,001}$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,145$</td> <td>$p = 0,436$</td> </tr> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = \mathbf{0,004}$	$p = \mathbf{0,011}$	t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p < \mathbf{0,001}$	t2 – t3	$p = 0,145$	$p = 0,436$	<p>Gesamtstichprobe (N = 26)</p> <p>$F(2, 50) = 3,045, p = 0,057$</p>	<p>Gesamtstichprobe (N = 26)</p> <p>$\chi^2(2) = 2,154, p = 0,341$</p>
	unkorrigiert	korrigiert												
t0 – t2	$p = \mathbf{0,004}$	$p = \mathbf{0,011}$												
t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p < \mathbf{0,001}$												
t2 – t3	$p = 0,145$	$p = 0,436$												
<p>Verum-tRNS (n = 11)</p> <p>$\chi^2(2) = 7,048, p = \mathbf{0,029}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,019}$</td> <td>$p = 0,057$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,033}$</td> <td>$p = 0,099$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,831$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = \mathbf{0,019}$	$p = 0,057$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,033}$	$p = 0,099$	t2 – t3	$p = 0,831$	$p = 1,000$	<p>Verum-tRNS (n = 11)</p> <p>$F(2, 20) = 1,268, p = 0,303$</p>	<p>Verum-tRNS (n = 11)</p> <p>$\chi^2(2) = 5,636, p = 0,060$</p>
	unkorrigiert	korrigiert												
t0 – t2	$p = \mathbf{0,019}$	$p = 0,057$												
t0 – t3	$p = \mathbf{0,033}$	$p = 0,099$												
t2 – t3	$p = 0,831$	$p = 1,000$												
<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$\chi^2(2) = 15,966, p < \mathbf{0,001}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = 0,068$</td> <td>$p = 0,204$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p < \mathbf{0,001}$</td> <td>$p < \mathbf{0,001}$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,036}$</td> <td>$p = 0,107$</td> </tr> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = 0,068$	$p = 0,204$	t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p < \mathbf{0,001}$	t2 – t3	$p = \mathbf{0,036}$	$p = 0,107$	<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$F(2, 28) = 2,636, p = 0,089$</p>	<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$\chi^2(2) = 0,133, p = 0,936$</p>
	unkorrigiert	korrigiert												
t0 – t2	$p = 0,068$	$p = 0,204$												
t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p < \mathbf{0,001}$												
t2 – t3	$p = \mathbf{0,036}$	$p = 0,107$												

Anmerkungen: F = einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, χ^2 = Friedman-Test, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, unkorrigierte versus Bonferroni-korrigierte Signifikanzen, ms = Millisekunden

Übersicht 6: *Deskriptive Statistik: VLMT- Verum-Gruppe - t0, t2 und t3*

	Verum-Gruppe t0 (n = 15)	Verum-Gruppe t2 (n = 13)	Verum-Gruppe t3 (n = 12)
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
VLMT			
Lernen	46,00 (10,74)	49,85 (13,63)	55,25 (11,01)
Konsolidierung	1,73 (1,87)	2,38 (1,76)	2,17 (1,64)
Wiedererkennen	12,20 (2,83)	11,54 (4,96)	11,58 (5,40)

Übersicht 7: Effekt von Zeit auf Neuropsychologie: VLMT

VLMT Lernen	VLMT Konsolidierung	VLMT Wiedererkennen												
<p>Gesamtstichprobe (N = 27)</p> <p>$\chi^2(2) = 15,981, p < \mathbf{0,001}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = 0,454$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p < \mathbf{0,001}$</td> <td>$p = \mathbf{0,001}$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,003}$</td> <td>$p = \mathbf{0,008}$</td> </tr> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = 0,454$	$p = 1,000$	t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,001}$	t2 – t3	$p = \mathbf{0,003}$	$p = \mathbf{0,008}$	<p>Gesamtstichprobe (N = 27)</p> <p>$\chi^2(2) = 1,957, p = 0,376$</p>	<p>Gesamtstichprobe (N = 27)</p> <p>$\chi^2(2) = 0,918, p = 0,632$</p>
	unkorrigiert	korrigiert												
t0 – t2	$p = 0,454$	$p = 1,000$												
t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,001}$												
t2 – t3	$p = \mathbf{0,003}$	$p = \mathbf{0,008}$												
<p>Verum-tRNS (n = 12)</p> <p>$\chi^2(2) = 11,872, p = \mathbf{0,003}$</p> <table> <tr> <td></td> <td>unkorrigiert</td> <td>korrigiert</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = 0,221$</td> <td>$p = 0,662$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,001}$</td> <td>$p = \mathbf{0,002}$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,032}$</td> <td>$p = 0,096$</td> </tr> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t2	$p = 0,221$	$p = 0,662$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,002}$	t2 – t3	$p = \mathbf{0,032}$	$p = 0,096$	<p>Verum-tRNS (n = 12)</p> <p>$\chi^2(2) = 0,800, p = 0,670$</p>	<p>Verum-tRNS (n = 12)</p> <p>$\chi^2(2) = 0,437, p = 0,804$</p>
	unkorrigiert	korrigiert												
t0 – t2	$p = 0,221$	$p = 0,662$												
t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,002}$												
t2 – t3	$p = \mathbf{0,032}$	$p = 0,096$												
<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$\chi^2(2) = 5,729, p = 0,057$</p>	<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$\chi^2(2) = 2,377, p = 0,305$</p>	<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$\chi^2(2) = 0,717, p = 0,699$</p>												

Anmerkungen: χ^2 = Friedman-Test, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, unkorrigierte versus Bonferroni-korrigierte Signifikanzen

Übersicht 8: *Deskriptive Statistik: d2- Verum-Gruppe - t0 und t2*

	Verum-Gruppe t0 (n = 15)	Verum-Gruppe t2 (n = 13)
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
d2		
Tempo	337,13 (102,92)	355,85 (76,31)
Genauigkeit	301,53 (83,84)	326,15 (77,81)
Konzentration	107,47 (37,64)	121,62 (38,99)

Übersicht 9: *Effekt von Zeit auf Neuropsychologie: d2*

d2 Tempo	d2 Genauigkeit	d2 Konzentration
Gesamtstichprobe (N = 28) $t = -3,502, p = \mathbf{0,002}$	Gesamtstichprobe (N = 28) $t = -5,448, p < \mathbf{0,001}$	Gesamtstichprobe (N = 28) $t = -6,067, p < \mathbf{0,001}$
Verum-tRNS (n = 13) $t = -2,160, p = 0,052$	Verum-tRNS (n = 13) $t = -3,748, p = \mathbf{0,003}$	Verum-tRNS (n = 13) $t = -5,228, p < \mathbf{0,001}$
Sham-tRNS (n = 15) $t = -3,122, p = \mathbf{0,007}$	Sham-tRNS (n = 15) $t = -3,818, p = \mathbf{0,002}$	Sham-tRNS (n = 15) $t = -3,889, p = \mathbf{0,002}$

Anmerkungen: $t = t$ -Test für abhängige Stichproben, $p =$ zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$

Übersicht 10: Deskriptive Statistik: PANSS- Verum-Gruppe - t0, t1, t2 und t3

	Verum-Gruppe t0 (n = 15)	Verum-Gruppe t1 (n = 14)	Verum-Gruppe t2 (n = 13)	Verum-Gruppe t3 (n = 12)
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
PANSS				
Summenwert	60,33 (13,62)	56,07 (13,89)	51,92 (14,73)	53,58 (13,89)
Positivsymptomatik	15,13 (4,69)	13,21 (3,66)	11,85 (3,78)	13,08 (3,68)
Negativsymptomatik	16,20 (5,94)	15,43 (5,73)	14,77 (5,92)	14,50 (5,40)
Allg. Psychopathol.	29,00 (5,90)	27,43 (5,96)	25,31 (6,93)	26,00 (6,25)

Übersicht 11: Effekt von Zeit auf Psychopathologie: PANSS

PANSS Summenwert			PANSS Positivsymptomatik			PANSS Negativsymptomatik			PANSS Allg. Psychopathologie		
Gesamtstichprobe (N = 27)			Gesamtstichprobe (N = 27)			Gesamtstichprobe (N = 27)			Gesamtstichprobe (N = 27)		
$\chi^2(3) = 23,576, p < \mathbf{0,001}$			$\chi^2(3) = 20,714, p < 0,001$			$\chi^2(3) = 18,457, p < \mathbf{0,001}$			$\chi^2(3) = 16,047, p = \mathbf{0,001}$		
	unkorrigiert	korrigiert		unkorrigiert	korrigiert		unkorrigiert	korrigiert		unkorrigiert	korrigiert
t0 – t1	$p = 0,065$	$p = 0,391$	t0 – t1	$p = \mathbf{0,023}$	$p = 0,141$	t0 – t1	$p = 0,527$	$p = 1,000$	t0 – t1	$p = 0,246$	$p = 1,000$
t0 – t2	$p < \mathbf{0,001}$	$p < \mathbf{0,001}$	t0 – t2	$p < \mathbf{0,001}$	$p < \mathbf{0,001}$	t0 – t2	$p = \mathbf{0,002}$	$p < \mathbf{0,011}$	t0 – t2	$p = \mathbf{0,002}$	$p = \mathbf{0,013}$
t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,001}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,005}$	$p = \mathbf{0,031}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,008}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,004}$
t1 – t2	$p = \mathbf{0,018}$	$p = 0,106$	t1 – t2	$p = 0,082$	$p = 0,492$	t1 – t2	$p = \mathbf{0,013}$	$p = 0,079$	t1 – t2	$p = 0,058$	$p = 0,347$
t1 – t3	$p = \mathbf{0,045}$	$p = 0,271$	t1 – t3	$p = 0,598$	$p = 1,000$	t1 – t3	$p = \mathbf{0,010}$	$p = 0,059$	t1 – t3	$p = \mathbf{0,027}$	$p = 0,161$
t2 – t3	$p = 0,712$	$p = 1,000$	t2 – t3	$p = 0,225$	$p = 1,000$	t2 – t3	$p = 0,916$	$p = 1,000$	t2 – t3	$p = 0,752$	$p = 1,000$
Verum-tRNS (n = 12)			Verum-tRNS (n = 12)			Verum-tRNS (n = 12)			Verum-tRNS (n = 12)		
$\chi^2(3) = 7,169, p = 0,067$			$\chi^2(3) = 14,194, p = 0,003$			$\chi^2(3) = 4,676, p = 0,197$			$\chi^2(3) = 4,629, p = 0,201$		
	unkorrigiert	korrigiert		unkorrigiert	korrigiert		unkorrigiert	korrigiert		unkorrigiert	korrigiert
t0 – t1			t0 – t1	$p = \mathbf{0,048}$	$p = 0,289$						
t0 – t2			t0 – t2	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,003}$						
t0 – t3			t0 – t3	$p = \mathbf{0,014}$	$p = 0,086$						
t1 – t2			t1 – t2	$p = 0,133$	$p = 0,798$						
t1 – t3			t1 – t3	$p = 0,635$	$p = 1,000$						
t2 – t3			t2 – t3	$p = 0,304$	$p = 1,000$						
Sham-tRNS (n = 15)			Sham-tRNS (n = 15)			Sham-tRNS (n = 15)			Sham-tRNS (n = 15)		
$\chi^2(3) = 17,062, p = 0,001$			$\chi^2(3) = 7,179, p = 0,066$			$\chi^2(3) = 14,830, p = 0,002$			$\chi^2(3) = 11,937, p = \mathbf{0,008}$		
	unkorrigiert	korrigiert		unkorrigiert	korrigiert		unkorrigiert	korrigiert		unkorrigiert	korrigiert
t0 – t1	$p = 0,104$	$p = 0,623$	t0 – t1	$p = 0,724$	$p = 1,000$	t0 – t1	$p = 0,724$	$p = 1,000$	t0 – t1	$p = 0,322$	$p = 1,000$
t0 – t2	$p < \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,002}$	t0 – t2	$p = \mathbf{0,009}$	$p = 0,053$	t0 – t2	$p = \mathbf{0,009}$	$p = 0,053$	t0 – t2	$p = \mathbf{0,009}$	$p = 0,053$
t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,005}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,003}$	$p = \mathbf{0,018}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,003}$	$p = \mathbf{0,018}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,004}$	$p = \mathbf{0,022}$

t1 – t2	$p = 0,056$	$p = 0,337$		t1 – t2	$p = \mathbf{0,024}$	$p = 0,142$	t1 – t2	$p = 0,104$	$p = 0,623$
t1 – t3	$p = 0,090$	$p = 0,538$		t1 – t3	$p = \mathbf{0,009}$	$p = 0,053$	t1 – t3	$p = 0,056$	$p = 0,337$
t2 – t3	$p = 0,832$	$p = 1,000$		t2 – t3	$p = 0,724$	$p = 1,000$	t2 – t3	$p = 0,777$	$p = 1,000$

Anmerkungen: χ^2 = Friedman-Test, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, unkorrigierte versus Bonferroni-korrigierte Signifikanzen

Übersicht 12: Deskriptive Statistik: SANS- Verum-Gruppe - t0, t1, t2 und t3

	Verum-Gruppe t0 (n = 15)	Verum-Gruppe t1 (n = 14)	Verum-Gruppe t2 (n = 13)	Verum-Gruppe t3 (n = 12)
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
SANS				
Summenwert	41,20 (19,88)	33,79 (19,25)	29,23 (19,14)	26,42 (16,95)
Affekt. Verflachung	10,40 (8,53)	9,57 (7,66)	8,38 (6,90)	7,08 (5,38)
Alogie	6,87 (5,01)	6,00 (4,32)	4,69 (4,37)	4,33 (3,58)
Apathie	7,93 (4,86)	6,50 (4,38)	5,54 (3,97)	5,33 (5,18)
Anhedonie	12,47 (4,69)	9,57 (5,21)	9,00 (5,39)	8,50 (6,64)
Aufmerksamkeit	3,53 (3,23)	2,14 (2,38)	1,62 (1,76)	1,17 (1,59)

Übersicht 13: Effekt von Zeit auf Psychopathologie: SANS

SANS Summenwert	SANS Affektive Verflachung		SANS Alogie	
Gesamtstichprobe (N = 27) $F(3, 78) = 10,844, p < \mathbf{0,001}$	Gesamtstichprobe (N = 27) $F(3, 78) = 5,284, p = \mathbf{0,002}$		Gesamtstichprobe (N = 27) $\chi^2(3) = 8,443, p = \mathbf{0,038}$	
	unkorrigiert	korrigiert	unkorrigiert	korrigiert
t0 – t1	$p = 0,074$	$p = 0,442$	t0 – t1	$p = 0,564$ $p = 1,000$
t0 – t2	$p < \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,002}$	t0 – t2	$p = 0,057$ $p = 0,344$
t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p < \mathbf{0,001}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,003}$ $p = \mathbf{0,019}$
t1 – t2	$p = \mathbf{0,038}$	$p = 0,227$	t1 – t2	$p = 0,096$ $p = 0,578$
t1 – t3	$p = \mathbf{0,008}$	$p = \mathbf{0,045}$	t1 – t3	$p = \mathbf{0,011}$ $p = 0,067$
t2 – t3	$p = 0,139$	$p = 0,836$	t2 – t3	$p = 0,059$ $p = 0,356$
Verum-tRNS (n = 12) $F(2,058; 22,640) = 4,789, p = \mathbf{0,018}$	Verum-tRNS (n = 12) $F(3, 33) = 2,247, p = 0,101$		Verum-tRNS (n = 12) $\chi^2(3) = 4,516, p = 0,211$	
	unkorrigiert	korrigiert		
t0 – t1	$p = 0,109$	$p = 0,657$		
t0 – t2	$p = 0,073$	$p = 0,441$		
t0 – t3	$p = \mathbf{0,004}$	$p = \mathbf{0,023}$		
t1 – t2	$p = 0,237$	$p = 1,000$		
t1 – t3	$p = 0,061$	$p = 0,366$		
t2 – t3	$p = 0,216$	$p = 1,000$		
Sham-tRNS (n = 15) $F(3, 42) = 5,779, p = \mathbf{0,002}$	Sham-tRNS (n = 15) $F(3, 42) = 3,069, p = \mathbf{0,038}$		Sham-tRNS (n = 15) $\chi^2(3) = 4,412, p = 0,220$	
	unkorrigiert	korrigiert	unkorrigiert	korrigiert
t0 – t1	$p = 0,259$	$p = 1,000$	t0 – t1	$p = 0,523$ $p = 1,000$
t0 – t2	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,008}$	t0 – t2	$p = 0,074$ $p = 0,446$
t0 – t3	$p = \mathbf{0,004}$	$p = \mathbf{0,022}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,023}$ $p = 0,138$
t1 – t2	$p = 0,101$	$p = 0,606$	t1 – t2	$p = 0,205$ $p = 1,000$
t1 – t3	$p = 0,069$	$p = 0,417$	t1 – t3	$p = 0,084$ $p = 0,506$
t2 – t3	$p = 0,446$	$p = 1,000$	t2 – t3	$p = 0,198$ $p = 1,000$

SANS Apathie	SANS Anhedonie	SANS Aufmerksamkeit																																																															
<p>Gesamtstichprobe (N = 27)</p> <p>$\chi^2(3) = 18,928, p < \mathbf{0,001}$</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>unkorrigiert</th> <th>korrigiert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t0 – t1</td> <td>$p = 0,246$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,002}$</td> <td>$p = \mathbf{0,011}$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p < \mathbf{0,001}$</td> <td>$p = \mathbf{0,002}$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t2</td> <td>$p = 0,051$</td> <td>$p = 0,307$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,018}$</td> <td>$p = 0,106$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,673$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </tbody> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t1	$p = 0,246$	$p = 1,000$	t0 – t2	$p = \mathbf{0,002}$	$p = \mathbf{0,011}$	t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,002}$	t1 – t2	$p = 0,051$	$p = 0,307$	t1 – t3	$p = \mathbf{0,018}$	$p = 0,106$	t2 – t3	$p = 0,673$	$p = 1,000$	<p>Gesamtstichprobe (N = 27)</p> <p>$\chi^2(3) = 13,455, p = \mathbf{0,004}$</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>unkorrigiert</th> <th>korrigiert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t0 – t1</td> <td>$p = 0,073$</td> <td>$p = 0,439$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,045}$</td> <td>$p = 0,271$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,001}$</td> <td>$p = \mathbf{0,004}$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t2</td> <td>$p = 0,833$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t3</td> <td>$p = 0,114$</td> <td>$p = 0,683$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,171$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </tbody> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t1	$p = 0,073$	$p = 0,439$	t0 – t2	$p = \mathbf{0,045}$	$p = 0,271$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,004}$	t1 – t2	$p = 0,833$	$p = 1,000$	t1 – t3	$p = 0,114$	$p = 0,683$	t2 – t3	$p = 0,171$	$p = 1,000$	<p>Gesamtstichprobe (N = 27)</p> <p>$\chi^2(3) = 13,585, p = \mathbf{0,004}$</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>unkorrigiert</th> <th>korrigiert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t0 – t1</td> <td>$p = 0,562$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,008}$</td> <td>$p = \mathbf{0,050}$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,023}$</td> <td>$p = 0,141$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,040}$</td> <td>$p = 0,239$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t3</td> <td>$p = 0,092$</td> <td>$p = 0,550$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,712$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </tbody> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t1	$p = 0,562$	$p = 1,000$	t0 – t2	$p = \mathbf{0,008}$	$p = \mathbf{0,050}$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,023}$	$p = 0,141$	t1 – t2	$p = \mathbf{0,040}$	$p = 0,239$	t1 – t3	$p = 0,092$	$p = 0,550$	t2 – t3	$p = 0,712$	$p = 1,000$
	unkorrigiert	korrigiert																																																															
t0 – t1	$p = 0,246$	$p = 1,000$																																																															
t0 – t2	$p = \mathbf{0,002}$	$p = \mathbf{0,011}$																																																															
t0 – t3	$p < \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,002}$																																																															
t1 – t2	$p = 0,051$	$p = 0,307$																																																															
t1 – t3	$p = \mathbf{0,018}$	$p = 0,106$																																																															
t2 – t3	$p = 0,673$	$p = 1,000$																																																															
	unkorrigiert	korrigiert																																																															
t0 – t1	$p = 0,073$	$p = 0,439$																																																															
t0 – t2	$p = \mathbf{0,045}$	$p = 0,271$																																																															
t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,004}$																																																															
t1 – t2	$p = 0,833$	$p = 1,000$																																																															
t1 – t3	$p = 0,114$	$p = 0,683$																																																															
t2 – t3	$p = 0,171$	$p = 1,000$																																																															
	unkorrigiert	korrigiert																																																															
t0 – t1	$p = 0,562$	$p = 1,000$																																																															
t0 – t2	$p = \mathbf{0,008}$	$p = \mathbf{0,050}$																																																															
t0 – t3	$p = \mathbf{0,023}$	$p = 0,141$																																																															
t1 – t2	$p = \mathbf{0,040}$	$p = 0,239$																																																															
t1 – t3	$p = 0,092$	$p = 0,550$																																																															
t2 – t3	$p = 0,712$	$p = 1,000$																																																															
<p>Verum-tRNS (n = 12)</p> <p>$\chi^2(3) = 9,029, p = \mathbf{0,029}$</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>unkorrigiert</th> <th>korrigiert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t0 – t1</td> <td>$p = 0,236$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = 0,069$</td> <td>$p = 0,414$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,007}$</td> <td>$p = \mathbf{0,043}$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t2</td> <td>$p = 0,527$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t3</td> <td>$p = 0,133$</td> <td>$p = 0,798$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,385$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </tbody> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t1	$p = 0,236$	$p = 1,000$	t0 – t2	$p = 0,069$	$p = 0,414$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,007}$	$p = \mathbf{0,043}$	t1 – t2	$p = 0,527$	$p = 1,000$	t1 – t3	$p = 0,133$	$p = 0,798$	t2 – t3	$p = 0,385$	$p = 1,000$	<p>Verum-tRNS (n = 12)</p> <p>$\chi^2(3) = 6,553, p = 0,088$</p>	<p>Verum-tRNS (n = 12)</p> <p>$\chi^2(3) = 10,885, p = \mathbf{0,012}$</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>unkorrigiert</th> <th>korrigiert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t0 – t1</td> <td>$p = 0,304$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = 0,069$</td> <td>$p = 0,414$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,011}$</td> <td>$p = 0,068$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t2</td> <td>$p = 0,429$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t3</td> <td>$p = 0,133$</td> <td>$p = 0,798$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,477$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </tbody> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t1	$p = 0,304$	$p = 1,000$	t0 – t2	$p = 0,069$	$p = 0,414$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,011}$	$p = 0,068$	t1 – t2	$p = 0,429$	$p = 1,000$	t1 – t3	$p = 0,133$	$p = 0,798$	t2 – t3	$p = 0,477$	$p = 1,000$																					
	unkorrigiert	korrigiert																																																															
t0 – t1	$p = 0,236$	$p = 1,000$																																																															
t0 – t2	$p = 0,069$	$p = 0,414$																																																															
t0 – t3	$p = \mathbf{0,007}$	$p = \mathbf{0,043}$																																																															
t1 – t2	$p = 0,527$	$p = 1,000$																																																															
t1 – t3	$p = 0,133$	$p = 0,798$																																																															
t2 – t3	$p = 0,385$	$p = 1,000$																																																															
	unkorrigiert	korrigiert																																																															
t0 – t1	$p = 0,304$	$p = 1,000$																																																															
t0 – t2	$p = 0,069$	$p = 0,414$																																																															
t0 – t3	$p = \mathbf{0,011}$	$p = 0,068$																																																															
t1 – t2	$p = 0,429$	$p = 1,000$																																																															
t1 – t3	$p = 0,133$	$p = 0,798$																																																															
t2 – t3	$p = 0,477$	$p = 1,000$																																																															
<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$\chi^2(3) = 11,082, p = \mathbf{0,011}$</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>unkorrigiert</th> <th>korrigiert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>t0 – t1</td> <td>$p = 0,621$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,011}$</td> <td>$p = 0,065$</td> </tr> <tr> <td>t0 – t3</td> <td>$p = \mathbf{0,020}$</td> <td>$p = 0,118$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t2</td> <td>$p = \mathbf{0,040}$</td> <td>$p = 0,242$</td> </tr> <tr> <td>t1 – t3</td> <td>$p = 0,066$</td> <td>$p = 0,396$</td> </tr> <tr> <td>t2 – t3</td> <td>$p = 0,832$</td> <td>$p = 1,000$</td> </tr> </tbody> </table>		unkorrigiert	korrigiert	t0 – t1	$p = 0,621$	$p = 1,000$	t0 – t2	$p = \mathbf{0,011}$	$p = 0,065$	t0 – t3	$p = \mathbf{0,020}$	$p = 0,118$	t1 – t2	$p = \mathbf{0,040}$	$p = 0,242$	t1 – t3	$p = 0,066$	$p = 0,396$	t2 – t3	$p = 0,832$	$p = 1,000$	<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$\chi^2(3) = 7,195, p = 0,066$</p>	<p>Sham-tRNS (n = 15)</p> <p>$\chi^2(3) = 6,795, p = 0,079$</p>																																										
	unkorrigiert	korrigiert																																																															
t0 – t1	$p = 0,621$	$p = 1,000$																																																															
t0 – t2	$p = \mathbf{0,011}$	$p = 0,065$																																																															
t0 – t3	$p = \mathbf{0,020}$	$p = 0,118$																																																															
t1 – t2	$p = \mathbf{0,040}$	$p = 0,242$																																																															
t1 – t3	$p = 0,066$	$p = 0,396$																																																															
t2 – t3	$p = 0,832$	$p = 1,000$																																																															

Anmerkungen zu **Übersicht 13**: F = einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, χ^2 = Friedman-Test, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, unkorrigierte versus Bonferroni-korrigierte Signifikanzen

Übersicht 14: Deskriptive Statistik: CDSS- Verum-Gruppe - t0, t1, t2 und t3

	Verum-Gruppe t0 (n = 15)	Verum-Gruppe t1 (n = 14)	Verum-Gruppe t2 (n = 13)	Verum-Gruppe t3 (n = 12)
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
CDSS	3,93 (3,31)	3,93 (3,81)	2,15 (2,82)	1,33 (1,78)

Übersicht 15: Effekt von Zeit auf Psychopathologie: CDSS

CDSS		
Gesamtstichprobe (N = 27)		
$\chi^2(3) = 8,446, p = \mathbf{0,038}$		
	unkorrigiert	korrigiert
t0 – t1	$p = 0,461$	$p = 1,000$
t0 – t2	$p = 0,102$	$p = 0,614$
t0 – t3	$p = \mathbf{0,013}$	$p = 0,079$
t1 – t2	$p = 0,370$	$p = 1,000$
t1 – t3	$p = 0,082$	$p = 0,492$
t2 – t3	$p = 0,399$	$p = 1,000$
Verum-tRNS (n = 12)		
$\chi^2(3) = 9,029, p = \mathbf{0,029}$		
	unkorrigiert	korrigiert
t0 – t1	$p = 0,385$	$p = 1,000$
t0 – t2	$p = \mathbf{0,048}$	$p = 0,289$
t0 – t3	$p = \mathbf{0,011}$	$p = 0,068$
t1 – t2	$p = 0,268$	$p = 1,000$
t1 – t3	$p = 0,097$	$p = 0,581$
t2 – t3	$p = 0,580$	$p = 1,000$
Sham-tRNS (n = 15)		
$\chi^2(3) = 1,575, p = 0,665$		

Anmerkungen: χ^2 = Friedman-Test, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, unkorrigierte versus Bonferroni-korrigierte Signifikanzen

Übersicht 16: *Deskriptive Statistik: SWN- Verum-Gruppe - t0, t1, t2 und t3*

	Verum-Gruppe t0 (n =15)	Verum-Gruppe t1 (n =14)	Verum-Gruppe t2 (n =13)	Verum-Gruppe t3 (n =12)
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
SWN	81,00 (17,30)	87,21 (16,39)	89,92 (21,64)	86,58 (18,00)

Übersicht 17: Effekt von Zeit auf Psychopathologie: SWN

SWN

 Gesamtstichprobe
(N = 27)

 $F(3, 78) = 7,240, p < \mathbf{0,001}$

	unkorrigiert	korrigiert
t0 – t1	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,008}$
t0 – t2	$p = \mathbf{0,003}$	$p = \mathbf{0,019}$
t0 – t3	$p = \mathbf{0,001}$	$p = \mathbf{0,003}$
t1 – t2	$p = 0,530$	$p = 1,000$
t1 – t3	$p = 0,570$	$p = 1,000$
t2 – t3	$p = 0,796$	$p = 1,000$

 Verum-tRNS
(n = 12)

 $F(3, 33) = 1,803, p = 0,166$

 Sham-tRNS
(n = 15)

 $F(2,106; 29,489) = 6,579, p = \mathbf{0,004}$

	unkorrigiert	korrigiert
t0 – t1	$p = \mathbf{0,016}$	$p = 0,099$
t0 – t2	$p = \mathbf{0,006}$	$p = \mathbf{0,038}$
t0 – t3	$p = \mathbf{0,006}$	$p = \mathbf{0,036}$
t1 – t2	$p = 0,303$	$p = 1,000$
t1 – t3	$p = 0,374$	$p = 1,000$
t2 – t3	$p = 0,875$	$p = 1,000$

Anmerkungen: F = einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, p = zweiseitige Signifikanztestung mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$, unkorrigierte versus Bonferroni-korrigierte Signifikanzen

9.2 Lebenslauf

Name: Jana Dax, geb. Nolden

Berufserfahrung

- 03/2018-10/2019 **Psychotherapeutische Leitung des Psychose-Bereiches und der Spezialambulanz der Robert-Vogel-Stiftung** an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der Universität München (LMU München)
- 01/2018-01/2020 **Psychotherapeutische Tätigkeit in eigener Privatpraxis**
Bauerstraße 15, 80796 München
- 02/2017-03/2018 **Psychotherapeutische Tätigkeit in Gemeinschaftspraxis**
Werinherstraße 48, 81541 München
- seit 2017 **Dozentin am Centrum für Integrative Psychotherapie (CIP Akademie)** in München
Thema: Psychotherapie der schizophrenen Störungen
- 10/2016-02/2018 **Klinisch-psychotherapeutische Tätigkeit in der Spezialambulanz der Robert-Vogel-Stiftung**, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hasan, Projekt „Chance“ - Programm zur Frühintervention, Rehabilitation und Integration von jungen Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen
- u.a. psychotherapeutische Einzel- und Gruppentherapie, Leitung einer Interventionsgruppe, Implementierung und Anleitung zeitgemäßer Schizophrenie-spezifischer Behandlungskonzepte
- 02/2015 – 09/2016 **Projektmanagerin des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsverbundes „German Center for Brain Stimulation“ (GCBS)**, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Padberg
- überregionale Verbundkoordination eines translationalen Ansatzes zur Erforschung von Hirnstimulationsverfahren, lokale Projektkoordination einer Anwendungsstudie zur transkraniellen Gleichstromstimulation als Behandlung bei Patienten mit chronischer Depression
- 08/2013-10/2019 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin** an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München bei Herrn Prof. Dr. Hasan
- moderne Neurostimulationsverfahren zur Behandlung kognitiver Defizite bei Patienten mit Schizophrenie
 - Promotion: *Die transkranielle Random Noise Stimulation zur Behandlung kognitiver Symptome aus der Domäne der Negativsymptomatik bei Menschen mit einer Schizophrenie: eine placebokontrollierte Pilotstudie*

- 06/2012 – 07/2013 **Psychologin in Weiterbildung** an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München
- 04/2010 – 08/2010 **Mitarbeit im vom Verteidigungsministerium in Auftrag gegebenen Projekt „Trauma und stressbezogene Störungen bei deutschen Soldaten mit und ohne Auslandseinsatz“**, am Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie der Technischen Universität Dresden, unter der Leitung von Prof. Dr. Wittchen
- Feldkoordination der Durchführung der Studie; Durchführung von standardisierten klinischen Interviews; Teilnahme an einer studienbezogenen CIDI Fortbildung

Ausbildung

- Oktober 2016 **Approbationsprüfung** (Gesamturteil: sehr gut)
- Januar 2016 **Promotionsvorprüfung** zum Dr. rer. biol. hum. an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, Doktorvater: Herr Prof. Dr. Hasan, weiteres Fachmentorat: Herr PD Dr. Levin, Frau Prof. Dr. Ertl-Wagner
- 11/2012 – 08/2016 **Weiterbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin für Verhaltenstherapie** am Institut für Therapieforschung - IFT München
- 10/2005 – 09/2011 **Studium der Psychologie, Diplom**, Universität Bielefeld (Gesamturteil: sehr gut)
Schwerpunktfächer: Klinische Psychologie und Pädagogische Psychologie, Nebenfach: Arbeits- und Organisationspsychologie;
Thema der Diplomarbeit: *Traumatische Erfahrungen und Depression bei Soldaten der Bundeswehr*
- 2005 **Abitur** (Bielefeld) (Gesamtdurchschnitt: 1,8)

Zusatzqualifikationen

- 11/2016 – 11/2017 **Curriculum in Psychotherapie bei Psychosen** des Dachverbandes Deutschsprachiger Psychosen Psychotherapie e.V. (DDPP) bei Herrn Prof. Dr. Klingberg und Herrn Dr. Hesse – Tübingen
- 02/2017 **Fachliche Befähigung zur Durchführung der Progressiven Muskelentspannung nach Jacobson**
- 05/2016 **Fachliche Befähigung zur Durchführung von Psychotherapie als Gruppenbehandlung**
- 04/2013 **Fachliche Befähigung zur Durchführung des IFT-Gruppenprogramms zur Stressbewältigung**

Ausgewählte Vorträge

- 2019 Thema: *Therapie der schizophrenen Störungen*

- Lehrdozentin am Centrum für Integrative Psychotherapie (CIP Akademie), 2-tägiger Ausbildungskurs für Psychologen in Weiterbildung
- 2019 Thema: *Psychotherapeutische Behandlungen von Menschen mit einer Schizophrenie*
Referentin in einer Vortragsreihe zur „Therapie der Schizophrenie - State of the Art“, organisiert durch die Otsuka Pharma GmbH & die Lundbeck GmbH
- 2018 Thema: *Psychotherapie bei ersterkrankten Menschen mit einer Schizophrenie*
Referentin in einer Vortragsreihe zur Früherkennung und Frühintervention bei schizophrenen Erkrankungen, organisiert durch die Otsuka Pharma GmbH
- 2018 Thema: *Psychotherapy in Schizophrenia*
Referentin in einem internationalen Workshop im Rahmen des Preceptorship Meetings on Schizophrenia, organisiert durch die Otsuka Pharma GmbH & die Lundbeck GmbH
- 2017 Thema: *Spezieller Umgang mit ersterkrankten schizophrenen Patienten*
Referentin in einer Vortragsreihe zur Früherkennung und Frühintervention bei schizophrenen Erkrankungen, organisiert durch die Otsuka Pharma GmbH
- 2017 Thema: *Therapie der schizophrenen Störungen*
Lehrdozentin am Centrum für Integrative Psychotherapie (CIP Akademie), 2-tägiger Ausbildungskurs für Psychologen in Weiterbildung

Publikationen

Kirchner S, Röh A, Nolden J, Hasan A (2018): Diagnosis and treatment of schizotypal personality disorder: evidence from a systematic review. NPJ Schizophrenia

Padberg F, Kumpf U, Mansmann U, Palm U, Plewnia C, Langguth B, Zwanzger P, Fallgatter A, Nolden J, Burger M, Keeser D, Rupprecht R, Falkai P, Hasan A, Egert S, Bajbouj M (2017): Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) as treatment for major depression: study design and methodology of a multicenter triple blind randomized placebo controlled trial (DepressionDC). European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience

Kumpf U, Palm U, Nolden J, Pfeiffer A, Egert S, Goerlitz T, Bajbouj M, Plewnia C, Langguth B, Zwanzger P, Kirsch B, Woerschling J, Mansmann U, Falkai P, Keeser D, Hasan A, Padberg F (2017): P278 Transcranial direct current stimulation (tDCS) as treatment for major depression (DepressionDC) – Objectives and design of a prospective multicenter double blind randomized placebo controlled trial. Clinical Neurophysiology

Tschirdewahn J, Vignaud P, Pfeiffer A, Nolden J, Padberg F, Palm U (2015): Neue Therapieoption bei Depression: die transkranielle Gleichstromstimulation. Fortschritte der Medizin

München, den 18.09.2023

Jana Dax