

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

EFFEKTE DER TRANSKRANIELLEN GAMMA-WECHSELSTROMSTIMULATION
(γ tACS) BEI PATIENTEN MIT DEPRESSION UND BEI GESUNDEN PROBANDEN

Eine randomisierte, doppelblinde Cross-over Studie

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

vorgelegt von
Carolin Baumgartner

aus
München

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Palm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Andre Szelényi

Mitbetreuung durch die

promovierte Mitarbeiterin: Dr. Irina Papazova

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	5
Abstract (Deutsch).....	6
Abstract (Englisch)	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Definition der Depression.....	9
1.2 Epidemiologie.....	11
1.3 Ätiologie und Pathogenese	11
1.4 Einteilung, Klinik und Diagnostik der Depressionen.....	13
1.4.1 Einteilung und Klinik der Depressionen	13
1.4.2 Diagnostik	14
1.5 Therapieformen.....	16
1.5.1 Standardtherapien	16
1.5.2 Experimentelle Therapieformen.....	16
1.6 Zielsetzung und Fragestellung	20
2 Methodik.....	21
2.1 Synopsis und Studiendesign.....	21
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.3 Studienpopulation	23
2.4 Das Stimulationsverfahren	23
2.5 Ablauf und Durchführung der Versuche.....	24
2.6 Baselinemessung.....	26
2.6.1 Demographische Daten	26
2.6.2 Edinburgh Händigkeitsinventar	27

2.6.3	Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit	27
2.7	Depressionsfragebögen	28
2.7.1	Beck-Depressions-Inventar (BDI)	28
2.7.2	Hamilton Depression Scale.....	29
2.8	Affekt- und Kognitionstests	29
2.8.1	<i>Positive and Negative Affect Schedule</i> (Affekttest).....	29
2.8.2	N-Back Test (Kognitionstest)	30
2.8.3	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) (Kognitionstest).....	32
2.8.4	Trail Making Test (TMT) (Kognitionstest).....	33
2.8.5	D2-Durchstreichtest (Kognitionstest)	33
2.8.6	Mehrfach-Wortschatz-Test (MWT) und durchschnittliche Intelligenz (Kognitionstest)	33
2.8.7	Test für die visuelle Merkfähigkeit (SOPT) (Kognitionstest)	34
2.9	Erfassung der Nebenwirkungen durch den CRQ (Comfort Rating Questionnaire) (Nebenwirkungsfragebogen)	35
2.10	Einsatzzeitpunkte der Testmethoden	36
2.11	Statistische Auswertung	37
2.11.1	Deskriptive Statistik.....	37
2.11.2	Induktive Auswertungen.....	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Basischarakteristika aller Patienten	38
3.2	Deskriptive Outcome Übersicht.....	41
3.2.1	Deskriptive Auswertungen der Outcomes in der Depressionsgruppe .	41
3.2.2	Deskriptive Auswertungen der Outcomes in der Kontrollgruppe	43
3.3	Inferenzstatistik Gruppenübergreifend	45
3.4	γ tACS-Wirkung auf das Gedächtnis im Vergleich zu Baseline und Placebo 46	
3.4.1	N-Back Test	46

3.4.2	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT).....	52
3.4.3	Trail Making Test A	57
3.4.4	Trail-Making Test B.....	57
3.4.5	D2-Durchstreichtest	59
3.4.6	SOPT Test Schwierigkeitsgrad 1 und 2.....	61
3.5	Affekt und γ tACS.....	63
3.5.1	Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)	63
3.6	Depressionen und γ tACS.....	65
3.6.1	BDI-Scores.....	65
3.6.2	Hamilton-Score	66
3.7	Raucherstatus und Abhängigkeitsgrad	67
3.8	Verträglichkeit der tACS	68
4	Diskussion.....	70
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	70
4.2	Limitationen der Arbeit	79
4.3	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	80
5	Literatur	82
	Danksagung	86
	Eidesstattliche Erklärung	87

Abkürzungsverzeichnis

BDI - *Beck Depression Inventory*

CRQ - *Comfort Rating Questionnaire*

DALY - *Disability-adjusted Life Years*

EEG - *Elektroenzephalographie*

FAST - *Face and Scene Task*

HDRS - *Hamilton Depression Scale*

MDD - *Major Depressive Disorder*

MEG - *Magnetenzephalographie*

MDRS - *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*

MWT - *Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest*

NaCl - *Natrium-Chlorid*

NIBS - *Non-invasive brain stimulation*

PANAS - *positive and negative affect schedule*

RWT - *Regensburger Wortflüssigkeitstest*

rTMS - *repetitive transkranielle Magnetstimulation*

SARS-CoV-2 – *Severe acute respiratory syndrome – coronavirus type 2*

SOPT - *Self-Ordered-Pointing-Test*

SOPT SG - *Self-Ordered-Pointing-Test Schwierigkeitsstufe*

SSRI - *Serotonin-Reuptake-Inhibitor*

tACS - *Wechselstromstimulation*

tDCS - *transcranial direct current stimulation*

TMT - *Trail-Making-Test*

WHO - *World Health Organization*

γ tACS - *Wechselstromstimulation in Gamma-Frequenz*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Veränderungen der DALYs für die zehn Krankheitsbilder mit dem höchsten burden of disease jeweils in 2004 und geschätzt für 2030. Abbildung aus dem WHO-Bericht aus 2004 zu burden of disease [3].	10
Abbildung 2 Diagnostisches Vorgehen bei Depression. Aus: Richter et al.	15
Abbildung 3 Schematische Darstellung des Studienablaufs (eigene Darstellung)....	26
Abbildung 4 Einteilung des Schweregrads für Depressionen anhand des Becks Depression Inventory ¹	28
Abbildung 5: Veranschaulichung des N Back Tests (eigene Darstellung)	31
Abbildung 6 Selbsteinschätzung der Depressionsgruppe, ob es sich am Tag der Verumintervention um das Verum oder ein Placebo handelte.	41
Abbildung 7 Selbsteinschätzung der Kontrollgruppe, ob es sich am Tag der Verumintervention um das Verum oder ein Placebo handelte.	43
Abbildung 8 Mittlere Reaktionsgeschwindigkeit im n-Back Test Schwierigkeitsstufen übergreifend in beiden Gruppen, zu den Zeitpunkten Baseline, Verum- und Placebointervention	46
Abbildung 9 Mittlere D-Prime Werte des n-Back Tests Schwierigkeitsstufen übergreifend in beiden Gruppen, zu den Zeitpunkten Baseline, Verum- und Placebointervention	47
Abbildung 10 Mittlere Reaktionszeiten (in Millisekunden) der verschiedenen n-Back Stufen in der Interventionsgruppe	48
Abbildung 11 Mittlere Reaktionszeiten (in Millisekunden) der verschiedenen n-Back Stufen in der Kontrollgruppe	49
Abbildung 12 Mittlere D-Prime Werte der verschiedenen n-Back Stufen in der Interventionsgruppe	50
Abbildung 13 Mittlere D-Prime Werte der verschiedenen n-Back Stufen in der Kontrollgruppe	51
Abbildung 14 Mittlere Anzahl der erkannten Wörter mit dem Buchstaben S, dargestellt in beiden Gruppen, zum Baselinezeitpunkt, sowie zur Verum- und der Placebointervention	52
Abbildung 15 Mittlere Anzahl der erkannten Wörter mit dem Buchstaben P, dargestellt in beiden Gruppen, zum Baselinezeitpunkt, sowie zur Verum- und der Placebointervention	53

Abbildung 16 Mittlere Anzahl der erkannten Wörter mit dem Buchstaben B, dargestellt in beiden Gruppen, zum Baselinezeitpunkt, sowie zur Verum- und der Placebointervention	54
Abbildung 17 Mittlere Anzahl der erkannten Wörter mit dem Buchstaben M, dargestellt in beiden Gruppen, zum Baselinezeitpunkt, sowie zur Verum- und der Placebointervention	55
Abbildung 18 Mittlere Anzahl der erkannten Wörter mit dem Buchstaben K, dargestellt in beiden Gruppen, zum Baselinezeitpunkt, sowie zur Verum- und der Placebointervention	56
Abbildung 19 Darstellung der mittleren Sekunden für den Trail-Making-Test Stufe A in beiden Gruppen	57
Abbildung 20 Darstellung der mittleren Sekunden für den Trail-Making-Test Stufe B in beiden Gruppen	58
Abbildung 21 Darstellung der mittleren Gesamtzeit im D2 Durchstreichtest in Sekunden, verglichen zwischen der Baselineerhebung, sowie Placebo- und Verumintervention in beiden Studiengruppen	59
Abbildung 22 Darstellung der mittleren Konzentrationsleistung im D2 Durchstreichtest, verglichen zwischen der Baselineerhebung, sowie Placebo- und Verumintervention in beiden Studiengruppen	60
Abbildung 23 Darstellung der mittleren Dauer in Sekunden für die visuelle Merkfähigkeit, gemessen mittels SOPT in Schwierigkeitsgrad 1 (in Sekunden), in beiden Gruppen, zu allen Zeitpunkten.....	61
Abbildung 24 Darstellung der mittleren Dauer in Sekunden für die visuelle Merkfähigkeit, gemessen mittels SOPT in Schwierigkeitsgrad 2 (in Sekunden), in beiden Gruppen, zu allen Zeitpunkten.....	62
Abbildung 25 Mittlere PANAS Werte in der Gruppe der depressiven Patienten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten, aufgeteilt nach PANAS positive/negative-Scores	63
Abbildung 26 Mittlere PANAS Werte in der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten, aufgeteilt nach PANAS positiv/negativ-Scores	64
Abbildung 27 Mittlere BDI Scores in der Depressionsgruppe zur Baselinemessung, sowie nach der Verum- und der Placebointervention.....	65
Abbildung 28 Mittlere Hamilton-Scores in der Depressionsgruppe zur Baselinemessung, sowie nach der Verum- und der Placebointervention	66

Abbildung 29 Verteilung der Abhängigkeitsgrade bei Aktivrauchern, aufgeteilt nach Studiengruppen	67
Abbildung 30 Mittlere CRQ-Scores als Maß für die Nebenwirkungsrate während und nach der Verum- und der Placebointervention in der Depressionsgruppe.....	68
Abbildung 31 Mittlere CRQ-Scores als Maß für die Nebenwirkungsrate während und nach der Verum- und der Placebointervention in der Kontrollgruppe.....	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einsatzzeitpunkte der unterschiedlichen Messinstrumente (eigene Tabelle)	36
Tabelle 2 Basischarakteristika der Gesamtkohorte, sowie der Gruppen Depression vs. Kontrollgruppe	39
Tabelle 3 Deskriptive Auswertung der Testungen zum Zeitpunkt $t_0 - t_2$ in der Depressionsgruppe (unabhängig vom Zeitpunkt ($t_{1/2}$) der Placebo-/Verumbehandlung)	42
Tabelle 4 Deskriptive Auswertung der Testungen in der gesunden Kontrollgruppe (unabhängig vom Zeitpunkt ($t_{1/2}$) zur Baseline, sowie während der Placebo- /Verumbehandlung	44

Abstract (Deutsch)

Hintergrund: In etwa 30% der Patienten mit depressiver Erkrankung kann mit den leitliniengerechten Therapieverfahren keine ausreichende Besserung erzielt werden. Insbesondere nicht-invasive Hirnstimulationstechniken wie transkranielle magnetische oder elektrische Stimulation werden über die letzten Jahre als mögliche Erweiterung des therapeutischen Spektrums intensiv beforscht. Eine Form der elektrischen Hirnstimulationsverfahren ist die transkranielle Wechselstromstimulation (tACS), die in dieser Arbeit hinsichtlich der Wirkung auf das Arbeitsgedächtnis und die Depressivität untersucht wurde.

Methodik: In dieser doppelblinden, randomisiert-kontrollierten und Geschlechts-gematchten prospektiven Studie im Cross-Over Design wurden 21 Patienten mit Depression mit 22 gesunden Probanden verglichen. Alle Probanden erhielten eine Basismessung mit verschiedenen Kognitionstests, sowie die depressiven Patienten zusätzlich Depressionstests, und zu je einem Zeitpunkt die aktive tACS, sowie zum anderen Zeitpunkt eine Placebostimulation. Anschließend wurden kognitive Tests durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der Basischarakteristika homogene Ergebnisse zwischen den beiden Studiengruppen. Die Ergebnisse des SOPT (visuelle Merkfähigkeit; Schwierigkeitsgrad 1 und 2) und des Trail-Making Tests Schwierigkeitsgrad B zeigten ausschließlich in der Depressionsgruppe eine signifikante Verbesserung nach der tACS im Vergleich zur Placebobehandlung ($p < 0,05$). Des weiteren konnte eine signifikante Verbesserung des mittleren Depressionsscores (BDI) im Vergleich zum Ausgangswert bei den Depressionspatienten ($p < 0,001$) gesehen werden, wobei dieser Effekt zwischen den Interventionsformen nicht bestätigt werden konnte. Alle anderen Tests waren nach tACS nicht signifikant gebessert. Häufig waren jedoch die Ergebnisse nach beiden Interventionen im Vergleich zur Baselinemessung deutlich verbessert.

Fazit: Diese Pilotstudie gibt erste Hinweise darüber, dass die tACS sich möglicherweise positiv auf die Kognitionsleistung von Depressionspatienten, sowie das Ausmaß der Depressivität auswirken könnte. Lern- und Placeboeffekte sind jedoch bei mehreren angewandten Tests zu berücksichtigen, sodass sich kein signifikanter Unterschied zwischen Probanden und Patienten zeigte. Größer angelegte

Studien mit mehr Probanden und einer repetitiven Anwendung der tACS sind notwendig, um eventuelle Auswirkungen der tACS deutlicher herauszuarbeiten.

Abstract (Englisch)

Background: In about 30% of depressed patients, no sufficient improvement can be achieved with the established treatment methods. In particular, non-invasive brain stimulation techniques such as transcranial magnetic or electrical stimulation have been intensively researched over the last years as a potential adjunct therapy. One form of electrical brain stimulation technique is transcranial alternating current stimulation (tACS), which was investigated in this work with regard to its effect on working memory and depression severity.

Methods: In this double-blind, randomized-controlled and sex-matched prospective study in cross-over design, 21 patients with major depressive disorder were compared to 22 healthy participants. All participants received baseline measurement with different cognition and depression tests (respectively, in the depression group). Afterwards they received one tACS and one placebo stimulation in an alternating manner, before they had to perform cognitive tests.

Results: Overall, homogeneous results were seen between the two study groups with respect to baseline characteristics. The results of the SOPT (difficulty level 1 and 2) and the Trail-Making Test difficulty level B showed a significant improvement after tACS compared to placebo treatment exclusively in the depression group ($p < 0.05$). Furthermore, a significant improvement in the mean depression score (BDI) compared to baseline was seen in patients affected by depression ($p < 0.001$), although this effect could not be confirmed between intervention types. All other tests were not significantly improved after tACS. Generally, scores improved after both interventions compared to baseline.

Conclusion: This pilot study indicates that tACS could possibly have a positive effect on the cognitive performance of depression patients, as well as on the level of depression severity. However, learning and placebo effects in several tests must be taken into account. Larger-scale studies with more subjects and a repetitive tACS are mandatory to further investigate these results.

1 Einleitung

Im Folgenden sollen die Hintergründe zu den in der vorliegenden Studie beschriebenen Zusammenhängen näher beschrieben werden. Dabei soll zunächst grundsätzlich auf die Depression eingegangen werden, bevor die therapeutischen Möglichkeiten, und hier vor allem die alternativen Therapien wie die transkranielle Wechselstromtherapie erläutert werden. Auf Basis dieser Erkenntnisse können die Fragestellungen, die die vorliegende Arbeit untersuchen soll, formuliert werden.

1.1 Definition der Depression

Gemäß der nationalen S3 Leitlinie zur Behandlung von Depressionen werden diese wie folgt definiert: „Depressionen sind psychische Störungen, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitpunkt gekennzeichnet sind. Damit verbunden treten häufig auch körperliche Beschwerden auf.“ [1] In Bezug auf die Auswirkungen der Depression heißt es weiter, dass depressive Menschen durch die Erkrankung in ihrer gesamten Lebensführung beeinträchtigt seien. Es gelinge ihnen demnach nicht, oder nur schwer, alltägliche Aufgaben zu bewältigen. Dabei seien Konzentrationsstörungen, starke Selbstzweifel und Grübelneigungen Kernsymptome der Depression. Die Autoren der Leitlinie kommen zu dem Schluss, dass kaum eine andere Erkrankung mit einem derart hohen Leidensdruck einherginge, wie die Depression. Grund hierzu sei der das Wohlbefinden und das Selbstwertgefühl beeinträchtigende Charakter der Erkrankung [1].

In Bezug auf die Behandlung stellen McCarron et al. in einem kürzlich erschienen Review fest, dass der größte Teil der psychiatrischen Versorgung grundsätzlich in der Primärversorgung stattfände. Dabei seien Depressionen das häufigste psychiatrische Symptom, mit dem Patienten vorstellig würden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass in Anbetracht der hohen Prävalenz von Depressionen sowie den negativen Konsequenzen, wenn die Erkrankung unbehandelt bliebe, die Fähigkeit jener Ärzte, die die Primärversorgung im jeweiligen Gesundheitssystem abbildeten, in Bezug auf die Diagnostik und die Therapie von entscheidender Bedeutung sei [2].

Mit Blick auf die Auswirkungen von Depression zeichnen Richter et al. in ihrer S3-Leitlinie ein besorgniserregendes Bild. Demnach hätten Depressionen nicht nur unter den psychischen Störungen eine besonders hohe Bedeutung. Vielmehr zählten depressive Störungen zu den wichtigsten Volkskrankheiten. Die Wichtigkeit der depressiven Störungen, so Richter et al. sei zudem zunehmend. Ein Indikator zur Messung der Relevanz einer Krankheit ist dabei das „Disability-adjusted Life Years“ (DALYs), welches die Summe der Lebensjahre darstellt, die durch eine Behinderung oder durch den vorzeitigen Tod verloren gehen. Während 2004 depressive Störungen noch Rang 3 belegt hätten, würden gemäß den Autoren der S3-Leitlinie die unipolaren Depressionen bis 2030 bereits Rang 1 belegen, noch vor ischämischen Herzkrankheiten und Demenzen [1]. Abbildung 1 zeigt die Hochrechnung der WHO in Bezug auf das DALY für die zehn wichtigsten Krankheiten für 2030 im Vergleich zu 2004. Es zeigt sich, dass die unipolaren Depressionen deutlich an Bedeutung gewinnen würden [3]. Es muss allerdings einschränkend gesagt werden, dass die Schätzung für 2030 bereits 2004 gemacht wurde. Durch die SARS-CoV-2-Pandemie wurde die Entwicklung gemäß einer kürzlich im Lancet veröffentlichten, breit angelegten Studie am ehesten noch beschleunigt [4].

2004 Disease or injury	As % of total DALYs	Rank	Rank	As % of total DALYs	2030 Disease or injury
Lower respiratory infections	6.2	1	1	6.2	Unipolar depressive disorders
Diarrhoeal diseases	4.8	2	2	5.5	Ischaemic heart disease
Unipolar depressive disorders	4.3	3	3	4.9	Road traffic accidents
Ischaemic heart disease	4.1	4	4	4.3	Cerebrovascular disease
HIV/AIDS	3.8	5	5	3.8	COPD
Cerebrovascular disease	3.1	6	6	3.2	Lower respiratory infections
Prematurity and low birth weight	2.9	7	7	2.9	Hearing loss, adult onset
Birth asphyxia and birth trauma	2.7	8	8	2.7	Refractive errors
Road traffic accidents	2.7	9	9	2.5	HIV/AIDS
Neonatal infections and other ^a	2.7	10	10	2.3	Diabetes mellitus
COPD	2.0	13	11	1.9	Neonatal infections and other ^a
Refractive errors	1.8	14	12	1.9	Prematurity and low birth weight
Hearing loss, adult onset	1.8	15	15	1.9	Birth asphyxia and birth trauma
Diabetes mellitus	1.3	19	18	1.6	Diarrhoeal diseases

Abbildung 1: Veränderungen der DALYs für die zehn Krankheitsbilder mit dem höchsten burden of disease jeweils in 2004 und geschätzt für 2030. Abbildung aus dem WHO-Bericht aus 2004 zu burden of disease [3].

1.2 Epidemiologie

Die WHO ging 2004 davon aus, dass weltweit ca. 322 Millionen Menschen von Depressionen betroffen waren. Das waren mehr als 4,4 % der Weltbevölkerung und 18 % Prozent mehr als zehn Jahre zuvor. In einer 2014 erschienenen Studie stellten Jacobi et al. fest, dass allein in Deutschland 4,9 Millionen Menschen an einer unipolaren Depression litten, wobei die Tendenz insgesamt steigend war, nicht nur was die Häufigkeit der depressiven Störungen anging, sondern auch, was die Häufigkeit der Inanspruchnahme medizinischer Hilfe auf Grund dieser Erkrankungen betraf. Die 12-Monats-Prävalenzen der unipolaren Depression lag indes bei insgesamt 7,7%, wobei Frauen mit 10,6% deutlich häufiger betroffen waren als Männer (4,8%) [5]. Laut Richter et al. hätten Frauen zudem einen signifikant früheren Beginn einer unipolaren Depression mit einer im Vergleich zur männlichen Bevölkerung längeren Episodendauer und einem höheren Risiko für Rückfälle mit immer wiederkehrenden depressiven Phasen. Richter et al. stellten allerdings fest, dass die Daten, auf die die gefundenen Geschlechtsunterschiede zurückzuführen sind, sich in erster Linie auf Patienten unter 65 Jahren bezogen. Dies sei im Wesentlichen auf das Hinzukommen weiterer Komorbiditäten zurückzuführen, welche die Daten verfälschen könnten. Daher sei insgesamt unklar, ob im mittleren bis höheren Lebensalter die oben beschriebenen Geschlechtsunterschiede reduziert seien [1].

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Depressionen machen kein homogenes Krankheitsbild aus. Vielmehr gibt es eine Palette von depressiven Störungen. Die Pathogenese ist trotz einiger markanter Thesen zu Neurotransmitterstörungen weiterhin in großen Teilen ungeklärt. Die bisherigen Erklärungshypothesen lassen sich vereinfacht biologischen und psychologischen Modellvorstellungen zuordnen, allerdings sei ein kausaler Zusammenhang in Bezug auf die Entstehung der Depression bisher nicht erklärbar gewesen, denn es sei laut Richter et al. durch die Heterogenität der Symptomatik auch unwahrscheinlich, dass ein einzelner Faktor allein für die Entstehung einer Depression verantwortlich sein könnte. Daher sei es naheliegend, multifaktorielle Erklärungskonzepte für die Entstehung einer Depression heranzuziehen.

In diesem Zusammenhang ist ein Modell für die Entstehung von affektiven Störungen das Vulnerabilitäts-Stress-Modell, welches besagt, dass erst das Zusammenspiel mit unterschiedlichen auslösenden Faktoren wie körperlichen Erkrankungen oder psychosozialen Faktoren wie Verluste, Trennungen, berufliche oder private Enttäuschungen, Überforderungen, Beziehungskrisen, mangelnden sozialen Unterstützungen etc. die Entstehung einer Depression fördern [1].

Eine interessante Beobachtung in unterschiedlichen epidemiologischen Studien, auf die sich auch Richter et al. in ihrer S3-Leitlinie bezogen, war außerdem, dass depressive Störungen familiär gehäuft auftreten. Demnach haben Angehörige ersten Grades ein 50% höheres Risiko im Vergleich zur gesunden Population, an einer Depression zu erkranken. Außerdem, so Richter et al., haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass Stress und Bewältigung von Stress einen nennenswerten Einfluss auf jene Neurotransmittersysteme haben, die wiederum an der Entstehung affektiver Störungen beteiligt sind. Dabei ist es von großer Bedeutung, ob die Stressquelle kontrolliert werden kann oder nicht. Seien etwa die Stressoren unkontrollierbar im Sinne von Distress, so Richter et al., komme es bei immer wiederkehrender Exposition schneller zur Überforderung der zentralnervösen Stressadaptationsmöglichkeiten, als wenn der Stress als kontrollierbar wahrgenommen würde (Eustress) [1].

1.4 Einteilung, Klinik und Diagnostik der Depressionen

Im nachfolgenden Abschnitt soll die Erkrankung der Depression näher erläutert werden. Dabei soll vor allem auf unterschiedliche Klassifikationsmethoden, das klinische Bild und die durchzuführende Diagnostik eingegangen werden.

1.4.1 Einteilung und Klinik der Depressionen

Depressive Störungen zählen laut S3 Leitlinie zu den sog. affektiven Störungen. Nach ICD-10 werden unter den affektiven Störungen sieben Hauptkategorien zusammengefasst. Diese sind manische Episoden (F30), bipolare affektive Störungen (F31), depressive Episoden (F32), rezidivierende depressive Episoden (F33), anhaltende affektive Störungen (F34), sonstige affektive Störungen (F38) und nicht näher bezeichnete affektive Störungen (F39). Die Klassifikation erfolgt demnach entweder nach Syndrom (z.B. unipolare depressive Störungen vs. bipolare Störungen), nach Dauer (zumeist über 14 Tage, bei schwergradigen Depressionen auch weniger als 14 Tage), nach Verlauf (voll/partiell remittierend vs. chronisch verlaufend), oder nach Schweregrad (leicht-, mittel-, oder schwergradig) [1].

Der Schweregrad der depressiven Störung ist abhängig davon, wie viele Haupt- und Zusatzsymptome vorliegen [1].

Zu den Hauptsymptomen zählen [1]:

- gedrückte bzw. depressive Stimmung;
- Fehlen von Interesse oder Freude an irgendeiner Tätigkeit;
- Antriebsminderung mit verstärkter Müdigkeit und einer signifikanten Aktivitätseinschränkung.

Zusatzsymptome sind [1]:

- Einschränkung der Konzentration und der Aufmerksamkeit;
- Verringerung des Selbstwertgefühls und des Selbstvertrauens;
- Vorliegen von Schuldgefühlen ggf. mit einem Gefühl der Wertlosigkeit in Bezug auf die eigene Person;
- Pessimistische Einstellung in Bezug auf die Zukunft;
- Autoaggressionen und Suizidgedanken;
- Schlafstörungen;
- Appetitminderung.

1.4.2 Diagnostik

Unter affektiven Störungen werden, wie bereits beschrieben, mehrere Krankheitsbilder zusammengefasst. Um in diesem Kontext von der Diagnose „Depression“ sprechen zu können, sowie um den Schweregrad der Erkrankung bestimmen zu können, hat die S3 Leitlinie „Depression“ einige Kriterien festgelegt. Führend ist dabei das klinische Bild. Die S3 Leitlinie fordert, dass mindestens zwei Hauptsymptome vorliegen müssen und mindestens über zwei Wochen anhalten müssen, bevor von einer manifesten Depression ausgegangen werden kann. Wenn drei oder mehr Hauptsymptome über diesen Zeitraum vorliegen, spricht man bereits von einer schweren Depression. Berücksichtigt werden indes auch kürzere Zeiträume, wenn die Symptome als sehr schwerwiegend empfunden werden oder sehr schnell auftreten. Über die Hauptsymptome hinaus erfolgt die Schweregradeinteilung über das Vorhandensein von Zusatzsymptomen. Dabei gilt etwas vereinfacht, je mehr Zusatzsymptome, desto schwerer die Depression [1].

Die folgende Abbildung aus der S3 Leitlinie zeigt das diagnostische Vorgehen nochmal gut zusammengefasst:

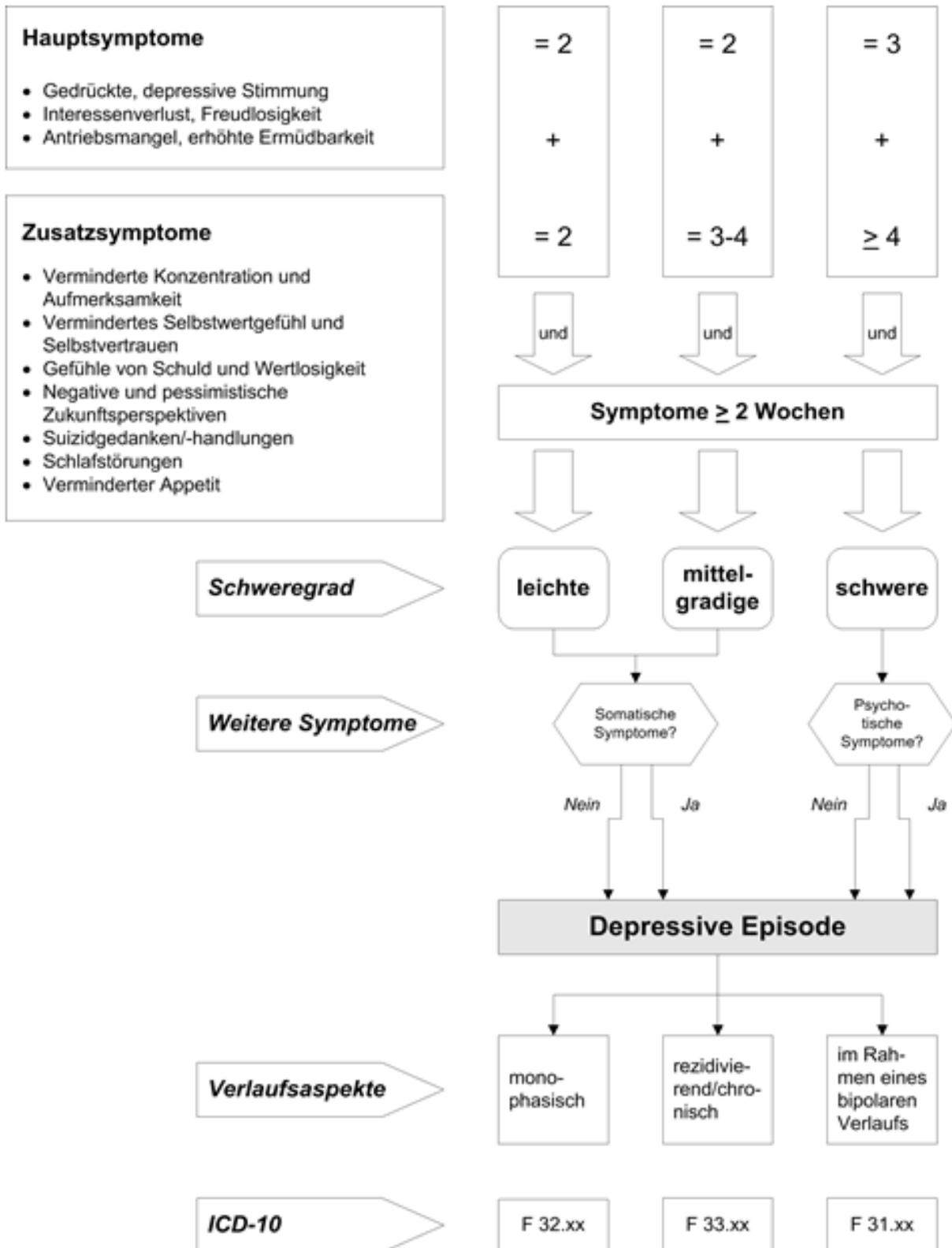


Abbildung 2 Diagnostisches Vorgehen bei Depression. Aus: Richter et al.

1.5 Therapieformen

Die Therapie der Depression ist stets an die individuellen Bedürfnisse der Betroffenen anzupassen. Dadurch haben sich in der evidenzbasierten Medizin mehrere unterschiedliche Therapieformen etabliert, welche neben verschiedenen psychotherapeutischen Ansätzen auch unterschiedliche medikamentöse Therapien sowie eine Reihe von ergänzenden Heilmethoden unterscheiden. Im folgenden Kapitel sollen daher kurz die unterschiedlichen Therapieformen erläutert werden, unter ihnen auch transkranielle Stimulationsverfahren, um die es in der vorliegenden Arbeit geht.

1.5.1 Standardtherapien

Zur Behandlung der Depression werden vier primäre Behandlungsstrategien definiert, die sich je nach dem klinischen Bild, der Schwere der Symptome, dem Verlauf der Erkrankung sowie dem Patientenwunsch richten. Die vier Behandlungsstrategien sind das sog. „watchful waiting“ (eine Art abwartende Begleitung des Patienten, wobei niederschwellige psychosoziale Interventionen möglich bleiben), die medikamentöse Therapie (wobei sog. Serotonin-Reuptake-Hemmer Mittel der ersten Wahl darstellen), die psychotherapeutische Behandlung sowie bestimmte Kombinationstherapien aus den bereits genannten. Weitere supplementäre Therapieverfahren, wie z.B. die Elektrokonvulsionstherapie, die Lichttherapie, die Wachtherapie, die Sport- und Bewegungstherapie, sowie die Ergotherapie können die Behandlungsmöglichkeiten ergänzen [1]. Darüber hinaus gibt es einige experimentelle Therapieformen, die noch nicht etabliert sind. Diese sollten im Folgenden vorgestellt werden.

1.5.2 Experimentelle Therapieformen

Laut einer in der Arbeit von Haller et al. zitierten Studie kann in etwa 30% der Fälle mit den etablierten Verfahren der Psychopharmakotherapie und Psychotherapie trotz gestuften Vorgehen mit Hilfe der üblichen Therapiestrategien keine ausreichende Besserung der Beschwerden erzielt werden. Schon lange wird daher nach neuen Behandlungsverfahren gesucht, die die etablierten Verfahren ergänzen könnten. Insbesondere nicht-invasive Hirnstimulationstechniken wie transkranielle magnetische oder elektrische Stimulation wurden in den letzten Jahre intensiv erforscht und könnten sich zu einer fünften Säule der primären Behandlungsstrategien entwickeln [6].

Eine Form der elektrischen Hirnstimulationsverfahren ist die transkranielle Wechselstromstimulation (tACS, transcranial alternating current stimulation) in verschiedenen Frequenzen. Elyamany et al. untersuchten erst kürzlich die tACS in Bezug auf die aktuellen Konzepte und zeigten erste Ergebnisse der Anwendung als potenzielles therapeutisches Verfahren in der Psychiatrie [7]. Hintergrund der tACS sind Veränderungen der kortikalen Potentiale bei psychischen Störungen wie etwa der Depression. Die grundlegende Idee wurde in der Arbeit von Albouy et al. bereits vorgestellt. Es ist demnach lange bekannt, dass Veränderungen der Membranpotentiale im Rahmen der Exzitations- und Inhibitionsvorgänge in Neuronen und Axonen zu Veränderungen des elektromagnetischen Feldes führen, welches die jeweiligen Gewebe umgibt. Auf diese Art können am Herzen EKGs und am Gehirn EEGs abgeleitet werden. Laut Britton et al. ist das EEG ein elektrophysiologisches Verfahren, welches die elektrische Aktivität des menschlichen Gehirns aufzeichnet. Aufgrund seiner ausgezeichneten zeitlichen Empfindlichkeit, so die Autoren weiter, liegt der Hauptnutzen des EEG in der Bewertung der dynamischen Gehirnfunktion. [8] In Bezug auf Depressionen konnten Schmidt et al. im EEG tonisch hohe Erregungsniveaus nachweisen, sowie eine hyperstabile Regulierung als pathogenen Faktor eruieren.[9]

Albouy et al. haben gezeigt, dass durch das externe Anlegen von elektrischen Feldern in einer bestimmten Frequenz in Abhängigkeit der Grundfrequenz der neuronalen Aktivität eine Modulation der Exzitation bzw. Inhibition möglich ist und somit auch Änderungen des Verhaltens möglich erscheinen [10]. Elyamany haben diesen verhaltensverändernden Effekt auf psychiatrische Patienten angewandt. Dabei waren die ersten Ergebnisse zur Durchführbarkeit von tACS bei psychiatrischen Patienten sehr vielversprechend und ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Dabei zeigen die Ergebnisse tatsächlich die Fähigkeit von tACS, pathologische Hirnoszillationen zu modifizieren und damit die Verhaltensresultate zu verbessern. Dennoch sind künftige doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien notwendig, um die Verlässlichkeit und Effektivität der Methode nachzuweisen [10]. Im folgenden Kapitel soll die spezifische Wirkung der tACS nochmals näher erläutert werden.

1.5.2.1 Transkranielle Wechselstromstimulation

Aktuelle Studiendaten deuten darauf hin, dass neben den bekannteren nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren rTMS (repetitive transkranielle Magnetstimulation) und tDCS (*transcranial direct current stimulation*) auch die tACS in der Therapie der Depression eine Wirkung zeigen könnte. Studien zur Gamma tACS deuten darauf hin, dass die Stimulation mit einer Frequenz zwischen 0,1-80 Hz zu einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses an gesunden Probanden führen kann [11].

Die tACS ist eine Methode aus der Gruppe der nicht-invasiven Hirn-Stimulationen (NIBS: *non-invasive brain stimulation*), deren Hauptwirkung über die Modulation der kortikalen Oszillationen vermittelt wird [12]. Dabei wird über mindestens zwei Schädelelektroden ein schwacher Wechselstrom an den Kortex angelegt [13]. Durch diesen Wechselstrom soll es zu einer Interaktion mit dem neuronalen Aktivitätsmuster kommen, was letztlich zu einer Beeinflussung des Verhaltens führen könne. Dies ist zum Beispiel für das Erinnerungsgeschehen recht gut beschrieben, zudem gibt viele weitere Arbeiten, die diesen direkten Effekt des Wechselstroms auf die neuronale Aktivität postulieren [14-16] [17, 18].

Jedoch gab es zuletzt mehr und mehr Arbeiten, die diesen direkten Effekt auf die neuronale kortikale Aktivität in Frage stellten. In-vivo-Untersuchungen zeigten, dass das elektrische Feld, welches tatsächlich einen Einfluss auf die neuronale Aktivität haben könnte, mit 1 V/m vernachlässigbar wäre oder zumindest keine neuronale Aktivierung bewirken könnte [19-22]. Den direkten Effekt von tACS führten Asamoah et al. 2019 eher auf eine Vermittlung von afferenten dermalen Fasern zurück [23].

Neben diesen direkten Einflüssen der tACS gibt es auch indirekte Effekte, welche über synaptische Plastizität vermittelt werden. Jedoch sind diese nicht unabhängig von den direkten neuronalen Einflüssen beschrieben. Vielmehr bedarf es für die synaptische Plastizität zunächst den direkten neuronalen Einfluss der tACS [24, 25].

In der Vergangenheit wurden die Einflüsse der tACS jedoch lediglich auf Verhaltensänderungen oder Veränderungen des Gedächtnisses beschränkt. So blieben die eigentlichen zugrunde liegenden neurophysiologischen Mechanismen verborgen. In jüngerer Zeit sind aber mehr und mehr Studien dazu übergegangen mit Hilfe von neurophysiologischen Verfahren wie Elektroenzephalographien (EEG) oder Magnetenzephalographie (MEG) den Effekt der tACS in Abhängigkeit von anatomischen oder funktionellen Arealen zu untersuchen [26].

Dadurch ist man in der Lage, durch die Wahl der anatomischen Lage des Stimulationsorts die Wirkungsweise der tACS zu steuern [27]. Außerdem tragen die anatomischen Zusammenhänge auch zu einem besseren Verständnis der Wirkung der tACS bei [28]. Durch die Assoziation zwischen der Stromstärke, der Frequenz und der anatomischen Lage waren gezielte Modulationen der neuronalen Kapazität möglich. So konnten Nomura et al. 2019 zeigen, dass die tACS in der Lage war, das Langzeitgedächtnis zu verbessern [29]. Lang et al. lieferten 2019 mit ihrer Arbeit Informationen über Strategien zur Verbesserung des assoziativen Gedächtnisses [30]. Im gleichen Jahr untersuchten Alexander et al. 2019 den Einfluss der tACS auf die Alpha-Oszillation des präfrontalen Kortex. Dabei konnten sie einen potenziellen therapeutischen Nutzen der tACS aufzeigen. Jedoch ging es vor allem um die Behandlung von schweren Depressionen (MDD = *Major Depressive Disorder*) [31]. Im Folgejahr konnten auch Wang et al. in einer Pilotstudie zeigen, dass tACS mit 77,5 Hz und 15 mA eine therapeutische Wirkung auf depressive Symptome haben könnten. Sie beschrieben die Methode als gut durchführbar und praktikabel für Erwachsene mit einem MDD [32].

Als Zielregion der jeweiligen Interventionen wurde der linke dorsolaterale präfrontale Kortex (IDLDFC) definiert aufgrund des Nachweises einer verminderten Aktivität linksseitiger präfrontaler Hirnanteile bei depressiven Erkrankungen, mit dem therapeutischen Ziel, Antrieb, kognitive Defizite und Affektstörungen zu verbessern.

Ob die tACS auch andere neuronale Effekte hat, wie zum Beispiel ein Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis, Merkfähigkeit oder Konzentrationsleistung, ist derzeit noch nicht ausreichend erforscht, auch weil die Studienergebnisse heterogen sind.

Da insgesamt nur wenige Pilotstudien existieren, soll in der hier vorliegenden Dissertation die Behandlung der Depression mittels Gamma-tACS untersucht werden.

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Das primäre Outcome der Studie ist die Untersuchung der Einflüsse des tACS auf das Arbeitsgedächtnis in der Kontroll- und Interventionsgruppe (also ohne und mit dem Vorliegen einer Depression). Die entsprechende Hypothese lautet: Die Gamma-tACS führt zu einer verbesserten Funktion des Arbeitsgedächtnisses bei depressiven Patienten.

Das sekundäre Outcome der vorliegenden Studie ist der Einfluss der tACS auf Depressionsscores in der Interventionsgruppe.

2 Methodik

Im folgenden Kapitel werden das Studiendesign, sowie die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie, die Studienpopulation sowie die Stimulationsmethodik vorgestellt. Im Weiteren werden die unterschiedlichen klinischen Scores und Tests beschrieben, die im Rahmen der Durchführung der vorliegenden Studie zum Einsatz kamen. Zuletzt werden die statistischen Verfahren vorgestellt, die für diese Studie eingesetzt wurden.

2.1 Synopsis und Studiendesign

Das nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren tACS mit einer Frequenz von 40 Hz (gamma-Frequenz, γ tACS) wurde alternierend als echte Stimulation und als Scheinstimulation bei klinisch stabilen Patienten mit diagnostizierter Depression (Interventionsgruppe) und bei gesunden Probanden (Kontrollgruppe) angewandt, um die Wirkung auf kognitive Prozesse (insbesondere das Arbeitsgedächtnis) zu untersuchen. Die verminderte Aktivität linksseitiger präfrontaler Hirnanteile (IDL-PFC) bei depressiven Erkrankungen definiert somit die Zielregion der Intervention, um Antrieb, kognitive Defizite und Affektstörungen zu verbessern. Durch eine Wechselstromstimulation des betroffenen Hirnareals soll dort die Aktivität gesteigert werden, wobei die hochfrequente gamma-Frequenz die dort erniedrigte Oszillationsaktivität erhöhen soll. Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Cross-over-Studie. Die Studie wurde monozentrisch an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München durchgeführt und von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt (EK-Nr. 603-16).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden vor Beginn festgelegt:

Gesicherte Diagnose einer majoren Depression nach DSM-IV bei Patienten bzw. einer mindestens mittelgradigen Depression nach ICD-10, bzw. Nicht-Vorliegen einer psychischen Erkrankung bei gesunden Probanden. Des Weiteren:

- Alter 18 – 60 Jahre
- Rechtshändigkeit (Edinburgh Handedness Test, EHT)
- Der Teilnehmer / die Teilnehmerin muss einwilligungsfähig und in der Lage sein, die Probandeninformation zu verstehen, die erforderlichen Untersuchungen und Termine durchführen bzw. einhalten zu können und eine Einverständniserklärung nach erfolgter schriftlicher und mündlicher Aufklärung abzugeben.
- Die Überprüfung der Einwilligungsfähigkeit wird durch einen Arzt vorgenommen, der nicht an der Studie beteiligt ist.
- Stabile Medikation über einen Zeitraum von mind. 1 Woche bei Patienten, keine Medikation bei gesunden Probanden.

Die Ausschlusskriterien waren wie folgt:

- Krampfanfälle (Epilepsie) in der Anamnese
- Metallische Fremdkörper im Schädelbereich
- Schwangerschaft
- Einnahme von Antiepileptika
- Einnahme von Benzodiazepinen in einer Dosierung, die einem Äquivalent von 1 mg Lorazepam oder mehr entspricht
- Aktuell aktive Substanzabhängigkeit mit Ausnahme Tabakabhängigkeit
- Patienten mit gesetzlicher Betreuung

2.3 Studienpopulation

Potentielle Studienteilnehmer wurden auf den Stationen mit affektivem Schwerpunkt sowie in der Tagklinik in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der Universität München, nach Absprache mit den jeweiligen behandelnden Ärzten, kontaktiert und rekrutiert. Die gesunden Probanden wurden über meinen eigenen Bekanntenkreis, sowie teilweise Kommilitonen rekrutiert.

Für die Studie wurden 22 depressive Patienten und 22 gesunde Probanden rekrutiert. Die Fallzahlplanung basierte bei nicht vergleichbarer Studienlage ausschließlich auf einer zuvor in der gleichen Klinik durchgeführten Studie [33].

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewähren, wurde die gleiche Fallzahl verwendet. Nach Möglichkeit wurde versucht, ein Matching für Alter und Geschlecht durchzuführen, wobei insgesamt mehr weibliche Teilnehmende eingeschlossen wurden. Eine Probandin wurde nachträglich (nach Studieneinschluss, vor Intervention) aufgrund von Schwangerschaft aus der Studie ausgeschlossen. Diese Probandin wird im Folgenden als „fehlend“ geführt und wurde bei sämtlichen Auswertungen ausgeschlossen. In die Interventionsgruppe wurden entsprechend nur 21 Probanden eingeschlossen. In der Kontrollgruppe wurden 22 gesunde Probanden belassen.

2.4 Das Stimulationsverfahren

Zur Stimulation wurde ein Eldith-DC Stimulator Plus (CE-zertifiziert) mit Studienfunktion verwendet, welcher mit einer Konstantstromquelle zur Hirnstimulation (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland) arbeitete.

Die Stimulation erfolgte mit einer Stromstärke von 2 mA (Amplitude -1mA bis +1 mA, „peak-to-peak“) und einer Frequenz von 40 Hz für eine Dauer von 20 min. Das entspricht 48000 Phasenwechsel bei einer 20-minütigen Verum-Stimulation und einer 20-minütigen Scheinstimulation, bei der für wenige Sekunden zu Beginn ein Strom fließt, um den Effekt der typischen Hautsensationen zu imitieren.

Anode und Kathode wurden anhand des internationalen 10-20 Systems angelegt, welches beim Anlegen eines EEG verwendet wird. Die Anode wird hierbei auf F3, also entsprechend auf dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, und die Kathode auf F4, also entsprechend auf dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex, angelegt.

Da die Kopfgröße von Mensch zu Mensch verschieden ist, wurden die Ergebnisse entsprechend der Schädelgröße normiert, um die Messergebnisse untereinander vergleichbarer zu machen. Die Normierung erfolgte nach folgendem Muster:

Der Schädelknochen wurde vom Nasion bis zum Inion entlang der Schädeldecke vermessen. Die gemessene Strecke wurde als 100% gewertet und in einzelne Abschnitte eingeteilt. Dabei ging man vom Nasion 10 Prozent in Richtung Inion, dann vier weitere 20-Prozent-Schritte und am Schluss wieder 10 Prozent. So ergibt sich auch der Name 10-20-System. Genauso ging man zur Einteilung der Linie zwischen den beiden (vor den Ohren gelegenen) präaurikulären Punkten vor. Ausgehend von diesen Koordinaten wurden die Elektroden auf der Kopfhaut angebracht.



Transkranielle Gleichstromstimulation, © Steffen Hartmann, Klinikum der Universität München

2.5 Ablauf und Durchführung der Versuche

Die Studienteilnehmer erhielten drei Termine nach erfolgreicher Rekrutierung und Erhebung von Ein- und Ausschlusskriterien.

Der erste Termin (t_0) diente zur Aufnahme einer Baselinemessung, um für die nächsten beiden Termine einen Ausgangs- und Vergleichswert ohne jegliche Stimulation des Kortex zu haben. Termin 2 (t_1) und 3 (t_2) erfolgten jeweils identisch mit einem Mindestabstand von einer Woche.

Alle ab Punkt 2.6 ausführlich erläuterten Fragebögen und Testverfahren wurden immer in gleicher Reihenfolge durchgeführt, so dass für alle Studienteilnehmer gleiche Bedingungen herrschten.

Der Ersttermin bestand aus einem Fragebogen zu demographischen Daten, dem Fagerström-Test zur Nikotinabhängigkeit (FTND), PANAS Positive And Negative Affect Schedule (PANAS), dem Edinburgh Händigkeitinventar (EHT, siehe Einschlusskriterien), Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT, formallexikalische Wortflüssigkeit), Pfadfindertest (Trail Making Test, TMT, Versionen A und B), D2 Durchstreichtest, Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT) zur Ermittlung der durchschnittlichen Intelligenz, dem Self-Ordered Pointing Test (SOPT) zur Ermittlung der visuellen Merkfähigkeit, dem N-Back Test (Arbeitsgedächtnistest) und bei den an Depression erkrankten Patienten zusätzlich dem Beck Depressionsinventar (BDI) und dem Hamilton Depressionsfragebogen (HDRS) in der 21-Item-Version.

Nach dem Screening erhielt jeder Patient 3-4 Tage später den ersten Stimulationstermin, an dem er zunächst den PANAS (siehe 2.8.1) vor der Stimulation ausfüllte. Danach wurde der Kopfumfang vermessen, die mit NaCl getränkten Elektroden gemäß der entsprechenden EEG Areale F3 und F4 angebracht und mit einem Gummiband fixiert.

Anschließend wurde der Stimulator auf Richtigkeit der Einstellungen überprüft. Frequenz (40 Hz), sowie der Widerstand (unter 10 kOhm) mussten bei jedem Patienten und Probanden gleich sein. War alles korrekt eingestellt, so wurde ein fünfstelliger Code aus der vom Studienleiter zugeteilten Verblindungsliste eingegeben, sodass weder der Anwender noch der Proband/Patient wussten, ob Schein- oder Verum-Stimulation vorlagen. Somit konnten der Informationsbias sowie der Placeboeffekt minimiert werden. Der Aktivierungscode für entweder aktive oder Scheinstimulation wurden durch den Studienleiter per computerisiertem Zufallsgenerator erstellt.

Während der 20-minütigen Stimulation führte der Patient immer am selben Laptop den N-back Test (siehe 2.8.2) durch. Im Anschluss wurden die Elektroden abgenommen und die Kopfhaut auf Hautdefekte überprüft. Im Folgenden sollte der Proband/Patient einschätzen, ob es sich um die Verum- oder Placebostimulation handelte. Danach führten die Teilnehmer folgende Testungen in immer gleicher Reihenfolge aus: PANAS nach Intervention, bei den depressiven Patienten erneut BDI und Hamilton, RWT, Pfadfinder Test, sowie den D2 Durchstreichtest. Anschließend wurde noch der CRQ Fragenbogen (siehe 2.9) zur Erfassung möglicher Nebenwirkungen durchgeführt.

Der 3. Termin zur 2. Stimulation erfolgte identisch mit mindestens einer Woche Abstand zwischen den Stimulationen, um Überhang-Effekte oder Lern-Effekte zu minimieren. In der Abbildung 3 ist der Studienablauf schematisch dargestellt.

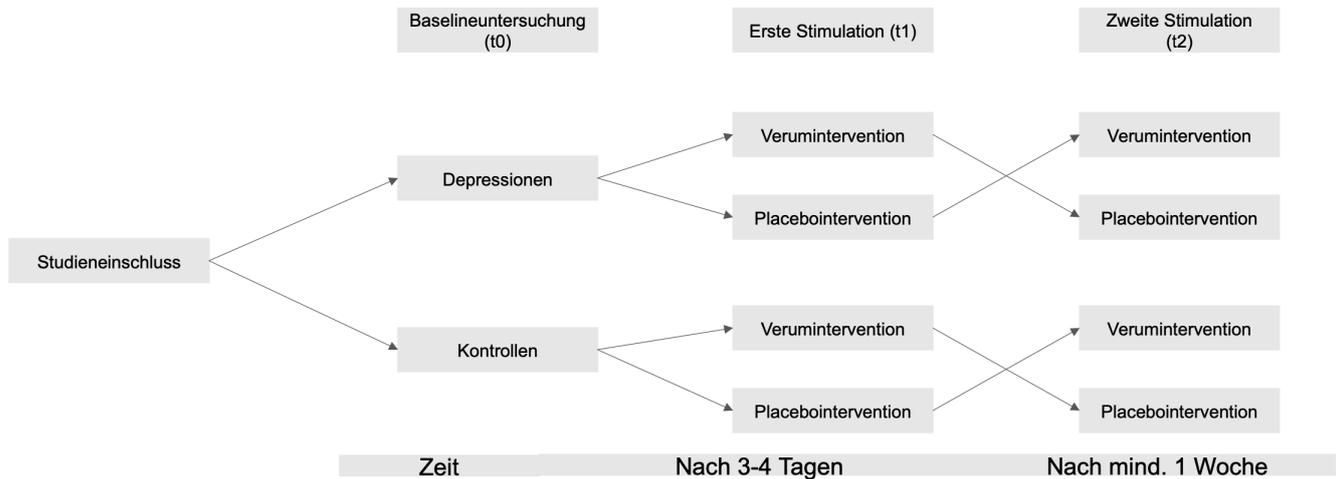


Abbildung 3 Schematische Darstellung des Studienablaufs (eigene Darstellung)

2.6 Baselinemessung

In dem folgenden Kapitel sollen die Baselinemessungen, die bei den Probanden durchgeführt wurden, näher erläutert werden.

2.6.1 Demographische Daten

Zunächst wurden die Basischarakteristika der Probanden anhand des Studienprotokolls erhoben. Hierbei wurden die Probanden nach ihrem Alter, dem Geschlecht, dem Schulabschluss, ihrem Beschäftigungsverhältnis, der Händigkeit, dem Raucherstatus sowie weiterer Daten, wie dem Alter bei Erkrankungsbeginn, der Erkrankungsdauer, der Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen und ihrem Beruf gefragt. Die Daten werden später im Ergebnisteil dargestellt.

2.6.2 Edinburgh Händigkeitinventar

Anhand des Edinburgh Händigkeitinventars (EHT) wurde die Händigkeit jedes Probanden erhoben und objektiviert, da in der Studie nur Rechtshänder eingeschlossen werden sollten, um die Dominanz der Hirnhälften homogen zu halten.

Berechnet wurde der sog Händigkeits-Quotient:

$$(R-L)/(R+L) \times 100$$

Rechtshänder mussten einen Wert >40 erreichen, um als Rechtshänder eingestuft zu werden [34].

2.6.3 Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit

Dieser Test sollte die Ausprägung der Nikotinabhängigkeit (falls vorhanden) testen.

Darin fanden sich 6 Fragen, die teils mit ja oder nein, teilweise mit angegebenen Schlagworten beantwortet werden konnten. Aus diesen Fragen ergab sich je nach angegebener Antwort eine Punktzahl, die zur Abschätzung der Nikotinabhängigkeit eingesetzt wurde. Die Punktzahl (und das Ausmaß der Abhängigkeit) bewegten sich zwischen

- 0-2 (sehr gering),
- 3-4 (gering),
- 5 (mittelschwer),
- 6-7 (schwer) und
- 8-10 (sehr schwer).

2.7 Depressionsfragebögen

In dem folgenden Kapitel sollen die Depressionstestungen, die bei den Probanden durchgeführt wurden, näher erläutert werden.

2.7.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das BDI ist ein international weit verbreitetes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades der depressiven Symptomatik sowie therapiebedingter Veränderungen [35]. Der BDI entstand aufgrund klinischer Beobachtungen der Beschwerden depressiver Patienten. Er wird seit über 50 Jahren im englischsprachigen Raum eingesetzt und wurde mehrfach in andere Sprachen übersetzt. Seit fast 40 Jahren liegt auch eine deutsche Übersetzung vor, die nach mehreren Überarbeitungen schließlich eine verbindliche Form gefunden hat [36].

Das BDI besteht aus 21 Items, welche die wichtigsten depressiven Symptome abbilden, jedoch keinen Bezug zu einer ätiologischen Theorie der Depression haben. Zu den 21 Items gibt es jeweils 4 Aussagen (0-3), die die Probanden auswählen können. Je höher die Summe der ausgewählten Aussagen, umso schwerer ist die Depression einzustufen [36].

Die 21 Items repräsentieren folgende typische depressive Symptome: (A) traurige Stimmung, (B) Pessimismus, (C) Versagen, (D) Unzufriedenheit, (E) Schuldgefühle, (F) Strafbedürfnis, (G) Selbsthass, (H) Selbstanklagen, (I) Selbstmordimpulse, (J) Weinen, (K) Reizbarkeit, (L) sozialer Rückzug und Isolierung, (M) Entschlussunfähigkeit, (N) negatives Körperbild, (O) Arbeitsunfähigkeit, (P) Schlafstörungen, (Q) Ermüdbarkeit, (R) Appetitverlust, (S) Gewichtsverlust, (T) Hypochondrie, (U) Libidoverlust.

- < 14 Punkte: unauffällig
- 14 – 19 Punkte: milde depressive Symptomatik
- 20 – 28 Punkte: moderate depressive Symptomatik
- 29 – 63 Punkte: schwere depressive Symptomatik

Abbildung 4 Einteilung des Schweregrads für Depressionen anhand des Beck's Depression Inventory¹

Für die deutsche Version des BDI gilt die in Abbildung 4 gezeigte Einteilung des Schweregrades der Depressivität [36].

2.7.2 Hamilton Depression Scale

Die Hamilton Depression Scale (HDRS), ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Die Skala wurde entwickelt zur Anwendung bei Patienten, bei denen die Diagnose einer affektiven Störung depressiver Art bereits diagnostiziert worden war. Dabei wird die HDRS zur Quantifizierung von Ergebnissen eines Interviews verwendet, wobei ihr Wert ausschließlich von den Fähigkeiten des Interviewers abhängt [37].

Die Skala enthält 21 Items (darunter z.B.: depressive Verstimmung, Schuldgefühle, Ein- und Durchschlafstörungen, uvm). Die Erhebung dieser Items erfolgt durch die Prüfer auf der Grundlage eines 30-minütigen Patienteninterviews. Jedes dieser Items wird daraufhin auf einer 3- bis 5-stufigen Skala beurteilt.

Die Auswertung erfolgt nach Summierung der Punktezahl der Skala. Laut S3 Leitlinie ergibt sich folgende Abstufung [1]:

- <8 keine Depression
- 9-16 leichte Depression
- 17-24 mittelgradige Depression
- >25 schwere Depression

2.8 Affekt- und Kognitionstests

In den folgenden Kapiteln werden die Untersuchungen zu affektiven Störungen sowie Kognitionstestungen näher erläutert.

2.8.1 Positive and Negative Affect Schedule (Affekttest)

Das PANAS ist ein weit verbreitetes, englischsprachiges Tool zur Erfassung der emotionalen Befindlichkeit einer Person. Daraus wurde eine deutsche Version des PANAS abgeleitet, um auch deutschsprachige Personen untersuchen zu können [38]. Der PANAS-Fragebogen besteht aus jeweils zehn Adjektiven zur Beschreibung von Empfindungen und Gefühlen für jeweils das Gebiet der positiven und negativen Affekte.

Dabei kann die Skala für unterschiedliche Untersuchungen eingesetzt werden, also je nach Instruktion für aktuelle Affekte mit einer zeitlichen Begrenzung oder aber für habituelle und länger andauernde Affekte. Die Ergebnisse der jeweiligen Fragen orientieren sich entlang einer Ordinalskala (1 = „gar nicht“ oder „not at all“; 2 = „ein bisschen“ oder „a little“; 3 = „einigermaßen“ oder „moderately“; 4 = „erheblich“ oder „quite a bit“; 5 = „äußerst“ oder „extremely“) [38].

Aus den Ergebnissen werden jeweils gesondert für positive und negative Affekte die Mittelwerte berechnet. Dementsprechend repräsentieren höhere Werte für die Items 1, 3, 4, 6, 10, 11, 13, 15, 17 und 18 eine stärkere Ausprägung positiver Affekte. Höhere Werte für die Items 2, 5, 7, 8, 9, 12, 14, 16, 19 und 20 wiederum repräsentieren eine stärkere Ausprägung negativer Affekte.

2.8.2 N-Back Test (Kognitionstest)

Der n-Back-Test ist ein Test, der am Computer durchzuführen ist und dient vor allem der Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses der Probanden. Laut Kane et al dient er sogar als Standardmaß des exekutiven Arbeitsgedächtnisses [39]. In diesem Test erscheinen zufällig vom Programm ausgewählte Buchstaben hintereinander in weißer Schrift gut leserlich auf schwarzem Hintergrund für ca. 1 sec. Die Zeit zwischen den Buchstaben beträgt 2500 ms.

Den Test gibt es in mehreren Schwierigkeitsgraden, je nachdem an welcher Anzahl von Buchstaben ein „Reiz“, d. h. eine wiederholte Darbietung eines Buchstaben, erkannt werden muss. Für dieses Studiendesign wurden 3 unterschiedliche Schwierigkeitsgrade eingesetzt. Hierzu wurden die 1-back, 2-back und 3-back-Tests verwendet.

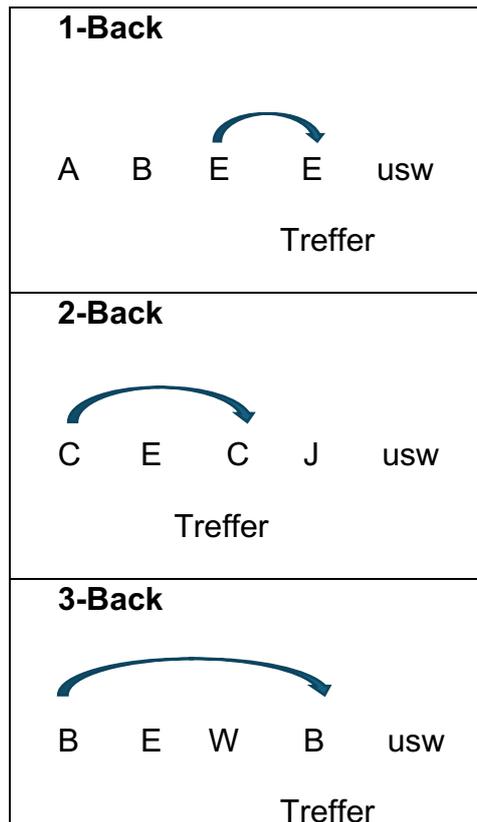


Abbildung 5: Veranschaulichung des N Back Tests (eigene Darstellung)

Im ersten Teil der Testung ist es die Aufgabe der Probanden, jedes Mal die „Leertaste“ des Computers zu drücken, falls 2 gleiche Buchstaben hintereinander dargeboten werden, also 1-back. Im zweiten Teil – nach einer kurzen Pause – soll wiederum eine Wiederholung erkannt werden, hier jedoch erst, wenn sich ein dargebotener Buchstabe nach einer gewissen Anzahl an weiteren Buchstaben wiederholt, also 2-back und 3-back. Der Schwierigkeitsgrad nimmt also stetig zu. Um eine Ablenkung der Probanden durch visuelle bzw. akustische Störfaktoren auszuschließen, fand die Testung für alle Probanden jeweils im gleichen, ruhigen und reizabgeschirmten Raum in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität statt. Für alle Probanden wurde der gleiche Laptop (Acer) verwendet. Für die Durchführung des Tests wurde die Software „Psychopy 2“ verwendet, die über www.psychopy.org bezogen wurde [40]. Die Dauer pro Testung betrug 21 min inklusive zweier ca. zwei-minütiger Pausen zwischen den verschiedenen Schwierigkeitsgraden. Dieser n-back-Test wurde bei allen Probanden gleichermaßen durchgeführt. Zur Ergebnisermittlung und Analyse der Daten wurde die Anzahl der richtig und falsch positiven, sowie der richtig und falsch negativen Antworten gespeichert und nach einem speziellen Verfahren der sogenannten, „d-Prime“, ausgewertet. Die Berechnung des d-Prime ist nach Haatveit et al. folgendermaßen durchzuführen [41]:

Die generelle Berechnung des d-Prime erfolgt nach folgender Formel:

$$d' = z(\text{Hit}) - z(\text{FA})$$

$$\text{Hits} - \text{FA} = \text{netscore}$$

$$\text{Hits} / (\text{Hits} + \text{falsch positive}) = \text{Hitrate}$$

$$\text{Falsch positive} / \text{falsch positive} - \text{richtig negative} = \text{FA Rate}$$

Dabei steht „*Hit*“ für den Anteil der erkannten Ereignisse (*Hits*) zur Gesamtheit aller erkennbaren Ereignisse (*Hits* + *misses*). FA hingegen steht für den Anteil der falsch-positiven Ereignisse (*false alarm*) an allen negativen Ereignissen (*false alarms* + *correct negativ*). Um aber d' zu berechnen, muss man die Z-Transformation von *Hit* und *FA* ermitteln. Diese erfolgt mit Hilfe der folgenden Excel-Formel:

$$\text{NORMSINV}(\text{Zelle der HitRate}) = \text{Z Transformation (Hit)}$$

$$\text{NORMSINV}(\text{Zelle der FA Rate}) = \text{Z Transformation (FA)}$$

Daraus ergibt sich ein optimales „Score“ von für perfekte „*Hits*“ und für 0 falsch-positiven Ereignisse.

Ein hoher d-Prime Wert bedeutet laut Autoren Haatveit et al, dass das Signal leicht zu erkennen ist und viele Treffer generiert wurden.

Je besser der Proband die Trefferquote (HITs) maximiert und die Zahl der FA (false alarms) minimiert, desto besser ist die Empfindlichkeit und desto besser kann der Proband bei der Durchführung des Tests zwischen Treffer und Nicht-Treffer unterscheiden.

2.8.3 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) (Kognitionstest)

Der RWT ist ein diagnostischer Test für die Erfassung der formallexikalischen Wortflüssigkeit. Er wurde in vereinfachter Form durchgeführt. Jeder Proband sollte innerhalb von zwei Minuten so viele Wörter wie möglich aufzählen, pro Buchstaben gab es zwei Minuten Zeit, um innerhalb dieser Zeitspanne, so viele Worte wie möglich mit den Anfangsbuchstaben S, P, B, M und K zu nennen. Für jeden Buchstaben sind zur Auswertung Normwerte für die Anzahl der Worte definiert. Die Normwerte waren für die jeweiligen Buchstaben: S=16 Wörter, B=15 Wörter, P=12 Wörter, M=13,7 Wörter und für K 15,5 Wörter [42].

2.8.4 Trail Making Test (TMT) (Kognitionstest)

Der Trail-Making-Test (TMT) beinhaltet zwei unaufwändige Tests, die im Allgemeinen nacheinander durchgeführt werden. In Teil A müssen die auf einer Seite verstreuten Zahlen von 1 bis 25 so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge mit einem Bleistift verbunden werden. In Teil B wird die Aufgabe um eine Arbeitsgedächtniskomponente erweitert, indem alternierend Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und Buchstaben (dem Alphabet folgend) verbunden werden müssen (1-A-2-B-3-C bis K-12-L-13). „In der Regel wird Teil A nach 90 Sekunden, spätestens aber nach drei Minuten, Teil B nach fünf Minuten abgebrochen. Der TMT-A erlaubt Aussagen über die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, der TMT-B über die geteilte Aufmerksamkeit“ [43].

2.8.5 D2-Durchstreichetest (Kognitionstest)

Der Test d2 stellt eine standardisierte Weiterentwicklung der sog. Durchstreichtests dar. Er misst Tempo und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize (Detail-Diskrimination) und ermöglicht damit die Beurteilung individueller Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen. Die vielfältige Absicherung der Testgütekriterien (Objektivität, Zuverlässigkeit und Gültigkeit), die einfache Anwendung und der geringe Aufwand an Zeit und Material sind der Grund dafür, dass der Test d2 zu den am häufigsten verwendeten psychodiagnostischen Verfahren in Deutschland gehört und auch im Ausland weite Verbreitung gefunden hat [44, 45].

2.8.6 Mehrfach-Wortschatz-Test (MWT) und durchschnittliche Intelligenz (Kognitionstest)

Der bereits langjährig angewandte Test dient zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus nach einem einfachen und zuverlässigen Schema. Insbesondere wurde Wert daraufgelegt, dass situative Belastungen und Störeinflüsse innerhalb bestimmter Grenzen das Testergebnis nicht beeinflussen. Durch Standardisierung von Anweisung, Durchführung, Auswertung und Interpretation wird eine hohe Objektivität erzielt.

In der vorliegenden Studie führte jeder Studienteilnehmer zum Zeitpunkt t0 diesen Test durch, um das Probandenkollektiv besser miteinander vergleichen zu können.

Jeder Teilnehmer sollte 37 Zeilen mit jeweils 5 Wörtern, von denen immer nur eines in der deutschen Sprache existiert bzw. Sinn ergibt, markieren. Zur Veranschaulichung ist eine der ersten Zeilen im Folgenden angegeben:

Apfer - Lapfe - Apper - *Apfel* – Pafel.

Die Schwierigkeit der Worte nahm von Anfang bis Ende des Tests zu. Die Aufgabe des Probanden bestand darin, das gesuchte deutsche Wort zu identifizieren und durchzustreichen. Hierbei gab es keine festgelegte Zeitvorgabe. Für jedes richtig durchgestrichene Wort erhielt der Patient einen Punkt. Die 4 anderen Worte waren fiktiv gebildete Worte. Demnach war der Test ungeeignet für z.B. Nicht-Muttersprachler, da es möglich war, dass die richtigen Worte dann nicht erkannt wurden. „Sehr niedrige Intelligenz“ und „niedrige Intelligenz“ kamen nicht vor im Rahmen der Studie.

Die Punkteverteilung :

- „sehr niedrige Intelligenz (0-5)“
- „niedrige Intelligenz (6-20)“
- „durchschnittliche Intelligenz (21-30)“ entspricht einem IQ von 91-109
- „hohe Intelligenz (31-33)“ entspricht einem IQ von 110-127
- „sehr hohe Intelligenz (34-37)“ entspricht einem IQ von >127

2.8.7 Test für die visuelle Merkfähigkeit (SOPT) (Kognitionstest)

Der SOPT testet das nicht-räumliche exekutive Arbeitsgedächtnis, wobei die Fähigkeit erfordert wird, eine Abfolge von Antworten erzeugen und überwachen zu können. Als Test für die visuelle Merkfähigkeit wurde er ebenfalls in 2 Schwierigkeitsstufen bei allen Probanden durchgeführt [46].

Die Probanden bekamen zunächst 6 (Schwierigkeitsstufe 1), danach 12 (Schwierigkeitsstufe 2) Objekte auf einem Papier dargeboten. Jedes Blatt wurde 6 bzw 12 x ausgedruckt (auf jeder Seite die gleichen Objekte, jedoch anders angeordnet). Die Probanden wurden aufgefordert, immer ein Objekt auszuwählen, ohne dabei zweimal das gleiche Objekt zu wählen. Sie sollten sich also merken, welche Objekte schon ausgewählt wurden und welche noch nicht. Dabei wurde die Zeit in Sekunden gemessen und notiert. Ziel des SOPT ist die objektive Reproduzierbarkeit der Merkfähigkeit.

2.9 Erfassung der Nebenwirkungen durch den CRQ (Comfort Rating Questionnaire) (Nebenwirkungsfragebogen)

Zur Erfassung der Nebenwirkungen wurde der sog CRQ eingesetzt. Er dient dabei dem Aufzeichnen von unerwünschten Effekten der Probanden während und nach den Stimulationen. Hierzu werden typische Nebenwirkungen der Hirnstimulation wie Missempfindungen, Kopfschmerzen auf einer 10-Punkt Likert-Skala abgebildet. Der Fragebogen eignet sich daher besonders gut, um die Anwendbarkeit des Tests in angenehm und unangenehm zu unterteilen und Nebenwirkungen wie „Unbehagen“ zu erfragen [47].

Die Probanden erhielten also mehrere Fragen, die sie von 1-10 bewerten konnten, wobei ein höherer Wert stärkere Nebenwirkungen bedeutete.

2.10 Einsatzzeitpunkte der Testmethoden

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die unterschiedlichen Interventionszeitpunkte in beiden Gruppen aufgelistet.

Tabelle 1 Einsatzzeitpunkte der unterschiedlichen Messinstrumente (eigene Tabelle)

Gruppen	Depression			Gesund		
	t ₀	t ₁	t ₂	t ₀	t ₁	t ₂
Fragebögen/Zeitpunkte						
Edinburgh Händigkeitinventar	x	-	-	x	-	-
Fagerström Test	x	-	-	x	-	-
MWT und durchschnittliche Intelligenz	x	-	-	x	-	-
BDI	x	x	x	-	-	-
Hamilton-test	x	x	x	-	-	-
PANAS (vor und nach Stimulation)	x	x	x	x	x	x
RWT (nach Stimulation)	x	x	x	x	x	x
Trail Making Test (nach Stimulation)	x	x	x	x	x	x
D2 Durchstreichtest (nach Stimulation)	x	x	x	x	x	x
N Back Test (nach Stimulation)	x	x	x	x	x	x
CRQ (Nebenwirkungsfragebogen)	-	x	x	-	x	x
SOPT	x	x	x	x	x	x

Legende: BDI: Becks Depression Inventory; MWT: Mehrfach Wortschatz test; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest; SOPT: *Self-Ordered-Pointing-Test*

2.11 Statistische Auswertung

In dem nachfolgenden Kapitel soll erläutert werden, wie die statistische Auswertung der o.g. Tests in der vorliegenden Studie erfolgte.

2.11.1 Deskriptive Statistik

Stetige Variablen wurden in Mittelwerten und deren Standardabweichung dargestellt. Um diese Variablen graphisch darzustellen, wurden Balkendiagramme verwendet.

2.11.2 Induktive Auswertungen

Für die Prüfung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt. Die Daten für die Hauptoutcomes (Reaktionszeit und d-Prime im n-Back Test) waren annähernd normalverteilt. Kategorische Variablen wurden mithilfe von χ^2 -Tests zwischen depressiven Patienten und der gesunden Kontrollgruppe untersucht. Für den Vergleich metrischer Variablen wurden aufgrund der Normalverteilung in den Hauptoutcomes, sowie der höheren Power T-Tests eingesetzt. Bei Subgruppenanalysen, wie z.B. bezüglich des Raucherstatus, wurden bei Gruppengrößen <10 zusätzlich Tests für nicht normalverteilte Daten eingesetzt. Es wurden bei abhängigen Stichproben die T-Tests für gepaarte Werte und bei unabhängigen Stichproben die T-Tests für unabhängige Stichproben eingesetzt. Bei Nicht-Überlegenheit der Verumstimulation im Vergleich zur Placebointervention wurde auf die RM-ANOVA Modelle, hinsichtlich des Zeitpunktes der Intervention (ob die Patienten die Verumintervention zuerst erhielten) verzichtet, da dies die statistische Aussagekraft nicht erhöhen würde.

Für die deskriptiven und induktiven Auswertungen wurden mit dem statistischen Programmpaket SPSS Statistics 25.0 gearbeitet (IBM, 2017).

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika aller Patienten

Tabelle 2 zeigt die Basischarakteristika beider Studiengruppen, sowie der Gesamtkohorte, welche zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung (t_0) erhoben wurden. In beiden Gruppen war das weibliche Geschlecht mit rund 60% etwas häufiger vertreten (nahezu entsprechend der 2:1 Frau-zu-Mann Häufigkeitsverteilung der Depression) und unterschied sich statistisch nicht in der Verteilungshäufigkeit zwischen der Krankheits- und der Kontrollgruppe ($p=0,56$).

Im Mittel betrug das Alter in der Gesamtkohorte 38,2 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 13,1$ Jahren. Die depressiven Patienten waren durchschnittlich 40,1 ($\pm 13,01$) Jahre und die gesunde Kontrollgruppe 36,4 ($\pm 13,96$) Jahre alt, wobei sich das Durchschnittsalter zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied ($p=0,23$). Bezüglich der Verteilung der Schulabschlüsse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gesehen werden ($p=0,07$), jedoch waren die depressiven Patienten signifikant häufiger arbeitsunfähig ($p<0,001$). Die Verteilung des Intelligenzniveaus unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ($p=0,30$). Die depressive Patientengruppe war im Mittel 13,8 ($\pm 12,1$) Jahre erkrankt und durchschnittlich 2,8 ($\pm 1,9$) mal wegen der Depression in einer stationären Behandlung, welche insgesamt 9,1 ($\pm 9,2$) Monate betrug. Einer von 21 Patienten nahm keine antidepressiven Medikamente und bei einem Patienten fehlte die Angabe.

Tabelle 2 Basischarakteristika der Gesamtkohorte, sowie der Gruppen Depression vs. Kontrollgruppe

Variable	Gesamtkohorte (n=43)	Depression (n=21)	Kontrollgruppe (n=22)
Weiblich, n (%)	27 (62,8)	12 (57,1)	15 (68,2)
Alter, in Jahren, MW (\pm SD)	38,3 (\pm 13,1)	40,1 (13,01)	36,4 (\pm 14,0)
Schulabschluss n (%)			
Hauptschule	7 (15,9)	3 (14,3)	4 (18,2)
Realschule	9 (20,5)	1 (4,8)	8 (36,4)
Gymnasium	20 (45,5)	10 (47,6)	10 (45,5)
Hochschule	1 (2,3)	1 (4,8)	0 (0)
Andere*	5 (11,6)	5 (23,9)	0 (0)
Keine Angabe	1 (2,3)	1 (4,8)	0 (0)
Intelligenzquotient, n (%)			
IQ 91-109	22 (51,2)	8 (38,1)	14 (63,6)
IQ 110-127	13 (30,2)	8 (38,1)	5 (22,7)
IQ \geq 128	7 (16,3)	4 (19,0)	3 (13,6)
Fehlend	1 (2,3)	1 (4,8)	0 (0)
Beschäftigungsverhältnis n (%)			
Angestellt**	14 (32,6)	1 (4,8)	13 (59,1)
Selbstständig	3 (7,0)	0 (0)	3 (13,6)
Student	8 (18,6)	2 (9,5)	6 (27,3)
Arbeitslos	3 (7,0)	3 (14,3)	0 (0)
Arbeitsunfähig	15 (34,9)	15 (71,4)	0 (0)
Raucherstatus			
Aktiv	15 (34,9)	7 (33,3)	8 (36,4)
Ex-Raucher	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht-Raucher	27 (62,8)	14 (66,7)	13 (59,1)
Keine Angabe	1 (2,3)	0 (0)	1 (4,5)
Krankheitsdauer in J. MW (\pm SD)	-	13,8 (\pm 12,1)	-
Hosp.dauer in Mo., MW (\pm SD)	-	9,1 (\pm 9,2)	-
Anzahl Hosp., MW (\pm SD)	-	2,8 (\pm 2,9)	-

Variable	Gesamtkohorte (n=43)	Depression (n=21)	Kontrollgruppe (n=22)
Medikation, n (%)			
Keine AD	-	2 (9,5)	
SSRI/SSNRI	-	6 (28,6)	
Tetrazyklische AD	-	2 (9,5)	
Andere AD***	-	10 (47,6)	
Keine Angabe		1 (4,8)	
Legende:			
*Volkshochschule, Highschool, ** Inkl. Ausbildung (n=1), ***Inkl. Lithium, Agomelatin, Risperidon, Quetiapin, Bupropion, Baldrian; AD:Antidepressiva, hosp.: Hospitalisierung; MW:Mittelwert; n:Anzahl; SD: Standardabweichung; SSRI: Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Selektive Serotonin Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer			

3.2 Deskriptive Outcome Übersicht

3.2.1 Deskriptive Auswertungen der Outcomes in der Depressionsgruppe

Zum Zeitpunkt t_0 erfolgten zunächst die Basistestungen aller depressiven Patienten. Danach erhielten die Patienten zu jeweils einem der beiden Zeitpunkte ($t_{1/2}$) das Verum oder ein Placebo und zum anderen Zeitpunkt erfolgte dies entsprechend umgekehrt.

Die Selbsteinschätzung der Patienten, ob es sich bei der Verum-Intervention um ein Placebo oder um das Verum handelte, erfolgte in rund 90 Prozent der Fälle korrekt, wie in Abbildung 6 zu sehen ist.

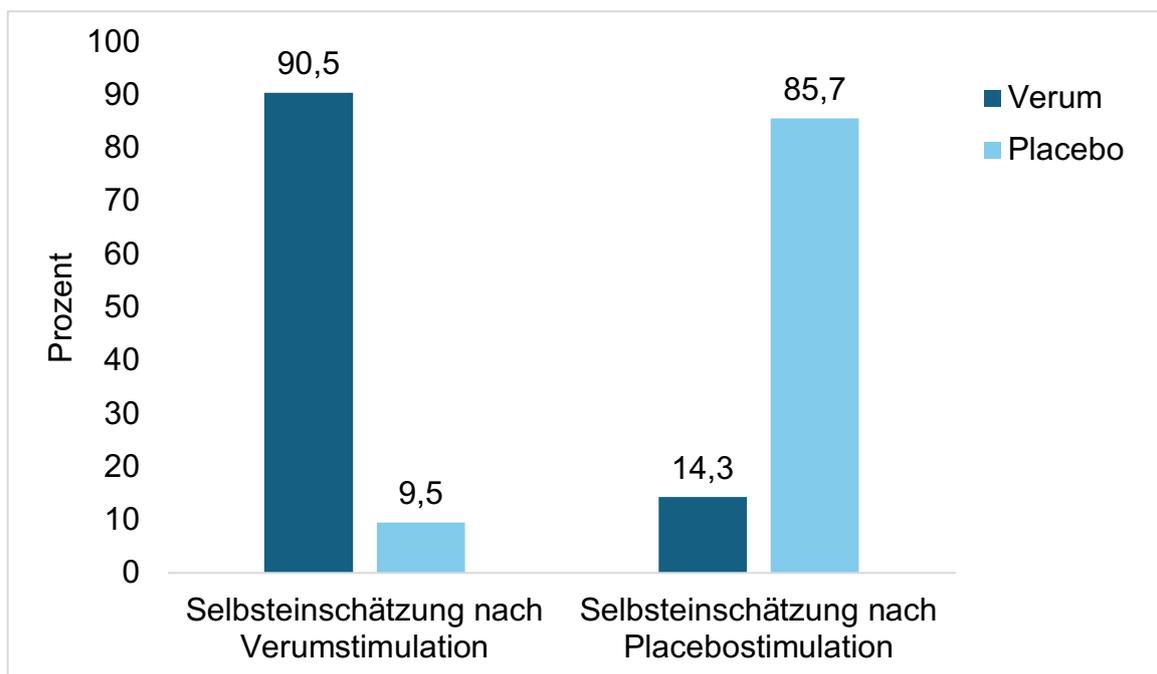


Abbildung 6 Selbsteinschätzung der Depressionsgruppe, ob es sich am Tag der Verumintervention um das Verum oder ein Placebo handelte.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der einzelnen Outcome Messungen deskriptiv für die Interventionsgruppe zur Baseline-Untersuchung und der Verum-, sowie Placebointervention, unabhängig von deren Zeitpunkt, zusammengefasst. Insgesamt zeigten sich rein deskriptiv homogene Ergebnisse zwischen den unterschiedlichen Stimulationen. Der mittlere Hamilton-Score, sowie der BDI zeigten sich im Vergleich zur Baseline sowohl nach der Placebointervention als auch bei der Verumintervention etwas niedriger. Die Inferenzstatistik für die unterschiedlichen Outcomes ist im zweiten Teil dieser Arbeit dargestellt.

Tabelle 3 Deskriptive Auswertung der Testungen zum Zeitpunkt $t_0 - t_2$ in der Depressionsgruppe (unabhängig vom Zeitpunkt ($t_{1/2}$) der Placebo-/Verumbehandlung)

Depression (n=21)	Baseline	Verum		Placebo	
Fragerström Test, MW (\pm SD)	3,1 (\pm 2,7)	-		-	
		Vor*	Nach**	Vor	Nach
PANAS positive Items, MW (\pm SD)	2,3 (\pm 0,7)	2,8 (\pm 0,8)	2,8 (\pm 0,8)	2,7 (\pm 0,9)	2,7 (\pm 0,8)
PANAS negative Items, MW (\pm SD)	2,8 (\pm 0,7)	1,9 (\pm 0,7)	1,8 (\pm 0,8)	2,3 (\pm 1,0)	1,9 (\pm 0,8)
		Nach		Nach	
BDI, MW (\pm SD)	16,3 (\pm 9,9)	13,4 (\pm 8,8)		14,2 (\pm 10,0)	
Hamilton	13,9 (\pm 6,6)	9,4 (\pm 6,0)		9,9 (\pm 5,2)	
RWT, Anzahl Worte MW (\pm SD)					
S	13,1 (\pm 4,2)	16,1 (\pm 5,4)		15,5 (\pm 5,5)	
P	9,7 (\pm 4,6)	11,5 (\pm 5,0)		11,8 (\pm 5,0)	
B	10,3 (\pm 3,1)	11,6 (\pm 4,2)		12,6 (\pm 3,5)	
M	11,6 (\pm 3,8)	13,1 (\pm 4,4)		12,2 (\pm 4,4)	
K	12,1 (4,6)	13,6 (\pm 4,9)		14,5 (\pm 4,9)	
Trail Making Test, MW (\pm SD)					
Schwierigkeit-A in Sec.	26,7 (\pm 8,1)	23,3 (\pm 7,4)		24,5 (\pm 10,9)	
Schwierigkeit-B in Sec.	50,1 (\pm 21,3)	51,1 (21,6)		58,0 (\pm 24,7)	
D2 Durchstreichtest, MW (\pm SD)					
Gesamtzeit in Sec.	465,5 (\pm 96,6)	525,7 (\pm 94,3)		506,0 (\pm 107,8)	
Konzentrationsleistung (Score, max. 299)	196,9 (\pm 44,2)	226,2 (\pm 48,4)		219,2 (\pm 52,7)	
SOPT in Sec., MW (\pm SD)					
Schwierigkeit-1	15,1 (\pm 6,6)	10,1 (\pm 2,5)		11,7 (\pm 2,9)	
Schwierigkeit-2	35,8 (\pm 8,0)	31,3 (\pm 6,8)		35,7 (\pm 9,7)	
N-Back d-prime Score					
1-back, MW (\pm SD)	3,7 (\pm 1,0)	3,8 (\pm 0,8)		3,9 (\pm 1,0)	
2-back, MW (\pm SD)	2,4 (\pm 0,9)	2,8 (\pm 1,1)		2,9 (1,1)	

Depression (n=21)	Baseline	Verum	Placebo
3-back, MW (\pm SD)	1,1 (\pm 0,8)	1,5 (\pm 0,8)	1,5 (\pm 0,8)
N-Back RT in ms			
1-back, MW (\pm SD)	693,0 (\pm 228,69)	717,8 (\pm 228,9)	714,5 (\pm 232,9)
2-back, MW (\pm SD)	818,6 (\pm 229,8)	849,1 (\pm 264,6)	854,4 (\pm 244,6)
3-back, MW (\pm SD)	955,05(\pm 279,3)	946,1 (\pm 318,0)	961,9 (\pm 280,0)

Legende: * Messung vor der Stimulation, **Messung nach der Stimulation, BDI: Becks Depression Inventory; ms: Millisekunden, MW: Mittelwert; MWT: Mehrfach Wortschatz test; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest

3.2.2 Deskriptive Auswertungen der Outcomes in der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe erhielt, bis auf die spezifischen Depressionsscores, dieselben Outcomemessungen zur Baseline, sowie zu den zwei Interventionszeitpunkten.

Auch in dieser Gruppe erfolgte eine in mehr als 90 % Prozent korrekte Selbsteinschätzung bezüglich der Intervention am Tag der Verumintervention, was in Abbildung 7 dargestellt ist.

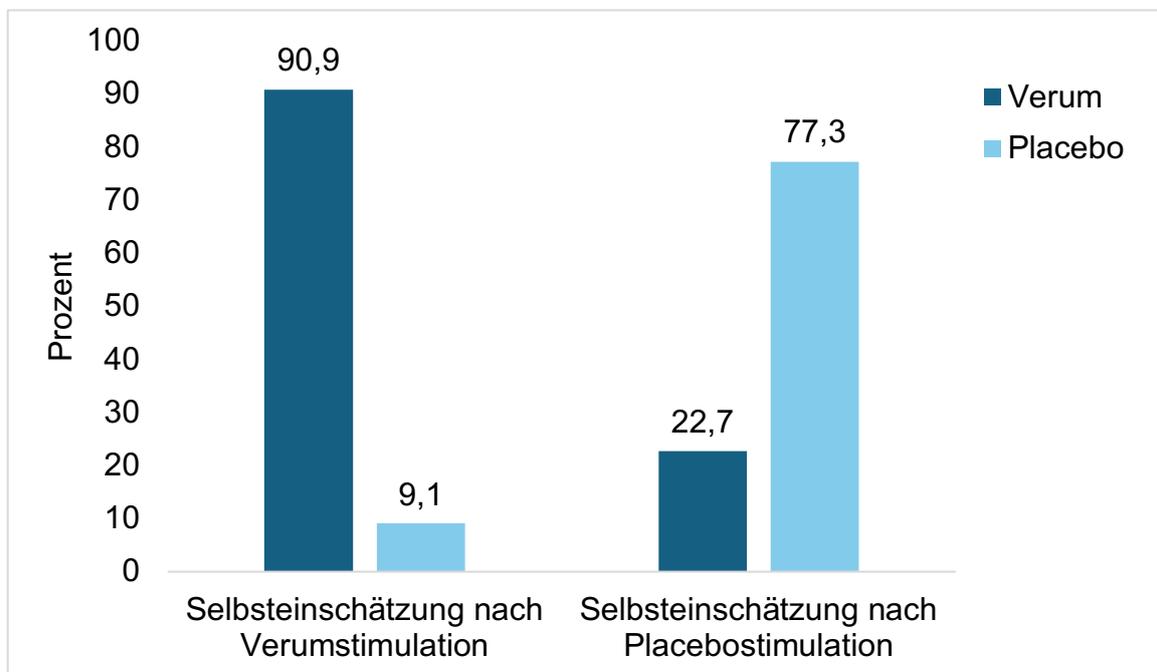


Abbildung 7 Selbsteinschätzung der Kontrollgruppe, ob es sich am Tag der Verumintervention um das Verum oder ein Placebo handelte.

In der nachfolgenden Tabelle ist die deskriptive Auswertung der Outcome Messungen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung, sowie der Verum- und der Placebointervention dargestellt.

Tabelle 4 Deskriptive Auswertung der Testungen in der gesunden Kontrollgruppe (unabhängig vom Zeitpunkt (t1/2) zur Baseline, sowie während der Placebo-/Verumbehandlung

Kontrollen (n=22)	Baseline	Verum		Placebo	
		Vor*	Nach**	Vor	Nach
Fragerström Test, MW (± SD)	2,6 (±3,1)				
PANAS <i>positive</i> Items, MW (±SD)	3,6 (±0,7)	3,5 (±0,8)	3,2 (±1,0)	3,4 (±0,7)	3,2 (±0,9)
PANAS <i>negative</i> Items, MW (±SD)	2,1 (±0,7)	1,7 (±0,8)	1,7 (±0,8)	1,8 (±0,7)	1,7 (±0,7)
		Nach		Nach	
RWT, Anzahl Worte, MW (±SD)					
S	13,1 (±3,3)	16,7 (±3,9)		16,5 (±3,8)	
P	10,8 (±3,7)	12,4 (±3,9)		12,9 (±4,1)	
B	11,8 (±4,6)	12,5 (±4,3)		13,8 (±3,4)	
M	12,1 (±3,0)	12,6 (±4,0)		13,7 (±3,0)	
K	13,2 (±3,9)	13,6 (±4,0)		15,3 (±3,3)	
Trail Making Test, MW (±SD)					
Schwierigkeit-A in Sec.	20,7 (±7,1)	16,5 (±6,2)		17,6 (±6,3)	
Schwierigkeit-B in Sec.	47,4 (±17,4)	39,2 (±16,3)		41,6 (±19,2)	
D2 Durchstreichtest, MW (±SD)					
Gesamtzeit in Sec.	540,1 (±67,0)	592,2 (±70,4)		600,9 (±58,5)	
Konzentrationsleistung (Score, max. 299)	233,5 (±36,0)	248,6 (±69,4)		266,0(±33,1)	
SOPT in Sec., MW (±SD)					
Schwierigkeit-1	11,5 (±3,2)	10,1 (±3,2)		10,7 (±2,5)	
Schwierigkeit-2	29,1 (±9,2)	29,3 (±10,7)		30,0 (±8,0)	
N-Back d-Prime Score					
1-back	3,7 (±1,0)	4,0 (±0,1)		4,2 (±0,5)	
2-back	2,6 (±0,9)	2,9 (±0,2)		3,2 (±1,0)	
3-back	1,2 (±0,5)	1,1 (±0,2)		1,5 (±0,4)	
N-back Test, RT in ms					

Kontrollen (n=22)	Baseline	Verum	Placebo
1-back	612,0 (±157,6)	646,7 (±214,7)	606,9 (±169,0)
2-back	813,2 (±211,0)	829,4 (±226,1)	815,9 (±216,8)
3-back	1025,4 (±252,6)	1040,9 (±285,0)	995,5 (±286,3)

Legende: * Messung vor der Stimulation, **Messung nach der Stimulation, BDI: Becks Depression Inventory; ms: Millisekunden, MW: Mittelwert; MWT: Mehrfach Wortschatz test; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest

3.3 Inferenzstatistik Gruppenübergreifend

In den nachfolgenden Punkten 3.4 – 3.7 sind jeweils die Inferenzstatistiken zu den möglichen Effekten der γ tACS (Verumintervention), sowohl im Vergleich zur Baseline, als auch im Vergleich zur Placebobehandlung für beide Gruppen dargestellt. Außerdem wurde zur Objektivierung der Ergebnisse ein Vergleich der Mittelwerte zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe durchgeführt.

3.4 γ tACS-Wirkung auf das Gedächtnis im Vergleich zu Baseline und Placebo

3.4.1 N-Back Test

Für die Auswertung der kognitiven Leistung der Studienteilnehmer wurden die Reaktionsgeschwindigkeit und die D-Prime Werte des n-Back Tests berechnet.

Abbildung 8 zeigt die mittleren Reaktionsgeschwindigkeiten, unabhängig von ihrem Schweregrad (n-Back Stufe 1-3) in beiden Studiengruppen. Hier zeigten sich weder signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsformen noch zur Baselineuntersuchung in beiden Gruppen.

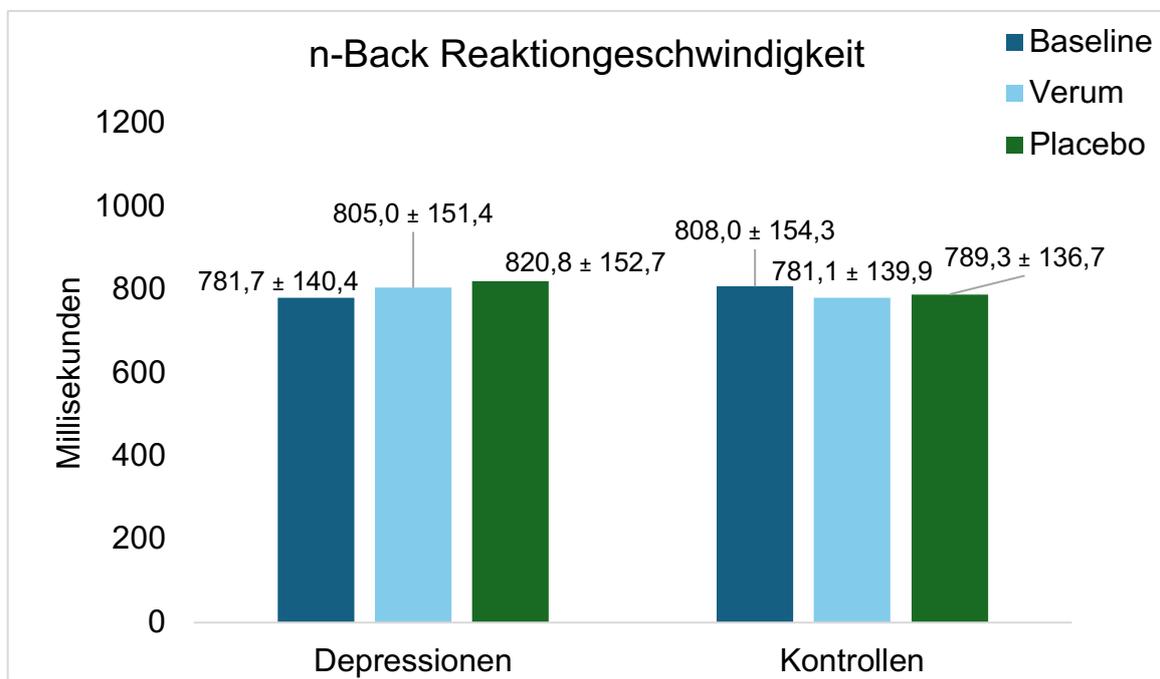


Abbildung 8 Mittlere Reaktionsgeschwindigkeit im n-Back Test Schwierigkeitsstufen übergreifend in beiden Gruppen, zu den Zeitpunkten Baseline, Verum- und Placebointervention

Für die allgemeinen D-Prime Werte, die in Abbildung 9 dargestellt sind, zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Interventionsformen. Jedoch zeigte sich sowohl in der Interventionsgruppe, als auch in der Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der D-Prime Werte nach der Verum- (Depressionen, $p=0,013$; Kontrollen, $p=0,015$) und nach der Placebointervention (Depressionen, $p=0,005$, Kontrollen, $p<0,001$) im Vergleich zur Baseline-Messung.

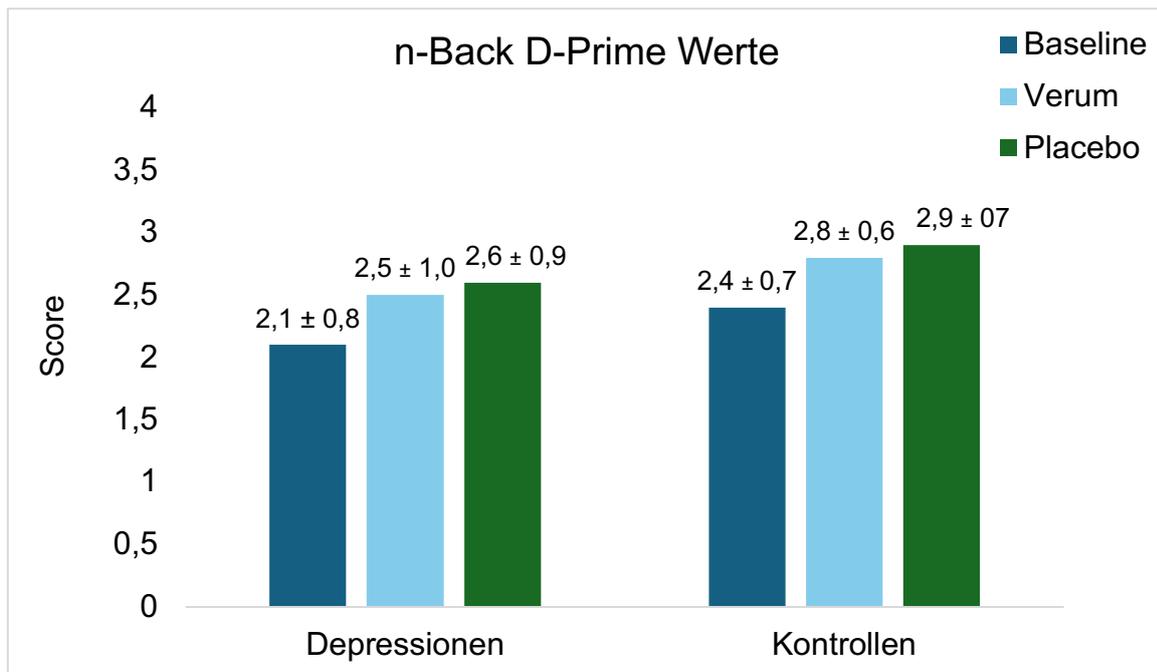


Abbildung 9 Mittlere D-Prime Werte des n-Back Tests Schwierigkeitsstufen übergreifend in beiden Gruppen, zu den Zeitpunkten Baseline, Verum- und Placebointervention

Zusätzlich wurden die verschiedenen Schwierigkeitsstufen (1-Back, 2-Back, 3-Back) mit deren Reaktionsgeschwindigkeiten und D-Prime Werten untersucht. Abbildung 10 zeigt die mittleren Reaktionszeiten für die verschiedenen n-Back Stufen zur Baseline, nach der Verum- und nach der Placebointervention in der Interventionsgruppe und Abbildung 11 in der Kontrollgruppe.

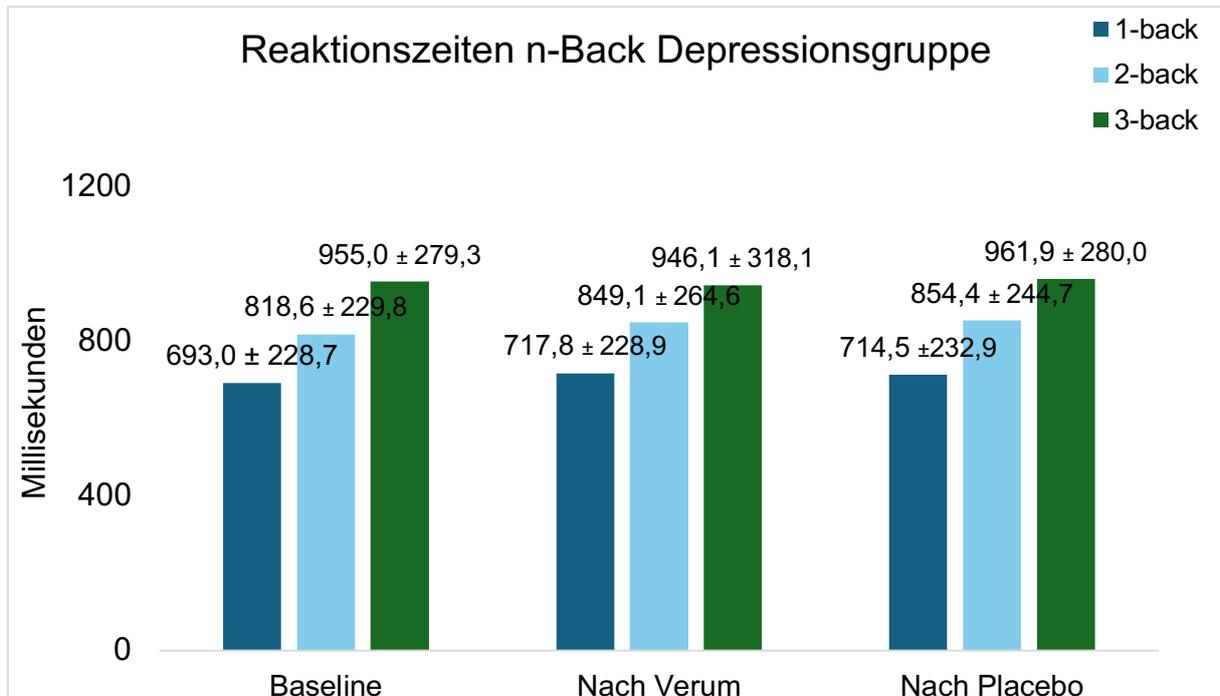


Abbildung 10 Mittlere Reaktionszeiten (in Millisekunden) der verschiedenen n-Back Stufen in der Interventionsgruppe

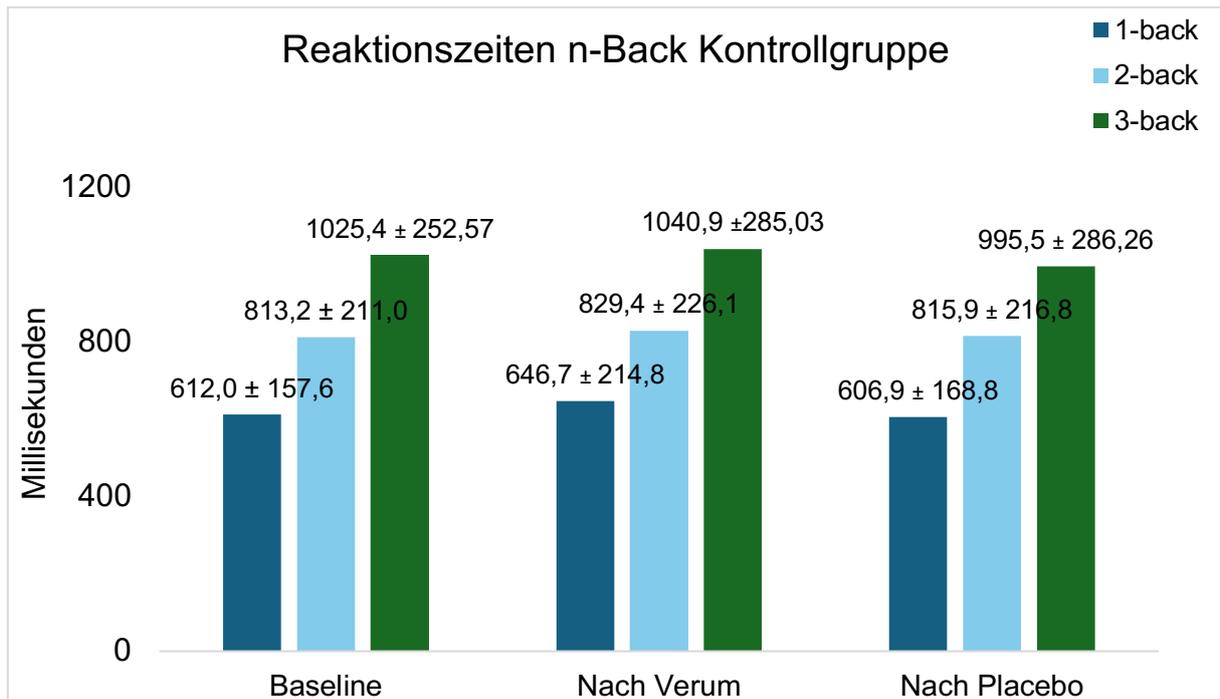


Abbildung 11 Mittlere Reaktionszeiten (in Millisekunden) der verschiedenen n-Back Stufen in der Kontrollgruppe

Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsformen hinsichtlich der Reaktionszeit gesehen werden. Die höhere kognitive Belastung führte jedoch zu signifikant höheren Reaktionszeiten im 2-back und 3-back im Vergleich zum 1-back Test ($p < 0,05$).

Die mittleren D-Prime Werte sind in Abbildung 12 und Abbildung 13 für die Interventions- und die Kontrollgruppe dargestellt.

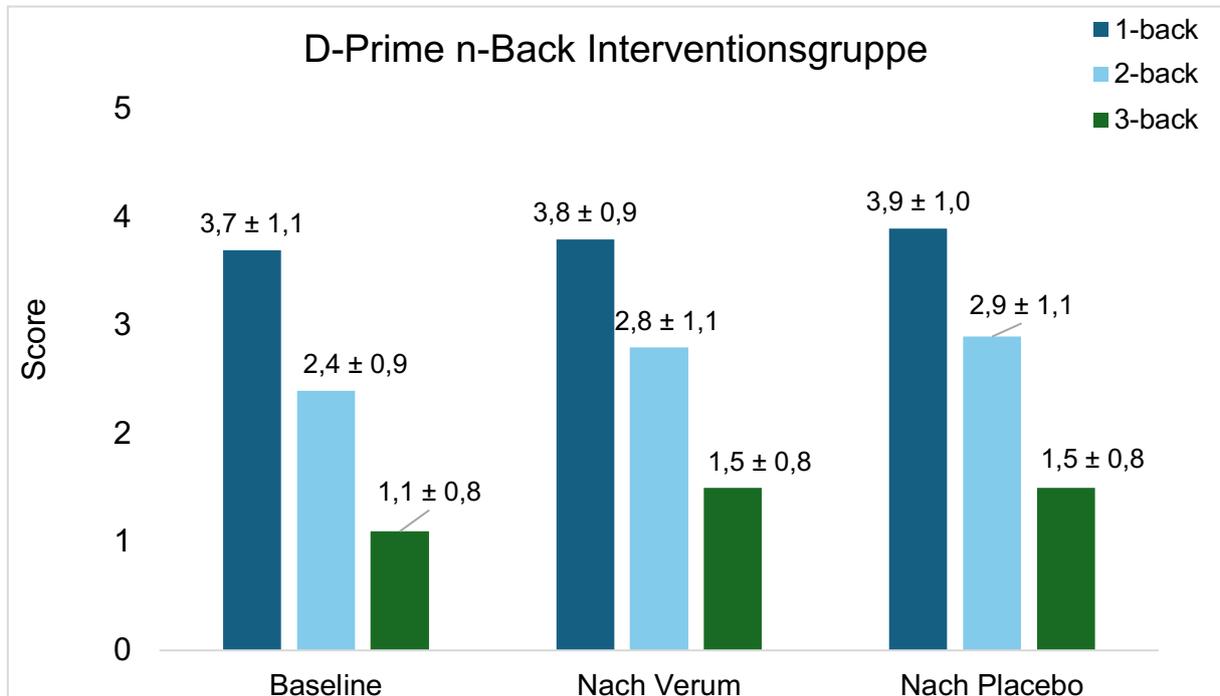


Abbildung 12 Mittlere D-Prime Werte der verschiedenen n-Back Stufen in der Interventionsgruppe

In der gesunden Kontrollgruppe waren die D-prime-Werte während der tACS bei allen kognitiven Belastungen signifikant kleiner ($p_{1\text{-back}} = 0,028$, $p_{2\text{-back}} = 0,034$, $p_{3\text{-back}} = 0,024$).

Im Gegensatz dazu zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den D-prime-Werten zwischen den Stimulationsbedingungen bei Patienten mit einer Depression.

Wie erwartet, verringerte sich mit zunehmender kognitiver Belastung die Unterscheidbarkeit (D-Prime) bei Patienten ($p < .001$) und gesunden Kontrollen ($p < .001$).

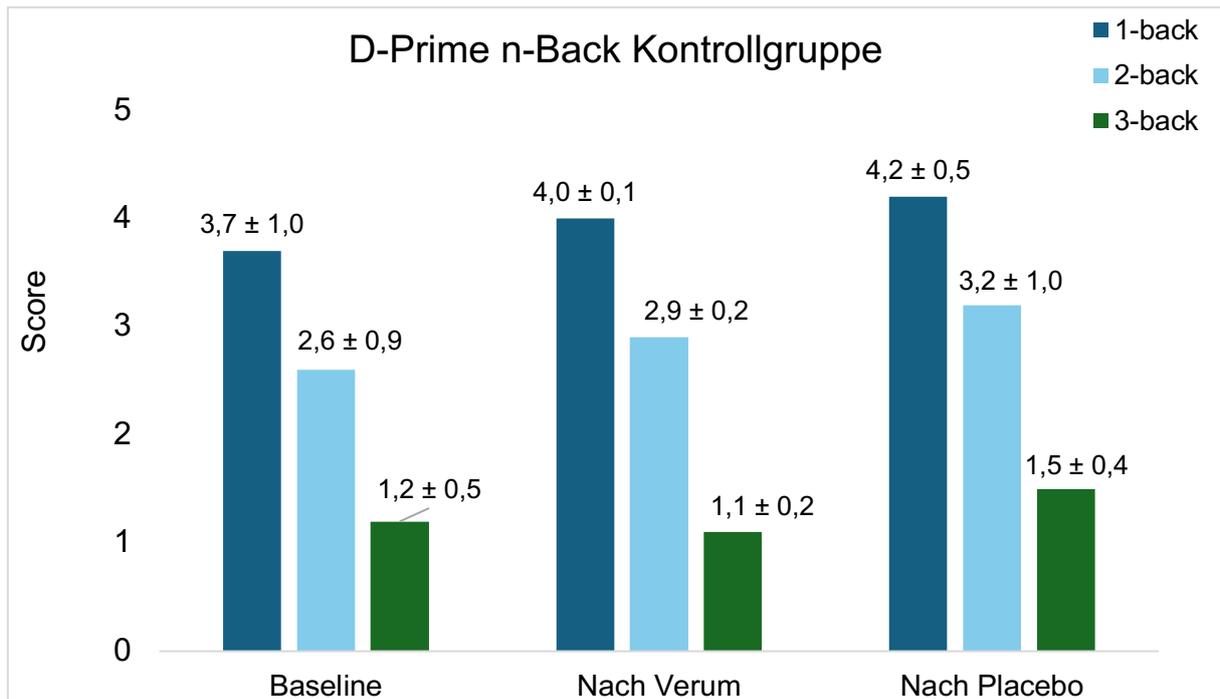


Abbildung 13 Mittlere D-Prime Werte der verschiedenen n-Back Stufen in der Kontrollgruppe

Es zeigten sich auch hier keine Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebostimulation in beiden Gruppen.

3.4.2 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Die Auswertung des Regensburger Wortflüssigkeitstests erfolgte für fünf verschiedene Buchstaben. Abbildung 14 zeigt die Auswertung für den Buchstaben S. Statistisch ergab sich sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Depressionsgruppe kein Unterschied zwischen der mittleren Anzahl erkannter Wörter mit dem Buchstaben S verglichen zwischen der Verum- und der Placebostimulation. Jedoch bestand in beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen dem Baseline-Wert und beiden Interventionsformen (p gruppenübergreifend <0,001).

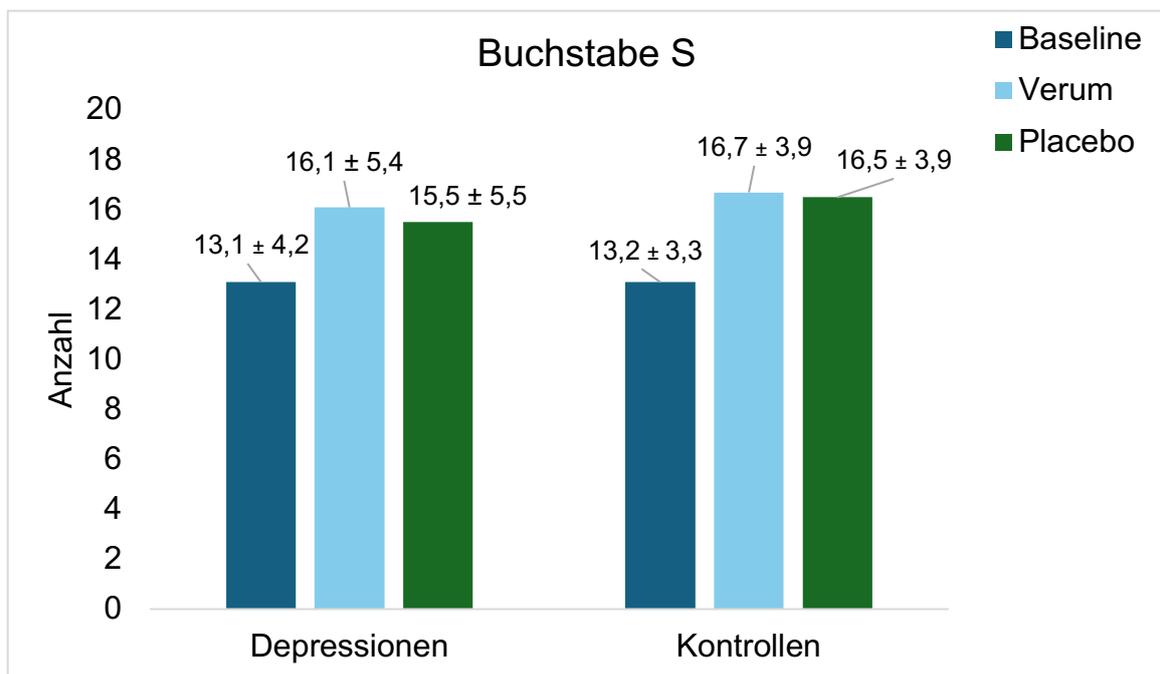


Abbildung 14 Mittlere Anzahl der erkannten Wörter mit dem Buchstaben S, dargestellt in beiden Gruppen, zum Baselinezeitpunkt, sowie zur Verum- und der Placebointervention

Für den Buchstaben P (Abbildung 15) ergab sich in der Depressionsgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo, jedoch eine signifikant höhere mittlere Wortanzahl, sowohl für die Verum- ($p=0,04$), als auch die Placebointervention ($p<0,001$) im Vergleich zur Baseline-Messung. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied ausschließlich zwischen dem mittleren Baseline-Wert und dem mittleren Wert nach Placebointervention ($p=0,005$).

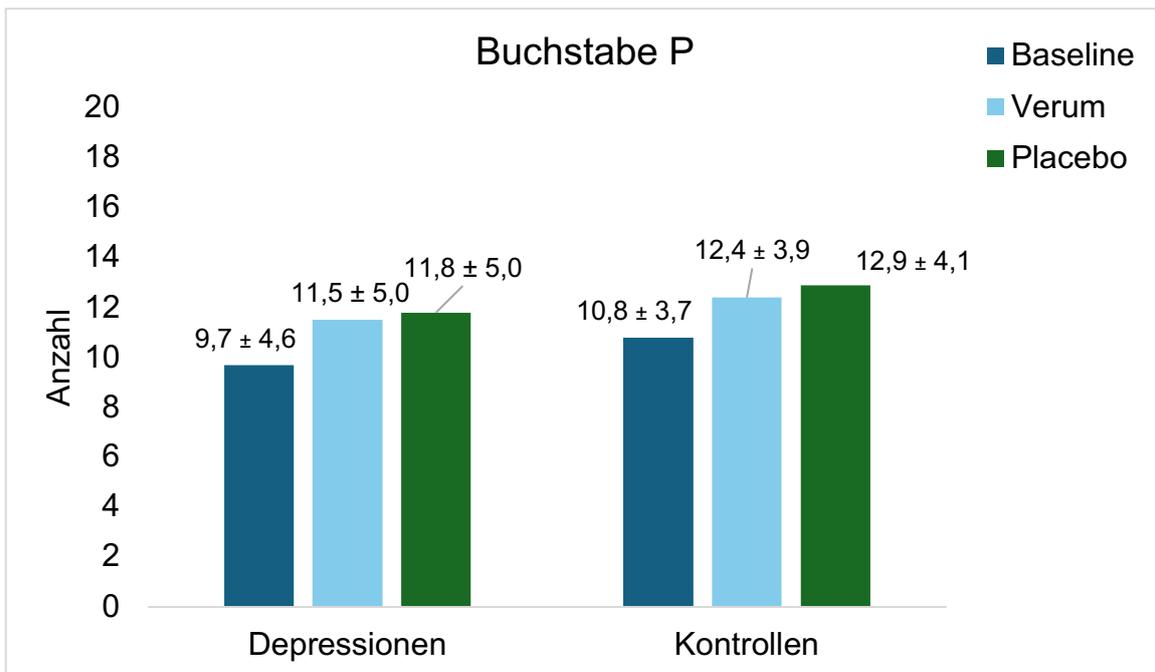


Abbildung 15 Mittlere Anzahl der erkannten Wörter mit dem Buchstaben P, dargestellt in beiden Gruppen, zum Baselinezeitpunkt, sowie zur Verum- und der Placebointervention

Auch beim Buchstaben B (Abbildung 16) unterschied sich die mittlere Wortzahl in beiden Gruppen nicht zwischen der Verum- und der Placebointervention. In der Depressionsgruppe zeigte sich eine signifikant höhere mittlere Wortzahl ausschließlich nach der Placebointervention im Vergleich zur Baseline-Messung ($p < 0,001$), jedoch nicht bei der Verumintervention ($p = 0,06$).

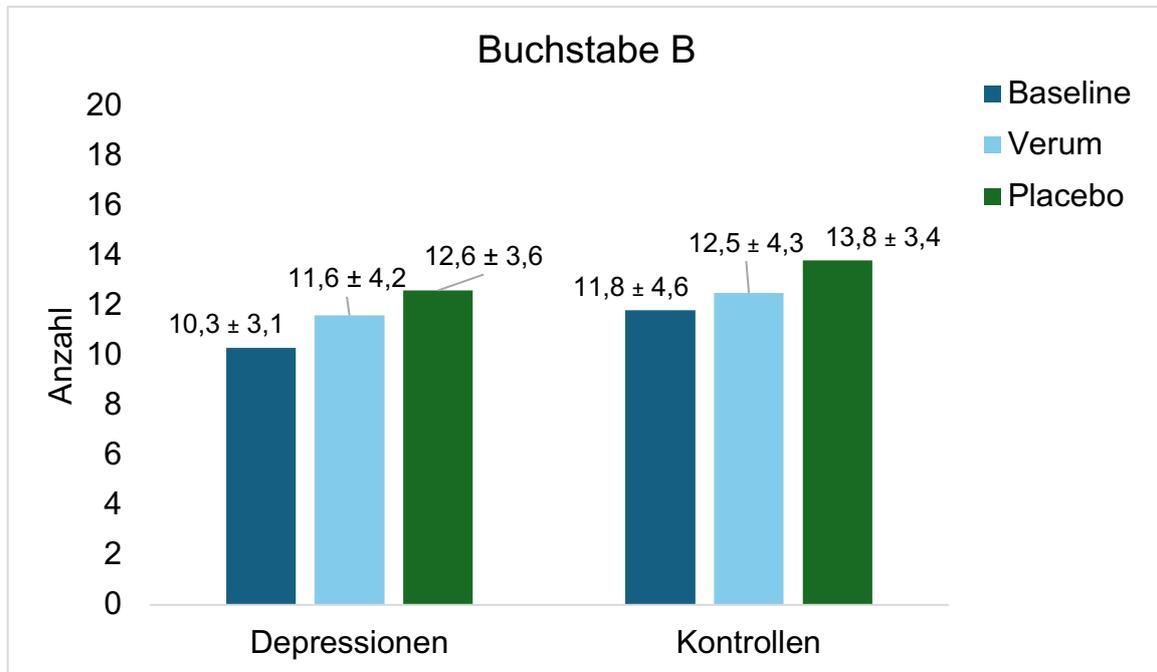


Abbildung 16 Mittlere Anzahl der erkannten Wörter mit dem Buchstaben B, dargestellt in beiden Gruppen, zum Baselinezeitpunkt, sowie zur Verum- und der Placebointervention

Beim Buchstaben M (Abbildung 17) zeigte die depressive Gruppe einen signifikant höheren Wert bei der Verumintervention im Vergleich zur Baseline ($p=0,04$), was sich für die Placebointervention nicht bestätigte. In der gesunden Kontrollgruppe hingegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied lediglich zwischen mittlerer Baseline-Wortzahl und der mittleren Wortzahl bei der Placebointervention ($p=0,007$).

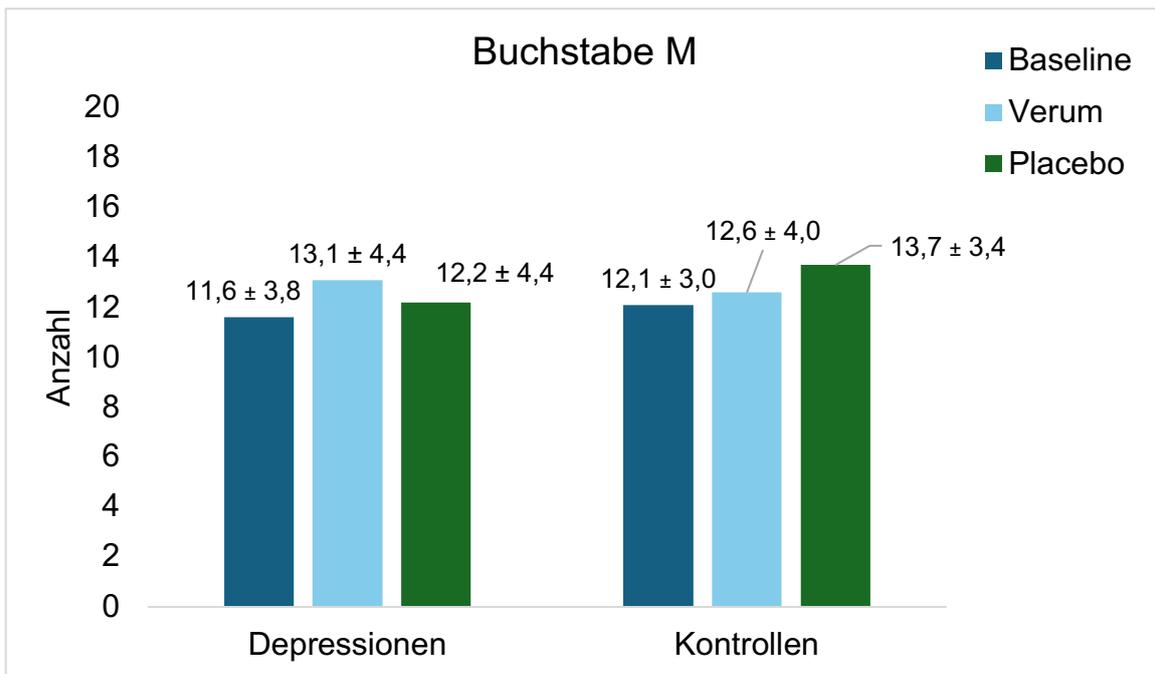


Abbildung 17 Mittlere Anzahl der erkannten Wörter mit dem Buchstaben M, dargestellt in beiden Gruppen, zum Baselinezeitpunkt, sowie zur Verum- und der Placebointervention

Für den Buchstaben K (Abbildung 18) ergaben sich signifikant höhere mittlere Wortanzahlen ausschließlich im Vergleich zur Baseline und Placebo in beiden Gruppen (Kontrollgruppe: $p=0,005$, Interventionsgruppe: $p=0,002$).

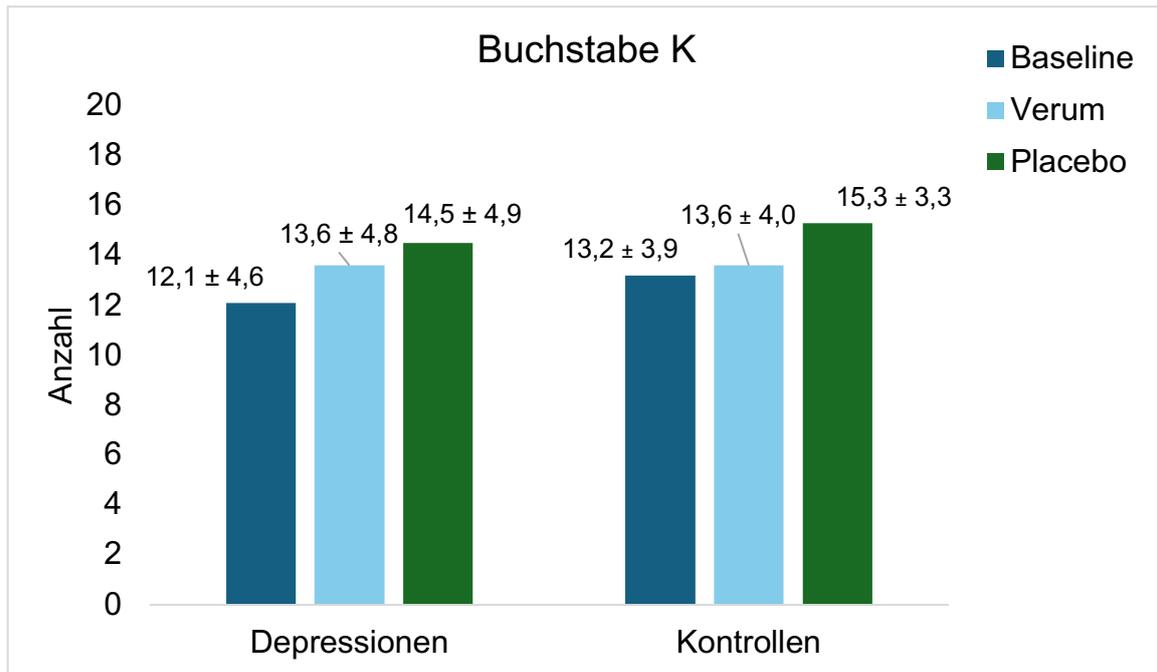


Abbildung 18 Mittlere Anzahl der erkannten Wörter mit dem Buchstaben K, dargestellt in beiden Gruppen, zum Baselinezeitpunkt, sowie zur Verum- und der Placebointervention

Vergleich man die mittleren Baseline-, sowie Verum- und Placebointerventionswerte für alle Buchstaben zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.4.3 Trail Making Test A

In der Gruppe der Depressionen zeigte sich beim Trail-Making Test Stufe A kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebointervention. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung der Zeit nach der Verumintervention im Vergleich zur Baseline-Messung ($p=0,015$), was in Abbildung 19 dargestellt ist. Die Placebointervention unterschied sich in der Depressionsgruppe nicht von der Baseline-Messung. In der Kontrollgruppe zeigten sich im Vergleich zur Baseline-Messung sowohl nach der Verumintervention ($p=0,008$) als auch nach der Placebointervention ($p=0,035$) signifikant niedrigere Werte. Jedoch unterschied sich auch hier die Verumintervention nicht von der Placebointervention.

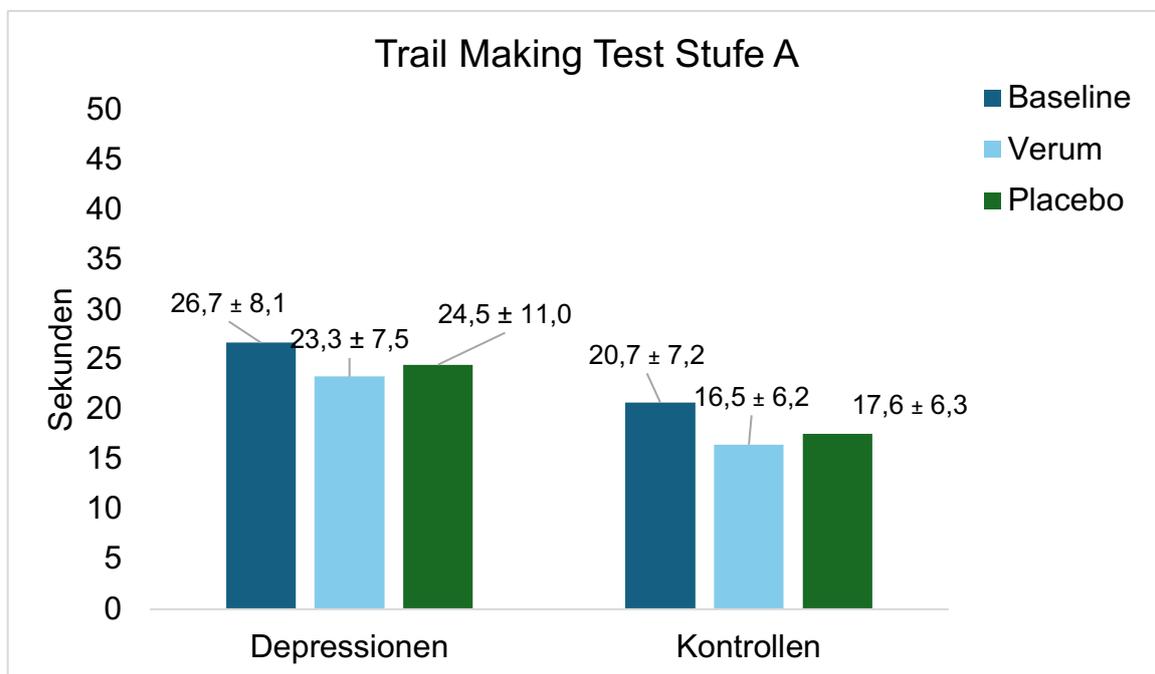


Abbildung 19 Darstellung der mittleren Sekunden für den Trail-Making-Test Stufe A in beiden Gruppen

3.4.4 Trail-Making Test B

Im Trail-Making-Test-B zeigte die depressive Gruppe ein signifikant besseres Ergebnis nach der Verum-Intervention im Vergleich zur Placebointervention ($p=0,012$). Dieses Ergebnis bestätigte sich jedoch nicht im Vergleich zur Baseline-Messung ($p=0,066$), was in Abbildung 20 dargestellt ist. In der Kontrollgruppe hingegen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der mittleren Sekunden im Vergleich zu Baseline, sowohl für die Verum- ($p=0,008$) als auch für die Placebointervention ($p=0,04$), jedoch unterschieden sich die Ergebnisse hier nicht zwischen den beiden Interventionen.

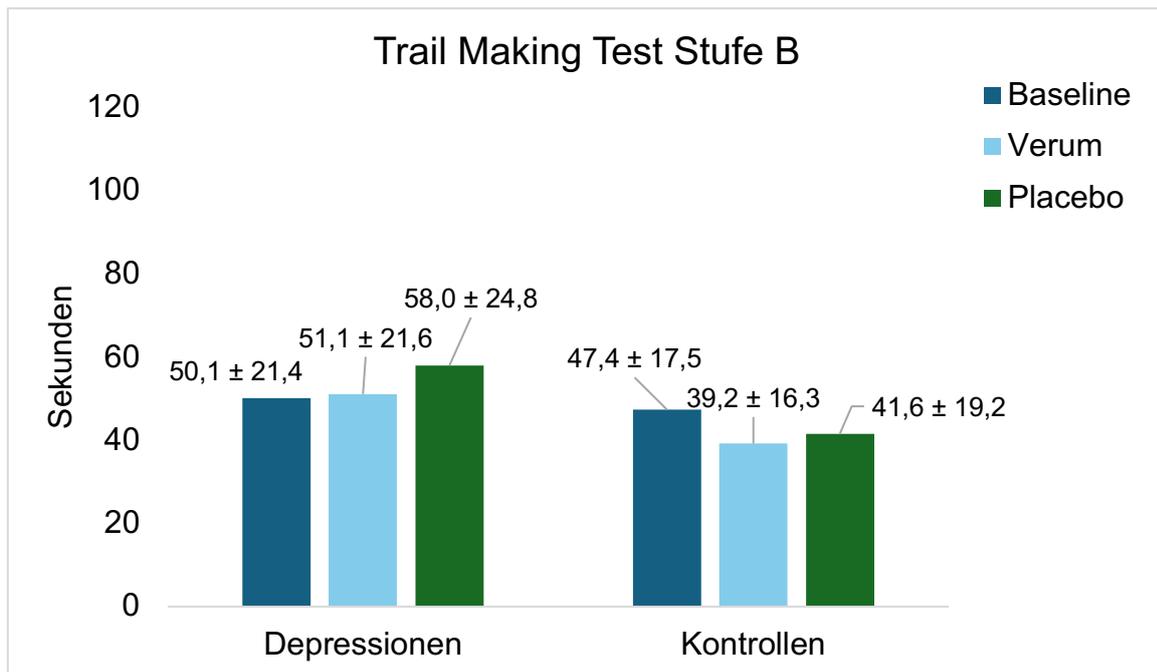


Abbildung 20 Darstellung der mittleren Sekunden für den Trail-Making-Test Stufe B in beiden Gruppen

Der Vergleich der Mittelwerte für die Baseline, die Verum- und die Placebointervention zwischen den beiden Studiengruppen ergab signifikant niedrigere Baseline-Werte für die Kontrollgruppe im Trail-Making-Test A ($p=0,13$), jedoch nicht im Trail-Making Test-B. Die Probanden in der Kontrollgruppe zeigten bei allen Interventionen signifikant bessere Werte als die Depressions-Patienten, sowohl in Trail-Making-Test-A (Verum, $p=0,002$, Placebo, $p=0,02$), als auch im Trail-Making-Test-B (Verum, $p=0,05$, Placebo, $p=0,21$).

3.4.5 D2-Durchstreichtest

Mit dem D2-Durchstreichtest wurden exemplarisch für die Gedächtnisleistung sowohl die Gesamtzeit als auch die errechnete Konzentrationsleistung zwischen den Verum- und Placebointerventionen, sowie zwischen Baselinemessung und den jeweiligen Interventionen verglichen. Dies erfolgte sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Gruppe der depressiven Patienten, jeweils isoliert und im Vergleich zueinander.

3.4.5.1 Gesamtzeit

Sowohl bei den depressiven Patienten als auch bei den Probanden aus der Kontrollgruppe konnte eine signifikant höhere Gesamtzeit, sowohl nach der Verum-, als auch nach der Placebointervention im Vergleich zur Baseline gesehen werden ($p < 0,001$). In beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsformen. Die Werte sind in Abbildung 21 dargestellt.

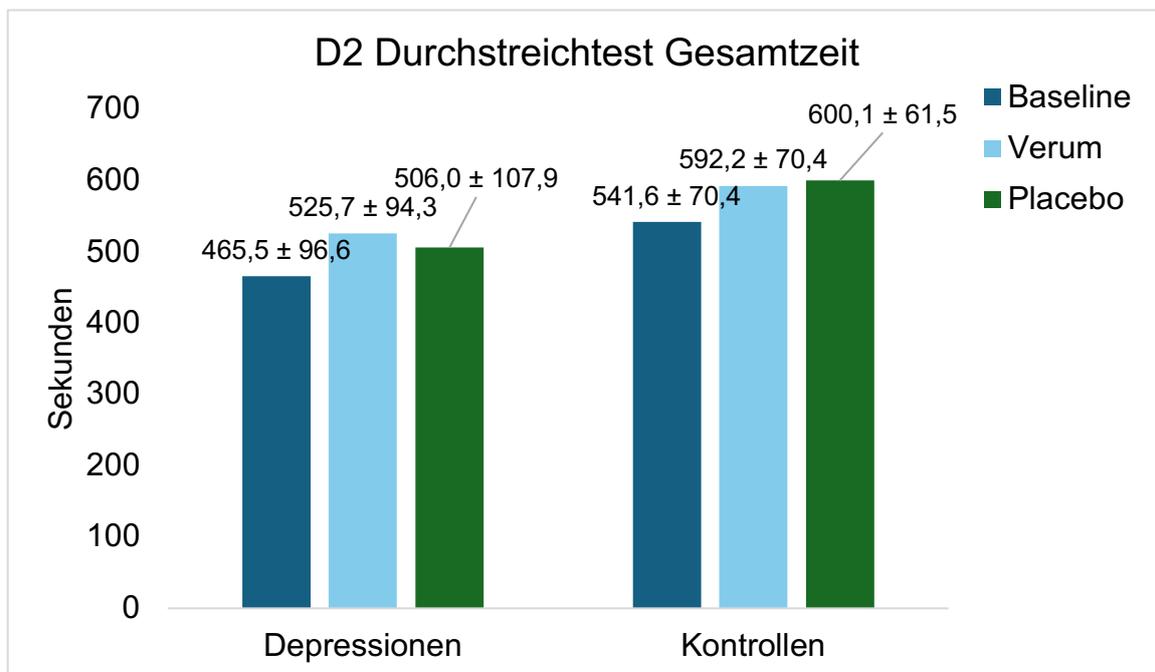


Abbildung 21 Darstellung der mittleren Gesamtzeit im D2 Durchstreichtest in Sekunden, verglichen zwischen der Baselineerhebung, sowie Placebo- und Verumintervention in beiden Studiengruppen

Vergleich man die beiden Gruppen und deren Mittelwerte, so konnte gesehen werden, dass die gesunde Kontrollgruppe eine signifikant höhere Gesamtzeit, sowohl zur Baseline ($p=0,006$), als auch zur Verum- ($p=0,015$) und zur Placebointervention ($p=0,001$) aufwies.

3.4.5.2 Konzentrationsleistung

Bezüglich der Konzentrationsleistung konnte in beiden Untersuchungsgruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der Interventionsform gesehen werden. In der Depressionsgruppe zeigte sich eine signifikante Steigerung der Konzentrationsleistung sowohl bei der Verum- als auch bei der Placebointervention im Vergleich zur Baselinemessung ($p < 0,001$). In der gesunden Kontrollgruppe ließ sich dies nur für die Placebointervention zeigen ($p < 0,001$). Die Werte sind in Abbildung 22 graphisch dargestellt.

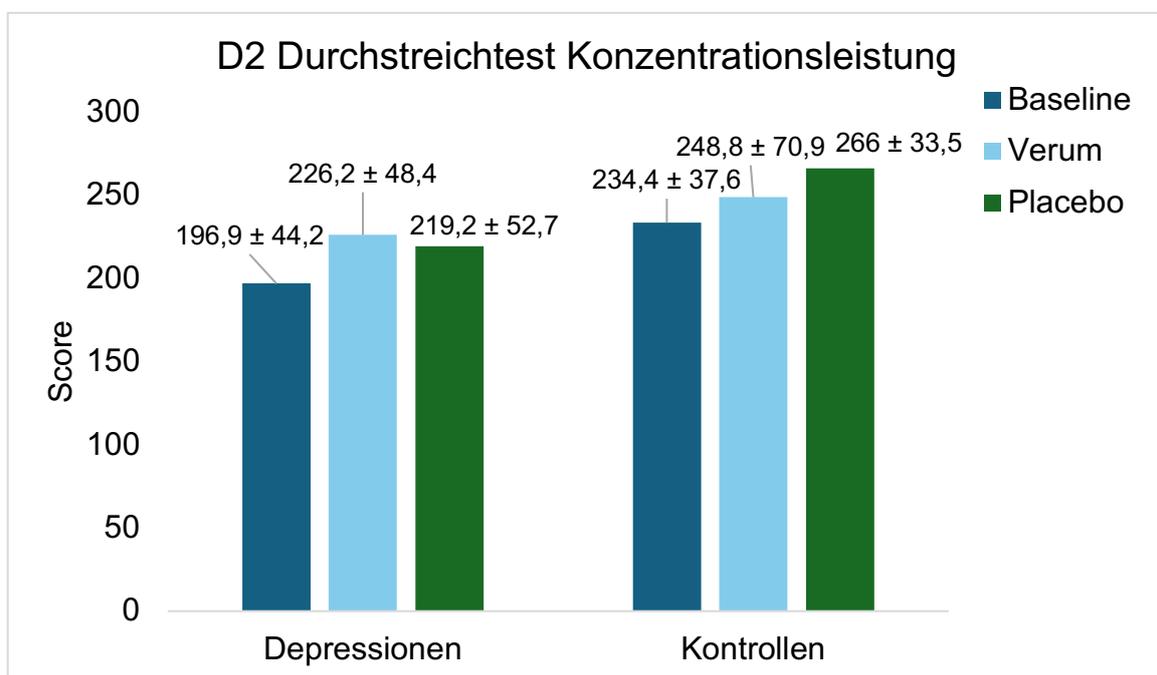


Abbildung 22 Darstellung der mittleren Konzentrationsleistung im D2 Durchstreichtest, verglichen zwischen der Baselineerhebung, sowie Placebo- und Verumintervention in beiden Studiengruppen

Im Gruppenvergleich zeigten die gesunden Kontrollen zur Baseline ($p = 0,005$) und zum Zeitpunkt der Placebointervention ($p < 0,001$) eine im Schnitt höhere Konzentrationsleistung, was sich für die Verumintervention jedoch nicht bestätigte.

3.4.6 SOPT Test Schwierigkeitsgrad 1 und 2

3.4.6.1 SOPT Schwierigkeitsgrad 1

Die visuelle Merkfähigkeit, gemessen in Sekunden zeigte in der Depressionsgruppe im Mittel nach der Verumintervention im Vergleich zur Placebointervention signifikant niedrigere Werte ($p=0,012$), was in Abbildung 23 dargestellt ist. Im Vergleich zur Baselineerhebung zeigte sich sowohl im Vergleich zur Verumintervention ($p=0,002$), als auch im Vergleich zur Placebointervention ($p=0,019$) eine signifikante Besserung der Merkfähigkeit. In der Kontrollgruppe konnte kein Unterschied zwischen der Verum- und der Placebointervention festgestellt werden. Auch zur Baseline ergab sich keine signifikante Veränderung.

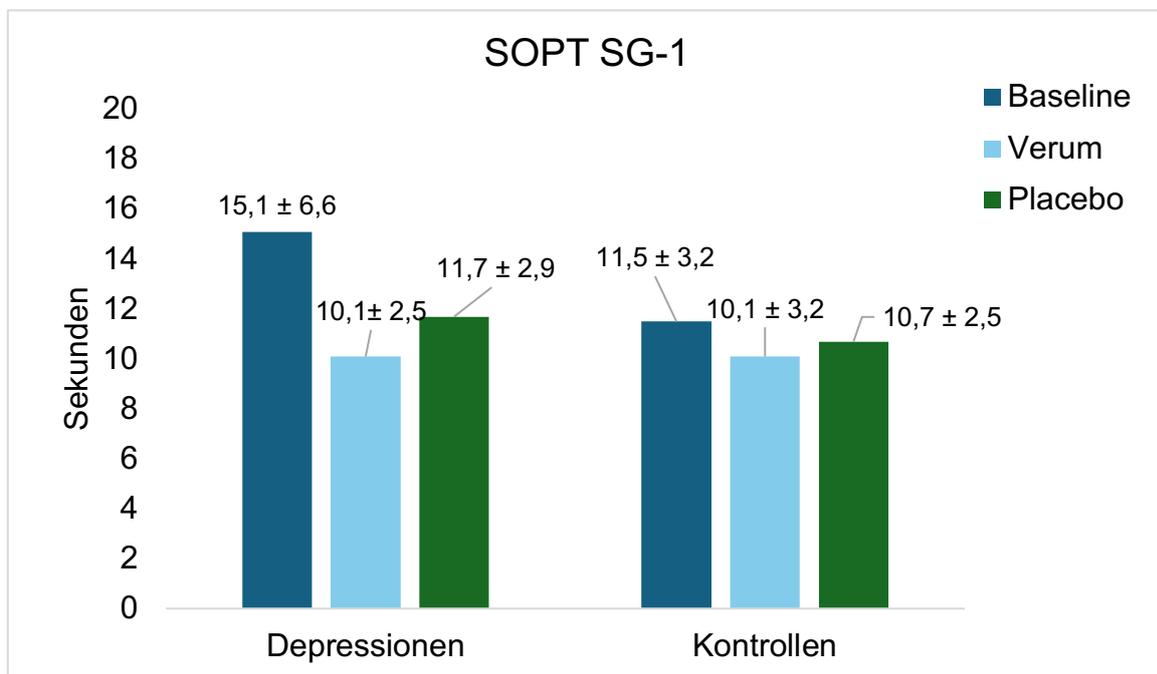


Abbildung 23 Darstellung der mittleren Dauer in Sekunden für die visuelle Merkfähigkeit, gemessen mittels SOPT in Schwierigkeitsgrad 1 (in Sekunden), in beiden Gruppen, zu allen Zeitpunkten

3.4.6.2 SOPT Schwierigkeitsgrad 2

In Abbildung 24 sind die mittleren Sekunden für die zweite Schwierigkeitsstufe des visuellen Merkfähigkeitstest dargestellt.

In der Depressionsgruppe zeigte sich für den Schwierigkeitsgrad 2 ebenfalls eine signifikant bessere Merkfähigkeit nach der Verumintervention im Vergleich zur Placebointervention ($p=0,01$).

Es konnte hier jedoch keine signifikante Besserung zur Baselinemessung, sowohl nach der Verum- als auch nach der Placebointervention gesehen werden. In der Kontrollgruppe zeigten sich weder zwischen den Interventionsformen noch im Vergleich zur Baselinemessung signifikante Unterschiede.

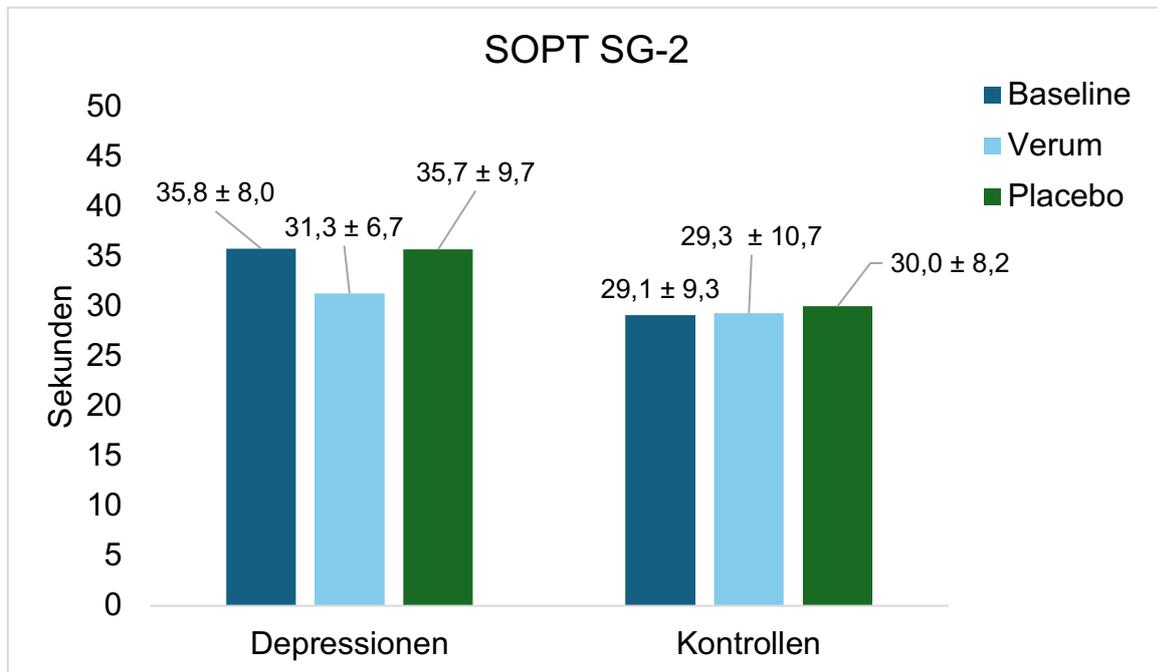


Abbildung 24 Darstellung der mittleren Dauer in Sekunden für die visuelle Merkfähigkeit, gemessen mittels SOPT in Schwierigkeitsgrad 2 (in Sekunden), in beiden Gruppen, zu allen Zeitpunkten

3.5 Affekt und γ tACS

3.5.1 Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

In Abbildung 25 sind die unterschiedlichen PANAS-Werte, als Maß für den Affekt der Studienteilnehmer, zunächst für die Depressionsgruppe dargestellt.

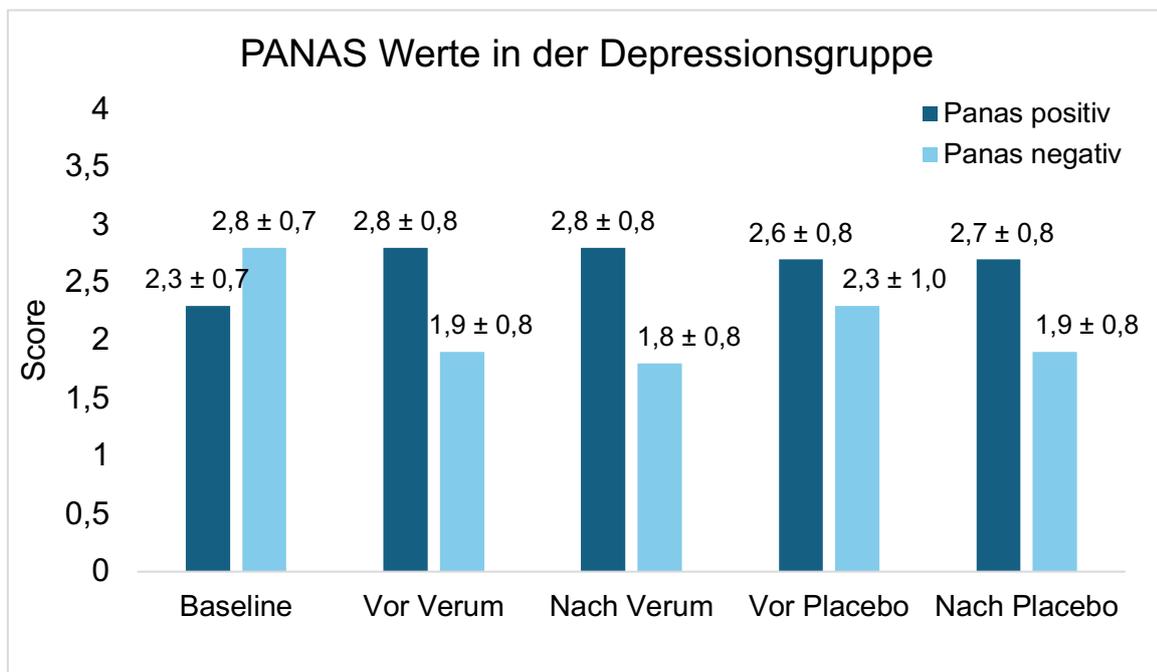


Abbildung 25 Mittlere PANAS Werte in der Gruppe der depressiven Patienten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten, aufgeteilt nach PANAS positive/negative-Scores

Die mittleren PANAS *positive* Werte verbesserten sich bei den Patienten nicht im Vergleich zu den Werten unmittelbar vor der Verum- oder Placebointervention. Es konnte jedoch eine signifikante Verbesserung der PANAS *positive* Scores im Vergleich zur Baselinemessung, sowohl für die Verumintervention ($p=0,001$), als auch für die Placebointervention ($p=0,03$) gesehen werden. Auch die PANAS *negative* Werte veränderten sich nicht signifikant im Vergleich zwischen den Werten vor und nach der Verumintervention, jedoch konnten signifikant niedrigere PANAS *negative* Werte nach der Placebointervention im Vergleich zur Messung vor der Placebointervention gesehen werden ($p<0,001$). Im Vergleich zur Baseline zeigten sich sowohl nach der Verum- als auch nach der Placebointervention signifikant niedrigere mittlere PANAS *negative* Scores ($p<0,001$).

In Abbildung 26 findet sich die Auswertung für die Kontrollgruppe hinsichtlich der mittleren PANAS Werte.

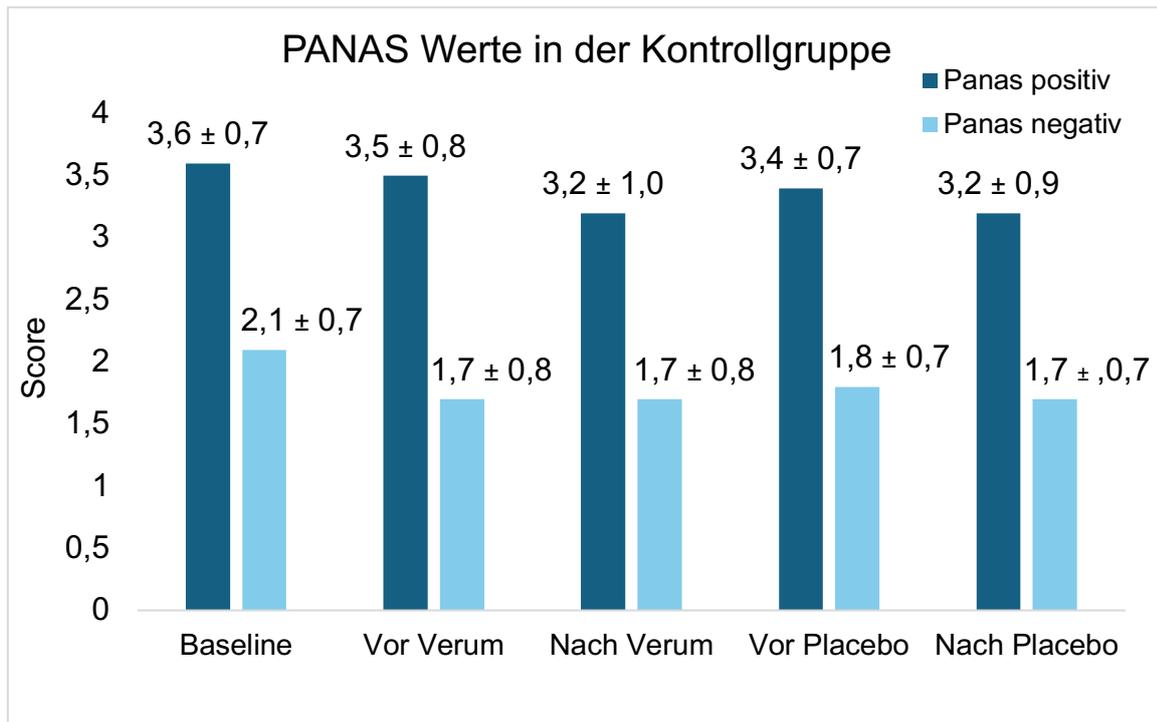


Abbildung 26 Mittlere PANAS Werte in der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten, aufgeteilt nach PANAS positiv/negativ-Scores

Die Änderung der mittleren PANAS *positive* und *negative* Werte zeigte keine signifikante Besserung nach den beiden Interventionsformen. Im Vergleich zur Baseline zeigten sich ausschließlich die PANAS *negative* Werte signifikant gebessert, dies jedoch auch sowohl in der Verum- ($p=0,009$), als auch in der Placebogruppe ($p=0,014$).

Erwartungsgemäß wies die Kontrollgruppe im Vergleich zur Depressionsgruppe signifikant höhere PANAS *positive* Werte, sowohl zur Baseline ($p<0,001$), als auch vor Verum- ($p=0,009$) und Placebointervention ($p=0,005$) auf. Die PANAS *positive* Werte waren ausschließlich nach der Placebointervention in der Kontrollgruppe signifikant niedriger. Die PANAS *negative* Werte waren in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Baselinemessung signifikant niedriger als in der Depressionsgruppe, unterschieden sich jedoch nicht von den mittleren Werten vor der Verumintervention, jedoch vor der Placebointervention ($p=0,03$).

3.6 Depressionen und γ tACS

3.6.1 BDI-Scores

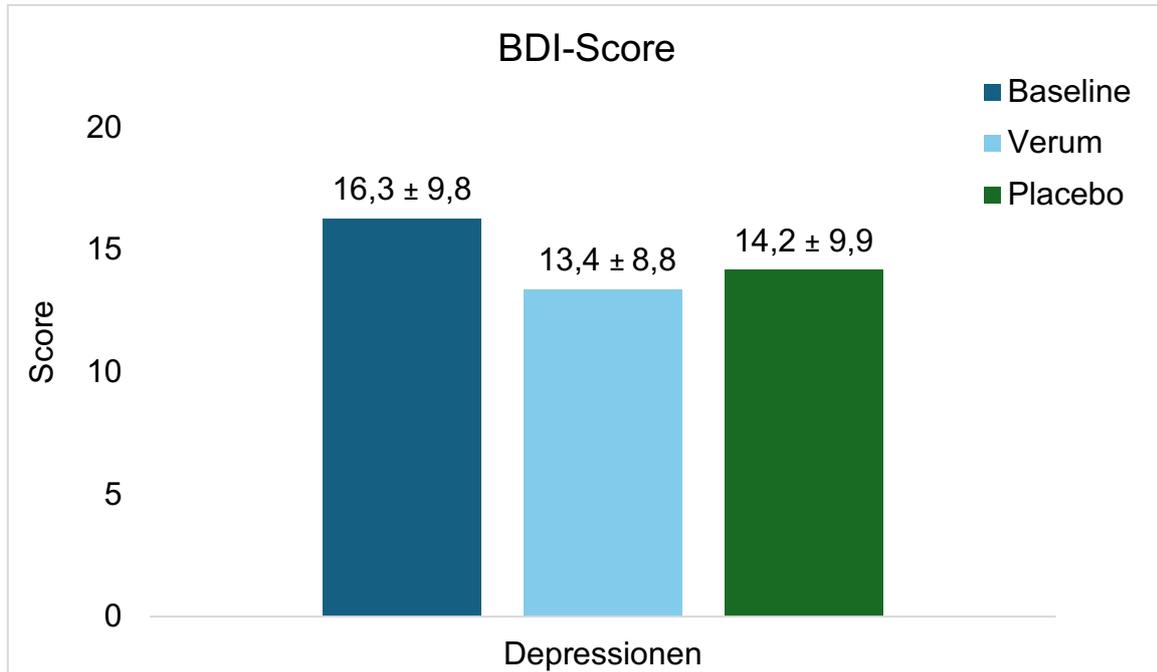


Abbildung 27 Mittlere BDI Scores in der Depressionsgruppe zur Baselinemessung, sowie nach der Verum- und der Placebointervention

Abbildung 27 zeigt die Verteilung der mittleren BDI-Scores als Maß für die Depressivität der Patienten. Statistisch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebobehandlung festgestellt werden. Jedoch waren die BDI-Werte nach der Verumintervention, im Vergleich zur Baselinemessung signifikant niedriger ($p < 0,001$). Für die Placebointervention ließ sich dies im Vergleich zur Baseline nicht bestätigen ($p = 0,122$).

3.6.2 Hamilton-Score

Der Hamilton-Score zeigte sich bei den Patienten im Vergleich zur Baseline sowohl nach der Verum- als auch nach der Placebointervention signifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Statistisch konnte kein Unterschied zwischen den mittleren Hamilton-Scores nach der Verum- und der Placebointervention festgestellt werden. Abbildung 28 zeigt eine Übersicht der Hamilton-Scores.

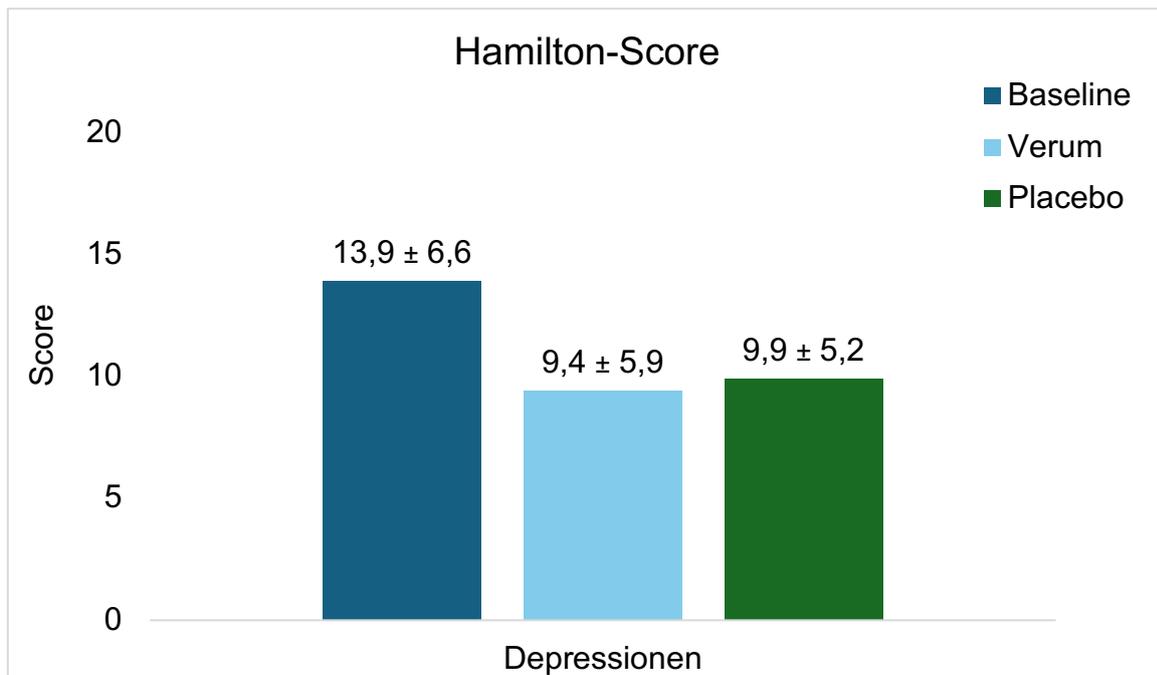


Abbildung 28 Mittlere Hamilton-Scores in der Depressionsgruppe zur Baselinemessung, sowie nach der Verum- und der Placebointervention

3.7 Raucherstatus und Abhängigkeitsgrad

Insgesamt waren 15 der 43 Studienteilnehmer Raucher, sieben in der Depressions- und acht in der Kontrollgruppe. Abbildung 29 zeigt die Verteilung zwischen den verschiedenen Abhängigkeitsgraden bezüglich der Nikotinabhängigkeit, auf Grundlage des Frageström-Tests. Die Mediane der Frageström-Tests unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen.

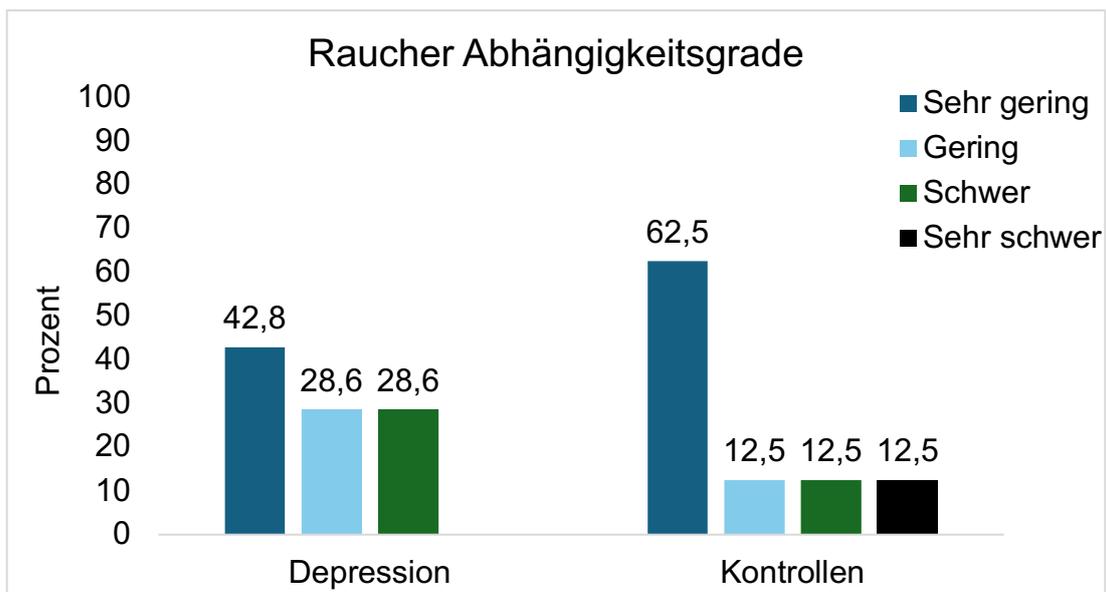


Abbildung 29 Verteilung der Abhängigkeitsgrade bei Aktivrauchern, aufgeteilt nach Studiengruppen

Zur Überprüfung, ob sich der Raucherstatus negativ auf das Arbeitsgedächtnis auswirken könnte, wurden Medianvergleiche der entsprechenden Gedächtnistests zwischen Rauchern und Nichtrauchern in der Gesamtkohorte vorgenommen. Hier zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

3.8 Verträglichkeit der tACS

In Abbildung 30 und Abbildung 31 sind die mittleren CRQ-Scores als Maß für die Nebenwirkungen während und nach den Interventionen in beiden Gruppen dargestellt.

Die Gruppen wiesen ein signifikant höheres Unbehagen während der tACS als während der Scheinbehandlung ($p < .001$), aber nicht nach den jeweiligen Stimulationen auf ($p = .659$).

Das empfundene allgemeine Unbehagen war in beiden Studiengruppen auch nach tACS höher als nach der Scheinbehandlung ($p < .001$).

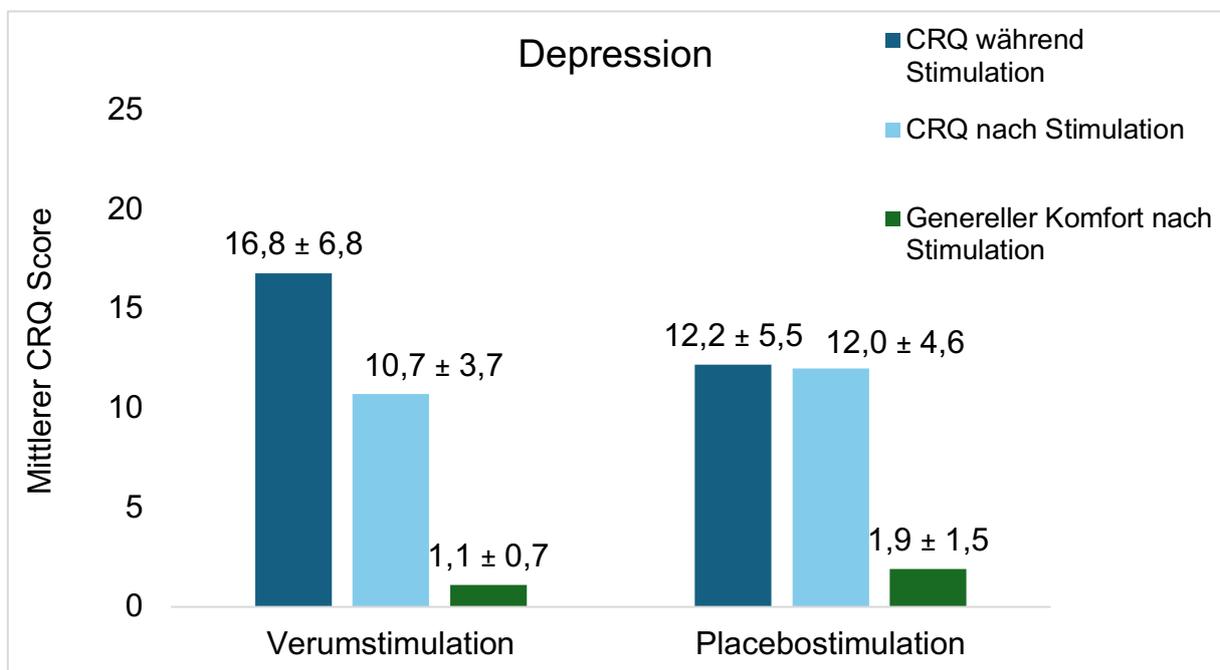


Abbildung 30 Mittlere CRQ-Scores als Maß für die Nebenwirkungsrate während und nach der Verum- und der Placebointervention in der Depressionsgruppe

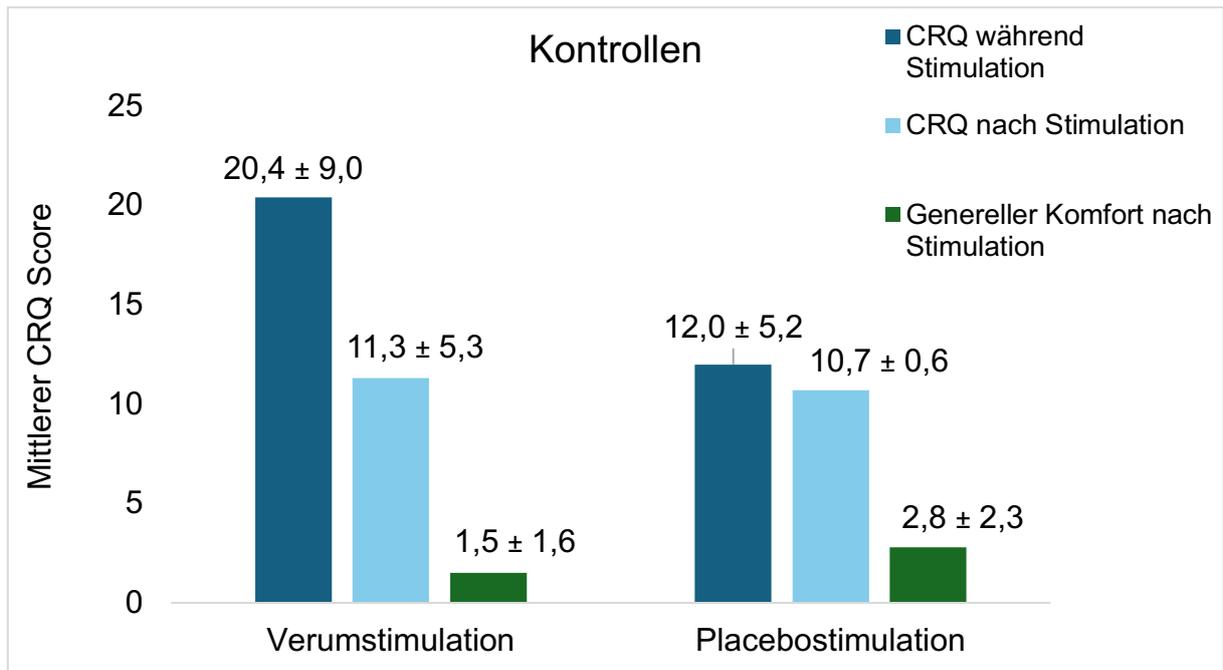


Abbildung 31 Mittlere CRQ-Scores als Maß für die Nebenwirkungsrate während und nach der Verum- und der Placebointervention in der Kontrollgruppe

Die Versuchsgruppen unterschieden sich nicht in der Einschätzung der allgemeinen Verträglichkeit der Stimulationen ($p = .608$).

4 Diskussion

In den folgenden Kapiteln werden die o.g. Ergebnisse vor dem Hintergrund bestehender Literatur diskutiert und bewertet. Außerdem wird auf die Limitationen der vorliegenden Studie eingegangen.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

In ca. 30% der Fälle sind die derzeit empfohlenen Therapiemaßnahmen bei Patienten mit Depressionen nicht ausreichend, um eine Remission zu erreichen, weshalb derzeit neue Therapieverfahren intensiv erforscht werden [48].

In dieser randomisiert-kontrollierten, doppelt verblindeten und Geschlechtsgemachten Pilotstudie im Cross-over Design, wurde die γ tACS hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das Arbeitsgedächtnis depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht. Des Weiteren wurde untersucht, ob sich die Stimulation positiv auf die Depressionsscores bei den depressiven Patienten auswirkte. Hierfür erhielten die Studienteilnehmer nach der Eingangsuntersuchung zwei weitere Termine, bei denen jeweils eine γ tACS- (Verumintervention) oder eine Placebointervention stattfanden. Mit 60% war das weibliche Geschlecht etwas häufiger vertreten, wobei die Gruppen sowohl hinsichtlich der Geschlechterverteilung als auch in Bezug auf Altersdurchschnitt statistisch homogen waren. Auch der Bildungsstatus, sowie das durchschnittliche Intelligenzniveau unterschieden sich in den Studiengruppen nicht signifikant voneinander. In der Depressionsgruppe waren signifikant mehr Patienten arbeitsunfähig als in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen waren rund 30% aktive Raucher, wohingegen 70% nie geraucht hatten. Die Abhängigkeitsgrade unterschieden sich nicht voneinander. Die depressiven Patienten waren im Mittel seit 13 Jahren erkrankt und zum Zeitpunkt der Messung psychopharmakologisch stabil eingestellt. Beide Studiengruppen schätzten in rund 90% der Fälle richtig ein, dass sie am Tag der Verumintervention auch das Verum erhielten.

Die Intervention wurde insgesamt von den Patienten gut vertragen, jedoch war das allgemein empfundene Unbehagen in beiden Gruppen während der γ tACS signifikant höher als während der Placebointervention. Nach den Stimulationen zeigte sich kein Unterschied des subjektiven Unbehagens. Dies konnten auch Matsumoto und Ugawa in ihrer Zusammenfassung von Nebenwirkungen dieser Intervention bestätigen [49].

Die verschiedenen Outcomes wurden sowohl hinsichtlich möglicher Unterschiede zwischen den beiden Interventionsformen und im Vergleich zur Baseline-Untersuchung, als auch zwischen den beiden Studiengruppen miteinander verglichen. Die Leistung des Arbeitsgedächtnisses der Studienteilnehmer wurde durch mehrere Tests untersucht. Im n-Back Test, der in drei verschiedene Schwierigkeitsstufen eingeteilt werden konnte, wurden die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Computeraufgabe, sowie der sogenannte d-Prime Wert als Hauptoutcomes definiert. Die allgemeine Reaktionsgeschwindigkeit und die Reaktionsgeschwindigkeit in unterschiedlichen Schwierigkeitsstufen unterschied sich in beiden Studiengruppen nicht signifikant im Vergleich zwischen der γ tACS und der Placebointervention, als auch nicht zur Baseline. Eine höhere kognitive Belastung führte erwartungsgemäß zu signifikant höheren Reaktionszeiten in beiden Gruppen. Die Untersuchung der d-Prime Werte zeigte entgegen der Erwartung, dass diese in der gesunden Kontrollgruppe zu allen Schwierigkeitsgraden im Vergleich zur Placebointervention nach der Verumintervention signifikant kleiner waren. Für die Depressionsgruppe ließ sich dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigen. Auch hier verringerten sich mit zunehmender Schwierigkeitsstufe die d-Prime-Werte in beiden Gruppen. Die Mittelwerte der gesamten d-Prime Werte, sowie der Gesamt-Reaktionszeit unterschieden sich in beiden Studiengruppen nicht signifikant voneinander.

Diese der zu prüfenden Hypothese gegenläufigen Ergebnisse sind jedoch deckungsgleich mit Ergebnissen aus anderen Studien: Abellaneda-Pérez und Kollegen konnten in einer Studie an 44 gesunden Probanden keinen postinterventionellen Effekt der tACS nach einmaliger Stimulation auf das Arbeitsgedächtnis, gemessen mit dem n-Back Test feststellen. Außerdem wurden in der Magnet Resonanz Tomographie (MRT) im Vergleich zur tDCS im Ruhezustand weniger Verbindungen von speziellen Hirnarealen gesehen [50]. Eine weitere Studie an 72 gesunden Probanden konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer Veränderung des n-Back Tests bei der Anwendung der γ tACS im Vergleich zur Theta-tACS oder Placebo feststellen [51]. Eine Fallserie von fünf Frauen und fünf Männern mit Depressionen, die eine tägliche, 10-tägige Stimulation mit einer 10- oder 20- minütigen Dauer erhielten, konnten ebenfalls keine relevanten Veränderungen im n-Back Test nachweisen [6].

In einer japanischen Studie an 36 gesunden Probanden hingegen konnten Nomura und Kollegen in einer japanischen Version des n-Back Tests nach sieben Tagen wiederum signifikante Unterschiede im d-Prime nach tACS im Vergleich zur Scheinstimulation sehen, jedoch nicht für die Reaktionszeit [29]. Röhner und Kollegen fanden in einer kleinen Subgruppenanalyse (n=10) wiederum einen positiven Effekt der γ tACS auf die Reaktionszeit im direkten Vergleich mit der tDCS [52]. Jedoch muss in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass Röhner et al. im Wesentlichen zwei unterschiedliche Methoden verglichen haben, während die vorliegende Studie eine Methode, nämlich γ tACS auf zwei unterschiedliche Studienpopulationen anwendet. Die Aussagekraft von Röhner et al. in Bezug auf die vorliegende Studie ist daher fraglich. In Bezug auf den n-Back Test waren die Ergebnisse der vorliegenden Studie vergleichbar mit Ergebnissen aus früheren Untersuchungen. Insgesamt scheint die γ tACS die Reaktionszeit weder bei gesunden Probanden noch bei Depressionspatienten maßgeblich zu beeinflussen. In Bezug auf das Arbeitsgedächtnis sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie hingegen inkongruent. Die Auswertung der weiteren kognitiven Tests der vorliegenden Studie ergaben dem n-back-Test vergleichbare Ergebnisse zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden. Beim Regensburger Wortflüssigkeitstest ergaben sich für alle fünf getesteten Buchstaben ähnliche, jedoch nicht konsistente Ergebnisse. Es konnten keine Unterschiede in den im Mittel erkannten Wörtern zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden. Auch zwischen den Interventionsformen ergaben sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. In beiden Studiengruppen konnte kein Unterschied in der mittleren Anzahl der Wörter gesehen werden, wenn man die Verum- mit der Placebo Intervention verglich. Teilweise konnte, wie zum Beispiel für den Buchstaben „M“ eine signifikant höhere mittlere Anzahl der erkannten Worte, im Vergleich zur Baselinemessung, in der depressiven Gruppe gesehen werden. Dies bestätigte sich teilweise für andere Buchstaben jedoch nur im Vergleich zwischen Baselinemessung und der Placebointervention oder für beide Messungen gleichwertig und teilweise nur in einer der beiden Studiengruppen, sodass die Ergebnisse nicht pauschal interpretiert werden können. Zusammenfassend kann jedoch festgehalten werden, dass die γ tACS im Vergleich zur Placebostimulation nicht zu einer Zunahme der erkannten Wörter geführt hat.

Für die Anwendung dieses Tests während der γ tACS existieren nach bestem Wissen keine vergleichbaren Daten aus anderen Studien. In einer aufgrund des unterschiedlichen Krankheitsbilds nur eingeschränkt vergleichbaren Studie mit Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 zeigte sich jedoch im Vergleich zu Kontrollpersonen im Mittel eine deutlich geringere Erkennung von Wörtern [53]. In der vorliegenden Studie konnten wir in Bezug auf Depressionen unter γ tACS Behandlung zwar keinen nennenswerten und konsistenten Unterschied zur Kontrollgruppe detektieren, jedoch sollten weitere Studien ggf mit einer größeren Studienpopulation zur Untersuchung dieses Zusammenhangs durchgeführt werden.

Für die Leistung des Arbeitsgedächtnisses bzw. der kognitiven Leistung wurde der Trailmaking-Test mit den Schwierigkeitsstufen A und B ausgewertet. Bei der Schwierigkeitsstufe A konnte in beiden Gruppen erneut kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsformen gesehen werden. Jedoch zeigte sich in der Depressionsgruppe der Wert nach der Verumintervention und in der Kontrollgruppe nach der Verum- und der Placebointervention im Vergleich zur Baseline signifikant gebessert. Im Trail-Making Test Stufe B konnte in der Depressionsgruppe ein signifikant besseres Ergebnis im Vergleich zur Placebointervention gesehen werden, unterschied sich jedoch nicht statistisch signifikant im Vergleich zur Baselinemessung. Die absoluten Werte (26,7 sec zur Baselinemessung, vs. 23,3 sec nach Verumintervention) und der p-Wert von 0,066 suggerieren jedoch ein klinisch relevantes Ergebnis, welches mit einer größeren Fallzahl erneut geprüft werden sollte. Die Kontrollgruppe unterschied sich im Mittel signifikant von der Baselinemessung nach beiden Interventionen, jedoch nicht zwischen den Interventionsformen. Die Kontrollgruppe wies zudem zu allen Interventionszeitpunkten signifikant bessere Werte als die Depressionsgruppe auf, unterschied sich im Trail-Making Test Stufe B zum Zeitpunkt der Baselinemessung jedoch nicht von der Depressionsgruppe. Haller et al. konnten in ihrer Fallserie mit insgesamt 10 Depressionspatienten ebenfalls Anhalt für eine Verbesserung im Trail-Making Test beobachten [6]. In einer anderen Studie konnten Bernadi et al. zeigen, dass γ tACS auch in Bezug auf andere Erkrankungen wie der Fibromyalgie zu einer Verbesserung des Trail-Making Test führte [54].

Aus diesen bisher vorliegenden, spärlichen Daten lässt sich vorsichtig ableiten, dass die Veränderung der Ergebnisse im Trail-Making Test weniger auf den Einsatz von γ tACS bei Depression als spezifischem Krankheitsbild zurückzuführen ist, sondern die γ tACS vielmehr insgesamt eine Testverbesserung bei Vorliegen von Erkrankungen mit begleitender psychischer Beeinträchtigung bewirken könnte. Hierzu sind allerdings noch weitere Studien notwendig.

Mit der Gesamtzeit und der berechneten Konzentrationsleistung im D2 Durchstreichtest erfolgte eine weitere Untersuchung der kognitiven Leistung der Studienteilnehmer. Die mittlere Gesamtzeit war interessanter Weise in beiden Studiengruppen sowohl nach der Verum- als auch nach der Placebointervention signifikant höher, wenn man diese mit der Baseline-Messung verglich. Außerdem zeigten die Kontrollen im Vergleich zu depressiven Patienten eine durchschnittlich höhere mittlere Gesamtzeit. Die Konzentrationsleistung zeigte sich bei den Depressionspatienten sowohl nach der Verum- als auch nach der Placebointervention signifikant gebessert im Vergleich zur Baseline. Für die Kontrollgruppe war dies nur während der Placebostimulation zu sehen. Insgesamt wiesen die Kontrollprobanden eine erwartungsgemäß höhere Konzentrationsleistung zu allen Messzeitpunkten auf. Derzeit existieren nach bestem Wissen keine vergleichbaren Ergebnisse in der Literatur in Bezug auf den Einsatz von γ tACS oder anderen Stimulationsformen bei depressiven Patienten.

Die visuelle Merkfähigkeit, gemessen mit dem SOPT Test, zeigte sich in der Depressionsgruppe im Schwierigkeitsgrad 1 nach der γ tACS im Vergleich zur Placebostimulation signifikant gebessert. Dies bestätigte sich im Schwierigkeitsgrad 1 außerdem für die Merkfähigkeit nach Verum- und Placebostimulation im Vergleich zur Baselinemessung. Für den Schwierigkeitsgrad B bestätigte sich die signifikant bessere Merkfähigkeit nach der γ tACS im Vergleich zur Placebointervention ebenfalls, wobei hier keine Unterschiede zur Baselinemessung gesehen wurden. Interessanterweise bestätigten sich diese Ergebnisse nicht für die gesunde Kontrollgruppe. Hier zeigten sich weder zwischen den Interventionsformen noch zur Baseline signifikante Unterschiede für beide Schwierigkeitsgrade.

Den hiesigen Ergebnissen stehen die Ergebnisse einer Studie an gesunden Probanden von Lang et al gegenüber, der bei der Durchführung eines speziellen Tests für das assoziative Gedächtnis („Face and Scene Task (FAST)“) einen leichten Vorteil der tACS gegenüber der tDCS finden konnte. Jedoch zeigten sich auch hier teilweise keine Unterschiede zur Placebostimulation [30]. Guo et al. konnten bei 36 gesunden Studenten für eine niedrig frequente tACS (4 Hz) bei einem Farbmerk Test einen positiven Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis feststellen, welche sich für die Stimulation mit 7 Hz nicht bestätigen ließ [55]. Eine klinische Studie aus dem Jahr 2021 konnte hingegen keine Unterschiede bei einem visuellen Farbwechselexperiment für die Trefferquote bei der Anwendung der tACS versus der Placebointervention feststellen [56]. Tomonori und Kollegen konnten in ihrer Studie im Vergleich zur Scheinintervention positive Effekte auf das Langzeitgedächtnis während einer Lernaufgabe in einer Gruppe gesunder Probanden nachweisen.[29] Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten in Bezug auf die Verbesserung der visuellen Merkfähigkeit durch den Einsatz von γ tACS bestätigt werden. Diese Verbesserung zeigt sich im Wesentlichen bei depressiven Patienten, sodass hier eine signifikant bessere visuelle Merkfähigkeit insbesondere bei depressiven Patienten gezeigt werden konnte.

Die Auswirkung auf den Affekt, gemessen mit dem PANAS-Test, konnte beim Vergleich der Werte vor und nach der γ tACS in beiden Studiengruppen dieser Arbeit nicht beobachtet werden. Beide Interventionsformen führten bei depressiven Patienten jedoch zu verbesserten PANAS-*positive*-Scores im Vergleich zur Baselinemessung. Die PANAS-*negative*-Werte waren in der Depressionsgruppe ausschließlich nach der Placebointervention, nicht jedoch nach der γ tACS verbessert. Eine Verbesserung zur Baseline zeigte sich auch bei den PANAS-*negative* Werten nach beiden Interventionsformen. In der Kontrollgruppe zeigten sich ähnliche Ergebnisse, wobei hier ausschließlich die PANAS-*negative*-Werte im Vergleich zur Baselinemessung nach beiden Interventionen niedriger ausfielen, nicht jedoch die PANAS-*positive*-Werte. Erwartungsgemäß zeigte die Kontrollgruppe signifikant höhere PANAS-*positive*-Werte im Vergleich zur Depressionsgruppe. Es liegen keine vergleichbaren Daten bezüglich der Wirksamkeit einer tACS auf den Affekt von Depressionspatienten vor.

Es existiert ausschließlich eine Arbeit aus dem Jahr 2019, welche einen Effekt der tDCS-Behandlung auf den Affekt von gesunden Männern beobachten konnte. Allerdings sind diese Daten nicht ausreichend methodisch dargestellt und deshalb zurückhaltend zu interpretieren [57], zudem kann die tDCS nicht adäquat mit der tACS verglichen werden. Somit handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um die erstmalige Untersuchung möglicher Einflüsse der γ tACS auf den Affekt depressiver Patienten, welche jedoch nicht eindeutig gefunden werden konnten. Hierfür wären weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen notwendig.

Die Depressionsgruppe zeigte in dieser Arbeit im Vergleich zur Baselinemessung signifikant niedrigere BDI-Scores (16,3 vs. 13,4) als Maß für die Depressivität nach der γ tACS. Für die Placebointervention konnte dieser Unterschied nicht bestätigt werden. Ein Unterschied zwischen den beiden Interventionen konnte im BDI statistisch nicht gesehen werden, jedoch wiesen die Patienten nach der Placebostimulation rein deskriptiv betrachtet einen etwas höheren BDI Wert (14,2 vs. 13,4) auf. Dieses klinisch durchaus relevante Ergebnis sollte mit einer größeren Studienkohorte weiter untersucht werden.

Der Vergleich des Hamilton-Scores zur Baseline (13,9) ergab wiederum für beide Interventionsformen signifikant niedrigere Werte (Verum 9,4; Placebo 9,9). Zwischen den Interventionsformen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Dem gegenüber steht eine Studie von Wang und Kollegen, bei der die tACS über 8 Wochen angewendet wurde und das primäre Outcome eine Remission (Hamilton-Score ≤ 7) der Patienten war. Hier konnte bei insgesamt guter Verträglichkeit eine höhere Remissionsrate in der tACS Gruppe gesehen werden. Die Daten liegen vollständig jedoch nur in chinesisch vor, weshalb hier ausschließlich die Angaben aus dem englischen Abstract zitiert werden können [32]. Alexander et al. fanden nach einer fünftägigen tACS Stimulation (10 Hz vs. 40 Hz. Vs. Placebo) von 32 Patienten mit einer Depression keine Unterschiede in der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MDRS), dem BDI oder dem Hamilton Test im Sinne einer Remission nach vier Wochen. Jedoch zeigten die Daten, dass eine kurzfristige Änderung nach zwei Wochen insbesondere bei der 10 Hz Stimulation, im Vergleich zur 40 Hz und Placebointervention gesehen werden konnte [31].

Die nicht signifikanten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten in Zusammenhang mit den vergleichbaren Studien darauf hin, dass ggf in einer Folgestudie der Zeitraum der γ tACS Intervention verlängert werden sollte. Darauf deuten auch Arbeiten hin, die sich mit dem tDCS beschäftigt haben. Die Effektivität der tDCS als alternatives Verfahren zur γ tACS konnte bei einer Studie mit einem intensiven, sechswöchigen Behandlungsschema mit einer sechsmonatigen Nachbeobachtung hinsichtlich der Rückfallraten, die in der tDCS Gruppe verhältnismäßig niedrig waren, gesehen werden [58]. Dies konnten auch Alonzo et al. in ihrer Pilotstudie beobachten. Hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung der MDRS nach einem Monat häuslicher tDCS-Behandlung [59]. Insgesamt deuten die Ergebnisse auf einen positiven Einfluss von Gleich- und Wechselstrombehandlungen auf die Ausprägung der Depressivität hin. Jedoch sind weitere Studien mit unterschiedlichen Behandlungsschemata notwendig, um diese Vermutung weiter zu untermauern.

Zuletzt wurde der mögliche Einfluss der Nikotinabhängigkeit auf die Ergebnisse der Testungen untersucht. Hierbei sah man keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern, weder im Vergleich der Mittelwerte nach den Interventionen noch zum Zeitpunkt der Baselinemessung. Die Vermutung eines Einflusses der Nikotinabhängigkeit auf die Wirksamkeit der γ tACS für Patienten mit einer Depression geht indes zurück auf eine Arbeit von Daughters et al., die zeigen konnten, dass die Alpha-tACS einen positiven Einfluss auf die Inhibitionskontrolle bei Menschen mit einem Drogenkonsum hatte, derart, dass die Autoren sogar die Frage aufwarfen, ob es nicht sinnvoll wäre, diese Stimulationsform in die staatlichen Substitutionsprogramme mit aufzunehmen [60]. Die vorliegende Arbeit widerspricht indes Daughters et al. nicht, sondern stellt nur fest, dass der bereits bekannte Einfluss der tACS auf die Inhibitionskontrolle nicht mit einem Einfluss auf Depressionen im Allgemeinen verknüpft zu sein scheint. Aber auch hier sind weitere Arbeiten notwendig, um diesen Zusammenhang nochmals näher zu untersuchen und ggf. ein bestimmtes Patientenprofil auszumachen, welches besonders von der γ tACS profitieren könnte.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die γ tACS möglicherweise einen gewissen Einfluss auf die kognitive Leistung, in diesem Fall das Arbeitsgedächtnis der Depressionspatienten haben könnte, dies jedoch nicht konsistent mit allen eingesetzten Tests abgebildet werden konnte. Insbesondere die Verbesserungen der Werte im Trail-Making Test, sowie im SOPT zeigten Hinweise für eine positive Auswirkung der γ tACS bei Depressionspatienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen und zur Placebostimulation. Bei den anderen Testmethoden schien der Placeboeffekt eine große Rolle zu spielen, weshalb die Wirksamkeit der γ tACS trotz teilweise signifikanten Veränderungen zur Baselinemessung nicht bewiesen werden konnte. Weitere Studien mit längeren Interventionszeiträumen und einer höheren Probandenanzahl sind notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen und eventuell hier nicht beobachtete Veränderungen nachzuweisen. Unsere Fallzahlgröße orientierte sich an vorangegangenen Studien von Papazova et al [61], die mit der gleichen Fallzahlgröße bereits signifikante Ergebnisse erzielen konnten.

Weiterhin deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass sich die γ tACS positiv auf die Depressivität der Patienten auswirken könnte. Jedoch ist auch hier der Placeboeffekt nicht gänzlich auszuschließen.

Hinsichtlich des Affekts ergaben sich zusammenfassend uneindeutige Ergebnisse, wobei die Verbesserung der positiven Affektausmaße im Vergleich zur Baseline in weiteren Untersuchungen überprüft werden sollten. Auch hier muss der mögliche Placeboeffekt erneut kritisch diskutiert werden. Schließlich sollte bedacht werden, dass möglicherweise eine einmalige γ tACS nicht ausreichend war, um den positiven Effekt der Behandlung insgesamt statistisch signifikant nachweisen zu können, sondern dass möglicherweise erst eine Behandlung mit einer Stimulationsserie (z.B. 5 Behandlungen über einen Wochenzeitraum) einen anhaltenden und nachweisbaren Effekt erbringt, da gerade der Dosis-Wirkungseffekt bei Hirnstimulationsverfahren ausgeprägt ist, wie Brunoni et al. in einer Meta-Analyse über die therapeutische Wirksamkeit der tDCS bei Depressionen nachweisen konnten. [62]

4.2 Limitationen der Arbeit

Da es sich bei dieser Untersuchung um eine Pilotstudie handelte, ist das recht kleine Patientenkollektiv als ein limitierender Faktor für den Nachweis der Wirksamkeit der γ tACS zu nennen. Die kleine Fallzahl richtete sich allerdings nach vorangegangenen Studien, in der die Fallzahl ebenso gewählt war, um die Vergleichbarkeit zu wahren.

Insbesondere bei den Vergleichen zur Baselinemessung waren teilweise nur Subgruppen mit einer Zahl von weniger als 10 Probanden verfügbar.

In beiden Gruppen gab es etwas mehr weibliche Probanden, was nahezu der statistischen 2:1-Verteilung der depressiven Erkrankungen zwischen Frauen und Männern entspricht.

Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft bezüglich der Wirksamkeit der γ tACS ergibt sich aus der Tatsache, dass die Stimulation nur einmalig durchgeführt wurde. Klinisch könnte ein entsprechender Effekt durchaus erst nach wiederholter Anwendung stattfinden, wie Brunoni et al in ihrer Metaanalyse zu tDCS zeigen konnten [62].

Des Weiteren wurden keine Ko-Morbiditäten der Probanden berücksichtigt, die sich, wie zum Beispiel ein Diabetes mellitus o.ä., ebenfalls auf das Outcome auswirken könnten.

Zudem berichten Braga et al in ihrem Review über mögliche weitere Effekte. Sie verweisen darin auf eine sogenannte Zustandsabhängigkeit. Nach diesem Modell hängt die Wirkung des elektrischen Stroms auf ein Hirnareal nicht nur von den physikalischen Eigenschaften des Reizes ab, sondern auch vom Ausgangszustand der Aktivierung dieser Hirnregion. Sie stellen die Hypothese auf, dass subjektive Erwartungen einen bestimmten Zustand des Gehirns hervorrufen könnten, der wiederum mit der Wirkung der elektrischen Stimulation interagieren könnte. Diese weiteren Effekte und Erwartungen der Probanden sollten in einer nächsten Studie mit aufgenommen werden. [63]

4.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde der Effekt einer einmaligen γ tACS Intervention auf das Arbeitsgedächtnis, die kognitive Leistung, sowie die Depressivität und den Affekt untersucht.

Dabei konnten im Trail-Making Test Schwierigkeitsgrad B und im SOPT in beiden Schwierigkeitsgraden signifikante Verbesserungen in der Depressionsgruppe nach der γ tACS gesehen werden, wobei sich im Trail Making Test B nach der γ tACS der Wert im Vergleich zur Baseline unter Berücksichtigung einer sehr kleinen Fallzahl, nicht signifikant gebessert zeigte.

Insgesamt zeigten sich in den einzelnen Testverfahren häufig Verbesserungen in beiden Gruppen im Vergleich zur Baselinemessung, jedoch bestätigte sich dies zumeist auch nach der Placebointervention.

Die Depressionswerte im BDI verbesserten sich signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten nach der γ tACS, nicht jedoch nach der Placebointervention. Die BDI-Werte, so wie auch der Hamilton Test zeigten zudem keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsformen. Klinisch zeigte sich jedoch ein klarer Trend hin zur Besserung der Werte, sodass eine statistische Überprüfung an einer größeren Kohorte sinnvoll erscheint.

Auf den Affekt hatte die γ tACS keinen eindeutigen Einfluss. So zeigte sich hier die Depressionsgruppe im Vergleich zur Baseline nach beiden Interventionen signifikant gebessert. Der Raucherstatus hatte keinen Einfluss auf die Testungen.

Der Placeboeffekt schien bei allen Outcomemessungen, sowohl in der Depressionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe eine Rolle zu spielen, weshalb die Ergebnisse zurückhaltend diskutiert werden sollten. Ausschließlich bei der BDI-Messung und beim SOPT schien dieser Effekt eine untergeordnete Rolle zu spielen. Es handelte sich um eine Pilotstudie, welche nach den hier erlangten Erkenntnissen nun in einem größeren Probandenkollektiv, sowie mit einer größeren Anzahl an Stimulationen erneut durchgeführt werden sollte.

Außerdem sollte bei den Depressionspatienten der Schweregrad der Depression zukünftig mitberücksichtigt werden, da dieser sich erfahrungsgemäß auf das Gedächtnis auswirken kann.

Zudem sollte eine Untersuchung an Depressionspatienten durchgeführt werden, bei denen die medikamentösen Standardtherapieverfahren über einen längeren Zeitraum als 3 Wochen stabil eingestellt werden.

Die Behandlung selbst ist leicht durchzuführen und das Gerät ist portabel, so dass grundsätzlich an verschiedenen Orten eine Stimulation stattfinden könnte, so z. B. auch zuhause. Die Bedienung des Gerätes bzw. des Stimulators ist benutzerfreundlich und wurde insgesamt gut vertragen, sodass sich die γ tACS möglicherweise als gute Ergänzung bzw. Alternativtherapie bei Depressionen zur Steigerung der kognitiven Leistung sowie Linderung der Depressivität eignen könnte.

5 Literatur

1. Richter R, Härter M, Klesse C, Bermejo I, Berger M, Bschor T, Gensichen J, Hautzinger M, Kolada C, Kopp I: **S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression.**
2. McCarron RM, Shapiro B, Rawles J, Luo J: **Depression.** *Ann Intern Med* 2021, **174**(5):itc65-itc80.
3. **The Global Burden of Disease - 2004 Update.** *WHO Library* 2004:51.
4. **Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic.** *Lancet* 2021, **398**(10312):1700-1712.
5. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W *et al*: **[Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)].** *Nervenarzt* 2014, **85**(1):77-87.
6. Haller N, Senner F, Brunoni AR, Padberg F, Palm U: **Gamma transcranial alternating current stimulation improves mood and cognition in patients with major depression.** *Journal of psychiatric research* 2020, **130**:31-34.
7. Elyamany O, Leicht G, Herrmann CS, Mulert C: **Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry.** *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2021, **271**(1):135-156.
8. Britton JW, Frey LC, Hopp JL, Korb P, Koubeissi MZ, Lievens WE, Pestana-Knight EM, St. Louis EK. In: *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants.* edn. Edited by St. Louis EK, Frey LC. Chicago; 2016.
9. Schmidt FM, Sander C, Dietz ME, Nowak C, Schroder T, Mergl R, Schonknecht P, Himmerich H, Hegerl U: **Brain arousal regulation as response predictor for antidepressant therapy in major depression.** *Sci Rep* 2017, **7**:45187.
10. Albouy P, Baillet S, Zatorre RJ: **Driving working memory with frequency-tuned noninvasive brain stimulation.** *Annals of the New York Academy of Sciences* 2018, **1423**(1):126-137.
11. Hoy KE, Bailey N, Arnold S, Windsor K, John J, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB: **The effect of γ -tACS on working memory performance in healthy controls.** *Brain Cogn* 2015, **101**:51-56.
12. Fröhlich F: **Experiments and models of cortical oscillations as a target for noninvasive brain stimulation.** *Progress in brain research* 2015, **222**:41-73.
13. Antal A, Paulus W: **Transcranial alternating current stimulation (tACS).** *Front Hum Neurosci* 2013, **7**:317.
14. Krause MR, Vieira PG, Csorba BA, Pilly PK, Pack CC: **Transcranial alternating current stimulation entrains single-neuron activity in the primate brain.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019, **116**(12):5747-5755.
15. Marchesotti S, Nicolle J, Merlet I, Arnal LH, Donoghue JP, Giraud AL: **Selective enhancement of low-gamma activity by tACS improves phonemic processing and reading accuracy in dyslexia.** *PLoS Biol* 2020, **18**(9):e3000833.
16. Vieira PG, Krause MR, Pack CC: **tACS entrains neural activity while somatosensory input is blocked.** *PLoS Biol* 2020, **18**(10):e3000834.

17. Klink K, Paßmann S, Kasten FH, Peter J: **The Modulation of Cognitive Performance with Transcranial Alternating Current Stimulation: A Systematic Review of Frequency-Specific Effects.** *Brain Sci* 2020, **10**(12).
18. Vossen A, Gross J, Thut G: **Alpha Power Increase After Transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency (α -tACS) Reflects Plastic Changes Rather Than Entrainment.** *Brain Stimul* 2015, **8**(3):499-508.
19. Fröhlich F, McCormick DA: **Endogenous electric fields may guide neocortical network activity.** *Neuron* 2010, **67**(1):129-143.
20. Lafon B, Henin S, Huang Y, Friedman D, Melloni L, Thesen T, Doyle W, Buzsáki G, Devinsky O, Parra LC *et al*: **Low frequency transcranial electrical stimulation does not entrain sleep rhythms measured by human intracranial recordings.** *Nat Commun* 2017, **8**(1):1199.
21. Ozen S, Sirota A, Belluscio MA, Anastassiou CA, Stark E, Koch C, Buzsáki G: **Transcranial electric stimulation entrains cortical neuronal populations in rats.** *J Neurosci* 2010, **30**(34):11476-11485.
22. Vöröslakos M, Takeuchi Y, Brinyiczki K, Zombori T, Oliva A, Fernández-Ruiz A, Kozák G, Kincses ZT, Iványi B, Buzsáki G *et al*: **Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans.** *Nat Commun* 2018, **9**(1):483.
23. Asamoah B, Khatoun A, Mc Laughlin M: **tACS motor system effects can be caused by transcutaneous stimulation of peripheral nerves.** *Nat Commun* 2019, **10**(1):266.
24. Helfrich RF, Knepper H, Nolte G, Strüber D, Rach S, Herrmann CS, Schneider TR, Engel AK: **Selective modulation of interhemispheric functional connectivity by HD-tACS shapes perception.** *PLoS Biol* 2014, **12**(12):e1002031.
25. Kasten FH, Dowsett J, Herrmann CS: **Sustained Aftereffect of α -tACS Lasts Up to 70 min after Stimulation.** *Front Hum Neurosci* 2016, **10**:245.
26. Kleinert ML, Szymanski C, Müller V: **Frequency-Unspecific Effects of θ -tACS Related to a Visuospatial Working Memory Task.** *Front Hum Neurosci* 2017, **11**:367.
27. Tavakoli AV, Yun K: **Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Mechanisms and Protocols.** *Front Cell Neurosci* 2017, **11**:214.
28. Zaehle T, Rach S, Herrmann CS: **Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG.** *PLoS One* 2010, **5**(11):e13766.
29. Nomura T, Asao A, Kumasaka A: **Transcranial alternating current stimulation over the prefrontal cortex enhances episodic memory recognition.** *Exp Brain Res* 2019, **237**(7):1709-1715.
30. Lang S, Gan LS, Alrazi T, Monchi O: **Theta band high definition transcranial alternating current stimulation, but not transcranial direct current stimulation, improves associative memory performance.** *Sci Rep* 2019, **9**(1):8562.
31. Alexander ML, Alagapan S, Lugo CE, Mellin JM, Lustenberger C, Rubinow DR, Fröhlich F: **Double-blind, randomized pilot clinical trial targeting alpha oscillations with transcranial alternating current stimulation (tACS) for the treatment of major depressive disorder (MDD).** *Transl Psychiatry* 2019, **9**(1):106.
32. Wang H, Wang K, Sun Z, Peng M, Xue Q, Li N, Min B, Dong K, Zhang Q, Zhan S: **A pilot study of transcranial alternating current stimulation in the**

- treatment of drug-naive adult patients with major depressive disorder.** *Zhonghua yi xue za zhi* 2020, **100**(3):197-201.
33. Papazova I, Strube W, Becker B, Henning B, Schwippel T, Fallgatter AJ, Padberg F, Palm U, Falkai P, Plewnia C, Hasan A. Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. *Schizophr Res.* 2018 Dec;202:203-209. doi: 10.1016/j.schres.2018.06.032. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29954701.
 34. Oldfield RC: **The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.** *Neuropsychologia* 1971, **9**(1):97-113.
 35. Beck AT, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: **Beck depression inventory (BDI).** *Arch gen psychiatry* 1961, **4**(6):561-571.
 36. Hautzinger M, Bailer M, Worrall H, Keller F: **Beck-Depressions-InveBeck-Depressions-Inventar (BDI).** *Bearbeitung der Deutschen Ausgabe Testhandbuch Huber: Bern, Göttingen, Toronto, Seattle[Google Scholar]* 1994.
 37. Hamilton M: **A rating scale for depression.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1960, **23**(1):56.
 38. Breyer B, Bluemke M: **Deutsche version der positive and negative affect schedule PANAS (GESIS panel).** 2016.
 39. Kane MJ, Conway AR, Miura TK, Colflesh GJ: **Working memory, attention control, and the N-back task: a question of construct validity.** *Journal of Experimental psychology: learning, memory, and cognition* 2007, **33**(3):615.
 40. Peirce J, Gray JR, Simpson S, MacAskill M, Höchenberger R, Sogo H, Kastman E, Lindeløv JK: **PsychoPy2: Experiments in behavior made easy.** *Behavior research methods* 2019, **51**(1):195-203.
 41. Haatveit BC, Sundet K, Hugdahl K, Ueland T, Melle I, Andreassen OA: **The validity of d prime as a working memory index: results from the “Bergen n-back task”.** *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2010, **32**(8):871-880.
 42. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW, Regensburger W-T: **RWT. Regensburger Wortflüssigkeits-Test** Göttingen: Hogrefe 2000.
 43. Tischler L, Petermann F: **Trail making test (TMT).** *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2010, **58**(1):79-81.
 44. Bates ME, Lemay EP: **The d2 Test of attention: construct validity and extensions in scoring techniques.** *Journal of the International Neuropsychological Society* 2004, **10**(3):392-400.
 45. Brickenkamp R: **Test d2: aufmerksamkeits-belastungs-test.** 1962.
 46. Cragg L, Nation K: **Self-ordered pointing as a test of working memory in typically developing children.** *Memory* 2007, **15**(5):526-535.
 47. Palm U, Feichtner KB, Hasan A, Gauglitz G, Langguth B, Nitsche MA, Keeser D, Padberg F: **The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial direct current stimulation (tDCS).** *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2014, **7**(5):762-764.
 48. Kverno KS, Mangano E: **Treatment-Resistant Depression: Approaches to Treatment.** *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2021, **59**(9):7-11.
 49. Matsumoto H, Ugawa Y: **Adverse events of tDCS and tACS: A review.** *Clin Neurophysiol Pract* 2017, **2**:19-25.
 50. Abellana-Pérez K, Vaqué-Alcázar L, Perellón-Alfonso R, Bargalló N, Kuo M-F, Pascual-Leone A, Nitsche MA, Bartrés-Faz D: **Differential tDCS and tACS effects on working memory-related neural activity and resting-state connectivity.** *Frontiers in neuroscience* 2020, **13**:1440.

51. Pahor A, Jaušovec N: **The effects of theta and gamma tACS on working memory and electrophysiology.** *Frontiers in human neuroscience* 2018, **11**:651.
52. Röhner F, Breitling C, Rufener KS, Heinze H-J, Hinrichs H, Krauel K, Sweeney-Reed CM: **Modulation of working memory using transcranial electrical stimulation: a direct comparison between TACS and TDCS.** *Frontiers in neuroscience* 2018, **12**:761.
53. Wlasich E, Schulter G, Wahlländer-Danek U, Danek A: **Exekutivfunktionen bei Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1.** *Aktuelle Neurologie* 2005, **32**(S 4):P322.
54. Bernardi L, Bertuccelli M, Formaggio E, Rubega M, Bosco G, Tenconi E, Cattelan M, Masiero S, Del Felice A: **Beyond physiotherapy and pharmacological treatment for fibromyalgia syndrome: tailored tACS as a new therapeutic tool.** *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2021, **271**(1):199-210.
55. Guo X, Li Z, Zhang L, Liu Q: **Modulation of Visual Working Memory Performance via Different Theta Frequency Stimulations.** *Brain Sci* 2021, **11**(10).
56. Sahu PP, Tseng P: **Frontoparietal theta tACS nonselectively enhances encoding, maintenance, and retrieval stages in visuospatial working memory.** *Neuroscience Research* 2021, **172**:41-50.
57. Wiegand A, Sommer A, Nieratschker V, Plewnia C: **Improvement of cognitive control and stabilization of affect by prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS).** *Scientific reports* 2019, **9**(1):1-8.
58. Aparicio LV, Rosa V, Razza LM, Sampaio-Junior B, Borrione L, Valiengo L, Lotufo PA, Benseñor IM, Fraguas R, Moffa AH: **Transcranial direct current stimulation (tDCS) for preventing major depressive disorder relapse: Results of a 6-month follow-up.** *Depression and anxiety* 2019, **36**(3):262-268.
59. Alonzo A, Fong J, Ball N, Martin D, Chand N, Loo C: **Pilot trial of home-administered transcranial direct current stimulation for the treatment of depression.** *J Affect Disord* 2019, **252**:475-483.
60. Daughters SB, Yi JY, Phillips RD, Carelli RM, Fröhlich F: **Alpha-tACS effect on inhibitory control and feasibility of administration in community outpatient substance use treatment.** *Drug and Alcohol Dependence* 2020, **213**:108132.
61. Papazova I, Strube W, Becker B, Henning B, Schwippel T, Fallgatter AJ, Padberg F, Palm U, Falkai P, Plewnia C, Hasan A. Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. *Schizophr Res.* 2018 Dec;202:203-209. doi: 10.1016/j.schres.2018.06.032. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29954701.
62. Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Bennabi D, Haffen E, Alonzo A *et al*: **Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data.** *Br J Psychiatry* 2016, **208**(6):522-531.
63. Braga M, Barbiani D, Emadi Andani M, Villa-Sanchez B, Tinazzi M, Fiorio M: **The Role of Expectation and Beliefs on the Effects of Non-Invasive Brain Stimulation.** *Brain Sci* 2021, **11**(11).

Danksagung

Zu allererst gilt mein Dank den Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München und allen Probanden, die sich alle bereitwillig dazu erklärt haben, an der Studie teilzunehmen. Ohne sie hätte diese Arbeit nicht entstehen können. Vielen Dank von Herzen.

Zudem möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern der Klinik bedanken, die immer sehr unterstützend zur Seite standen, wenn ich entweder meinen Schlüssel oder den Kittel vergessen hatte oder wenn ich wieder mal Kopien meiner Fragebögen benötigte und der Raum mit dem Kopierer abgeschlossen war. Herzlichen Dank für die Hilfe. Ebenso geht ein besonderer Dank an die Station C1 und die dort tätigen Pflegekräfte, die mir den Raum für meine Studie zur Verfügung stellten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr.med. Ulrich Palm, der mir von Anfang an mit Rat und Tat zur Seite stand, der immer für mich ansprechbar war, mich mit seiner Leidenschaft zum Thema mitriss und der auch bei Problemen immer ein offenes Ohr hatte. Uli, ich danke Dir von Herzen für erstens deine Geduld mit mir und für die Möglichkeit, zusammen mit dir diese Arbeit nun zu Ende zu bringen.

Last but not least danke ich von Herzen meiner wundervollen Familie, danke Mama und Steff und Berthold, sowie Danke meiner besten Freundin Tamara, die mir alle immer Mut zugesprochen haben weiterzumachen, auch wenn man sehr am Zweifeln war und grade zu Beginn so viel nicht funktionierte. Danke für euer gutes Zureden und an mich und diese Arbeit glauben, auch als ich es selbst nicht tat. Danke von ganzem Herzen.

Eidesstattliche Erklärung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Baumgartner, Carolin

Name, Vorname

Text

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

EFFEKTE DER TRANSKRANIELLEN GAMMA-WECHSELSTROMSTIMULATION (ytACS) BEI PATIENTEN MIT DEPRESSION UND BEI GESUNDEN PROBANDEN

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

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

München, 15.06.2024

Ort, Datum

Carolin Baumgartner

Unterschrift Carolin Baumgartner