

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

„Neuropsychologische und klinische Effekte der Gamma-Wechselstrom-Stimulation  
bei psychiatrischen Patienten“



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

vorgelegt von

Nikolas Haller

aus

Friedberg (Bayern)

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ulrich Palm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Leonhard Schilbach

Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Mirjam Handrack

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2021

## **Publikationsliste:**

Im Rahmen dieser Dissertation wurden bereits folgende Artikel veröffentlicht:

1. **N. Haller**, F. Senner, A. Hasan, F. Padberg, und U. Palm, „Gamma transcranial alternating current stimulation (ytACS) in obsessive-compulsive disorder: a case report“, Fortschr. Neurol. Psychiatr., S. a-1149-9216, Mai 2020, doi: 10.1055/a-1149-9216.
2. **N. Haller**, A. Hasan, F. Padberg, J. Brunelin, L. da Costa Lane Valiengo, und U. Palm, „Gamma transcranial alternating current stimulation in patients with negative symptoms in schizophrenia: A case series“, Neurophysiol. Clin., S. S0987705320300605, Juli 2020, doi: 10.1016/j.neucli.2020.06.004.
3. **N. Haller**, F. Senner, A. R. Brunoni, F. Padberg, und U. Palm, „Gamma transcranial alternating current stimulation improves mood and cognition in patients with major depression“, J. Psychiatr. Res., Bd. 130, S. 31–34, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.07.009.
4. **N. Haller**, A. Hasan, F. Padberg, L. da Costa Lane Valiengo, J. Brunelin, und U. Palm, „Gamma Transcranial Alternating Current Stimulation for Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia: Report of Two Cases“, Asian J. Psychiatry, S. 102423, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.ajp.2020.102423.

## Inhalt

1.	Einleitung.....	6
1.1.	Motivation der Studie .....	8
1.2.	Ziel der Arbeit.....	9
1.3.	Aufbau der Arbeit.....	10
2.	Neurophysiologische Grundlagen der $\gamma$ tAC-Stimulation.....	11
2.1.	Wirkungsweise des tAC-Stimulators .....	13
3.	Methodik.....	14
3.1.	Hintergrund und Zielhypothesen .....	14
3.2.	Studiendesign .....	15
3.2.1.	Studienablauf .....	15
3.2.2.	Technische Parameter und Stimulationsort.....	22
3.2.3.	Ratingverfahren.....	24
3.3.	Statistische Auswertung.....	39
4.	Ergebnisse.....	40
4.1.	Prinzip der graphischen Darstellungen .....	40
4.2.	Patienten mit Depression.....	41
4.2.1.	Stimulationsmodus 2x10 min .....	41
4.2.2.	Stimulationsmodus 20 min.....	49
4.3.	Patienten mit Negativsyndrom .....	57
4.3.1.	Stimulationsmodus 2x10 min .....	57
4.3.2.	Stimulationsmodus 20 min.....	64
4.4.	Patienten mit Alkoholabhängigkeit.....	72
4.4.1.	Stimulationsmodus 2x10 min .....	72
4.4.2.	Stimulationsmodus 20 min.....	79
4.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	85
4.5.1.	Stimulationsmodus 2x10 min .....	85
4.5.2.	Stimulationsmodus 20 min.....	87
4.5.3.	Gesamtdarstellung der Ergebnisse und Vergleich .....	89
5.	Diskussion der Ergebnisse .....	92
5.1.	Symptom- und Kognitionsverbesserung .....	92
5.2.	Unterschiede zwischen der 2x10 min- und 20 min-Stimulation .....	94
5.3.	Weitere Beobachtungen .....	97
6.	Zusammenfassung und Ausblick .....	98
7.	Verzeichnisse.....	100
7.1.	Tabellenverzeichnis .....	100

7.2.	Abbildungsverzeichnis .....	101
7.3.	Literaturverzeichnis .....	103
7.4.	Abkürzungsverzeichnis .....	113
8.	Danksagung .....	115
9.	Eidesstattliche Versicherung-Affidavit .....	116

#### Hinweis:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Übersicht wird in dieser Arbeit auf eine geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet und die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Wenn nicht anders angegeben sind die Bezeichnungen geschlechtsneutral zu verstehen. Eine genaue Aufteilung des Patientenkollektivs in männliche und weibliche Patienten bzw. Patientinnen findet sich in der Arbeit tabellarisch dargestellt. Die Gamma-Wechselstromstimulation wird in folgender Arbeit, wenn nicht anders benannt mit „ $\gamma$ tACS“ abgekürzt.

## 1. Einleitung

Nach aktuellen Schätzungen geht man davon aus, dass sich das Wissen der Welt etwa alle fünf bis zwölf Jahre verdoppelt [1]. Trotz dieser Aussicht und vielversprechenden technischen und medizinischen Fortschritten gibt es auch in der heutigen Zeit immer wieder scheinbar unüberwindbare Grenzen, vor allem auch im medizinischen Bereich [2]. Diese versucht man mit wissenschaftlichen Ansätzen und entsprechender Forschung zu durchbrechen. So kristallisieren sich in der Medizin seit geraumer Zeit neue Therapiemethoden heraus, die nicht nur die jeweiligen Krankheitssymptome als solche behandeln, sondern die eigentliche Entstehung der Erkrankung oder, besser noch, deren speziellen Entstehungsort und damit die Krankheitsursachen berücksichtigen [3]. Stetiges Ziel hierbei ist es, eine möglichst adäquate Therapie patienten- und krankheitsindividuell anzuwenden, um so den kranken Patienten nicht nur zu heilen, sondern auch dessen Gesundheit lange zu erhalten. Eine Therapie bzw. Prävention sollte also symptomorientiert, personalisiert und möglichst nebenwirkungsfrei sein [3, 4].

In diesem Zusammenhang muss definiert werden, wo die Grenze zwischen gesund und krank liegt. Aufgrund dieser häufig abstrakt beschriebenen Begriffe, definierte die Weltgesundheitsorganisation WHO 1948 die Gesundheit eines Menschen wie folgt [5]:

*„Gesundheit ist ein Zustand völligen psychischen, physischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Freisein von Krankheit und Gebrechen. Sich des bestmöglichen Gesundheitszustandes zu erfreuen ist ein Grundrecht jedes Menschen, ohne Unterschied der Rasse, der Religion, der politischen Überzeugung, der wirtschaftlichen oder sozialen Stellung.“*

Durch diesen neuen Schwerpunkt der WHO, der neben dem physischen Befinden auch den psychischen Zustand des jeweiligen Menschen stärker beleuchtet, rückt die seelische Gesundheit in der heutigen Zeit noch mehr in den Vordergrund und vor allem ins Interesse möglicher Therapieformen bzw. deren wissenschaftlicher Erforschung. Bekannt ist in diesem Zusammenhang, dass psychiatrische Erkrankungen, wie z. B. die Depression, inzwischen national und international einen sehr großen Anteil am Gesamtanteil der Erkrankungen des Menschen darstellen [6]. Weitere psychiatrische Diagnosen, wie Angststörungen und Abhängigkeitssyndrome, nehmen weiter zu [7, 8]. Die Aufgabe der medizinischen Forschung besteht deshalb auch darin, auf dem Gebiet dieser psychiatrischen Erkrankungen geeignete Therapieansätze für die betroffenen Menschen zu finden und neue Therapiemöglichkeiten zu erforschen.

Interventionelle Therapieformen in diesem Zusammenhang sind nicht nur auf die Gabe von Medikamenten oder auf die Psychotherapie begrenzt [4, 3]. Als neue, fein dosierbare Therapieform rückt die Behandlung mit verschiedenen Formen von elektrischem Strom zunehmend in den Vordergrund der Forschung [9]. Zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass natürlich vorkommende Elektrizität und deren Anwendbarkeit im alltäglichen Leben die Menschheit bereits seit der Antike begeisterte [10]. So hielt die Elektrizität schon früh Einzug in die medizinische Therapie [11]. Als Pionier der Elektrotherapie im medizinischen Bereich ist hier der römische Arzt Scribonius Largus (14-54 n.Chr.) zu nennen, der laut Aufzeichnungen seiner Rezeptsammlung mit Hilfe von Zitterrochen<sup>1</sup> versuchte, Patienten zu behandeln [11]. Überliefert ist auch die Behandlung von neurologischen Erkrankungen, wie Migräne, durch Auflegen dieser Zitterrochen auf den Kopf des Patienten [12]. Ob diese Art der Elektrotherapie den notwendigen Heilungserfolg mit sich brachte, ist nicht ausreichend überliefert und es kann angenommen werden, dass diese Form der Therapie zu jener Zeit schnell an ihre Grenzen stieß. Im Gegensatz

---

<sup>1</sup> Zu erwähnen gilt hier, dass bei den mit den Zitterrochen verwandten Zitterraalen Spannungen von bis zu 800 V und Stromstärken bis 1 A gemessen werden konnten [11].

zu damals können jedoch heute Spannung und Stromstärke technisch sehr genau dosiert werden. Zudem hat die Anwendung von elektrischem Strom in Form von unterschiedlichen Stimulationsverfahren mittlerweile einen festen Stellenwert im Therapiekonzept bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen (siehe z. B. [13, 14]).

Zu erkennen ist, dass sowohl in der Antike, wie auch heute noch die größte Herausforderung der Ärzte darin besteht, eine Erkrankung adäquat therapieren zu können sowie Ansätze und Therapien zu finden und zur Verfügung zu stellen, um nachhaltige Gesundheit gewährleisten zu können [15].

## 1.1. Motivation der Studie

Seit den 1950er Jahren wurden Antipsychotika und Antidepressiva als neue Substanzklassen entwickelt, die Patienten mit Depression, Schizophrenie und weiteren psychischen Störungsbildern Symptomverbesserung bringen konnten [16]. Diese Erkrankungen konnten auch durch die immer wieder weiter entwickelten Arzneistoffe bald adäquat behandelt werden [17]. Die Psychotherapie wurde weiterentwickelt und erbrachte gute Erfolge [18, 19, 20]. Doch auch wenn diese genannten Therapien einen erheblichen positiven Effekt erzielten, so bleiben bis heute Nebenwirkungen, wie z. B. Hirnatrophie bei schizophrenen Patienten unter Antipsychotika-Therapie [21], ungeklärte pharmakologische Wechselwirkungen und Patienten mit Therapieresistenz, weiterhin ein Problem in der psychiatrischen Therapie [22, 23, 24].

Demnach liegt es in der Verantwortung der modernen medizinischen Forschung, neue Therapieverfahren zu entwickeln, die direkt am Ort der Entstehung der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen angreifen, nämlich am zentralen Nervensystem bzw. am Gehirn [3].

Je nach erkrankten Gehirnstrukturen sind hierbei verschiedene Behandlungsverfahren möglich, wobei allgemein zwischen invasiver und nichtinvasiver Therapie unterschieden werden kann. Speziell bei den nicht invasiven Therapieformen (non-invasive brain stimulation - NIBS) sind die tDCS (transcranial direct current stimulation - transkranielle Gleichstromstimulation) [25, 26, 27, 28] und die tACS (transcranial alternating current stimulation - transkranielle Wechselstromstimulation) [29, 30, 31] als Teilbereiche in der Anwendung an Patienten noch unzureichend erforscht. Der derzeitige Stand der Forschung wird in Kapitel 2 näher beschrieben.

Besonders beim Verfahren der nichtinvasiven tACS stehen noch wenige Daten sowie Publikationen im Zusammenhang mit der Behandlung psychiatrisch erkrankter Patienten zur Verfügung. Allerdings wird angenommen, dass ausgehend von den Ergebnissen früherer Stimulationsverfahren, durch diese Kortexstimulation ein krankheitsspezifischer, funktionsverbessernder Therapieeffekt erreicht wird, speziell dann, wenn andere Therapieverfahren keine Verbesserung der Krankheitssymptome zeigen [9].

Vor diesem Hintergrund wurde die Durchführung der hier beschriebenen Studie bei der zuständigen Ethikkommission beantragt und genehmigt. Die Ergebnisse werden im Folgenden anhand der Beschreibung einer explorativen naturalistischen Fallserie in dieser Arbeit dargestellt.

## 1.2. Ziel der Arbeit

Noch wenig erforscht ist im Zusammenhang mit nichtinvasiven Hirnstimulationsverfahren (Non Invasive Brain Stimulation - NIBS) die transkranielle Wechselstromstimulation mit Gamma-Frequenz (40 Hz,  $\gamma$ tACS<sup>2</sup>). Insofern stellt sich die Frage, ob eine Gamma-Wechselstromstimulation zu ähnlichen Erfolgen und Ergebnissen führen würde wie verwandte nichtinvasive Therapieverfahren zuvor.

Diese Arbeit beschreibt eine explorative, naturalistische Fallserie einer Behandlung mit  $\gamma$ tACS an mehreren Patienten mit psychiatrischen Krankheitsbildern. Das Verfahren der  $\gamma$ tACS soll auf seine Wirksamkeit bei psychiatrischen Patienten erforscht werden, dies bedeutet konkret bei drei häufigen psychiatrischen Erkrankungen: der Depression, dem Negativsyndrom im Rahmen der Schizophrenie und der Alkoholabhängigkeit. Die so erlangten Ergebnisse sollen neue neurophysiologische und neuropsychologische Hypothesen und erste klinische Erkenntnisse generieren und darstellen. Hierbei war von Beginn an zu berücksichtigen, dass sich durch die geringe Anzahl an untersuchten Patienten pro Gruppe keine allgemeinen Wirksamkeiten der gezeigten Methode ableiten lassen, jedoch wurden die Versuchsbedingungen so gewählt, dass es möglich sein sollte, durch deskriptive Aussagen und erste Hinweise auf Effekte der Hirnstimulation im Anschluss daran größere Studien, systematisiert auf weitere psychiatrische Diagnosen, anzulegen. Die hier dargestellte explorative Fallserie dient also der Generierung von Pilotdaten zur Ermittlung des weiteren Forschungsbedarfs. Somit sollte es möglich sein, sobald sich Hinweise auf eine Wirksamkeit der Therapie ergeben, Studien zur Erforschung der Wechselstromstimulation mit größerem Patientenkollektiv sowie einer Kontrollgruppe zu beantragen und durchzuführen. Da es sich bei  $\gamma$ tACS, anders als bei tDCS, um eine Hirnstimulation mit Wechselstrom statt mit Gleichstrom handelt, sei hier erwähnt, dass zwischen den beiden Verfahren kein direkter Vergleich angestellt werden kann. Ähnlichkeiten in der Anwendung und Verträglichkeit sowie auf Funktionsebene und Therapiewirkung beider Verfahren sind jedoch vorhanden.

Ziel dieser Arbeit war es ferner, neue Daten im Bereich der medizinisch psychiatrischen Forschung auf dem Gebiet der nichtinvasiven transkraniellen Hirnstimulation, speziell der  $\gamma$ tACS, zu generieren und Effekte der nichtinvasiven transkraniellen  $\gamma$ tACS-Stimulation sowohl deskriptiv als auch qualitativ zu erforschen, um grundlegende Erkenntnisse zur Therapieform dieser Stimulationsart über die Erhebung geeigneter Daten zu gewinnen.

---

<sup>2</sup> Eine genauere Darstellung der  $\gamma$ tACS wird in Kapitel 2 näher erläutert.

### 1.3. Aufbau der Arbeit

Wie in den vorangegangenen Kapiteln 1.1 und 1.2 bereits diskutiert, gibt es auf dem Gebiet der nicht-invasiven  $\gamma$ TAC-Stimulation an Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen noch wenig publizierte Arbeiten. Diese vorliegende Arbeit, die sich genau mit diesem Thema beschäftigt, beschreibt eine explorative naturalistische Fallserie von 18 Patienten, die entsprechend ihrer psychiatrischen Diagnose in Untergruppen eingeteilt wurden wobei die Wirkung der nichtinvasiven  $\gamma$ TACS an Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, wie Depressionen, Negativsyndrom (Schizophrenie) sowie Alkoholabhängigkeitssyndrom untersucht wird. Diese Arbeit grenzt sich damit explizit von einer doppelblind randomisierten, plazebokontrollierten Studie ab, sie soll vielmehr erste Daten und Hinweise auf die neurophysiologische Wirkung im Zusammenhang mit dem vorgestellten neuen Verfahren generieren.

Der Aufbau dieser Arbeit gliedert sich in mehrere Abschnitte. Diese beschreiben im Wesentlichen die Einleitung, die neurophysiologischen Grundlagen der  $\gamma$ TACS und die darauf aufbauende Methodik in der beschriebenen Studie sowie den Ergebnis- und Diskussionsteil. Im Anschluss hieran werden weitere Beobachtungen und Untersuchungen im Rahmen des Stimulationsverfahrens dargestellt.

Es folgen eine Diskussion und Zusammenfassung der erlangten Erkenntnisse.

## 2. Neurophysiologische Grundlagen der ytAC-Stimulation

Als Therapieform bei psychiatrischen Erkrankungen gibt es neben den pharmakologischen und weiteren Methoden noch andere nichtinvasive Behandlungsmethoden, die über eine Stimulation am Kortex ansetzen. Dabei kann man im Wesentlichen zwischen folgenden Methoden unterscheiden:

1. TMS = transkranielle Magnetstimulation [32]<sup>3</sup>
2. tDCS = transkranielle Gleichstromstimulation
3. tACS = transkranielle Wechselstromstimulation
4. tRNS = Rauschstrombehandlung und weitere<sup>4</sup>

Während sich die tDCS [33] als Gleichstromstimulation [25, 26, 27, 28] inzwischen als Behandlungsmethode etabliert hat, steckt die tACS noch in den Anfängen [34, 35, 36]. Neuere Studien belegen, dass neben der tDCS (Gleichstromstimulation) auch eine ytACS (Wechselstromstimulation) (gamma transcranial alternating current stimulation) mit 40 Hz [29, 30, 31] zu Veränderungen [37, 38], bis hin zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung an gesunden Probanden [39, 40, 41, 42, 43] und zu stimulierenden Effekten bei schizophrenen [44, 45] und depressiven [9] Patienten führen kann. Zukünftig sind zudem weitere Studien geplant, um eine 40-Hz-tACS bei Patienten mit Morbus Alzheimer auf deren Wirksamkeit zu erforschen [46].

Bei Alexander et al. [9] und Leuchter et al. [47] wird beschrieben, dass Patienten mit Depressionen erhöhte oszillatorische Aktivitäten speziell im Alpha-Frequenzbereich (8 – 12 Hz) aufweisen. Diese erhöhte Aktivität wird häufig im linksfrontalen Kortex lokalisiert, weshalb man sie als frontale Alpha-Asymmetrie, „frontal alpha asymmetry“ [48], bezeichnet. Obwohl Alpha-Oszillationen bei einem gesunden Menschen wichtige Funktionen erfüllen [49, 50], stellt eine erhöhte Alpha-Oszillation bei Patienten mit Depressionen eine neuronale Hypoaktivität dar, welche zu verminderter affektiver Verarbeitung führt [51]. Auf Grundlage dieser beschriebenen Untersuchungen könnte eine Modulation dieser frontalen Alpha-Oszillation mit Wechselstrom zu einer Verbesserung der Symptome bei Patienten mit Depression führen<sup>5</sup> [9, 52, 53].

Bei Uhlhaas et al. [54] wird außerdem beschrieben, dass bei Patienten mit Schizophrenie die Synchronisation der neuronalen Beta- und Gammabandaktivität verändert ist, die eine entscheidende Rolle bei der Symptomentstehung und Pathophysiologie dieser Erkrankung spielt. Hinweise auf eine kortikokortikale Asynchronizität im Zusammenhang mit akustischen Halluzinationen und Schizophrenie werden auch bei de la Iglesia-Vaya et al. [55] berichtet.

Eine mögliche Option, oszillatorische Aktivität zu beeinflussen, stellt hier wiederum die nichtinvasive ytACS dar [9]. Hierbei wird ein schwacher sinusförmiger Wechselstrom verwendet, welcher mittels Elektroden über die Kopfhaut auf das Gehirn wirkt.

Die für die ytACS verwendeten Elektroden wurden in dieser vorliegenden Studie entsprechend der Abbildung 1 an den Stellen F3 und F4 nach dem 10/20-System [56] angebracht.

---

<sup>3</sup> Auf die TMS soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden, da sie einen vollkommen anderen Wirkmechanismus als elektrische Hirnstimulationsverfahren benutzt, nämlich die Auslösung eines neuronalen Aktionspotentials mittels eines magnetischen Impulses.

<sup>4</sup> Auch die tRNS wird hier aufgrund anderer Wirkmechanismen nicht näher beschrieben.

<sup>5</sup> Analog zur beschriebenen Wirkungsweise wurden Patienten mit akustischen Halluzinationen bei Schizophrenie untersucht.

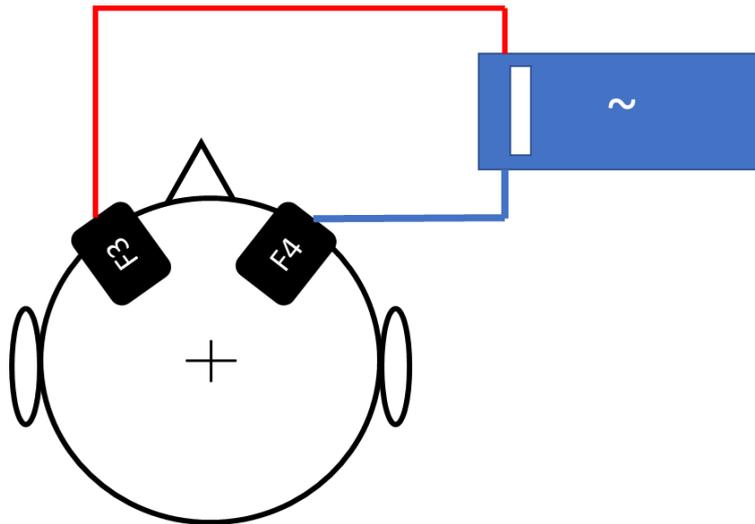


Abbildung 1: Anbringung der Elektroden im Bereich F3 (linker dorsolateraler präfrontaler Kortex) und F4 (rechter dorsolateraler präfrontaler Kortex) nach dem 10/20 - System [56]

Alexander et al. [9] und Kasten et al. [57] beschreiben, dass durch die so erfolgte Kortexstimulation eine Kopplung zwischen dem angelegten Wechselstrom von außen und der oszillatorischen Aktivität im Gehirn stattfindet [58, 59]. Bei Herrmann et al. [59] gibt es außerdem Hinweise von modulativen Effekten auf kognitive Funktionen.

An dieser Stelle ist weiter zu erwähnen, dass bei Alexander et al. [9], Antal et al. [60] und Palm et al. [61, 62] keine gravierenden Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit nicht invasiven Stimulationstechniken, dementsprechend auch der tACS, berichtet werden. Obwohl sich therapeutische Effekte im Sinne einer Verbesserung der Symptome bei depressiven Patienten positiv darstellen, wurde die tACS bislang nicht ausreichend als therapeutische Maßnahme getestet [9].

## 2.1. Wirkungsweise des tAC-Stimulators

Die Wirkungsweise einer tACS ist letztlich noch nicht vollständig geklärt. Die im Folgenden beschriebene Wirkungsweise ist vorstellbar:

Im EEG zeigen sich bei psychisch erkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Individuen typisch veränderte Frequenzen und abweichende Gehirnaktivitäten [9]. Ausgehend von dieser neurophysiologischen Veränderung des Gehirns wird durch den tAC-Stimulator versucht, eine Ankopplung an die Gehirnfrequenzen und somit eine Synchronisation und Modulation betroffener (hier frontaler) Gehirnareale zu erreichen [52, 53, 9, 47]. Dies geschieht mittels extern angelegten, sinusförmigen Wechselstroms ( $\gamma$ tAC). Hieraus erfolgt eine erzwungene Stimulation im vorher gewählten Frequenzbereich. Auf Grundlage dieser Stimulationstechnik scheint eine Normalisierung bzw. eine Balancierung der bei der jeweiligen Erkrankung veränderten Aktivitäten möglich.

Zudem ist die Anwendung der tACS einfach durchführbar. Der Stimulator als Gerät (siehe Abbildung 2) ist handlich und damit auch ambulant einsetzbar. Er ist kostengünstig in der Anschaffung und im Einsatz der jeweiligen Anwendung. Im Vergleich zu anderen Therapieverfahren erfordert die tACS einen geringen Zeitaufwand, womit sich die Behandlungsmodalitäten positiv auf den jeweiligen Patienten auswirken (siehe auch Kapitel 3 ff). In Abbildung 2 ist der verwendete tAC-Stimulator abgebildet. Zwei Kabel (blau und rot) verbinden das Gerät mit den Stimulationselektroden, welche in mit Kochsalzlösung befeuchteten Schwammtaschen eingeschoben wurden. Die weiße EEG-Maske diente der genauen Bestimmung der Stimulationspunkte am Kopf des jeweiligen Patienten.

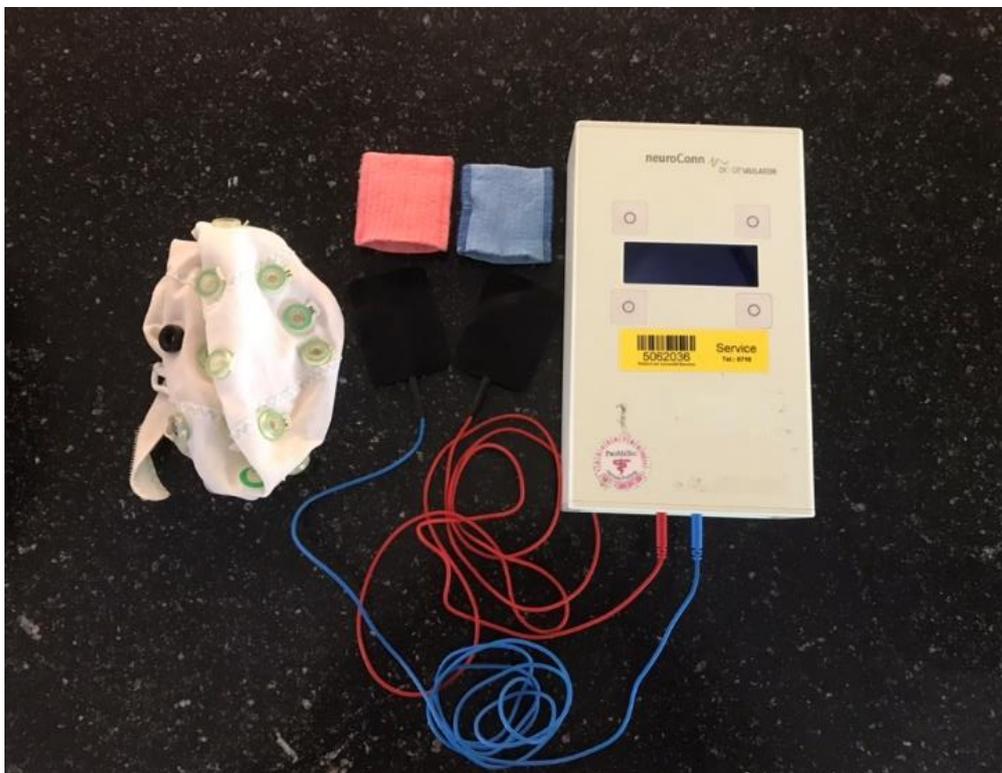


Abbildung 2:  $\gamma$ tAC erzeugendes Stimulationsgerät: Eldith DC Stimulator Plus der Firma neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland; Quelle: Nikolas Haller

## 3. Methodik

### 3.1. Hintergrund und Zielhypothesen

Bei der Anwendung der  $\gamma$ tACS handelt es sich um eine neue, noch nicht hinreichend erforschte, nicht-invasive Therapieform im Bereich der Psychiatrie. Insofern wird in dieser Arbeit eine explorative Fallserie ohne Kontrollgruppe beschrieben, die eine erste grundlegende Einschätzung über diese neue Therapieform der  $\gamma$ tACS geben soll. Dabei wurden monozentrische, serielle Untersuchungen eines Patientenkollektivs von 18 Probanden ohne Placebokontrolle durchgeführt. Als Studiengruppen dienten therapieresistente Patienten mit Depression, Negativsyndrom bei Schizophrenie und Alkoholabhängigkeit. Die Stimulation wurde durchweg nach Anleitung und unter Supervision eines mit dieser speziellen Therapieform der  $\gamma$ tACS vertrauten Arztes durchgeführt.

Folgende Zielhypothesen wurden vorab formuliert:

- Die Stimulation mit  $\gamma$ tACS soll zu einer Verbesserung der Kognition bei allen drei genannten Studiengruppen (Depression, Negativsyndrom und Alkoholabhängigkeit) führen.
- In allen Studiengruppen soll sich eine Symptomverbesserung abzeichnen, speziell bei den
  - o depressiven Patienten ein antidepressiver Effekt
  - o Patienten mit Negativsyndrom eine Affekt- und Antriebsverbesserung
  - o Patienten mit Alkoholabhängigkeit ein gemindertem Verlangen nach Alkohol bzw. eine Verminderung des Suchtdrucks.
- Es soll, sofern vorhanden, ein Unterschied zwischen einer einmaligen Stimulation mit 20 min Dauer pro Tag und 2 Stimulationen mit jeweils 10 min Dauer pro Tag (bei letzterer mindestens 3 Stunden Pause zwischen den einzelnen Stimulationen) herausgearbeitet werden.
- Unabhängig von den obigen Zielhypothesen sollten aus den Ergebnissen weitere, nicht direkt mit dem jeweiligen Krankheitsbild zusammenhängende, Effekte positiver oder negativer Art beobachtet und bewertet werden, bspw. Sicherheit, Verträglichkeit, Akzeptanz, andere subjektiv berichtete Beobachtungen.

## 3.2. Studiendesign

### 3.2.1. Studienablauf

#### 3.2.1.1. Rekrutierung

##### 3.2.1.1.1. Auswahlkriterien

Die Patienten für diese Studie wurden nach bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien und nach der von der Ethikkommission (zur Ethik siehe Kapitel 3.2.1.1.3) genehmigten Patientenzahl ausgewählt. Die Patienten wurden sowohl in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) als auch der Tagesklinik der Psychiatrischen Klinik der LMU kontaktiert und rekrutiert.

Die Einschlusskriterien waren wie folgt definiert:

- Eine ärztlich je nach Studiengruppe nach DSM-V gesicherte Diagnose
  - o einer Depression (major depression),
  - o eines Negativsyndroms im Rahmen einer schizophrenen bzw. einer schizoaffektiven Störung
  - o einer Alkoholabhängigkeit, wobei hier ein abstinenter Zeitraum von mindestens 10 Tagen vorliegen musste.
- Alter des Patienten zwischen 18 und 70 Jahren.
- Bisherige Therapieresistenz, d. h. inadäquates oder fehlendes Ansprechen auf konventionelle und standardisiert angewandte Therapieverfahren bei dieser Erkrankung.
- Der Teilnehmer/die Teilnehmerin musste 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 individueller Aufklärung abzugeben. Außerdem wurde die Überprüfung der Einwilligungsfähigkeit durch einen Arzt vorgenommen, der nicht an der Studie beteiligt ist.
- Stabile Medikation über einen Zeitraum von mind. 1 Woche und keine geplante Änderung der Medikation während des Verlaufs der Studie<sup>6</sup>.
- Verbindliches Einhalten der Stimulationszeitpunkte an jedem Tag der Woche.

Die Ausschlusskriterien waren wie folgt:

- Krampfanfälle (Epilepsie) in der Anamnese
- Metallische Fremdkörper im Schädel bzw. Stimulationsbereich
- Vorliegende Schwangerschaft
- Bestehen einer Demenz oder einer weiteren zu kognitiver Einschränkung führenden Erkrankung
- Stattgehabtes Schädel-Hirn-Trauma sowie aktuelle maligne Erkrankungen
- Akute Suizidalität
- Patienten mit anderen das Krankheitsbild führenden psychiatrischen Erkrankungen
- Aktuelle Einnahme von Antiepileptika oder Einnahme von Benzodiazepinen in einer Dosierung, die 1 mg Lorazepam oder mehr entspricht, sowie aktuell aktive Substanzabhängigkeit (Ausnahme Tabakabhängigkeit)

---

<sup>6</sup> In der entsprechenden Patientenkurve wurde hier ein Hinweis für den jeweils behandelnden Arzt vermerkt.

- Betreuung für den Bereich Gesundheitsfürsorge und fehlende Einwilligung des Betreuers, Betreuung mit Einwilligungsvorbehalt<sup>7</sup>.
- Andere Gründe, die nach Ansicht des studienleitenden Arztes gegen eine Teilnahme des Patienten an der Studie sprechen.

#### 3.2.1.1.2. *Patientenkollektiv*

Für den Aufbau dieser Arbeit wurden insgesamt 18 Patienten ausgewählt, rekrutiert und in die beschriebene Fallserie eingeschlossen. Ziel war es außerdem, dieses Kollektiv aus Patienten möglichst genau zu charakterisieren, um mögliche Prädiktoren eines Therapieerfolgs bzw. ihre Diskriminanten für später kommende randomisierte, kontrollierte, klinische Studien herauszufiltern. Das so entstandene Patientenkollektiv bestand insgesamt aus 11 Männern und 7 Frauen.

Die Patienten wurden nach ihren Hauptdiagnosen in folgende 3 Gruppen eingeteilt:

- Depression (n = 6)
- Negativsyndrom (im Rahmen einer Schizophrenie) (n = 6)
- Alkoholabhängigkeitssyndrom (n = 6)

Das Alter der Patienten betrug zwischen 19 und 66 Jahren (siehe Abbildung 3).

---

<sup>7</sup> Grundsätzlich hätten betreute Patienten ohne Einwilligungsvorbehalt an der Studie teilnehmen können, wobei hierfür eine Einwilligung des Betreuers für die Betreuung ohne Einwilligungsvorbehalt im Bereich Gesundheitsfürsorge zusätzlich notwendig geworden wäre. Allerdings wurde in der vorliegenden Studie kein Patient mit gesetzlicher Betreuung rekrutiert oder eingeschlossen.

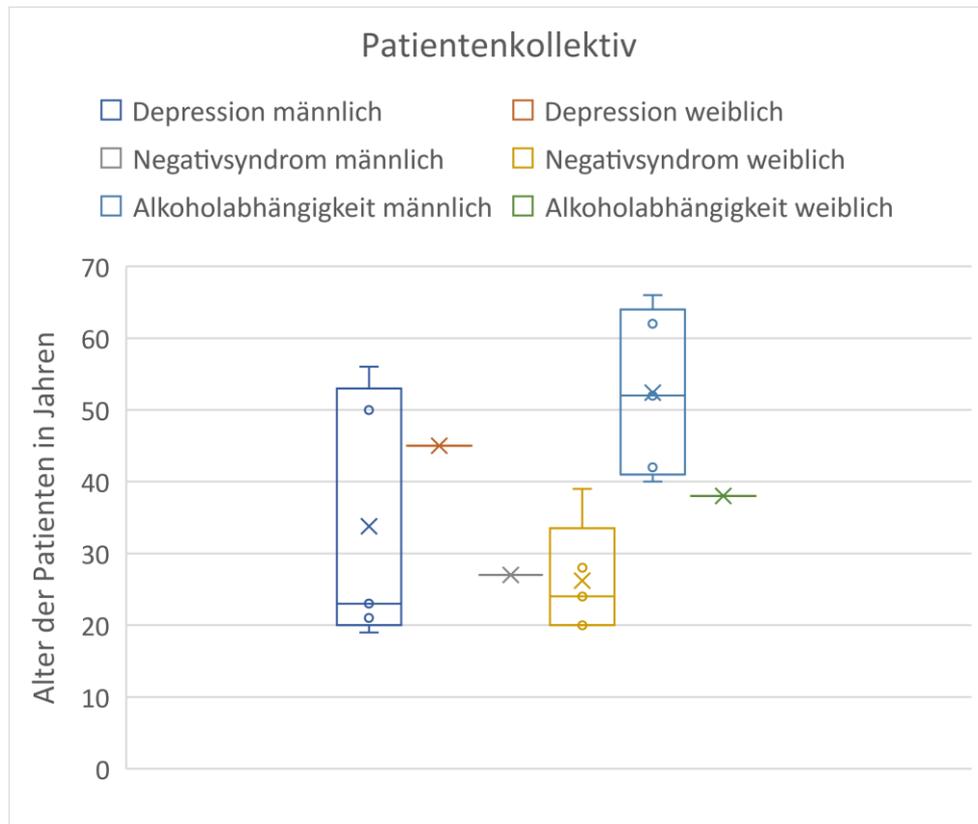


Abbildung 3: Patientenkollektiv entsprechend ihrer Erkrankung gruppiert

Innerhalb der Patientenkollektive waren die Patienten unterschiedlich lange an ihrer jeweiligen Diagnose erkrankt (siehe Abbildung 4).

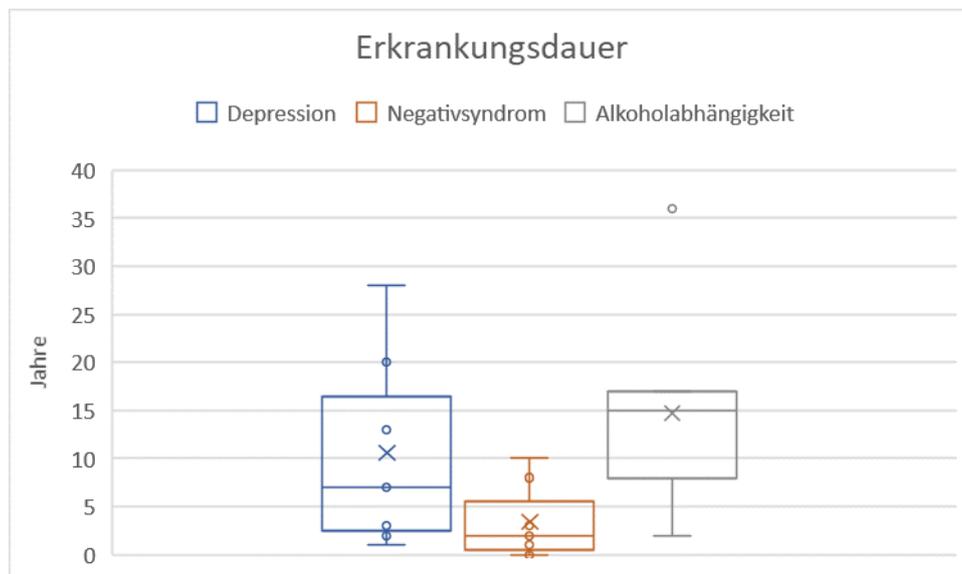


Abbildung 4: Krankheitsdauer der Patienten entsprechend ihrer Erkrankung gruppiert

Für die Patienten mit Alkoholabhängigkeit wurde außerdem zur besseren Charakterisierung der Grad der Alkoholabhängigkeit mit Hilfe von Tests ermittelt (Audit-Fragebogen, siehe Kapitel 3.2.3).

Die Zeiträume der klinischen Behandlung unterschieden sich beim ausgewählten Patientenkollektiv (siehe Abbildung 5). Die „Liegedauer“ reichte von 1 Tag bis mehr als 2 Monate.

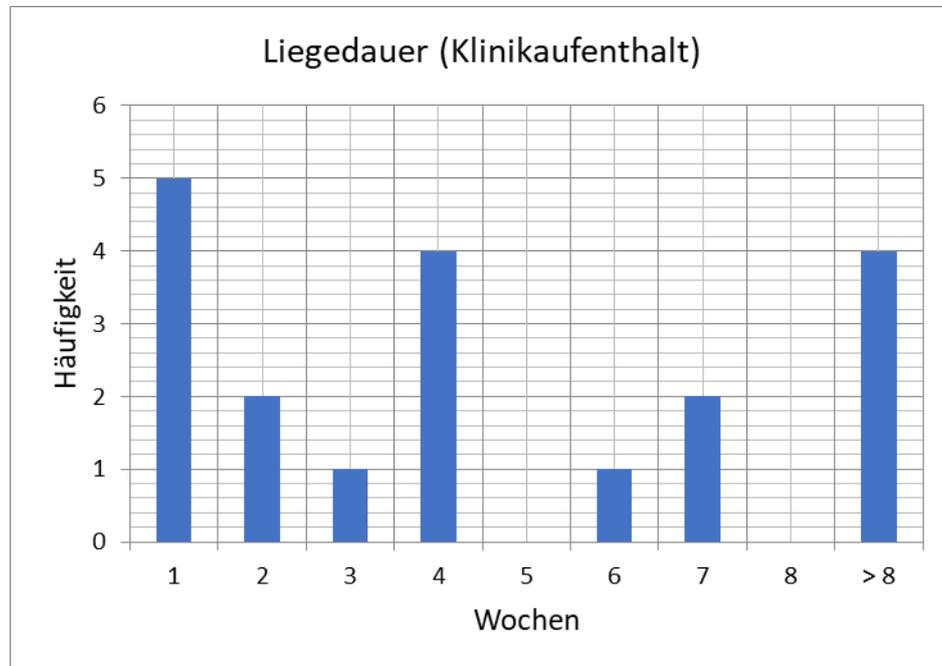


Abbildung 5: Liegedauer (Klinikaufenthalt) in Wochen

In Abbildung 6 ist die Anzahl der Hospitalisationen entsprechend der Patientenkollektive nach der jeweiligen Erkrankung gezeigt. Die durchschnittliche Anzahl der Krankenhausaufenthalte steigt dabei von der Gruppe der Patienten mit Depression über die Patienten mit Negativsyndrom zu den Patienten mit Alkoholabhängigkeit an.

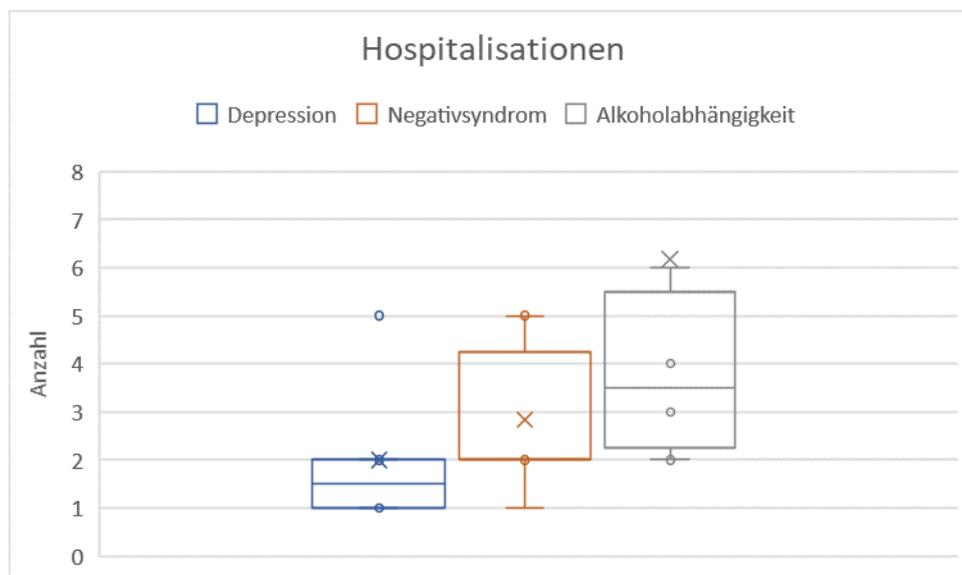


Abbildung 6: Anzahl der Hospitalisationen entsprechend der jeweiligen Erkrankung gruppiert

Ein Patient mit Alkoholabhängigkeit und 20 Krankenhausaufenthalten ist auf Grund der besseren Darstellbarkeit grafisch nicht erfasst.

Alle rekrutierten Patienten waren einwilligungsfähig und nicht gesetzlich betreut. Auch wurde zum Zeitpunkt der Rekrutierung kein Patient als suizidal eingestuft.

Die Medikation der jeweiligen Patienten der Kollektive war diagnoseabhängig unterschiedlich. Auf einen direkten Vergleich der einzelnen Medikamentenpläne untereinander wurde mangels Aussagekraft verzichtet. Wichtig ist weiterhin zu erwähnen, dass alle Patienten seit längerer Zeit medikamentös stabil eingestellt waren und während der Dauer der Studie keinerlei Veränderung der Medikation bzw. der Dosierung dieser erfuhren (siehe auch Kapitel 3.2.1.1.1).

Da die Patienten je nach Untergruppe mit einer unterschiedlich langen Stimulationsdauer behandelt wurden, ergaben sich auch verschiedene Stimulationsmodi. Durch die unterschiedlichen Stimulationsmodi erfolgte eine erneute Einteilung pro Gruppe in 2 Untergruppen mit jeweils 3 Patienten. Aufgrund der besseren Darstellung und um eine Anonymisierung der Gruppendaten zu erreichen, wurde jedem Patienten eine Patientennummer (1-18) zugewiesen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über Verteilung, Diagnosen, Patientennummern und Zusammensetzung des Patientenkollektivs.

Diagnose	Studiengruppe	Patientennummer	Geschlecht (m,w)	Bemerkung
Depression	1	1	m	
		2	w	
		3	m	Abbruch der 2. Testung am 10. Tag der Stimulation aus privaten Gründen
	2	13	m	
		14	m	
		15	m	
Negativsyndrom	3	4	w	
		5	w	
		6	w	
	4	16	m	
		17	w	Abbruch am 4. Tag der Stimulation wegen Verlegung und Eindosierung von Medikamenten
		18	w	
Alkoholabhängigkeit	5	7	m	
		8	m	
		9	m	Abbruch am 8. Tag der Stimulation aus privaten Gründen
	6	10	m	
		11	w	
		12	m	

Tabelle 1: Patientenkollektiv

Wegen der folgenden verschiedenen unvorhersehbaren Gründe mussten 3 Patienten die Studie abbrechen:

- Patient 3 musste am Tag 10 des Stimulationsturnus die 2. Testung aus privaten Gründen abbrechen. Die erhobenen Daten konnten somit nur für die 1. Testung verwendet werden, welche nach der ersten Stimulationswoche stattfand.

- Patient 9 brach am 8.Tag der Stimulation, jedoch nach der 1.Testung, die Studie aus privaten Gründen ab.
- Patient 17 musste frühzeitig, nach Ablauf einer Woche, jedoch vor der 1.Testung, aufgrund von Verlegung auf eine periphere Station und Verabreichung sowie Dosierung neuer Medikamente aus der Studie genommen werden.

Zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass alle Patienten dieser Studie bzw. Therapieform insgesamt jeweils eine Interventionszeit von ca. 200 min erhielten. Durch die zusätzlichen Ratingverfahren und Testungen jedes einzelnen Patienten ergeben sich so insgesamt ca. 380 min, in denen der jeweilige Patient für die komplette Teilnahme an dieser Studie eingeplant wurde. Durch diese aufwendige Intervention im Zusammenhang mit den Schweregraden der Erkrankungen und den weiteren Behandlungen der Patienten im klinischen Setting erscheint die Therapieabbruchrate in der angegebenen Höhe nicht ungewöhnlich.

#### *3.2.1.1.3. Zustimmung der Ethikkommission*

Diese vorliegende Studie wurde nach den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP), der Erklärung von Helsinki in ihrer neuesten Fassung und mit Genehmigung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (Projektnummer 18-576) geplant und durchgeführt.

Alle rekrutierten und demnach eingeschlossenen Patienten gaben nach entsprechend gründlicher Aufklärung über das Verfahren und die Studie sowie ausreichender Bedenkzeit ihr Einverständnis in schriftlicher Form. Die Aufklärung erfolgte durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie mit Prüfzertifikat für klinische Studien.

#### *3.2.1.1.2. Durchführung der Stimulation*

Alle Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, wurden nach jeweiliger Aufklärung und Überprüfung der Einschlusskriterien in 3 Hauptgruppen, entsprechend der jeweiligen Hauptdiagnosen Depression, Negativsyndrom und Alkoholabhängigkeit, eingeteilt.

Der allgemeine Studienablauf bzw. -aufbau (siehe Tabelle 2) gliederte sich bei jeder der 3 Hauptdiagnosegruppen gleich. Dieser Aufbau bestand aus den folgenden Phasen:

- Jeweils 3 Messzeitpunkte (t0, t1 und t2) im Abstand von jeweils 1 Woche
- Insgesamt 10 Tage Stimulation mit ytACS.

	Studiengruppe	Patientenanzahl	Rekrutierung vor t0	Messzeitpunkt t0	5 Tage $\gamma$ -TAC Stimulation	Messzeitpunkt t1	5 Tage $\gamma$ -TAC Stimulation	Messzeitpunkt t2
<b>Depression</b>	1	3	x	x	2x 10 min	x	2x 10 min	x
	2	3	x	x	20 min	x	20 min	x
<b>Negativsyndrom</b>	3	3	x	x	2x 10 min	x	2x 10 min	x
	4	3	x	x	20 min	x	20 min	x
<b>Alkoholabhängigkeit</b>	5	3	x	x	2x 10 min	x	2x 10 min	x
	6	3	x	x	20 min	x	20 min	x

Tabelle 2: Studiengruppen und Einteilung der Patienten

Je Hauptgruppe wurden zwei Untergruppen mit jeweils zwei unterschiedlichen Zeitparametern für die Anwendung der Stimulation mit  $\gamma$ TACS unterteilt:

- 2x10 min mit 3 Stunden Pause zwischen den Stimulationen pro Behandlungstag
- 1x20 min Stimulationsdauer ohne Unterbrechung pro Behandlungstag

Der Ablauf der Behandlungen und Testungen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Vorbereitung	Behandlungstag											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di	Mi	Do	Fr
Rekrutierung vor t0	Messzeitpunkt t0 $\gamma$ -TAC Stimulation	$\gamma$ -TAC Stimulation	$\gamma$ -TAC Stimulation	$\gamma$ -TAC Stimulation	$\gamma$ -TAC Stimulation Messzeitpunkt t1	Pause	Pause	$\gamma$ -TAC Stimulation	$\gamma$ -TAC Stimulation	$\gamma$ -TAC Stimulation	$\gamma$ -TAC Stimulation	$\gamma$ -TAC Stimulation Messzeitpunkt t2

Tabelle 3: Behandlungs- und Testablauf je Patient

Der Zeitpunkt vor t0 stellt die Rekrutierungsphase dar, in welcher die Patienten für die Studie ausgewählt wurden.

Anschließend erfolgte der Messzeitpunkt t0, der als Baseline-Testung bzw. Grunddatenerhebung betrachtet werden kann.

Hierauf folgten im Zeitraum von 2 Wochen wöchentlich jeweils 5 Stimulationen pro Patient. Um das Verfahren auf einen späteren klinischen Einsatz hin im ambulanten Setting an Werktagen zu untersuchen, wurden der jeweilige Samstag und Sonntag nach den ersten 5 Tagen der Studie ausgelassen.

Innerhalb der 2 Untergruppen einer Diagnose wurden zwei unterschiedliche Stimulationsparameter gewählt. Grund hierfür ist die Untersuchung einer möglichen Langzeitwirkung der angewandten Stimulation. Untersuchungen von Nitsche et al. zeigten bei einer tDCS im Zeitraum von 9-13 Minuten Effekte, die nach Stimulationsende noch ca. 1 Stunde nachweisbar waren [63, 64, 65, 66], und dass durch erneute Stimulation innerhalb dieses Zeitraums eine Potenzierung der Neuroplastizität erreicht werden kann. Neuere Untersuchungen mit tDCS verwendeten ebenfalls eine zweimalige Stimulation pro Tag, um raschere Effekte zu erzielen [67].

Ob sich dies auf die  $\gamma$ tACS übertragen lässt, kann nur vermutet werden. In diesem Sinne ist die Studie als exploratorisch zu werten. Ausgehend davon wurden somit jeweils 2x10 min mit mindestens 3 Stunden Pause zwischen den Stimulationen in der ersten Untergruppe und 20 min Stimulationsdauer ohne Unterbrechung in der zweiten Untergruppe gewählt (siehe Tabelle 2).

Alle Stimulationen wurden im Zeitraum von 8-17 Uhr durchgeführt, je nach Patientenkollektiv und Stimulationsmodus abgestimmt, wobei die erste Stimulation jeweils vormittags stattfand. Der Startzeitpunkt der ersten Stimulation des Tages innerhalb eines jeden Patientenkollektivs war dabei immer identisch.

Nach der 5. Stimulation am Ende der ersten Woche erfolgte der Messzeitpunkt t1.

Nach der 10. Stimulation am Ende der zweiten Woche erfolgte der Messzeitpunkt t2. Demnach erbrachte dieser Studienaufbau 3 Messzeitpunkte mit jeweiliger Datenerhebung, welche in die statistische Auswertung einfließen konnten.

### 3.2.2. Technische Parameter und Stimulationsort

Bei dem verwendeten  $\gamma$ tAC erzeugendem Stimulationsgerät handelte es sich um einen Eldith DC Stimulator Plus der Firma neuroConn GmbH (Imenau, Deutschland) mit Studienfunktion (siehe Abbildung 2).

Das Gerät verfügte über eine Konstantstromquelle und einen Akku, welcher durch ein 2,9 V Ladekabel an einer Steckdose mit 230 V aufgeladen wurde. Das Gerät war CE zertifiziert und wurde regelmäßig gewartet. Die Stimulationsparameter des Geräts wurden mit einer Stromstärke von 2 mA (Amplitude -1 mA bis +1 mA, „peak-to-peak“) bei 40 Hz (sinusförmig) gewählt. Weitere Parameter bei der Dauer von 20 min sind 48.000 Phasenwechsel bei 1x20-minütiger Verum-Stimulation und 2x10-minütiger Verum-Stimulation 2x24.000 Phasenwechsel.

Durch Eingabe eines 5-stelligen Nummerncodes am Stimulator konnte der jeweils passende Stimulationszyklus (2x10 min bzw. 1x20 min) gewählt werden. Nach Messung der Impedanz, welche das Gerät automatisch ermittelte, begann durch Drücken der Starttaste der Stimulationszyklus. Das Gerät beendete jeweils automatisch nach Ablauf der Stimulationszeit die Stimulation. Das Stimulationsgerät selbst war über Kabel mit zwei hautleitfähigen Kunststoffelektroden verbunden, welche jeweils wieder in einer dafür vorgesehenen saugfähigen Schwammtasche steckten. Um eine bessere Leitfähigkeit zu erreichen und eine womöglich entstehende Wärmeentwicklung zu unterbinden, wurden diese Taschen vor jeder Stimulation mit NaCl 0,9 % Lösung befeuchtet. Für die Platzierung der Anode sowie der Kathode am Schädel wurde das international in der EEG gebräuchliche „10-20-System“ verwendet [56]. Zur Elektrodenplatzierung wurden die Punkte F3 und F4 gewählt (siehe Abbildung 1). Zur genauen Bestimmung der Stimulationspunkte wurde eine EEG-Haube benutzt, durch welche die Punkte markiert wurden. Die Elektroden wurden mit einem Halteband aus Gummi am Kopf an den dafür ausgemessenen Stellen fixiert. Es sollte so ein möglichst störungsfreier Sitz der Elektroden erreicht werden.

Der Versuchsaufbau entsprach im Allgemeinen internationalen Standards im Rahmen der nichtinvasiven Gehirnstimulationsverfahren [68, 69].

3.2.3. Ratingverfahren

Um für diese Studie geeignete Daten zu erheben und um die Zielhypothesen adäquat zu untersuchen bzw. zu überprüfen, bediente man sich hier mehrerer etablierter und anerkannter Ratinginstrumente<sup>8</sup>, die im Folgenden besprochen werden. Alle Ratingverfahren wurden nach Anleitung und unter Supervision eines rating-erfahrenen Arztes durchgeführt, um die inhaltlichen und formalen Voraussetzungen zu erfüllen.

Bei den Verfahren handelt es sich sowohl um Fragebögen (subjektive Verfahren) als auch um quantitative Tests (objektive Verfahren). Diese sollten einerseits die Hypothesen kritisch veranschaulichen und andererseits geeignete Messwerte liefern. In einem vergleichenden Überblick der Daten sollen weitere Aussagen über die Behandlungswirkung der γtACS möglich werden. Die verwendeten Messinstrumente werden im Folgenden dargestellt (siehe auch Tabelle 4).

Studiengruppe	Fragebögen zu Beginn							Fragebögen während der Testphase, qualitative Tests										quantitative Tests		
	Ein- und Ausschlusskriterien sowie Gruppenzuordnung nach ICD 10	Aufklärung und Einwilligung	Demographie, Voruntersuchung sowie internistische und psychiatrische Anamnese	EHT	Fagerström Test	MWT	AUDIT	ACQ-SF-R	VAS-Craving	HAMD-21	BDI	PANSS	SANS	CDSS	CGI	PANAS	CRQ	TMT	RWT	n-back (virtuell)
Depression	x	x	x	x	x	x				x	x				x	x	x	x	x	x
Negativsyndrom	x	x	x	x	x	x						x	x	x	x	x	x	x	x	x
Alkoholabhängigkeit	x	x	x	x	x	x	x	x	x						x	x	x	x	x	x

Tabelle 4: Ratingverfahren

Insgesamt wurden in dieser Studie 17 verschiedene Fragebögen und Tests angewandt. Des Weiteren wurden Daten zur Demographie sowie eine gründliche Anamnese erhoben. Diese hohe Anzahl an Ratingverfahren wurde gewählt, um das Patientenkollektiv möglichst umfassend charakterisieren zu können und es erlaubt zudem eine differenzierte Beschreibung und Darstellung der Effekte der zu beforschenden Therapieform<sup>9</sup>.

Da nicht jedes Ratingverfahren von vornherein bei jeder Patientengruppe passende Aussagen und Werte liefern kann, wurde nur eine definierte und selektive Anzahl an Ratinginstrumenten bei verschiedenen Probanden verwendet. Zum besseren Verständnis ist in Tabelle 4 eine Verbildlichung der Zuordnung der Studiengruppen zu den jeweils eingesetzten und demnach geeigneten Ratingverfahren dargestellt. Ein „x“ in der Tabelle beschreibt, dass der jeweilige Test bei dieser Patientengruppe angewandt wurde.

<sup>8</sup> Die jeweiligen Quellen und Literaturreferenzen zu den einzelnen Ratingverfahren werden in den entsprechenden Kapiteln dargestellt und erläutert.

<sup>9</sup> Da es sich hierbei um eine Beobachtungsstudie handelt, kann im Voraus nicht definiert werden, welche dieser Tests sich für die Bewertung der Behandlung am besten eignet. Aus diesem Grund wurden verschiedene Tests durchgeführt, obwohl dies von den Patienten ein gewisses Durchhaltevermögen erforderte.

### 3.2.3.1. Fragebögen zu Beginn der Testphase

#### 3.2.3.1.1. Edinburgh-Fragebogen zur Erfassung der Händigkeit nach Oldfield 1971 (EHT)

Dieser modifizierte EHT [70] erfasst die Händigkeit (d. h. Links- oder Rechtshändigkeit) des jeweils getesteten Patienten. Er bedient sich 14 Fragen zu Tätigkeiten des alltäglichen Lebens, welche nur dichotom mit rechts (R) oder links (L) beantwortet werden können. Diese abgefragten Tätigkeiten sind z.B. schreiben, zeichnen oder fegen. Der befragte Patient muss sich entscheiden, welche Hand er zur Ausführung dieser Tätigkeiten vorzugsweise benutzt. Für jede Angabe, d. h. R wie rechts oder L wie links, wird ein Kreuz in die dafür vorgesehene Spalte gesetzt. Falls sich der Patient nicht entscheiden kann, wird in jede Spalte ein Kreuz gesetzt. Führt der Patient diese Tätigkeit nie aus, bleibt die Spalte frei. Über die untenstehende Formel wird ein Quotient berechnet, der die Händigkeit des Patienten beschreibt.  $R_{\text{gesamt}}$  sowie  $L_{\text{gesamt}}$  stellen jeweils die Summe der jeweiligen Spalte dar. Der Quotient kann Werte zwischen -100 % (reine Linkshändigkeit) und +100 % (reine Rechtshändigkeit) annehmen. Je positiver der Wert ist, desto eher weist der getestete Patient eine Rechtshändigkeit auf und umgekehrt.

$$HQ = \frac{R_{\text{gesamt}} - L_{\text{gesamt}}}{R_{\text{gesamt}} + L_{\text{gesamt}}} * 100 \%$$

Dieser Händigkeitstest, auch kurz „EHT“ genannt, liefert Aussagen über die Hirngeometrie des getesteten Patienten. Er wurde in dieser Studie bei allen Studiengruppen angewandt, um eine mögliche Wirkungsabweichung des Verfahrens bei links- und rechtshändigen Patienten zu untersuchen.

Insgesamt ergab sich eine Aufteilung von 17 Rechtshändern und einem Linkshänder<sup>10</sup>. Das Patientenkollektiv liegt damit unterhalb der von der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin mit 10 bis 15 % angegebenen Werte für Linkshänder in Europa [71].

---

<sup>10</sup> Es wurde von Taylor et al. festgestellt, dass bei psychiatrisch erkrankten Personen die Linkshänder häufiger vertreten sind [122, 123]. Auch bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit wurde eine erhöhte Linkshändigkeit festgestellt [124]. Die Händigkeit wurde in dieser Studie allerdings nicht weiterverfolgt, könnte aber bei eventuellen Folgestudien von Belang sein.

### 3.2.3.1.2. Fagerström Test zum Grad der Nikotinabhängigkeit

Der international bekannte Fagerström Test [72] soll die Ausprägung der Nikotinabhängigkeit (falls vorhanden) testen. Darin finden sich 6 Fragen, die teilweise dichotom mit ja oder nein, teilweise mit angegebenen Schlagworten beantwortet werden können. Aus diesen Fragen ergibt sich je nach angegebener Antwort eine Punktzahl. Diese Punktzahl gibt eine grobe Einschätzung über die Nikotinabhängigkeit und bewegt sich zwischen

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

Die Wichtigkeit erhält der Test vor allem deshalb, weil sich in mehreren Studien gezeigt hat, dass Nikotin verschiedene modulierende Effekte auf die Gehirnplastizität hat [73, 74]. Er wurde bei allen Studiengruppen durchgeführt.

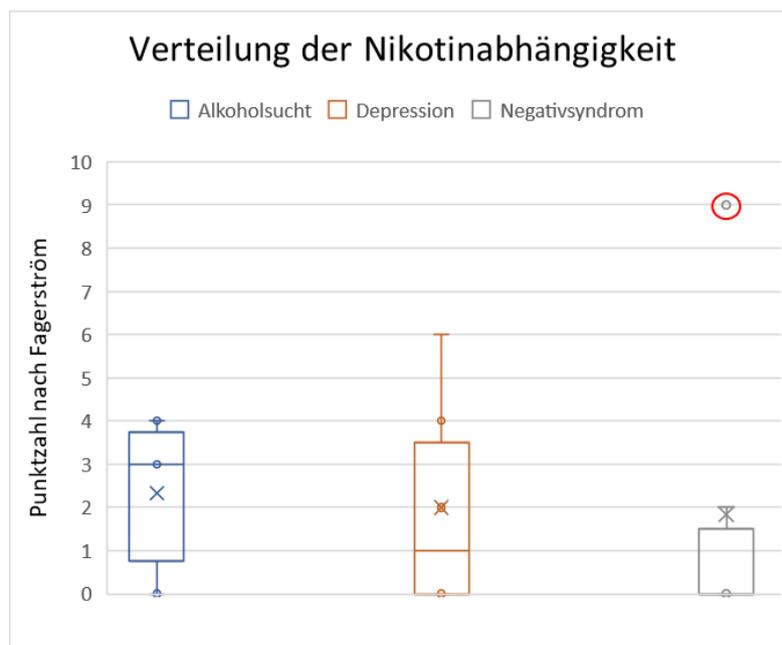


Abbildung 7: Verteilung der Nikotinabhängigkeit nach Fagerström [72]

Im hier beschriebenen Patientenkollektiv sieht man mit einer Ausnahme bei den Patienten mit Negativsyndrom (siehe rote Markierung in Abbildung 7) eine Normalverteilung der Nikotinabhängigkeit. Diese Verteilung liegt im Bereich um 2 Punkte mit unterschiedlicher Streuung<sup>11</sup>. Insgesamt war die Hälfte des getesteten Kollektivs Nichtraucher.

<sup>11</sup> Dieser Test wurde hier nicht weiterverfolgt, könnte aber für weitere Beobachtungen für Folgestudien von Belang sein.

### 3.2.3.1.3. MWT-Test (Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest)

Beim Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest (MWT) handelt es sich um einen Intelligenzspurentest [75, 76]. In dieser Arbeit wurde der Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest B (kurz: MWT-B-Test) verwendet. Dieser Leistungstest misst das allgemeine Intelligenzniveau des getesteten Patienten und soll speziell die kristallisierte Intelligenz<sup>12</sup> abbilden. Der Test ist schnell und einfach durchführbar und erlaubt eine allgemeine Einordnung des zu untersuchenden Patienten. Er bedient sich 37 Zeilen mit jeweils 5 Wörtern, von denen immer nur ein einziges Wort in der deutschen Sprache existiert bzw. Sinn ergibt. Die Schwierigkeit nimmt von Anfang bis Ende des Tests zu. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, dieses Wort (Zielwort) zu identifizieren und durchzustreichen. Hierbei gibt es keine festgelegte Zeitvorgabe. Für jedes richtig durchgestrichene Wort erhält der Patient einen Punkt. Die 4 anderen Worte sind sogenannte Distraktoren, d. h. fiktiv gebildete Worte. Demnach ist der Test ungeeignet für z.B. Nicht-Muttersprachler, da die richtigen Worte dann nicht erkannt werden können.

Ein Beispiel hierfür wäre: 1. Nale-Sahe-~~Nase~~-Nesa-Sehna → 1 Punkt

Die Summe der erlangten Punkte wird gebildet und ergibt eine Rohpunktzahl. Zeilen mit mehr als einem durchgestrichenen Wort werden nicht gewertet. Mit Hilfe der Rohpunktzahl (Gesamtpunktzahl) kann der Patient einer Gruppe zugeordnet werden. Die Punktzahl reicht von 0 bis 37 Punkte und gliedert sich wie folgt:

- „sehr niedrige Intelligenz (0-5)“
- „niedrige Intelligenz (6-20)“
- „durchschnittliche Intelligenz (21-30)“
- „hohe Intelligenz (31-33)“
- „sehr hohe Intelligenz (34-37)“

Die zugeordnete Gruppe soll eine allgemeine Aussage über das Intelligenzniveau des Patienten geben. Der Vorteil bei dieser Art von Test besteht darin, eine grobe Intelligenzleistungsfähigkeit des Patienten zu erfassen.

Der MWT-B-Test wurde in allen Studiengruppen durchgeführt, um das rekrutierte Patientenkollektiv auf diese Parameter hin besser zu charakterisieren und eine bessere Vergleichbarkeit der Patienten zu erlangen.

Die folgende Abbildung 8 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Scores innerhalb des Patientenkollektivs. Diese Werte liegen zwischen 18 (niedrige Intelligenz) und 35 (sehr hohe Intelligenz) mit einem Häufigkeitsmaximum bei 28 (durchschnittliche Intelligenz).

---

<sup>12</sup> Kristallisierte Intelligenz, auch kristalline Intelligenz, umfasst Fertigkeiten, die im Laufe des Lebens erlernt werden [129].

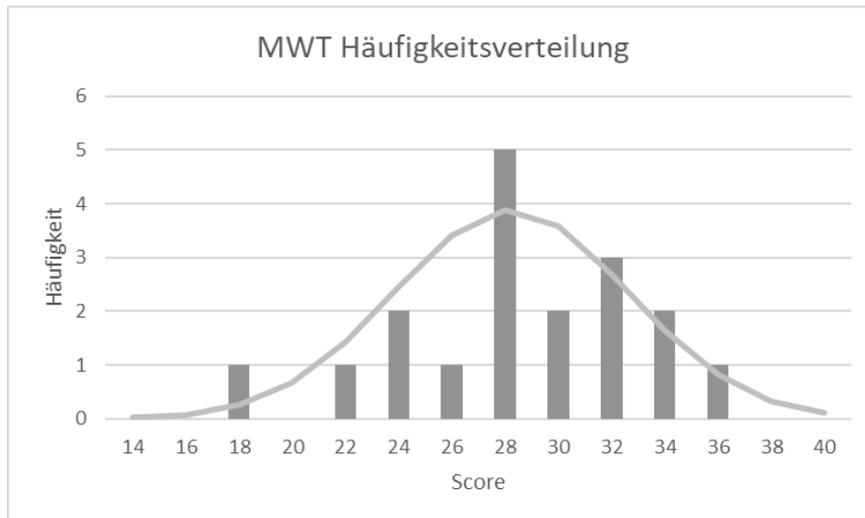


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung aus dem MWT-Test

Mit diesem Ergebnis konnte festgestellt werden, dass keine gravierenden sprachlichen Barrieren bei den getesteten Patienten bestehen und die nachfolgenden Tests vergleichbar ausgeführt werden konnten.

### 3.2.3.1.4. Audit-Fragebogen (Alcohol Use Disorders Identification Test)

Dieser von der WHO entwickelte Audit-Fragebogen [77], den es in verschiedenen Sprachen gibt, untersucht ganz allgemein den Grad der Alkohol-bezogenen Störung sowie den Suchtdruck des getesteten, unter Alkoholabhängigkeit leidenden Patienten. Für diese Arbeit wurde der Test der Website der Bundesärztekammer [78] verwendet<sup>13</sup>.

Der Audit-Fragebogen wird häufig bei der Identifizierung einer Alkoholabhängigkeit eingesetzt und zählt international mit zu den am häufigsten eingesetzten Fragebögen [77]. Es werden 10 Fragen gestellt, die der Patient mit eigener Aussage beantworten muss, jede Antwort stellt eine gewisse Punktzahl dar. Die Gesamtpunktzahl wird am Ende des Tests zu einem Score aufaddiert. Innerhalb des Tests besteht eine Unterteilung in drei Fragen mit Bezug auf den Alkoholkonsum, drei Fragen mit Bezug auf eine Alkoholabhängigkeit und vier Fragen mit Bezug auf Alkoholmissbrauch. Die minimal erreichbare Punktzahl ist 0, die maximale ist 40, wobei je höher die Punktzahl ist, desto höher ist der Grad der Alkoholabhängigkeit. Der kritische Cut off liegt bei  $\geq 8$ . Die erlangte Gesamtpunktzahl gibt dann einen Hinweis auf die Art und Schwere der Alkoholabhängigkeit.

In der vorliegenden Studie wurde der Audit-Fragebogen nur bei der Studiengruppe der Alkoholabhängigen eingesetzt, um die Alkoholabhängigkeit der eingeschlossenen Patienten einmalig zu Beginn besser charakterisieren zu können und eine Vergleichbarkeit innerhalb des Patientenkollektivs herzustellen.

Folgende Abbildung 9 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Scores innerhalb des Patientenkollektivs. Diese Werte liegen zwischen 26 und 38 und sind somit alle über dem Cut off von 8. Die Diagnose der rekrutierten Patienten konnte hiermit bestätigt und besser kategorisiert werden.

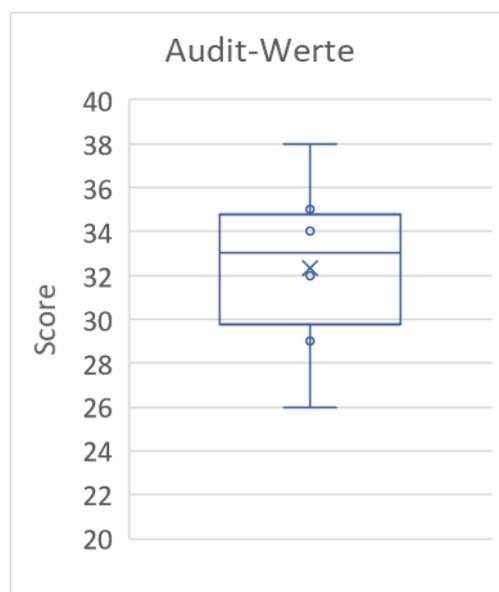


Abbildung 9: Audit-Werte des Patientenkollektivs

<sup>13</sup> Dieser Test wurde vom Suchtforschungsverband Baden-Württemberg, Uniklinik Freiburg, entwickelt.

### 3.2.3.2. Fragebögen während der Testphase (qualitative Tests)

#### 3.2.3.2.1. ACQ-SF-R (Alcohol Craving Questionnaire-Short Form-Revised)

Beim englischsprachigen ACQ-SF-R Test handelt es sich wie auch bei dem in Kap. 3.2.3.1.4 beschriebenen Audit-Fragebogen um einen Fragebogen zur Alkoholabhängigkeit, welcher näher das sogenannte „Craving“, d. h. den unwiderstehlichen Suchtdruck nach Alkohol, erfassen soll [79, 80]. Die Aufgabe des Patienten besteht darin, 12 Aussagen zum Thema Alkoholabhängigkeit subjektiv innerhalb einer 7-stufigen Skala zwischen „komplette Ablehnung“ und „vollstes Einverständnis“ einzuordnen. Aussagen sind zum Beispiel: „Würde ich jetzt Alkohol trinken, wäre ich weniger angespannt“. Innerhalb der 7 Skalen werden Punkte von 1 bis 7 vergeben.

Die Auswertung unterscheidet 4 Faktoren (Compulsivity, Expectancy, Purposefulness, Emotionality), wobei hier der allgemeine Craving Index (total ACQ Score) der für diese Studie entscheidende Parameter ist. Er berechnet sich aus der Division der aufaddierten Gesamtpunktzahl durch 12.

Da der Test, wie oben erwähnt, nur in englischer Sprache verfügbar ist, wurde er für diese Studie, welche an deutschsprachigen Probanden durchgeführt wurde, übersetzt. Er wurde mündlich durchgeführt, wobei die Fragen (im Test als Aussagen beschrieben) bzw. die erreichten Punktzahlen entsprechend eingetragen wurden.

Dieser ACQ-SF-R-Fragebogen wurde in der Studiengruppe Alkoholabhängigkeit durchgeführt.

#### 3.2.3.2.2. Visuelle Analogskala „VAS-Craving“

Um das Craving, d. h. den Suchtdruck und das Verlangen nach Alkohol, der einzelnen Patienten subjektiv am jeweiligen Tag der Stimulation sowie zu Beginn und Ende der Studie zu erfassen, wurde eine visuelle Analogskala<sup>14</sup> mit den Zahlen von 1-10 sowie mit unterschiedlichen Bildern (emoji-ähnliche Gesichter) erstellt. Diese Bilder stellten unterschiedliche Gesichter mit verschiedener Mimik dar. Dabei wurde nur die Frage „Wie würden Sie Ihren Suchtdruck im Moment einschätzen?“ gestellt. Ein freudig lachendes Gesicht („1“) stellte hierbei einen nicht vorhandenen Suchtdruck dar, ein weinendes Gesicht („10“) maximalen Suchtdruck.

Das Prinzip dieser Testung deckt sich mit den Prinzipien der visuellen Analogskalen im Bereich der Schmerztherapie [81]. Der Patient sollte jeden Tag der Stimulation eine Aussage über sein Suchtgefühl bzw. seinen Suchtdruck geben und diese in Form einer Markierung einer Zahl bzw. eines Gesichts verdeutlichen. Somit konnte eine Verlaufskurve dieser Parameter erstellt und eine Übersicht über die Stimulationstage gegeben werden.

Dieser VAS-Craving-Test wurde in der Studiengruppe der Alkoholabhängigen durchgeführt.

---

<sup>14</sup> Zu erwähnen ist hierbei, dass schon 1921 durch Hayes et al. visuelle Analogskalen als Bewertungseinheit in Verwendung waren [125].

### 3.2.3.2.3. HRSD resp. HAMD-21 (Hamilton rating scale for depression)

Beim HRSD resp. HAMD-21-Test handelt es sich um einen in der Psychiatrie häufig eingesetzten Fremdbeurteilungsfragebogen zur Beurteilung des Schweregrades einer Depression. Die ursprüngliche Form des Tests wurde zuerst 1960 von Hamilton [82] publiziert. Der hier modifizierte verwendete „HAMD-21<sup>15</sup>“-Test besteht aus 21 Punkten (Items) und erhebt vor allem die Schwere der Symptome beim jeweiligen Patienten im Verlauf der letzten Tage bis Wochen. Es werden im Allgemeinen von einem erfahrenen Arzt bzw. einer erfahrenen Ärztin verschiedene Störungen, Affekte und Symptome erfragt und dem Patienten zugeordnet. Beispiele hierfür sind, ob eine Schlafstörung, eine akute Suizidalität oder Tagesschwankungen vorliegen. Da es sich um eine Fremdbeurteilung des Patienten handelt, sollten alle extern gesammelten Informationen, wie z. B. Aussagen der Angehörigen oder weiterer behandelnder Ärzte, untersucht und erfragt werden. Für jedes Item besteht eine unterschiedliche Skalierung, welche von dreistufig bis fünfstufig reicht. Um am Ende eine Gesamtpunktzahl zu erhalten, werden die Punkte jeder Kategorie aufaddiert. Der so entstandene Gesamtscore ergibt eine Einschätzung des interviewenden Arztes über den Schweregrad der depressiven Symptome des Patienten. Hierbei kann sich eine minimale Punktzahl von 0 und eine maximale Punktzahl von 67 ergeben. Der Cut off für das Vorliegen einer schweren Depression liegt hier bei >30 Punkten. 21-30 Punkte ergeben eine mittelschwere Depression, 10-20 Punkte eine leichte Depression. Bei einer Punktzahl von 0-9 ist von keiner manifesten Depression auszugehen.

Die Wichtigkeit erlangt der HAMD-21-Fragebogen in dieser Studie vor allem in Kombination mit dem subjektiven Selbstbeurteilungstest Beck Depression Inventory (BDI), welcher im folgenden Kapitel 3.2.3.2.4 beschrieben wird. Ein Rückgang der depressiven Symptome durch die ytACS sollte über diese beiden Ratingverfahren bei den Patienten mit der Diagnose einer Depression untersucht werden.

### 3.2.3.2.4. BDI (Beck Depression Inventory)

Beim BDI<sup>16</sup> (Beck Depression Inventory) handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen<sup>17</sup>, welcher vom Patienten selbst ausgefüllt werden kann [83, 84]. Die hier verwendete Ausführung (welche dem BDI-II entspricht) enthält 21 Kategorien mit jeweils 4 Aussagen, von denen jeweils eine vom Patienten ausgewählt werden muss [85]. Ähnlich wie der HAMD-21 (siehe Kap. 3.2.3.2.3) untersucht der BDI den Schweregrad der Depression des zu testenden Probanden. Abgefragt werden wieder verschiedene Dimensionen der Symptome einer Depression, wie z.B. Freudlosigkeit, Schlafstörungen und Interessensverlust. Jede der auszuwählenden Aussagen ergibt eine unterschiedliche Punktzahl von 0-4, welche dann jeweils wieder zu einem Gesamtscore aufaddiert wird. Die Gesamtpunktzahl kann von 0 bis 63 reichen. Bei mehr als 29 Punkten spricht man von einer schweren Depression. Niedrigere Punktzahlen ergeben eine mittlere Depression (20-28 Punkte) sowie eine milde Depression (13-19 Punkte). Bei einer Punktzahl zwischen 0 und 12 geht man von einer klinischen Unauffälligkeit aus.

<sup>15</sup> Es existieren verschiedene Ausführungen des Hamilton Rating Scale-Tests mit 14, 17, 21 oder 24 Items [126].

<sup>16</sup> Ähnlich wie beim HAMD gibt es auch hier verschiedene Ausführungen des Tests (BDI (Originalversion), BDI-1A (Revidierte Originalversion), BDI-II (Revidierte Version von 1996), BDI-FS (Kurzversion des BDI-II)).

<sup>17</sup> In dieser Studie wird eine deutsche Version des ursprünglich englischsprachigen Fragebogens verwendet [127].

Dieser BDI-Test wurde in der Studiengruppe Depression durchgeführt. Durch die Kombination der beiden Tests, HAMD-21 (Kap. 3.2.3.2.3) und BDI, konnten in dieser Studie eine genaue Charakterisierung der depressiven Symptome sowie eine Übersicht über die Veränderung dieser veranschaulicht werden.

#### 3.2.3.2.5. PANSS (*Positive and Negative Syndrom Scale*)

Eine der wichtigsten Skalen im Zusammenhang mit der Diagnostik und Erforschung der Schizophrenie stellt die Positive and Negative Syndrom Scale oder abgekürzt PANSS dar [86, 87]. So wurde der Test auch in dieser vorliegenden Arbeit verwendet, um die Symptome der Patienten des schizophrenen Formenkreises zu untersuchen.

Bei der Durchführung dieses Fragebogens handelt es sich um ein Fremdbewertungsverfahren, welches 30 Symptome enthält, die in Form eines Interviews abgefragt werden. Diese Symptome können wiederum in 3 verschiedene Bereiche unterteilt werden, nämlich 7 Positivskalen (z. B. Wahnideen), 7 Negativskalen (z. B. Emotionaler Rückzug) und 16 Items zu allgemeinen Symptomen (z. B. Sorge um die Gesundheit). Jedes einzelne Symptom kann dann wiederum mit einer 7-stufigen Skalierung bewertet werden. Hierbei reicht die Skalierung von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem). Aus den einzelnen Bewertungen wird durch Addition eine Gesamtpunktzahl gebildet. Hierbei kann eine minimale Punktzahl von 30 und eine maximale Punktzahl von 210 erreicht werden. Je höher der summierte Wert, desto schwerwiegender die Symptome des jeweiligen Untersuchten.

Dieser PANSS-Test wurde in der Studiengruppe der Patienten mit Negativsyndrom durchgeführt. Wie bei allen Fremdbeurteilungsfragebögen sollten auch hier wieder die Anamnese sowie die persönliche Einschätzung des Interviewers in die Bewertung mit einfließen.

#### 3.2.3.2.6. SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*)

Um ein weiteres Ratingverfahren für die Patientengruppe mit Negativsyndrom heranzuziehen, wurde die Scale for the Assessment of Negative Symptoms oder abgekürzt SANS verwendet [88, 89].

Der SANS-Fragebogen stellt eine Fremdbeurteilungsskala dar und wird im Rahmen eines Interviews durchgeführt. Er untergliedert sich in 5 unterschiedliche Bereiche, welche Symptomgruppen darstellen. Diese sind „Affektive Verflachung oder Abstumpfung“, „Alogie“, „Apathie“, „Anhedonie“ und „Aufmerksamkeit“. Insgesamt enthält der SANS-Fragebogen 24 Items, die mit den Skalierungsstufen 0 (nicht vorhanden) bis 5 (schwer) beurteilt werden. Zur Auswertung des SANS-Fragebogen wird aus allen 24 Items bzw. deren Beurteilung ein Gesamtscore gebildet.

Der errechnete Score beschreibt den Schweregrad der negativen Symptome des Patienten und wurde bei dieser Arbeit in der Studiengruppe der Patienten mit Negativsyndrom als Absolutwert dazu verwendet, einen Effekt der  $\gamma$ tACS auf Patienten mit Negativsyndrom zu beschreiben. Bei diesem Test kommt es auf die Beobachtung des Patienten und ferner auf die Miteinbeziehung aller Informationen sowie der Anamnese des Patienten an.

#### 3.2.3.2.7. CDSS (*Calgary Depression Scale for Schizophrenia*)

Um auch die Symptome der Depression bei schizophrenen Patienten bzw. bei Patienten mit Negativsyndrom zu untersuchen, wurde in dieser Studie die deutsche Version des CDSS-Fremdbeurteilungsbogens benutzt [90, 91, 92].

Dieser Fragebogen besteht aus insgesamt 9 Items, die im Rahmen eines Interviews erfragt werden, und wurde zur besseren Differenzierung der Symptome der Depression zum Negativsyndrom bei schizophrenen Patienten entwickelt. Hierbei kann der Interviewer Punkte bzw. Schlagworte auswählen. Die 4-stufige Skala beschreibt die Faktoren

- fehlend (0),
- leicht (1),
- mäßig (2) und
- schwer (3).

Die Kategorien beziehen sich jeweils auf verschiedene Dimensionen der Depression wie Hoffnungslosigkeit, schuldhafte Beziehungsideen oder Suizidalität. Das letzte Item verlangt vom Interviewer eine Einschätzung der beobachteten Depression. Für die Auswertung des CDSS werden alle einzeln vergebenen Punkte zu einem Gesamtscore aufaddiert. Dieser Score ergibt eine grobe Einschätzung der depressiven Symptome im Rahmen des diagnostizierten Negativsyndroms. Die minimal erreichbare Punktzahl ist 0, die maximal erreichbare ist 27. Je höher der Gesamtscore des CDSS, desto größer ist der Schweregrad der depressiven Symptome beim getesteten Patienten.

Dieser CDSS-Test wurde in der Studiengruppe der Patienten mit Negativsyndrom durchgeführt. Da in dieser Studie die Veränderung der Symptome aufgrund der Stimulation untersucht werden sollte, wurde der CDSS als Absolutwert ohne Cut off notiert und ausgewertet.

#### 3.2.3.2.8. CGI- (*Clinical Global Impression Index*)

Dieser CGI-Fremdbeurteilungstest, welcher von einem Rating-erfahrenen Arzt durchgeführt wird, soll eine Einschätzung über den aktuellen Krankheitsgrad des Patienten wiedergeben [93].

Wichtig ist hierbei, dass der beurteilende Arzt seine klinische Erfahrung in Bezug auf die Diagnose und sein Wissen in Bezug auf den Patienten und dessen Anamnese in die Beurteilung miteinfließen lässt. Der CGI wird ferner eingesetzt, um im Rahmen eines Therapieverfahrens dessen Wirksamkeit auf die vorliegenden Symptome zu testen und gibt eine grobe Einschätzung über den Zustand des Patienten im Verlauf der Studie. Er beschreibt die Krankheitsschwere mit englischen Attributen und Aussagen.

In der vorliegenden Studie wurde die Krankheitsschwere des Patienten zwischen (hier auf Englisch benannt)

- „can not be assessed“ = 0 (wurde nicht verwendet)
- normal = 1
- borderline = 2
- mildly = 3
- moderately = 4
- markedly = 5
- severely = 6 und
- among the most extremely ill patients = 7

mit Bezug auf die vorherige Woche beurteilt. Jedes dieser Adjektive ergab je nach Krankheitsgrad eine Punktzahl in aufsteigender Reihenfolge. Hierbei soll im Verlauf der Behandlung durch Vergleich der Punktzahlen eine Wirksamkeit bzw. ein Effekt der  $\gamma$ TACS untersucht werden.

Dieser CGI-Test wurde in allen Studiengruppen durchgeführt. Der zum Anfang der Studie beurteilte Wert gibt eine grobe Einschätzung des Patienten wieder und vergleicht die Patienten somit untereinander auf Grundlage ihrer Krankheitsschwere.

#### 3.2.3.2.9. PANAS (Positive and Negative Affect Schedule)

Der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)-Fragebogen, welcher 1988 von Watson und Clark [94, 95, 96] entwickelt wurde, enthält 20 Wörter, die unterschiedliche Emotionen, Empfindungen und Adjektive beschreiben.

Er misst die emotionale Befindlichkeit des Patienten und wurde hier verwendet, um sekundäre Zielkriterien wie die Verbesserung krankheitsspezifischer Symptome zu untersuchen. Die Aufgabe besteht darin, zwischen 5 Abstufungen (ganz wenig oder gar nicht, ein bisschen, einigermaßen, erheblich, äußerst) diejenige anzukreuzen, die die Affektintensität des Patienten jeweils über den Zeitraum der vorangegangenen Woche beschreibt. Jeweils die Hälfte der Wörter, also 10, erfassen den positiven bzw. negativen Affekt des Probanden. Beispiele der anzukreuzenden Affekte sind „verärgert“, „beschämt“, „aktiv“, „ängstlich“, „gereizt“. Aus den gewählten Antworten wird jeweils der Mittelwert der Punktzahlen gebildet und dieser im Verlauf der Studie notiert und dargestellt. Je höher der aktuelle Mittelwert bei den positiven Kriterien ausfällt, desto besser ist das affektive Empfinden des Patienten und umgekehrt.

Dieser PANAS-Test wurde in allen Studiengruppen durchgeführt.

### 3.2.3.2.10. CRQ (Comfort Rating Questionnaire)

Der Comfort Rating Questionnaire, kurz „CRQ“, wurde in dieser Studie eingesetzt, um während und nach den jeweiligen Stimulationen das Befinden des Probanden zu erfragen. Er wurde von Palm et al. entwickelt [97] und ist im Internet veröffentlicht [98].

Er eignet sich gerade in dieser Studie, um eine Einschätzung darüber zu bekommen, inwieweit sich ytAC-Stimulationen für die getesteten Patienten im Sinne einer komfortablen und gut durchführbaren Therapieanwendbarkeit eignen, wobei die Fragen des CRQ-Tests jeweils nach der Stimulation zum Zeitpunkt t1 und t2 (siehe Kapitel 3.2.1.2) gestellt wurden.

Der CRQ enthält 5 Themenblöcke, von denen die ersten 2 Themenblöcke jeweils 8 Fragen enthalten, die sich auf den Zeitpunkt während (Themenblock 1) bzw. nach der Stimulation (Themenblock 2) beziehen. Zudem gibt es im Themenblock 3 eine allgemeine Frage, wie unangenehm die Stimulation auf den Patienten wirkt (Discomfort). Der befragte Patient, welcher den Fragebogen ausfüllt, kann auf einem Zahlenstrahl von 1 bis 10 jeweils seine Einschätzung markieren. Die Maximalpunktzahl der Summenwerte aus Themenblock 1 und 2 ist 160, wobei die Minimalpunktzahl 16 ist. Für den Themenblock 3 ist die Maximalpunktzahl 10 und die Minimalpunktzahl 1.

Für die Auswertung wurden die Summen der ersten beiden Themenblöcke zusammen, sowie der Wert des 3. Themenblocks gesondert analysiert. Je höher der Wert des CRQ, desto stärker sind die abgefragten negativen Auswirkungen der Stimulation. Die Gesamtpunktzahlen der Patienten wurden in den entsprechenden Gruppen dargestellt.

Des Weiteren wurde in Themenblock 4 und 5 jeweils dichotom abgefragt, ob der Patient Lichtblitze bzw. Schlafstörungen im Rahmen der Stimulation bemerkte.

Dieser CRQ-Test wurde in allen Studiengruppen durchgeführt.

### 3.2.3.3. Quantitative Tests während der Testphase

#### 3.2.3.3.1. TMT (Trail Making Test)

Beim Trail Making Test, „TMT“ (im Deutschen auch „Pfadfinder Test“ genannt), handelt es sich um einen Aufmerksamkeits- und Kognitionstest [99, 100, 101].

Dieser soll exekutive Funktionen des Patienten testen und wird im Rahmen psychiatrischer Testungen häufig eingesetzt. Der Test ist in 2 Untergruppen, Test A und Test B, aufgeteilt. Die Aufgabe hierbei besteht darin, jeweils 25 Zahlen (Test A) bzw. alternierend Buchstaben und Zahlen (Test B) in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich mit Linien zu verbinden. Die vom Probanden benötigte Zeit in Sekunden wurde gestoppt und notiert. Vor jedem Test A und B erfolgte die Durchführung eines Übungsbeispiels, bei dem getestet wurde, ob der Patient die Aufgabenstellung verstanden hat und die Aufgabe adäquat ausführen kann. Wurde ein Fehler bei der Durchführung festgestellt, so wurde der Proband während des Tests auf diesen hingewiesen und hatte die Möglichkeit, diesen bei weiterlaufender Zeit zu verbessern. Die beiden Untergruppen des TMT (TMT-A und TMT-B) wurden separat ausgewertet und dargestellt. Die entsprechende Fehleranzahl des Patienten während der Durchführung wurde notiert.

Dieser Test wurde in allen Studiengruppen durchgeführt.

#### 3.2.3.3.2. RWT (Regensburger Wortflüssigkeitstest)

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest kurz RWT wurde zur Analyse der Sprachproduktivität, der Überprüfung der Konzentration und Kognition sowie des Arbeitsgedächtnisses durchgeführt [102].

Dieser testet die formallexikalische Wortflüssigkeit und wird häufig zur Überprüfung dieser eingesetzt. Hierbei hat der Patient die Aufgabe, innerhalb von 60 Sekunden möglichst viele verschiedene Wörter mit einem vorher genannten Anfangsbuchstaben niederzuschreiben. Für jedes richtig aufgeschriebene Wort erhält der Patient einen Punkt. Um ein Wort als richtig zu werten, darf es nicht mehrfach genannt werden oder mit demselben Wortstamm beginnen. Des Weiteren dürfen keine Eigennamen genannt werden.

Der RWT wurde in allen Studiengruppen durchgeführt. Als Anfangsbuchstaben wurden „S“, „P“, „B“, „M“, und „K“ vorgegeben. Alle Punkte wurden in der jeweiligen Testung aufaddiert und diese Summe mit den darauffolgenden Testungen verglichen.

### 3.2.3.3.3. *n*-back-Test

Der *n*-back-Test ist ein am Computer durchzuführender Test und dient vor allem der Analyse des Arbeitsgedächtnisses und der Konzentration des getesteten Patienten [103].

Der *n*-back-Test kann prinzipiell von jeder Person, auch gesunden Personen, ausgeführt werden. Für die in dieser Arbeit betrachteten Patienten mit deren charakteristischen Krankheitsbildern stellte sich die Erklärung der Versuchsdurchführung als spezielle Aufgabe heraus, weshalb der Ablauf der Testung im folgenden Abschnitt genauer beschrieben wird.

Der Name *n*-back leitet sich daraus ab, dass der Proband erkennen muss, wann der gesehene Buchstabe bzw. Reiz mit dem Stimulus übereinstimmt, der in der Reihe „*n*“ Schritte vorher gezeigt wurde. 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 (siehe Abbildung 10). Um in der Schwierigkeit zu variieren, wurden in dieser Arbeit 3 unterschiedliche Schwierigkeitsgrade eingesetzt.

<i>n</i> -back Test	
1	H G H G <b>K</b> K H G L <b>M</b> M O
2	D <b>H</b> G <b>H</b> F B J S L K H J <b>Z</b> U <b>Z</b>
3	<b>G</b> H F <b>G</b> J L <b>K</b> O P <b>K</b> S F G T

Abbildung 10: *n*-back-Test, Veranschaulichung

Bei dem hier eingesetzten *n*-back-Test werden Reize, welche in diesem Fall einzelne weiße Buchstaben auf schwarzem Hintergrund darstellen, für ca. eine Sekunde dargeboten. In dieser Arbeit wurden die, wie in Abbildung 10 dargestellten, 1-back, 2-back und 3-back-Tests verwendet.

Im ersten Abschnitt der Testung ist es die Aufgabe des Patienten, jedes Mal die „Leertaste“ des Computers zu drücken, falls 2 gleiche Buchstaben hintereinander dargeboten werden. Im zweiten Teil soll wiederum eine Wiederholung erkannt werden, hier jedoch erst, wenn sich ein dargebotener Buchstabe nach einer gewissen Anzahl an weiteren Buchstaben wiederholt. In diesem Fall nach einem weiteren nicht gleichen Buchstaben. Der dritte Teil beruht auf einem ähnlichen Prinzip, der Schwierigkeitsgrad nimmt jedoch zu. Hierbei soll eine Antwort abgegeben werden, wenn ein Buchstabe nach 2 nicht identischen Buchstaben wiederholt wird. Um den *n*-back-Test zu veranschaulichen und zum besseren Verständnis, wurde für alle Probanden eine Beispielübersicht erstellt. Damit eine Ablenkung des Probanden durch visuelle bzw. akustische Reize vermieden werden konnte, wurde der Test in einem teilweise von der Station abgeschirmten Raum mit Teppichboden und mit abgedunkelten Fenstern durchgeführt.

Als Computer wurde ein Lenovo ideapad 110 mit der Software Windows 10 verwendet. Das für den *n*-back-Test erforderliche Java Script wurde mit Hilfe der Software Psychopy 2 (entwickelt von Jonathan Peirce [104]) auf dem genannten Computer ausgeführt. Die Dauer pro Testung betrug ungefähr 20 min inklusive zweier Pausen zwischen den Testungen.

Dieser *n*-back-Test wurde in allen Studiengruppen 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 d-Prime-Auswertung ist bei Haatveit et al. [105] ausführlich beschrieben. Eine Bewertung der d-Prime folgt im Ergebnisteil der Arbeit.

### 3.3. Statistische Auswertung

Alle erhobenen und für die Studie relevanten Messwerte und Daten wurden tabellarisch gesammelt und mit Microsoft Excel Home and Student Version 2017 (Hersteller: Microsoft Corporation) zusammengefasst, statistisch ausgewertet und in Diagrammen dargestellt. Da es sich bei dieser explorativen Fallserie um die Erforschung eines neuen Verfahrens handelt und diese Arbeit somit erste deskriptive und qualitative Ergebnisse liefern sollte, wurde auf eine Power Analyse verzichtet. Demnach bilden die erlangten Daten und Messwerte keine direkte Wirksamkeit der Therapie ab, sondern sollen erste Hinweise auf Funktion und Interventionseffekte liefern.

Für die Ergebnisdarstellung wurden die im Folgenden beschriebenen statistischen Größen ausgewertet:

- Test auf Normalverteilung  
Prinzipiell wird davon ausgegangen, dass die erhobenen Messwerte jeweils einer Normalverteilung unterliegen. Trotzdem wurden die Messwerte anhand des Schnelltests nach David ausgewertet [106]. Für den Vergleich dienten die Tabellenwerte mit 95 %iger Sicherheit.
- Mittelwertberechnung (MW)
- Standardabweichung der Stichprobe (s)
- t-Test  
Die Excel Funktion „t-Test gibt die Teststatistik eines Student'schen t-Tests zurück. Mithilfe von TTEST (unter der Annahme „Zwei Stichproben, gleiche Varianz“) kann man testen, ob zwei Stichproben aus zwei Grundgesamtheiten mit demselben Mittelwert stammen“ [107].  
Als Ergebnis erhält man die Signifikanz p, die, wie schon beschrieben, auf  $p = 0,05$  festgelegt ist. Werte unterhalb von  $p = 0,05$  sind statistisch signifikant.
- Cohen's d  
Der Cohen's d ist ein Maß für die Effektstärke für Mittelwertunterschiede zwischen zwei Gruppen [108]. Nach dieser Publikation von Cohen et al. entsprechen Werte von d zwischen 0,2 und 0,5 einem kleinen Effekt, zwischen 0,5 und 0,8 einem mittleren und ein  $d > 0,8$  einem starken Effekt.
- Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA, analysis of variance)  
Mithilfe dieses Excel Tools „wird eine einfache Analyse der Varianz von Daten für zwei oder mehr Beispiele ausgeführt. Die Analyse stellt eine Prüfung der Hypothese dar, dass jede Stichprobe aus der gleichen zugrunde liegenden Wahrscheinlichkeitsverteilung mit der alternativen Hypothese gezogen wird, dass die zugrunde liegenden Wahrscheinlichkeitsverteilungen für alle Beispiele nicht identisch sind“ [109].

Folgende Werte können direkt, bzw. aus der ANOVA abgelesen werden:

- p-Wert (direkt)  
Das Signifikanzniveau für die  $\alpha$ -Irrtumswahrscheinlichkeit von Signifikanztests wurde generell auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt, wobei bei  $p < 0,1$  eine statistische Tendenz angenommen werden kann.
- $\eta^2$  (Quotient aus Quadratsummen der Unterschiede zwischen den Gruppen zu Gesamt)  
Werte von  $\eta^2$  zwischen 0,01 und 0,06 beschreiben einen kleinen Effekt, zwischen 0,06 und 0,14 einen mittleren und ab 0,14 einen starken Effekt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Prinzip der graphischen Darstellungen

Zur besseren Übersichtlichkeit gliedern sich die folgenden Abschnitte der Ergebnisdarstellung wiederum in die verschiedenen festgelegten Untergruppen des Patientenkollektivs. Diese sind Patienten mit Depression (2x10 min, 20 min), Patienten mit Negativsyndrom (2x10 min, 20 min) und Patienten mit Alkoholabhängigkeit (2x10 min, 20 min).

Es werden die so erlangten Daten jeweils graphisch strukturiert in Form von Abbildungen und Diagrammen dargestellt. Hierbei werden die Patienten jeweils mit deren zugeteilten Nummern zur Anonymisierung gekennzeichnet. Im Anschluss hieran erfolgt eine statistische Betrachtung der Messwerte und eine Darstellung dieser in tabellarischer Form. Im Folgenden werden bei den einzelnen Ergebnissen gerundete Zahlen zur Erläuterung des Sachverhalts dargestellt, um so die Tendenzen einfacher erkennen und erläutern zu können. Die angegebenen Punktwerte („Scores“) der einzelnen Tests sind dargestellt. Die genauen Zahlen finden sich in der Tabelle 17 und Tabelle 18 in Kapitel 4.5 ff. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass die Effekte und Beobachtungen, welche anhand der Graphen und Messdaten im Rahmen der dargestellten Fallserie gezeigt werden, durch die geringe Anzahl an beobachteten Patienten pro Fallgruppe limitiert betrachtet werden müssen und keine Verallgemeinerung der erlangten Befunde abbilden.

## 4.2. Patienten mit Depression

### 4.2.1. Stimulationsmodus 2x10 min

#### 4.2.1.1. Fragebögen während der Testphase

##### 4.2.1.1.1. HRSD

Diesem Test entsprechend zeigte sich schon nach kurzer Zeit eine Veränderung zum Besseren (siehe Abbildung 11). Ausgehend von einem Mittelwert von 25 (mittelschwere Depression) wurde zum Versuchsende ein Mittelwert von 4 erreicht, der nach Einstufung dieses Tests keiner manifesten Depression entsprechen würde. Interessant ist, dass sich schon nach 5 Behandlungen nur noch eine leichte Depression nach diesem Test diagnostizieren ließ. Insgesamt errechnet sich eine Verbesserung von ca. 85 %.

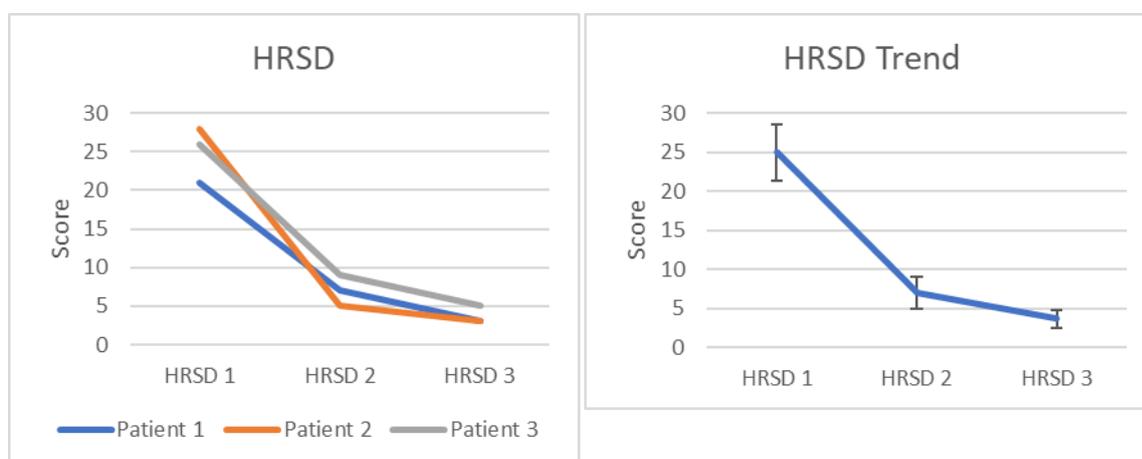


Abbildung 11: Patienten mit Depression, HRSD, Stimulationsmodus 2x10 min

## 4.2.1.1.2. BDI

Man sieht in Abbildung 12 eine Abnahme der durchschnittlichen Punktzahl des BDI von 20 auf 5, die von einer mittleren Depression in Richtung einer klinischen Unauffälligkeit geht. Die Abnahme dieser Punktzahl entspricht einer Verbesserung der Symptomschwere der Depression um fast 80 %.

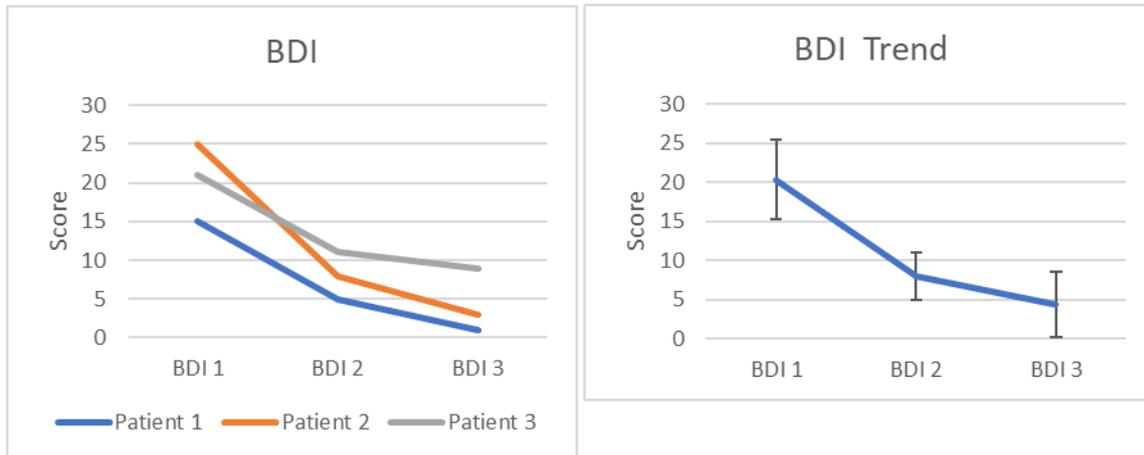


Abbildung 12: Patienten mit Depression, BDI, Stimulationsmodus 2x10 min

## 4.2.1.1.3. CGI

Wie in Abbildung 13 zu sehen ist, besteht eine erkennbare Verbesserung des bewerteten Krankheitszustandes. Der CGI-Wert bewegt sich hier von einem Wert um 4,5, entsprechend einem Krankheitsgrad zwischen „moderately ill“ und „markedly ill“, auf Werte um 2, wobei dies einem Krankheitsgrad von „borderline ill“ entspricht. Dies ergibt eine Verbesserung des Krankheitszustandes von ca. 60 %.

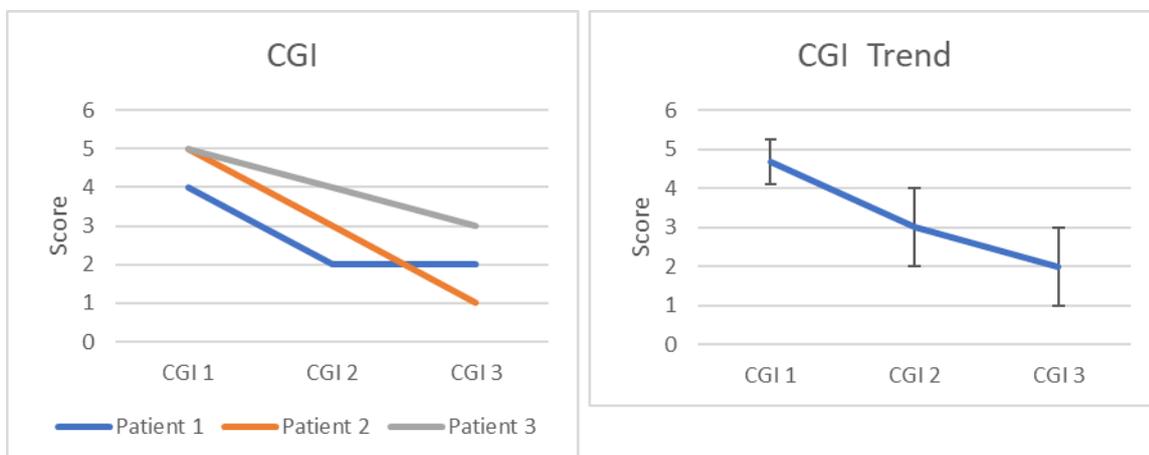


Abbildung 13: Patienten mit Depression, CGI, Stimulationsmodus 2x10 min

## 4.2.1.1.4. PANAS pos.

Der Trend des positiven PANAS verläuft bei 2 der getesteten Patienten in Richtung einer höheren Punktzahl (siehe Abbildung 14, von ca. 2 Punkten auf 4,5 Punkte). Dies entspricht einer merkbaren Verbesserung der emotionalen Befindlichkeit. Bei Patient 3 lässt sich keine signifikante Änderung ablesen.

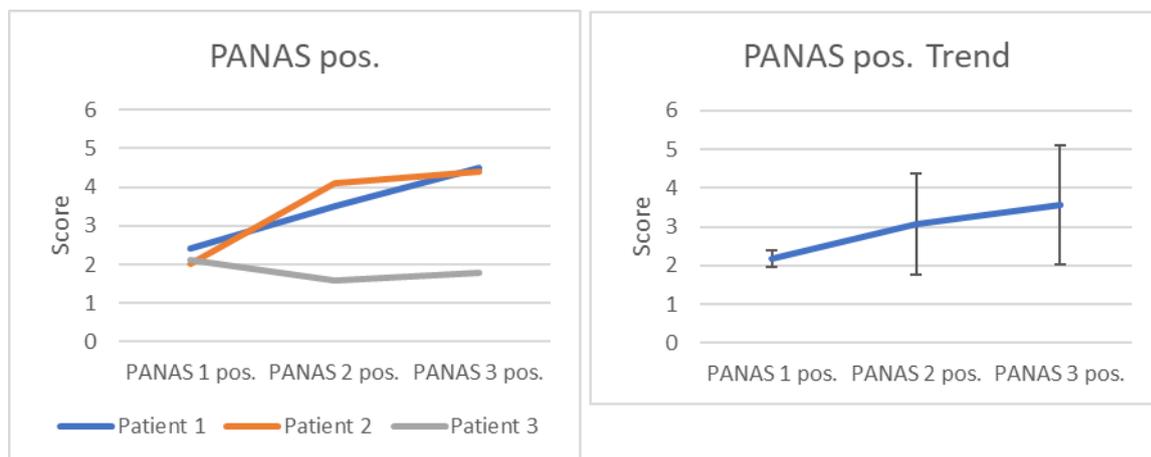


Abbildung 14: Patienten mit Depression, PANAS pos., Stimulationsmodus 2x10 min

Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern kann hier keine direkte Aussage über eine tatsächliche Wirkung der Behandlung bei Patienten mit Depressionen getroffen werden. Jedoch gibt es starke Hinweise für eine positive Wirkung auf die Symptomatik der Patienten.

In der statistischen Darstellung wird das gesamte Patientenkollektiv betrachtet.

#### 4.2.1.1.5. PANAS neg.

Der Trend des negativen PANAS bewegt sich, wie in Abbildung 15 zu sehen ist, von ca. 3 in Richtung 1,5. Das entspricht einer Verringerung der negativen emotionalen Befindlichkeit.

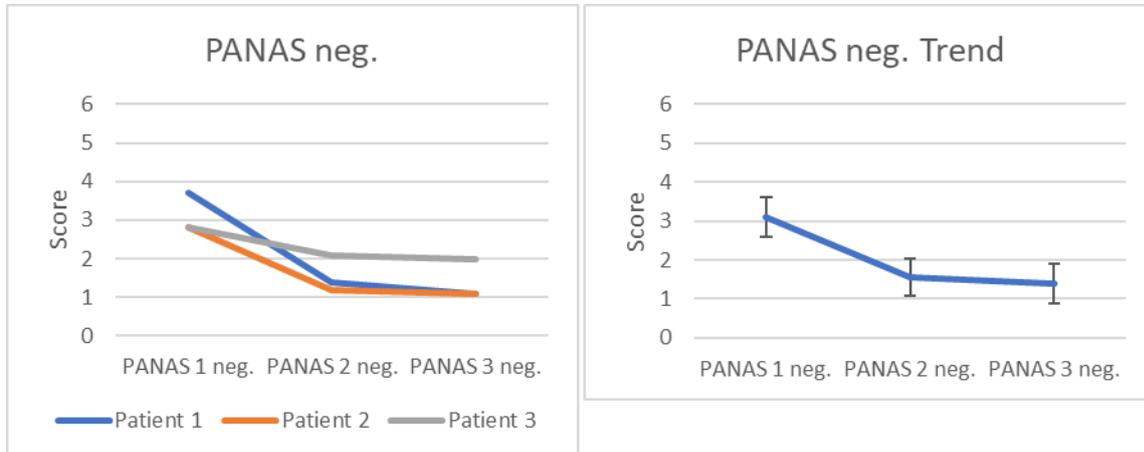


Abbildung 15: Patienten mit Depression, PANAS neg., Stimulationsmodus 2x10 min

Interessanterweise kann man auch bei Patient 3 eine geringe Verringerung des Wertes von knapp 3 auf 2 feststellen, obwohl, wie in Kapitel 4.2.1.1.4 sichtbar, keine Veränderung des positiven PANAS-Wertes zu erkennen ist.

#### 4.2.1.1.6. CRQ

Am CRQ (Themenblock 1 und 2) kann festgestellt werden, dass die untersuchte Behandlungsmethode durch den sehr geringen Wert zwischen 18 und 23 Punkten (dies entspricht zwischen 11% und 14% der maximalen Punktzahl) als gut verträglich für den Patienten einzustufen ist (siehe Abbildung 16). Zudem ergab sich nach der 2. Stimulationswoche über die Behandlungsdauer zusätzlich eine Verringerung der Punktzahl des CRQ bei den getesteten Patienten mit Depression, welche 2x10 min stimuliert wurden. Diese Beobachtung könnte möglicherweise durch einen Gewöhnungseffekt aufgrund der wiederholten Anwendung der Stimulation erklärt werden.

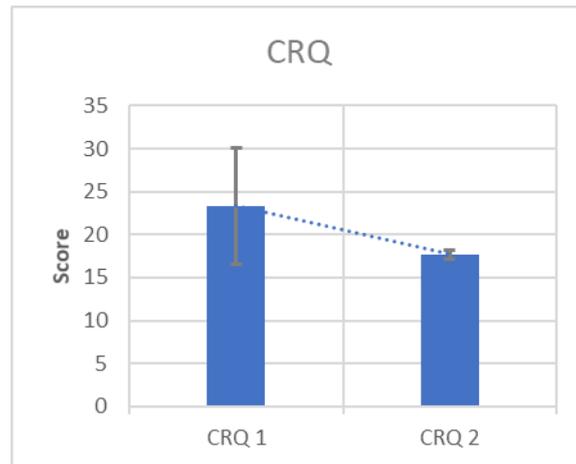


Abbildung 16: Patienten mit Depression, CRQ, Stimulationsmodus 2x10 min

In Tabelle 5 ist der Themenblock 3 des CRQ dargestellt. Prinzipiell ist weiterhin davon auszugehen, dass die Methode als nicht unangenehm empfunden wird. Man sieht jedoch bei Patient 1 einen Ausreißer mit 7 Punkten nach der zweiten Stimulationswoche (t2), der nicht ursächlich erklärt werden kann. Trotz dieser Beobachtung ging die komplette Tabelle in die weitere Auswertung mit ein.

	<b>Discomfort 1</b>	<b>Discomfort 2</b>
Patient 1	1	7
Patient 2	1	1
Patient 3	1	1

Tabelle 5: CRQ-Discomfort, Patienten mit Depression, Stimulationsmodus 2x10 min

Allgemein gaben alle Patienten dieses Kollektivs zu den jeweiligen Befragungszeitpunkten an, Lichtblitze während der Behandlung bemerkt zu haben, Schlafstörungen blieben aus.

#### 4.2.1.2. Quantitative Tests während der Testphase

##### 4.2.1.2.1. TMT

Man sieht in Abbildung 17 eine Verringerung der benötigten Zeit sowohl für den TMT-A als auch für den TMT-B. Im Mittel verringerte sich jeweils die Zeit für den TMT-A von vormals 24 Sekunden auf 15 Sekunden, die für den TMT-B benötigte Zeit von vormals 50 Sekunden auf 31 Sekunden. Demnach zeigten die Patienten eine Verbesserung beim Lösen der Aufgabe.

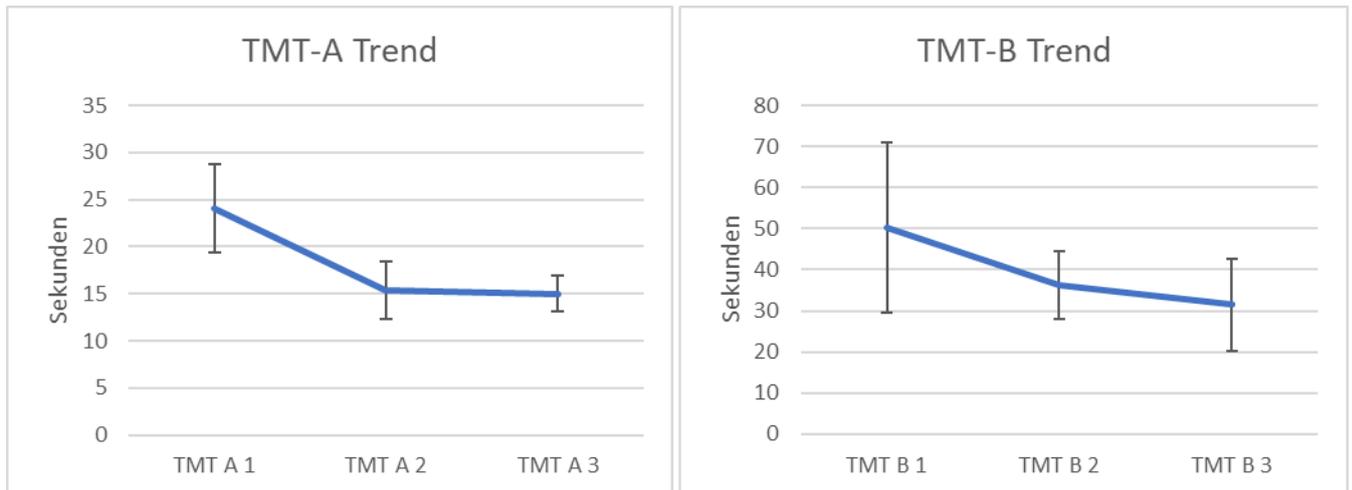


Abbildung 17: Patienten mit Depression, TMT, Stimulationsmodus 2x10 min

In Tabelle 6 ist die Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 1, 2 und 3 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B dargestellt.

Patient \ Fehler zum Zeitpunkt	t0		t1		t2	
	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B
Patient 1	0	0	1	1	0	0
Patient 2	1	0	0	1	1	0
Patient 3	0	0	0	0		

Tabelle 6: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 1, 2 und 3 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 2x10 min

Zu beachten gilt hier, dass nur die Daten von 2 Patienten der ursprünglich 3 rekrutierten in die Auswertung mit einberechnet werden konnten (siehe hierzu Tabelle 1: Patientenkollektiv).

#### 4.2.1.2.2. RWT

Beim RWT erkennt man anhand der erfassten Daten der 3 Messzeitpunkte eine Steigerung der Wortproduktion über alle getesteten Buchstaben von im Mittel 60 auf ca. 80 Wörter. Dies zeigt eine Verbesserung um etwa 30 % (siehe Abbildung 18).

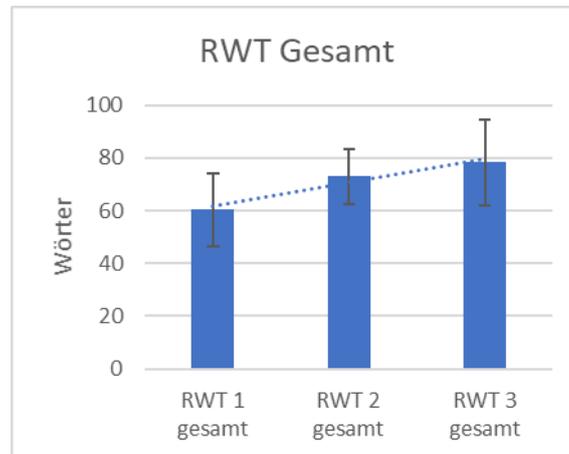


Abbildung 18: Patienten mit Depression, RWT, Stimulationsmodus 2x10 min

Auch hier muss beachtet werden, dass nur 2 der ursprünglich 3 rekrutierten Patienten in die Datenauswertung aufgenommen werden konnten.

#### 4.2.1.2.3. n-back (virtuell)

Da Patient 3 dieses Kollektivs die Behandlung vorzeitig beendet hat, ist hier eine Einzeldarstellung der Messwerte des n-back-Tests (d-Prime), wie in Abbildung 19, sinnvoll. Eine Trenddarstellung über ermittelte Mittelwerte ist deshalb nicht abgebildet.

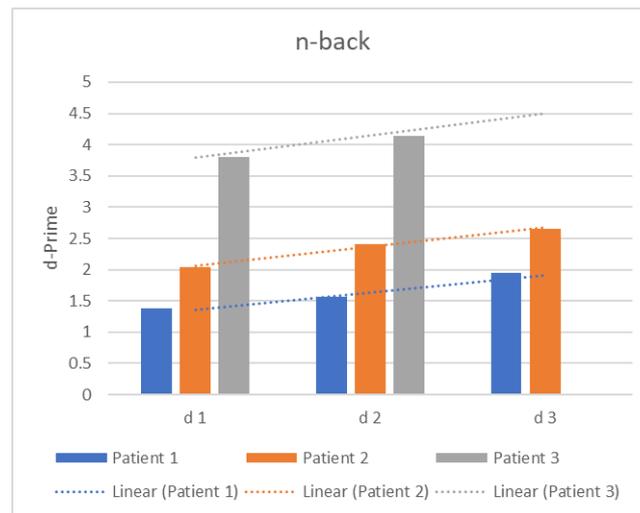


Abbildung 19: Patienten mit Depression, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 2x10 min

Im Folgenden und auch in Tabelle 17 in Kapitel 4.5.1 werden aufgrund der großen Streuung nur die beiden ersten Patienten in der Auswertung und Statistik berücksichtigt. Gleichwohl ist auch bei Patient 3 eine Verbesserung der individuellen Patientenleistung auch nur nach 2 Tests (graue Balken in Abbildung 19) zu erkennen.

Bei der weiteren Auswertung des n-back-Tests erkennt man hier eine Erhöhung der d-Prime von etwa 35 %, die einer Verbesserung der individuellen Patientenleistung entspricht.

#### 4.2.2. Stimulationsmodus 20 min

##### 4.2.2.1. Fragebögen während der Testphase

##### 4.2.2.1.1. HRSD

Beim Trend des HRSD im Stimulationsmodus 20 min bei Patienten mit Depression (siehe Abbildung 20) sieht man eine Veränderung von anfänglich ca. 25 Punkten auf Werte von etwa 9 Punkten. Dies entspricht einem Verlauf von einer zu Beginn als mittelschwer bewerteten Depression hin zur Grenze einer nicht manifesten Depression und einer Verbesserung von ca. 60 %.

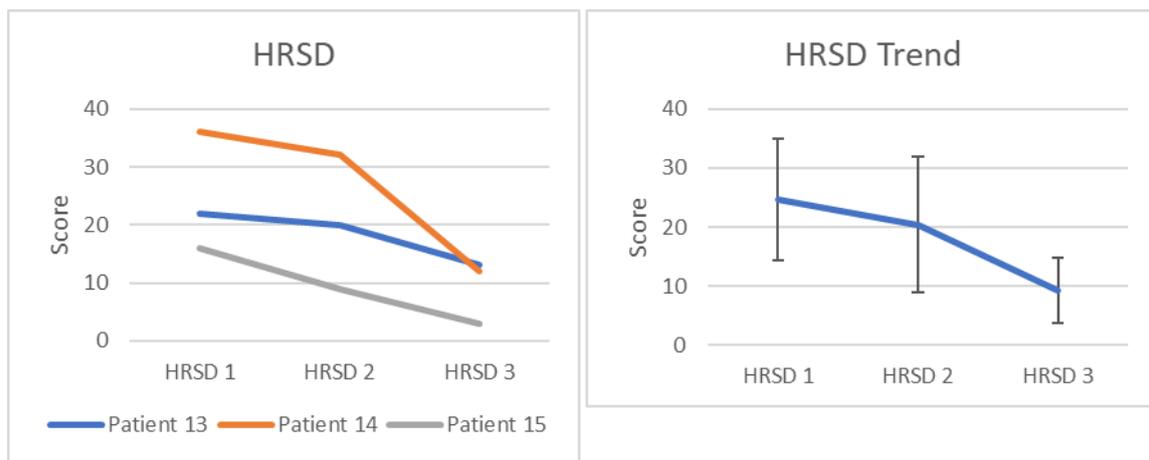


Abbildung 20: Patienten mit Depression, HRSD, Stimulationsmodus 20 min

Interessanterweise finden sich bei den hier beschriebenen Patienten 13, 14 und 15 eine größere Streuung der Anfangswerte des HRSD als bei den Patienten 1, 2 und 3, die in Kapitel 4.2.1.1.1 beschrieben sind.

## 4.2.2.1.2. BDI

Auch hier zeigt sich ähnlich zum HRSD, der im vorherigen Kapitel 4.2.2.1.1 beschrieben wurde, eine anfänglich, d.h. zu Beginn der Studie, größere Streuung der BDI Werte (siehe Abbildung 21).

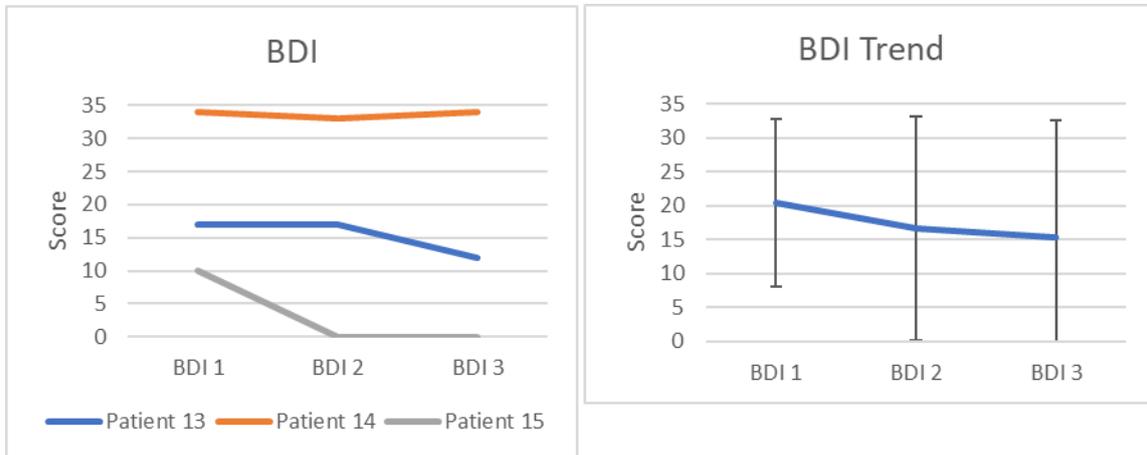


Abbildung 21: Patienten mit Depression, BDI, Stimulationsmodus 20 min

Der Trend verläuft hier von zu Beginn 20 Punkten (mittlere Depression) auf Werte von ca. 15 Punkten (milde Depression). Dies entspricht einer Verbesserung des Schweregrades der Depression um 25 %.

## 4.2.2.1.3. CGI

Beim CGI ist eine Verbesserung des bewerteten Krankheitsgrades zu erkennen (siehe Abbildung 22). Bei den Patienten 13, 14 und 15 fiel die CGI-Mittelwert-Punktzahl im Durchschnitt von etwas mehr als 4 Punkte (moderately ill) auf 3 Punkte (mildly ill) im Verlauf der Behandlung.

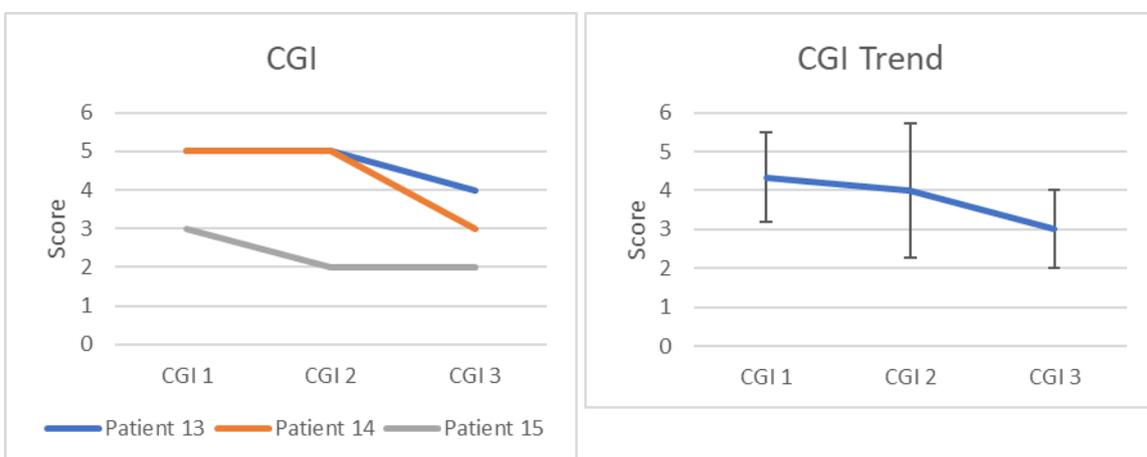


Abbildung 22: Patienten mit Depression, CGI, Stimulationsmodus 20 min

## 4.2.2.1.4. PANAS pos.

Aus Abbildung 23 ist zu erkennen, dass die PANAS pos. Werte im Mittelwerttrend von anfangs 1,9 auf 2,4 Punkte anstiegen. Bei Patient 13 und 14 ergaben sich kaum Änderungen. Bei Patient 15 erkennt man jedoch eine deutliche Änderung anhand der abgebildeten Kurve. Dies zeigt im Trend eine Verbesserung im Mittel um ca. 25 % der krankheitsspezifischen Symptome.

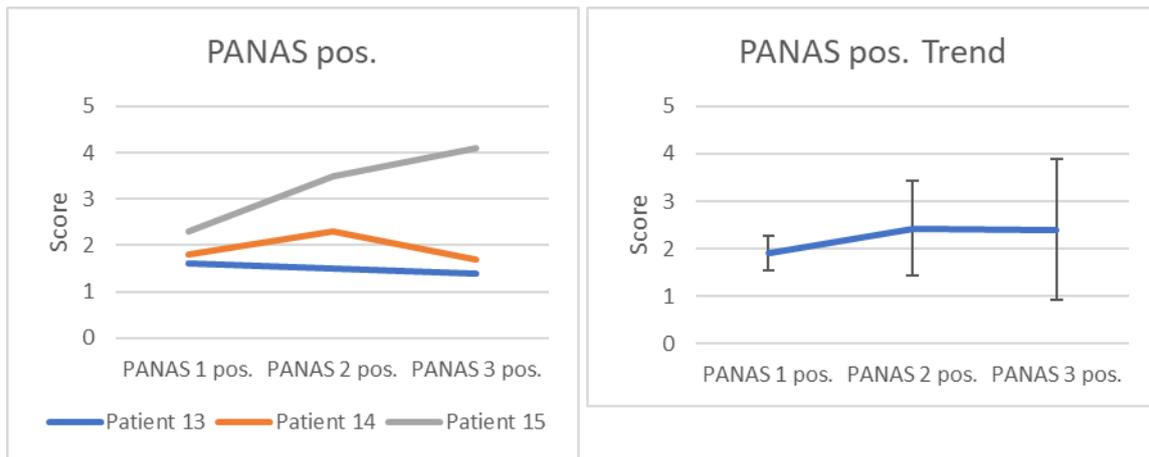


Abbildung 23: Patienten mit Depression, PANAS pos., Stimulationsmodus 20 min

#### 4.2.2.1.5. PANAS neg.

Der PANAS neg. Trend zeigt im Mittelwert bei den Patienten mit Depression im Stimulationsmodus 20 min eine Veränderung von anfangs 2,5 Punkten hin zu 1,3 Punkten (siehe Abbildung 24). Dies entspricht einer Verbesserung des negativen Affekts der getesteten Probanden von ca. 50 %.

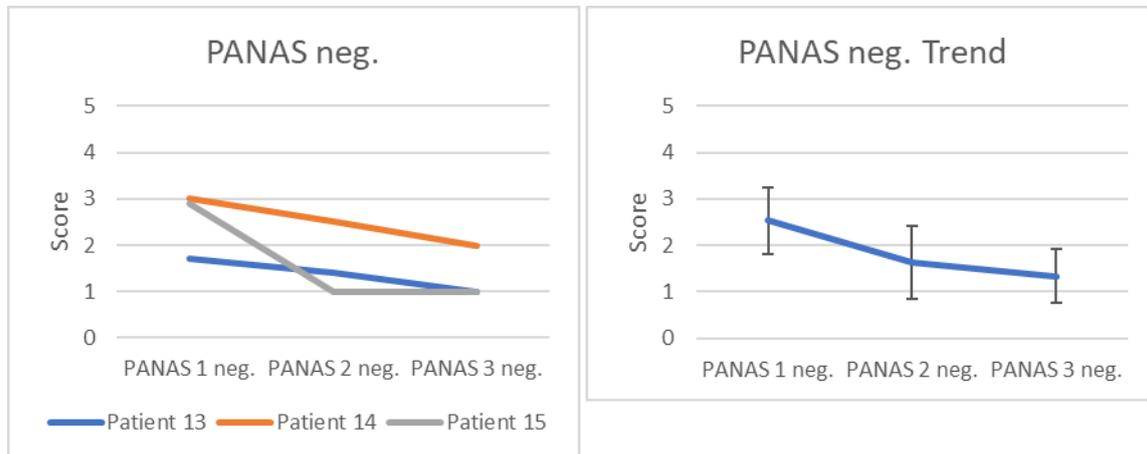


Abbildung 24: Patienten mit Depression, PANAS neg., Stimulationsmodus 20 min

#### 4.2.2.1.6. CRQ

Auch hier kann am CRQ festgestellt werden, dass die untersuchte Behandlungsmethode durch den sehr geringen Wert zwischen 23 und 21 Punkten (dies entspricht zwischen 13 % und 14 % der maximalen Punktzahl) als gut verträglich einzustufen ist (siehe Abbildung 25). Zudem ergab sich zusätzlich nach der zweiten Stimulationswoche über die Behandlungsdauer eine Verringerung der Punktzahl des CRQ bei den getesteten Patienten mit Depression, welche 20 min lang stimuliert wurden. Diese Beobachtung könnte auch hier, wie schon bei den Patienten, die mit 2 x 10 min stimuliert wurden (siehe Kapitel 4.2.1.1.6), möglicherweise durch einen Gewöhnungseffekt aufgrund der wiederholten Anwendung der Stimulation erklärt werden.

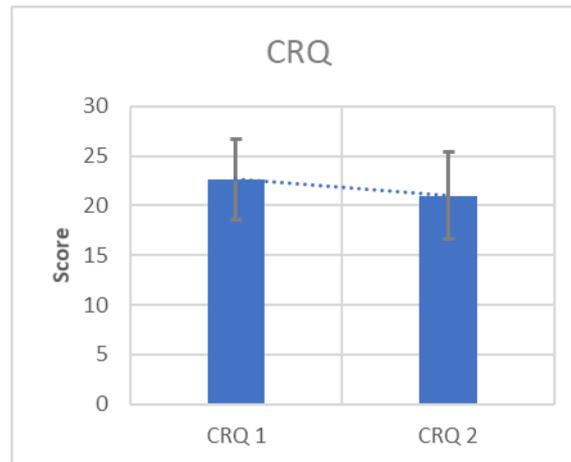


Abbildung 25: Patienten mit Depression, CRQ, Stimulationsmodus 20 min

In Tabelle 7 sind die Punktzahlen des CRQ Themenblocks 3 dargestellt. Anhand der angegebenen Punktzahlen lässt sich ablesen, dass die Stimulation auf die Patienten dieses Kollektivs durchweg als nicht unangenehm empfunden wurde.

	<b>Discomfort 1</b>	<b>Discomfort 2</b>
Patient 13	1	1
Patient 14	2	1
Patient 15	1	1

Tabelle 7: CRQ-Discomfort, Patienten mit Depression, Stimulationsmodus 20 min

Allgemein gaben alle Patienten dieses Kollektivs analog zum Patientenkollektiv der 2 x 10 min stimulierten Patienten zu den jeweiligen Befragungszeitpunkten an, Lichtblitze während der Behandlung bemerkt zu haben, jedoch keine Schlafstörungen.

#### 4.2.2.2. Quantitative Tests während der Testphase

##### 4.2.2.2.1. TMT

Wie in Abbildung 26 zu sehen ist, hat sich im Mittel die Zeit für die Durchführung des TMT verringert. Beim TMT-A zeigte sich im Mittel jeweils eine Verringerung der Zeit von zuvor 33 Sekunden auf 27 Sekunden und für den TMT-B eine Verringerung der Zeit von zuvor 56 Sekunden auf 50 Sekunden. Die Aufgabenstellung konnte so nach der Behandlung in einer geringeren Zeit durchgeführt werden.

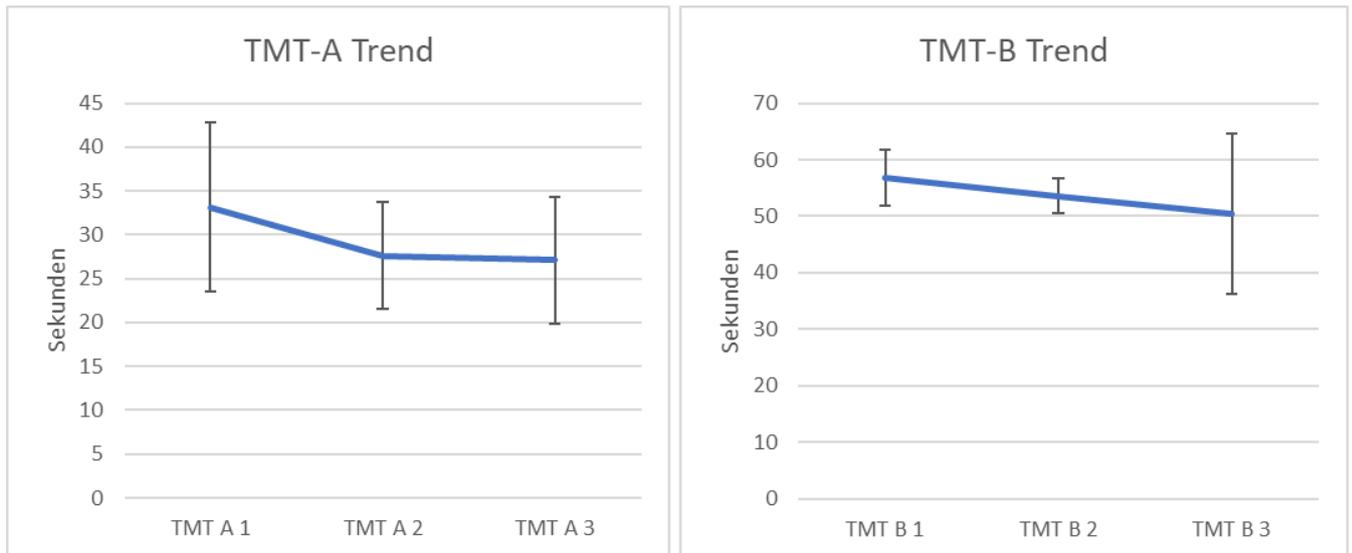


Abbildung 26: Patienten mit Depression, TMT, Stimulationsmodus 20 min

In Tabelle 8 ist die Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 13, 14 und 15 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B dargestellt.

Patient \ Fehler zum Zeitpunkt	t0		t1		t2	
	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B
Patient 13	0	0	0	0	0	0
Patient 14	0	0	1	1	1	2
Patient 15	0	0	0	0	0	0

Tabelle 8: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 13, 14 und 15 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 20 min

Auffallend hierbei ist, dass sich bei Patient 14 eine erhöhte Fehleranzahl zeigt, wobei die Patienten 13 und 15 keine Fehler bei der jeweiligen Durchführung des TMT gemacht haben.

## 4.2.2.2.2. RWT

In Abbildung 27 erkennt man eine vermehrte Wortproduktion von im Durchschnitt 45 Wörter auf 65 Wörter bei den Patienten mit Depression im Stimulationsmodus 20 min. Dies entspricht einer Verbesserung von ca. 40 %.

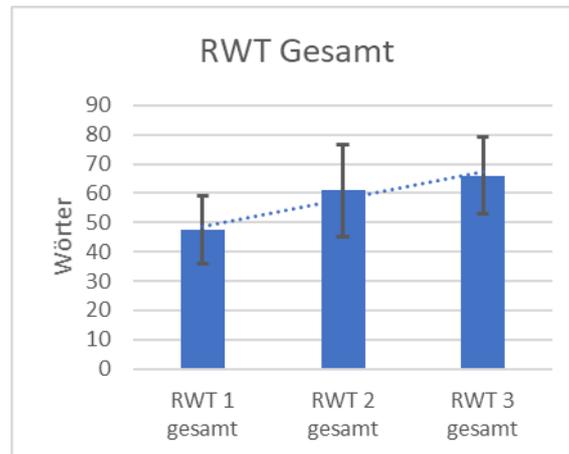


Abbildung 27: Patienten mit Depression, RWT, Stimulationsmodus 20 min

4.2.2.2.3. *n-back (virtuell)*

Der Wert der d-Prime des n-back-Tests steigerte sich in diesem Patientenkollektiv, wie in Abbildung 28 und Abbildung 29 zu sehen ist. Die Mittelwerte der d-Prime der Patienten 13, 14 und 15 erhöhten sich insgesamt von 2,2 auf 3,1.

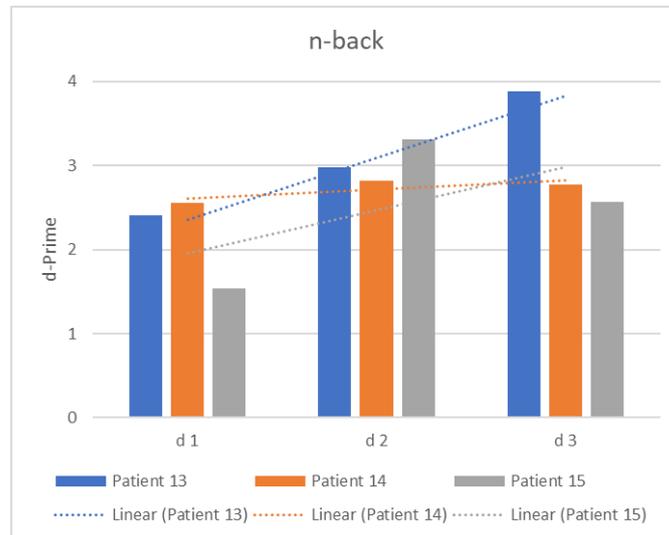


Abbildung 28: Patienten mit Depression, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (1)

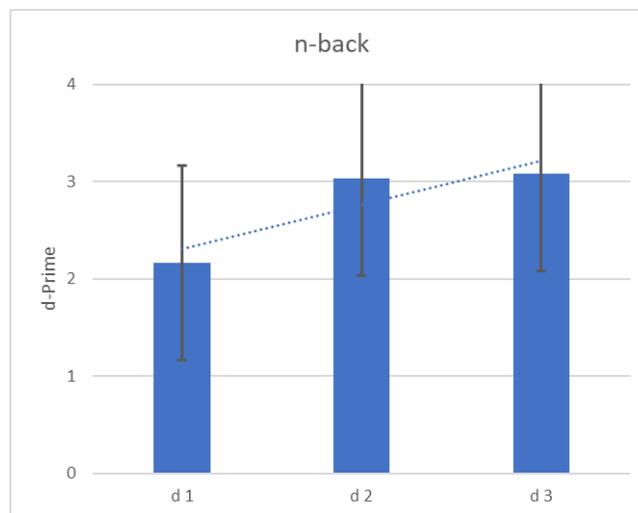


Abbildung 29: Patienten mit Depression, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (2)

Auffällig ist, dass Patient 15, wie auch in einigen vorhergehenden weiter oben beschriebenen Tests, nach einer starken Verbesserung nach Ablauf der ersten Behandlungswoche keine oder nur eine geringe Verbesserung zum Startwert nach Ablauf der zweiten Behandlungswoche erlangte.

### 4.3. Patienten mit Negativsyndrom

#### 4.3.1. Stimulationsmodus 2x10 min

##### 4.3.1.1. Fragebögen während der Testphase

##### 4.3.1.1.1. PANSS

Der Trend des PANSS bei den Patienten mit Negativsyndrom verläuft von anfänglich 54 Punkten auf 44 Punkte nach 2 Behandlungswochen. Man erkennt in Abbildung 30 eine große Streuung der individuellen Ausgangswerte, der Trend hin zur Abnahme der Symptomschwere ist jedoch gegeben. Insgesamt ergibt sich eine Verbesserung der bewerteten Symptome von knapp 20 %.

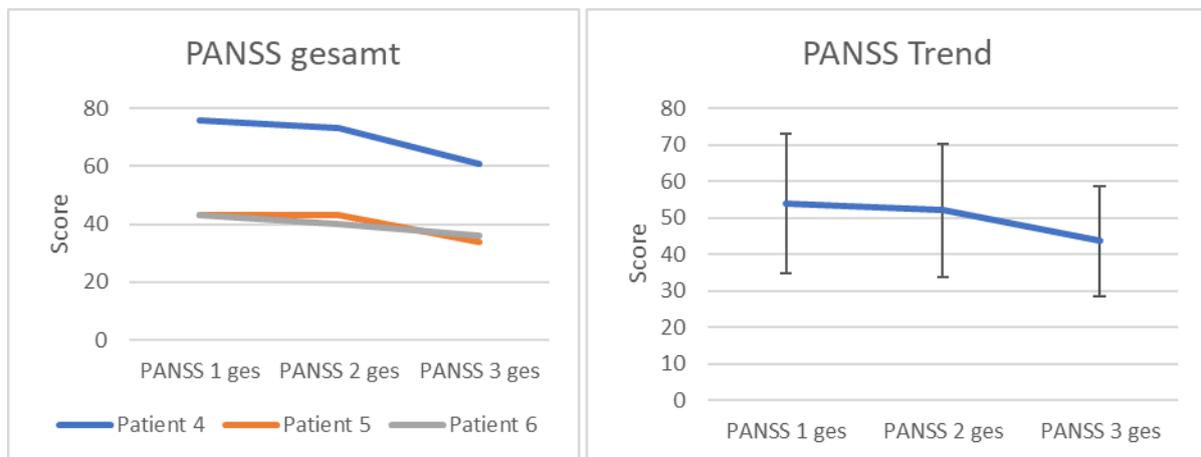


Abbildung 30: Patienten mit Negativsyndrom, PANSS, Stimulationsmodus 2x10 min

##### 4.3.1.1.2. SANS

Zuerst fällt auf, dass, wie schon im vorherigen 4.3.1.1.1 Kapitel beschrieben, die Ausgangswerte des SANS einer Streuung unterliegen. Der Trend der Mittelwerte des bewerteten SANS zeigt insgesamt eine Verbesserung von 50 Punkte auf 40 Punkte. Dies entspricht einer Verringerung des Schweregrades der negativen Symptome der behandelten Patienten um etwa 20 % (siehe Abbildung 31).

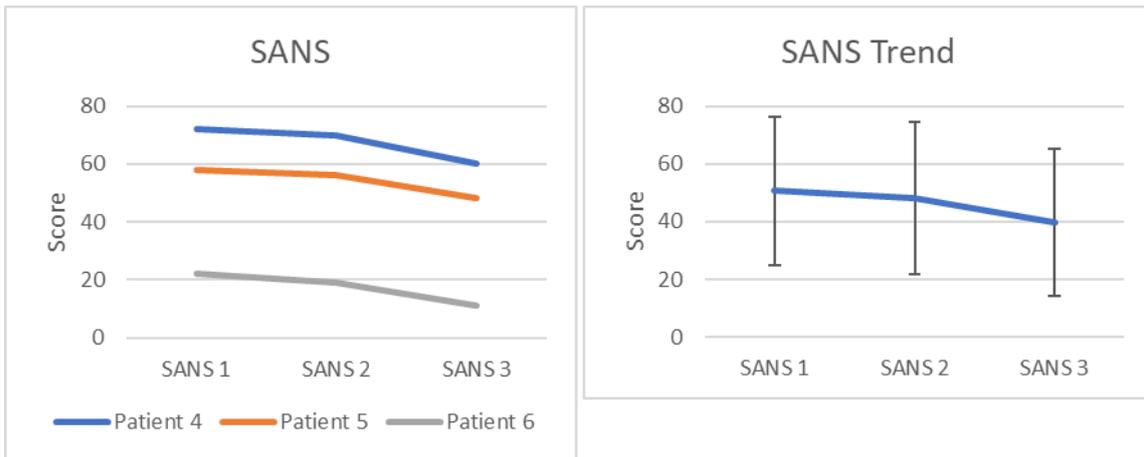


Abbildung 31: Patienten mit Negativsyndrom, SANS, Stimulationsmodus 2x10 min

#### 4.3.1.1.3. CDSS

Der CDSS-Mittelwert-Trend bewegt sich hier von ca. 11 Punkte auf Werte von ca. 6 Punkte nach zwei Behandlungswochen. Diese Verbesserung, welche einer Symptomverbesserung entspricht, ist, wie in Abbildung 32 zu sehen, vor allem auf die Werte von Patient 6 zurückzuführen, wobei die Patienten 4 und 5 keine Veränderung zeigten.

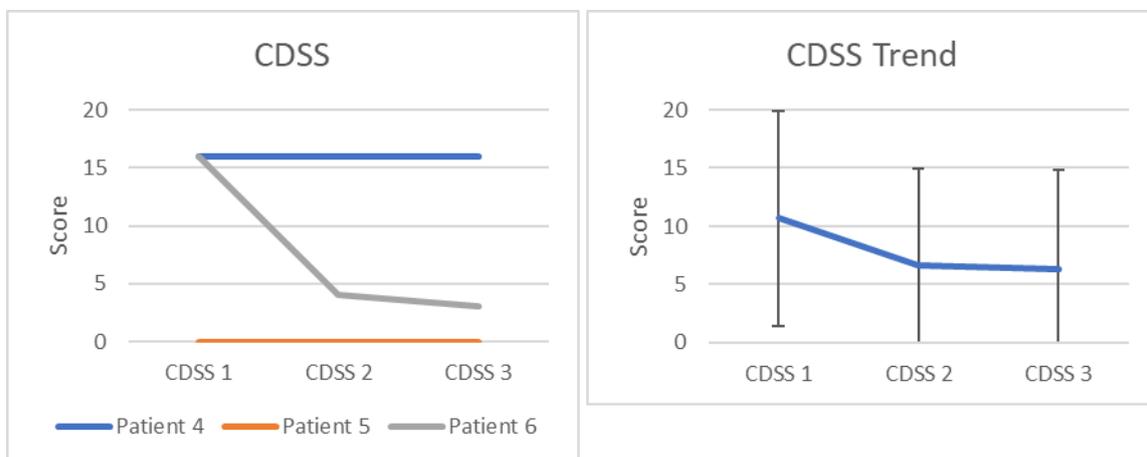


Abbildung 32: Patienten mit Negativsyndrom, CDSS, Stimulationsmodus 2x10 min

## 4.3.1.1.4. CGI

Beim CGI-Trend der Mittelwerte dieser Patientengruppe sieht man eine Verbesserung des Krankheitsgrades von 4 (moderately ill) auf 3 (mildly ill) (siehe Abbildung 33).

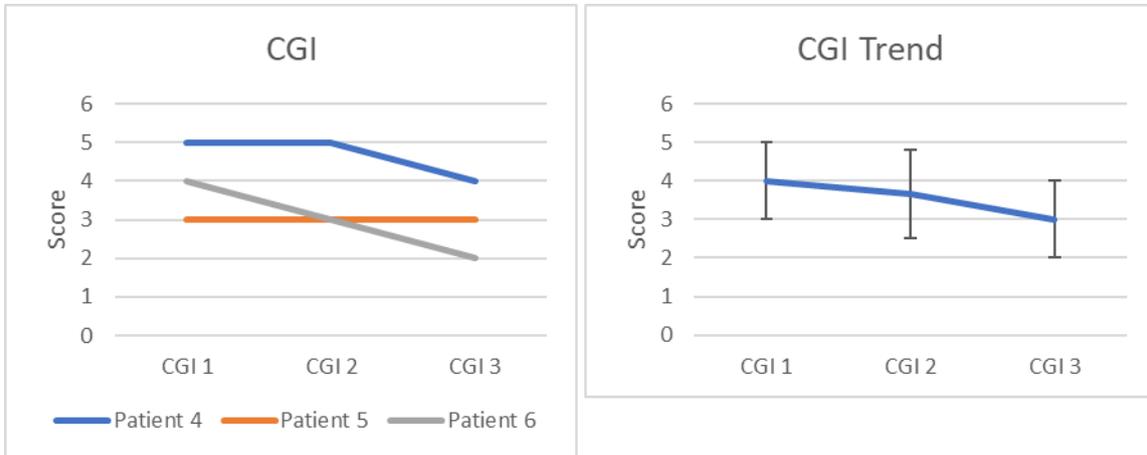


Abbildung 33: Patienten mit Negativsyndrom, CGI, Stimulationsmodus 2x10 min

## 4.3.1.1.5. PANAS pos.

Man erkennt auf Abbildung 34 eine Veränderung des positiven PANAS Trends von 2 auf 2,5 Punkte. Dies entspricht einer Verbesserung der untersuchten Symptome von ca. 25 %. Zu erwähnen ist hierbei, dass sich diese Verbesserung bei Patient 4 erst nach Ablauf der zweiten Behandlungswoche ergab.

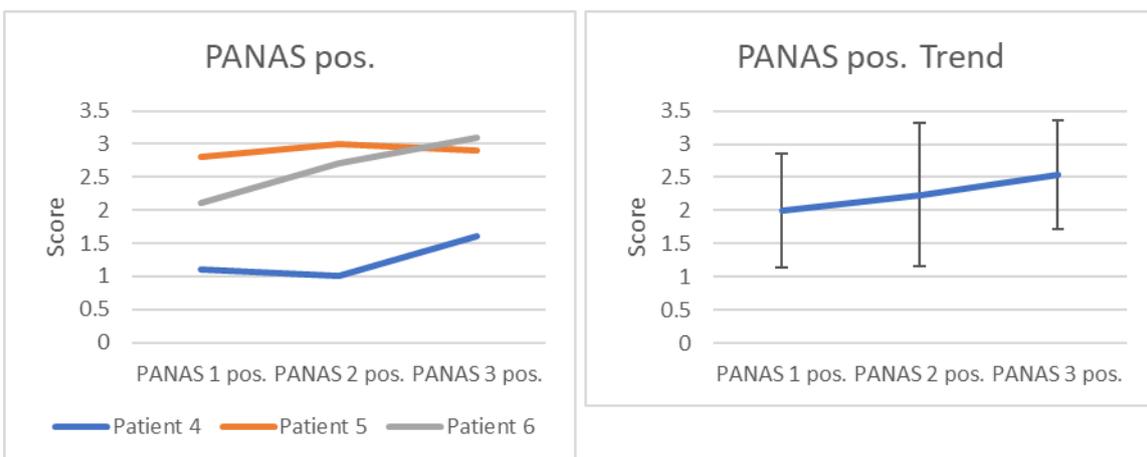


Abbildung 34: Patienten mit Negativsyndrom, PANAS pos., Stimulationsmodus 2x10 min

#### 4.3.1.1.6. PANAS neg.

Der Trend der Mittelwerte des PANAS neg. ist auf Abbildung 35 zu erkennen. Man sieht hier eine leichte Verbesserung der Punktzahl von anfangs 1,6 Punkten auf 1,0 Punkte. Dies entspricht einer errechneten Verbesserung krankheitsspezifischer Symptome von ca. 35 %. Zu erwähnen ist, dass sich die PANAS neg. Werte bei den Patienten 5 und 6 kaum änderten.

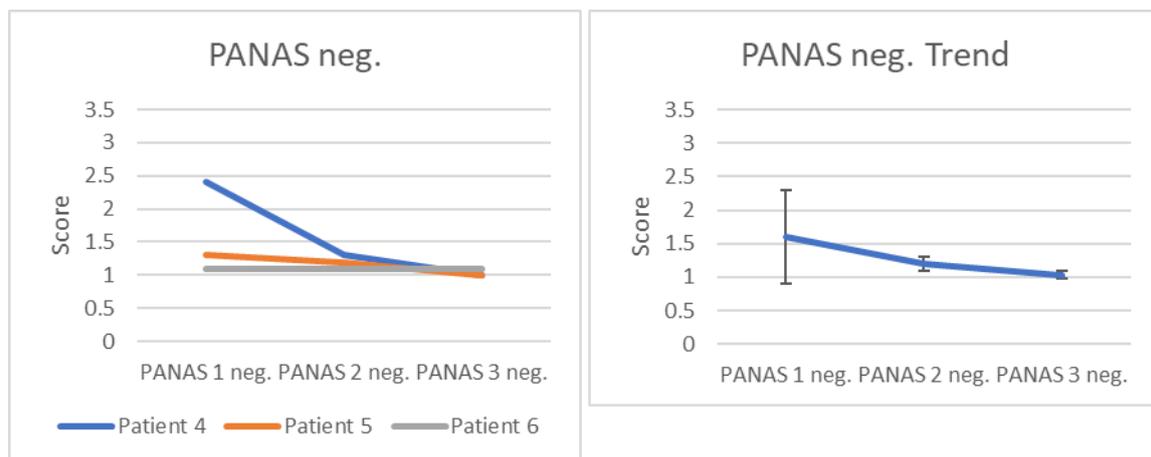


Abbildung 35: Patienten mit Negativsyndrom, PANAS neg., Stimulationsmodus 2x10 min

#### 4.3.1.1.7. CRQ

Aus Abbildung 36 kann abgelesen werden, dass die untersuchte Behandlungsmethode durch den geringen Wert von 37 Punkten nach der ersten Stimulationswoche und 23 Punkten nach der zweiten Stimulationswoche (dies entspricht einer Verbesserung von minimal 14 % und maximal 23 %) als gut verträglich einzustufen ist. Zudem ergab sich nach der zweiten Stimulationswoche über die Behandlungsdauer zusätzlich eine Verringerung der Punktzahl des CRQ bei den getesteten Patienten mit Negativsyndrom. Interessant ist hierbei auch, dass in diesem Patientenkollektiv die Anfangspunktzahlen höher sind als die der Patienten mit Depression bzw. Alkoholabhängigkeit.

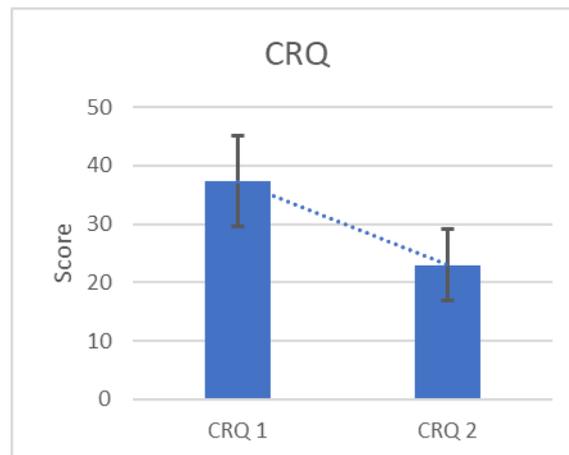


Abbildung 36: Patienten mit Negativsyndrom, CRQ, Stimulationsmodus 2x10 min

In Tabelle 9 sind die Punktzahlen des Themenblocks 3 des CRQ bei Patienten mit Negativsyndrom mit Stimulationsmodus 2x10 min angegeben. Man erkennt hier wiederum, dass die Stimulation als gut verträglich einzustufen ist. Zudem ergibt sich, dass Patient 5 von einer vorher bewerteten Punktzahl von 5 auf den niedrigsten Wert 1 fällt.

	<b>Discomfort 1</b>	<b>Discomfort 2</b>
Patient 4	1	1
Patient 5	5	1
Patient 6	1	1

Tabelle 9: CRQ-Discomfort, Patienten mit Negativsyndrom, Stimulationsmodus 2x10 min

Mit einer Ausnahme (Patient 6) bei der 2. Stimulation (zum Zeitpunkt t2), sahen alle Patienten Lichtblitze. Schlafstörungen gab in diesem Kollektiv kein Patient an.

#### 4.3.1.2. Quantitative Tests während der Testphase

##### 4.3.1.2.1. TMT

Die Auswertung der Mittelwerte des TMT-A und TMT-B bei Patienten mit Negativsyndrom, welche in Abbildung 37 zu sehen ist, zeigt eine deutliche Verringerung der für die Aufgabenstellung verwendeten Zeit in Sekunden. Dabei verringerte sich die für den TMT-A benötigte Zeit jeweils im Mittel von ca. 30 Sekunden auf ca. 21 Sekunden und im TMT-B von ca. 80 Sekunden auf ca. 55 Sekunden.

Auch hier fallen erhöhte Ausgangswerte des Patientenkollektivs Negativsyndrom 2x10 min auf, vor allem für den TMT-B.

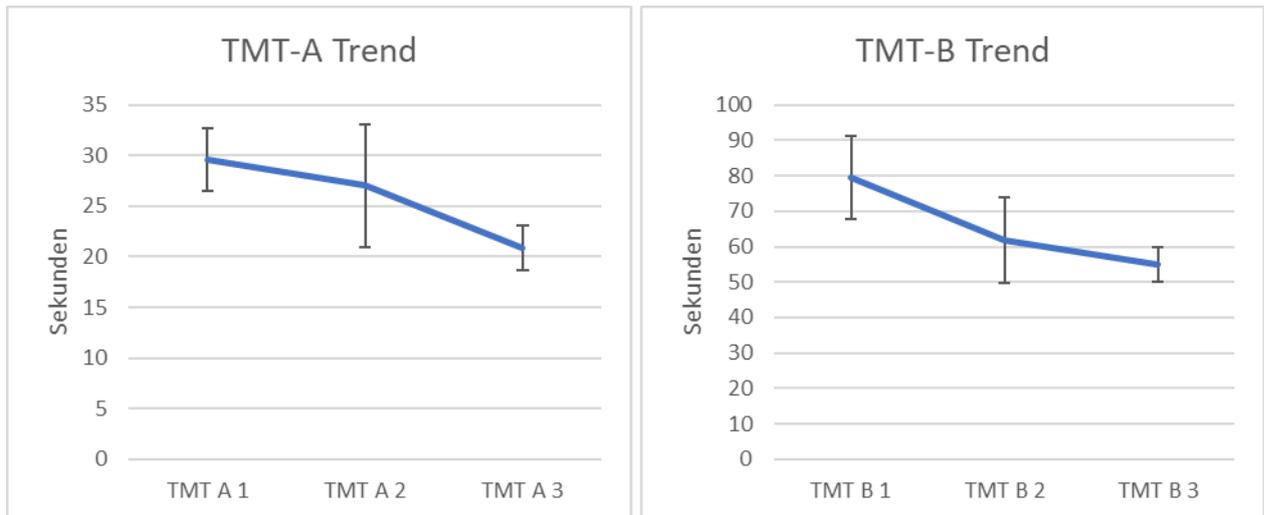


Abbildung 37: Patienten mit Negativsyndrom, TMT, Stimulationsmodus 2x10 min

In Tabelle 10 ist die Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 4, 5 und 6 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B dargestellt.

Patient \ Fehler zum Zeitpunkt	t0		t1		t2	
	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B
Patient 4	0	0	0	0	0	0
Patient 5	0	0	0	0	0	0
Patient 6	0	1	0	1	0	1

Tabelle 10: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 4, 5 und 6 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 2x10 min

Auffallend ist hierbei, dass Patient 6 zu jedem Zeitpunkt jeweils einen Fehler bei der Durchführung des TMT-B machte, wohingegen die Patienten 4 und 5 bei keinem der Tests Fehler machten.

#### 4.3.1.2.2. RWT

Die Fähigkeit zur Wortproduktion, welche im RWT gemessen wird, verbessert sich hier nach Ablauf der zweiten Behandlungswoche. Der Trend der Mittelwerte ist in Abbildung 38 dargestellt und steigt von initial 43 Wörter auf 51 Wörter an. Dies entspricht einer Verbesserung von knapp 20 %.

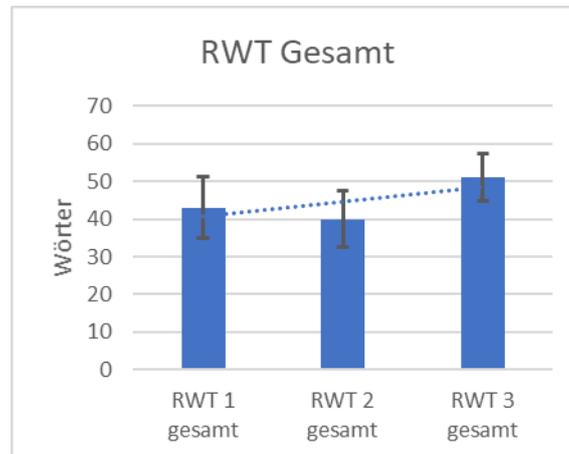


Abbildung 38: Patienten mit Negativsyndrom, RWT, Stimulationsmodus 2x10 min

Auffällig und sichtbar ist, dass sich zunächst (nach der ersten Behandlungswoche) eine leichte Verschlechterung in Bezug auf die Anzahl der produzierten bzw. niedergeschriebenen Wörter zeigt, der Trend jedoch positiv ansteigt.

#### 4.3.1.2.3. n-back (virtuell)

Bei Durchführung des n-back-Tests innerhalb dieser Patientengruppe sieht man eine Verbesserung der d-Prime-Mittelwerte von anfangs 2 auf letztlich 2,7 Punkte. Dies entspricht einer Verbesserung der Mittelwerte um ca. 30 %. Interessant und auf Abbildung 39 zu erkennen, ist die interindividuelle Fluktuation der d-Prime-Werte nach der ersten bzw. nach der zweiten Behandlungswoche. Trotz dieser Fluktuation zeichnet sich ein Trend zum Positiven ab (siehe Abbildung 40).

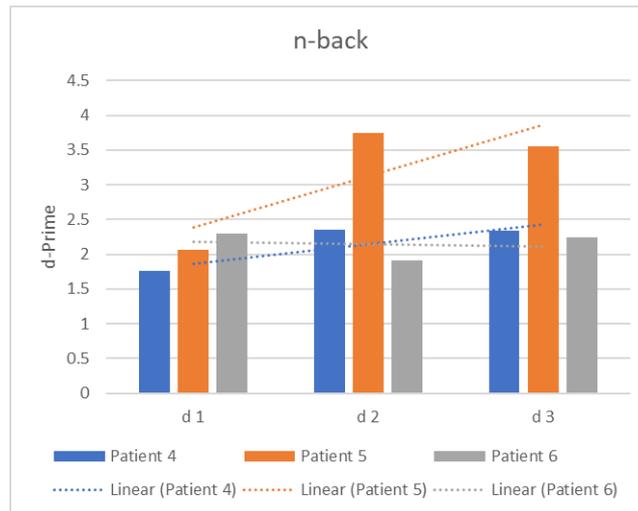


Abbildung 39: Patienten mit Negativsyndrom, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 2x10 min (1)

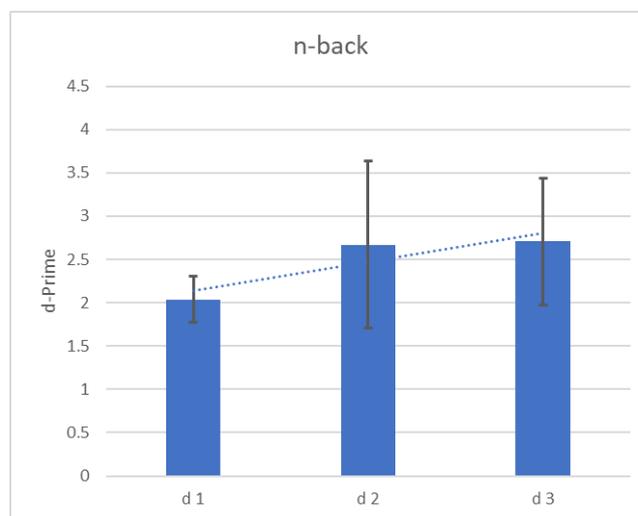


Abbildung 40: Patienten mit Negativsyndrom, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 2x10 min (2)

#### 4.3.2. Stimulationsmodus 20 min

Hier gilt es vorab zu erwähnen, dass nur 2 der ursprünglich 3 rekrutierten Patienten in die statistische Auswertung einfließen konnten. Dies wurde jeweils graphisch und rechnerisch berücksichtigt.

##### 4.3.2.1. Fragebögen während der Testphase

###### 4.3.2.1.1. PANSS

Beim PANSS-Test der Patientengruppe Negativsyndrom im Stimulationsmodus 20 min ergab sich eine bewertete Verbesserung des Wertes von initial 120 Punkten auf 100 Punkte nach Ablauf der zweiten

Behandlungswoche, welche ca. 20 % entspricht (siehe Abbildung 41). Dies entspricht einer Verbesserung der Symptome der getesteten Patienten.

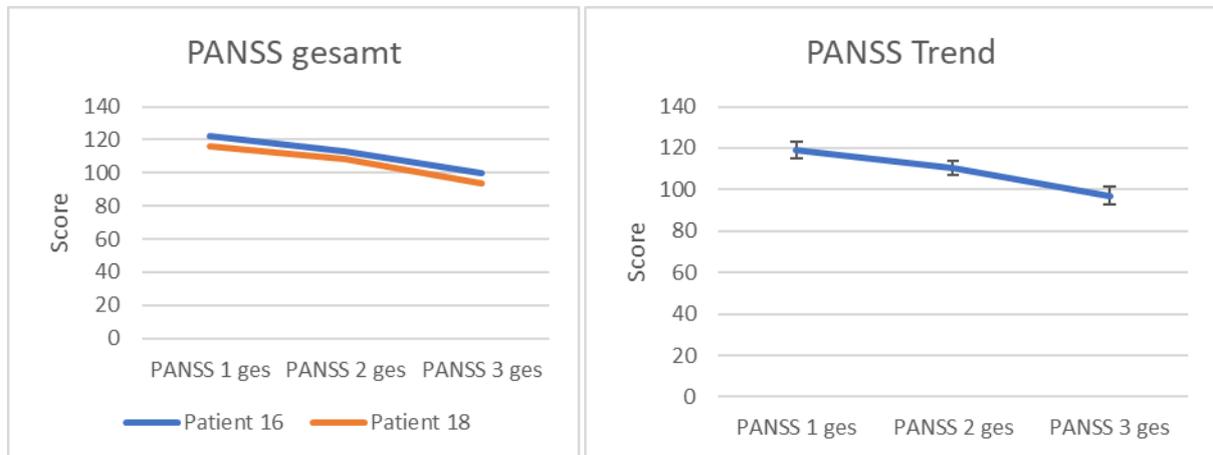


Abbildung 41: Patienten mit Negativsyndrom, PANSS, Stimulationsmodus 20 min

#### 4.3.2.1.2. SANS

Die Mittelwerte des SANS-Tests verbesserten sich von anfänglich 90 Punkte auf letztlich 60 Punkte. Dies entspricht einer Verbesserung der getesteten Symptome von ca. 30 % (siehe Abbildung 42).

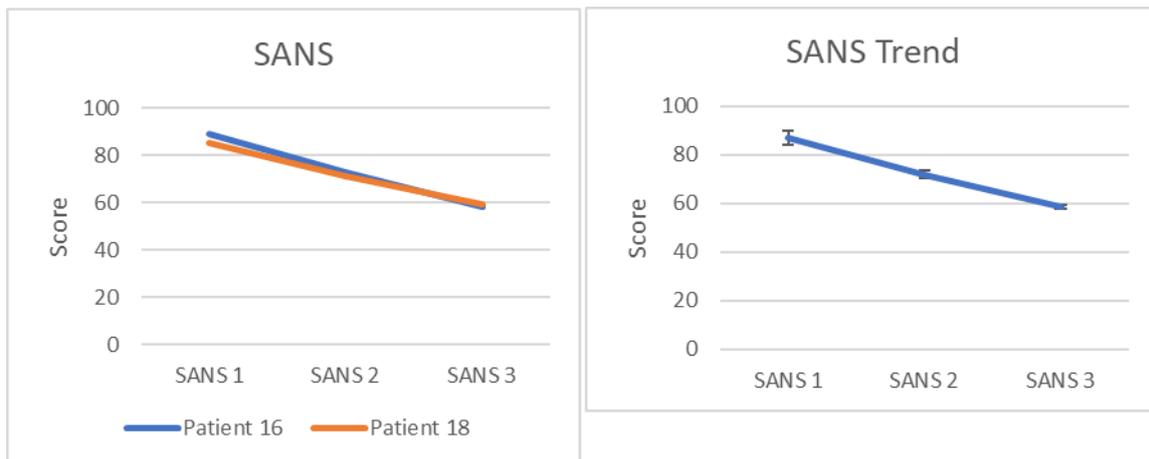


Abbildung 42: Patienten mit Negativsyndrom, SANS, Stimulationsmodus 20 min

Man erkennt im Vergleich zur SANS-Auswertung der Patienten mit Negativsyndrom 2x10 min eine geringere Streuung in diesem Patientenkollektiv (siehe Abbildung 31).

## 4.3.2.1.3. CDSS

Man sieht in Abbildung 43 die CDSS Werte der Patienten 16 und 18, welche einer im Vergleich zu den weiteren Patientenkollektiven größeren Streuung unterliegen. Insgesamt ergab sich hier über die Mittelwerte eine Verbesserung von 13 auf 7 Punkte, die einer Verbesserung der Symptome von ca. 45 % entspricht.

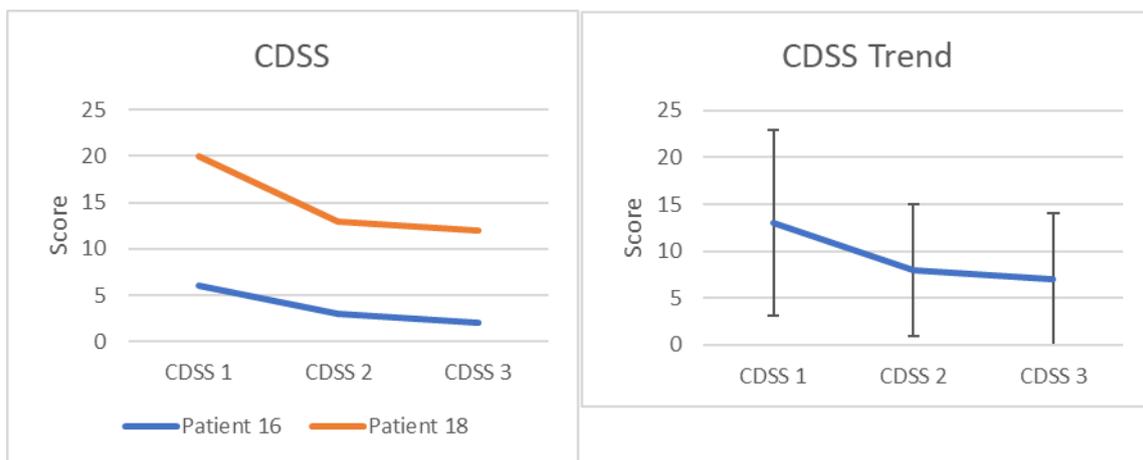


Abbildung 43: Patienten mit Negativsyndrom, CDSS, Stimulationsmodus 20 min

## 4.3.2.1.4. CGI

Die Mittelwerte des CGI verringerten sich hier, wie in Abbildung 44 zu sehen ist, von 5,5 (markedly ill) auf 3 Punkte (mildly ill). Dies ergibt eine errechnete Verbesserung des bewerteten Krankheitsgrades von 45 %.

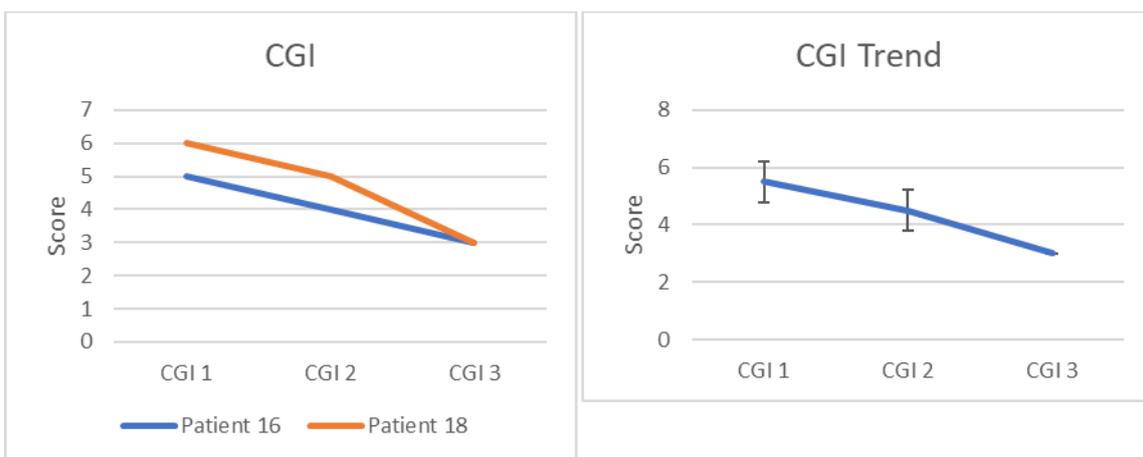


Abbildung 44: Patienten mit Negativsyndrom, CGI, Stimulationsmodus 20 min

#### 4.3.2.1.5. PANAS pos.

Der PANAS pos. veränderte sich hier von 3,2 auf 2,9 Punkte. Dies zeigt eine geringe Verschlechterung des Punktwertes (hier ca.10 %) und damit eine Verschlechterung des positiven Affekts (siehe Abbildung 45).

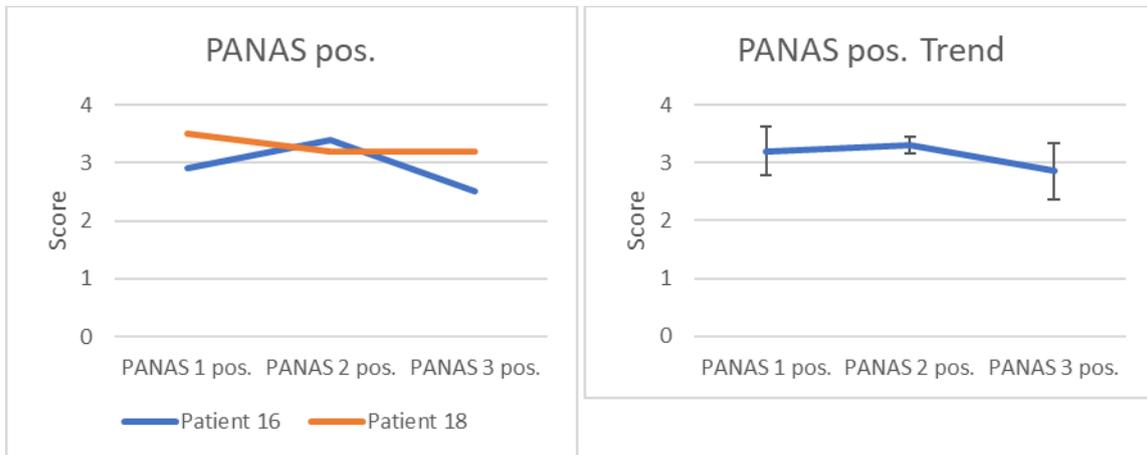


Abbildung 45: Patienten mit Negativsyndrom, PANAS pos., Stimulationsmodus 20 min

Auch in Hinblick auf die geringe Anzahl der ausgewerteten Patienten ist hier zu beachten, dass eine hohe Streuung der gemessenen Werte nach der ersten bzw. zweiten Behandlungsmethode vorliegt und somit nur schwer eine konkrete Aussage getroffen werden kann. Ein direkter negativ beeinflussender Effekt der Behandlung in diesem Patientenkollektiv kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

#### 4.3.2.1.6. PANAS neg.

Auch hier findet sich bei den Startwerten des PANAS neg. eine Streuung. Die ermittelten Werte bewegen sich hier um 2,4 und ergeben somit keine sichtliche Veränderung der Mittelwerte der negativen gemessenen Krankheitssymptome (siehe Abbildung 46).

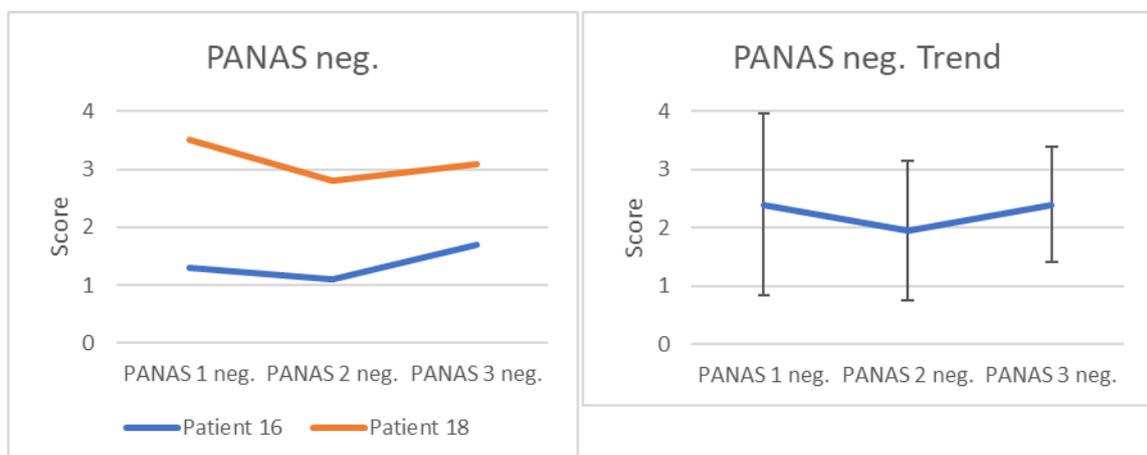


Abbildung 46: Patienten mit Negativsyndrom, PANAS neg., Stimulationsmodus 20 min

## 4.3.2.1.7. CRQ

In Abbildung 47 wird deutlich, dass die untersuchte Behandlungsmethode durch die geringen gemessenen Werte zwischen 21 und 32 Punkten (dies entspricht zwischen 13% und 20 % der Maximalpunktzahl) als gut verträglich einzustufen ist. Zudem ergab sich zusätzlich nach der zweiten Stimulationswoche über die Behandlungsdauer eine Verringerung der Punktzahl des CRQ bei den getesteten Patienten mit Negativsyndrom der Gruppe „20 min“. Ein wie schon in den vorherigen Kapiteln erwähnter Gewöhnungseffekt könnte die Ursache sein.

Die erhöhten Anfangspunktzahlen, welche ähnlich zu den Patienten mit Negativsyndrom 2x10 min sind, sollten hier explizit beachtet werden (siehe Kapitel 4.3.1.1.7).

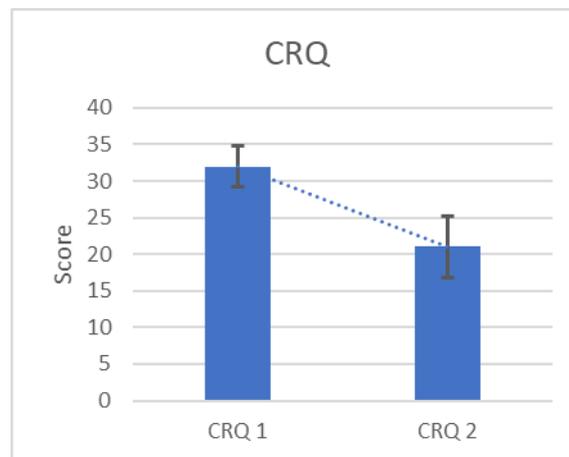


Abbildung 47: Patienten mit Negativsyndrom, CRQ, Stimulationsmodus 20 min

In Tabelle 11 sind die Punktzahlen des Themenblocks 3 des CRQ bei Patienten mit Negativsyndrom mit Stimulationsmodus 20 min angegeben. Man erkennt hier, dass die Stimulation als gut verträglich einzustufen ist. Zudem ergibt sich, dass Patient 16 von einer vormaligen Punktzahl von 4 auf einen Wert von 1 fällt, welcher dem niedrigsten Wert dieser Kategorie entspricht.

	<b>Discomfort 1</b>	<b>Discomfort 2</b>
Patient 16	4	1
Patient 18	1	1

Tabelle 11: CRQ-Discomfort, Patienten mit Negativsyndrom, Stimulationsmodus 20 min

Zu erwähnen ist hier, dass alle Patienten in diesem Patientenkollektiv während der Stimulation Lichtblitze sahen. Keiner der Patienten hatte nach der Behandlung Schlafstörungen.

#### 4.3.2.2. Quantitative Tests während der Testphase

##### 4.3.2.2.1. TMT

Die getesteten Patienten verbesserten sich im TMT wie in Abbildung 48 zu sehen ist. Dabei verringerte sich die für den TMT-A benötigte Zeit im Mittel von zuvor ca. 27 Sekunden auf ca. 23 Sekunden und die für den TMT-B benötigte Zeit im Mittel von zuvor ca. 112 Sekunden auf ca. 48 Sekunden. Die Patienten konnten die gestellten Aufgaben demnach schneller lösen.

Auffallend ist die große Streuung der initial gemessenen Werte des TMT-B vor der ersten Stimulation, welche dann im Verlauf der Behandlung geringer wird.

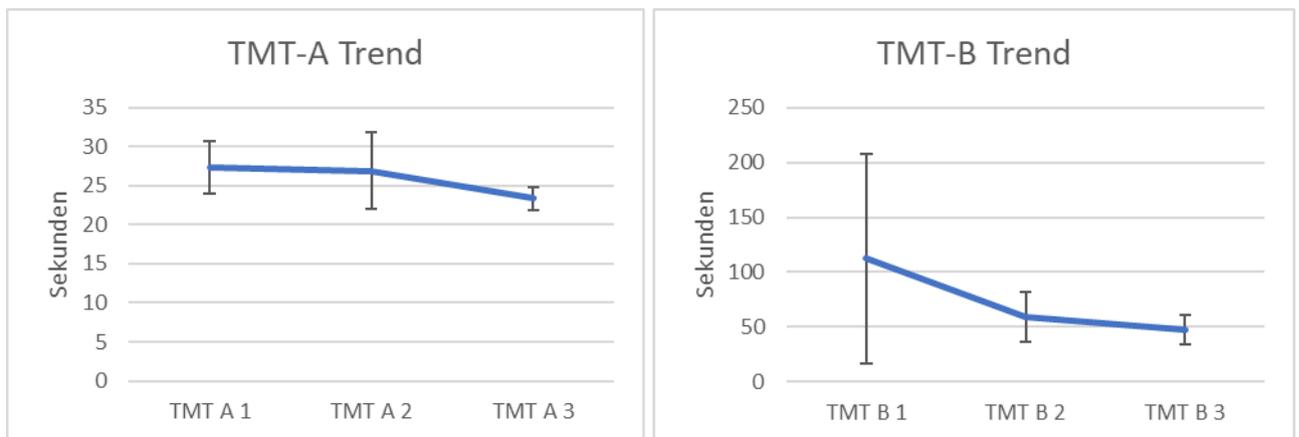


Abbildung 48: Patienten mit Negativsyndrom, TMT, Stimulationsmodus 20 min

In Tabelle 12 ist die Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 16 und 18 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B dargestellt.

Patient \ Fehler zum Zeitpunkt	t0		t1		t2	
	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B
Patient 16	0	0	0	0	0	0
Patient 18	1	12	0	0	1	1

Tabelle 12: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 16 und 18 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 20 min

Auffallend und als Ausreißer zu werten ist die von Patient 18 generierte Fehleranzahl von 12 zum Zeitpunkt t0 beim TMT-B (Tabelle 12). Dieser Wert erklärt wahrscheinlich die große Streuung der initialen Zeitmessung zum Zeitpunkt t0 in Abbildung 48.

Zu beachten gilt hier, dass nur die Daten von 2 Patienten der ursprünglich 3 rekrutierten in die Auswertung mit einberechnet werden konnten (siehe Tabelle 1: Patientenkollektiv).

#### 4.3.2.2.2. RWT

Beim RWT dieser Gruppe zeigte sich eine Verbesserung der Wortproduktion von 32 auf letztlich 39 Wörter. Dies entspricht einer Verbesserung von ca. 20 %. Auffallend sind die in Abbildung 49 gezeigten großen Standardabweichungen der Mittelwerte in diesem Test.

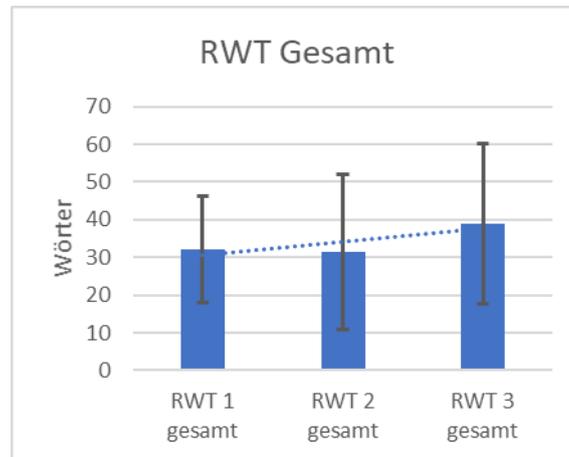


Abbildung 49: Patienten mit Negativsyndrom, RWT, Stimulationsmodus 20 min

#### 4.3.2.2.3. n-back (virtuell)

Bei den Patienten mit Negativsyndrom im Stimulationsmodus 20 min ergab sich eine geringe Verschlechterung der errechneten d-Prime Werte. Diese sanken von anfangs 1,8 auf 1,6 Punkte (dies entspricht ca. 13 %). Die d-Prime der Patienten 16 und 18, wie in Abbildung 50 zu sehen, stieg nach der ersten Behandlungswoche an, sank jedoch am Ende der 2. Behandlungswoche wieder (siehe auch Abbildung 51).

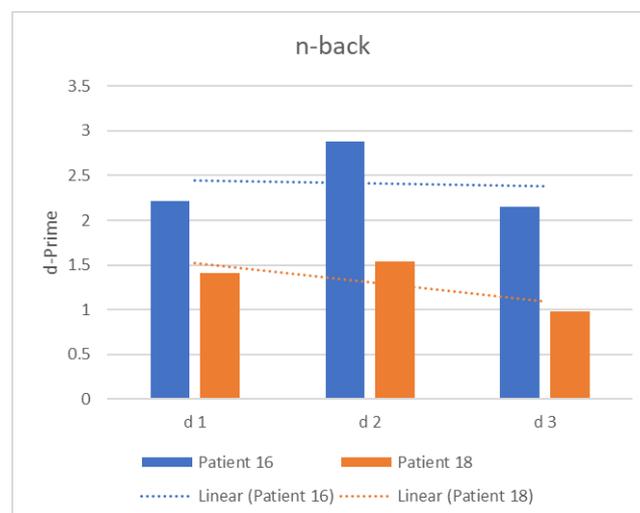


Abbildung 50: Patienten mit Negativsyndrom, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (1)

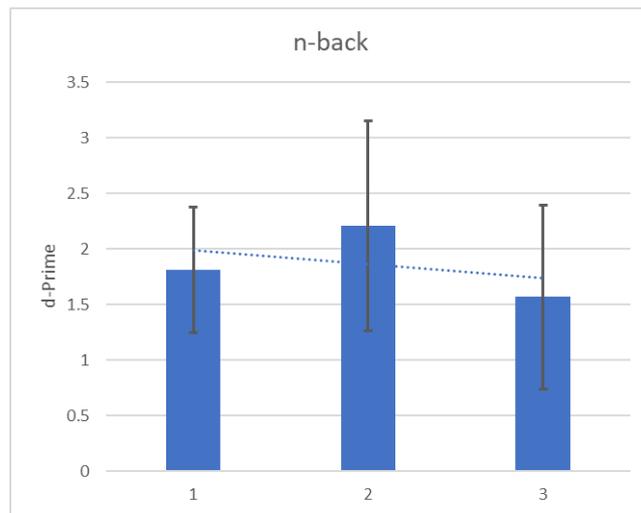


Abbildung 51: Patienten mit Negativsyndrom, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (2)

#### 4.4. Patienten mit Alkoholabhängigkeit

##### 4.4.1. Stimulationsmodus 2x10 min

##### 4.4.1.1. Fragebögen während der Testphase

##### 4.4.1.1.1. ACQ-SF-R

Der ACQ-SF-R, welcher den subjektiven Suchtdruck bei Alkoholabhängigkeit beschreibt, sank im Mittelwert von 4,4 auf 2,5 Punkte. Dies entspricht einer Verringerung der Symptomatik um ca. 40 %. Zu erwähnen ist hier, dass die Daten von Patient 9 nicht in der letzten Auswertung zum Zeitpunkt t2 berücksichtigt werden konnten. Der Trend der Mittelwerte beschreibt jedoch insgesamt eine Verbesserung des Suchtdruckes der Patienten und kann hier, wie in Abbildung 52 dargestellt, diskutiert werden.

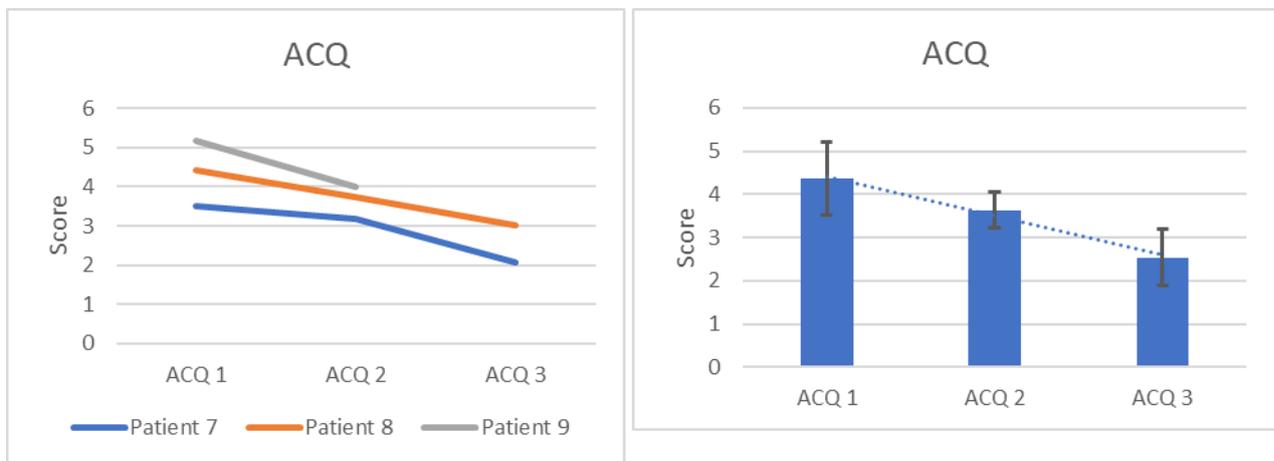


Abbildung 52: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, ACQ, Stimulationsmodus 2x10 min

##### 4.4.1.1.2. VAS Craving

In Abbildung 53 ist der subjektive Suchtdruck anhand einer VAS-Skala abgebildet. Dieser stieg insgesamt mit Beginn der Behandlung an, fiel jedoch gegen Ende wieder. Bei einem maximal zu erreichenden Wert von 10 bewegen sich die gemessenen Werte hier während der Dauer der Behandlung zwischen 1 und maximal 5 Punkten. Nach einer Woche wurde ein Maximum der Werte erreicht. Nach Ende der Behandlung nach 2 Wochen wurden die ursprünglichen Werte wieder erreicht bzw. unterschritten.

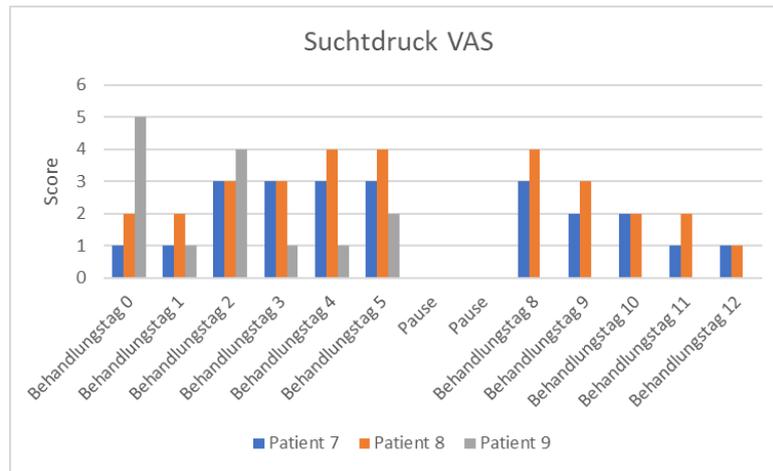


Abbildung 53: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, VAS Craving, Stimulationsmodus 2x10 min

Insgesamt zeichnete sich allerdings kein klarer Trend dieser vom Patienten ausgehenden subjektiven Bewertung ab. Auch zu beachten gilt es, dass nach Beendigung der ersten Stimulationswoche nur noch 2 Patienten, nämlich Patient 7 und Patient 8, in die Auswertung mit einfließen konnten.

#### 4.4.1.1.3. CGI

Die Mittelwerte des CGI sanken, wie in Abbildung 54 zu sehen ist, von initial 4,3 (moderately ill) auf 2,5 (zwischen borderline und mildly ill). Diese Veränderung entspricht einem Größenwert von ca. 40 % und somit einer Verbesserung des bewerteten Krankheitsgrades. Patient 9 konnte aus vorher beschriebenen Gründen (siehe Tabelle 1: Patientenkollektiv) leider nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Ein sich verbessernder Trend ist jedoch auch bei diesem Patienten erkennbar.

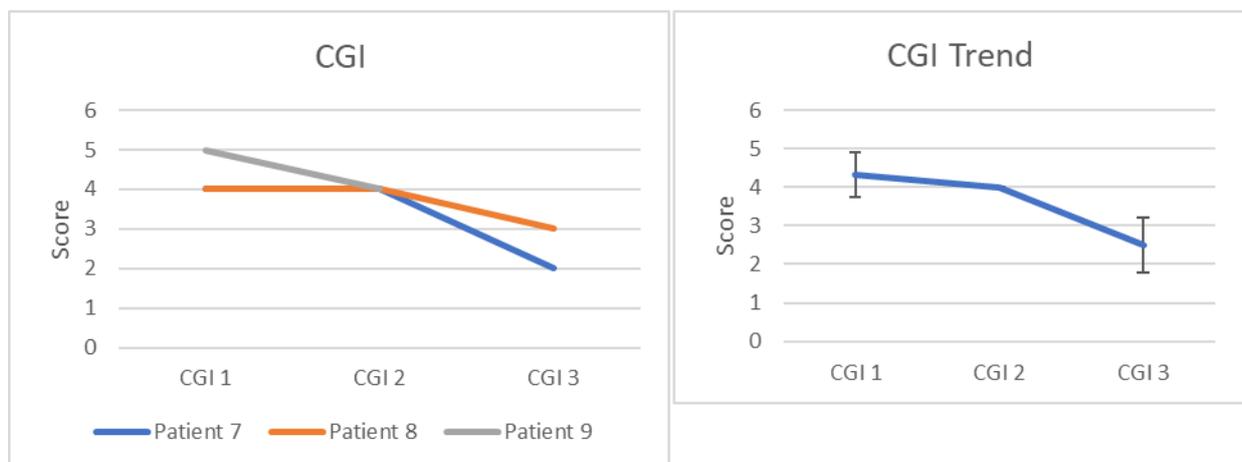


Abbildung 54: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, CGI, Stimulationsmodus 2x10 min

## 4.4.1.1.4. PANAS pos.

Beim positiven PANAS zeigten sich nur geringe Veränderungen. Die Punktzahl stieg von 2,8 auf 3 an. Dies entspricht lediglich einer Verbesserung von 7 % (siehe Abbildung 55) und keiner eindeutigen Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome. Außerdem auffallend ist der Einzeltrend der jeweiligen Patienten, der unterschiedliche Tendenzen aufweist.

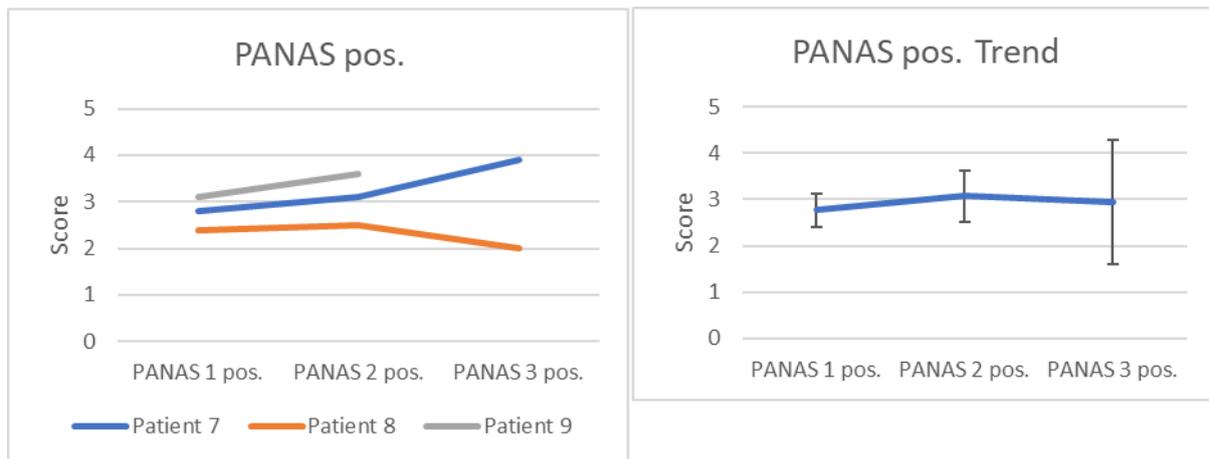


Abbildung 55: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, PANAS pos., Stimulationsmodus 2x10 min

## 4.4.1.1.5. PANAS neg.

Die Werte des negativen PANAS-Tests sanken von 2,6 auf ca. 2,1. Daraus lässt sich eine Veränderung von fast 20 % hin zur Verbesserung der Symptomatik der behandelten Patienten ableiten (siehe Abbildung 56).

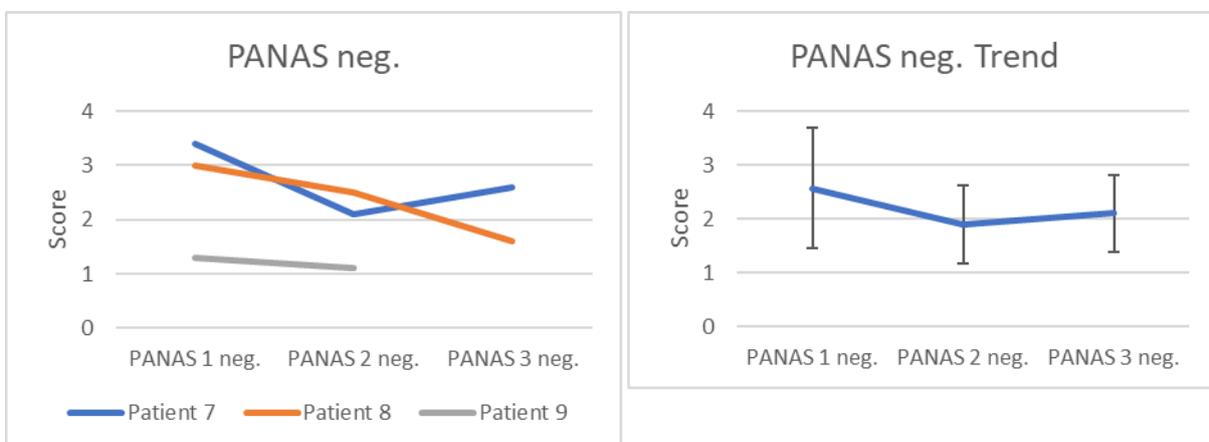


Abbildung 56: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, PANAS neg., Stimulationsmodus 2x10 min

## 4.4.1.1.6. CRQ

In Abbildung 57 sind die CRQ-Werte der Themenblöcke 1 und 2 bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit im Stimulationsmodus 2x10 min dargestellt. Es hat sich auch hier gezeigt, dass die untersuchte Behandlungsmethode durch die geringen gemessenen Mittelwerte, welche maximal zwischen 19 bzw. 30 Punkten lagen (bei einer maximalen Punktzahl von 160), als gut verträglich einzustufen ist. Dies entspricht zwischen 13 % und 19 % der Maximalpunktzahl.

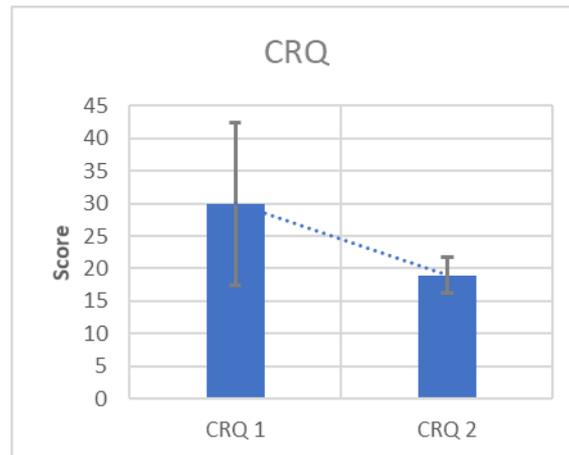


Abbildung 57: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, CRQ, Stimulationsmodus 2x10 min

In Tabelle 13 sind die Punktzahlen des Themenblocks 3 des Patientenkollektivs Alkoholabhängigkeit mit dem Stimulationsmodus 2x10 min dargestellt. Die angegebenen Punktzahlen bewegen sich auch hier wiederum im niedrigen Punktzahlenbereich. Das zeigt, dass die Patienten die Stimulationsmethode als nicht unangenehm empfanden. Zu erwähnen ist hier, dass durch den Studienabbruch von Patient 9 in dieser Kategorie nur Daten zum ersten Messzeitpunkt generiert werden konnten.

	<b>Discomfort 1</b>	<b>Discomfort 2</b>
Patient 7	3	1
Patient 8	2	2
Patient 9	1	

Tabelle 13: CRQ-Discomfort, Patienten mit Alkoholabhängigkeit, Stimulationsmodus 2x10 min

Es ist festzustellen, dass alle Patienten innerhalb des Patientenkollektivs Lichtblitze während der Stimulation sahen. Keiner der Patienten klagte des Weiteren über Schlafstörungen.

#### 4.4.1.2. Quantitative Tests während der Testphase

##### 4.4.1.2.1. TMT

In Abbildung 58 wird sichtbar, dass sich die Mittelwerte der Zeitspanne in Sekunden, welche die Patienten für die Erledigung der Aufgabe benötigten, verringert haben. Hierbei reduzierte sich die im TMT-A gemessene Zeit im Mittel von ca. 30 Sekunden auf ca. 27 Sekunden und die im TMT-B gemessene Zeit im Mittel von ca. 60 Sekunden auf 52 Sekunden. Die getesteten Patienten waren also nach der Behandlung schneller im Lösen dieser Aufgabe.

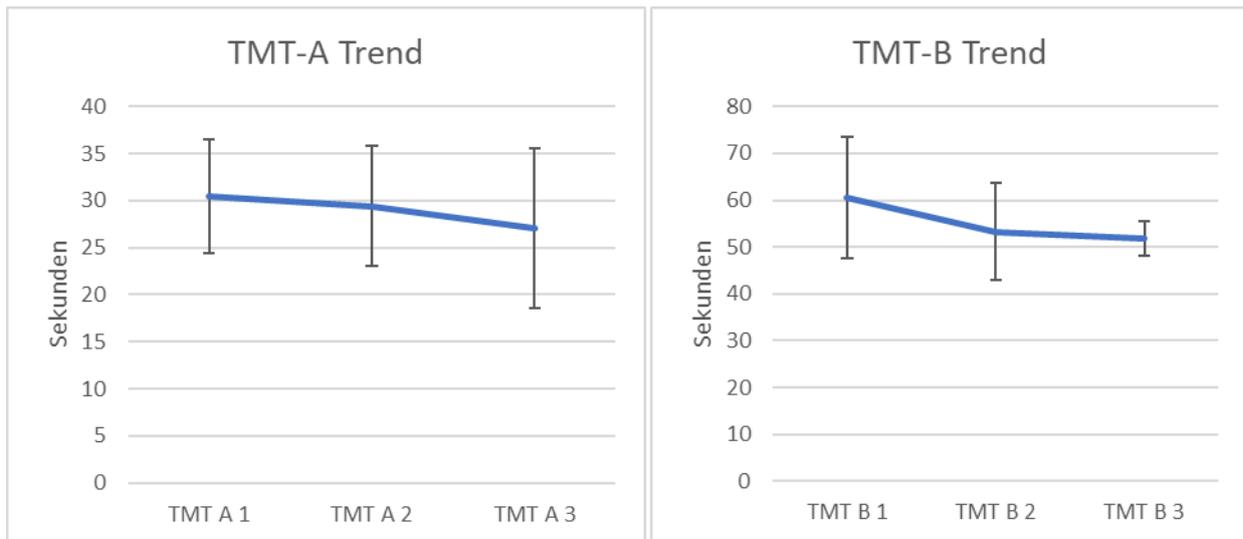


Abbildung 58: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, TMT, Stimulationsmodus 2x10 min

In Tabelle 14 ist die Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 7, 8 und 9 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B dargestellt.

Patient	Fehler zum Zeitpunkt		t0		t1		t2	
	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B
Patient 7	0	0	0	0	0	0	0	0
Patient 8	0	0	0	0	0	0	0	0
Patient 9	0	0	1	1				

Tabelle 14: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 7, 8 und 9 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 2x10 min

Als Anmerkung muss hier beachtet werden, dass durch den Studienabbruch von Patient 9 für den TMT zum Zeitpunkt t2 keine Messungen durchgeführt werden konnten.

#### 4.4.1.2.2. RWT

Im RWT zeigte sich eine Verbesserung im Sinne einer Erhöhung der produzierten Wörter von 40 auf zuletzt 60 Wörter. Dies entspricht einer Verbesserung der Wortproduktion von mehr als 40 % der getesteten Patientenleistung (siehe Abbildung 59). Von Patient 9 konnten hier nur 2 Messzeitpunkte mit einberechnet werden.

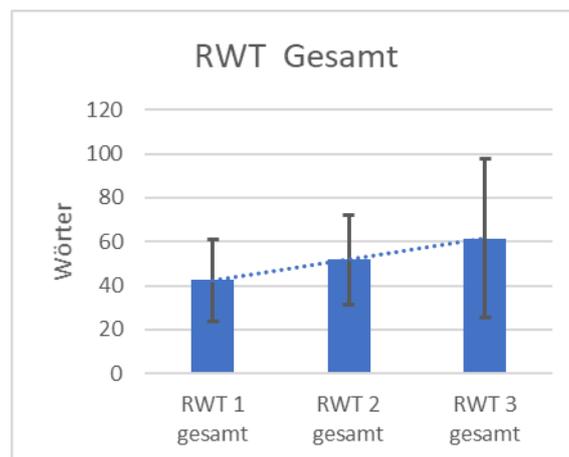


Abbildung 59: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, RWT, Stimulationsmodus 2x10 min

#### 4.4.1.2.3. n-back (virtuell)

Da Patient 9 die Behandlung vorzeitig abgebrochen hat, ist hier (trotz der großen Streuung der Messwerte) eine Einzeldarstellung der Messwerte des n-back-Tests, wie in Abbildung 60, sinnvoll. Eine Trenddarstellung über die ermittelten Mittelwerte (nur Patienten 7 und 8) wurde hier außerdem in Abbildung 61 zur Übersichtlichkeit dargestellt.

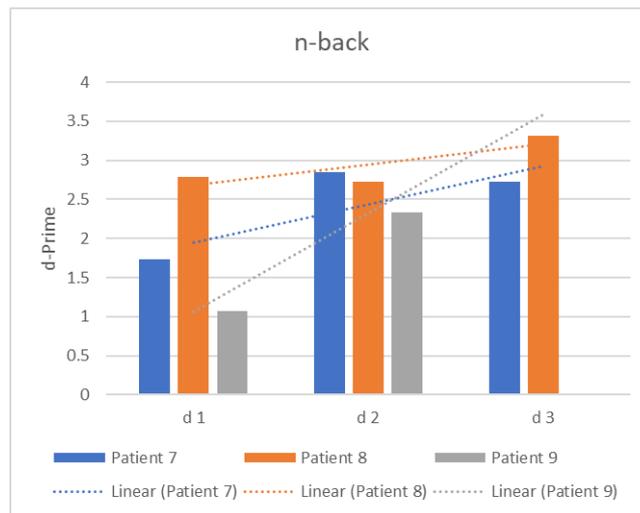


Abbildung 60: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 2x10 min (1)

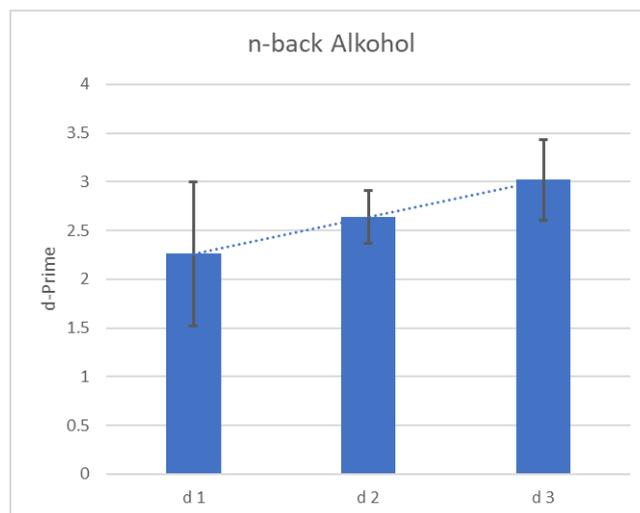


Abbildung 61: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 2x10 min (2)

Im Folgenden und auch in der Tabelle 5 in Kapitel 4.5.1 werden aufgrund der großen Streuung der Werte nur die beiden Patienten 7 und 8 in der Auswertung und Statistik berücksichtigt. Gleichwohl ist auch bei Patient 9 eine Verbesserung der individuellen Patientenleistung bereits nach 2 Tests (graue Balken in Abbildung 60) zu erkennen.

Bei der weiteren Auswertung des n-back-Tests erkennt man eine Erhöhung der d-Prime von etwa 30 %. Dies entspricht einer Verbesserung der individuellen von diesem Test analysierten Patientenleistung.

#### 4.4.2. Stimulationsmodus 20 min

##### 4.4.2.1. Fragebögen während der Testphase

##### 4.4.2.1.1. ACQ-SF-R

Der ACQ-SF-R, welcher den subjektiven Suchtdruck bei Alkoholabhängigkeit beschreibt, sank in dieser Gruppe im Mittelwert von 2,9 auf 2 Punkte. Dies entspricht einer Verringerung der Symptomatik um ca. 30 % (siehe Abbildung 62). Die Trendlinie weist in Richtung einer Verbesserung der Symptome.

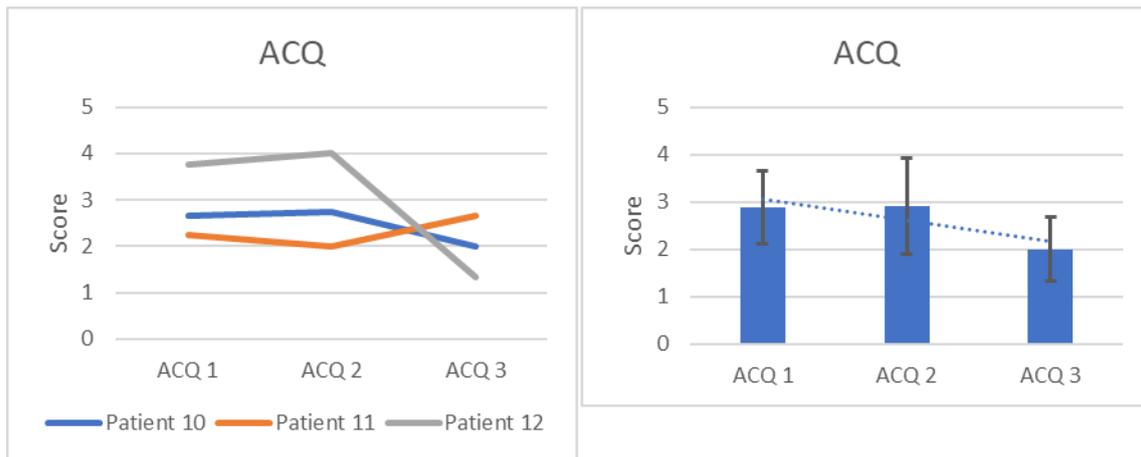


Abbildung 62: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, ACQ, Stimulationsmodus 20 min

##### 4.4.2.1.2. VAS Craving

Der subjektive Suchtdruck anhand einer VAS-Skala ist in Abbildung 63 dargestellt. Dieser fiel schon nach der 4. Behandlung von einem Wert von 3 auf einen Wert von 2 und blieb dann über die restliche Behandlungsdauer nahezu konstant. Der gemessene Suchtdruck erreichte jedoch nie den Wert 0.

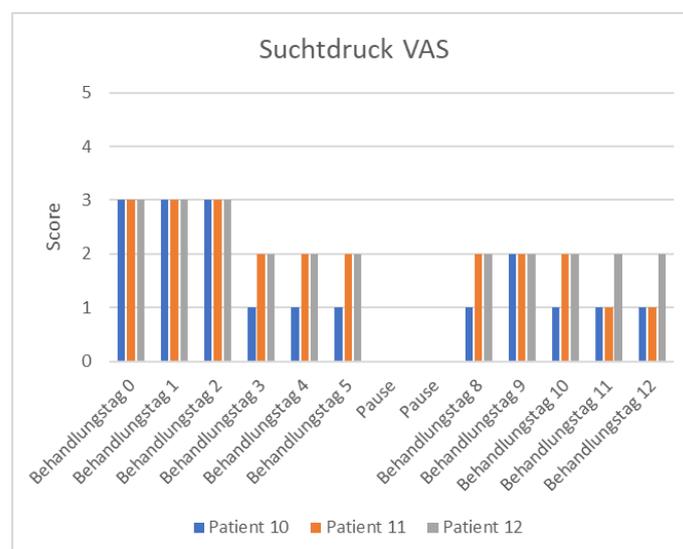


Abbildung 63: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, VAS Craving, Stimulationsmodus 20 min

## 4.4.2.1.3. CGI

Der CGI und damit die Bewertung des Krankheitsgrades fiel in dieser Patientengruppe von 4,3 (moderately ill) auf 2,3 Punkte (borderline ill). Dies entspricht einer Verbesserung des bewerteten Krankheitsgrades von ca.45 % (siehe Abbildung 64).

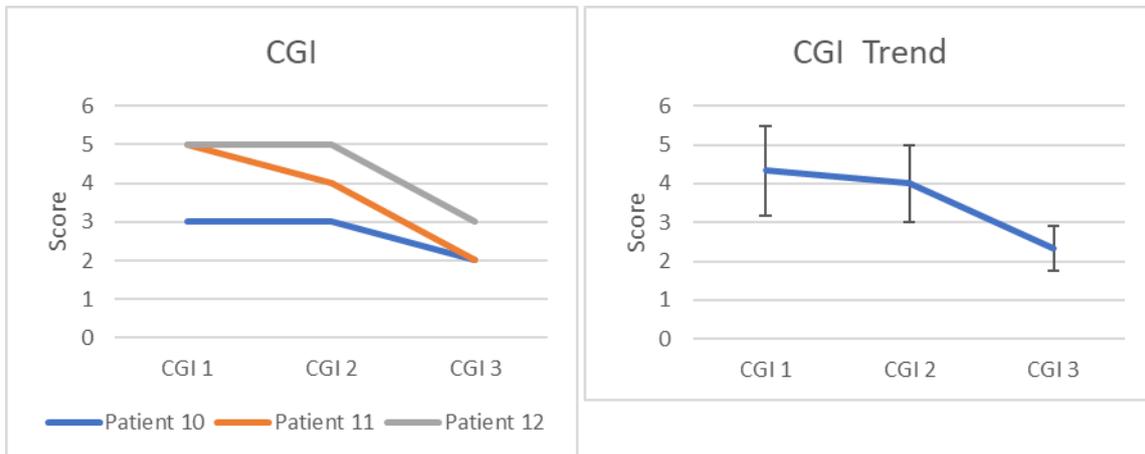


Abbildung 64: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, CGI, Stimulationsmodus 20 min

## 4.4.2.1.4. PANAS pos.

Beim PANAS pos. zeichnete sich hier eine Verbesserung ab. Die Punktzahl stieg, wie in Abbildung 65 zu sehen ist, von anfangs 2,8 auf letztlich 4 Punkte an. Eine Verbesserung der patientenspezifischen Krankheitssymptome um ca. 40 % kann so errechnet werden.

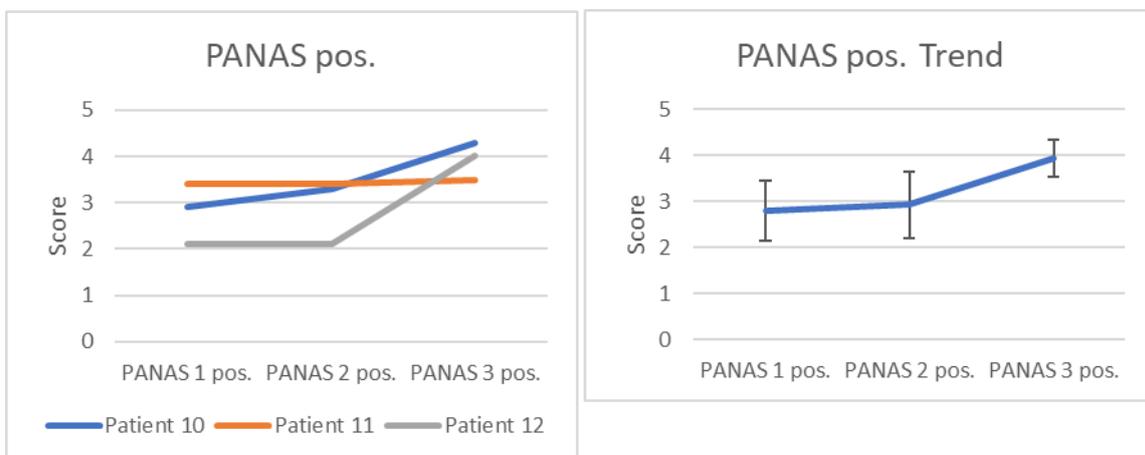


Abbildung 65: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, PANAS pos., Stimulationsmodus 20 min

## 4.4.2.1.5. PANAS neg.

Abbildung 66 zeigt ein Fallen der PANAS neg. Werte von 2,5 auf 1,2. Dies entspricht einer Symptomverbesserung von ca. 50 %. Auffallend ist hier, dass alle 3 Patienten dieser Gruppe auf ähnliche Endwerte des negativen PANAS nach der 2. Behandlungswoche fallen, bei zuvor unterschiedlich hohen Ausgangswerten.

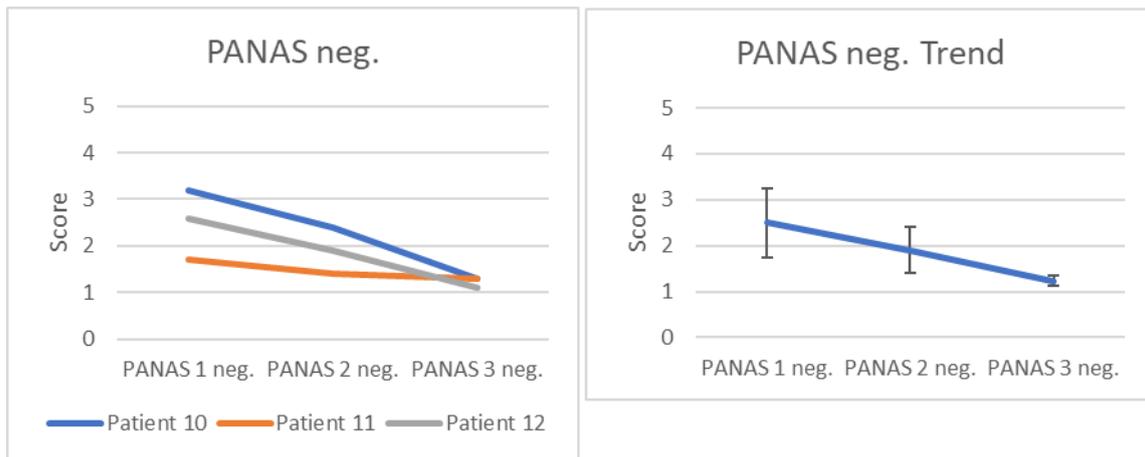


Abbildung 66: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, PANAS neg., Stimulationsmodus 20 min

## 4.4.2.1.6. CRQ

In Abbildung 67 zeigt sich, dass die untersuchte Behandlungsmethode durch die geringen gemessenen Mittelwerte, welche maximal zwischen 23 bzw. 31 Punkten liegen (bei einer maximalen Punktzahl von 160), als gut verträglich einzustufen ist. Dies entspricht zwischen 14 % und 19 % der Maximalpunktzahl.

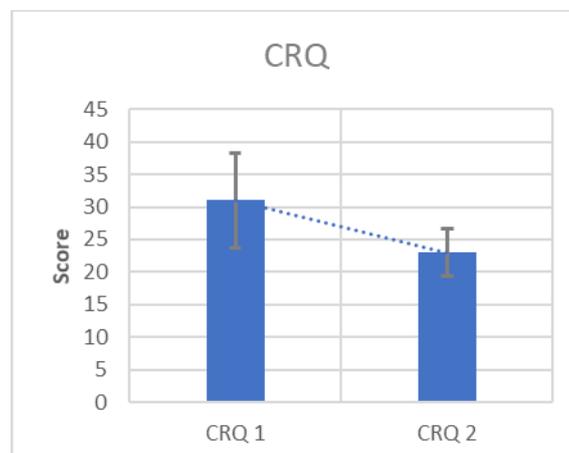


Abbildung 67: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, CRQ, Stimulationsmodus 20 min

In Tabelle 15 sind die Punktzahlen des Themenblocks 3 des Patientenkollektivs Alkoholabhängigkeit mit dem Stimulationsmodus 20 min dargestellt. Die angegebenen Punktzahlen bewegen sich hier wiederum im niedrigen Punktzahlenbereich, was zeigt, dass die Patienten die Stimulationsmethode als nicht unangenehm empfanden. Es ist außerdem zu erkennen, dass der Trend innerhalb dieser Tabelle in Richtung niedriger Werte um 1 geht. Diese niedrigen Werten weisen auf eine gute Verträglichkeit hin.

	<b>Discomfort 1</b>	<b>Discomfort 2</b>
Patient 10	1	1
Patient 11	2	1
Patient 12	3	2

Tabelle 15: CRQ-Discomfort, Patienten mit Alkoholabhängigkeit, Stimulationsmodus 20 min

Mit einer Ausnahme (Patient 10) bei der 2. Stimulation (zum Zeitpunkt t2), sahen alle Patienten Lichtblitze. Schlafstörungen gab in diesem Kollektiv kein Patient an.

#### 4.4.2.2. Quantitative Tests während der Testphase

##### 4.4.2.2.1. TMT

Beim TMT zeichnete sich eine Verbesserung ab, welche sich in der Verringerung der aufgewendeten Zeit in Sekunden für das Lösen der gestellten Aufgabe zeigte. So benötigten die Patienten, wie in Abbildung 68 zu sehen ist, in der initialen Messung t0 des TMT-A im Mittel ca. 32 Sekunden und bei der letzten Messung zum Zeitpunkt t2 im Mittel ca. 27 Sekunden. Die Zeiten für den TMT-B verringerten sich von anfangs im Mittel ca. 80 Sekunden auf im Mittel ca. 54 Sekunden zum Zeitpunkt t2. Die gestellte Aufgabe konnte also von den Patienten sowohl beim TMT-A, als auch beim TMT-B schneller (geringere benötigte Zeit) gelöst werden.

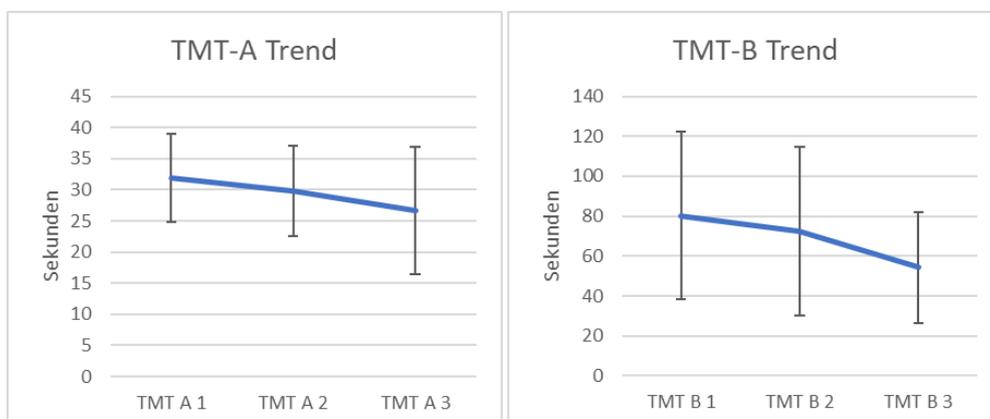


Abbildung 68: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, TMT, Stimulationsmodus 20 min

In Tabelle 16 ist die Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 10, 11 und 12 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B dargestellt.

Patient	Fehler zum Zeitpunkt		t0		t1		t2	
	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B	TMT-A	TMT-B
Patient 10	0	2	0	1	0	0	0	0
Patient 11	0	0	0	0	0	0	0	0
Patient 12	0	1	1	0	0	0	0	0

Tabelle 16: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 10, 11 und 12 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 20 min

Auffallend ist, dass sich die Fehleranzahl vom Zeitpunkt t0 bis zum Zeitpunkt t2 bis auf einen Wert von 0 Fehlern bei den getesteten Patienten verringert.

#### 4.4.2.2.2. RWT

Die Wortproduktion beim RWT erhöhte sich auch in dieser Studiengruppe, welche 20 min lang stimuliert wurde. So konnten anfangs 39 Wörter produziert und nach der zweiten Behandlungswoche ca. 60 Wörter von den getesteten Patienten aufgeschrieben werden. Dies entspricht einer Verbesserung der Patientenleistung von ca. 50 % (siehe Abbildung 69).

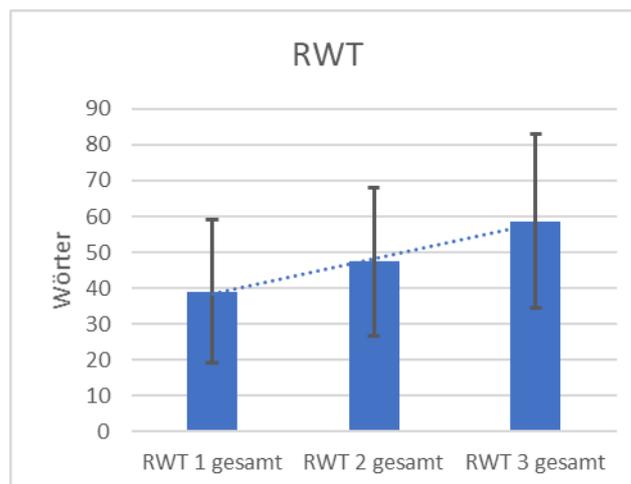


Abbildung 69: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, RWT, Stimulationsmodus 20 min

4.4.2.2.3. *n-back (virtuell)*

In dieser Gruppe zeigte sich kein klarer Trend bei der Veränderung der d-Prime. Wie in Abbildung 70 zu sehen ist, unterliegt die Veränderung der d-Prime starker Streuung. Auffallend ist außerdem der Verlauf der Werte von Patient 10, der nach der ersten Behandlungswoche eine stark verringerte d-Prime aufweist, welche dann jedoch nach Beendigung der 2. Behandlungswoche ansteigt, auch gegenüber dem Anfangswert.

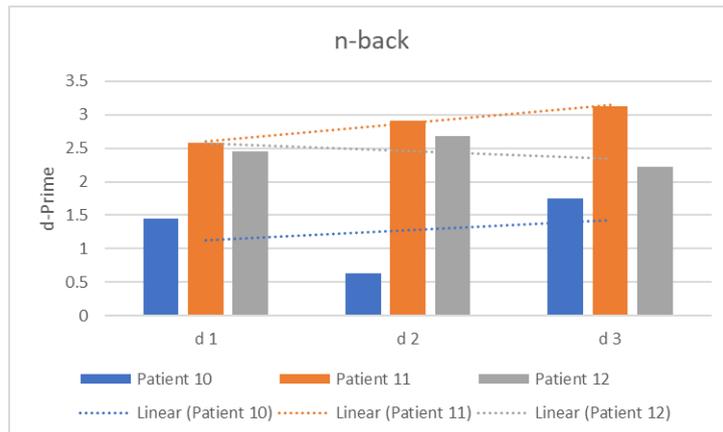


Abbildung 70: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, *n-back* (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (1)

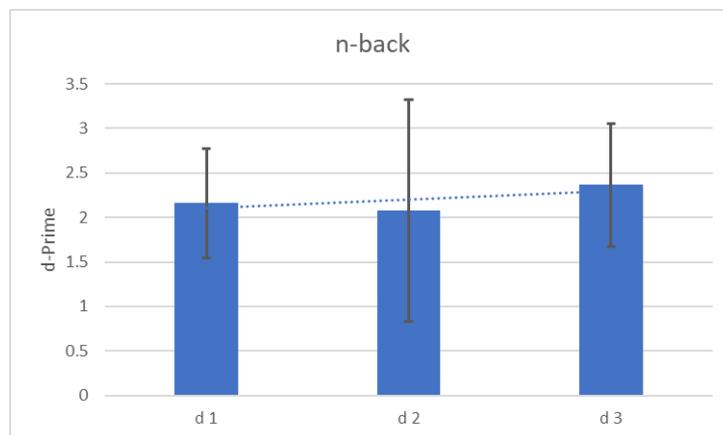


Abbildung 71: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, *n-back* (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (2)

Bei der Betrachtung der Werte der 3 getesteten Patienten wird dennoch eine Erhöhung des Mittelwertes der d-Prime von 2,2 auf 2,4 deutlich, wie in Abbildung 71 zu erkennen ist. Dies entspricht einer individuellen Verbesserung der jeweiligen Patienten.

## 4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

## 4.5.1. Stimulationsmodus 2x10 min

In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der Testungen geordnet nach Patientengruppen beim Stimulationsmodus 2x10 min, differenziert nach den jeweiligen Ratingverfahren, zusammengefasst.

Stimulationsmodus 2x10 Minuten														
			n		NormV	t0		t2		t-Test	d	ANOVA		
			t0	t2		MW	$\sigma$	MW	$\sigma$			P-Wert	$\eta^2$	
Depression	Fragebögen während der Testphase	HRSD	3	3	1.941	25.00	3.61	3.67	1.15	0.0003	7.97	0.001	0.960	
		BDI	3	3	1.987	20.33	5.03	4.33	4.16	0.007	3.46	0.013	0.818	
		CGI	3	3	1.732	4.67	0.58	2.00	1.00	0.008	3.27	0.016	0.800	
		PANAS pos.	3	3	1.922	2.17	0.21	3.57	1.53	0.096	1.28	0.192	0.381	
		PANAS neg.	3	3	1.732	3.10	0.52	1.40	0.52	0.008	3.27	0.016	0.801	
		CRQ	3	3	1.910	23.33	6.807	17.67	0.577	0.112	1.17	0.224	0.340	
		CRQ-Discomfort	3	3	n.n.	1.00	0.00	3.0	3.464	0.187	-0.82	0.374	0.200	
	quantitative Tests	TMT-A	3	2	1.895	24.09	4.72	15.01	1.94	0.045	1.90	0.089	0.672	
		TMT-B	3	2	1.809	50.19	20.69	31.52	11.15	0.170	1.03	0.340	0.299	
		RWT	3	2	1.978	60.33	13.65	78.5	16.26	0.133	1.25	0.265	0.383	
		n-back (virtuell)	3	2	1.934	1.71	0.463	2.305	0.503	0.172	1.25	0.344	0.430	
	Negativsyndrom	Fragebögen während der Testphase	PANNS	3	3	1.732	54.00	19.05	43.67	15.04	0.251	0.60	0.502	0.120
			SANS	3	3	1.938	50.67	25.79	39.67	25.54	0.314	0.43	0.627	0.064
CDSS			3	3	1.732	10.67	9.24	6.33	8.50	0.291	0.49	0.582	0.082	
CGI			3	3	2.000	4.00	1.00	3.00	1.00	0.144	1.00	0.288	0.273	
PANAS pos.			3	3	1.990	2.00	0.85	2.53	0.81	0.239	0.64	0.478	0.133	
PANAS neg.			3	3	1.857	1.60	0.70	1.03	0.06	0.117	1.14	0.235	0.328	
CRQ			3	3	1.931	37.33	7.77	23.00	6.08	0.033	2.05	0.066	0.613	
CRQ-Discomfort		3	3	1.732	2.33	2.31	1.00	0.00	0.187	0.82	0.374	0.200		
quantitative Tests		TMT-A	3	3	1.980	29.59	3.08	20.85	2.22	0.008	3.26	0.016	0.799	
		TMT-B	3	3	1.877	79.67	11.72	54.99	4.80	0.014	2.75	0.028	0.740	
		RWT	3	3	1.955	43.00	8.19	51.00	6.24	0.125	1.10	0.250	0.312	
		n-back (virtuell)	3	3	1.991	2.04	0.27	2.71	0.73	0.107	1.21	0.213	0.354	
Alkoholabhängigkeit		Fragebögen während der Testphase	ACQ-SF-R	3	2	1.997	4.36	0.84	2.54	0.65	0.042	2.34	0.083	0.686
	CGI		3	2	1.732	4.33	0.58	2.50	0.71	0.024	2.94	0.049	0.776	
	PANAS pos.		3	2	1.993	2.77	0.35	2.95	1.34	0.412	0.22	0.824	0.019	
	PANAS neg.		3	2	1.883	2.57	1.12	2.10	0.71	0.322	0.47	0.644	0.080	
	CRQ		3	2	1.922	30.00	12.49	19.00	2.83	0.164	1.07	0.328	0.312	
	CRQ-Discomfort		3	2	2.000	2.00	1.00	1.50	0.71	0.295	0.55	0.591	0.107	
	quantitative Tests	TMT-A	3	2	1.910	30.49	6.04	27.08	8.45	0.314	0.49	0.627	0.088	
		TMT-B	3	2	1.973	60.56	12.83	51.83	3.59	0.218	0.82	0.436	0.211	
		RWT	3	2	1.806	42.33	18.82	61.50	36.06	0.238	0.74	0.477	0.180	
		n-back (virtuell)	3	2	1.984	2.26	0.74	3.02	0.42	0.167	1.26	0.334	0.444	

Tabelle 17: Zusammenfassung der Ergebnisse beim Stimulationsmodus 2x10 min

Die Konstante  $n$  gibt die Anzahl der Patienten an, die zum Zeitpunkt  $t_0$  und  $t_2$  am jeweiligen Test teilgenommen haben. Grundsätzlich wurden jeweils 3 Patienten pro Untergruppe getestet. Da jedoch nicht alle Patienten bis zum Ende der Studie getestet werden konnten, ergaben sich bis zum Ende teilweise abweichende Gruppengrößen (graue Markierungen).

NormV gibt den errechneten Wert des Schnelltests nach David wieder, welcher zu Beginn der Behandlung bzw. Testung bestimmt wurde. Diejenigen, die außerhalb der Grenzen von 95 % Sicherheit (1,758-1,999) liegen, wurden ebenfalls grau markiert. In diesen Fällen ist das Patientenkollektiv sehr heterogen und könnte dementsprechend nicht einer angenommenen Normalverteilung entsprechen. Dennoch wurden diese Patienten so behandelt, als läge eine Normalverteilung vor. Als n.n. wurden nicht berechenbare NormV Werte eingetragen (ebenfalls graue Markierung).

MW (Mittelwert) und  $s$  (Standardabweichung der Stichprobe) werden jeweils zu  $t_0$  und  $t_2$  dargestellt.

Unter t-Test finden sich die Ergebnisse der Signifikanz  $p$  aus dem t-Test, unter  $d$  sind die Werte der Effektstärke nach Cohen's  $d$  und unter ANOVA sind die Werte aus der einfaktoriellen Varianzanalyse dargestellt, wobei  $p$  das Signifikanzniveau für die  $\alpha$ -Irrtumswahrscheinlichkeit darstellt und  $\eta^2$  die Effektstärke aus den Quadratsummen beschreibt. Die grauen Markierungen sind die Werte, bei denen die  $\alpha$ -Irrtumswahrscheinlichkeit geringer als 5 % ist, die hellgrauen Markierungen beschreiben die Werte, bei denen eine statistische Tendenz angenommen werden kann.

Der rötlich markierte Cohen's  $d$ -Wert stellt einen Ausreißer unter den entsprechenden Patientenkollektiven dar. Dieser Ausreißer wurde anhand der Boxplot-Methode identifiziert [110]. Zudem wurde der Cohen's  $d$ -Wert des CRQ-Discomfort beim Patientenkollektiv Depression blau markiert, da dieser eine Veränderung zum Negativen zeigt.

## 4.5.2. Stimmulationsmodus 20 min

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse der Testungen geordnet nach Patientengruppen beim Stimmulationsmodus 20 min, differenziert nach den jeweiligen Ratingverfahren, zusammengefasst.

Stimmulationsmodus 20 Minuten															
			n		NormV	t0		t2		t-Test	d	ANOVA			
			t0	t2		MW	$\sigma$	MW	$\sigma$			P-Wert	$\eta^2$		
Depression	Fragebögen während der Testphase	HRSD	3	3	1.949	24.67	10.26	9.33	5.51	0.042	1.86	0.085	0.565		
		BDI	3	3	1.945	20.33	12.34	15.33	17.24	0.352	0.33	0.704	0.040		
		CGI	3	3	1.732	4.33	1.15	3.00	1.00	0.103	1.23	0.205	0.364		
		PANAS pos.	3	3	1.941	1.90	0.36	2.40	1.48	0.300	0.46	0.600	0.075		
		PANAS neg.	3	3	1.797	2.53	0.72	1.33	0.58	0.044	1.83	0.088	0.558		
		CRQ	3	3	1.979	22.67	4.04	21.00	4.36	0.326	0.40	0.653	0.056		
		CRQ-Discomfort	3	3	1.732	1.33	0.58	1.00	0.00	0.187	0.82	0.374	0.200		
	quantitative Tests	TMT-A	3	3	1.927	33.12	9.65	27.13	7.24	0.219	0.70	0.438	0.156		
		TMT-B	3	3	1.945	56.82	4.99	50.52	14.20	0.254	0.59	0.508	0.116		
		RWT	3	3	1.812	47.33	11.59	66.00	13.00	0.068	1.52	0.137	0.463		
n-back (virtuell)		3	3	1.848	2.17	0.55	3.08	0.71	0.077	1.44	0.153	0.436			
Negativsyndrom	Fragebögen während der Testphase	PANNS	2	2		119.00	4.24	97.00	4.24	0.018	5.19	0.001	0.953		
		SANS	2	2		87.00	2.83	58.50	0.71	0.003	13.82	0.005	0.990		
		CDSS	2	2		13.00	9.90	7.00	7.07	0.279	0.70	0.558	0.196		
		CGI	2	2		5.50	0.71	3.00	0.00	0.019	5.00	0.038	0.926		
		PANAS pos.	2	2		3.20	0.42	2.85	0.49	0.263	-0.76	0.527	0.224		
		PANAS neg.	2	2		2.40	1.56	2.40	0.99	0.500	0.00	1.000	0.000		
		CRQ	2	2		32.00	2.83	21.00	4.24	0.046	3.05	0.093	0.823		
		CRQ-Discomfort	2	2		2.50	2.12	1.00	0.00	0.211	1.00	0.423	0.333		
	quantitative Tests	TMT-A	2	2		27.38	3.40	23.36	1.48	0.132	1.53	0.265	0.540		
		TMT-B	2	2		112.32	95.72	47.55	13.65	0.222	0.95	0.443	0.310		
		RWT	2	2		32.00	14.14	39.00	21.21	0.368	0.39	0.735	0.070		
		n-back (virtuell)	2	2		1.81	0.57	1.57	0.83	0.381	-0.35	0.762	0.057		
		Alkoholabhängigkeit	Fragebögen während der Testphase	ACQ-SF-R	3	3	1.938	2.89	0.77	2.00	0.67	0.103	1.23	0.207	0.362
				CGI	3	3	1.732	4.33	1.15	2.33	0.58	0.028	2.19	0.055	0.643
PANAS pos.	3			3	1.982	2.80	0.66	3.93	0.40	0.032	2.08	0.063	0.619		
PANAS neg.	3			3	1.987	2.50	0.75	1.23	0.12	0.023	2.35	0.045	0.674		
CRQ	3			3	1.941	31.00	7.21	23.00	3.61	0.080	1.40	0.161	0.425		
CRQ-Discomfort	3			3	2.000	2.00	1.00	1.33	0.58	0.187	0.82	0.374	0.200		
quantitative Tests	TMT-A	3	3	1.984	31.91	7.07	26.66	10.16	0.252	0.60	0.504	0.119			
	TMT-B	3	3	1.993	80.15	41.93	54.25	27.94	0.212	0.73	0.424	0.165			
	RWT	3	3	1.757	39.00	19.92	58.67	24.19	0.169	0.89	0.338	0.228			
	n-back (virtuell)	3	3	1.823	2.16	0.61	2.37	0.69	0.361	0.31	0.722	0.035			

Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse beim Stimmulationsmodus 20 min

Prinzipiell gilt für Tabelle 18 das Gleiche, wie schon für Tabelle 17 in Kapitel 4.5.1 beschrieben wurde, mit folgenden Ausnahmen:

Beim Patientenkollektiv Negativsyndrom konnten nur die Daten von 2 Patienten ausgewertet werden. Durch diesen Sachverhalt lässt sich unter NormV kein sinnvoller Wert für das Maß zum Test auf eine Normalverteilung berechnen. Die entsprechend dafür vorgesehenen Felder sind somit leer.

Zudem wurden die Cohen's d-Werte der beiden Tests PANAS pos. und n-back (virtuell) beim Patientenkollektiv Negativsyndrom blau markiert, die eine Veränderung der Patientensymptome zum Negativen zeigen.

### 4.5.3. Gesamtdarstellung der Ergebnisse und Vergleich

#### 4.5.3.1. Auswertung der Effektstärke nach Cohen's d

In Abbildung 72 sieht man eine Zusammenfassung der Cohen's d-Werte, unterteilt nach den Patientengruppen und den Stimulationsmodi.

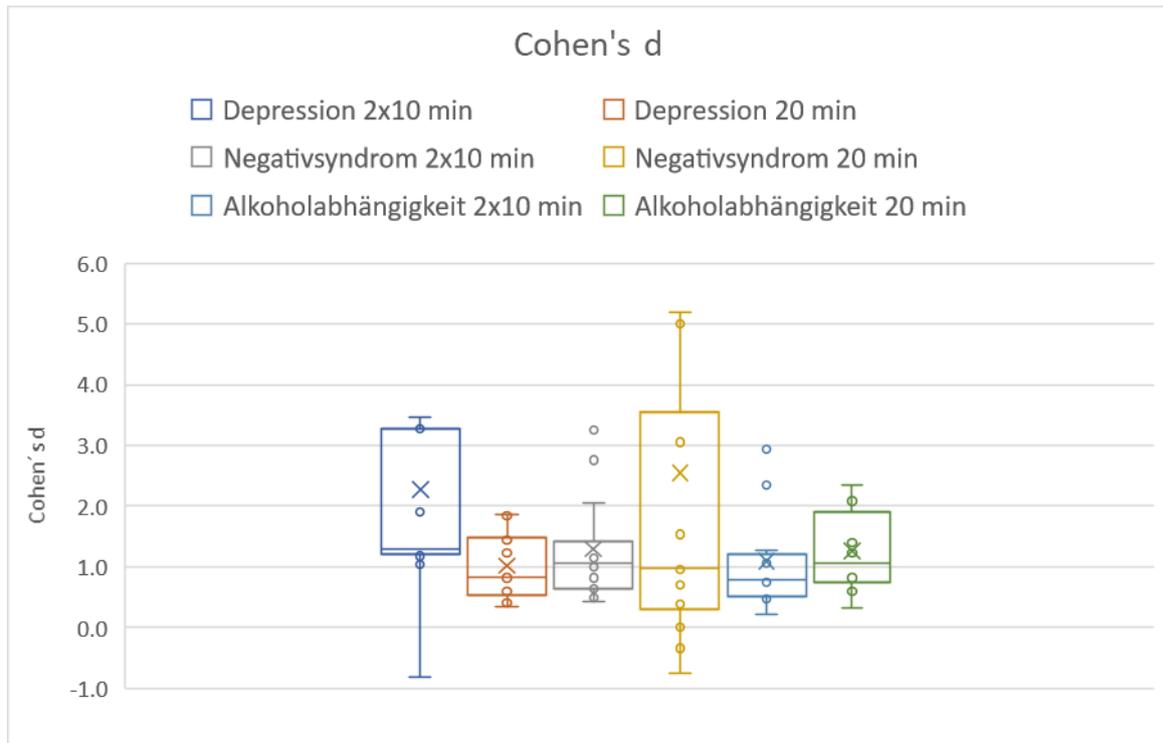


Abbildung 72: Zusammenfassung aller Cohen's d Werte unterteilt nach den Patientengruppen und Stimulationsmodi

Die beiden linken Boxplots in Abbildung 72 vergleichen die Cohen's d-Werte der Gruppe der Patienten mit Depression, die mittleren beiden Boxplots vergleichen die Cohen's d-Werte der Gruppe der Patienten mit Negativsyndrom und die beiden rechten Boxplots vergleichen die Cohen's d-Werte der Gruppe der Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Die jeweils linken Boxplots in den entsprechenden oben definierten Gruppen beschreiben den Stimulationsmodus mit 2x10 min bzw. die rechten den Stimulationsmodus mit 20 min.

Die einzelnen Kreise stehen für Ausreißer, wobei die Skala der Cohen's d-Werte auf den Wert von 6,0 begrenzt ist. Die Kreuze zeigen den jeweiligen Mittelwert an, die horizontalen Balken jeweils den Median.

Ein separater Vergleich der t-Test-Werte und  $\eta^2$ -Werte findet hier nicht statt, da diese mit den Cohen's d Werten korrelieren und somit prinzipiell die gleichen Aussagen liefern.

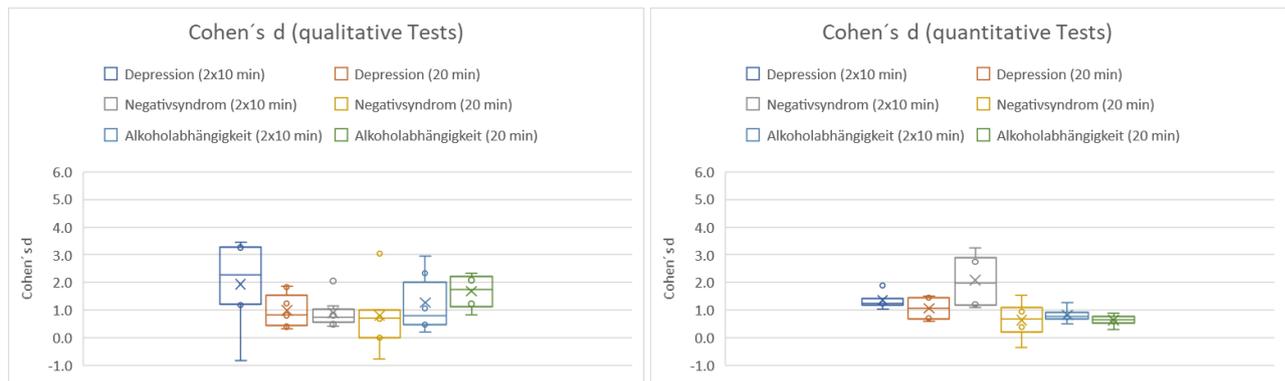


Abbildung 73: Zusammenfassung der Ausreißer-bereinigten Cohen's d Werte für jeweils qualitative und quantitative Tests unterteilt nach den Patientengruppen und Stimulationsmodi

In Abbildung 73 sieht man eine Zusammenfassung der Ausreißer-bereinigten Cohen's d-Werte für jeweils qualitative und quantitative Tests, unterteilt nach den Patientengruppen und Stimulationsmodi. Auffallend ist die größere Streuung der Cohen's d-Werte bei qualitativen Tests im Vergleich zu den quantitativen Tests.

#### 4.5.3.2. Veränderungen im Vergleich in Prozent

In Abbildung 74 sieht man die prozentualen Veränderungen der Messwerte, unterteilt nach den Patientengruppen und den Stimulationsmodi.

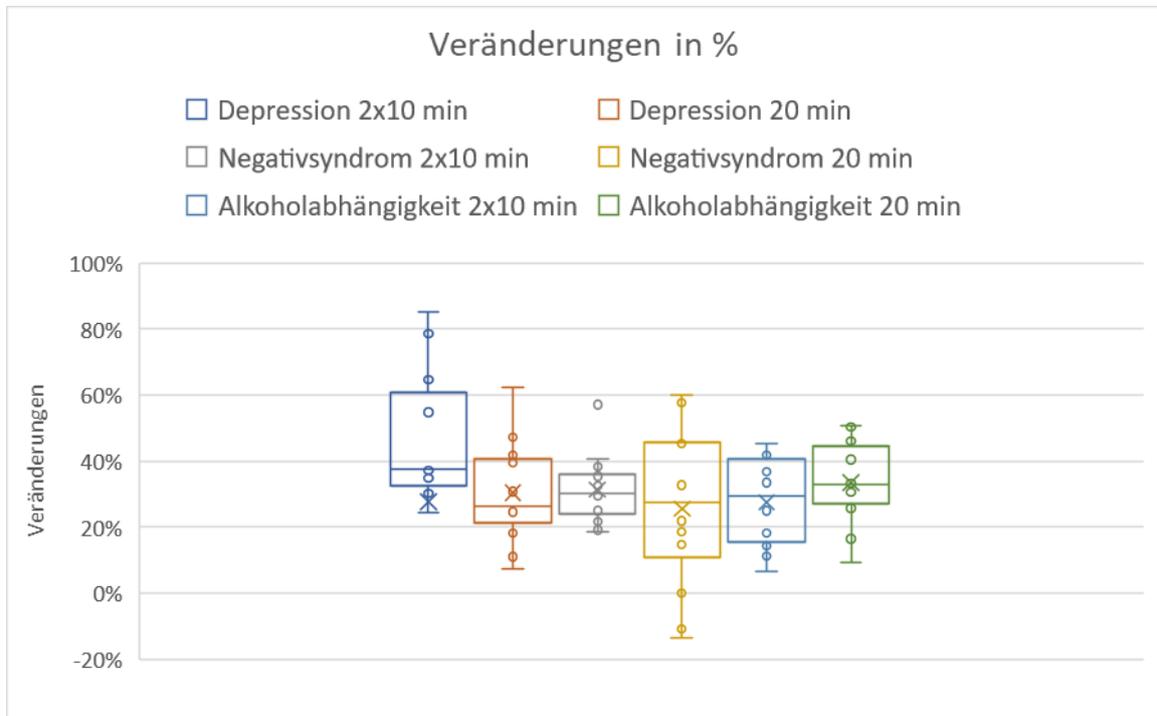


Abbildung 74: Prozentuale Veränderungen der Messwerte unterteilt nach den Patientengruppen und Stimulationsmodi

Die Aufteilung der Werte entspricht der Aufteilung von Abbildung 72 im vorherigen Kapitel 4.5.3.1.

## 5. Diskussion der Ergebnisse

### 5.1. Symptom- und Kognitionsverbesserung

Ausgehend von den zuvor formulierten Zielhypothesen in Kapitel 3.1, wie die Verbesserung der Symptome und Kognition der in die Studie aufgenommenen Patienten, sowie einem Vergleich der Stimulationsmodi 2x10 min und 20 min, sollen in diesem Kapitel die folgenden Ergebnisse zusammenfassend diskutiert werden.

Es wird angenommen, dass die  $\gamma$ tACS von allen Patienten gut vertragen wurde und nahezu keine negativen Veränderungen im Sinne einer Verschlechterung des Zustandes der Patienten auftraten. Ganz im Gegenteil zeigte die Stimulation, wie in Kapitel 4 beschrieben, in allen 3 genannten Studiengruppen erste Hinweise auf eine klinische Symptomverbesserung. Damit sind sowohl direkt kognitive Veränderungen (siehe Ergebnisse der quantitativen Tests), als auch eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome (siehe Ergebnisse der qualitativen Tests) eingeschlossen. Limitationen dieser Effekte wie eine fehlende Kontrollgruppe sowie die geringe Anzahl an getesteten Patienten pro Untergruppe sind hierbei klar zu nennen und zu diskutieren.

Zu erwähnen ist außerdem, dass die Behandlung selbst leicht anzuwenden ist und sowohl stationär als auch ambulant bei vergleichsweise günstigen Anschaffungs- und Betriebskosten durchgeführt werden kann. Die Bedienung des  $\gamma$ tAC-Stimulators ist benutzerfreundlich und kann ohne größere bzw. gravierende Fehlerquellen ähnlich dem Poka Yoke Prinzip<sup>18</sup> angewendet werden.

Zudem wurde die eigentliche Anwendung der Stimulation wohl in keinem Fall als unangenehm oder direkt schmerzhaft empfunden. Dies sieht man neben den qualitativen und quantitativen Ergebnissen auch am Durchhaltevermögen im jeweiligen Patientenkollektiv. Diese für die Therapie- und Patientenfreundlichkeit sprechenden Effekte der Stimulation konnten wiederum sowohl objektiv als auch subjektiv und durch Wahrnehmungen Dritter, z.B. durch Pflegepersonal oder der Angehörigen, beobachtet werden.

Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass im Verlauf der Behandlung bzw. Anwendung der Methode, welche über einen Zeitraum von 2 Wochen durchgeführt wurde, keiner der rekrutierten Patienten eine vollständige Heilung im Sinne einer Symptommfreiheit erlangte. Dies kann anhand der zuvor im jeweiligen Kapitel dargestellten Trendkurven der krankheitsspezifischen Tests abgelesen werden. Unter der Annahme eines exponentiellen Heilungsverlaufs sieht man bei den entsprechenden Kurven noch keine Stagnation im Bereich des Behandlungserfolgs, den man im Sättigungsbereich der Exponentialkurve erwarten würde. Insofern scheint die Behandlungsdauer von 2 Wochen als zu kurz gewählt. So sollte bei hierauf folgenden Studien die Behandlungsdauer noch um eine weitere Woche verlängert bzw. verdoppelt werden.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse sollte unbedingt beachtet werden, dass diese nur einen Hinweis auf einen signifikanten Effekt darstellen. Dies liegt daran, dass die Studienbedingungen dieser explorativen Fallserie mit maximal 3 Patienten pro Untergruppe so gewählt wurden, dass ausschließlich erste Ergebnisse auf dem Gebiet der  $\gamma$ tAC-Stimulation gewonnen werden konnten. Um statistisch signifikante Daten zu erhalten, müssten größere Patientenkollektive mit spezifischeren Diagnosen (d. h. nur Depression bzw. nur Negativsyndrom) rekrutiert und getestet werden.

---

<sup>18</sup> Poka Yoke bezeichnet ein aus mehreren Elementen bestehendes Prinzip, welches technische Vorkehrungen bzw. Einrichtungen zur sofortigen Fehleraufdeckung und -verhinderung umfasst [128].

Als Empfehlung für die minimale Stichprobengröße des Patientenkollektivs können die jeweiligen erzielten Effektstärken in Tabelle 17 und Tabelle 18 bzw. Abbildung 72 betrachtet werden. Darin sind Mediane im Bereich von Cohen's d gleich 1 zu sehen. Dies beschreibt einen großen Effekt.

Anhand der folgenden Formel [111]

$$n_{opt} = \frac{(z_{(1-\alpha)} - z_{\beta})^2}{\text{Effektstärke}^2}$$

kann die optimale Stichprobengröße berechnet werden. Damit ergibt sich bei einer Effektstärke von 1 eine Stichprobengröße von mindestens 6 Personen<sup>19</sup>. Um jedoch auch mittlere Effektstärken (Cohen's d gleich 0,5) statistisch signifikant festzustellen, benötigt man mindestens 25 Patienten. So ist die Empfehlung für weitere Studien auf diesem Gebiet, hierfür mindestens 25 Patienten zu rekrutieren und zu testen<sup>20</sup>.

Darüber hinaus kann im Hinblick auf noch durchzuführende Studien mit größerem Patientenkollektiv auch diskutiert werden, welche und vor allem wie viele Ratingverfahren benutzt werden sollten, um geeignete Aussagen über krankheitsspezifische Veränderungen treffen zu können. Bezüglich der qualitativen Tests, die in der Regel nur wenige Fragen enthalten und somit relativ schnell durchzuführen sind, und den hier erzielten Ergebnissen, kann zumindest nach Anwendung in dieser vorliegenden Studie keine Präferenz für einen bestimmten Test gefunden werden. Verglichen mit den quantitativen Tests, bei welchen eine geringere Streuung der Cohen's d-Werte vorliegt, erscheint es bei der höheren Streuung der qualitativen Tests sinnvoll, sämtliche hier durchgeführten qualitativen Tests bei kommenden Studien ebenfalls durchzuführen.

Anhand der hier vorliegenden Ergebnisse kann vermutet werden, dass die Streuung bei den quantitativen Tests eher geringer ist als bei den qualitativen. Zu erkennen ist, dass sich sowohl beim TMT als auch beim RWT ein Trend hin zu einer Verbesserung der jeweiligen Patientenleistung zeigt. Beim n-back-Test zeichnet sich kein eigentlicher Trend ab. Insofern stellt sich die Frage, ob der n-back-Test beim hier rekrutierten Patientenkollektiv und den vorliegenden Schweregraden der jeweiligen Krankheitssymptome geeignet ist. Es scheint hier eine tagesformabhängige Schwankung zu geben, die für die Beurteilung der Wirkung der  $\gamma$ tACS kontraproduktiv ist. Auch aufgrund der Dauer des Tests von ca. 20 min und der zusätzlich steigenden Anforderung an die Konzentration des Patienten (Verlauf des Tests von 1- zu 2-back usw.) scheint dies nicht weiter verwunderlich.

Des Weiteren zu erwähnen ist, dass in dieser vorliegenden Studie aufgrund der geringen Anzahl an Rauchern ein Unterschied bezüglich der Wirkung der  $\gamma$ tACS zwischen Rauchern und Nichtrauchern nicht weiterverfolgt wurde. Trotzdem sollte aufgrund der Wirkung von Nikotin auf die Neuroplastizität und Exzitabilität [73, 74] bei größer angelegten Studien der Fagerström-Test, welcher die Nikotinabhängigkeit des Patienten testet, verwendet werden.

---

<sup>19</sup> Die Ablehnung von  $H_0$  wird mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von üblicherweise 5 % angenommen und das  $\beta$ -Fehler-Risiko entsprechend der normalen Vorgehensweise bei 20% festgelegt, welches einer Teststärke ( $1-\beta$ ) von 80 % entspricht.

Anmerkung: Die Effektgröße bei einer Stichprobengröße von 3 Personen errechnet sich zu 1,43.

<sup>20</sup> Hinweis: Sofern kleine Effekte (Cohen's d = 0.2) statistisch signifikant bestimmt werden sollen, werden mindestens 155 Patienten benötigt.

## 5.2. Unterschiede zwischen der 2x10 min- und 20 min-Stimulation

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Studie war es herauszufinden, ob es einen Unterschied zwischen einer einmaligen Stimulation mit 20 min Dauer und 2 Stimulationen mit jeweils 10 min Dauer gibt. Hierzu wurden die entsprechenden Effektstärken (Cohen's d Werte<sup>21</sup>) beider durchgeführten Stimulationsmodi verglichen (siehe Abbildung 75). Wichtig zu erwähnen hierbei ist, dass an dieser Stelle ein direkter, statistisch signifikanter Vergleich aufgrund der geringen Fallzahlen keine relevante Aussagekraft liefert und somit die Ergebnisse explorativ und deskriptiv mit Bezug auf diese Fallserie zu sehen sind.

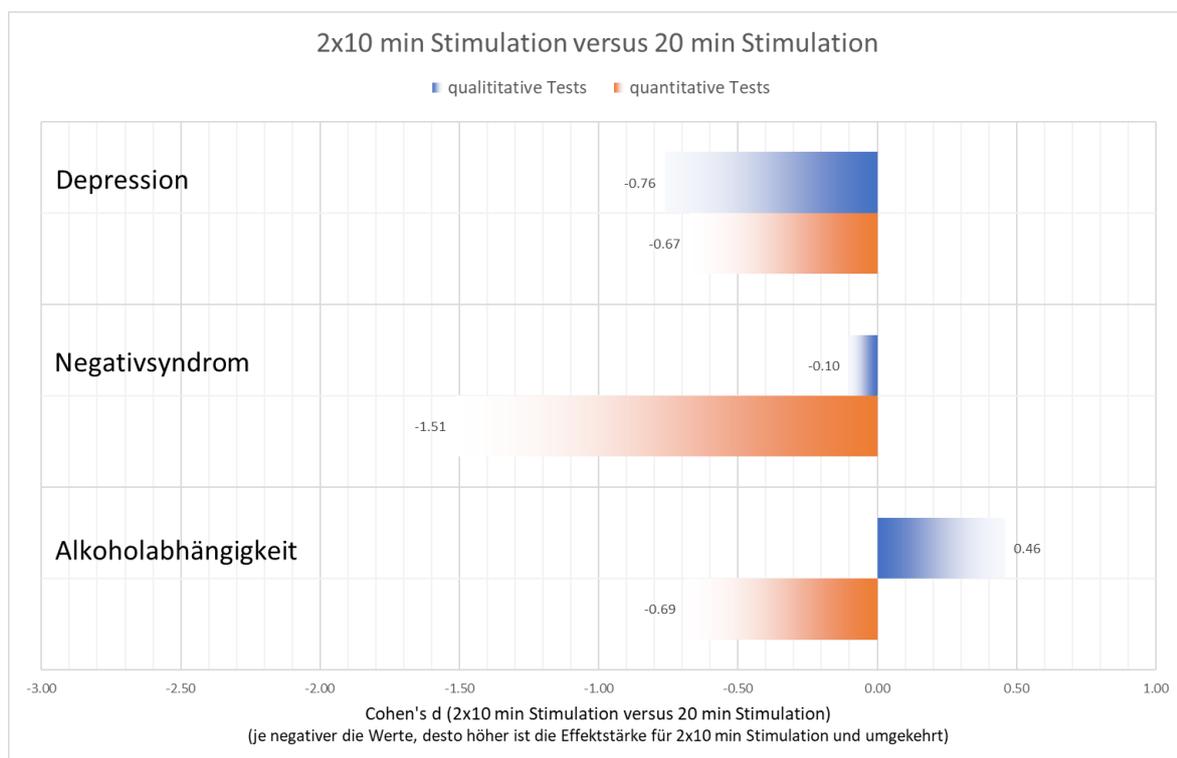


Abbildung 75: Vergleich der Stimulationsmodi anhand der Cohen's d Werte bei 2x10 min und 20 min auf Grundlage der qualitativen und quantitativen Tests

In Abbildung 75 sieht man einen Vergleich der Stimulationsmodi anhand der Cohen's d-Werte bei 2x10 min und 20 min auf Grundlage der qualitativen (blaue Balken in Abbildung 75) und quantitativen Tests (orange Balken in Abbildung 75). Je negativer die abgebildeten Werte, desto höher ist die Effektstärke für 2x10 min Stimulation und je positiver die Werte, desto höher ist die Effektstärke für 20 min Stimulation.

Speziell bei den qualitativen Tests (blaue Balken in Abbildung 75) ist kein einheitlicher Trend festzustellen. Bei Patienten mit Depression scheint der Effekt, basierend auf der subjektiven (qualitativen) Auswertung bei 2x10 min Stimulation, zu überwiegen. Bei Patienten mit Negativsyndrom weist der Trend auch in Richtung besserer Wirkung mit einer 2x10 min Stimulation hin, jedoch ist der Effekt nicht

<sup>21</sup> Prinzipiell können auch  $\eta^2$  bzw. anderweitig definierte Effektstärken für den Vergleich herangezogen werden. Aufgrund des Vergleichs ergibt sich aber hier kein Unterschied.

signifikant. Dagegen scheint der Effekt aufgrund der qualitativen Tests bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit bei 20-minütiger Stimulation zu überwiegen.

Konträr dazu scheint der quantitative Effekt (orange Balken in Abbildung 75) bei allen Patienten mit einem Stimulationsmodus von 2x10 min zu überwiegen.

Aufgrund der gemessenen Effektstärken könnten sich somit unterschiedliche Stimulationsmodi für die unterschiedlichen Diagnosen der rekrutierten Patienten ergeben.

Bei Patienten mit Depression scheint der Stimulationsmodus mit 2x10 min für eine Verbesserung der subjektiven Bewertung der Krankheitssymptome besser geeignet zu sein.

Bei Patienten mit Negativsyndrom scheint der Stimulationsmodus mit 2x10 min für eine Verbesserung der subjektiven Bewertung der Krankheitssymptome anhand der Einstufung der Effektstärke nur sehr gering besser geeignet zu sein, obwohl objektiv gesehen die Stimulation mit 2x10 min auf bessere Werte hinweist.

Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit scheint der Stimulationsmodus mit 2x10 min für eine Verbesserung der subjektiven Bewertung der Krankheitssymptome schlechter zu sein, obwohl objektiv gesehen die Stimulation mit 2x10 min auf bessere Werte hinweist. Das zeigt auch, dass es einen Unterschied zwischen subjektiver und objektiver Bewertung gibt, welcher berücksichtigt werden sollte.

Ganz allgemein betrachtet sollte immer eine Diskussion im Sinne einer Abwägung der Diagnose und des Stimulationsmodus mit dem gewünschten Outcome des Patienten stattfinden, um einen gewünschten Effekt der  $\gamma$ tAC-Stimulation zu erreichen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse aus dieser Fallserie scheint der Stimulationsmodus mit 2x10 min bei Beurteilung der quantitativen Tests für einen schnelleren Behandlungserfolg besser geeignet zu sein. Da es sich um insgesamt doppelt so viele Stimulationszeitpunkte wie bei der einmaligen 20-minütigen Stimulation handelt, kann hier prinzipiell ein „Memory Effekt“ [112] im Sinne einer häufigeren Stimulationsdarbietung (Potenzierung) an die erkrankten Gehirnstrukturen diskutiert werden. Aufgrund der geringen Patientenanzahl dieser Fallserie wurde ein statistischer Vergleich der Effekte der beiden Stimulationsmodi wegen mangelnder Relevanz nicht durchgeführt.

Wie in Kapitel 3.2.1.2 andiskutiert, wurden von Nitsche et al. bei der artverwandten tDCS im Zeitraum von 9-13 Minuten Effekte berichtet, die nach Stimulationsende noch ca. 1 Stunde nachweisbar waren [63, 64, 65, 66]. Ähnliche Beobachtungen zeigte auch Monte-Silva et al. [113] bei 9-minütigen tDC-Stimulationen an gesunden Probanden.

Durch die Beobachtungen könnte vermutet werden, dass demnach 10 min Stimulation ausreichend, jedoch die Frequenz der Wiederholungen ausschlaggebend für einen Therapieerfolg ist.

Bezüglich der Anregungsfrequenz zeigten sich bei Wach et al. [114] frequenzabhängige Effekte auf das motorische Verhalten gesunder Probanden. Die tACS Frequenz lag hierbei bei 10 bzw. 20 Hz für 10 Minuten, wobei sich bei letzterer Frequenz unmittelbar nach der Stimulation Effekte auf die Motorik des Patienten zeigten. Inwiefern sich diese Ergebnisse auch auf erkrankte Personen übertragen lassen ist unklar.

Legt man diese Ergebnisse aufgrund einer möglichen Ähnlichkeit der Stimulierungen auch für die  $\gamma$ tAC-Stimulation zugrunde, so könnten womöglich auch 3x10 min Stimulation einen noch stärker symptomverbessernden Effekt erzielen.

Auch diese Vermutungen sollten in die Planung weiterer geplanter Studien einbezogen werden.

Diskutiert werden muss an dieser Stelle auch, dass die hier vorliegende Arbeit bzw. die erlangten Ergebnisse und Daten aufgrund ihres beobachtenden und explorativen Charakters einigen Limitationen unterstehen. Im Rahmen dieser hier beschriebenen nicht randomisierten explorativen Fallserie ohne Kontrollgruppe bzw. Plazebokontrolle ist demnach keine direkte Verallgemeinerung der Wirkung der neuen und noch wenig beforschten Methode der  $\gamma$ tAC-Stimulation abzuleiten. Sowohl diese zuvor genannten limitierenden Faktoren, als auch die geringe Anzahl an untersuchten Patienten pro Gruppe sollten im Rahmen der Signifikanz und Interpretation der erlangten Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Um hier klare Interventionseffekte zu erlangen und um die Wirksamkeit sowie die Effekte der Stimulation näher zu untersuchen, sind zukünftig weitere und größer angelegte Studien notwendig, für deren primäre und sekundäre Zielhypothesen die Ergebnisse dieser Fallserie eine nützliche Basis bieten können. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, erste und grundlegende Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Behandlung der  $\gamma$ tAC-Stimulation bei psychiatrischen Patienten zu erlangen und erste Hinweise auf einen klinischen Effekt der neuen Therapieform aufzuzeigen. Weiterhin stellt sich die kritische Frage, ob es sich bei den hier erlangten und gezeigten Ergebnissen und Effekten tatsächlich um therapiespezifische Interventionseffekte der Hirnstimulation handelt oder ob sich hier unspezifische Interventionseffekte durch den stationären Aufenthalt oder durch die im Rahmen der Studierendurchführung erfolgte Zuwendung zum Patienten („care-giving“) zeigten. Um hier eine klare Evidenz und Signifikanz der Behandlung mit  $\gamma$ tAC bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zu erlangen, sollten, wie schon zuvor diskutiert, weitere kontrollierte und randomisierte Studien mit größerem Patientenkollektiv folgen.

### 5.3. Weitere Beobachtungen

Wie bereits in Kapitel 3.2.3 erwähnt, wurden in dieser vorliegenden Arbeit mehrere Ratingverfahren und weitere Fragebögen (wie z.B. zur Demografie und Krankheitsschwere) zur bestmöglichen Charakterisierung des Patientenkollektivs und zur Untersuchung der  $\gamma$ tAC-Stimulation auf deren Wirksamkeit verwendet. Darüber hinaus konnten noch weitere Beobachtungen gemacht werden. Diese rein deskriptiven weiteren Effekte wurden entweder direkt von den jeweiligen Patienten dem behandelnden Arzt mitgeteilt oder von diesem, dem Pflegepersonal oder den therapeutisch tätigen Mitarbeitern beobachtet.

Ein hier zu erwähnender, subjektiv beobachteter Effekt scheint eine Verbesserung des Schlafes der Probanden zu sein. Mehrere der Probanden gaben unabhängig voneinander an, besser und tiefer durchzuschlafen zu können. So sah man z. B. bei Patienten mit Depression und begleitender Durchschlafstörung einen positiven Effekt auf deren Symptome. Dementsprechend konnte hier am nächsten Tag durch den stabileren Zustand der Psyche auch ein zusätzlicher therapeutischer Effekt gesehen werden. In einer Studie von Voss et al. [115] wurde eine Verbindung zwischen einer Stimulation mit 25 bzw. 40 Hz und dem REM-Schlafverhalten berichtet. Bei Venugopal et al. [116] wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen tACS und Schlafstabilität gefunden. Eine Verbesserung der Dichte der Schlafspindeln bei älteren Probanden durch tACS konnte bei Bouchard et al. [117] gezeigt werden. Eine neuere Studie von Wang et al. beschreibt nach einer 8-wöchigen tACS eine Verbesserung der Symptome chronischer Schlaflosigkeit bei stimulierten Patienten [118]. Insofern scheint die oben beschriebene Beobachtung einer Verbesserung des Schlafverhaltens durch tACS denkbar. Für weitere Untersuchungen mit  $\gamma$ tACS könnte das Schlafverhalten der Patienten zusätzlich, zum Beispiel mit Hilfe eines Schlafqualitätsfragebogens (siehe auch [119]), aufgenommen werden.

Eine weitere Beobachtung ergab sich womöglich aus dem antriebssteigernden Effekt der  $\gamma$ tACS. Einige Patienten, vor allem diejenigen, die unter starken Negativsymptomen litten, profitierten von diesem Effekt. So berichteten Probanden von sportlichen Aktivitäten, neuen sozialen Kontakten und wieder angefangenen Hobbys.

Bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit wurde als Komorbidität häufig eine Nikotinabhängigkeit festgestellt. Hier gaben einige Probanden an, nach der Intervention weniger Verlangen nach Nikotin bzw. Zigarettenkonsum gehabt zu haben.

Im Allgemeinen konnte eine Verbesserung der Compliance, also der ordnungsgemäßen Versuchsdurchführung, über das gesamte Patientenkollektiv gesehen werden. Je öfter die Patienten die Intervention erhielten, desto besser wurde diese von den Patienten akzeptiert. Ein Gewöhnungseffekt in Form einer Habituation ist hier wahrscheinlich. Jedoch bleibt trotz der beobachteten Compliancesteigerung die Frage, ob es sich hierbei um einen tatsächlichen Effekt handelt oder um die Beobachtung sogenannter Effekte bei unspezifischer Intervention. Dies konnte jedoch bei ähnlichen Stimulationen von Dissanayaka et al. [120] statistisch nicht signifikant festgestellt werden.

Allerdings sollte der Versuchsaufbau hin zu mehr Patientenfreundlichkeit optimiert werden. Hierbei seien die zu verwendenden Gummibänder, welche von einigen Patienten als fremd oder unangenehm empfunden wurden, genannt. Hauben, angelehnt an EEG-Hauben, mit vorgesehenen Taschen für die Platzierung der Elektroden, würden sich hier eventuell besser eignen. Das bei einigen, vor allem weiblichen Patienten, angesprochene Problem der „Verunstaltung“ der Frisur lässt sich wahrscheinlich nicht lösen.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit, welche eine explorative, naturalistische Fallserie beschreibt, wurde die Wirkungsweise der neu und noch kaum beforschten nichtinvasiven  $\gamma$ tACS anhand der 3 Diagnosegruppen Depression, Negativsyndrom und Alkoholabhängigkeit innerhalb einer Therapieanwendung über 2 Wochen untersucht. Insgesamt wurden 18 Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts rekrutiert. Hierzu wurden zwei unterschiedliche Stimulationsmodi, nämlich 2x10 min Stimulationsdauer mit einer Pause von mindestens 3 Stunden zwischen den jeweiligen Stimulationen und 20 min Stimulationsdauer ohne Pause, gewählt. Stimuliert wurde jeweils 5 Tage pro Woche von Montag bis Freitag.

Für die Analyse der Effekte kamen verschiedene qualitative und quantitative Ratingverfahren zur Verwendung. Bei allen rekrutierten Patienten wurden als quantitative Tests der TMT (Kapitel 3.2.3.3.1), der RWT (Kapitel 3.2.3.3.2) und der n-back-Test (Kapitel 3.2.3.3.3) durchgeführt. An qualitativen Tests, die in der Regel anhand von Fragebögen durchgeführt wurden, wurde der CGI (Kapitel 3.2.3.2.8), PANAS (Kapitel 3.2.3.2.9) und CRQ (Kapitel 3.2.3.2.10) verwendet. Darüber hinaus wurden diagnosespezifische qualitative Tests durchgeführt. Bei der Depression waren dies der HRSD resp. HAMD-21 (Kapitel 3.2.3.2.3), der BDI (Kapitel 3.2.3.2.4), beim Negativsyndrom der PANSS (Kapitel 3.2.3.2.5), SANS (Kapitel 3.2.3.2.6) und CDSS (Kapitel 3.2.3.2.7) und bei der Alkoholabhängigkeit der ACQ-SF-R (Kapitel 3.2.3.2.1) und eine VAS bezüglich des Cravingverhaltens des Patienten (Kapitel 3.2.3.2.2).

Es wurden insgesamt 3 Messzeitpunkte zu Beginn der Testphase ( $t_0$ ), nach einer Woche Stimulationsdauer ( $t_1$ ), sowie nach der zweiten Woche Stimulation ( $t_2$ ) festgelegt. Die Messung erfolgte bei  $t_1$  und  $t_2$  jeweils nach der stattgehabten Stimulation.

Im Verlauf der Studie brachen 3 Patienten die Therapie nach der ersten Stimulationswoche ab. Obwohl dies zunächst als eine hohe Anzahl an Studienabbruchern erscheint, muss beachtet werden, dass die Anzahl der Patienten, die bis zum Ende der Studie teilnahmen, trotz des Schweregrades ihrer Krankheitsbilder, erfreulich hoch war. Außerdem wurde beobachtet, dass die Compliance innerhalb dieser Patientengruppe zunehmend stieg.

Weiter ist zu erwähnen, dass bei dieser Anwendung der  $\gamma$ tACS keinerlei negative Folgen oder Schmerzen für den jeweiligen Patienten beobachtet werden konnten, obwohl aufgrund des verwendeten Versuchsaufbaus diese teilweise als fremd und unangenehm empfunden wurde. Es konnte wiederum bestätigt werden, dass die  $\gamma$ tACS wahrscheinlich als sicheres und einfach durchführbares Verfahren im klinischen Alltag gilt.

Aus den hier gemessenen Effekten der  $\gamma$ tACS könnte man schließen, dass die Auswertung der qualitativen und quantitativen Tests nahezu in allen Fällen einen Trend in Richtung der gewünschten, d.h. symptom- und kognitionsverbessernden, Ergebnisse zeigt. Hierzu wurden die Ergebnisse statistisch ausgewertet und die Effektstärken nach Cohen's  $d$  bzw.  $\eta^2$  (Kapitel 3.3) berechnet und miteinander verglichen.

Die gezeigten Ergebnisse und erlangten Daten stellen im Rahmen dieser Fallserie jedoch nur einen Hinweis und keinen zu verallgemeinernden Wirkungsnachweis der genannten Effekte dar und sind durch verschiedene Faktoren wie dem Fehlen einer Kontrollgruppe limitiert. Für eine klare statistische Signifikanz müsste ein größeres Patientenkollektiv kontrolliert und randomisiert analysiert werden. Für mittlere Effekte benötigt man hierfür mindestens 25 getestete Patienten je Krankheitsbild. Ziel der Arbeit war es nicht, eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können, sondern Tendenzen für mögliche weitere Untersuchungen, die an diese Studie anknüpfen, aufzuzeigen. Es sollten hierbei erste klinische Daten und Erkenntnisse der  $\gamma$ tACS Therapie bei psychiatrischen Patienten erlangt werden.

Des Weiteren sollte verglichen werden, ob ein Unterschied bezüglich der zwei Stimulationsmodi 2x10 min sowie der 20-minütigen Stimulation besteht. Hierbei ergaben sich jeweils nicht einheitliche, diagnosespezifische Unterschiede, die anhand der Effektstärken diskutiert wurden (Kapitel 5.2.). Sofern man die quantitativen Ergebnisse in den Vordergrund stellt, scheint auf Grundlage dieser hier durchgeführten Studie die Stimulation mit 2x10 min bessere Ergebnisse zu liefern.

Neben diesen systematisch ausgewerteten Ergebnissen konnten weitere deskriptive Effekte wie eine Verbesserung des Schlafverhaltens, eine antriebssteigernde Wirkung, sowie eine Abnahme der subjektiv angegebenen Nikotinabhängigkeit bei mehreren Patienten diagnoseunabhängig beobachtet werden.

Zu beobachten ist allerdings auch, dass sich der Trend nach einer zweiwöchigen Behandlung nicht stabilisiert und deshalb in folgenden Studien eine längere Behandlungsdauer in Betracht gezogen werden sollte. Ebenso bleibt unklar, inwieweit die  $\gamma$ tACS-Wirkung stabile Langzeiteffekte für die jeweiligen Patienten liefern kann.

Bei einer 28-jährigen Patientin, die unter einer schweren Zwangsstörung litt, konnte außerdem ein Heilversuch außerhalb des Studienprotokolls mit  $\gamma$ tACS beschrieben werden [121]. Die Patientin wurde außerhalb dieser Studie behandelt und wird deshalb gesondert dargestellt. Als Ergebnis dieser Anwendung wurden zwei gegenläufige Effekte beobachtet. Zum einen eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten, welche auch in der Studie auftrat, die bei dieser Patientin zu einer Verbesserung der Kontrollfähigkeit ihrer Zwangsgedanken führte. Demgegenüber steht der beobachtete, scheinbare antriebssteigernde Effekt der  $\gamma$ tACS, welche bei dieser Patientin allerdings zu einer Erhöhung der Zwangshandlungen führte. Um die Frage zu klären, ob sich die  $\gamma$ tACS für Patienten mit der Diagnose Zwangsstörung als Therapieform eignet, müssen weitere Studien auf diesem Gebiet durchgeführt werden.

Insgesamt konnten Effekte mit der  $\gamma$ tACS beobachtet werden, die bei den untersuchten Patienten mit Depression, Negativsyndrom und Alkoholabhängigkeit zu einer Verbesserung der Symptome und der Kognition führten. Für eine statistische Signifikanz und damit die Anerkennung der  $\gamma$ tACS als standardisierte Behandlungsmethode bei den getesteten Diagnosen sollten weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv durchgeführt werden. Hierfür könnte man auch Patientenkollektive mit nur einer Diagnose, z.B. nur Patienten mit Depression bzw. Schizophrenie, behandeln. Denkbar wäre auch, die Behandlungsmethode auf weitere Diagnosen wie der bipolar-affektiven Störung, der Polytoxikomanie und auf Patienten mit chronischem Schmerzsyndrom bzw. Morbus Alzheimer auszuweiten.

Doch auch, wenn sich herausstellen sollte, dass mit der  $\gamma$ tACS keine komplette Heilung des Patienten möglich sein wird, so könnte im Sinne der WHO-Definition auch eine Verbesserung des Gesundheitszustandes in Richtung „des bestmöglichen Gesundheitszustandes“ als Erfolg gewertet werden. Die  $\gamma$ tACS könnte eine weitere Therapieform zur Behandlung von Patienten mit psychiatrischen Störungen darstellen und sollte in Zukunft bis zur Etablierung als adäquate Therapieform weiter erforscht werden.

## 7. Verzeichnisse

### 7.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv .....	19
Tabelle 2: Studiengruppen und Einteilung der Patienten .....	21
Tabelle 3: Behandlungs- und Testablauf je Patient.....	21
Tabelle 4: Ratingverfahren .....	24
Tabelle 5: CRQ-Discomfort, Patienten mit Depression, Stimulationsmodus 2x10 min .....	45
Tabelle 6: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 1, 2 und 3 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 2x10 min .....	46
Tabelle 7: CRQ-Discomfort, Patienten mit Depression, Stimulationsmodus 20 min .....	53
Tabelle 8: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 13, 14 und 15 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 20 min.....	54
Tabelle 9: CRQ-Discomfort, Patienten mit Negativsyndrom, Stimulationsmodus 2x10 min.....	61
Tabelle 10: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 4, 5 und 6 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 2x10 min .....	62
Tabelle 11: CRQ-Discomfort, Patienten mit Negativsyndrom, Stimulationsmodus 20 min .....	68
Tabelle 12: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 16 und 18 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 20 min.....	69
Tabelle 13: CRQ-Discomfort, Patienten mit Alkoholabhängigkeit, Stimulationsmodus 2x10 min .....	75
Tabelle 14: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 7, 8 und 9 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 2x10 min.....	76
Tabelle 15: CRQ-Discomfort, Patienten mit Alkoholabhängigkeit, Stimulationsmodus 20 min .....	82
Tabelle 16: Fehleranzahl der jeweiligen Patienten 10, 11 und 12 zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 jeweils für TMT-A und TMT-B, Stimulationsmodus 20 min.....	83
Tabelle 17: Zusammenfassung der Ergebnisse beim Stimulationsmodus 2x10 min .....	85
Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse beim Stimulationsmodus 20 min .....	87

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anbringung der Elektroden im Bereich F3 (linker dorsolateraler präfrontaler Kortex) und F4 (rechter dorsolateraler präfrontaler Kortex)nach dem 10/20 - System [56] .....	12
Abbildung 2: ytAC erzeugendes Stimulationsgerät: Eldith DC Stimulator Plus der Firma neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland; Quelle: Nikolas Haller.....	13
Abbildung 3: Patientenkollektiv entsprechend ihrer Erkrankung gruppiert.....	17
Abbildung 4: Krankheitsdauer der Patienten entsprechend ihrer Erkrankung gruppiert.....	17
Abbildung 5: Liegedauer (Klinikaufenthalt) in Wochen .....	18
Abbildung 6: Anzahl der Hospitalisationen entsprechend der jeweiligen Erkrankung gruppiert.....	18
Abbildung 7: Verteilung der Nikotinabhängigkeit nach Fagerström [72] .....	26
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung aus dem MWT-Test.....	28
Abbildung 9: Audit-Werte des Patientenkollektivs .....	29
Abbildung 10: n-back-Test, Veranschaulichung .....	37
Abbildung 11: Patienten mit Depression, HRSD, Stimulationsmodus 2x10 min.....	41
Abbildung 12: Patienten mit Depression, BDI, Stimulationsmodus 2x10 min .....	42
Abbildung 13: Patienten mit Depression, CGI, Stimulationsmodus 2x10 min .....	42
Abbildung 14: Patienten mit Depression, PANAS pos., Stimulationsmodus 2x10 min .....	43
Abbildung 15: Patienten mit Depression, PANAS neg., Stimulationsmodus 2x10 min.....	44
Abbildung 16: Patienten mit Depression, CRQ, Stimulationsmodus 2x10 min.....	45
Abbildung 17: Patienten mit Depression, TMT, Stimulationsmodus 2x10 min .....	46
Abbildung 18: Patienten mit Depression, RWT, Stimulationsmodus 2x10 min .....	47
Abbildung 19: Patienten mit Depression, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 2x10 min .....	48
Abbildung 20: Patienten mit Depression, HRSD, Stimulationsmodus 20 min .....	49
Abbildung 21: Patienten mit Depression, BDI, Stimulationsmodus 20 min.....	50
Abbildung 22: Patienten mit Depression, CGI, Stimulationsmodus 20 min.....	50
Abbildung 23: Patienten mit Depression, PANAS pos., Stimulationsmodus 20 min.....	51
Abbildung 24: Patienten mit Depression, PANAS neg., Stimulationsmodus 20 min .....	52
Abbildung 25: Patienten mit Depression, CRQ, Stimulationsmodus 20 min .....	53
Abbildung 26: Patienten mit Depression, TMT, Stimulationsmodus 20 min .....	54
Abbildung 27: Patienten mit Depression, RWT, Stimulationsmodus 20 min.....	55
Abbildung 28: Patienten mit Depression, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (1).....	56
Abbildung 29: Patienten mit Depression, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (2).....	56
Abbildung 30: Patienten mit Negativsyndrom, PANSS, Stimulationsmodus 2x10 min.....	57
Abbildung 31: Patienten mit Negativsyndrom, SANS, Stimulationsmodus 2x10 min.....	58
Abbildung 32: Patienten mit Negativsyndrom, CDSS, Stimulationsmodus 2x10 min .....	58
Abbildung 33: Patienten mit Negativsyndrom, CGI, Stimulationsmodus 2x10 min .....	59
Abbildung 34: Patienten mit Negativsyndrom, PANAS pos., Stimulationsmodus 2x10 min .....	59
Abbildung 35: Patienten mit Negativsyndrom, PANAS neg., Stimulationsmodus 2x10 min .....	60
Abbildung 36: Patienten mit Negativsyndrom, CRQ, Stimulationsmodus 2x10 min .....	61
Abbildung 37: Patienten mit Negativsyndrom, TMT, Stimulationsmodus 2x10 min.....	62
Abbildung 38: Patienten mit Negativsyndrom, RWT, Stimulationsmodus 2x10 min .....	63
Abbildung 39: Patienten mit Negativsyndrom, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 2x10 min (1) ....	64
Abbildung 40: Patienten mit Negativsyndrom, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 2x10 min (2) ....	64
Abbildung 41: Patienten mit Negativsyndrom, PANSS, Stimulationsmodus 20 min .....	65
Abbildung 42: Patienten mit Negativsyndrom, SANS, Stimulationsmodus 20 min .....	65
Abbildung 43: Patienten mit Negativsyndrom, CDSS, Stimulationsmodus 20 min.....	66
Abbildung 44: Patienten mit Negativsyndrom, CGI, Stimulationsmodus 20 min .....	66

Abbildung 45: Patienten mit Negativsyndrom, PANAS pos., Stimulationsmodus 20 min .....	67
Abbildung 46: Patienten mit Negativsyndrom, PANAS neg., Stimulationsmodus 20 min .....	67
Abbildung 47: Patienten mit Negativsyndrom, CRQ, Stimulationsmodus 20 min .....	68
Abbildung 48: Patienten mit Negativsyndrom, TMT, Stimulationsmodus 20 min.....	69
Abbildung 49: Patienten mit Negativsyndrom, RWT, Stimulationsmodus 20 min .....	70
Abbildung 50: Patienten mit Negativsyndrom, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (1) .....	70
Abbildung 51: Patienten mit Negativsyndrom, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (2) .....	71
Abbildung 52: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, ACQ, Stimulationsmodus 2x10 min.....	72
Abbildung 53: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, VAS Craving, Stimulationsmodus 2x10 min .....	73
Abbildung 54: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, CGI, Stimulationsmodus 2x10 min .....	73
Abbildung 55: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, PANAS pos., Stimulationsmodus 2x10 min .....	74
Abbildung 56: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, PANAS neg., Stimulationsmodus 2x10 min.....	74
Abbildung 57: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, CRQ, Stimulationsmodus 2x10 min.....	75
Abbildung 58: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, TMT, Stimulationsmodus 2x10 min .....	76
Abbildung 59: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, RWT, Stimulationsmodus 2x10 min .....	77
Abbildung 60: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 2x10 min (1) .....	78
Abbildung 61: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 2x10 min (2) .....	78
Abbildung 62: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, ACQ, Stimulationsmodus 20 min .....	79
Abbildung 63: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, VAS Craving, Stimulationsmodus 20 min .....	79
Abbildung 64: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, CGI, Stimulationsmodus 20 min .....	80
Abbildung 65: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, PANAS pos., Stimulationsmodus 20 min .....	80
Abbildung 66: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, PANAS neg., Stimulationsmodus 20 min .....	81
Abbildung 67: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, CRQ, Stimulationsmodus 20 min .....	81
Abbildung 68: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, TMT, Stimulationsmodus 20 min .....	82
Abbildung 69: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, RWT, Stimulationsmodus 20 min .....	83
Abbildung 70: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (1)..	84
Abbildung 71: Patienten mit Alkoholabhängigkeit, n-back (virtuell), Stimulationsmodus 20 min (2)..	84
Abbildung 72: Zusammenfassung aller Cohen´s d Werte unterteilt nach den Patientengruppen und Stimulationsmodi .....	89
Abbildung 73: Zusammenfassung der Ausreißer-bereinigten Cohen´s d Werte für jeweils qualitative und quantitative Tests unterteilt nach den Patientengruppen und Stimulationsmodi.....	90
Abbildung 74: Prozentuale Veränderungen der Messwerte unterteilt nach den Patientengruppen und Stimulationsmodi .....	91
Abbildung 75: Vergleich der Stimulationsmodi anhand der Cohen´s d Werte bei 2x10 min und 20 min auf Grundlage der qualitativen und quantitativen Tests .....	94

### 7.3. Literaturverzeichnis

- [1] „Informationsexplosion,“ [Online]. Available: <https://de.wikipedia.org/wiki/Informationsexplosion>. [Zugriff am 10. November 2019].
- [2] T. Schübel, Grenzen der Medizin, Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden, 2006.
- [3] D. G. F. P. P. U. Nervenheilkunde (DGPPN) und Ä. Z. F. Q. I. D. M. (ÄZQ), S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage, Berlin: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2015.
- [4] D. e. (. f. d. L. S.-L. Schizophrenie, S3-Leitlinie Schizophrenie, 2019.
- [5] WHO, “The Constitution was adopted by the International Health Conference held in New York from 19 June to 22 July 1946, signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Off. Rec. Wld Hlth Org., 2, 100), and entered into force on 7 April 1948.” 1948. [Online]. Available: <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf>.
- [6] E. Bromet, L. H. Andrade, I. Hwang, N. A. Sampson, J. Alonso, G. de Girolamo, R. de Graaf, K. Demyttenaere, C. Hu, N. Iwata, A. N. Karam, J. Kaur, S. Kostyuchenko und J.-P. e. a. Lépine, „Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode,“ *BMC Medicine*, Bd. 9, Nr. 1, p. 90, Dezember 2011.
- [7] R. C. Kessler, B. P. O. Demler, R. Jin, M. K. R. und E. E. Walters, „Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication,“ *Arch Gen Psychiatry*, Bd. 62, Nr. 6, pp. 593-602, Juni 2005.
- [8] P. u. N. e. (. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, „Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN),“ 2019. [Online]. Available: [https://www.dgppn.de/\\_Resources/Persistent/154e18a8cebe41667ae22665162be21ad726e8b8/Factsheet\\_Psychiatrie.pdf](https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/154e18a8cebe41667ae22665162be21ad726e8b8/Factsheet_Psychiatrie.pdf). [Zugriff am 1. Januar 2020].
- [9] M. L. Alexander, S. Alagapan, C. E. Lugo, J. M. Mellin, C. Lustenberger, D. R. Rubinow und F. Fröhlich, „Double-blind, randomized pilot clinical trial targeting alpha oscillations with transcranial alternating current stimulation (tACS) for the treatment of major depressive disorder (MDD),“ *Translational Psychiatry*, Bd. 9, Nr. 1, p. 106, 5. März 2019.
- [10] P. Moller, „Electric Fish Electrocommunication in Teleost Fishes: Behavior and Experiments Bernd Kramer,“ *BioScience*, Bd. 41, Nr. 11, pp. 794-796, Dezember 1991.
- [11] W. Wenk, „Einführung in die Elektrotherapie. In: Kramme R. (eds) Medizintechnik,“ Berlin, Heidelberg, Springer, 2011, pp. 653-664.
- [12] Spektrum, „Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg,“ 2000. [Online]. Available: <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/elektrotherapie/3365>. [Zugriff am 01. November 2019].

- [13] D. G. f. N. (DGN), „DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom,“ Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin, 2016. [Online]. Available: [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2016/PDFs\\_Download/030010\\_LL\\_kurzfassung\\_ips\\_2016.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030010_LL_kurzfassung_ips_2016.pdf). [Zugriff am 01. November 2019].
- [14] C. Plewnia und F. Padberg, „Transkranielle und invasive Hirnstimulationsverfahren bei Depression,“ *Der Nervenarzt*, Bd. 83, Nr. 8, pp. 1006-1012, August 2012.
- [15] F. U. Montgomery und R. Jütte, „Arzt und Ethos: Wandel als Herausforderung,“ *Dtsch Arztebl*, 2018.
- [16] „Die Ära der Psychopharmaka,“ [Online]. Available: <https://www.psychiatrie.de/psychiatriegeschichte/aera-der-psychopharmaka.html>. [Accessed 28. Juli 2019].
- [17] O. Benkert und H. Hippus, *Kompodium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 12 Hrsg., Berlin: Springer Berlin, 2018, p. 1052.
- [18] M. Lambert, „Effectiveness of Psychological Treatment,“ *Resonanzen. E-Journal für biopsychosoziale*, Bd. 3, Nr. 2, pp. 87-100, 2015.
- [19] C. L. McNeilly und K. I. Howard, „The effects of psychotherapy: A reevaluation based on dosage,“ *Psychotherapy Research*, Bd. 1, Nr. 1, pp. 74-78, Juli 1991.
- [20] A. Corvin und M. Fitzgerald, „Evidence-based medicine, psychoanalysis and psychotherapy,“ *Psychoanalytic Psychotherapy*, Bd. 14, Nr. 2, pp. 143-151, Januar 2000.
- [21] T. A. Lesh, C. Tanase, B. R. Geib, T. A. Niendam, J. H. Yoon, M. J. Minzenberg, J. D. Ragland, M. Solomon and C. S. Carter, „A Multimodal Analysis of Antipsychotic Effects on Brain Structure and Function in First-Episode Schizophrenia,“ *JAMA Psychiatry*, vol. 72, no. 3, p. 226, 2015.
- [22] C. Barbui, M. Nose, M. A. Mazzi, G. Thornicroft, A. Schene, T. Becker, J. Bindman, M. Leese, H. Helm, M. Koeter, S. Weinmann and M. Tansella, „Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries,“ *International Clinical Psychopharmacology*, vol. 6, no. 21, pp. 355-362, 2006.
- [23] T. Bschor, M. Bauer and M. Adli, „Chronic and Treatment Resistant Depression,“ *Deutsches Aerzteblatt Online*, 7. November 2014.
- [24] U. Voderholzer, S. Koch, A. Hillert und S. Schlegl, „Response und Non-Response in der stationären Psychotherapie depressiver Patienten,“ *Psychotherapeut*, Bd. 57, Nr. 5, pp. 410-416, September 2012.
- [25] K. Hoy, N. Bailey, S. Arnold und P. Fitzgerald, „The effect of transcranial Direct Current Stimulation on gamma activity and working memory in schizophrenia,“ *Psychiatry Res.*, pp. 191-6, 15. August 2015.
- [26] P. Moseley, B. Alderson-Day, A. Ellison, R. Jardri und C. Fernyhough, „Non-invasive Brain Stimulation and Auditory Verbal Hallucinations: New Techniques and Future Directions,“ *Frontiers in neuroscience*, Bd. 9, p. 515, 2016.

- [27] B. Leitner, B. Kirsch, J. Tschirdewahn, H. A. A. Pfeiffer, L. Wulff, A. Schaub, P. O. F. Padberg and U. Palm, "Standardisierte Anwendung der tDCS bei Depressionen. Positionspapier und Fallbericht. *Nervenheilkunde*. 2016; 35: 703-708.," *Nervenheilkunde*, vol. 35, pp. 703-708., 2016.
- [28] U. Palm, A. Hasan, W. Strube und F. Padberg, „tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review,“ *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, Bd. 266, 3. Februar 2016.
- [29] K. S. Rufener, M. Oechslin, T. Zaehle und M. Meyer, „Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) differentially modulates speech perception in young and older adults,“ *Brain Stimul.*, Bd. 9, Nr. 4, p. 560–565, Juli - August 2016.
- [30] K. S. Rufener, T. Zaehle, M. S. Oechslin und M. Meyer, „40 Hz-Transcranial alternating current stimulation (tACS) selectively modulates speech perception,“ *International Journal of Psychophysiology*, Bd. 101, pp. 18-24, März 2016.
- [31] A. B. Janik, C. Rezlescu and M. Banissy, "Enhancing Anger Perception With Transcranial Alternating Current Stimulation Induced Gamma Oscillations," *Brain Stimul.*, vol. 8, no. 6, pp. 1138-43, November - Dezember 2015.
- [32] H. R. Siebner, *Das TMS-Buch, Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation.*, Heidelberg : Springer, 2007.
- [33] U. Palm, A. Hasan, D. Keeser, T. Bunse und F. Padberg, „Neue Hirnstimulationsverfahren in der Psychiatrie: Die tDCS zur Behandlung der Depression,“ *Nervenheilkunde*, Bd. 32, Nr. 11, pp. 866-876, 2013.
- [34] J. Vosskuhl, D. Strüber und C. Herrmann, „Transkranielle Wechselstromstimulation: Entrainment und Funktionssteuerung neuronaler Netzwerke,“ *Der Nervenarzt*, Bd. 86, Nr. 12, pp. 1516-1522, Dezember 2015.
- [35] J. Vosskuhl, D. Strüber und C. S. Herrmann, „Non-invasive Brain Stimulation: A Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations,“ *Frontiers in Human Neuroscience*, Bd. 12, p. 211, 25. Mai 2018.
- [36] A. V. Tavakoli und K. Yun, „Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Mechanisms and Protocols,“ *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Bd. 11, p. 214, 01. September 2017.
- [37] R. F. Helfrich, T. R. Schneider, R. S. S. A. Trautmann-Lengsfeld, E. A. K. und C. S. Herrmann, „Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation.,“ *Curr Biol.*, Bd. 24, Nr. 3, pp. 333-9, 3. Februar 2014.
- [38] A. V. Tavakoli. und K. Yun, „Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Mechanisms and Protocols,“ *Front. Cell. Neurosci.*, p. 214, 1. September 2017.
- [39] J. Hopfinger, J. Parsons and F. Fröhlich, "Differential effects of 10-Hz and 40-Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on endogenous versus exogenous attention," *Cogn Neurosci.*, pp. 102-111, April 2017.

- [40] E. Santarnecchi und S. Rossi, „Advances in the Neuroscience of Intelligence: from Brain Connectivity to Brain Perturbation,“ *The Spanish Journal of Psychology*, Bd. 19, p. E94, 6. Dezember 2016.
- [41] T. Zaehle, S. Rach und C. S. Herrmann, „Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. PLoS ONE 5:e13766,“ *PLoS ONE*, Bd. 5, Nr. 11, p. e13766, 2010.
- [42] M. Gonzalez-Perez, E. Wakui, V. Thoma, M. A. Nitsche und D. Rivolta, „Transcranial alternating current stimulation (tACS) at 40 Hz enhances face and object perception,“ *Neuropsychologia*, Bd. 135, p. 107237, Dezember 2019.
- [43] K. T. Jones, E. L. Johnson, Z. S. Tauxe und D. C. Rojas, „Modulation of auditory gamma-band responses using transcranial electrical stimulation,“ *Journal of Neurophysiology*, Bd. 123, Nr. 6, pp. 2504-2514, 01 Juni 2020.
- [44] K. Hoy, D. Whitty, B. N. and P. Fitzgerald, „Preliminary investigation of the effects of  $\gamma$ -tACS on working memory in schizophrenia,“ *J Neural Transm (Vienna)*, vol. 123, no. 10, pp. 1205-12, Oktober 2016.
- [45] N. Haller, A. Hasan, F. Padberg, J. Brunelin, L. da Costa Lane Valiengo und U. Palm, „Gamma transcranial alternating current stimulation in patients with negative symptoms in schizophrenia: A case series,“ *Neurophysiologie Clinique*, p. S0987705320300605, Juli 2020.
- [46] Y. Xing, P. Wei, C. Wang, Y. Shan, Y. Yu, Y. Qiao, B. Xie, X. Shi, Z. Zhu, J. Lu, G. Zhao, J. Jia und Y. Tang, „TRanscranial AlterNating current Stimulation FOR patients with Mild Alzheimer's Disease (TRANSFORM-AD study): Protocol for a randomized controlled clinical trial,“ *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, Bd. 6, Nr. 1, Januar 2020.
- [47] A. F. Leuchter, I. A. Cook, A. M. Hunter, C. Cai und S. Horvath, „Resting-State Quantitative Electroencephalography Reveals Increased Neurophysiologic Connectivity in Depression,“ *PLOS ONE*, Nr. 7(2), p. e32508, 2. Februar 2012.
- [48] J. B. Henriques und R. J. Davidson, „Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects,“ *Journal of Abnormal Psychology*, Bd. 99, Nr. 1, pp. 22-31, 1990.
- [49] W. Klimesch, „Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information,“ *Trends in Cognitive Sciences*, Bd. 16, Nr. 12, pp. 606 - 617, 2012.
- [50] O. Jensen und A. Mazaheri, „Shaping Functional Architecture by Oscillatory Alpha Activity: Gating by Inhibition,“ *Frontiers in Human Neuroscience*, Bd. 4, p. 186, 2010.
- [51] I. I. Galynker, J. Cai, F. Ongseng, H. Finestone, E. Dutta und D. Sersen, „Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder,“ *J. Nucl. Med.*, Bd. 39, Nr. 4, pp. 608-12., April 1998.
- [52] S. Ahn, J. M. Mellin, S. Alagapan, M. L. Alexander, J. H. Gilmore, L. F. Jarskog und F. Fröhlich, „Targeting reduced neural oscillations in patients with schizophrenia by transcranial alternating current stimulation,“ *NeuroImage*, pp. 126-136, 2019.

- [53] J. M. Mellin, S. Alagapan, C. Lustenberger, C. E. Lugo, M. L. Alexander, J. H. Gilmore, L. F. Jarskog und F. Fröhlich, „Randomized trial of transcranial alternating current stimulation for treatment of auditory hallucinations in schizophrenia,“ *European Psychiatry*, Bd. 51, pp. 25-33, 2018.
- [54] P. J. Uhlhaas und W. Singer, „Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia..,“ *Nat. Rev. Neurosci.*, Bd. 11, Nr. 2, p. 100–113, 2010.
- [55] M. de la Iglesia-Vaya, M. J. Escartí, J. Molina-Mateo, L. Martí-Bonmati, M. Gadea, F. X. Castellanos, E. J. A. García-Iturrospe, M. Robles, B. B. Biswal and J. Sanjuan, “Abnormal synchrony and effective connectivity in patients with schizophrenia and auditory hallucinations,“ *NeuroImage: Clinical*, vol. 6, p. 171–179, 2014.
- [56] H. H. Jasper, „The ten-twenty electrode system of the International Federation,“ *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, Bd. 10, p. 371–375, 1958.
- [57] F. Kasten und C. S. Herrmann, „Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Enhances Mental Rotation Performance during and after Stimulation,“ *Front. Hum. Neurosci.*, Bd. 11, Nr. 2, 31. Januar 2017.
- [58] M. M. Ali, K. K. Sellers und F. Fröhlich, „Transcranial Alternating Current Stimulation Modulates Large-Scale Cortical Network Activity by Network Resonance,“ *Journal of Neuroscience*, Bd. 33, Nr. 27, pp. 11262-11275, 3. Juli 2013.
- [59] C. S. Herrmann, S. Rach, T. Neuling und D. Strüber, „Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes,“ *Front. Hum. Neurosci.*, Bd. 7, p. 279, 14. Juni 2013.
- [60] A. Antal et al., „Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines,“ *Clin. Neurophysiol.*, Bd. 128, Nr. 9, pp. 1774-1809, September 2017.
- [61] U. Palm, K. Feichtner, A. Hasan, G. Gauglitz, B. Langguth, M. A. Nitsche, D. Keeser und F. Padberg, „The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial Direct Current Stimulation (tDCS),“ *Brain Stimul.*, Bd. 7, pp. 762-764, 2014.
- [62] U. Palm, B. Leitner, W. Strube, A. Hasan and F. Padberg, “Safety of repeated twice-daily 30 minutes of 2 mA tDCS in depressed patients.,“ *Int Neuropsychiatr Dis J.*, vol. 4, pp. 168-171, 2015.
- [63] M. A. Nitsche, K. Fricke, U. Henschke, A. Schlitterlau, D. Liebetanz, N. Lang, S. Henning, F. Tergau und W. Paulus, „Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans,“ *The Journal of Physiology*, Bd. 553, Nr. 1, pp. 293-301, November 2003.
- [64] M. A. Nitsche und W. Paulus, „Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation,“ *The Journal of Physiology*, Bd. 527, Nr. 3, pp. 633-639, September 2000.
- [65] M. A. Nitsche und W. Paulus, „Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans,“ *Neurology*, Bd. 57, Nr. 10, pp. 1899-1901, November 2001.

- [66] M. A. Nitsche, M. S. Nitsche, C. C. Klein, F. Tergau, J. C. Rothwell und W. Paulus, „Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex,“ *Clinical Neurophysiology*, Bd. 114, Nr. 4, pp. 600-604, April 2003.
- [67] U. Palm, S. Goerigk, B. Kirsch, L. Bäuml, N. Sarubin, A. Hasan, A. R. Brunoni und F. Padberg, „Treatment of major depression with a two-step tDCS protocol add-on to SSRI: Results from a naturalistic study,“ *Brain Stimulation*, Bd. 12, Nr. 1, pp. 195-197, Januar 2019.
- [68] J.-P. Lefaucheur, A. Antal, S. S. Ayache, D. H. Benninger, J. Brunelin, F. Cogiamanian, M. Cotelli, D. De Ridder, R. Ferrucci, B. Langguth, P. Marangolo, V. Mylius, M. A. Nitsche und e. al., „Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS),“ *Clinical Neurophysiology*, Bd. 128, Nr. 1, pp. 56-92, Januar 2017.
- [69] A. Antal, I. Alekseychuk, M. Bikson, J. Brockmüller, A. Brunoni, R. Chen, L. Cohen, G. Dowthwaite, J. Ellrich, A. Flöel, F. Fregni, M. George, R. Hamilton, J. Haueisen, C. Herrmann, F. Hummel, J. Lefaucheur und e. al., „Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines,“ *Clinical Neurophysiology*, Bd. 128, Nr. 9, pp. 1774-1809, September 2017.
- [70] R. Oldfield, „The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory,“ *Neuropsychologia*, vol. 9, no. 1, pp. 97-113, 1971.
- [71] Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V., „Leitlinie Händigkeit - Bedeutung und Untersuchung (Stand 11/2014)“.
- [72] T. F. Heatherton, L. T. Kozlowski, R. C. Frecker and K. O. Fagerström, „The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire,“ *British Journal of Addiction*, vol. 86, no. 9, pp. 1119-1127, 1991.
- [73] L. K. Jacobsen, D. D'Souza, W. Mencl, K. R. Pugh, P. Skudlarski und J. H. Krystal, „Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia,“ *Biological Psychiatry*, Bd. 55, Nr. 8, pp. 850-858, 2004.
- [74] F. Musso, F. Bettermann, G. Vucurevic, P. Stoeter, A. Konrad und G. Winterer, „Smoking impacts on prefrontal attentional network function in young adult brains,“ *Psychopharmacology*, Bd. 191, Nr. 1, pp. 159-169, 2007.
- [75] „Wikipedia,“ [Online]. Available: <https://de.wikipedia.org/wiki/Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest>. [Accessed 20 Juni 2019].
- [76] S. Lehrl, G. Triebig und B. Fischer, „Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence,“ *Acta Neurologica Scandinavica*, Bd. 91, Nr. 5, pp. 335-345, 1995.
- [77] J. B. Saunders, O. G. Aasland, T. F. Babor, J. R. de la Fuente und M. Grant, „Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II,“ *Addiction*, Bd. 88, Nr. 6, pp. 791-804, Juni 1993.

- [78] Bundesärztekammer, "Audit-Fragebogen," [Online]. Available: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/AlkAuditAuswertung.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/AlkAuditAuswertung.pdf). [Accessed 10 August 2019].
- [79] E. G. Singleton, S. T. Tiffany und J. E. Henningfield, „Development and validation of a new questionnaire to assess craving for alcohol Problems,“ *Problems of Drug Dependence*, 1994, Nr. II, p. 289, 1995.
- [80] "Alcohol\_Craving\_Questionnaire\_Short\_Form\_Revised," [Online]. Available: [http://adai.washington.edu/instruments/pdf/Alcohol\\_Craving\\_Questionnaire\\_Short\\_Form\\_Revised\\_20.pdf](http://adai.washington.edu/instruments/pdf/Alcohol_Craving_Questionnaire_Short_Form_Revised_20.pdf). [Accessed 10 August 2019].
- [81] B. Geissler, E. Neugebauer, R. Angster und J. Witte†, „Qualitätsmanagement der postoperativen Schmerztherapie,“ *Der Chirurg*, Bd. 75, Nr. 7, pp. 687-693, Juli 2004.
- [82] M. Hamilton, „A Rating Scale for Depression,“ *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Bd. 23, Nr. 1, pp. 56-62, 1. Februar 1960.
- [83] A. T. Beck, „An Inventory for Measuring Depression,“ *Archives of General Psychiatry*, Bd. 4, Nr. 6, p. 561, 1961.
- [84] A. Beck, R. Steer und G. Brown, Manual for the Beck Depression Inventory-II, San Antonio: TX: Psychological Corporation, 1996.
- [85] A. M. Hubley, „Beck Depression Inventory,“ in *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*, Dordrecht, Springer Netherlands, 2014, pp. 338-345.
- [86] S. R. Kay, A. Fiszbein und L. A. Opler, „The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia,“ *Schizophrenia Bulletin*, Bd. 13, Nr. 2, pp. 261-276, 1987.
- [87] J. D. Guelfi, „The PANSS (Positive And Negative Symptom) Scale,“ *L'Encephale*, Bd. 23, Nr. 2, pp. 35-38, April 1997.
- [88] N. C. Andreasen, „Negative Symptoms in Schizophrenia: Definition and Reliability,“ *Archives of General Psychiatry*, Bd. 39, Nr. 7, p. 784, 1982.
- [89] N. C. Andreasen, „The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations,“ *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, no. 7, pp. 49-58, 1989.
- [90] D. Addington, J. Addington und B. Schissel, „A depression rating scale for schizophrenics,“ *Schizophrenia Research*, Bd. 3, Nr. 4, pp. 247-251, 1990.
- [91] D. Addington, J. Addington und E. Maticka-Tyndale, „Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics,“ *Schizophrenia Research*, Bd. 11, Nr. 3, pp. 239-244, Februar 1994.
- [92] J. Addington, H. Shah, L. Liu und D. Addington, „Reliability and validity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) in youth at clinical high risk for psychosis,“ *Schizophrenia Research*, Bd. 153, Nr. 1-3, pp. 64-67, März 2014.
- [93] *National Institute of Mental Health. 028 CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy W, Bonato RR, eds. Manual for the EDCEU Assessment Battery 2 Rev. Chevy Chase, MD, 1976.*

- [94] D. Watson, L. A. Clark und A. Tellegen, „Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales,“ *Journal of Personality and Social Psychology*, Bd. 54, Nr. 6, pp. 1063-1070, Juni 1988.
- [95] A. P. Tausch, H. W. Krohne, B. Egloff und C.-W. Kohlmann, „Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS),“ *Diagnostica*, Bd. 42, Nr. 2, pp. 139-156, 1996.
- [96] D. Watson und A. Tellegen, „Toward a consensual structure of mood,“ *Psychological Bulletin*, Bd. 98, Nr. 2, pp. 219-235, September 1985.
- [97] M. Geiger, *Transkranielle Gleichstromstimulation viszeraler Schmerzen bei palliativen Patienten.*, München: Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät, 2014.
- [98] U. Palm, K. Feichtner, A. Hasan, G. Gauglitz, B. Langguth, M. Nitsche, D. Keeser and F. Padberg, „CRQ-ComfortRatingQuestionnaire Deutsche Version 2015,“ 2015. [Online]. Available: [https://www.researchgate.net/profile/Ulrich\\_Palm2/publication/273693112\\_CRQ-ComfortRatingQuestionnaire\\_Deutsche\\_Version\\_2015/data/55088d7d0cf2d7a2812a671d/CRQ-ComfortRatingQuestionnaire-Deutsche-Version-2015.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Ulrich_Palm2/publication/273693112_CRQ-ComfortRatingQuestionnaire_Deutsche_Version_2015/data/55088d7d0cf2d7a2812a671d/CRQ-ComfortRatingQuestionnaire-Deutsche-Version-2015.pdf). [Accessed 10. August 2019].
- [99] W. Płotek, W. Łyskawa, A. Kluzik, M. Grzeškowiak, R. Podlewski, Z. Żaba und L. Drobnik, „Evaluation of the Trail Making Test and interval timing as measures of cognition in healthy adults: Comparisons by age, education, and gender,“ *Medical Science Monitor*, Bd. 20, pp. 173-181, 2014.
- [100] E. Chan, S. E. MacPherson, G. Robinson, M. Turner, F. Lecce, T. Shallice und L. Cipolotti, „Chan, Edgar; MacPherson, Sarah E.; Robinson, Gail; Turner, Martha; Lecce, Limitations of the trail making test part-B in assessing frontal executive dysfunction,“ *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, Bd. 21, Nr. 2, pp. 169-174, Februar 2015.
- [101] E. A. Gaudino, M. W. Geisler und N. K. Squires, „Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder?,“ *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, Bd. 17, Nr. 4, pp. 529-535, August 1995.
- [102] S. Aschenbrenner, O. Tucher und L. K. , *Der Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung.*, Hogrefe Verlag, 2000.
- [103] Jaeggi, Buschkuhl, Jonides, Perrig, Shah, Redick, Shipstead, Choi und Thompson, „Intelligenztraining - N-Back-Arbeitsgedächtnistraining,“ 2008, 2010, 2011. [Online]. Available: [http://www.psychologiederschule.de/Das-N-Back-Arbeitsgedaechtnistraining-\(Jaeggi,-Buschkuhl,-Jonides,-Perrig,-Shah,-Redick,-Shipstead,-Choi,-Thompson\).php](http://www.psychologiederschule.de/Das-N-Back-Arbeitsgedaechtnistraining-(Jaeggi,-Buschkuhl,-Jonides,-Perrig,-Shah,-Redick,-Shipstead,-Choi,-Thompson).php). [Zugriff am 10 August 2019].
- [104] J. W. Peirce, „PsychoPy—Psychophysics software in Python,“ *Journal of Neuroscience Methods*, Bd. 162, Nr. 1-2, pp. 8-13, Mai 2007.
- [105] B. Haatveit, K. Sundet, K. Hugdahl, T. Ueland, I. Melle und O. Andreassen, „The validity of d prime as a working memory index: results from the "Bergen n-back task",“ *J Clin Exp Neuropsychol.*, Bd. 32, Nr. 8, pp. 871-80, J Oktober 2010.

- [106] L. G. d. M. f. Biologen, „Schnelltest nach David auf Normalverteilung,“ 2013, 2014. [Online]. Available: <https://www.mathematik.uni-marburg.de/~lohoefer/biologie/Schnelltest-nach-%20David.pdf>. [Zugriff am 10. August 2019].
- [107] Microsoft, „TTEST (Funktion),“ [Online]. Available: <https://support.office.com/de-de/article/ttest-funktion-1696ffc1-4811-40fd-9d13-a0eaad83c7ae>. [Zugriff am 10. August 2019].
- [108] J. Cohen, *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates, 1988, p. 567.
- [109] Microsoft, „Verwenden der Analyse-Funktionen, um komplexe Datenanalysen auszuführen,“ [Online]. Available: <https://support.office.com/de-de/article/verwenden-der-analyse-funktionen-um-komplexe-datenanalysen-auszuf%C3%BChren-6c67ccf0-f4a9-487c-8dec-bdb5a2cefab6>. [Zugriff am 10 August 2019].
- [110] B. Iglewicz und S. Banerjee, „A simple univariate outlier identification procedure,“ *Proceedings of the Annual Meeting of the American Statistical Association*, 5.-9. August 2001.
- [111] P. D. J. Schwarz, „Optimale Stichprobengrösse,“ Hochschule Luzern, [Online]. Available: [http://www.mesosworld.ch/lerninhalte/Grund\\_KonzEinfUnters/de/html/unit\\_OptStichprobe.html](http://www.mesosworld.ch/lerninhalte/Grund_KonzEinfUnters/de/html/unit_OptStichprobe.html). [Zugriff am 25. August 2019].
- [112] *Persönliche Mitteilung, PD Dr. Ulrich Palm*, 2018.
- [113] K. Monte-Silva, M.-F. Kuo, D. Liebetanz, W. Paulus und M. A. Nitsche, „Shaping the Optimal Repetition Interval for Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS),“ *Journal of Neurophysiology*, Bd. 103, Nr. 4, pp. 1735-1740, April 2010.
- [114] C. Wach, V. Krause, V. Moliadze, W. Paulus, A. Schnitzler und B. Pollok, „Effects of 10Hz and 20Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability,“ *Behavioural Brain Research*, Bd. 241, pp. 1-6, März 2013.
- [115] U. Voss, R. Holzmann, A. Hobson, W. Paulus, J. Koppehele-Gossel, A. Klimke und M. A. Nitsche, „Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity,“ *Nature Neuroscience*, Bd. 17, Nr. 6, pp. 810-812, Juni 2014.
- [116] R. Venugopal, A. Sasidharan, V. Marigowda, G. Kumar, A. K. Nair, S. Sharma, C. S. Mukundan und B. M. Kutty, „Beyond Hypnograms: Assessing Sleep Stability Using Acoustic and Electrical Stimulation: ACOUSTIC AND ELECTRICAL STIMULATION IN SLEEP,“ *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 20. September 2018.
- [117] M. Bouchard, E. Fortin-Langelier, S. Frenette, G. Cyr, C. Latreille, J. Lina, N. Grossman und J. Carrier, „0286 is transcranial alternating current stimulation (tACS) an effective tool to entrain spindles during sleep in older individuals?,“ *Sleep*, Bd. 40, Nr. Supplement 1, pp. A105-A105, 28. April 2017.
- [118] H.-X. Wang, L. Wang, W.-R. Zhang, Q. Xue, M. Peng, Z.-C. Sun, L.-P. Li, K. Wang, X.-T. Yang, Y. Jia, Q.-L. Zhou, Z.-X. Xu, N. Li, K. Dong, Q. Zhang, H.-Q. Song, S.-Q. Zhan, B.-Q. Min, C.-Q. Fan und Zho, „Effect of Transcranial Alternating Current Stimulation for the Treatment of Chronic

Insomnia: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Clinical Trial," *Psychotherapy and Psychosomatics*, Bd. 89, Nr. 1, pp. 38-47, 2020.

- [119] „Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI),“ Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), [Online]. Available: <https://www.dgsm.de/downloads/fachinformationen/frageboegen/psqi.pdf>. [Zugriff am 14. Dezember 2019].
- [120] T. D. Dissanayaka, M. Zoghi, M. Farrell, G. F. Egan und S. Jaberzadeh, „Sham transcranial electrical stimulation and its effects on corticospinal excitability: a systematic review and meta-analysis,“ *Reviews in the Neurosciences*, Bd. 29, Nr. 2, pp. 223-232, 23. Februar 2018.
- [121] N. Haller, F. Senner, A. Hasan, F. Padberg und U. Palm, „Gamma transcranial alternating current stimulation (γtACS) in obsessive-compulsive disorder: a case report,“ *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, pp. a-1149-9216, 07 05 2020.
- [122] C. Nowakowska, G. S Sachs, C. A Zarate, L. Marangell, J. R Calabrese, J. Goldberg und T. Ketter, „Increased Rate of Non-Right-Handedness in Patients With Bipolar Disorder,“ *The Journal of clinical psychiatry*, Bd. 69, pp. 866-7, 1. Juni 2008.
- [123] M. A. Taylor und N. Amir, „Left-Handedness in Schizophrenia and Affective Disorder,“ *The Journal of Nervous and Mental Disease*, Bd. 183, Nr. 1, pp. 3-9, 1995.
- [124] W. P. London, „Cerebral laterality and the study of alcoholism,“ *Alcohol*, Bd. 3, Nr. 4, pp. 207-208, Mai 1987.
- [125] M. Hayes und D. Paterson, „Experimental development of the graphic rating method,“ *Psychological Bulletin*, Bd. 18, pp. 98-99, 1921.
- [126] U. Baumann, „Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Depression-Skala,“ *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, Bd. 222, Nr. 4, pp. 359-375, 1976.
- [127] M. Hautzinger, „The Beck Depression Inventory in clinical practice,“ *Der Nervenarzt*, Bd. 62, Nr. 11, pp. 689-696, November 1991.
- [128] Wikipedia, „Poka Yoke,“ [Online]. Available: [https://de.wikipedia.org/wiki/Poka\\_Yoke](https://de.wikipedia.org/wiki/Poka_Yoke). [Zugriff am 01. November 2019].
- [129] F. Dorsch, M. A. Wirtz und J. Strohmer, *Dorsch - Lexikon der Psychologie*, Bern: Hogrefe, 2017.

## 7.4. Abkürzungsverzeichnis

### A

ACQ-SF-R *Alcohol Craving Questionnaire-Short Form-Revised*  
 Audit *Alcohol Use Disorders Identification Test*

### B

BDI *Beck Depression Inventory*

### C

CDSS *Calgary Depression Scale for Schizophrenia*  
 CGI *Clinical Global Impression Index*  
 Craving *Suchtdruck*  
 CRQ *Comfort Rating Questionnaire*

### D

DSM *Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen*

### E

EEG *Elektroenzephalografie*  
 EHT *Edinburgh-Fragebogen zur Erfassung der Händigkeit nach Oldfield*

### F

Fagerström *Test zum Grad der Nikotinabhängigkeit*

### L

LMU *Ludwig-Maximilians-Universität*

### M

MWT *Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest*

### N

NIBS *non-invasive brain stimulation (nicht invasive Gehirn Stimulation)*

### P

PANAS *Positive and Negative Affect Schedule*  
 PANSS *Positive and Negative Syndrom Scale*

### R

RWT *Regensburger Wortflüssigkeitstest*

### S

SANS *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*

**T**

tDCS *transkranielle Gleichstromstimulation*

TMT *Trail Making Test*

**W**

WHO *Weltgesundheitsorganisation*

**Γ**

γtACS *gamma transcranial alternating current stimulation, neue Therapieform mit Wechselstromstimulation*

## 8. Danksagung

Ich möchte mich hier an erster Stelle ganz herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr.med. Ulrich Palm bedanken, der es mir durch seine Begeisterung und sein Interesse im Spezialgebiet der nichtinvasiven transkraniellen Hirnstimulation erst ermöglichte, diese Arbeit entstehen zu lassen. Durch seine zusätzliche Betreuung, die in Form von Ratschlägen, fachlicher Kompetenz und wissenschaftlicher Unterstützung zum Tragen kam, wurde mein Verständnis über medizinische Forschung und mein wissenschaftliches Arbeiten stark bereichert. Seine immer verständnisvolle und offene Art führten mich durch die Entstehung dieser Arbeit. Ich bedanke mich außerdem bei ihm für seine immer schnellen Rückantworten bei Fragen aller Art. Er machte dem Namen „Doktorvater“ alle Ehre.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Mirjam Handrack für ihre wissenschaftliche Mitbetreuung bei der Entstehung dieser Arbeit.

Ein weiterer Dank gilt den Ärztinnen und Ärzten der Stationen der psychiatrischen Klinik des Klinikums der LMU, die es erst ermöglicht haben, die Rahmenbedingungen für diese Arbeit zu stellen und geeignete Daten zu generieren. Die Stationen C2 sowie die Tagesklinik seien hier besonders erwähnt.

Ein großer Dank geht hierbei auch an alle Patientinnen und Patienten, die sich bereit erklärt haben an dieser Studie zuverlässig teilzunehmen. Ohne sie hätte eine Arbeit wie diese nicht entstehen können.

Ich bedanke mich an dieser Stelle auch ganz herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich unterstützten und vor und während der Zeit der Entstehung dieser Arbeit immerwährend hinter mir standen.

## 9. Eidesstattliche Versicherung-Affidavit

Nikolas Haller

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

„Neuropsychologische und klinische Effekte der Gamma-Wechselstrom-Stimulation bei psychiatrischen Patienten“

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.

Friedberg, 18.10.2021

Nikolas Haller

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand