

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)  
im Zentrum Psychosoziale Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Untersuchung des Einflusses der LTD-artigen  
motorkortikalen Plastizität auf die  
interhemisphärische Konnektivität bei  
Patienten mit einer Schizophrenie

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Richard Opeyemi Aborowa**

aus

Iludun-Oro, Nigeria

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer.nat. H. K. Kroemer

1. Referent: Prof. Dr. Thomas Wobrock
2. Referentin: Prof. Dr. Andrea Antal
3. Referent: Prof. Dr. Michael Müller

Datum der mündlichen Prüfung: 17.04.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Untersuchung des Einflusses der LTD-artigen motorkortikalen Plastizität auf die interhemisphärische Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 23.03.2018

.....

## **Inhaltsverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
1 Einleitung .....	1
1.1 Schizophrenie .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	1
1.1.3 Ätiologie.....	2
1.1.4 Neurobiologische Grundlage der Schizophrenie.....	3
1.1.5 Plastizität, NMDA-Rezeptoren und Schizophrenie .....	6
1.1.6 Neuroplastizität und Dyskonnektivität als ein Erklärungsmodell der schizophrenen Pathophysiologie .....	7
1.2 Transkranielle Gleichstromstimulation .....	8
1.2.1 Physikalische Grundlage der tDCS .....	9
1.2.2 Physiologische Grundlage der tDCS .....	10
1.3 Transkranielle Magnetstimulation.....	10
1.3.1 Physikalische Grundlagen der TMS.....	11
1.3.2 Physiologische Grundlagen der TMS .....	11
1.3.3 TMS-Einzelpulstechniken .....	12
1.4 Trankranielle Stimulation, Dyskonnektivität und Schizophrenie .....	13
1.5 Zielsetzung dieser Arbeit .....	14
2. Material und Methoden .....	15
2.1 Probanden.....	15
2.2 Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung .....	17
2.2.1 Vorbereitung der Versuche .....	17
2.2.2 Transkranielle Magnetstimulation.....	19
2.2.3 TMS-Messprotokolle und –Messparameter .....	20
2.2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	21
2.2.5 Versuchsdurchführungen und Flowchart .....	22
2.2.5 Zusammenfassung der Versuchsprotokolle.....	23
2.3 Statistische Analyse.....	25

3. Ergebnisse .....	27
3.1 Soziodemographische und klinische Einordnung der Probanden .....	27
3.2 Ergebnis der RM-ANOVA (Faktoren: „Zeit“, „Hemisphäre“ und „Gruppe“) .....	28
3.3 Motorische Ruheschwelle (RMT) .....	29
3.4 CSP .....	30
3.5 S1mV .....	31
3.6 Korrelationen zwischen linker und rechter Hemisphäre .....	34
3.7 Einfluss von klinischen Variablen und Medikation auf TMS-Parameter .....	34
4. Diskussion .....	35
4.1 Effekt der inhibitorischen kathodalen tDCS auf die stimulierte linke Hemisphäre .....	36
4.1.1 Neurotoxizität durch glutamaterge Überfunktion .....	38
4.1.2 Unterfunktion von NMDA-Rezeptoren bei Schizophrenie .....	38
4.2 Effekt der inhibitorischen kathodalen tDCS auf die rechte nicht-stimulierte Hemisphäre .....	40
4.3 Kortikale Silent Period (CSP) .....	42
4.4 Alternative Hypothese der gestörten Plastizität und Konnektivität .....	43
4.5 Limitationen dieser Arbeit .....	44
5. Zusammenfassung .....	46
6. Literaturverzeichnis .....	48
7. Publikation .....	57

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb.1:</b> Die Darstellung des technischen Setups.....	18
<b>Abb.2:</b> Verkabelung der linken Hand und Lage der Elektroden.....	19
<b>Abb.3:</b> Anordnung der tDCS-Elektroden bei einer kathodalen Stimulation.....	22
<b>Abb.4:</b> Zeitliche Abfolge der Untersuchung.....	24
<b>Abb.5:</b> Absolute Werte der veränderten MEP-Größe vor und nach tDCS (prä-und post-tDCS) bei gesunden Probanden und Schizophrenie-Patienten.....	28

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabl. 1:</b> Antipsychotikaverteilung nach Studienteilnehmern.....	17
<b>Tabl. 2:</b> Demographische Zusammensetzung und klinische Krankheitsbewertung der Versuchspersonen.....	27
<b>Tabl. 3a:</b> Ergebnis von RM-ANOVA im Bezug auf verschiedene Parameter.....	30
<b>Tabl. 3b:</b> Ergebnis von RM-ANOVA im Bezug auf den Hauptparameter MEP Amplituden getrennt nach Hemisphären.....	31
<b>Tabl. 3c:</b> Ergebnis der RM-ANOVA im Bezug auf den Hauptparameter MEP Amplituden getrennt nach den beiden Studiengruppen.....	31
<b>Tabl. 4:</b> Statistische Ergebnisse für RMT und S1mV.....	32

---

## Abkürzungsverzeichnis

AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4propionic-säure
AMT	<i>active motor threshold</i>
CACNA1C	<i>calcium gated channel subunit alpha 1C</i>
CACNB2	<i>calcium gated channel subunit beta 2</i>
CACNAII	<i>calcium gated channel subunit alpha II</i>
CGI	Clinical Global Impression
CPZ	Chlorpromazin-Äquivalent
CSP	<i>cortical silent period</i>
DLPFC	dorsolateraler Präfrontalkortex
EEG	Elektronenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
FDI	<i>first dorsal interosseus (Musc. Interosseus dorsalis)</i>
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GAD	Glutaminsäure-Decarboxylase
GAF	Global Assessment of Functioning
GCPII	Glutamatcarboxypeptidase-II
GRM3	<i>glutamate metabotropic receptor 3</i>
GRIN2A	<i>glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A</i>
GRIA1	<i>glutamate receptor 1</i>
ICF	<i>intracortical facilitation</i>
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potential
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	motorisch evoziertes Potential
MRS	Magnetresonanztomographie
mRNA	Boten- Ribonukleinsäure



NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PANSS	<i>positive and negative Syndrome Scale</i>
PAS	Paired Associative Stimulation
RMT	motorische Ruheschwelle
rTMS	repetitive transkranielle magnetische Stimulation
SI1mV	1mV-Intensität
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SRR	<i>serine racemase</i>
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TBS	<i>theta-burst stimulation</i>
TMS	transkranielle magnetische Stimulation
tcTMS	twin-coil transkranielle magnetische Stimulation

# 1 Einleitung

## 1.1 Schizophrenie

### 1.1.1 Definition

Krankheitsbilder und Syndrome, die der Diagnose der heutigen Schizophrenie entsprechen, werden seit vielen Jahrhunderten in der Literatur beschrieben. Anfang des 19. Jahrhunderts verwendete Eugen Bleuler den Begriff „Schizophrenie“ zum ersten Mal und erneuerte damit den bis dahin benutzten Terminus der Dementia praecox von Emil Kraepelin für diesen Symptomkomplex (Fusar-Poli und Politi 2008).

Die Diagnose der Schizophrenie erfolgt heute anhand der Kriterien der ICD-10 (ICD-10-GM, engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Diese definieren die kategoriale Diagnose der Schizophrenie als einen aus bestimmten Beeinträchtigungen bestehenden Symptomkomplex. Dazu zählen formale Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen (z.B. Halluzinationen), Wahnphänomene, Ich-Störungen, Störungen der Affektivitätswahrnehmung und Störungen von Denkprozessen. Bewusstseinslage und Intellekt sind hierbei meist nicht beeinträchtigt. (DIMDI-ICD-10-GM Version 2013).

### 1.1.2 Epidemiologie

Die Schizophrenie stellt eine der häufigsten psychischen Erkrankungen des psychiatrischen Formenkreises dar. Ihre jährliche Inzidenz beträgt durchschnittlich ca. 15 pro 100000 Einwohner (McGrath und Susser 2009). Die Punktprävalenz liegt bei ungefähr 4,5 pro 1000 Einwohnern und das Risiko der Entwicklung der Erkrankung über die Lebenszeit wird mit durchschnittlich 0,7 % bis 1,0% angegeben (Tandon et al. 2008).

Die Mehrzahl der Erstmanifestationen tritt im Zeitraum zwischen der späten Adoleszenz und dem 30. Lebensjahr auf. Seltener manifestiert sich die Schizophrenie im Kindes- oder im höheren Erwachsenenalter. Obwohl Frauen und Männer etwa gleich häufig betroffen sind, manifestieren sich die ersten Symptome bei Männern in der Mehrzahl der Fälle deutlich vor dem 30. Lebensjahr. Bei Frauen treten die Symptome in der Regel einige Jahre später auf und es existiert ein zweiter Erkrankungsgipfel um den Zeitpunkt der Menopause (Machleidt et al. 2004), wobei dieser Geschlechtsunterschied in der neueren Literatur auch kontrovers diskutiert wird (Amminger et al. 2006).

### 1.1.3 Ätiologie

Die Ätiologie der Schizophrenie ist von multifaktorieller Genesen und die Pathophysiologie ist bis heute noch nicht abschließend geklärt. Exogene Einflüsse, Genetik, lebensgeschichtliche Ereignisse, biochemische und neurobiologische Anomalitäten scheinen neben vielen anderen Faktoren einen Einfluss zu haben und begünstigen die Entstehung neuronaler Entwicklungsstörungen (Van Haren et al. 2008). Im Vordergrund aller pathophysiologischer Überlegungen stehen dabei Störungen der Gen x Umwelt-Interaktionen (Schmitt et al. 2014).

#### **- Exogene Faktoren**

Es wird angenommen, dass bestimmte Umweltfaktoren das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, erhöhen. Zu diesen Umweltfaktoren zählen pränatale und frühkindliche Infektionen, Komplikationen in der Perinatalperiode, Epilepsie, Geburten im Winter oder Frühling, Entwicklungsstörungen im motorischen oder koordinativen Bereich, Störungen der sozialen Kompetenz, Drogen- und insbesondere Cannabiskonsum, Stress sowie Migration und Leben in der Großstadt (Boteva und Lieberman 2003; Semple et al. 2005; Fearon et al. 2006; Schmitt et al. 2014). Es konnte gezeigt werden, dass Umweltfaktoren epigenetische Veränderungen wie Histonacetylierung oder DNA-Methylierung verursachen können. Somit verändert sich sowohl die Zuordnung von Proteinfunktionen als auch die Transkription von bestimmten Genen, deren Störung wiederum eine Rolle in der Entstehung von Schizophrenie zu spielen scheint (van Os et al. 2004; Sananbenesi und Fischer 2009; Hashimoto et al. 2013; Schmitt et al. 2014).

#### **- Genetische Faktoren**

Die genetischen Einflüsse spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer Schizophrenie. Das Erkrankungsrisiko nimmt bei zunehmendem Verwandtschaftsgrad zu einem Familienmitglied mit Schizophrenie stetig zu. Bei erkrankten Verwandten zweiten Grades beträgt das Risiko zu erkranken fünf Prozent (zum Vergleich: das Risiko in der Allgemeinbevölkerung beträgt ~ 1%). Das Erkrankungsrisiko bei Kindern zweier erkrankter Elternteile liegt bei circa 40% (Möller 2009). In Zwillingsstudien wurden Konkordanzraten von etwa 50% für eineiige Zwillinge und 10-15% bei Zweieiigen gezeigt (Jablensky 2000).

Die Kenntnisse über die Einflüsse von genetischen Faktoren auf die Ätiologie von Schizophrenie haben über die Jahre stetig zugenommen. Schon in den neunziger Jahren wurde gezeigt, dass bestimmte Genloci in die Pathophysiologie der Schizophrenie involviert sind. Zu den pathophysiologisch relevanten Genlocus zählen beispielsweise das Neuroregulin-1-Gen auf Chromo-

som 8p (NRG1), das Dysbindin-Gen auf Chromosom 6p (DTNBP1) ein Genlocus auf Chromosom 13q (G72/G30) und eine Mikrodeletion auf Chromosom 22q (1-3% der Schizophrenieerkrankten) (Maier et al. 1999). Mittlerweile konnten mehr als 108 Genloci bei Patienten mit einer Schizophrenie identifiziert werden, die zur Pathophysiologie der Erkrankung beitragen (Ripke et al. 2014). Darüber hinaus wird angenommen, dass ein großer Teil der 108 Schizophrenie-relevanten Genloci für die Expression von Proteinen zuständig sind. Während CACNA1C (*Calcium gated channel subunit alpha 1C*), CACNB2 (*Calcium gated channel subunit beta 2*) und CACNAII (*Calcium gated channel subunit alpha II*) zum Beispiel für die Genexpression von spannungsabhängigen Kalzium-Kanälen verantwortlich sind, spielen die Genloci GRM3 (*Glutamate metabotropic receptor 3*), GRIN2A (*Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A*), SRR (*Serine racemase*), GRIA1 (*Glutamate receptor 1*) eine wichtige Rolle in der glutamatergen Neurotransmission und in der synaptischen Plastizität (Farreira et al. 2008; Ripke et al. 2014). Diese Befunde weisen darauf hin, dass eine Störung der Plastizität eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie zu spielen scheint.

### **- Hirnstrukturelle Veränderungen**

Neuropathologische und bildgebende Untersuchungen zeigten im Gruppenvergleich zu gesunden Probanden hirnstrukturelle Abnormalitäten bei Patienten mit einer Schizophrenie. Neben einer Reduktion des Hirnvolumens, vor allem im Bereich des Thalamus und des Nucleus caudatus (Harrison 1999, Heckers 2001, Haijma et al. 2013), gibt es konsistente Befunde für eine regionalspezifische Volumenreduktion des medialen Temporallappens, des Hippocampus und des frontalen Kortex, sowie für eine Hemisphärenasymmetrie (Heckers 2001; Ellison-Wright et al. 2008; Adraino et al. 2012). Die Hippocampusvolumenreduktion ist eine der beständigsten hirnstrukturellen Anomalien bei Schizophrenie. Sie kann zu schwerwiegenden funktionellen Veränderungen in Bezug auf die situative Analysefähigkeit, die Reizausfilterung, die kognitive Fähigkeit, das Urteilsvermögen über Gegenwart und Vergangenheit sowie die Assoziationsfähigkeit führen (Heckers 2001; Heckers und Konradi 2010). Häufig wurden in den zitierten bildgebenden Untersuchungen unterschiedliche Volumenveränderungen in beiden Hemisphären beobachtet, was indikativ für eine Störung der transkallosalen Konnektivität ist.

## **1.1.4 Neurobiologische Grundlage der Schizophrenie**

Es wird angenommen, dass Synapsendysfunktionen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie spielen (Honer et al. 1999; Eastwood und Harrison 2001; Schmitt et al. 2011). Horner

beschrieb eine Verminderung von Synaptophysin, einen Marker für synaptische Proteine, in frontotemporalen Bereichen bei Patienten mit einer Schizophrenie und erklärte sich somit die Fehlfunktion synaptischer Proteine bei diesen Patienten. Die Synapsendysfunktionen treten Honers Theorie nach aufgrund von Transmitterungleichgewichten auf. Von besonderer Bedeutung sind die Neurotransmitter Gammaaminobuttersäure (GABA), Dopamin und Glutamat, welche für die Signaltransduktion am synaptischen Spalt und somit für die Entwicklung neuronaler Plastizität zuständig sind. Diese Neurotransmitter spielen eine große Rolle bei Mikro- und Makrofonktionsstörungen im Gehirn, da sie physiologischer Weise im Gleichgewicht von Hemmung und Aktivierung zueinander stehen (Weinberger 1987; Eastwood und Harrison 2001; Schmitt et al. 2011). Schmitt et al. untersuchten den Gyrus Dentatus im Gehirn von Patienten mit einer Schizophrenie und zeigten eine verminderte Anzahl von Oligodendrozyten, welche eine Rolle bei synaptischer Makrokonnektivität spielen (Schmitt et al. 2011).

#### **- GABA-erges System und Schizophrenie**

Das GABA-erge System spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie (Lewis et al. 2003; 2014). Gonzalez-Burgos et al. zeigten, dass Schizophrenie mit einem niedrigeren Spiegel von mRNA assoziiert ist, welche für die Synthese der Glutaminsäure-Decarboxylase (z.B. GAD67) verantwortlich ist. Dieses Enzym induziert die Synthese von GABA im Kortex (Gonzalez-Burgos et al. 2010). In Übereinstimmung mit diesen Befunden beschrieben auch andere Autoren erniedrigte kortikale GAD67-Proteinspiegel bei Patienten mit einer Schizophrenie (Guidotti et al. 2000; Curley et al. 2011). Es wurde angenommen, dass GABA-erge Interneurone hemmende Wirkung auf das dopaminerge System aufweisen, welches wiederum über die N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren mittels des Neurotransmitters Glutamat aktiviert wird (Falkai et al. 2008; Nakazawa et al. 2012). Im Verlauf der schizophrenen Erkrankung können sich die Anzahl dieser inhibierenden GABA-ergen Interneurone verringern und dies kann zur einer Überaktivierung des glutamatergen und dopaminergen Systems führen (Falkai et al. 2008; Gonzalez-Burgos und Lewis 2012; Rapoport 2013). Dieses System gerät im Rahmen der Entstehung der Erkrankung (vom Prodromalstadium bis hin zur Ersterkrankung) zunehmend weiter aus dem Gleichgewicht, was als Folge einer gestörten Hirnentwicklung verstanden wird (Gonzalez-Burgos und Lewis 2012; Rapoport 2013). Dabei nehmen inhibitorische Funktionen ab, was auch als eine der zentralen Pathologien der Schizophrenie im Sinne der Disinhibition und Dyskonnektivität diskutiert wird. Da die Vorgänge vermehrt in frontotemporalen Strukturen stattfinden, werden Symptome wie Wahrnehmungs-, Impulskontroll-

und Kognitionsstörungen bei Patienten mit einer Schizophrenie durch diese Mechanismen erklärt (Nakazawa et al. 2012; Gonzalez-Burgos und Lewis 2012).

In Post-mortem Studien wurden Veränderungen in den präsynaptischen Komponenten GABAerger Neuronen beschrieben, beispielsweise die Verkürzung der für die GABA Produktion benötigten Glutaminsäure-Decarboxylase-67, verminderte GABA-Transporter-1-Dichte sowie Veränderungen in der postsynaptischen GABA-Rezeptor-Transkription (Übersichtsarbeit von Nakazawa et al. 2012).

Studien konnten mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) bei Patienten mit einer Schizophrenie eine reduzierte kortikale Inhibition zeigen, was mit dem geschilderten GABAergen Defizit in Verbindung gebracht werden könnte (Meta-Analyse: Radhu et al. 2013; Systematische Übersicht: Bunse et al. 2014).

### ***- Dopaminerges System und Schizophrenie***

Die am besten etablierte Theorie zur ätiologischen Beschreibung der Schizophrenie war über viele Jahre hinweg und ist weiterhin die Dopaminhypothese (Howes et al. 2009). Schon in den fünfziger Jahren wurde angenommen, dass antipsychotische Medikamente zur Veränderung des Dopaminstoffwechsels bei Verabreichung an Tieren führte (Delay et al. 1952; Carlsson 1957; Carlsson und Lindqvist 1963). Des Weiteren wurde im Verlauf gezeigt, dass die Wirksamkeit eines antipsychotischen Medikaments in Zusammenhang mit seiner Affinität am Dopaminrezeptor steht (Seeman und Lee 1975). Die Dopaminwirkungen, die für Schizophrenie relevant sind, sind die Beeinflussung der Emotionalität, der Gedächtnisfunktion (mesolimbisch) sowie der kognitiven Funktionen (mesokortikal). Eine dopaminerge Überaktivität im mesolimbischen System wird insbesondere mit der Entstehung von positiven Symptomen in Verbindung gebracht, wohingegen eine dopaminerge Hypoaktivität im frontalen Kortex vor allem mit negativen Symptomen und kognitiven Defiziten assoziiert wird, was die sogenannte Theorie der regionalen Spezifität begründet (Weinberger 1987; Davis et al. 1991; Abi-Dargham 2002; Heinz und Schlagenhauf 2010).

### ***- Glutamaterges System und Schizophrenie***

Glutamat stellt den bedeutendsten exzitatorisch wirksamen Transmitter für efferente und afferente Informationen in Neuronenfunktionskreisen im ZNS dar. Störungen in diesem System können zu erheblicher Desorganisation höherer Hirnfunktionen führen (Steiner et al. 2013). Physiologisch wird Glutamat aus präsynaptischen Vesikeln freigesetzt, diffundiert durch den synaptischen Spalt und wirkt auf Glutamatrezeptoren an den präsynaptischen und postsynaptischen Membranen (Dobrek und Thor 2011). Die Glutamatrezeptoren unterteilen sich prinzipiell in ionotrope und metabotrope

Rezeptoren. Zu den ionotropen Rezeptoren gehören die aus tetrameren Ionenkanälen aufgebauten Kainat-Rezeptoren, AMPA ( *$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4propionic acid*)-Rezeptoren und die agonistisch wirkenden NMDA (*N-methyl-D-aspartate receptor*)-Rezeptoren. Metabotrope Glutamaterezeptoren sind G-Protein gekoppelt (Traynelis et al. 2010). Die für die Pathophysiologie der Schizophrenie häufig als relevant angesehenen glutamatergen NMDA-Rezeptoren bestehen aus Proteinkomplexen, die zusammen einen intrinsischen Ionenkanal bilden und verschiedene Bindungsstellen für die Neurotransmitter besitzen (Traynelis et al. 2010). Der Ionenkanal ist sowohl für monovalente Kationen als auch für bivalente Kationen wie  $\text{Ca}^{2+}$  durchlässig (Dobrek und Thor 2011).

Die Hypothese zur pathophysiologischen Bedeutung des glutamatergen Systems für die Entstehung einer Schizophrenie basiert auf pharmakologischen Studien, bei denen nach Verabreichung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten schizophrenie-ähnliche Symptome ausgelöst werden konnten (Krystal et al. 1999; Coyle 2006; Kristiansen et al. 2007). Aus heutiger Sicht werden verschiedene Befunde aus pathologischen, bildgebenden oder molekularen Untersuchungen als Hinweise für eine gestörte glutamaterge Neurotransmission bei der Schizophrenie gewertet, wobei diese Hypothese nicht ganz unumstritten ist (Hasan et al. 2014).

### **1.1.5 Plastizität, NMDA-Rezeptoren und Schizophrenie**

Unter Neuroplastizität versteht man die Fähigkeit von neuronalen Strukturen (hier im Kontext des Gehirns), sich an interne und externe Reize anzupassen (Bliss und Lomo 1973; Oxley et al. 2004; Hasan et al. 2012). Neuroplastizität beinhaltet eine Neuordnung synaptischer Verbindungen, um sich auf ein verändertes Umfeld einzustellen (Kolb und Whishaw 1998). Die Anpassung an neue Umweltreize erfolgt über eine Modifikation kortikaler und subkortikaler Strukturen auf struktureller und funktioneller Ebene. Hierfür werden als Antwort auf veränderte Umweltbedingungen molekulare und zelluläre Verbände umstrukturiert. Auf zellulärer Ebene erfolgen Gen-Transkriptionen und Proteinsynthesen, die zu synaptischen Veränderungen und Neurogenese führen. Auf molekularer Ebene werden die neuronale Exzitabilität und die Stärke der synaptischen Funktionen angepasst (Elbert et al. 1995; Yuste und Bonhoeffer 2001).

Neuroplastizität steht im Mittelpunkt des Lernens und der Gedächtnisbildung. Neurobiologisch spielen dabei das glutamaterge System mit den NMDA-Rezeptoren, die LTP (*Long-term potentiation*) und LTD (*Long-term depression*) eine wichtige Rolle. NMDA-Rezeptoren sind für die Entstehung neuronaler Plastizität von wesentlicher Bedeutung (Elbert et al. 1995; Yuste und Bonhoeffer 2001),

da sie Schlüsselpositionen für die Regulation von LTD und LTP einnehmen (Rioult-Pedotti et al. 1998; Kemp und Manahan-Vaughan 2004). Die Veränderungen der synaptischen Stärke bei LTP gehen mit einer Erregbarkeitserhöhung einher, während sie bei LTD mit einer Erregbarkeitsverminderung verbunden sind (Bliss und Lomo 1973; Bliss und Collingridge 1993). Gladding et al. konnten außerdem zeigen, dass LTD die durch LTP vermittelten Signaltransduktionen in den hochaktiven neuronalen Netzwerken verstärken und dabei die synaptischen Aktivitäten in wenig aktivierten neuronalen Netzwerken schwächen (Gladding et al. 2009). In neuronalen Netzwerken müssen beide Formen der synaptischen Plastizität (LTP und LTD) im Gleichgewicht gehalten werden. Dieses Gleichgewicht wird zum Teil über diverse inhibitorische und fazilitatorische Neurotransmitter direkt reguliert (Abraham 2008). Im Gegensatz zu LTP, welche eine wichtige Rolle bei der Gedächtnisformation und der Entstehung einer Schizophrenie spielt (Frantseva et al. 2008), wurde LTD in Bezug auf diese wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Kemp und Manahan-Vaughan beschrieben LTD als Mediator der Gedächtnisfunktion und nahmen an, dass LTD über eine direkte Beteiligung in der Formation des Gedächtnisses verfügt. Laut den Autoren könnte LTD außerdem mit dem Vergessen gespeicherter Informationen in Verbindung gebracht werden (Kemp und Manahan-Vaughan 2007). Neurophysiologische Studien belegten eine dysfunktionale LTP- und LTD-artige Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie und es wurde diskutiert, dass gestörte NMDR-Funktionen für diese Beobachtungen verantwortlich sind (Fitzgerald et al. 2002; Daskalakis et al. 2008; Frantseva et al. 2008, Hasan et al. 2012). Darüber hinaus wurde diskutiert, dass insuffiziente Gedächtnisfunktionen und Defekte kortikaler Signal-zu-Rausch-Verhältnisse, die bei Schizophrenie häufig zu finden sind, auf eine gestörte LTD-artige Plastizität hinweisen (Rolls et al. 2008). Diese Störung der neuronalen Plastizität wurde als ein wichtiger pathophysiologischer Mechanismus bei Schizophrenie angenommen und kann dazu beitragen, verschiedene klinische Merkmale dieser Erkrankung zu erklären (Pascual-Leone et al. 2005; Hasan et al. 2013).

### **1.1.6 Neuroplastizität und Dyskonnektivität als ein Erklärungsmodell der schizophrenen Pathophysiologie**

Das Konzept der gestörten Neuroplastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie wurde von verschiedenen Autoren aus unterschiedlichen Sichtweisen diskutiert. Konradi et al. zeigten in einer Übersichtsarbeit, dass sich eine Fehlfunktion von NMDA-Rezeptoren (Hypo- und Hyperfunktion) als mögliche Grundlage der gestörten Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie darstellt (Konradi et al. 2003). Außerdem wird angenommen, dass eine wesentliche Grundlage der funktionellen



und strukturellen Dyskonnektivität bei der Schizophrenie eine Störung der NMDA-Rezeptor-abhängige synaptischen und zellulären Plastizität ist (Stephan et al. 2009; Schmitt et al. 2011). Es sollte beachtet werden, dass die meisten Befunde eher in Richtung einer glutamatergen Hypoaktivität deuten, während einige Autoren zumindest den toxischen Effekt eines hyperglutamatergen Zustands diskutieren (Übersicht bei Hasan et al. 2014).

Unterschiedliche Untersuchungsmethoden (genetische Studien, Post-mortem Studien, bildgebende Studien und neurophysiologische Studien) zeigten, dass die zuvor genannte strukturelle und funktionelle Dyskonnektivität eine zentrale Rolle bei der Pathophysiologie der Schizophrenie spielt. Anhand molekularer Untersuchungsmethoden konnte die Verminderung von oligodendrozyten-ähnlichen Genexpressionen dargestellt werden. Dieser Befund deutet auf eine Synaptopathie und eine Dyskonnektivität hin (Eastwood und Harrison 2001; Honer et al. 2002). Als weitere Untersuchungsmethode wurde anhand von Post-mortem Studien gezeigt, dass die Dichte dendritischer Dornfortsätze von Pyramidenzellen in der kortikalen Lamina-III des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Schizophrenie verringert ist. Dieser Zelltyp ist für kortikale Projektionen im Gehirn zuständig. Eine Störung hier wird folglich mit einer Dyskonnektivität zwischen wichtigen Hirnarealen bei Patienten mit einer Schizophrenie in Verbindung gebracht (Lewis et al. 2003). Als weitere Untersuchungsmethode beschrieben elektrophysiologische Studien mittels EEG (Elektronenzephalographie) und MEG (Magnetenzephalographie) eine Dyskonnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie. Uhlhass und Singer zeigten dabei gestörte Oszillationen, Synchronisationsveränderungen sowie intra- und interhemisphärische Dyskonnektivitäten als wichtige Merkmale bei Patienten mit einer Schizophrenie (Uhlhaas und Singer 2010). Zusammenfassend existieren Forschungsergebnisse, die einerseits für eine gestörte Plastizität und andererseits für eine gestörte Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie sprechen (Stephan et al. 2009).

Unter Zuhilfenahme nicht-invasiver transkranieller Hirnstimulationsverfahren können kortikale Plastizität und Konnektivität methodisch anders untersucht werden (Thickbroom 2007; Ziemann et al. 2008; Nitsche et al. 2005). Dabei kommen verschiedene Verfahren zur Anwendung, die in den folgenden Kapiteln beschrieben werden.

## 1.2 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die ersten Versuche, das Gehirn elektrisch zu stimulieren, wurden bereits vor über 200 Jahren durchgeführt (Zago et al. 2008; Nitsche et al. 2008). Eine wichtige neurophysiologische Methode zur Induktion von Neuroplastizität stellt die transkranielle Gleichstromstimulation (englisch:

*transcranial direct current stimulation* (tDCS)) dar (Nitsche und Paulus 2000). Schon in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde am exponierten Kortex von Katzen und Ratten gezeigt, dass ein angelegter Gleichstrom zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials und somit zu einer Veränderung der spontanen neuronalen Erregbarkeit führt (Purpura und McMurtry 1965). Bindmann et al. konnten 1964 anhand von Stimulationen an frei präparierten Kortexoberflächen anästhesierter Ratten zeigen, dass die neuronale Aktivität und Erregbarkeit durch anodale Stimulation erhöht und durch kathodale Stimulation erniedrigt werden kann (Bindmann et al. 1964). Etwa vierzig Jahre später induzierten Nitsche und Paulus mit oberflächlich angebrachten Elektroden entsprechende Veränderungen transkranial über dem Motorkortex im Humanexperiment. Sie zeigten, dass Gleichstromstimulation von wenigen Sekunden genügt, durch Kopfschwarte und Schädel von Menschen zu dringen und signifikante Veränderungen der Erregbarkeit des Motorkortex zu erzeugen (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche et al. 2003; Nitsche et al. 2005).

### **1.2.1 Physikalische Grundlage der tDCS**

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) beinhaltet die Anwendung von schwachen elektrischen Strömen (1-2 mA), um die Aktivität neuronaler Populationen im Gehirn zu modulieren (Nitsche et al. 2008). Es wurde gezeigt, dass der Effekt der Stimulation von der Stromdichte, der effektiven Elektrodenfläche, der Stromflussrichtung und der Dauer der Stimulation abhängig ist (Purpura und McMurtry 1965; Nitsche und Paulus 2000; Nitsche et al. 2003; Nitsche et al. 2008).

Nitsche und Paulus beschrieben die für die Stimulation des Motorkortex effektivste Elektrodenpositionierung. Idealerweise wird eine Messelektrode über das daruntergelegene Schädelareal (zum Beispiel den motorischen Kortex) und eine Referenzelektrode über den kontralateralen Orbitalen (beispielsweise den orbitofrontalen Kortex) positioniert (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche et al. 2008). Der Strom fließt zwischen Kathode (negative Elektrode) und Anode (positive Elektrode) und beide Elektroden besitzen die gleiche Stromstärke (Nitsche et al. 2008).

Für wissenschaftliche Fragestellungen mittels nicht-invasiver Stimulationsverfahren, wie der tDCS in der Schizophrenieforschung, hat sich das motorische System als ein sehr gutes Modellsystem aus folgenden Gründen etabliert: a) die Kombination aus Elektromyogramm und TMS (transkranielle Magnetstimulation) stellen eine zuverlässige, praktische und objektive Messmethode zur Quantifizierung der biologischen Effekte sowie zur Exzitabilitätsveränderung in Rahmen der tDCS am Motorkortex dar (Ziemann et al. 2008), b) mittels neuropathologischer Studien wurde gezeigt, dass bei Patienten mit einer Schizophrenie pathologische Veränderungen im Motorkortex (vor allem GABA-

erges System) nachzuweisen sind und diese pathologischen Veränderungen den Defiziten im DLPFC (dorsolateraler Präfrontalkortex) und im anterioren cingulären Kortex entsprechen (Hashimoto et al. 2008).

### 1.2.2 Physiologische Grundlage der tDCS

Nitsche und Paulus zeigten im Jahr 2000, dass eine tDCS von bestimmter Dauer zur Exzitabilitätsveränderung während und nach der Stimulation führen kann (Nitsche und Paulus 2000). Eine Stimulationsdauer von wenigen Sekunden erzeugte keinen Effekt über die eigentliche Stimulation hinaus (sogenannter Nacheffekt). Erst bei einer Stimulationsdauer von länger als 5 Minuten konnte eine lang anhaltende Veränderung der Exzitabilität des stimulierten motorischen Areals erreicht werden. Diese lang anhaltende Exzitabilitätsveränderung ist abhängig von NMDA-Rezeptoren und  $Ca^{2+}$ -Kanälen und wird daher als plastische Modulation verstanden (Nitsche et al. 2008). Die Antagonisierung des NMDA-Rezeptors mittels Dextromethorphan blockiert vollständig die Erzeugung von langanhaltenden tDCS-Effekten (Nitsche und Paulus 2000; Liebetanz et al. 2002; Nitsche et al. 2003). Die Richtung der tDCS-Effekte und die Qualität der Stimulation (inhibitorisch oder faszilitatorisch) richten sich nach der Polarität der Elektroden. Anodale Stimulation bewirkt unter Standardbedingungen eine Depolarisation und führte zu einer Erhöhung der motor-kortikalen Exzitabilität. Dieser Effekt wird mit dem molekularen Prozess der LTP in Verbindung gebracht und auch als LTP-artige Plastizität beschrieben. Kathodale Stimulation hingegen bewirkt eine hyperpolarisierende inhibitorische LTD-artige kortikale Antwort (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche et al. 2003; Nitsche et al. 2008).

Für die vorliegende Arbeit wurde zur Erzeugung LTD-artiger Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie und gesunden Probanden eine 9-minütige kathodale Stimulation des linken Motorikortex (M1) durchgeführt (Nitsche und Paulus 2000, 2001; Nitsche et al. 2003). Zur Quantifizierung der Exzitabilitätsveränderungen erfolgte eine TMS vor und nach der Stimulation. Im nächsten Abschnitt dieser Arbeit werden die physiologischen und physikalischen Auswirkungen der TMS ausführlich dargestellt.

## 1.3 Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde 1985 von Barker und Mitarbeitern zum ersten Mal vorgestellt (Barker et al. 1987). Sie ist eine geeignete Methode zur nicht-invasiven und

transkraniellen Untersuchung von kortikalen Erregbarkeitsveränderungen bei Menschen, insbesondere der des motorischen Systems (Ziemann et al. 2004).

### 1.3.1 Physikalische Grundlagen der TMS

Elektromagnetische Induktion stellt das Grundprinzip der transkraniellen Magnetstimulation dar. In diesem Verfahren wird ein wechselndes Magnetfeld appliziert, welches zuvor durch zeitlich wechselnde Entladung eines Kondensators in einem TMS-Gerät induziert wurde. Das Magnetfeld penetriert ungehindert die Haut, das Subkutangewebe und die Schädelkalotte ohne signifikante Abschwächung. Durch den schnellen zeitlichen Richtungswechsel (Faraday-Prinzip) in elektrisch leitenden Strukturen wird ein Stromfluss generiert, der entgegengesetzt zur Richtung des Magnetfeldes strömt (Maeda und Pascual-Leone 2003). Aufgrund der Situation, dass die Feldstärke des vom TMS-Gerät erzeugten Magnetfelds proportional mit dem Quadrat des Abstands abnimmt, werden nur kortikale Areale (graue Substanz), aber keine subkortikalen Areale und keine weiße Substanz durch die TMS stimuliert. Die maximale Eindringtiefe des induzierten Magnetfelds mittels Standardspulen liegt bei 1,5 bis 2 cm (Epstein et al. 1990).

### 1.3.2 Physiologische Grundlagen der TMS

Patton und Amassian führten 1954 zum ersten Mal in einem Tierversuch eine bipolare elektrische Stimulation durch und beschrieben die kortikospinale Erregungssalven im Rückenmark (Patton und Amassian 1954). Viele Jahre danach wurde von Katayama et al. während neurochirurgischer Eingriffe an freigelegten menschlichen Kortexen ähnliche Beobachtungen beschrieben (Katayama et al. 1988).

Eine TMS führt zur Erzeugung von Aktionspotentialen, die über die Pyramidenbahn fortgeleitet werden und an den Synapsen der spinalen Motoneurone ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) auslösen. Durch die nacheinander erzeugten EPSPs werden die postsynaptischen Membranen depolarisiert. Wird der Schwellenwert der nachgeschalteten Neurone hierbei erreicht, so entwickelt sich wiederum ein neues Aktionspotential, welches dann zur motorischen Endplatte des Zielmuskels fortgeleitet wird und hierbei die Muskelfasern aktiviert. Diese Aktivierung kann mittels Elektromyographie (EMG) dargestellt werden (Siebner und Ziemann 2007). Weitere Arbeiten weisen darauf hin, dass mittels einer TMS in der Regel Interneurone stimuliert werden, die wiederum die Aktivität der Pyramidenneurone modulieren (Day et al. 1989). Erst bei sehr hohen Stimulationsintensitäten gelingt eine direkte Stimulation von Pyramidenneuronen, wobei eine solche Stimulation im Laboralltag nicht erfolgt.

### 1.3.3 TMS-Einzelpulstechniken

Die TMS-Einzelpulstechnik kann zur Evaluation der motor-kortikalen Erregbarkeit verwendet werden. Die mittels EMG aufgezeichneten Potentiale an quergestreiften peripheren Muskeln erlauben Rückschlüsse (Quantifizierung) auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex. Anhand dieser Untersuchungen lassen sich mit Hilfe einiger Einzelpulstechniken Rückschlüsse auf die Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen ziehen. Nachfolgend werden die verschiedenen Einzelpulstechniken der TMS beschrieben.

#### - *Motorische Schwelle (RMT)*

Die motorische Schwelle stellt die niedrigste TMS-Intensität dar, die erforderlich ist, um ein motorisch evoziertes Potential (MEP) auszulösen. Während die motorische Schwelle in ruhenden Muskeln als „*resting motor threshold*“ (RMT) bezeichnet wird, wird sie in voraktivierten Muskeln „*active motor threshold*“ (AMT) genannt. Die benötigte TMS-Intensität bei RMT ist stets höher als bei AMT. Die motorische Schwelle gibt Hinweise auf die neuronale Membranaktivität (Abbruzzese et al. 2001; Chen 2000), die Aktivität der kortiko-kortikalen Axone und deren Synapsen mit den kortikospinalen Neuronen (Shimazu et al. 2004).

#### - *Motorisch evoziertes Potential*

Hierbei handelt es sich um ein Muskelsummenaktionspotential peripherer Muskeln, welches durch die Stimulation des primär motorischen Kortex mittels TMS hervorgerufen wird (Rothwell et al. 1999) und für die Bestimmung der kortikospinalen Exzitabilität genutzt werden kann. Stimulusintensität und MEP-Amplitude stehen in sigmoider Beziehung zueinander (Devanne et al. 1997). Die MEP-Amplitude spiegelt eine induzierte kortikale Inhibition oder Faszilitation wider und stellt eine Methode zur Quantifizierung kortikaler Exzitabilität unterschiedlicher intra- und interkortikaler Neuronenkreise dar (Siebner und Ziemann 2007)). Die MEP-Größe ist außerdem von Neurotransmittern wie Glutamat und GABA abhängig (Ziemann et al. 2015).

#### - *Kortikale Silent Period (CSP)*

Dieser Messparameter (engl.: *cortical silent period*) dient zur Untersuchung der kortikalen Inhibition. Die kortikale Innervationsstille (CSP) wird abgeleitet, indem auf einen tonisch aktivierten Muskel ein überschwelliger kortikaler Reiz appliziert wird. Die temporäre und unwillkürliche Innervationspause wird als Kortikale Silent Period bezeichnet und wird in Millisekunden (ms) registriert. Die-

ser Messparameter ist sowohl von der tonischen Kontraktion des Zielmuskels als auch von der applizierten Stimulusintensität abhängig (McLellan 1973; Cantello et al. 1992).

## **1.4 Transkranielle Stimulation, Dyskonnektivität und Schizophrenie**

Störungen der NMDA-Rezeptoren und Fehlfunktionen der molekularen Mechanismen von LTD und LTP spielen eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der Schizophrenie (Stephan et al. 2009; Schmitt et al. 2011; Hasan et al. 2012; Hasan et al 2014; Paz et al.2006; Pascual-Leone et al. 2005; Konradi et al. 2003; Daskalakis et al. 2008). Es wurde mittels TMS-Untersuchungen die Dyskonnektivität zwischen verschiedenen Hirnrealen untersucht. So wurden beispielsweise TMS-Messungen zur Untersuchung inhibitorischer und faszilitatorischer Konnektivität zwischen rechtem und linkem Motorkortex sowie zwischen anderen Kortexarealen durchgeführt. Bei diesen Experimenten wurde eine Hemisphäre beziehungsweise ein Hirnareal mittels Stimulationsverfahren wie rTMS (repetitive transkranielle Magnetstimulation) stimuliert. Die Stimulationsantwort wurde dann beispielsweise an der nicht stimulierten Hemisphäre gemessen. Ein Vergleich der TMS-Messung vor und nach der rTMS an der nicht stimulierten Hemisphäre ermöglichte einen Rückschluss auf die Exzitabilitätsveränderung beziehungsweise Konnektivität zwischen der stimulierten Hemisphäre und der nicht stimulierten Hemisphäre (Oxley et al. 2004; Suppa et al. 2008).

Transkranielle Gleichstromstimulation kam im Rahmen meiner Arbeit als Stimulationstechnik zur Erzeugung LTD-artiger und NMDA-rezeptorabhängiger Plastizität zur Anwendung. Die neunminütige kathodale Stimulation in meinem Versuchsaufbau diente zur Erzeugung lang anhaltender kortikaler Exzitabilität bzw. Plastizität an dem stimulierten linken Motorkortex. Die Stimulationsantwort an der nicht stimulierten Hemisphäre ermöglichte einen Rückschluss auf die Konnektivität zwischen den beiden Hemisphären. Diese diente außerdem zur Untersuchung von Plastizität und Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie. Als Vergleichsgruppe wurde in meiner Studie eine gesunde Kontrollgruppe genommen. Dabei wurde eine Hemisphäre (linke Hemisphäre) mittels tDCS stimuliert und mittels TMS konnten die Exzitabilitätsveränderungen auf beiden Hemisphären quantifiziert werden. Durch diesen Versuchsaufbau (indirekte Konnektivität) (Rothwell 2011) konnten die Hypothesen der gestörte Plastizität und Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie untersucht werden.

## 1.5 Zielsetzung dieser Arbeit

Das Ziel der vorgelegten Arbeit war, den Einfluss von durch kathodaler tDCS induzierter LTD-artiger motor-kortikaler Plastizität auf die interhemisphärische Konnektivität bei gesunden Probanden und bei Patienten mit einer Schizophrenie zu untersuchen. Dazu wurde der linke primär motorische Kortex aller Teilnehmer mittels kathodaler tDCS stimuliert und die Erregbarkeit vor und nach der Stimulation beider motorischer Kortizes (links und rechts) mittels TMS quantifiziert. Durch dieses Design können sowohl Fragen bezüglich der gestörten neuronalen Plastizität als auch deren Einfluss auf die Konnektivität untersucht werden. Dabei wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Patienten mit einer Schizophrenie werden im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine geringere Reduktion der Erregbarkeit nach kathodaler Stimulation über dem stimulierten linken M1 zeigen (Störung der neuronalen Plastizität).
- Patienten mit einer Schizophrenie werden im Vergleich zu gesunden Probanden auch über dem nicht-stimulierten rechten M1 eine geringere Reduktion der Erregbarkeit aufweisen (Störung der Konnektivität)
- Die reduzierte Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie wird sich, wie unter den oben genannten zwei Punkten, als verminderte MEP-Reduktion durch kathodale tDCS im Vergleich zu gesunden Probanden präsentieren.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Die Stichprobe dieser Studie umfasst insgesamt 18 Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie und 18 gesunde Kontrollprobanden. Die beiden Versuchsgruppen wurden hinsichtlich Alter und Geschlecht aufeinander abgestimmt und wurden im Zeitraum von Mai 2010 bis März 2011 in der gleichen geographischen Region (Göttingen, Niedersachsen) rekrutiert.

Die Patienten stammen aus dem stationären und ambulanten Bereich der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Georg-August-Universität Göttingen. Die gesunden Probanden wiesen weder zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch in der Vergangenheit psychiatrische, neurologische oder endokrinologische Störungen auf. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass keine positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen bei den Probanden bestand. Diese Informationen wurden in einem ausführlichen Gespräch durch einen Arzt der Arbeitsgruppe erhoben.

Alle Versuchsteilnehmer wurden im Vorfeld eingehend über Sinn und Zweck der Studie, Ablauf des Experiments und eventuell auftretende Nebenwirkungen aufgeklärt. Nach dem ausführlichen Aufklärungsgespräch durch einen an der Studie beteiligten Arzt wurde von jedem Versuchsteilnehmer eine Einwilligung eingeholt.

Die hier durchgeführte Studie wurde durch die Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen geprüft und genehmigt (12/4/09) sowie unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki und den Regeln der GCP durchgeführt.

Die Teilnahme an der Studie beinhaltete bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien:

1. Alter zwischen 18 und 65 Jahren
2. Schriftliche Einwilligung nach dementsprechender Aufklärung (informed consent)
3. für die Patienten: Vorliegen einer Schizophrenie nach ICD-10 Kriterien

Ausschlusskriterien:

1. Herzschrittmacher
2. Schwerwiegende dermatologische Erkrankung
3. Gesetzliche Unmündigkeit



4. Erkrankungen des peripheren oder zentralen Nervensystems (ZNS), Intrazerebrale Metallimplantate
5. Fehlende Einwilligungsfähigkeit
6. Epileptische Anfälle in der Vorgeschichte
7. Anhalt für eine schwerwiegende internistische Erkrankung
8. Akute psychotische Dekompensation
9. Suizidalität
10. Schwangerschaft oder Stillperiode
11. Alkohol- oder Substanzabhängigkeit oder aktueller Gebrauch von Substanzen
12. Aktuell zentralnervös wirksame Medikation mit Ausnahme Antipsychotika und vereinzelt Antidepressiva in der Patientengruppe

Die Teilnehmer sollten eindeutig anhand der ICD-10-Kriterien als an einer Schizophrenie erkrankt diagnostiziert sein, welches durch zwei Ärzte der psychiatrischen Klinik bestätigt wurde. Es wurden ausschließlich Patienten, die sich in einem klinisch stabilen Erkrankungszustand befanden, in die Studie eingeschlossen.

Außerdem wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Psychopathologie (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*) (Kay 1987), des allgemeinen Funktionsniveaus (*Global Assessment of Functioning, GAF*) (Endicott et al. 1976) und der Erkrankungsschwere (*Clinical Global Impression, CGI*) (Guy und Bonato 1976) untersucht. Diese Untersuchungen erfolgten durch einen in der Psychiatrie tätigen Arzt.

Die Feststellung der Händigkeit erfolgte nach dem „Edinburgh Handedness Inventory“ (Oldfield 1971). Zur Reduktion des Einflusses auf die kortikale Lateralität wurden nur Rechtshänder untersucht, so dass die Stimulation mittels tDCS immer auf der dominanten Hemisphäre erfolgte. Alle Patienten wurden mit Antipsychotika der zweiten Generation behandelt. Kein Patient wurde mit Benzodiazepinen oder Antikonvulsiva behandelt. Sechs Patienten bekamen zusätzlich folgende Antidepressiva: Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Escitalopram, Escitalopram/Mirtazapin und Venlafaxin. Tabelle 2.1 stellt die genauere Aufschlüsselung der medikamentösen Behandlung der Patienten dar.

**Tabelle 1: Antipsychotikaverteilung nach Studienteilnehmern**

<b>Patient Nr.</b>	<b>Neuroleptikum</b>	<b>Dosierung (mg/Tag)</b>
1	Risperidon microspheres	3,57 <sup>a</sup>
2	Aripiprazol; Quetiapin	10;900
3	Risperidon	5
4	Olanzapin; Perazin	10;50
5	Quetiapin	150
6	Amisulprid; Aripiprazol	200;20
7	Aripiprazol	15
8	Quetiapin	300
9	Quetiapin; Risperidon	100;7
10	Olanzapin	40
11	Aripiprazol	20
12	Aripiprazol; Olanzapin	15;5
13	Risperidon; Risperidon microspheres	0,5;3,57 <sup>a</sup>
14	Amisulprid; Quetiapin	800;1000
15	Flupentixoldecanoat	0,71 <sup>b</sup>
16	Quetiapin; Ziprasidon	400;120
17	Aripiprazol	20
18	Quetiapin	150

<sup>a</sup> Diese Patienten wurden mit Risperdal consta 50 mg (Risperidon microspheres 50 mg) zwei-wöchentlich intramuskulär behandelt.

<sup>b</sup> Diese Patienten wurden mit Flupentixol Depot 0,5 ml der 2 %igen Injektionslösung (entspricht 10 mg Flupentixoldecanoat) zwei-wöchentlich intramuskulär behandelt.

## 2.2 Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung

### 2.2.1 Vorbereitung der Versuche

Während der Versuche wurden alle Probanden und Patienten in einem bequemen, elektrisch beweglichen Liegestuhl positioniert, dessen Rückenlehne elektrisch um 45 Grad nach hinten verstellt wurde. Die Darstellung des Liegestuhls befindet sich in Abbildung 1.

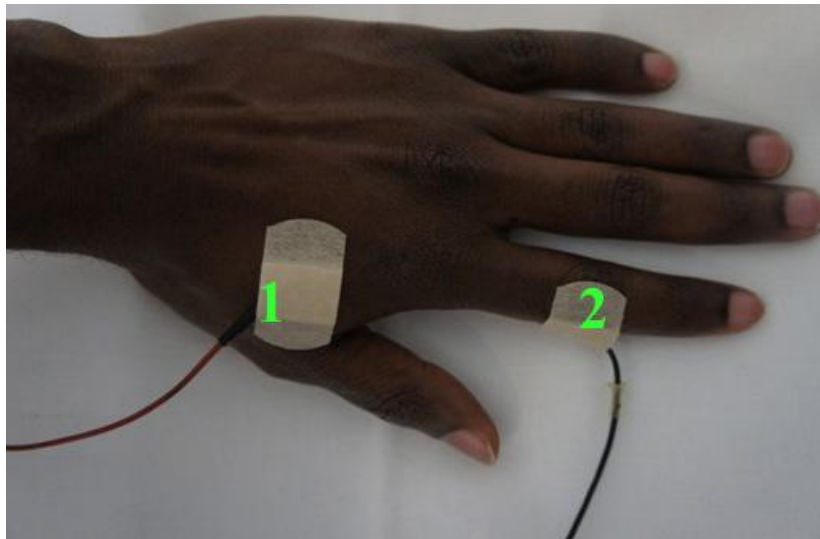


**Abb. 1.: Darstellung des technischen Setups - 1.) Spule, 2.) TMS Gerät und 3.) Liegestuhl**

Der Arm, an dessen Muskeln die Ableitungen gemessen wurden, lag auf einer Lehne und wurde bei Bedarf zusätzlich mit einem Kissen unterstützt. Dies ermöglichte, dass der Kopf und die Arme während der Versuchsdurchführung ohne Anstrengung und mit bestmöglicher muskulärer Relaxation in gleicher Position gehalten werden konnten.

Mittels eines Pflasters wurden die zur Oberflächenelektromyographie verwendeten Elektroden an dem für die Messung relevanten Muskel befestigt. Aufgrund des großen Repräsentationsareals und der oberflächennahen Lage im motorischen Kortex wurde bei allen Versuchen der *Musculus interosseus dorsalis I* (englisch: *first-dorsal interosseos (FDI)*) der rechten Hand bei der Messung auf der linken Hemisphäre als Zielmuskel und der *Musculus interosseus dorsalis* der linken Hand bei der Messung auf der rechten Hemisphäre als Zielmuskel genutzt.

Die Erdung wurde entweder am Unterarm oder am Knöchel befestigt. Abbildung 2 zeigt die Verkabelung der linken Hand und die Lage der Elektroden.



**Abb. 2: Verkabelung der linken Hand und die Lage der Elektroden 1.) Musculus interosseus dorsalis als Zielmuskel (FDI), 2.) Mittelhandknochen**

Das von den Oberflächenelektroden abgeleitete Rohsignal wurde vorverstärkt und mit einem Bandpassfilter (2Hz–10KHz) digitalisiert. Verwendet wurde dazu eine kommerzielle Verstärker/AD-Wandler Einheit (Keypoint Medtronic Co., Dänemark). Die aufgezeichneten Daten wurden auf einem Computer gespeichert und offline analysiert.

### **2.2.2 Transkranielle Magnetstimulation**

Für die Erfassung der Kortexexzitabilität wurde eine Standard 70-mm-TMS-Spule (*figure of eight coil*) verwendet, welche an einen biphasischen MagPro-X-100 Stimulator angeschlossen war.

Die Bestimmung des optimalen Stimulationspunktes (*Hot Spot*) wurde individuell vor jeder Messung durchgeführt. Der *Hot Spot* ist die Stelle über dem motorischen Kortex, bei deren Stimulation mit einem überschwelligen Reiz das größte motorisch evozierte Potential (MEP) im FDI erzeugt wird. Die Spule wurde tangential zum Schädel über dem motorischen Kortex platziert, so dass der Spulenschaft in einem Winkel von 45 Grad zur Sagittalebene nach postero-lateral ausgerichtet war. Zum Auffinden des optimalen Stimulationspunktes wurde im Folgenden die Spule so lang in kleinen Intervallen an dem Motorkortex bewegt, bis sich ein entsprechend großes und zuverlässig reproduzierbares MEP zeigte. Die *Hot Spots* wurden sowohl für die linke Hemisphäre als auch für die rechte Hemisphäre im motorischen Kortex

aufgesucht und mit einem wasserlöslichen Stift markiert. Dieser Punkt wurde für alle Messparameter an der jeweiligen Hemisphäre als Ort der Stimulation für die Untersuchung verwendet.

### **2.2.3 TMS-Messprotokolle und –Messparameter**

Im nächsten Schritt wurden verschiedene für die Messung benötigte Parameter (zum Beispiel S1mV, MEP, RMT und CSP) für jeden Versuchsteilnehmer definiert und schriftlich festgehalten. Es wurden in dieser Studie bei allen Experimenten TMS-Einzelpulsmessungen für die rechte und linke Hemisphäre vor und nach der transkraniellen Gleichstromstimulation vorgenommen. Im Folgenden werden die Konfiguration und Durchführung der jeweiligen Messprotokolle erklärt.

#### ***Festlegung der 1mV-Intensität (S1mV)***

Für die Erfassung dieser Messprotokolle wurde als Testreiz die 1mV-Intensität benutzt. Dies ist diejenige Intensität (prozentual der maximalen Stimulatorleistung angegeben), welche im entspannten Muskel eine MEP-Amplitude von 1,0 mV ( $\pm 0,3$  mV) erzeugt, wobei 100% die maximale Ausgangsleistung des Stimulators entspricht.

#### ***Festlegung der Motorischen Ruheschwelle (RMT)***

Diese Untersuchung sollte bei maximal relaxiertem Zielmuskel erfolgen. Die motorische Ruheschwelle beschreibt die Stimulationsintensität, bei der fünf von zehn nacheinander ausgelösten MEPs eine Amplitude  $\sim 50$   $\mu$ V erreichen (Rothwell und Thompson 1991). Dazu wurde die Stimulationsintensität schrittweise reduziert, bis die Schwelle erreicht wurde. Zur Kontrolle erfolgte dann eine Annäherung an die Schwelle von unten durch schrittweise Erhöhung der Stimulationsintensität.

#### ***Festlegung der kontralateralen Kortikalen Silent Period (CSP)***

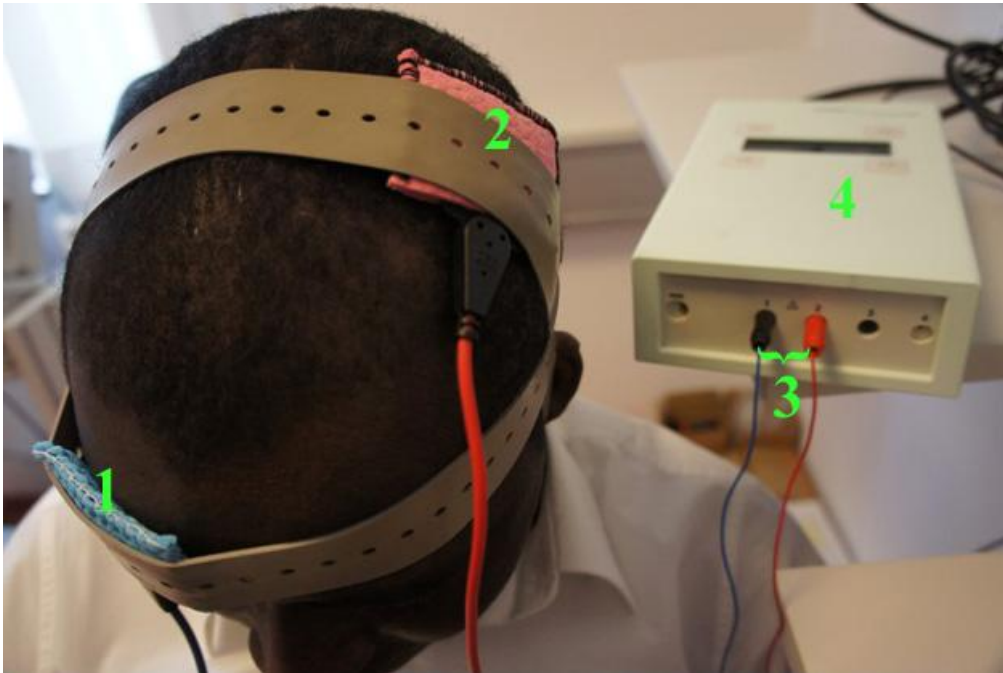
Bei diesem Messprotokoll handelt es sich um eine durch Stimulation ausgelöste, zeitlich begrenzte relative oder absolute Reduktion von EMG-Aktivität im Rahmen einer tonischen Aktivierung eines Muskels (Orth und Rothwell 2004). Der Proband wurde aufgefordert, mit etwa 30 Prozent seiner Maximalkraft eine Stoffrolle zu drücken, um eine tonische Vorkontraktion zu erreichen. Zeitgleich erfolgte die TMS-Einzelpulsstimulation mit der 1 mV-Intensität. Bei dieser Messung wurden zehn Einzelpuls-Testreize vor und nach tDCS für jede Hemisphäre

ermittelt, und die mittlere CSP-Dauer wurde offline berechnet. Diese CSP-Dauer wurde in Millisekunden als die Latenzzeit vom Beginn eines MEP bis zur Rückkehr des Ruhe-EMG definiert (Daskalakis et al. 2002)

#### **2.2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Für diese Studie wurde ein handelsüblicher und CE-zertifizierter DC-Stimulator aus dem Hause Eldith-Electro-Diagnostic & Therapeutic Systems verwendet. Die für den Versuch benötigten Oberflächenelektroden wurden mit Schwämmen, die in 0,9-prozentiger Natriumchloridlösung getränkt wurden, versehen. Dies diente dazu, den Hautwiderstand zu reduzieren und so einen optimalen Stromfluss zu gewährleisten und Hautverbrennungen zu vermeiden. Die Oberfläche der Elektrode betrug jeweils 35 cm<sup>2</sup>. Darüber hinaus wurde eine Stimulationselektrode über dem Repräsentationsareal des FDI der rechten Hand, also dem optimalen Stimulationspunkt des linken Motorkortex und eine Referenzelektrode über der rechten Augenbraue (supraorbital) mit Hilfe von Gummigurten angebracht (siehe Abb. 3). Diese Anordnung ist geeignet, signifikante Nacheffekte von bis zu einer Stunde des stimulierten Areals hervorzurufen (Nitsche und Paulus 2000). In meinem Untersuchungsaufbau wurde eine neunminütige kathodale Stimulation mit einer Stromstärke von 1 mA am linken Motorkortex appliziert.

Den eventuell auftretenden einzigen Nebenwirkungen wie Missempfindungen in Form von leichtem Jucken oder Brennen wurde mithilfe gut befeuchteter Elektrodenschwämme und einem langsamen An- und Abstieg der Stromstärke zu Beginn und Ende der tDCS-Stimulation entgegengewirkt. Abbildung 3 zeigt die Anordnung der tDCS-Elektroden bei einer kathodalen Stimulation an der linken Hemisphäre.



**Abb. 3: Anordnung der tDCS-Elektroden bei einer kathodalen Stimulation an der linken Hemisphäre. 1.) Orbitofrontaler Kortex, 2.) Motorkortex, 3.) Anordnung für eine kathodale Stimulation, 4.) tDCS Gerät.**

### 2.2.5 Versuchsdurchführungen und Flowchart

Der Aufbau unserer Studie ließ sich in 3 Hauptteile gliedern.

#### Teil 1:

Teil 1 bestand aus den prä-Messungen [(RMT<sub>prä</sub>, S1mV<sub>prä</sub> und CSP<sub>prä</sub>) prä: TMS-Messung vor der tDCS]. Diese Messungen wurden jeweils für die linke und die rechte Hemisphäre durchgeführt und dauerten ca. 15 bis 20 Minuten. Darüber hinaus wurden im ersten Abschnitt nach der Bestimmung der Hotspots, S1mV<sub>prä</sub> und RMT<sub>prä</sub>, 40 Einzelpulse mit S1mV<sub>prä</sub>, jeweils für die linke und die rechte Hemisphäre gemessen (Bestimmung der MEPs vor tDCS). Die Bestimmung des CSP<sub>prä</sub> (20 Einzelpulse) erfolgte am Ende dieses Abschnittes mit S1mV<sub>prä</sub> jeweils für beide Hemisphären unter tonischer Muskelvorspannung.

#### Teil 2:

Teil 2 schloss sich an Teil 1 (prä-Messungen) an. Hier erfolgte die kathodale tDCS der linken Hemisphäre (siehe Abb. 3). Nach der tDCS wurden die Elektroden entfernt und es folgte Teil 3.

### Teil 3:

Teil 3 meines Experiments bestand aus den  $_{\text{post}}$ -Messungen [(RMV $_{\text{post}}$ , S1mV $_{\text{post}}$  und CSP $_{\text{post}}$ )  $_{\text{post}}$ :TMS-Messungen nach der tDCS an der linken Hemisphäre]. Es wurden am Anfang des dritten Teils 40 Einzelpulse mit S1mV $_{\text{prä}}$  jeweils für die linke und danach für die rechte Hemisphäre gemessen (Bestimmung MEPs nach tDCS). Danach wurden RMT $_{\text{post}}$  und S1mV $_{\text{post}}$  bei gleichbleibendem Hot Spot bestimmt, um Veränderungen der S1mV und der RMT durch die tDCS zu quantifizieren.

### 2.2.5 Zusammenfassung der Versuchsprotokolle

1. Aufklärung und Einwilligung der Versuchspersonen, Test der Händigkeit, Einverständniserklärung, Erhebung demographischer Daten
2. Anschluss der Elektroden am rechten Arm der Versuchsteilnehmer, Bestimmung des Hot Spots an der **linken Hemisphäre (M1-Region, Repräsentations-Areal des FDI rechts)** .
3. Bestimmung der RMT $_{\text{prä}}$  und S1mV $_{\text{prä}}$  an der **linken Hemisphäre**, Markierung des Punktes mit einem Stift
4. Messung von 40 MEP-Einzelpulsen mit der S1mV $_{\text{prä}}$  an der **linken Hemisphäre**.
5. Messung von 20 Einzelpulsen für CSP $_{\text{prä}}$  an der **linken Hemisphäre** mit S1mV $_{\text{prä}}$  unter tonischer Muskelvorspannung.
6. Anschluss der Elektroden am linken Arm, Feststellung des Hot Spots an der **rechten Hemisphäre (M1-Region, Areal des linken FDI)**.
7. Bestimmung der RMT $_{\text{prä}}$  und S1mV $_{\text{prä}}$  an der **rechten Hemisphäre**
8. Messung von 40 MEP-Einzelpulsen mit der S1mV $_{\text{prä}}$  an der **rechten Hemisphäre**
9. Messung von 20 Einzelpulsen für CSP $_{\text{prä}}$  an der **rechten Hemisphäre** mit S1mV $_{\text{prä}}$  unter tonischer Muskelvorspannung.
10. Anschluss tDCS [Kathode (Anschluss 2 des tDCS Stimulators) über **linke Hemisphäre, M1-Region, Areal des FDI rechts**] siehe Abb. 3
11. Stimulation mit tDCS der linken M1-Region mit 1 mA über 9 Minuten hinweg
12. Abbau der Elektroden, Notieren der Zeit, 5-minütige Pause
13. Anschluss der Elektroden am rechten Arm, Messung von 40 MEP-Einzelpulsen mit der S1mV $_{\text{prä}}$  an der **linken Hemisphäre**.
14. **Neue** Bestimmung der RMT $_{\text{post}}$  und S1mV $_{\text{post}}$  an der **linken Hemisphäre**.
15. Messung von 20 Einzelpulsen an der **linken Hemisphäre** für CSP $_{\text{post}}$  mit S1mV $_{\text{post}}$  unter tonischer Muskelvorspannung rechter FDI.



16. Anschluss der Elektroden am linken Arm, Messung von 40 MEP-Einzelpulsen mit der  $S1mV_{prä}$  an der **rechten Hemisphäre**.
17. Bestimmung der  $RMT_{post}$  und  $S1mV_{post}$  an der **rechten Hemisphäre**.
18. Messung von 20 Einzelpulsen an der **rechten Hemisphäre** für  $CSP_{post}$  mit  $S1mV_{post}$  unter tonischer Muskelvorspannung linker FDI.
19. Abkabelung der Versuchspersonen
20. Ende des Versuchs

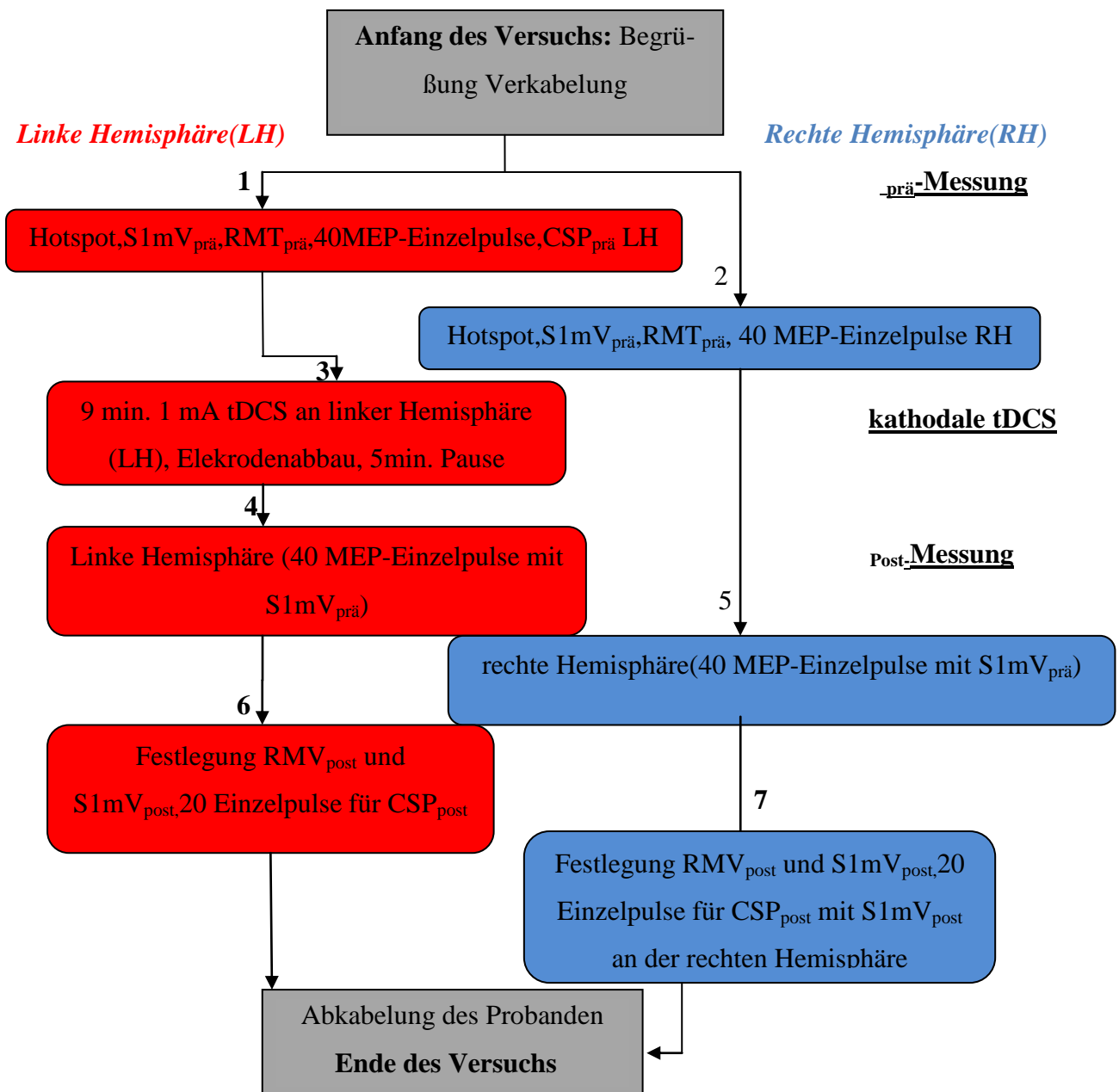


Abb. 4: Zeitliche Abfolge jedes Teils der Untersuchung.

## 2.3 Statistische Analyse

Die Daten aus jedem Experiment wurden automatisch mit Hilfe des Programms (Keypoint, Medtronic, Denmark) aufgezeichnet und für die weiteren Analysen gespeichert. Die Auswertung der Daten erfolgte danach individuell für jede Versuchsperson offline und die Auswertung der Einzelpulsmessung erfolgte über die gemittelte Amplitude der MEPs. Dabei wurde die Differenz zwischen dem größten positiven und dem kleinsten negativen Umschlagspunkt manuell ermittelt (Peak-zu-Peak-Messung). Danach wurde die mittlere MEP-Amplitude aller erzeugten MEPs pro Studienteilnehmer und jeweiligem Experiment berechnet. Die Dauer der CSP wurde manuell ausgemessen und die mittlere CSP-Dauer pro Studienteilnehmer offline berechnet.

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS 18 für Windows. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Um sicherzustellen, dass sich die Kontrollgruppe nicht in Bezug auf die Merkmale Geschlecht, Händigkeit und Rauchstatus unterscheiden, wurde jeweils ein  $\chi^2$ -Test durchgeführt. Des Weiteren wurde durch einen unabhängigen t-Test überprüft, ob sich das mittlere Alter zwischen den beiden Gruppen unterscheidet.

Für die abhängigen Variablen (MEP-Amplitude, S1mV, RMT und CSP) wurde jeweils eine eigene, gemischt-faktorielle Varianzanalyse für repetitive Messungen (RM-ANOVA) durchgeführt. Als Zwischen-Subjekt-Faktor diente die „Gruppe“ (gesunde Probanden vs. Schizophreniepatienten), während als Inner-Subjekt-Faktoren „Messzeitpunkt“ (Basiswert vs. Poststimulationswert) und „Hemisphäre“ (links vs. rechts) benutzt wurden. Sphärizität wurde mit Hilfe des Mauchly-Test getestet und wenn dieser Signifikanz (d. h.  $< .05$ ) erzielte, wurden die Greenhouse-Geisser Korrektur angewendet. Da für alle RM-ANOVAs immer nur zweistufige Faktoren verwendet worden sind, war die Annahme der Sphärizität in diesem Experiment stets erfüllt.

Um genauer zu untersuchen, ob und inwiefern sich die MEP-Amplituden vor und nach der tDCS und innerhalb und zwischen den Gruppen unterscheiden, wurden - falls zulässig (Interaktion im ANOVA-Modell) - zweiseitige t-Tests durchgeführt (gepaarte t-Tests für Inner-Subjektvergleiche (Prä vs. Post) und unabhängige t-Test für Zwischen-Subjektvergleiche (gesund vs. krank). Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den Post/Prä-Quotienten der abhängigen Variablen für beide Hemisphären wurden durchgeführt, um auf eine interhemisphärische Assoziation der Stimulationseffekte zu testen.

Des Weiteren wurden Pearson-Korrelationskoeffizienten für die Korrelation zwischen den abhängigen Variablen und den PANSS-Werten, den Chlorpromazine (CPZ) Äquivalenten,

GAF, CGI und der Dauer der Psychose in der Patientengruppe berechnet. Sofern nicht explizit anders beschrieben, werden die Daten in Form von Mittelwert  $\pm$  der Standardabweichung dargestellt. Alle Ergebnisse dieser explorativen Studie werden ohne Korrektur für multiples Testen dargestellt. Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn M.Sc. Thomas Schneider-Axmann (thomas.schneider-axmann@t-online.de), der als angestellter Statistiker in der Abteilung tätig ist (aktuell: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München).

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Soziodemographische und klinische Einordnung der Probanden

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das Alter ( $p = 0,429$ ), die Geschlechtsverteilung ( $p = 0,717$ ), den Raucherstatus ( $p = 0,317$ ) und die Händigkeit ( $p = 1,000$ ) (für alle soziodemographischen Eigenschaften und klinischen Variablen siehe Tab. 2). Die Patienten mit einer Schizophrenie erhielten eine moderate antipsychotische Medikamentendosis, was sich anhand der CPZ Äquivalente von  $444,28 \pm 388,64$  zeigte.

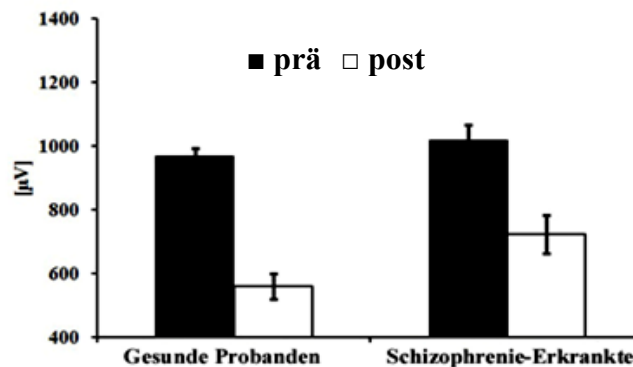
**Tabelle 2: Demographische Zusammensetzung und klinische Krankheitsbewertung der Versuchspersonen**

Variable	Gesunde Probande	Schizophrenie Patienten
<b>N</b>	18	18
<b>Geschlecht</b>	12 M, 6 F	13 M, 5 F
<b>Alter (in Jahren)</b>	$31,50 \pm 9,94$	$34,33 \pm 11,24$
<b>Rechtshänder</b>	18	18
<b>Raucher</b>	11	7
<b>PANSS Score</b>		
Gesamt	--	$58,94 \pm 14,18$
Positive	--	$13,28 \pm 4,51$
Negative	--	$16,56 \pm 4,10$
Allgemein	--	$29,11 \pm 7,70$
<b>GAF</b>	--	$54,72 \pm 11,42$
<b>CGI</b>	--	$4,67 \pm 0,94$
<b>CPZ (täglich)</b>	--	$444,28 \pm 388,64$
<b>Dauer der Psychose (in Jahren)</b>	--	$4,391 \pm 3,32$

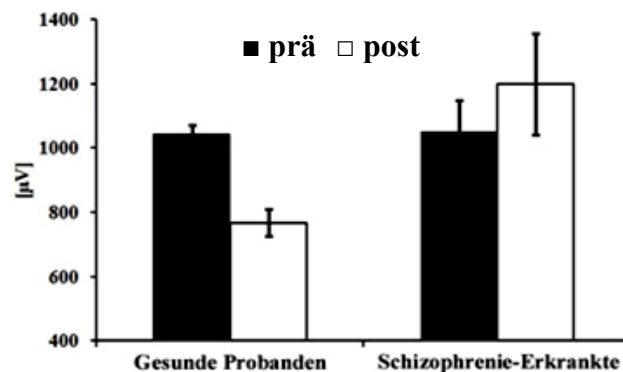
Die Dateien sind als Mittelwert  $\pm$  SD (Standardabweichung) angegeben.

PANSS (*Positive and Negative Syndrom Scale*), GAF (*Global Assessment of Functioning*), CGI (*Clinical Global Impression*), CPZ (*Chlorpromazin-Äquivalente Dosis*).

### 3.2 Ergebnis der RM-ANOVA (Faktoren: „Zeit“, „Hemisphäre“ und „Gruppe“)



(a) Linke Hemisphäre



(b) Rechte Hemisphäre

Abbildung 5: Absolute Werte MEP-Größe vor (schwarze Balken) und nach tDCS (weiße Balken) in  $\mu\text{V}$  (prä- und post-tDCS) bei gesunden Probanden und Schizophrenie-Patienten. ((a) Linke Hemisphäre und (b) Rechte Hemisphäre)

Die Ausgangsmessung (Baseline-Test) zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Schizophrenie-Patienten und gesunde Probanden), weder an der linken ( $p > 0,05$ ) noch an der rechten Hemisphäre ( $p > 0,05$ ). Die kathodale tDCS bewirkte eine Reduktion der MEP-Größe an der stimulierten linken Hemisphären bei gesunden Probanden ( $p < 0,001$ ) und bei Patienten ( $p = 0,001$ ), wobei die Reduktion der MEP-Größe bei gesunden Probanden deutlicher war ( $p = 0,049$ ). An der nicht stimulierten Hemisphäre, bewirkte die kathodale tDCS eine Reduktion der MEP-Größe bei der gesunden Probandengruppe ( $p = 0,026$ ), wohingegen keine signifikante Veränderung bei der Patientengruppe beobachtet wurde ( $p = 0,376$ ). Aus diesem Grund war die MEP-Größe in der Post-Messung bei gesunden Probanden signifikant kleiner als bei den Schizophrenie-Erkrankten ( $p = 0,031$ ). Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts.

Die RM-ANOVA zeigte bei den MEP-Amplituden signifikante Haupteffekte für den Faktor „Zeit“ und „Hemisphäre“. Die Interaktion zwischen den Faktoren „Zeit x Gruppe“ und „Zeit x Hemisphäre“ waren signifikant, die RM-ANOVA zeigte aber keine signifikanten Effekte für folgende Interaktionen: „Hemisphäre x Gruppe“ und „Zeit x Hemisphäre x Gruppe“ (siehe Tabelle 3). Für den Haupteffekt „Gruppe“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $F_{(1, 34)} = 10,454$ ;  $p = 0,003$ ).

Der gepaarte t-Test zeigte für die linke Hemisphäre eine signifikante Reduktion der MEP-Größe nach kathodaler tDCS bei den gesunden Probanden (*Baseline*:  $970,59 \pm 99,41 \mu\text{V}$ , *Post-tDCS*:  $558,94 \pm 216,44 \mu\text{V}$ ;  $t = 7,691$ ,  $df = 17$ ,  $p < 0,001$ ) und bei Schizophrenie-Patienten (*Baseline*:  $1019,26 \pm 175,41 \mu\text{V}$ , *Post-tDCS*:  $723,01 \pm 263,57 \mu\text{V}$ ;  $t = 4,028$ ,  $df = 17$ ,  $p = 0,001$ ). Für die rechte Hemisphäre zeigte ein gepaarter t-Test eine Reduktion der Amplitude von MEP nach kathodaler tDCS bei gesunden Probanden (*Baseline*:  $1043,02 \pm 122,23 \mu\text{V}$ , *Post-tDCS*:  $767,46 \pm 439,46 \mu\text{V}$ ;  $t = 2,436$ ,  $df = 17$ ,  $p = 0,026$ ), aber nicht bei Schizophrenie-Patienten (*Baseline*:  $1047,72 \pm 179,20 \mu\text{V}$ , *Post-tDCS*:  $1199,20 \pm 687,70 \mu\text{V}$ ;  $t = -0,909$ ,  $df = 17$ ,  $p = 0,376$ ).

In beiden Gruppen (Gesunde und Schizophrenie-Patienten) wurden die MEP Größen jeweils im Vergleich für die linke versus rechte Hemisphäre getestet. Es wurde kein Unterschied (links vs. rechts jeweils für Gesunde und Schizophrenie-Patienten) in der MEP-Größe vor der kathodalen tDCS beobachtet (Gesunde Probanden:  $t = 1,731$ ,  $df = 17$ ,  $p = 0,102$ ; Schizophrenie Patienten:  $t = 0,453$ ,  $df = 17$ ,  $p = 0,657$ ). Obwohl Schizophrenie-Patienten größere MEP-Werte für die rechte Hemisphäre nach der Stimulation zeigten ( $t = 2,654$ ,  $df = 17$ ,  $p = 0,017$ ), wurde bei den gesunden Probanden kein signifikanter Unterschied in den MEP-Größen zwischen den Hemisphären beobachtet ( $t = 1,766$ ,  $df = 17$ ,  $p = 0,095$ ).

Der unabhängige t-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt Baseline, weder für die linke ( $t = 1,02$ ,  $df = 34$ ,  $p = 0,313$ ) noch für die rechte Hemisphäre ( $t = 0,09$ ,  $df = 34$ ,  $p = 0,927$ ), aber es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen nach der Stimulation beobachtet (linke Hemisphäre:  $t = 2,041$ ,  $df = 34$ ,  $p = 0,049$ ; rechte Hemisphäre:  $t = 2,244$ ,  $df = 34$ ,  $p = 0,031$ ).

### 3.3 Motorische Ruheschwelle (RMT)

Der Vergleich von rechter und linker Hemisphäre zeigte, dass sowohl Schizophrenie-Erkrankte ( $t = 2,470$ ,  $df = 17$ ,  $p = 0,024$ ) als auch gesunde Probanden ( $t = 2,136$ ,  $df = 17$ ,  $p =$

0,048) eine signifikante größere Ruheschwelle (RMT) nach der Stimulation an der linken Hemisphären im Vergleich zu der rechten Hemisphäre aufwiesen (Siehe Tabelle 3 und 4).

### 3.4 CSP (Siehe Tabelle 3 und 4)

Die RM-ANOVA zeigte für die CSP nur den signifikanten Effekt von „Zeit“ ( $F(1, 34) = 8,027$ ,  $p = 0,008$ ) sonst wurde keine weiteren signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen beobachtet. Aus diesem Grund wurde keine weitere post-hoc Analyse durchgeführt.

**Tabelle 3a: Ergebnis der RM-ANOVA im Bezug auf verschiedene Parameter**

Abhängige Variable	Df, Fehler	F Wert	p Wert
<b>MEP-Amplitude</b>			
Zeit	1, 34	13,99	0,001*
Hemisphäre	1, 34	11,64	0,002*
Zeit x Gruppe	1, 34	5,95	0,020*
Zeit x Hemisphäre	1, 34	7,06	0,012*
Hemisphäre x Gruppe	1, 34	0,903	0,349
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1, 34	2,012	0,165
<b>S1mV</b>			
Zeit	1, 34	33,20	< 0,001*
Hemisphäre	1, 34	15,13	< 0,001*
Zeit x Gruppe	1, 34	5,31	0,027*
Zeit x Hemisphäre	1, 34	7,48	0,010*
Hemisphäre x Gruppe	1, 34	0,571	0,455
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1, 34	2,913	0,213
<b>RMT</b>			
Zeit	1, 34	24,45	< 0,001*
Hemisphäre	1, 34	5,88	0,021*
Zeit x Gruppe	1, 34	3,34	0,076
Zeit x Hemisphäre	1, 34	10,07	0,003*
Hemisphäre x Gruppe	1, 34	0,112	0,740
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1, 34	0,643	0,446
<b>CSP</b>			
Zeit	1, 34	8,07	0,008*
Hemisphäre	1, 34	0,235	0,631
Zeit x Gruppe	1, 34	1,04	0,315
Zeit x Hemisphäre	1, 34	2,18	0,150
Hemisphäre x Gruppe	1, 34	0,79	0,381
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1, 34	1,24	0,273

Diese Analyse zeigt signifikante Interaktionen für die MEP-Variable zwischen den Faktoren „Zeit x Gruppe“ und „Zeit x Hemisphäre“. Dieses Ergebnis wurde durch das Ergebnis von RM-ANOVA für S1mV bestätigt. Im Gegensatz zu unserer initialen Annahme zeigte diese Analyse keine signifikante Interaktion bei den Faktoren

„Zeit x Gruppe“ für die CSP. Abkürzungen: df = Freiheitsgrad, F = F-Statistik, p = Irrtumswahrscheinlichkeit oder Signifikanzniveau. RM-ANOVA = Repeated Measure Analysis of Variance; \*p < 0,05

**Tabelle 3b: Ergebnis der RM-ANOVAs im Bezug auf den Hauptparameter MEP-Amplituden getrennt nach Hemisphären.**

Abhängige Variable	Df, Fehler	F Wert	p Wert
<i>Linke Hemisphäre</i>			
Zeit	1, 34	60,56	< 0,001*
Zeit x Gruppe	1, 34	1,61	0,213
Gruppe	1, 34	4,94	0,033*
<i>Rechte Hemisphäre</i>			
Zeit	1, 34	0,38	0,542
Zeit x Gruppe	1, 34	4,49	0,041*
Gruppe	1, 34	4,92	0,033*

Abkürzungen: MEP = Motorisch evoziertes Potenzial, df = Freiheitsgrad, F = F-Statistik, p = Irrtumswahrscheinlichkeit oder Signifikanzniveau. RM-ANOVA = Repeated Measure Analysis of Variance; \*p < 0,05

**Tabelle 3c: Ergebnis der RM-ANOVA im Bezug auf den Hauptparameter MEP-Amplituden getrennt nach den beiden Studiengruppen**

Abhängige Variable	Df, Fehler	F Wert	p Wert
<i>Gesunde Probanden</i>			
Hemisphäre	1, 17	5,16	0,036*
Zeit	1, 17	30,98	< 0,001*
Hemisphäre x Zeit	1, 17	1,15	0,298
<i>Patienten mit Schizophrenie</i>			
Hemisphäre	1, 17	6,35	0,022*
Zeit	1, 17	0,61	0,445
Hemisphäre x Zeit	1, 17	6,23	0,023*

Abkürzungen: MEP = Motorisch evoziertes Potenzial, df = Freiheitsgrad, F = F-Statistik, p = Irrtumswahrscheinlichkeit oder Signifikanzniveau. RM-ANOVA = Repeated Measure Analysis of Variance; \*p < 0,05.

### 3.5 S1mV



Das Ergebnis der RM-ANOVA [Vergleich innerhalb den Gruppen (post vs. prä) und zwischen den Gruppen] ist in den Tabellen dargestellt. Wie erwartet bestätigt das Ergebnis den Untersuchungsbefund der MEP-Amplituden (*Siehe Tabelle 3 und 4*).

Tabelle 4. Statistische Ergebnisse für RMT und S1mV

	Gesunde Probanden	Schizophrenie-Patienten	Statistik zw. den Gruppen
<b>S1mV linke Hemisphäre (%)</b>			
Prä-tDCS	53,78 ± 10,55	59,44 ± 10,86	$p=0,132$
Post-tDCS	56,33 ± 11,04	61,5 ± 10,35	$p=0,168$
<i>Statistik zwischen Gruppen</i>	$p<0,001^*$	$p<0,001^*$	
<b>RMT linke Hemisphäre (%)</b>			
Prä-tDCS	44,61 ± 7,57	49,44 ± 9,84	$p=0,118$
Post-tDCS	46,78 ± 8,46	51,61 ± 9,73	$p=0,132$
<i>Statistik zwischen Gruppen</i>	$p<0,001^*$	$p<0,001^*$	
<b>CSP linke Hemisphäre (ms)</b>			
Prä-tDCS	137,23±34,30	156,32±41,62	n.u
Post-tDCS	139,22±41,11	159,40±39,93	n.u
<i>Statistik zwischen Gruppen</i>	n.u	n.u	
<b>S1mV rechte Hemisphäre (%)</b>			
Prä tDCS	48,06 ± 7,10	56,39 ± 10,30	$p=0,010^*$
Post tDCS	49,78 ± 7,31	56,17 ± 9,65	$p=0,037^*$
<i>Statistik zwischen Gruppen</i>	$p<0,001^*$	$p=0,795$	
<b>RMT rechte Hemisphäre (%)</b>			
Prä-tDCS	42,06 ± 5,73	48,56 ± 8,85	$p=0,016^*$
Post tDCS	43,39 ± 5,95	48,00 ± 8,84	$p=0,072$
<i>Statistik zwischen Gruppen</i>	$p<0,001^*$	$p=0,523$	
<b>CSP rechte Hemisphäre (ms)</b>			
Prä-tDCS	137,08±31,52	153,58±47,05	n.u
Post tDCS	151,92±31,45	158,45±47,11	n.u.
<i>Statistik zwischen Gruppen</i>	n.u	n.u	

Zwischen den Gruppen wurden unabhängige t-Tests prä- oder post tDCS (vor und nach tDCS), innerhalb der Gruppen gepaarte t-Tests prä versus post-tDCS verwendet.

Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. tDCS = kathodale transkranielle Gleichstromstimulation, RMT = Motorschwelle in Ruhe, S1mV = Reizintensität (Prozent des Stimulatoroutputs), um MEP von 1mV zu erzeugen.

gen, CSP = kortikale Innervationsstille (engl. *cortical silent period*),  $p$  = Irrtumswahrscheinlichkeit, n.u = nicht untersucht wegen der fehlenden signifikanten Interaktion ( $p \geq 0,05$ ) in der RM-ANOVA.

### 3.6 Korrelationen zwischen linker und rechter Hemisphäre

Die Analyse zeigt keine signifikante Korrelationen nach Pearsons für die post/prä Quotienten zwischen linker und rechter Hemisphäre in der jeweiligen Gruppe (gesunde Kontrollen:  $r = -0,026$ ,  $p = 0,918$ ; Patienten mit einer Schizophrenie:  $r = -0,57$ ,  $p = 0,822$ ). Dieser Befund weist darauf hin, dass die Störung der Neuroplastizität in beiden Hemisphären nicht voneinander abhängig ist.

### 3.7 Einfluss von klinischen Variablen und Medikation auf TMS-Parameter

In der Berechnung zeigte sich eine signifikante Korrelation nur zwischen der Antipsychotika-Dosierung (CPZ-Äquivalente) und der RMT der linken Hemisphäre vor der tDCS ( $r = 0,532$ ,  $p = 0,023$ ) sowie nach der tDCS ( $r = 0,510$ ,  $p = 0,031$ ). Es wurde keine Korrelation zwischen den Hauptparametern und den klinischen Variablen PANSS, CGI, GAF und der Dauer der Psychose beobachtet.

Die möglichen Einflüsse von Antidepressiva wurden mit der RM-ANOVA für die Faktoren „Antidepressiva“ (Ja/Nein) als Zwischensubjektfaktor, „Zeit“ und „Hemisphäre“ als Inner-Subjekt-Faktoren innerhalb der Gruppe der Schizophrenie-Patienten getestet. Die RM-ANOVA zeigte keine signifikanten Interaktionen für „Zeit x Gruppe“ „Hemisphäre x Gruppe“ oder „Gruppe x Zeit x Hemisphäre“ und damit keinen signifikanten Einfluss der Einnahme von Antidepressiva auf die Hauptparameter. Wie erwartet, offenbarte sich ein signifikanter Haupteffekt für „Hemisphäre“ ( $p = 0,012$ ) und für die Interaktionen „Zeit x Hemisphäre“ ( $p = 0,016$ ), was mit dem Hauptergebnis der Arbeit übereinstimmt.

## 4. Diskussion

Die Ergebnisse der von mir vorgelegten Arbeit weisen auf einen Zusammenhang zwischen gestörter motor-kortikaler Plastizität und gestörter interhemisphärischer Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie hin. Im Rahmen meiner Arbeit habe ich inhibitorische kathodale tDCS als nicht-invasives Stimulationsverfahren zur Induktion LTD-artiger NMDA-rezeptorabhängiger motor-kortikaler Plastizität verwendet. Die kathodale Stimulation des linken Motorkortex erzeugte bei gesunden Probanden eine signifikante Reduktion von MEP-Amplituden sowohl auf der stimulierten (linken) als auch auf der nicht stimulierten (rechten) Hemisphäre. Bei Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt waren, war die Reduktion der MEP-Amplitude auf der stimulierten Hemisphäre geringer im Vergleich zu der Gesundengruppe und auf der nicht-stimulierten Hemisphäre konnte keine Reduktion im Sinne einer MEP-Amplitudenreaktion nachgewiesen werden. Diese Konstellation suggeriert sowohl eine Störung der motor-kortikalen Plastizität als auch eine Störung der interhemisphärischen Konnektivität zwischen beiden primären Motorkortizes bei Patienten mit einer Schizophrenie.

Der Befund der reduzierten LTD-artigen Plastizität nach kathodaler tDCS auf der stimulierten Hemisphäre bei Patienten mit einer Schizophrenie stellt die erste Replikation einer vorherigen Arbeit aus unserer Forschungsgruppe dar. Hier untersuchten Hasan et al. mittels ähnlichem experimentellen Setup wie in meiner Arbeit in einer größeren Stichprobe den linken Motor-kortex (M1) und zeigten, dass Schizophrenie-Erkrankte im Vergleich zu gesunden Probanden keine signifikant reduzierten MEP-Amplituden nach Stimulation im Sinne einer gestörten neuronalen Plastizität aufwiesen (Hasan et al. 2012).

In meiner Arbeit ergaben sich zwar noch signifikant reduzierte MEP-Amplituden auf der stimulierten Seite bei den Schizophrenie-Kranken, jedoch in deutlich geringerem Umfang als bei den Gesunden. Insofern bestätigt sich auch hier der verminderten Neuroplastizität bei den Erkrankten ähnlich wie in der ersten Arbeit unserer Forschungsgruppe. Des Weiteren konnte ich ergänzend zu diesen Ergebnissen den wichtigen und wissenschaftlich sehr relevanten Befund des Zusammenhangs zwischen gestörter Plastizität und interhemisphärischer Konnektivität erweitern. Während gesunde Probanden auch auf der nicht-stimulierten Hemisphäre eine Reduktion der MEP-Amplituden zeigten, blieb dieser Effekt bei der Patientengruppe aus. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Plastizitätsdefizite bei Patienten mit einer Schi-

zophrenie als Grundlage der funktionellen und strukturellen Dyskonnektivität schon in der Vergangenheit von verschiedenen Autoren diskutiert worden sind (Übersicht bei Coyle 2006; Übersicht bei Stephan et al. 2009; Taylor et al. 2014; Übersicht bei Hasan et al. 2014). Ebenso sind mittels bildgebender Verfahren und neuropathologischen Untersuchungsmethoden signifikante neurobiologische, pathobiologische, strukturelle und funktionelle Veränderungen auf zellulärer und molekularer Ebene als mögliche Ursache neuronaler Dyskonnektivität diskutiert worden (Fanselow und Dong 2010; Übersicht bei Nakazawa et al. 2012; Meyer-Lindenberg und Trost 2014). Des Weiteren wurden mittels unterschiedlicher transkranieller Stimulationsmethoden weitere Hinweise für eine Störung der Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie beobachtet (Daskalakis et al. 2002; Oxley et al. 2004). Daskalakis et al. untersuchten beispielsweise die Exzitabilitätsveränderung bzw. interhemisphärische Konnektivität mit transkallosaler Inhibition mittels tcTMS (engl.: *twin-coil Transcranial Magnetic Stimulation*) und fanden, dass Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden eine gestörte Konnektivität im Sinne der reduzierten transkallosalen Inhibition aufwiesen (Daskalakis et al. 2002). Im Fall von Oxley et al. wurden mittels rTMS Plastizitätsveränderung und intrahemisphärische Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht und festgestellt, dass es bei der Patientengruppe zu keiner Reduktion der MEP an den nicht-stimulierten Hirnarealen kam. Trotz unterschiedlicher Untersuchungsmethode (rTMS vs. tDCS) deuten die Beobachtungen von Oxley et al., in Übereinstimmung mit meiner Arbeit, auf eine gestörte Plastizität und eine daraus resultierende gestörte Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie hin (Oxley et al. 2004).

## **4.1 Effekt der inhibitorischen kathodalen tDCS auf die stimulierte linke Hemisphäre**

Das Ergebnis meiner Dissertation zeigte sowohl bei Patienten mit einer Schizophrenie als auch bei gesunden Kontrollprobanden eine signifikante Reduktion der MEP-Antwort nach der tDCS an der linken Hemisphäre. Die Reduktion der Antwort fiel bei den gesunden Probanden jedoch deutlicher und größer aus (siehe Tab. 4 und Abb. 5). Diese Beobachtung deutet auf eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduzierte LTD-artige motorkortikale Plastizität nach einer kathodalen tDCS hin. Eine kathodale tDCS führt in der Regel zu einer Reduktion der MEP-Amplitude über der stimulierten Hemisphäre (Nitsche und Paulus 2000, Nitsche 2001). Die kathodale tDCS-Stimulation, deren Effekte langanhaltend und von der Aktivität

von NMDA-Rezeptoren abhängig sind, erzeugt ohne Auslösung eines Aktionspotentials eine Hyperpolarisation des Membranpotentials und führt über eine Verschiebung der Erregbarkeit der Zellmembranen zu einer Reduktion der Exzitabilität, was sich mittels einer Reduktion der MEP-Amplituden quantitativ bestimmen lässt (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche et al. 2003; Nitsche et al. 2008). Diese Reduktion der MEP-Amplitude nach einer tDCS konnte bei den gesunden Probanden in meiner Arbeit beobachtet werden.

Eine vorherige Arbeit von Hasan et al. zeigte in einer größeren Stichprobe eine verminderte Reduktion der MEP-Amplitude bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu den gesunden Probanden (Hasan et al. 2012). Dabei erfolgte allerdings ausschließlich die Untersuchung des linken Motorkortex (M1) mittels der kathodalen tDCS. Daraus zogen die Autoren den Schluss, dass bei Patienten mit einer Schizophrenie eine gestörte LTD-artige, NMDA-Rezeptoren-abhängige Plastizität vorliegen könnte (Hasan et al. 2012). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Hasan et al. konnte ich ebenfalls eine verminderte Reduktion der MEP-Amplitude bei den gesunden Probanden am stimulierten linken Motorkortex beobachten. Somit stellt dieser Teilbefund meiner Arbeit eine Replikation der zuvor erhobenen Befunde dar, was die Hypothese des Defizits der LTD-artigen Plastizität des stimulierten Motorkortex bei Patienten mit einer Schizophrenie unterstützt. Replikationen sind in diesem Forschungsfeld wichtig, um die Stabilität dieser Befunde in verschiedenen Stichproben zu belegen, da es häufig eine große Variabilität zwischen diesen verschiedenen Stichproben gibt. In den nächsten Abschnitten werde ich ausführlicher auf die zugrundeliegenden Erklärungen für eine gestörte Plastizität bei diesen Patienten eingehen.

Es existierten mittlerweile zahlreiche unterschiedliche Erklärungsmodelle für eine gestörte neuronale Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie. Hasan et al. führten die Reduktion der LTD-artigen Plastizität nach kathodaler tDCS größtenteils auf gestörte glutamaterge NMDA-Rezeptoren zurück (Hasan et al. 2012). Darüber hinaus wurde als mögliche pathobiologische Ursache des Plastizitätsdefizits ein hyperglutamaterger Zustand diskutiert (Hasan et al. 2011; Plitmann et al. 2014). Außerdem wurden Unterfunktions- und Überfunktionszustände von NMDA-Rezeptoren als mögliche Hypothese der gestörten Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie thematisiert (Coyle 2006; Pérez-Neri et al. 2006; Paz et al. 2008; Plitmann et al. 2014).

### **4.1.1 Neurotoxizität durch glutamaterge Überfunktion**

Die NMDA-Rezeptoren spielen eine entscheidende Rolle bei der synaptischen Plastizität und sind in Bezug auf einen hyperglutamatergen Zustand mit möglicher Neurotoxizität bei Patienten mit einer Schizophrenie relevant (Xi et al. 2002). Es wird angenommen, dass eine Unterfunktion der NMDA-Rezeptoren eine überschießende Gegenregulation mit zu viel synaptisch frei verfügbarem Glutamat und einem konsekutiven vorübergehenden hyperglutamatergen Zustand im Gehirn von schizophren erkrankten Patienten bedingt, welcher durch einen zu hohem Calciumeinstrom neurotoxisch wirkt und die Neuroplastizität einschränkt (Konradi und Heckers 2003; Pascual-Leone et al. 2005; Paz et al. 2008; Plitman et al. 2014). Im Falle einer so gestörten Plastizität, beispielsweise bei Patienten mit einer Schizophrenie, wird angenommen, dass ein hyperglutamaterger Zustand mit dauerhafter Aktivierung der NMDA-Rezeptoren zur Überproliferation neuronaler Fortsätze sowie zu oxidativem Stress bzw. Neurotoxizität führen kann (Llado et al. 1999; Coyle et al. 2002). Ein darüberhinaus gehender Zelluntergang mit einem resultierenden Verlust wichtiger inhibitorischer und exzitatorischer Neurone führt zu einem weiteren Defizit der NMDA-abhängigen Plastizität (Lewis et al. 2003; Rapoport 2013). Die Ursache des hyperglutamatergen Zustands bei Patienten mit einer Schizophrenie wurde von verschiedenen Autoren kontrovers diskutiert. Paz et al. vermuteten, dass eine Dysfunktion GABA-erger Interneurone einen hyperglutamatergen Zustand hervorrufen kann (Paz et al. 2008). Diese Dysfunktion wurde bereits von anderen Autoren wie Levis et al. als wichtige pathophysiologische Grundlage der Schizophrenieentstehung beschrieben (Lewis et al. 2012). Des Weiteren stellten Hasan et al. die Hypothese auf, dass eine hyperglutamaterge Neurotransmission mit einer anschließenden verstärkten Erhöhung von intrazellulärem Calcium der physiologischen Reduktion der NMDA-Rezeptor-Aktivität zur Erzeugung LTD-artiger Plastizität entgegenwirkt (Hasan et al. 2012).

Zusammenfassend kann in Bezug auf meine Arbeit in Übereinstimmung mit den aufgeführten Hypothesen angenommen werden, dass die gestörte LTD-artige NMDA-rezeptorabhängige Plastizität auf der stimulierten linken Hemisphäre bei Patienten mit einer Schizophrenie auf dem Boden eines hyperglutamatergen Zustands entstehen könnte.

### **4.1.2 Unterfunktion von NMDA-Rezeptoren bei Schizophrenie**

Wie bereits beschrieben, stellen NMDA-Rezeptoren wichtige Schlüsselstrukturen für Plastizität dar und eine Dysfunktion hier könnte die NMDA-rezeptorabhängigen Plastizitätsdefizite

bei Patienten mit einer Schizophrenie erklären (Daskalakis et al. 2008; Stephan et al. 2009). Die Hypofunktionshypothese der NMDA-Rezeptoren als wichtiger pathobiologischer Mechanismus für gestörte Plastizität wurde bei Patienten mit einer Schizophrenie anhand verschiedener Arbeiten diskutiert. Zu diesen Untersuchungsmethoden zählen neuropathologische-, genetische-, und bildgebende Verfahren. Eine neuropathologische Studie zeigte mithilfe von post-mortem-Untersuchung beispielsweise, dass im Hippocampus und im präfrontalen Kortex von Patienten mit einer Schizophrenie eine gestörte Aktivität des Enzyms Glutamatcarboxypeptidase-II (GCPII) vorhanden ist (Tsai et al. 1995). Dieses Enzym moduliert die Glutamatfreisetzung und spielt bei den NMDA-rezeptorabhängigen neuronalen Aktivitäten eine wichtige Rolle (Tsai et al. 1995; Coyle 2006). Eine verminderte Aktivität von GCPII könnte die Unterfunktion von NMDA-Rezeptoren bei Patienten mit Schizophrenie erklären (Tsai et al. 1995; Coyle 2006). Weiterhin wurde von einigen Autoren eine Verminderung der mRNA-Konzentration für den NMDA-Rezeptor im Hippocampus von Patienten mit einer Schizophrenie beobachtet. Dieses reduzierte mRNA-Vorkommen resultiert in einer verminderten Synthese von NMDA-Rezeptoren, welche die These einer Hypofunktion der NMDA-Systems unterstützen würde (Law und Deakin 2001; Gao et al. 2000; Gos et al. 2014). Des Weiteren konnten genetische Studien 108 Risikogene für Schizophrenie finden, ca. 75% dieser Risikogene spielen bei der Proteinsynthese eine wichtige Rolle. Eines dieser Gene kodiert beispielsweise für den metabotropen Glutamat Receptor-3 (GRM3), welcher die Freisetzung von Glutamat herunterreguliert und dadurch eine Störung der NMDA-Rezeptoren im Sinne einer Hypofunktion verursachen könnte (Ripke et al. 2014). Weiterhin konnte anhand bildgebender Verfahren wie der Einzelphotonenemissionscomputertomographie (SPECT: *single-photon emission computed tomography*) und der Magnetresonanztomographie (MRS) eine gestörte NMDA-Aktivität beobachtet werden (Poels et al. 2014; Marsman et al. 2013). Mittels SPECT wurde unter Verwendung des NMDA-rezeptoraffinen Tracers CNS-1261 eine signifikante Reduktion der NMDA-Rezeptor-Bindungen im Kortex unmediziniertes Patienten mit einer Schizophrenie gezeigt (Pilowsky et al. 2006).

Die Gesamtheit der hier dargestellten Forschungsergebnisse deutet auf eine Unterfunktion von NMDA-Rezeptoren bei Patienten mit einer Schizophrenie hin. Vor diesem Hintergrund bildet eine mögliche Hypofunktion der NMDA-Rezeptoren einen möglichen Erklärungsansatz in meiner Arbeit für die gestörte LTD-artige Plastizität nach einer kathodalen tDCS an der linken Hemisphäre bei Patienten mit einer Schizophrenie.



## **4.2 Effekt der inhibitorischen kathodalen tDCS auf die rechte nicht-stimulierte Hemisphäre**

In meiner Arbeit konnte ich erstmals zeigen, dass die Patientengruppe im Gegensatz zu der gesunden Probandengruppe an der nicht stimulierten rechten Hemisphäre keine Reduktion der MEP-Amplitude als möglicher Ausdruck einer verminderten LTD-artigen Plastizität aufwies. Eine kathodale tDCS des linken Motorkortex bewirkte an der gegenüberliegenden Hemisphäre (rechte Hemisphäre) eine Reduktion der MEP-Amplitude ausschließlich bei den gesunden Probanden. Diese Beobachtung an der rechten Hemisphäre bei gesunden Probanden kann in Einklang mit den Ergebnissen aus einer Studie von Lang et al. (2004) gebracht werden. Sie untersuchten an einer kleinen Stichprobe mittels tDCS zehn gesunde Probanden und zeigten, dass es nach linkshemisphärischer kathodaler Stimulation zu einer Reduktion der MEP-Amplitude über der rechten Hemisphäre in dieser Gruppe kam (Lang et al. 2004). Somit konnte ich erstmals diesen Befund an einer größeren Stichprobe und einem anderen Ort (Göttingen vs. London) replizieren und somit die Validität dieses Setups bestätigen. Bei Patienten mit einer Schizophrenie zeigten die Ergebnisse meiner Arbeit eine fehlende Modulation der MEP-Amplitude an der rechten Hemisphäre nach linkshemisphärischer tDCS und wiesen somit auf eine gestörte LTD-artige NMDA-Rezeptorabhängige Plastizität bei dieser Gruppe hin. Des Weiteren kann die fehlende LTD-artige Plastizitätsantwort der rechten Hemisphäre aber auch mit einer interhemisphärischen Dyskonnektivität bei Patienten mit Schizophrenie assoziiert sein. Auch andere Autoren wie zum Beispiel Daskalakis et al. und Oxley et al. untersuchten intra- und interhemisphärische Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden und vermuteten eine gestörte inter- und intrahemisphärische Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie (Daskalakis et al. 2002; Oxley et al. 2004). Oxley et al. untersuchten die Konnektivität zwischen dem prämotorischen Kortex und dem ipsilateralen Motorkortex bei Patienten mit einer Schizophrenie und bei gesunden Probanden. Die Gruppe beobachtete am nicht-stimulierten ipsilateralen prämotorischen Kortex nach einer Stimulation zur Erzeugung einer plastischen Antwort mittels 1 Hz rTMS eine Reduktion der MEP-Amplitude bei den gesunden Probanden. Bei der Patientengruppe konnte wiederum keine Modulation der MEP-Amplitude beobachtet werden. Oxley et al. vermuteten sowohl eine gestörte Plastizität als auch eine daraus resultierende gestörte intrahemisphärische Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie (Oxley et al. 2004). Das Ergebnis meiner Arbeit stimmt mit der Beobachtung von Oxley et

al. trotz unterschiedlicher Methodik (tDCS vs. rTMS) zur Erzeugung einer plastischen Antwort überein.

Daskalakis et al., oben bereits erwähnt, analysierten mittels zweier *Figure-of-eight coils*, die über dem rechten bzw. linken Motorkortex plaziert wurden, die interhemisphärische Konnektivität mit transkallosaler Inhibition zwischen dem rechten Motorkortex und dem linken Motorkortex bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zur gesunden Gruppe. In dem Aufbau ihres Experiments nach der Methodik von Ferbert wurde am rechten Motorkortex ein überschwelliger konditionierender Stimulus (CS: *conditional stimulus*) appliziert, bevor einige Millisekunden später ein überschwelliger Test-Stimulus (TS: *test stimulus*) über dem linken Motorkortex appliziert wurde. Der Stimulus in jeder Spule wurde so eingestellt, dass ein MEPs von circa 1 mV Peak-to-Peak-Amplitude im kontralateralen FDI-Muskel erzeugt wurde (Ferbart et al. 1992; Daskalakis et al. 2002). In Bezug auf die MEP-Amplituden zeigte sich bei den Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu den gesunden Probanden keine Reduktion der MEP-Amplitude am gegenüberliegenden Motorkortex (reduzierte Exzitabilitätsantwort). Folglich nahmen die Autoren an, dass die Patientengruppe eine gestörte interhemisphärische Konnektivität zwischen den Motorkortizes (M1 rechts zu M1 links) aufwies (Daskalakis et al. 2002). Im Gegensatz zu meiner Arbeit wurden hier keine neuroplastischen Veränderungen erzeugt, sondern Exzitabilitätsveränderungen direkt gemessen. Meine Beobachtungen können jedoch nicht nur im Sinne einer gestörten Neuroplastizität, sondern auch zusätzlich im Sinne einer gestörten interhemisphärischen Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie wie bei Daskalakis et al. interpretiert werden.

Widersprüchliche Untersuchungsergebnisse im Vergleich zu denen meiner Arbeit zeigten beispielsweise Ribolsi et al., die mittels bilateraler TMS die Konnektivität zwischen dem dorsalen prämotorischen Kortex und dem kontralateralen Motorkortex (M1) untersuchten. Sie stellten im Gegensatz zu den Ergebnissen von Daskalakis et al. und meiner Arbeit keinen signifikanten Unterschied in der interhemisphärischen Konnektivität zwischen den Gesunden und den Patienten mit einer Schizophrenie fest (Ribolsi et al. 2011). Ribolsi et al. untersuchten ebenfalls nur zeitnahe Exzitabilitätsveränderungen und nicht die Induktion neuroplastischer Veränderungen. Die fehlende Übereinstimmung zwischen diesem Untersuchungsergebnis und dem meiner Arbeit ist möglicherweise durch den unterschiedlichen Experimentaufbau bedingt (tDCS vs. bilateraler TMS).

Zusammenfassend zeigt meine Arbeit erstmals mittels kathodaler tDCS eine gestörte LDT-artige, NMDA-rezeptorabhängige Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie im Ver-

gleich zu Gesunden auch auf der kontralateralen Hemisphäre (Motorkortex). Damit kann diese erstmals angewendete Methodik zwischen den zwei Vergleichsgruppen einen indirekten Hinweis sowohl auf Konnektivitätsdefizite als auch auf eine gestörte Plastizität liefern. Konnektivitätsdefizite als pathophysiologische Grundlage der Entstehung einer Schizophrenie wurden in der Vergangenheit schon von einigen Autoren diskutiert (Stephan et al. 2009; Schmitt et al. 2011), aber noch nie mit einem solchen experimentellen Setup untersucht.

### **4.3 Kortikale Silent Period (CSP)**

Die Mechanismen und Regelkreise, welche der Entstehung der kortikalen Silent Period (CSP) zugrunde liegen, sind komplexer Natur und involvieren verschiedene kortikale und subkortikale (Globus pallidus, Thalamus) Strukturen, wobei die über GABA-B Rezeptoren vermittelte neuronale Modulation und Inhibition eine entscheidende Rolle spielen (Ziemann 2004). Die Zunahme der CSP könnte demnach auf eine Zunahme des GABA-B-Einflusses hinweisen (Siebner et al. 1998; Ziemann 2004). Trotz meiner Hypothese, dass Patienten mit einer Schizophrenie eine inhibitorische Störung aufweisen, konnte in meinen Experimenten anhand der CSP kein signifikanter Unterschied vor oder nach tDCS zwischen den gesunden Probanden und den Patienten mit einer Schizophrenie festgestellt werden. In meiner Arbeit stellte die ipsilaterale kortikale Silent Period die Dauer der Hemmung von der elektromyographischen Aktivität nach einem TMS-induzierten Motorpotential dar und ist ein TMS-Parameter zur experimentellen Darstellung der kortikalen Inhibition (Daskalakis et al. 2002). Ein CSP-Vergleich zwischen der Patientengruppe und der gesunden Kontrollgruppe wies keinen signifikanten Unterschied auf, obwohl der CSP-Ausgangswert in der gesunden Gruppe numerisch niedriger war als in der Patientengruppe. In meiner Arbeit betrug der CSP-Ausgangswert bei den gesunden Probanden an der linken Hemisphäre 137 Millisekunden (ms), bei den Patienten betrug der Wert 156 ms. An der rechten Hemisphäre zeigte sich bei den Gesunden ein Ausgangswert von 137 ms. Demgegenüber steht bei den Patienten ein Wert von 153 ms. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass vorhergehende Studien zur Untersuchung der CSP bei Patienten mit einer Schizophrenie widersprüchliche Untersuchungsergebnisse ergaben. Hasan et al. konnte beispielsweise signifikante CSP-Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe zeigen, wohingegen Puri et al. in Übereinstimmung zu meiner Arbeit keine signifikanten CSP-Unterschiede zwischen den Patienten mit einer Schizophrenie und Gesunden beobachten konnten (Puri et al. 1996; Hasan et al. 2012).

Diese widersprüchlichen Untersuchungsergebnisse können einerseits dadurch erklärt werden, dass sich die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt in unterschiedlichen Krankheitsstadien (Frühstadium vs. chronisches Stadium) befanden, andererseits haben die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt unterschiedliche Antipsychotika (z.B. Olanzapin, Quetiapin, Risperidon) erhalten (Hashimoto et al. 2008; Übersichtsarbeit von Bunse et al. 2014).

Bunse et al. hat in seiner systematischen Übersichtsarbeit den Einfluss von Neuroleptika auf die kortikale Silent Period näher diskutiert. Er konnte zeigen, dass eine Behandlung mit Clozapin die CSP-Dauer eher verlängerte, während eine Behandlung mit Haloperidol die CSP-Dauer eher verkürzte (Daskalakis et al. 2008; Übersichtsarbeit von Bunse et al. 2014).

#### **4.4 Alternative Hypothese der gestörten Plastizität und Konnektivität**

In meiner Arbeit wurde der Schwerpunkt des Erklärungsmodells für die gestörte Plastizität und Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie auf eine verminderte LTD und die NMDA-Rezeptordefizite (Hyper- und Hypofunktion) gelegt. Dennoch sollte der mögliche Einfluss des dopaminergen Systems als alternative Hypothese der gestörten Plastizität und Konnektivität nicht vergessen werden. Das dopaminerge System stellt eines der am besten etablierten Erklärungsmodelle zur ätiologischen Beschreibung der Schizophrenie bzw. deren Symptome dar (Howes und Kapur 2009). Bereits vor Jahren wurde die Bedeutung dieses Systems in Bezug auf die Gedächtnisbildung und -modulation anhand diverser Tier- und neurobiologischer Studien beschrieben (Cai und Arnsten 1997; Seamans 2004). Cai und Arnsten zeigten beispielsweise, dass das Verhältnis zwischen der Dopamindosis und der Gedächtnisleistung eine nicht-lineare Beziehung aufweisen. Sowohl eine zu hohe Dopamindosis als auch eine zu niedrige Dosis führten zu kognitiven Einschränkungen (Cai und Arnsten 1997). Darüber hinaus untersuchten Autoren wie Nitsche et al. und Monte-Silva et al. an Menschen den Einfluss des dopaminergen Systems auf die mittels kathodaler tDCS erzeugte NMDA-rezeptorabhängige LTD-artige Plastizität und stellten fest, dass sowohl D2-Rezeptorantagonisten als auch eine gesteigerte Aktivierung dopaminerger Rezeptoren zur Aufhebung der LTD-artigen Plastizität führen können (Nitsche et al. 2009; Monte-Silva et al. 2010). Eine mittlere Aktivierung dopaminerger Rezeptoren führt im Gegensatz dazu zu einer Verlängerung des Nacheffekts kathodaler tDCS und somit zu einer verstärkten induzierten Plastizitätsantwort (Monte-Silva et al. 2010). Bei diesen Untersuchungen kamen

Dopaminagonisten wie Ropinirol und L-Dopa sowie Dopaminantagonisten wie Sulpirid zur Anwendung (Nitsche et al. 2009; Monte-Silva et al. 2010).

Es lässt sich unter Berücksichtigung aller aufgeführten Aspekte zusammenfassen, dass sowohl Dopaminagonisten als auch Dopaminantagonisten zu einer Verminderung oder Aufhebung LTD-artiger Plastizität führen können (Monte-Silva et al. 2010). In meiner Arbeit befanden sich alle Patienten zum Untersuchungszeitpunkt in Behandlung mit Antipsychotika, welche antagonistisch auf Dopamin-Rezeptoren wirken. Aufgrund dieser Tatsache könnte die Beobachtung von Monte-Silva et al. und Nitsche et al. beziehungsweise die modulierende Wirkung von Dopamin auf eine durch tDCS erzeugte LTD-artige Plastizitätsantwort eine mögliche alternative Erklärung zu meiner Hypothese einer durch Defizite im Bereich der glutamatergen Systems (NMDA-Rezeptor-vermittelten) bedingten Verminderung der LTD-artigen Plastizität sein.

#### **4.5 Limitationen dieser Arbeit**

Bei der vorliegenden Arbeit müssen verschiedene Limitationen bei der Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt werden. So muss der Einfluss der antipsychotischen Medikation auf die erhobenen Befunde in diesem Kontext diskutiert werden. Die in meiner Arbeit untersuchten Patienten erhielten alle eine antipsychotische Behandlung, die mit unterschiedlicher Potenz antagonistisch auf D2-Rezeptoren wirkt und ähnlicherweise wie die von Monte-Silva et al. untersuchten atypischen Neuroleptika, wie z.B. Sulpirid einen Einfluss auf die motor-kortikale Plastizität haben könnten (Monte-Silva et al. 2010; Ziemann et al. 2015). An dieser Stelle ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit einer Schizophrenie ein gestörtes dopaminerges System aufweisen. Diesbezüglich wird angenommen, dass die Gabe von Antipsychotika zu einer Normalisierung der dopaminergen Neurotransmission führen sollte, während die Gabe von Dopaminantagonisten, wie zum Beispiel bei dem von Monte-Silva et al. untersuchten Sulpirid, bei Gesunden einen Zustand der dopaminergen Unterfunktion induzieren sollten. Es lässt sich hierdurch ableiten, dass die Ergebnisse meiner Arbeit nicht direkt mit den Ergebnissen von Monte-Silva et al. verglichen werden können, da dieser nur mit gesunden Probanden arbeitete, während bei meiner Arbeit Schizophrenie-Erkrankte die Patientengruppe bildeten. Weiterhin lässt sich ergänzen, dass in meiner Arbeit keine signifikante Korrelation zwischen CPZ-Äquivalenten und den abhängigen Variablen zu beobachten war. Eine signifikante Korrelation zwischen den CPZ-Äquivalenten und den abhängigen Variablen

würde darauf hinweisen, dass Neuroleptika bei meinen Patienten einen relevanten Einfluss auf die untersuchten Parameter haben. Aus den oben erwähnten Gründen müssen die Ergebnisse vor dem Hintergrund der genannten Limitation betrachtet werden und es sind in Zukunft Arbeiten an unmedizierten Patienten notwendig.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus dem Aufbau meines Experiments, welches eine indirekte Vorgehensweise zur Untersuchung interhemisphärischer Konnektivität darstellt. In meiner Arbeit wurde die Exzitabilitätsveränderung mittels TMS direkt an den beiden Hemisphären nach der tDCS an der linken Hemisphäre gemessen. Die MEP-Amplituden stellen ein wichtiger TMS-Parameter zur Quantifizierung der Plastizitätsveränderung nach einer Stimulation dar (Rothwell 2011). Die MEP-Amplituden wurden vor und nach einer Stimulation mittels tDCS an beiden Hemisphären abgeleitet. Ein Vergleich der MEP-Amplitude an der nicht-stimulierten rechten Hemisphären vor und nach der Stimulation ermöglichte einen indirekten Rückschluss auf eine gestörte plastizitätsabhängige Konnektivität zwischen den beiden Motorkortizes (M1) zu (M1). Hier sollte ein zukünftiger Untersuchungsaufbau ergänzend aus Untersuchungsmethoden bestehen, welche die direkte Konnektivität unterschiedlicher Hirnareale darstellen könnte, wie zum Beispiel EEG oder tcTMS. Mit Hilfe des EEGs könnte beispielsweise eine TMS-Antwort auf einer Hemisphäre direkt an einer anderen Hemisphäre gemessen werden (Rothwell 2011), während bei tcTMS eine konditionierte Hoch-Reizschwelle an einer Hemisphäre direkt mittels einer Test-Reizschwelle an der anderen Hemisphäre abgeleitet werden könnte (Ferber et al. 1992).

Aus statistischer Sicht muss beachtet werden, dass eine Korrektur für multiples Testen (zwei Gruppen, zwei Hemisphären) die hier berichteten Signifikanzen in den nach der RM-ANOVA durchgeführten unabhängigen t-Tests nicht mehr bestehen würden. Die signifikanten Interaktionen zwischen Zeit und Gruppe und Zeit und Hemisphäre im linearen Modell waren für mich eine notwendige Voraussetzung zu weiteren Durchführung vergleichender Tests. Unabhängig hiervon ist eine Replikation meiner Ergebnisse in einer größeren Stichprobe notwendig, um die hier berichteten Befunde zu bestätigen und eine höhere statistische Power zu erreichen.

## 5. Zusammenfassung

Schizophrenie stellt bis heute eine schwerwiegende psychische Erkrankung dar, deren Ätiologie als multifaktoriell bezeichnet werden kann. Eine der meist etablierten Hypothesen stellt neben der Dopaminhypothese die Hypothese einer Dysfunktion des glutamatergen Systems (z.B. im Bereich der NMDA-Rezeptoren) dar. NMDA-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Gedächtnisbildung und bei Lernvorgängen. Forschungsergebnisse konnten zeigen, dass Negativsymptome sowie kognitive Defizite bei Patienten mit einer Schizophrenie vor allem auf eine Dysfunktion im Bereich der NMDA-Rezeptoren zurückgeführt werden können, was zu einer gestörten neuronalen Plastizität führen kann. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Langzeitdepression (*long term depression*) eine der neuronalen Mechanismen von NMDA-Rezeptoren zur Inhibition darstellt und eine 9-minütige kathodale tDCS an kortikalen Neuronen eine LTD-artige Plastizitätsantwort (Nacheffekt) auslöst. Ausgehend von den oben erwähnten Studienergebnissen untersuchte ich mittels tDCS die LTD-artige Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden.

Das Ziel meiner Arbeit war es, die kortikale Exzitabilität und Plastizität und deren Einfluss auf die funktionelle interhemisphärische Konnektivität zwischen beiden primärmotorischen Kortizes bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden zu untersuchen. Dabei wurde mittels kathodaler tDCS eine LTD-artige und NMDA-rezeptorabhängige Plastizität am linken Motorkortex induziert. Anhand der TMS wurden dann die Exzitabilitätsveränderungen mittels der Veränderung der MEP-Amplituden über beiden Hemisphären untersucht. Durch die Applikation der TMS sowohl an der linken als auch an der rechten Hemisphäre sollten indirekt Rückschlüsse auf die interhemisphärische Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gezogen werden.

Im Ergebnis zeigt meine Arbeit eine verminderte Reduktion der MEP-Amplitude an der stimulierten linken Hemisphäre bei den Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu den gesunden Probanden. An der nicht stimulierten rechten Hemisphäre konnte eine Reduktion der MEP-Amplitude ausschließlich bei den gesunden Probanden beobachtet werden.

Meine Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden eine Reduktion der tDCS-induzierten LTD-artigen NMDA-rezeptorabhängigen Plastizität am stimulierten linken Motorkortex sowie eine aufgehobene LTD-artige Plastizität an der nicht stimulierten rechten Hemisphäre aufwiesen. Dabei liefert

die aufgehobene Plastizität an der rechten Hemisphäre im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe einen indirekten Hinweis auf eine gestörte funktionelle Konnektivität zwischen beiden Motorkortizes (M1 links zu M1 rechts). Meine Arbeit kann damit erstmals mittels tDCS-Induktion und TMS-Untersuchung Hinweise auf eine sowohl gestörte Plastizität als auch Konnektivität bei Schizophrenieerkrankten liefern.

Im Ausblick auf die therapeutische Anwendung der tDCS zeigt meine Arbeit, dass die aus Studien von Gesunden abgeleiteten Netzwerkeffekte (Stimulation eines Areals und Modulation vieler interkonnektiver Areale) nicht ohne weiteres auf Patienten mit einer Schizophrenie übertragen werden können. Weitere Arbeiten sind notwendig, um sowohl die Befunde an einer größeren Stichprobe von am besten unmedizierten Patienten zu replizieren als auch die hier beschriebene klinische Relevanz zu überprüfen.



## 6. Literaturverzeichnis

- Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C (2001): Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 124(3), 537–545
- Abi-Dargham A (2002): Recent evidence for dopamine abnormalities in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 4, 341–347
- Abraham W (2008): Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. In: *Nat Rev Neurosci* 9(5), 387
- Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G (2012): Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuroscientist* 18(2), 180–200
- Amminger G, Harris M, Conus P, Lambert M, Elkins K, Yuen H, McGorry PD (2006): Treated incidence of first-episode psychosis in the catchment area of EPPIC between 1997 and 2000. *Acta Psychiatr Scand* 114(5), 337–345
- Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA (1987): Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 20(1), 100–109
- Machleidt W, Bauer M, Lamprecht F, Rose HK, Rohde-Dachser C (Hrsg): *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie 7. Auflage*; Thieme Verlag, Stuttgart 2004
- Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW (1964): The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) During current flow and (2) In the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172, 369–382
- Bliss TV, Lomo T (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232(2), 331–356
- Bliss TV, Collingridge GL (1993): A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361(6407), 31–39
- Boteva K, Lieberman J (2003): Reconsidering the classification of schizophrenia and manic depressive illness: a critical analysis and new conceptual model. *World J Biol Psychiatry* 4(2), 81–92
- Bunse T, Wobrock T, Strube W, Padberg F, Palm U, Falkai P, Hasan A (2014): Motor Cortical Excitability Assessed by Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Brain Stimul* 7(2), 158–169
- Cai JX, Arnsten AF (1997): Dose-dependent effects of the dopamine D1 receptor agonists A77636 or SKF81297 on spatial working memory in aged monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 283(1), 183–189
- Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R (1992): Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 42(10), 1951–1959
- Carlsson A, Lindqvist M (1963): Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20, 140–4
- Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T (1957): 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 180(4596), 1200

- Chen R (2000): Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve Suppl* 9, 26-32
- Coyle JT, Tsai G, Goff DC (2002): Ionotropic glutamate receptors as therapeutic targets in schizophrenia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 1(2), 183–189
- Coyle JT (2006): Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* 26(4), 365–384
- Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H (1962): Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* 5, 436–452
- Curley AA, Arion D, Volk DW, Asafu-Adjei JK, Sampson AR, Fish KN, Lewis DA (2011): Cortical Deficits of Glutamic Acid Decarboxylase 67 Expression in Schizophrenia: Clinical, Protein, and Cell Type-Specific Features. *Am J Psychiatry* 168(9), 921–929
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S (2002): Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 59(4), 347–354
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Chen R (2008): Dysfunctional neural plasticity in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 65(4), 378–385
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148(11), 1474–1486
- Day BL, Dressler D, Maertens NA, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989): Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 412, 449–473
- Delay J, Deniker PH (1952): Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action. *Ann Med Psychol* 110(2), 112–117
- Devanne H, Lavoie BA, Capaday C (1997): Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 114(2), 329–338
- DIMDI-ICD-10-GM Version 2013. Online verfügbar unter <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-f20-f29.htm>. Zugriffsdatum 26.02.2014
- Dobrek L, Thor P (2011): Glutamate NMDA receptors in pathophysiology and pharmacotherapy of selected nervous system diseases. *Postepy Hig Med Dosw* 65, 338–346
- Eastwood SL, Harrison PJ (2001): Synaptic pathology in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and mood disorders. A review and a Western blot study of synaptophysin, GAP-43 and the complexins. *Brain Res Bull* 55(5), 569-78
- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E (1995): Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270(5234), 305–307
- Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E (2008): The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 165(8), 1015–1023
- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J (1976): The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 33(6), 766–771

- Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB (1990): Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 40(4), 666–670
- Falkai P, Wobrock T, Schneider-Axmann T, Gruber O (2008): Die "Hirnstörung" Schizophrenie und ihre Entwicklung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 76(1), 63–67
- Fanselow MS, Dong H (2010): Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* 65(1), 7–19
- Fearon P, Kirkbride JB, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Lloyd T, Hutchinson G, Tarrant J, Fung WL, Holloway J et al. (2006): Incidence of schizophrenia and other psychoses in ethnic minority groups: results from the MRC AESOP Study. *Psychol Med* 36(11), 1541–1550
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD (1992): Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453, 525–546
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, deCastella A, Kulkarni J (2002): A study of transcallosal inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Schizophr Res.* 56(3), 199–209
- Frantseva MV, Fitzgerald PB, Chen R, Möller B, Daigle M, Daskalakis ZJ (2008): Evidence for impaired long-term potentiation in schizophrenia and its relationship to motor skill learning. *Cereb Cortex* 18(5), 990–996
- Fusar-Poli P, Politi P (2008): Paul Eugen Bleuler and the birth of schizophrenia (1908). *Am J Psychiatry* 165(11), 1407
- Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA (2000): Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157(7), 1141–1149
- Gladding CM, Fitzjohn SM, Molnár E (2009): Metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression: molecular mechanisms. *Pharmacol Rev* 61(4), 395–412
- Gonzalez-Burgos G, Lewis DA (2012): NMDA Receptor Hypofunction, Parvalbumin-Positive Neurons, and Cortical Gamma Oscillations in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 38(5), 950–957
- Gonzalez-Burgos G, Hashimoto T, Lewis DA (2010): Alterations of Cortical GABA Neurons and Network Oscillations in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 12(4), 335–344
- Gos T, Myint AM, Schiltz K, Meyer-Lotz G, Dobrowolny H, Busse S, Müller UJ, Mawrin C, Bernstein HG, Bogerts B et al. (2014): Reduced microglial immunoreactivity for endogenous NMDA receptor agonist quinolinic acid in the hippocampus of schizophrenia patients. *Brain Behav Immun* 41, 59–64
- Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R (2000): Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* 57, 1061–1069
- Guy W, Bonato RR: Clinical Global Impressions (CGI): Manual for the ECDEU Assessment Battery. National Institute of Mental Health, Rockville 1976
- Haijma SV, van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff HE, Kahn RS (2013): Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophr Bull* 39(5), 1129–1138

- Harrison PJ (1999): The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122(4), 593–624
- Hasan A, Nitsche MA, Herrmann M, Schneider-Axmann T, Marshall L, Gruber O, Falkai P, Wobrock T (2012): Impaired long-term depression in schizophrenia: a cathodal tDCS pilot study. *Brain Stimul* 5(4), 475–483
- Hasan A, Wobrock T, Rajji T, Malchow B, Daskalakis ZJ (2013): Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263(8), 621–631
- Hasan A, Malchow B, Falkai P, Schmitt A (2014): Die Glutamathypothese der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 82(8), 447–456
- Hashimoto K, Malchow B, Falkai P, Schmitt A (2013): Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263(5), 367–377
- Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA (2008): Conserved Regional Patterns of GABA-Related Transcript Expression in the Neocortex of Subjects With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165(4), 479–489
- Heckers S (2001): Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus* 11(5), 520–528
- Heckers S, Konradi C (2010): Hippocampal pathology in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 4, 529–553
- Heinz A, Schlagenhauf F (2010): Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: Salience Attribution Revisited. *Schizophr Bull* 36(3), 472–485
- Honer WG, Falkai P, Chen C, Arango V, Mann JJ, Dwork AJ (1999): Synaptic and plasticity-associated proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness. *Neuroscience* 91(4), 1247–1255
- Honer WG, Falkai P, Bayer TA, Xie J, Hu L, Li Hong-Ying, Arango V, Mann JJ, Dwork AJ, Trimble WS (2002): Abnormalities of SNARE mechanism proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness. *Cereb Cortex* 12(4), 349–356
- Howes OD, Kapur S (2009): The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 35(3), 549–562
- Jablensky A (2000): Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250(6), 274–285
- Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T, Yamamoto T (1988): Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 51(1), 50–59
- Kay SR (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13(2), 261–276
- Kemp A, Manahan-Vaughan D (2004): Hippocampal long-term depression and long-term potentiation encode different aspects of novelty acquisition. *Proc Natl Acad Sci* 101(21), 8192–8197
- Kemp A, Manahan-Vaughan D (2007): Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends Neurosci* 30(3), 111–118

- Kolb B, Whishaw IQ (1998): Brain plasticity and behavior. *Annu Rev Psychol* 49, 43-64
- Konradi C, Heckers S (2003): Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther* 97(2), 153-179
- Kristiansen LV, Huerta I, Beneyto M, Meador-Woodruff JH (2007): NMDA receptors and schizophrenia. *Curr Opin Pharmacol* 7(1), 48-55
- Krystal JH, D'Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman RM, Charney DS, Abi-Saab W, Madonick S (1999): NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 7 (3), 125-143
- Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN (2004): Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* 156(4), 439-443
- Law AJ, Deakin JF (2001): Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuroreport* 12(13), 2971-2974
- Lewis DA, Glantz LA, Pierri JN, Sweet RA (2003): Altered cortical glutamate neurotransmission in schizophrenia: evidence from morphological studies of pyramidal neurons. *Ann N Y Acad Sci* 1003, 102-112
- Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW (2012): Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci* 35(1), 57-67
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002): Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125(10), 2238-2247
- Lladó J, Calderó J, Ribera J, Tarabal O, Oppenheim RW, Esquerda JE (1999): Opposing effects of excitatory amino acids on chick embryo spinal cord motoneurons: excitotoxic degeneration or prevention of programmed cell death. *J Neurosci* 19(24), 10803-10812
- Maeda F, Pascual-Leone A (2003): Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology* 168(4), 359-376
- Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S (1999): Genetik schizophrener Störungen. *Neuere Konzepte und Befunde. Nervenarzt* 70(11), 955-969
- Marsman A, Van den Heuvel MP, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE (2013): Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of <sup>1</sup>H-MRS studies. *Schizophr Bull* 39(1), 120-129
- McGrath JJ, Susser ES (2009): New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med J Aust* 190(4), 7-9
- McLellan, DL (1973): The electromyographic silent period produced by supramaximal electrical stimulation in normal man. *J. Neurol Neurosurg Psychiatr* 36(3), 334-341
- Meyer-Lindenberg A, Tost H (2014): Neuroimaging and plasticity in schizophrenia. *Restor Neurol Neurosci* 32(1), 119-127
- Monte-Silva K, Liebetanz D, Grundey J, Paulus W, Nitsche MA (2010): Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. *J Physiol* 588(18), 3415-3424
- Möller H, Laux G, Braun-Scharm H, Deister A, Bob A, Bob K: *Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie*. 4 Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart (2009)

- Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Kolata S, Zhang S, Belforte JE (2012): GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology* 62(3), 1574–1583
- Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527(3), 633–639
- Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57(10), 1899–1901
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W (2003): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114(4), 600–604
- Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, Fricke K, Liebetanz D, Lang N, Antal A et al. (2005): Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 568(1), 291–303
- Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F et al. (2008): Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 1(3), 206–223
- Nitsche MA, Kuo MF, Grosch J, Bergner C, Monte-Silva K, Paulus W (2009): D1-Receptor Impact on Neuroplasticity in Humans. *J Neurosci* 29(8), 2648–2653
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1), 97–113
- Orth M, Rothwell JC (2004): The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 115(5), 1076–1082
- Oxley T, Fitzgerald PB, Brown TL, Castella A, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2004): Repetitive transcranial magnetic stimulation reveals abnormal plastic response to premotor cortex stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 56(9), 628–633
- Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB (2005): The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 28, 377–401
- Patton HD, Amassian VE (1954): Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17(4), 345–363
- Paz RD, Andreasen NC, Daoud SZ, Conley R, Roberts R, Bustillo J, Perrone-Bizzozero NI (2006): Increased expression of activity-dependent genes in cerebellar glutamatergic neurons of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163(10), 1829–1831
- Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY (2008): Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol* 18(11), 773–786
- Pérez-Neri I, Ramírez-Bermúdez J, Montes S, Ríos C (2006): Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem Res* 31(10), 1279–1294
- Pilowsky LS, Bressan RA, Stone JM, Erlandsson K, Mulligan RS, Krystal JH, Ell PJ (2005): First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 11(2), 118–119
- Plitman E, Nakajima S, La Fuente-Sandoval C, Gerretsen P, Chakravarty MM, Kobylanski J, Chung JK, Caravaggio F, Iwata Y, Remington G et al. (2014): Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia: A review. *Eur Neuropsychopharmacol* 24(10), 1591–1605

- Poels EM, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Slifstein M, Javitt DC, Lieberman JA, Abi-Dargham A, Dirgis RR (2014): Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry* 19(1), 20–29
- Puri BK, Davey NJ, Ellaway PH, Lewis SW (1996): An investigation of motor function in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Br J Psychiatry* 169(6), 690–695
- Purpura DP, McMurtry JG (1965): Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28, 166–185
- Radhu N, Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ (2013): A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 124(7), 1309–1320
- Rapoport JL (2013): Prevention of Schizophrenia: An Impossible Dream? *Am J Psychiatry* 170(3), 245–247
- Ribolsi M, Mori F, Magni V, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Rubino IA, Siracusano A, Bernardi G, Centonze D et al. (2011): Impaired inter-hemispheric facilitatory connectivity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 122(3), 512–517
- Riout-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP (1998): Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci* 1(3), 230–234
- Riout-Pedotti M, Friedman D, Donoghue JP (2000): Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 290(5491), 533–536
- Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JT, Farh KH, Holmans PA, Lee P, Bulik-Sullivan B, Collier DA, Huang H et al. (2014): Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511(7510), 421–427
- Rolls ET, Loh M, Deco G, Winterer G (2008): Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 9(9), 696–709
- Rothwell JC (2011): Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain. *Hum Mov Sci* 30(5), 906–915
- Rothwell JC, Thompson PD, Day B, Boyd S, Marsden CD (1991): Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76(2), 159–200
- Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W (1999): Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52, 97–103
- Sananbenesi F, Fischer A (2009): The epigenetic bottleneck of neurodegenerative and psychiatric diseases. *Biol Chem* 390(11), 1145–1153
- Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P (2011): Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261(2), 150–4
- Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P (2014): The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci* 11(8),9
- Seamans JK (2004): The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 74(1), 1–58
- Seeman P, Lee T (1975): Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 188(4194), 1217–1219

- Semple DM, Intosh AM, Lawrie SM (2005): Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 19(2), 187–194
- Shimazu H, Maier MA, Cerri G, Kirkwood PA, Lemon RN (2004): Macaque ventral premotor cortex exerts powerful facilitation of motor cortex outputs to upper limb motoneurons. *J Neurosci* 24(5), 1200–1211
- Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B (1998): Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21(9), 1209–1212
- Siebner HR, Ziemann U: Hirnstimulation – Physiologische Grundlagen; in: *Das TMS-Buch*; hrsg. v. Siebner HR, Ziemann U; Springer Verlag; Heidelberg 2007; 27 – 45
- Steiner J, Walter M, Glanz W, Sarnyai Z, Bernstein H, Vielhaber S, Kästner A, Skalej M, Jordan W, Schiltz K et al. (2013): Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry* 70(3), 271–278
- Stephan KE, Friston KJ, Frith CD (2009): Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 35(3), 509–527
- Suppa A, Ortu E, Zafar N, Deriu F, Paulus W, Berardelli A, Rothwell JC (2008): Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 586(18), 4489–4500
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008): Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. part 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 102(1-3), 1–18
- Taylor SF, Demeter E, Phan KL, Tso IF, Welsh RC (2013): Abnormal GABAergic Function and Negative Affect in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 39(4), 1000–1008
- Thickbroom GW (2007): Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models. *Exp Brain Res* 180(4), 583–593
- Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R (2010): Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 62(3), 405–496
- Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, Coyle JT (1995): Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 52 (10), 829–836
- Uhlhaas PJ, Singer W (2010): Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 11(2), 100–113
- Van Haren NE, Bakker SC, Kahn RS (2008): Genes and structural brain imaging in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 21(2), 161–167
- Van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB (2004): Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry* 161(12), 2312–2314
- Weinberger DR (1987): Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44(7), 660–669
- Xi Z, Baker DA, Shen H, Carson DS, Kalivas PW (2002): Group II metabotropic glutamate receptors modulate extracellular glutamate in the nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 300(1), 162–171



- Yuste R, Bonhoeffer T (2001): Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 24, 1071–1089
- Zago S, Ferrucci R, Fregni F, Priori A (2008): Pioneers in the Electrical Stimulation of the Exposed Human Cerebral Cortex. *Neuroscientist* 14(5), 521–528
- Ziemann U (2004): TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 115(8), 1717–1729
- Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996): Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40(3), 367–378
- Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, Siebner HR, Classen J, Cohen LG, Rothwell JC (2008): Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul* 1(3), 164–182
- Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, Müller-Dahlhaus F (2015): TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol* 126 (10), 1847–1868

## 7. Publikation

Wesentliche Ergebnisse dieser Dissertation wurden unter dem Titel „Abnormal bihemispheric responses in schizophrenia patients following cathodal transcranial direct stimulation“ in der Zeitschrift *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* (Publikationsjahr: 2012, 262(5):415-23) unter der Autorenenreihenfolge **Hasan A, Aborowa R, Nitsche MA, Marshall L, Schmitt A, Gruber O, Falkai P, Wobrock T** publiziert.

Eine weitere Arbeit mit einem Teil der Daten aus dieser Dissertation sowie weitere Daten und Analysen wurde unter dem Titel „Smoking Restores Impaired LTD-Like Plasticity in Schizophrenia: a Transcranial Direct Current Stimulation Study“ in der Zeitschrift *Neuropsychopharmacology* (Publikationsjahr 2015, 40(4):822-30) unter der folgenden Autorenenreihenfolge **Strube W, Bunse T, Nitsche MA, Wobrock T, Aborowa R, Misewitsch K, Herrmann M, Falkai P, Hasan A** publiziert.

---

## **Danksagung**

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Wobrock für die Vergabe des Dissertationsthemas und die Anleitung zur Durchführung der Untersuchungen. Ein großer Dank gilt meinem Betreuer, PD Dr. med. Alkomiet Hasan, der mir ausdauernd beim Entstehungsprozess dieser Arbeit immer zugleich kritisch und sehr hilfreich zur Seite stand. Nicht nur dafür, sondern auch für seine unermüdlichen Versuche von ihm, aus einem einfachen Medizinstudenten einen wissenschaftlich arbeitenden Doktoranden zu machen, bin ich höchst dankbar.