

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

**Veränderte kortikale Plastizität und Konnektivität
bei psychisch nicht erkrankten erstgradigen Angehörigen
von Patienten mit einer Schizophrenie**

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

vorgelegt von

Kristina Misewitsch

aus

Balchasch (Kasachstan)

Göttingen 2018

Dekan	Prof. Dr. rer. nat. Heyo Klaus Kroemer
Referent/in	Prof. Dr. Thomas Wobrock
Ko-Referent/in	Prof. Dr. Andrea Antal
Drittreferent/in	Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 08.08.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Veränderte kortikale Plastizität und Konnektivität bei psychisch nicht erkrankten erstgradigen Angehörigen von Patienten mit einer Schizophrenie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 18.11.2018

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Pathologie der Schizophrenie	1
1.1.1	Definition der Schizophrenie.....	1
1.1.2	Kortikale Plastizität und Langzeitpotenzierung bzw. Langzeitdepression	2
1.1.3	Plastizitätstheorie der Schizophrenie	3
1.1.4	Konnektivität und Hemisphärenasymmetrie	7
1.2	Transkranielle Magnetstimulation	8
1.2.1	Physikalische Grundlagen	8
1.2.2	Physiologische Grundlagen	9
1.2.3	Kortikale Exzitabilitätsuntersuchungen mittels TMS.....	9
1.2.4	Transkranielle Gleichstromstimulation.....	11
1.2.5	Physiologische Mechanismen der tDCS.....	12
1.3	Angehörigenstudien	13
1.4	Fragestellung.....	14
2.	Material und Methoden	17
2.1	Versuchspersonen.....	17
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.3	Versuchsanordnung und Versuchsdurchführung	20
2.3.1	Vorbereitung	20
2.3.2	Transkranielle Magnetstimulation	22
2.3.2.1	Optimaler Stimulationspunkt am motorischen Kortex.....	22
2.3.2.2	TMS-Einzelpulsmessungen.....	23
2.3.3	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	25
2.3.4	Zusammenfassung des Versuchsprotokolls	27
2.4	Statistische Auswertung	28
3.	Ergebnisse.....	29
3.1	Soziodemographische und klinische Charakteristika	29
3.2	Exzitabilität zum Zeitpunkt der Baseline	29
3.3	RM-ANOVA (MEP-Amplituden, Zeitverlauf: 0 und 15 Minuten, 3 Gruppen)	29
3.4	RM-ANOVA (MEP-Amplituden, Zeitverlauf: 0 und 15 Minuten, Subgruppenvergleiche)	32

3.5	RM-ANOVA und t-Tests (MEP-Amplituden, Mittlere Nacheffekte)	35
3.6	RM-ANOVA (RMT und CSP)	38
3.7	Pearson-Korrelationen	40
4.	Diskussion	41
4.1	Allgemeine Bedeutung der Ergebnisse.....	41
4.2	Veränderungen der kortikalen Neuroplastizität in Abhängigkeit vom genetischen Risiko der Schizophrenie.....	42
4.2.1	Hirnmorphologische Veränderungen bei Angehörigen ersten Grades	45
4.2.2	Genetische und umweltbedingte Faktoren	48
4.3	Disinhibition und kortiko-motorische Störungen	49
4.4	Funktionelle Relevanz.....	53
4.5	Umgekehrte Plastizität und Diskonnektivität bei Angehörigen.....	54
4.6	Allgemeine Aspekte und Einschränkungen der Studie	56
5.	Zusammenfassung und Ausblick.....	60
6.	Anhang	62
6.1	Tabellenverzeichnis	62
6.2	Abbildungsverzeichnis	63
6.3	Abkürzungsverzeichnis	64
7.	Literaturverzeichnis.....	66
8.	Publikationen.....	80

1. Einleitung

1.1 Pathologie der Schizophrenie

1.1.1 Definition der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine der gravierendsten Erkrankungen in der Psychiatrie. Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie wird aktuell mit 0,6-1,6 % angegeben (Jablensky 1995). Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr, wobei Männer meist einige Jahre früher als Frauen erkranken (DGPPN 2006 a).

Bei der Genese der Erkrankung wird von einem multifaktoriellen Krankheitsmodell ausgegangen, in dem biologische und psychosoziale Ursachen miteinander interagieren und Beginn und Verlauf der Erkrankung beeinflussen (Ciompi 1989, van Os et al. 2008). Umweltfaktoren wie pränatale Infektionen, perinatale Hypoxie (Sommer et al. 2010), Drogenabusus, Traumata und schwierige sozio-kulturelle Verhältnisse (Harrison und Weinberger 2005) tragen außerdem zur Krankheitsentstehung bei (Cantor-Graae 2007). Eine genetisch bedingte Vulnerabilität für die Entstehung einer Schizophrenie wurde durch Familien-, Zwillings- und Adoptivstudien und das Auffinden diverser Risikogene mittels genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) für Schizophrenie untermauert (Rietschel et al. 2012, Ripke et al. 2011, Lee et al. 2012).

Die Diagnose der Schizophrenie erfolgt dabei in Deutschland anhand operationalisierter Kriterien, die im diagnostischen System der ICD-10 (*International Classification of diseases*) der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization, WHO*) niedergelegt sind. Dabei ist die Erkrankung wie folgt definiert: „Die schizophrenen Störungen sind im Allgemeinen durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affekte gekennzeichnet. Die Klarheit des Bewusstseins und intellektuellen Fähigkeiten sind in der Regel nicht beeinträchtigt. Im Laufe der Zeit können sich jedoch gewisse kognitive Defizite entwickeln können.“ (Dilling et al. 2010). „Die wichtigsten psychopathologischen Phänomene sind Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung, Kontrollwahn, Beeinflussungswahn oder das Gefühl des Gemachten, Stimmen, die in der dritten Person den Patienten kommentieren oder über ihn sprechen, Denkstörungen und

Negativsymptome. Der Verlauf der schizophrenen Störungen kann entweder kontinuierlich episodisch mit zunehmenden oder stabilen Defiziten sein, oder es können eine oder mehrere Episoden mit vollständiger oder unvollständiger Remission auftreten.“ (ICD-10 online 2013). Dem Auftreten dieser typischen Symptome können weniger spezifische Symptome vorausgehen, dieses Stadium der Erkrankung wird Prodromalstadium genannt (DGPPN 2006 a). Eine organische Ursache der Symptome muss vor Diagnosestellung stets ausgeschlossen werden (DGPPN 2006 b).

1.1.2 Kortikale Plastizität und Langzeitpotenzierung bzw. Langzeitdepression

Plastizität bezeichnet die Eigenschaft eines Organismus/Organs auf einen externen Stimulus mit einer Änderung seiner Struktur und Funktion zu reagieren. Diese Veränderungen sind dynamisch und gehen mit einer veränderten synaptischen Aktivität und Exzitabilität, einer Änderung der Konnektivität als auch einer Zunahme der Dendritenlänge und –zahl sowie der Neurogenese einher (Bliss und Lomo 1973, Kolb und Wishaw 1998, Massey und Bashir 2007, Kullmann und Lamsa 2011). Wichtige Voraussetzungen sind dabei Assoziation, Eingangsspezifität, Repetitivität und die Aktivierung von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) (Siebner 2007), wobei auch eine Vielzahl von anderen Rezeptor- und Transmittersystemen an der Entstehung von Plastizität beteiligt sein können (Kemp und Manahan-Vaughan 2007, Stephan et al. 2009, Kullmann und Lamsa 2011). Molekulare Mechanismen, die den Vernetzungen der Nervenzellen und Synapsen und damit der neuronalen Plastizität zugrunde liegen sind die Langzeitpotenzierung (*long-term potentiation*, LTP) und Langzeitdepression (*long-term depression*, LTD) (Kemp und Manahan-Vaughan 2007, Massey und Bashir 2007, Margraf und Maier 2012). LTP ist ein Prozess, der zu einer Verstärkung der Signaltransmission bestimmter neuronaler Verbindungen führt und somit langfristig eine nachwirkende Gedächtnis- und Lernleistung gewährleistet. LTD ist ein Prozess, der zu einer Minderung der Signaltransmission zwischen spezifischen schwach aktivierten neuronalen Synapsen führt und somit indirekt eine Verstärkung der Aktivität in stärker aktivierten Synapsen unterstützt (Gladding et al. 2009). So scheint die LTP für die Speicherung von Informationen verantwortlich zu sein, während LTD eine Hilfsrolle in der Regulation des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und in der Löschung gespeicherter Informationen, aber auch eine Funktion in der Speicherung von Informationen einnimmt (Kemp und Manahan-Vaughan 2007). Physiologisch wird ein Gleichgewicht zwischen diesen

beiden Funktionen angestrebt. Einfluss auf dieses Gleichgewicht haben sowohl Transmitter wie Acetylcholin, GABA, Katecholamine und Hormone als auch die allgemeine neuronale Aktivität. Letztere kann die Eigenschaft einer Synapse LTP bzw. LTD zu exprimieren deutlich beeinflussen (Abraham 2008).

Im Vorfeld der Entstehung der LTD scheint eine Reduktion der Aktivität postsynaptischer NMDA-Rezeptoren vorzuliegen. In Diskussion steht auch eine verminderte präsynaptische Transmitterfreisetzung von Glutamat bei verminderter präsynaptischer Reizung. Analog besteht die Annahme für LTP, die Folge vermehrter Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren und erhöhter Glutamatfreisetzung zu sein scheint (Malenka und Nicoll 1993, Malenka und Nicoll 1999, Lisman 2001, Nitsche et al. 2003a, Traynelis et al. 2010). Es wird davon ausgegangen, dass die repetitive Reizung präsynaptischer Neurone über eine Transmitterausschüttung zu einer Aktivierung der NMDA-Rezeptoren in der postsynaptischen Membran und so zu Erzeugung einer LTP-artigen Plastizitätsantwort führt (Malenka und Nicoll 1993, Malenka und Nicoll 1999). Unter den Voraussetzungen eines Ruhemembranpotentials sind die NMDA-Rezeptoren durch extrazelluläre Mg^{2+} -Ionen blockiert. Kommt es zu einer Depolarisation, dissoziieren die Mg^{2+} -Ionen spannungsabhängig von ihrer Bindestelle ab und ermöglichen den Einstrom von Na^+ und vor allem Ca^{2+} in die Zelle. Dabei bewirkt der Ca^{2+} -Einstrom eine Initiierung verschiedener Enzymkaskaden (Hong et al. 2004a, Traynelis et al. 2010). Die Aktivierung der NMDA-Rezeptoren beruht vornehmlich auf dem intrazellulären Ca^{2+} -Einstrom (Lynch et al. 1983, Lisman 1989). Abhängig von der Konzentration des intrazellulären Ca^{2+} kann es dabei zu einer LTP- bzw. LTD-artigen Antwort kommen (Lisman 2001). Hohe Ca^{2+} -Konzentrationen aktivieren eine Kinase, die durch Stärkung der Synapse LTP fördert (Miller und Kennedy 1986, Lisman und Goldring 1988), während niedrigere Ca^{2+} -Konzentrationen durch Aktivierung einer Phosphatase die Kinase dephosphorylieren und über eine Schwächung der Synapse zu LTD führen (Lisman 2001). Die Aktivität des NMDA-Rezeptors ist somit ein zentraler Mechanismus in der Induktion von Plastizität (Liu et al. 2004, Traynelis et al. 2010).

1.1.3 Plastizitätstheorie der Schizophrenie

Die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie wurde aus Beobachtungen abgeleitet, welche eine Besserung der Symptome unter Dopamin-2-Antagonisten (D2-Antagonisten) und eine Verschlechterung oder Induktion der Symptome unter Agonisten am D2-Rezeptor zeigten. Eine Dysregulation im dopaminergen System scheint damit mitverantwortlich für die

Symptome der Schizophrenie zu sein. So ist eine Unterfunktion des dopaminergen Systems im Tegmentum und in frontal-kortikalen Strukturen eher für das Auftreten von Negativsymptomen verantwortlich. Eine vermehrte präsynaptische Transmitterfreisetzung mit einer Überaktivität der dopaminergen Neurotransmission in mesolimbischen Strukturen kann hingegen zu akutem psychotischem Erleben führen (Theorie der regionalen Spezifität) (Carlsson 1978, Howes und Kapur 2009). Einfluss auf diesen hyperdopaminergen präsynaptischen Status nehmen multiple Umweltfaktoren, genetische Faktoren und die Neuroentwicklung. Es wurden fünf unterschiedliche Subtypen des Dopaminrezeptors identifiziert (Howes und Kapur 2009, Howes et al. 2012).

Mittlerweile gibt es alternative neurobiologische Erklärungsansätze der Erkrankung. Eine immer besser erforschte Hypothese ist die Plastizitätstheorie, die von einer reduzierten neuronalen Plastizität der Schizophrenie ausgeht (Coyle 2006, Stephan et al. 2009, Javitt et al. 2012). Auf molekularer Ebene scheint sich eine verminderte Plastizität in einer abnormen Funktion und Anzahl der NMDA-Rezeptoren und einem gestörten Gleichgewicht der Glutamattransmission zu äußern (Übersichten bei Konradi und Heckers 2003, Paz et al. 2008). Zudem zeigen verschiedene Studien Abnormitäten in Proteinen wie Dysbindin, Neuroregulin und Reelin, die in der Entstehung von synaptischer Plastizität involviert sind (Eastwood und Harrison 2006, Paz et al. 2006, Green et al. 2011).

Eine Übersichtsarbeit von Coyle (2006) diskutiert die besondere Rolle des NMDA-Rezeptors für die dysfunktionale Plastizität bei der Schizophrenie. Störungen in der Aktivität des NMDA-Rezeptors bei der Schizophrenie wurden dabei insbesondere durch Post-mortem-Untersuchungen belegt, wobei auch bildgebende Studien und pharmakologische Interventionen diese Annahme stützen (Coyle 2006). Angenommen wird dabei eine Hypofunktion der NMDA-Rezeptoren, wobei heutzutage vielmehr die bereits genannten Dysbalance der glutamatergen Transmission mit regionaler Zunahme des Glutamats und einer konsekutiven Hypofunktion der assoziierten NMDA-Rezeptoren diskutiert wird (Coyle 2006, Klär et al. 2010, Paz et al. 2008). Weitere neuropathologische Post-mortem-Studien konnten einen wesentlichen Beitrag zur Glutamat-hypothese leisten. Eine gestörte Glutamat-vermittelte Konnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie wird z. B. aufgrund einer verringerten Dichte dendritischer Dornfortsätze pyramidalen Neurone und morphologischer Abnormitäten in Untergruppen von Pyramidenzellen im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) angenommen (Lewis et al. 2003, Moghaddam und Jackson 2003). Des Weiteren

scheint die inhibitorische Kontrolle dieser Neurone gestört zu sein (Volk und Lewis 2002, Lewis et al. 2003, Coyle 2006).

Diverse klinisch-neurophysiologische Studien bekräftigen die Theorie einer reduzierten Plastizität bei der Erkrankung der Schizophrenie. Arbeiten aus unserer Arbeitsgruppe weisen darauf hin, dass schizophrene Patienten nach Gleichstromstimulation (tDCS) eine gestörte LTP/LTD-artige Plastizitätsantwort aufzeigen und dass diese Defizite mit Störungen in inhibitorischen intrakortikalen Netzwerken einhergehen (Hasan et al. 2011, Hasan et al. 2012b) und Einfluss auf die interhemisphärische Konnektivität ausüben können (Hasan et al. 2012a). Zur Induktion von Plastizität wurde in eben genannten Vorgängerstudien die kathodale tDCS verwendet, welche eine LTD-artige Plastizitätsantwort erzeugen kann (Übersicht bei Nitsche et al. 2008, Details siehe unten). Nach Applikation von kathodaler tDCS wurden mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) Veränderungen der motorischen Exzitabilität, reflektiert durch Veränderungen der MEP-Amplitude (MEP - motorisch evozierte Potentiale), gemessen. Die gesunden Kontrollen wiesen nach kathodaler tDCS eine Reduktion der Erregbarkeit des motorischen Kortex auf, während dies im Patientenkollektiv ausblieb, so dass sich hiermit Hinweise auf eine gestörte LTD-artige Plastizität bei der Schizophrenie ergeben (Hasan et al. 2012b). In einer weiteren Studie konnte dieses Ergebnis reproduziert werden (Hasan et al. 2012a). Des Weiteren wurden durch Messungen der MEP-Antwort der stimulierten und nicht stimulierten Hemisphäre nach tDCS-Stimulation Anhaltspunkte für eine gestörte funktionelle interhemisphärische Konnektivität gefunden. Gestützt wird diese Annahme durch eine verminderte Reduktion der MEP-Amplitude bei Erkrankten auf der kontralateralen Hemisphäre, während bei den gesunden Kontrollen eine Reduktion der MEP-Amplitude auf beiden Hemisphären gefunden werden konnte (Hasan et al. 2012a).

Anodale tDCS bietet die Möglichkeit zur Erzeugung von LTP-artiger Plastizität (Nitsche et al. 2008). In anderen Vorläuferstudien untersuchte unsere Arbeitsgemeinschaft eine Gruppe chronischer und akut kranker Patienten mit einer Schizophrenie und wir verglichen diese mit gesunden Probanden, indem wir nach Applikation von anodaler tDCS die Veränderungen der motorischen Erregbarkeit untersuchten. Hierbei konnte zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium kein Unterschied der MEP-Amplituden nach anodaler tDCS gefunden werden. In beiden Gruppen zeigte sich nach der Stimulation eine physiologische Zunahme der MEP-Amplitude im Sinne einer LTP-artigen

Plastizität. Bei chronisch erkrankten Patienten wurde jedoch nur ein reduzierter MEP-Anstieg sichtbar, was auf eine defiziente Plastizitätsantwort hinweisend ist (Hasan et al. 2011).

Einen methodisch anderen Ansatz zur Untersuchung der kortikalen Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie verfolgten Fitzgerald et al. (2004). Sie untersuchten die kortikale Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie mit und ohne antipsychotische Medikation mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS), einem Verfahren welches ebenso zur Induktion von kortikaler Plastizität geeignet zu sein scheint (Hallett 2007, Ziemann et al. 2008). Als Kontrollgruppe dienten auch hier gesunde Probanden. Hierbei wurde die kortikale Exzitabilität und kortikale Inhibition vor und nach 1-Hz rTMS gemessen. Nach der Plastizitätsinduktion mittels rTMS zeigte die gesunde Kontrollgruppe wie erwartet eine Reduktion der kortikalen Exzitabilität, während bei Patienten keine Veränderung dieser stattfand (Fitzgerald et al. 2004).

Eine weitere Methode zur Evaluation der kortikalen Plastizität beinhaltet die Messung der *use-dependent*-Plastizität (erfahrungsabhängige Plastizität). Daskalakis et al. (2008) verwendeten diese Methode zum Nachweis einer verminderten Plastizitätsantwort bei Patienten mit einer Schizophrenie. Versuchspersonen waren medizierte und unmedizierte Patienten mit einer Schizophrenie, als Kontrolle dienten gesunde Probanden. Die Messung der *use-dependent*-Plastizität beruht auf der Annahme einer Reorganisation der motorischen Neurone durch eine Paarung von bestimmten Bewegungen (hier Daumenbewegungen) mit der Motorkortex-TMS (Classen et al. 1998). Zunächst erfolgt eine Bestimmung der Richtung durch eine zentrale TMS induzierte Daumenbewegung, im darauffolgenden Training müssen die Probanden ihre Daumenbewegung so ausführen, dass die Richtung stets entgegengesetzt der Daumenbewegung der vorher unter TMS geschehenen erfolgt. Im dritten Teil des Versuches wird erneut die Daumenbewegung unter TMS-Applikation gemessen, mit der Erwartung, dass diese nun derselben Richtung wie beim Training entspricht. Dieser Prozess der Orientierung des Daumens in die Richtung wie beim Training kann als ein Parameter für neuronale Plastizität verstanden werden (Classen et al. 1998). Bei Patienten mit einer Schizophrenie konnten Daskalakis et al. eine verminderte motorische Reorganisation im Vergleich zur gesunden Kontrolle nachweisen und somit eine verminderte neuronale Plastizität bei Erkrankten annehmen (Daskalakis et al. 2008).

Die gepaarte assoziative Stimulation (*paired associative stimulation, PAS*) stellt schließlich eine weitere Methode zur Induktion von LTP-artiger Plastizität dar. Bei dieser Methode erfolgt die Paarung eines peripheren elektrischen Stimulus (z. B. bei Stimulation des N.

medianus) mit einem folgenden TMS-Puls auf den motorischen Kortex. Durch die Assoziation beider Stimuli mit einer Interstimulus Latenz von 20 ms entsteht hierdurch eine Erhöhung der Motorkortex-Erregbarkeit, im Sinne einer LTP-artigen Plastizität (Stefan et al. 2000). Patienten mit einer Schizophrenie zeigten in einer Studie im Vergleich zu gesunden Probanden keine Zunahme der MEP-Amplituden nach PAS, was ebenso als plastisches Defizit verstanden werden kann (Frantseva et al. 2008).

1.1.4 Konnektivität und Hemisphärenasymmetrie

Bei Patienten mit einer Schizophrenie wurden Veränderungen der inter- und intrakortikalen Konnektivität festgestellt und mit abnormaler zerebraler Lateralisation und Asymmetrie der Hemisphären in Verbindung gebracht (Übersicht bei Schmitt et al. 2011). Als Diskonnektivität wird sowohl eine gestörte Verbindung verschiedener neuronaler Netzwerke oder kortikaler Areale als auch eine gestörte Integration kognitiver Funktionen verstanden, die sowohl eine Reduktion als auch eine Erhöhung funktioneller Interaktionen bedeuten kann (Stephan et al. 2009). Wie eine Übersicht von Stephan et al. (2009) zeigt, wurde in diversen Post-mortem- und In-vivo-Studien eine abnorme Konnektivität bei Erkrankten der Schizophrenie beschrieben. Die Pathophysiologie und klinische Bedeutung bei der Ausprägung der Krankheitssymptome gilt es jedoch noch näher zu erforschen. Als Erklärung werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert. Defekte anatomische Strukturen während der Hirnentwicklung sind als Mechanismus für eine Störung der Konnektivität anzunehmen (Friston und Frith 1995, Friston 1996, Friston 1998). Zu einer Diskonnektivität bei Patienten mit einer Schizophrenie könnte auch eine eingeschränkte Plastizität bestimmter interkonnektierter Hirnareale führen (Bullmore et al. 1997, Stephan et al. 2009). Das Zutreffen beider Möglichkeiten erscheint wahrscheinlich, da eine wechselseitige Beeinflussung dieser Faktoren angenommen werden kann. Strukturelle Defekte können sich unter anderem in abnormer Verschaltung von zerebralen Leitungsstrukturen (Übersicht bei Lau und Zukin 2007), in Änderungen der weißen Substanz (Davis et al. 2003), Verlust von Oligodendrozyten oder abgebauter Myelinmembranen (Koch et al. 2010) äußern.

1.2 Transkranielle Magnetstimulation

Erstmalig wurde die Methode der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) von Barker und seinen Mitarbeitern 1985 verwendet (Barker et al. 1985). Sie etablierte sich zunehmend als schmerzlose und nicht-invasive Stimulation kortikaler Areale beim Menschen, die in verschiedenen klinischen Bereichen und Forschungseinrichtungen Anwendung findet. Sie ist geeignet, die kortikale Erregbarkeit, Konnektivität und auch Plastizität bei Menschen in vivo untersuchen zu können.

1.2.1 Physikalische Grundlagen

Die Reizung des Nervengewebes wird bei der TMS durch das Prinzip der elektromagnetischen Induktion erreicht. Ein Kondensator erzeugt mittels eines schnellen und kurzen Entladungsstroms ein zeitlich wechselndes Magnetfeld in der Spule. Durch den schnellen Richtungswechsel des Magnetfeldes wird nach dem Faraday'schen Prinzip ein elektrischer Stromfluss in entgegengesetzter Richtung in einem leitfähigen Gewebe, hier das Nervengewebe mit geringem spezifischen Widerstand, erzeugt (Maeda und Pascual-Leone 2003). Die Induktion eines elektrischen Feldes im Gehirn führt zu einer Depolarisation neuronaler Strukturen. Die Axone kortikaler Interneurone fungieren dabei als elektrisch leitende Elemente. Es erfolgt weitestgehend eine Erregung kortikaler Areale, da die Feldstärke proportional mit dem Quadrat des Abstandes abnimmt, so dass mit den üblichen Magnetspulen keine tiefer gelegenen Strukturen wie subkortikale Areale oder die weiße Substanz erreicht werden kann. Die Eindringtiefe für eine effektive Exzitation liegt bei 1,5-2 cm (Epstein et al. 1990). Die Effektivität der Stimulation ist abhängig von der Änderung des Stromflusses pro Zeiteinheit, da diese die Intensität der elektrischen Induktion beeinflusst. Das Stimulationsverhalten der verschiedenen Magnetspulen hängt von ihrer Geometrie ab, die am häufigsten verwendete Schmetterlingsspule zeichnet sich im Vergleich zu den in der klinischen Routine eingesetzten Rundspulen (z. B. zur Messung der Zentralmotorische Überleitungszeit / *Central Motor Conduction Time*) durch eine hohe Fokalität aus und wurde auch bei den Versuchen dieser Arbeit verwendet.

1.2.2 Physiologische Grundlagen

Bereits in den 1950er Jahren gab es Versuche zur Stimulation des freigelegten Kortex von Katzen mittels bipolarer elektrischer Stimulation. Über der Pyramidenbahn der Versuchstiere konnten nach Stimulation kortikospinale Erregungssalven mit einer Latenz von 1,3 bis 1,5 ms abgeleitet werden. Die direkte Stimulation der kortikalen Pyramidenneurone erzeugt eine erste direkte Welle (D-Welle), die nachfolgenden Wellen werden indirekte Wellen (I-Wellen) genannt und durch transsynaptische Aktivierung von Interneuronen hervorgerufen (Patton und Amassian 1954). In weiteren Arbeiten zeigte sich bei Menschen nach transkranieller elektrischer Stimulation (TES) ein ähnliches Salvenmuster (Boyd et al. 1986, Inghilleri et al. 1989, Burke et al. 1990). Hierbei hat die Reizintensität Einfluss auf die Wellenform, niedrigere Intensitäten erzeugen nur D-Wellen während höhere Reizstärken auch I-Wellen induzieren. In weiteren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass es bei TMS zu einer transsynaptischen Aktivierung der Pyramidenneurone (Nachweis von I-Wellen) kommt und diese Aktivierung von der Erregung exzitatorischer und inhibitorischer Interneurone abhängig zu sein scheint (Day et al. 1989, Rothwell et al. 1991, Burke et al. 1993, Kujirai et al. 1993).

Die Depolarisation der Interneurone durch magnetische Stimulation führt durch die folgende transsynaptische Aktivierung der Pyramidenneurone in den Brodmann Arealen 4 und 6 (Gyruspraecentralis) zu einer Aktivierung des Tractus kortikospinalis. So kommt es nach Kreuzung der kortikospinalen Axone zur Gegenseite im Hirnstamm zur Erregung der kontralateralen α -Motorneurone. Die so erfolgte Erregung des Zielmuskels ist mittels Oberflächenmyogramm als Motorisch Evoziertes Summenpotential (MEP-Amplitude) nach TMS ableitbar.

1.2.3 Kortikale Exzitabilitätsuntersuchungen mittels TMS

Mittels TMS-Einzelpuls – und Doppelpulsmessungen können verschiedene Parameter der kortikalen Exzitabilität evaluiert werden. Da in dieser Arbeit ausschließlich mit Einzelpulsmessungen gearbeitet wurde, werden nur diese im Folgenden genauer beschrieben.

Einzelpulsmessungen

Motorische Ruheschwelle

Die Ruheschwelle (RMT, *resting motor threshold*) gibt die geringste Stimulusintensität an, welche benötigt wird, um im maximal relaxierten Muskel ein motorisch evoziertes Potential mit einer Amplitude höher als 50 μV in 5 von 10 Stimuli auszulösen (Rothwell et al. 1999, Ziemann 2004b).

Die motorische Schwelle reflektiert am ehesten die neuronale Membranaktivität, die Exzitabilität kortiko-kortikaler Axone, Synapsen und deren Natriumkanäle (Chen 2000, Abbruzzese und Trompetto 2002, Shimazu et al. 2004). Natriumkanalblocker wie beispielsweise Carbamazepin führen zu einer Erhöhung der Schwellen, während beispielsweise einige NMDA-Agonisten (z. B. Ketamin) diese reduzieren. Substanzen, die eine Modulation der GABA- oder Dopaminneurotransmission bedingen, zeigen in der Regel wenig Einfluss auf die Ruheschwelle (Ziemann 2004b).

MEP-Amplitude

Die motorisch evozierten Potentiale (MEP) werden als Muskelsummenpotential oberflächenelektromyographisch vom Zielmuskel abgeleitet. Die MEP-Amplitude ist ein Maß für die Exzitabilität des motorischen Kortex, sie steigt mit zunehmender Stimulusintensität in einer sigmoidalen Beziehung an (Devanne et al. 1997). Zur Untersuchung von Nacheffekten werden vor und nach Stimulation MEP-Amplituden gemessen, um Veränderungen der Exzitabilität des motorischen Kortex (z. B. zur Messung der Effekte der Plastizitätsinduktion) darzustellen.

Kontralaterale kortikale Silent Period

Die kontralaterale kortikale Ruhezeit (CSP, *cortical silent period*) wird im tonisch aktivierten Zielmuskel nach Applikation eines überschwelligen kortikalen Reizes gemessen. Im EMG ist sie als vorübergehende Innervationspause zu sehen, d. h. es kommt zu einer kurzfristigen Unterbrechung der Willkürmotorik auf der kontralateralen Seite. Die CSP stellt einen Messparameter für die kortikale Inhibition dar, welche zu einem wesentlichen Teil durch GABA-B vermittelt wird (Siebner et al. 1998, Werhahn et al. 1999). Dennoch muss beachtet werden, dass auch andere Transmittersysteme an der Genese der CSP beteiligt sein können (Ziemann 2004b). Gemessen wird sie in Millisekunden (ms) vom Zeitpunkt der Stimulusapplikation bis zum erneuten Einsetzen der Muskelaktivität (Daskalakis et al. 2003).

Die Dauer der CSP ist nahezu unabhängig vom Grad der Muskelspannung (McLellan 1973), eine lineare Abhängigkeit lässt sich jedoch zwischen der Dauer und der Stimulusintensität finden (Cantello et al. 1992, Haug et al. 1992). Spinale (erste Hälfte) und kortikale (zweite Hälfte) Mechanismen werden für die CSP diskutiert (Inghilleri et al. 1993).

Im Rahmen verschiedener Studien wurden sowohl verlängerte (Bajbouj et al. 2004, Wobrock et al. 2009, Soubasi et al. 2010) und verkürzte (Fitzgerald et al. 2002a, Fitzgerald et al. 2002b, Eichhammer 2004) als auch unveränderte (Puri et al. 1996) CSPs bei Patienten mit einer Schizophrenie nachgewiesen. Die kontroversen Ergebnisse könnten auf verschiedene Krankheitsstadien, Medikation oder unterschiedliche TMS-Methoden zurückzuführen sein (Hasan et al. 2013).

1.2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, *transcranial direct current stimulation*) bietet eine nichtinvasive, schmerzfreie, reversible und sichere Methode, kortikale Hirnaktivität durch spontane neuronale Erregung zu modulieren und somit neuroplastische Änderungen herbeizuführen (Nitsche und Paulus 2000, Nitsche und Paulus 2001, Nitsche et al. 2002, Nitsche et al. 2003b, Nitsche et al. 2008, Fritsch et al. 2010).

Durch die Applikation eines konstanten Stromflusses durch die Schädelkalotte hinweg wird eine tonische Auslenkung des Membranpotentials im stimulierten Areal erreicht. Abhängig von der Elektrodenposition können verschiedene Effekte hervorgerufen werden. Bei anodaler Stimulation mit den gängigen Stimulationsdauern und -intensitäten wird eine Depolarisation hervorgerufen, welche eine Erregung des Gehirns bewirkt. Kathodale Stimulation erzeugt im Gegensatz dazu unter Standardbedingungen eine Hyperpolarisation der Neurone mit folgender Inhibition (Nitsche et al. 2008).

Im Motorkortex führt eine anodale Stimulation zu einer Zunahme der MEP-Amplitude, eine kathodale Stimulation zu einer Abnahme dieser (Nitsche und Paulus 2000, Nitsche und Paulus 2001, Nitsche et al. 2005), wenn die klassische Elektrodenanordnung (Motorkortex links – Supraorbital rechts) angewendet wird. Humane und tierexperimentelle Studien zeigen, dass die Stimulation mit tDCS diese lang-anhaltenden und polaritätsabhängigen Veränderungen der kortikalen Exzitabilität induzieren kann und dass die Nacheffekte vom neuronalen Calcium-Einstrom und der Aktivität der NMDA-Rezeptoren abhängig zu sein scheinen (Bindman et al. 1964, Nitsche und Paulus 2000, Liebetanz et al. 2002, Nitsche et al. 2003a, Fritsch et al. 2010). Es kann also davon ausgegangen werden, dass tDCS kortikale

Plastizität induziert, die auf ähnlichen molekularen Mechanismen wie der LTD und LTP beruht (Details siehe im weiteren Textverlauf).

1.2.5 Physiologische Mechanismen der tDCS

Die Modulation zerebraler Erregung durch tDCS beruht auf einer Ruhemembranpotentialverschiebung kortikaler Neurone. Diese ist abhängig von der Stromdichte/-stärke, der Stimulationslänge, der Elektrodenpolarität und der räumlichen Orientierung der Neurone (Nitsche et al. 2002, Nitsche et al. 2008).

Um eine Veränderung der neuronalen Erregung auch über den Zeitraum der Stimulation zu erreichen, spielen weitere Mechanismen eine wichtige Rolle. In diversen pharmakologischen Studien wurden diese Mechanismen untersucht. Dabei wurde deutlich, dass wahrscheinlich N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) für das Entstehen von Nacheffekten verantwortlich zu sein scheinen (Liebetanz et al. 2002, Nitsche et al. 2003a). Um effiziente Nacheffekte zu induzieren, wird eine ausreichend lange Stimulationsdauer und –stärke benötigt (siehe Abschnitt 2.3.3). Durch diese prolongierte Membrandepolarisation kommt es zu einer Änderung der intrazellulären Ca^{+} -Konzentration. Bei anodaler Stimulation führt die lange Depolarisation zu einem vermehrten post-synaptischen intrazellulären Ca^{+} -Einstrom. Diese Veränderung geht mit chemischen Reaktionen in der Zelle einher, die zu einer verstärkten Aktivität von cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) führen und somit die Proteinsynthese von AMPA-Rezeptoren (AMPA - *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) und NMDA-Rezeptoren (NMDA - N-methyl-D-Aspartat) erhöhen (Lynch et al. 1983, Malenka, Kauer et al. 1988, Malenka et al. 1992). Die Folge ist ein erregender Effekt auf kortikale Strukturen, der je nach Stimulationslänge für Minuten bis Stunden anhalten kann (Nitsche et al. 2003a, Nitsche et al. 2008). Die Hypopolarisation bei kathodaler Stimulation hingegen bewirkt eine verminderte intrazelluläre post-synaptische Ca^{+} -Konzentration, welche mit einer verminderten Aktivität der cAMP einhergeht und zu einer verminderten Synthese und Funktion der NMDA-Rezeptoren führt.

Die Abhängigkeit der Nacheffekte von der Aktivität von Ca^{+} -Kanälen und NMDA-Rezeptoren nach tDCS zeigen verwandte Eigenschaften wie die Mechanismen der Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD), weswegen für die tDCS ein plastizitätsmodulierender Effekt angenommen wird (Nitsche und Paulus 2000, Nitsche et al. 2008).

1.3 Angehörigenstudien

Familien- und Genetikstudien haben gezeigt, dass die Schizophrenie eine hereditäre Komponente enthält. Dabei stellt die familiäre Belastung mit Schizophrenie neben diversen Umweltfaktoren einen der wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung der Schizophrenie dar (McGuffin et al. 1995, Tsuang 2000, Falkai et al. 2003). Die Schizophrenie ist jedoch keinesfalls eine Erbkrankheit im klassischen Sinn, etwa wie eine monogenetische Erkrankung, sondern es scheinen vermutlich viele verschiedene Gene, die miteinander und mit Umweltfaktoren interagieren, für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich zu sein bzw. das Risiko deutlich zu erhöhen (Hasan et al. 2012c).

Angehörige ersten Grades, die 50% des Erbmaterials teilen, besitzen ein höheres Risiko, an Schizophrenie zu erkranken als die Allgemeinbevölkerung (Mattejat und Remschmidt 2008). Diverse Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien zeigten eine erhöhte Inzidenz in betroffenen Familien (McGuffin et al. 1995, Tsuang 2000). So haben Kinder erkrankter Eltern ein 5-15%iges Risiko, ebenfalls zu erkranken, sind beide Elternteile betroffen, erhöht sich das Risiko bis auf 45%. Geschwisterkinder erkrankter Personen haben etwa ein 10%ig erhöhtes Erkrankungsrisiko, bei monozygoten Zwillingen steigt das Risiko bis auf etwa 50% an (Capizzano et al. 2011). Für diese genetische Hochrisikogruppe sind, auch ohne Ausbildung des Phänotypes der Schizophrenie, Veränderungen im Bereich der Neuroanatomie, der Neurokognition und des Verhaltens im Vergleich zu Gesunden gefunden worden, die in Teilen denen der Schizophrenieerkrankten entsprechen, aber in der Regel einen geringen Ausprägungsgrad zeigen (Boos et al. 2007, Oertel-Knochel et al. 2012).

In der Literatur beschriebene funktionelle Veränderungen kortikaler und subkortikaler Strukturen bei Schizophrenen und deren Angehörigen äußern sich häufig als Defizite der neuronalen Konnektivität. Saka et al. zeigten mittels TMS Defizite der interhemisphärischen Inhibition bei Angehörigen von an Schizophrenie erkrankten Personen (Saka et al. 2005). Des Weiteren wurden eine gestörte fronto-thalamische Konnektivität und gestörte Kreisläufe zwischen Amygdala und dem präfrontalen Kortex sowohl bei Erkrankten als auch bei ihren nicht betroffenen Angehörigen gezeigt (Wobrock et al. 2008, Tian et al. 2011). Strukturelle MRT-Studien weisen Volumenminderungen sowohl der weißen Substanz als auch kortikaler und subkortikaler Strukturen und eine reduzierte kortikale Dicke bei Angehörigen nach (Honea et al. 2008, Wobrock et al. 2008, Oertel-Knochel et al. 2012). Auch andere strukturelle MRT-Studien unterstützen die Annahme einer wichtigen Rolle genetischer

Faktoren bei veränderten Hirnstrukturen und -volumina (Steel et al. 2002, van Haren et al. 2008).

Weitere Gemeinsamkeiten zwischen Angehörigen und Betroffenen werden auch bei Betrachtung des Hirnmetabolismus deutlich. Capizzano et al. konnten mittels Magnetresonanztomographie (MRS) eine Reduktion des Neurotransmitters N-Acetyl-Aspartat (NAA), welcher als Marker für die neuronale Integrität gilt, und ein Anstieg cholinhaltiger Phospholipide im limbischen System in beiden Gruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachweisen. Auch zeigten sich weitere abnormale Metabolitenzusammensetzungen bei Angehörigen im Vergleich zu gesunden Probanden. Es wird angenommen, dass Abweichungen von NAA und Cholin hinweisend für Defizite in der neuronalen Integrität sind und diese mit einer vermehrten Anfälligkeit für Schizophrenie assoziiert sind, da Angehörige ersten Grades zunehmende Veränderung der Metaboliten im Vergleich zu Angehörigen zweiten Grades aufweisen (Capizzano et al. 2011). Huttunen et al. bestimmten die Kapazität der präsynaptischen Dopaminsynthese mittels PET und konnten so eine erhöhte dopaminerge Funktion im Striatum bei Angehörigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachweisen (Huttunen et al. 2008), was als Risikofaktor für die Entstehung einer Schizophrenie verstanden werden kann.

EEG-Studien konnten Auffälligkeiten bei Angehörigen ausmachen. So zeigten gesunde Angehörige abnorme Oszillationen im Theta- und Alpha-Band, Abweichungen im „*sensory gating*“ mit Beteiligung der genannten Frequenzbänder (Hong et al. 2004b, Hong et al. 2011) und eine Reduktion der Kohärenz in Individuen mit einem genetischen Risiko für Schizophrenie (Winterer et al. 2001). Diese Ergebnisse diverser Studien reflektieren sowohl die gestörte Konnektivität als auch Veränderungen kortikaler Funktionen bei Angehörigen ersten Grades.

1.4 Fragestellung

Angehörige ersten Grades teilen mit ihren erkrankten Familienmitgliedern einen Teil ihrer Erbinformationen. Da bei der Schizophrenie eine genetische Prädisposition in der Krankheitsentstehung von wesentlicher Bedeutung ist, gehören die Angehörigen somit zu einer besonderen Risikogruppe. Die kortikale Plastizität und deren Einfluss auf die interhemisphärische Konnektivität bei nicht betroffenen Angehörigen ersten Grades wurden bis dato nicht untersucht. Um den Einfluss des genetischen Risikos der Schizophrenie auf die

kortikale Plastizität und interhemisphärische Konnektivität zu erfassen, wurden in dieser Arbeit die Effekte der durch kathodale tDCS induzierten LTD-artigen Plastizität auf beiden Hemisphären bei linksseitiger Stimulation des primären Motorkortex M1 bei Angehörigen im Vergleich zu Patienten mit einer Schizophrenie und gesunden Probanden untersucht.

Wie bereits dargestellt, repräsentiert die dysfunktionale neuronale Plastizität einen wesentlichen neurobiologischen Faktor zur Erklärung der Schizophrenie. In diesem Zusammenhang sind komplexe Wechselwirkungen zwischen Plastizität und Konnektivität anzunehmen. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, haben verschiedene Studien in neuropathologischen Arbeiten und in humanen elektrophysiologischen und bildgebenden Studien gezeigt, dass Plastizität und Konnektivität bei der Schizophrenie gestört sind. Bei Angehörigen ersten Grades sind daher ähnliche Veränderungen, jedoch zu einem geringen Umfang, anzunehmen.

Basierend auf den bisherigen Studien, den gefundenen Veränderungen der Hirnvolumina und den neurofunktionellen Veränderungen bei nicht betroffenen Angehörigen ersten Grades und an Schizophrenie erkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, wurde die Hypothese aufgestellt, dass in der Gruppe der Angehörigen ersten Grades ein neuroplastischer Stimulus durch kathodale Stimulation keine Reduktion der kortikalen Erregbarkeit im Sinne einer LTD-artigen Plastizität auf der stimulierten und nicht stimulierten Hemisphäre auslösen werde. Darüber hinaus bestand die Annahme, dass im Vergleich zu Patienten Angehörige ein Zwischenstadium einnehmen werden.

In dieser Pilotstudie sollen demnach folgende Hypothesen untersucht werden:

1. Nicht betroffene Angehörige ersten Grade werden im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine defiziente LTD-artige Plastizität nach kathodaler Stimulation des linken motorischen Kortex zeigen.
2. Dieses Defizit wird geringer ausgeprägt sein als das Defizit, welches für Patienten mit einer Schizophrenie angenommen werden kann.
3. Die angenommene defiziente Plastizität bei Angehörigen und Patienten wird einen Einfluss auf die funktionelle interhemisphärische Konnektivität zwischen dem linken und rechten motorischen Kortex haben.

4. Die angenommene gestörte kortikale Plastizität hat einen Einfluss auf intrakortikale inhibitorische Mechanismen, die durch die CSP gemessen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen

In die Studie werden insgesamt 47 Probanden eingeschlossen. Es erfolgt eine Unterteilung der Probanden in drei Gruppen. Die erste Gruppe besteht aus 12 gesunden Angehörigen ersten Grades, die zweite Gruppe aus 20 gesunden Kontrollprobanden und in die dritte Gruppe werden 15 Patienten mit Schizophrenie eingeschlossen. Mit Hilfe des *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield 1971), ein Fragebogen zur Beurteilung der dominanten Hand bei alltäglichen Aktivitäten, wird die Händigkeit ermittelt.

Die Unterteilung der Probanden in die drei Gruppen wird nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen (zur genauen Aufschlüsselung der Probanden siehe Tabelle 3).

Gruppe 1:

Angehörige ersten Grades an Schizophrenie erkrankter Personen ohne bestehende psychiatrische Erkrankung (n=12). Es nehmen drei Elternteile, fünf Kinder und vier Geschwister erkrankter Personen teil (siehe Tabelle 1). Eine manifeste psychiatrische Erkrankung wird in dieser Gruppe anhand des *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) durch einen Psychiater ausgeschlossen. Das M.I.N.I. ist ein kurzes strukturiertes Interview, welches Anhand von ICD-10 Kriterien die psychiatrische Diagnostik sowohl im klinischen Bereich als auch in der Forschung ermöglicht (Sheehan, Lecrubier et al. 1998). Dabei werden unter anderem Krankheitsbereiche wie psychotische und affektive Störungsbilder, Angst- und Panikstörung, Zwangserkrankung, Suchterkrankungen und weitere Bereiche erfasst.

Gruppe 2:

Personen ohne bestehende psychiatrische Diagnose und mit leerer Familienanamnese bezüglich Schizophrenie (n= 20) dienen als gesunde Kontrollgruppe. Diese Probanden werden ausführlich in Bezug auf die genannten Kriterien durch einen klinisch tätigen Psychiater der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie exploriert.

Gruppe 3:

Diese Gruppe besteht aus an Schizophrenie erkrankten Personen (n=15). Die Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Studie entweder in stationärer oder ambulanter Behandlung der Universitätsmedizin Göttingen. Bei ihnen wird im Vorfeld sowohl durch einen klinischen Psychiater als auch durch einen Psychiater der Arbeitsgruppe unabhängig die Diagnose einer Schizophrenie laut den „*International Classification of diseases*“-Kriterien (ICD-10 F20.0) gestellt. Alle Patienten erhalten zum Zeitpunkt der Studie eine antipsychotische Medikation, hierunter 9 Patienten eine Monotherapie und 6 Patienten eine Mehrfachkombination (siehe Tabelle 2). Andere neuroaktive Medikamente nehmen die Patienten nicht ein.

Anzahl	Verwandtschaftsart
3	Eltern
5	Kinder
4	Geschwister

Tabelle 1: Übersicht Probandenverteilung der Angehörigen

Die aktuelle Psychopathologie wird bei jedem schizophrenen Patienten standardisiert anhand der Skala für Positiv- und Negativsymptomatik (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*) (Kay et al. 1987) erhoben, und es erfolgt eine Beurteilung des aktuellen Schweregrads der Erkrankung mit dem Fragebogen *Clinical Global Impression, CGI* (Guy 1976) und die Erfassung des allgemeinen Funktionsniveaus (*Global Assessment of Functioning, GAF*) (Endicott et al. 1976).

Die Probanden werden in einem umfangreichen Gespräch über Ablauf und Nutzen der Studie, Kontraindikationen und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Sie erhalten zusätzlich eine schriftliche Patienten-/Probandeninformation und willigen mit ihrer Unterschrift in die Teilnahme an der Studie ein. Ein Abbruch kann ohne Angabe von Gründen jederzeit durch den Probanden erfolgen.

Die Studie wird von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität genehmigt (12/4/09). Sie steht in Einklang mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki mit ihren Novellierungen. Bei allen Probanden und Patienten liegt vor

Versuchsbeginn eine unterschriebene Einverständniserklärung vor. Die Daten werden verschlüsselt ausgewertet, so dass alle Erfordernisse des Datenschutzes beachtet werden.

PatientenNr.	Antipsychotische Medikation	Dosis (mg/Tag)
1	Flupentixol	15
2	Olanzapin	10
3	Risperidon	4
4	Quetiapin	200
5	Quetiapin	400
6	Clozapin; Aripiprazol	200; 20
7	Aripiprazol	15
8	Aripiprazol	10
9	Quetiapin	400
10	Quetiapin; Aripiprazol	150; 30
11	Risperidon	4
12	Aripiprazol; Olanzapin	20; 15
13	Aripiprazol; Quetiapin	30; 400
14	Clozapin; Promethazin; Flupentixol	187.5; 25; 8
15	Aripiprazol; Quetiapin	25; 200

Tabelle 2: Antipsychotische Medikation der Patienten

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Alter zwischen 18 – 60 Jahren

Einwilligungsfähigkeit

Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie nach den Diagnosekriterien des ICD-10, welche durch zwei Psychiater unabhängig voneinander bestätigt wurde (gilt nur für die Patientengruppe)

Stabile medikamentöse Therapie der Patienten seit mindestens einer Woche vor der Messung

Angehörige ersten Grades einer an Schizophrenie erkrankten Person, die Angehörigen sind dabei zum Zeitpunkt der Studie laut *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.)

(Sheehan et al. 1998) von einem Psychiater als nicht psychiatrisch erkrankt eingestuft worden (gilt nur für die Angehörigengruppe)

Personen, bei denen eine psychiatrische Erkrankung durch die Untersuchung durch einen Psychiater ausgeschlossen wurde und bei denen eine leere Familienanamnese bezüglich Schizophrenie besteht (gilt nur für die gesunde Kontrollgruppe)

Ausschlusskriterien:

Alter < 18 Jahren; > 60 Jahre

Fehlende Einwilligungsfähigkeit

Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte

Intrazerebrale Metallimplantate (Platten, Clips, künstliche Hörschnecke)

Herzschrittmacher

Gravierende internistische oder neurologische Vorerkrankungen

Schwangerschaft oder Stillperiode

Psychiatrische Begleitmedikation der Patienten neben der antipsychotischen Behandlung, wie Antidepressiva, Benzodiazepine oder andere zentral wirksame Medikamente

Drogen-, Medikamenten- und/oder Alkoholabhängigkeit

Komorbide psychiatrische Erkrankungen (Depression, Angsterkrankung etc.) der Patienten

Neuroaktive Medikation der gesunden Kontrollgruppe und der Angehörigen

2.3 Versuchsanordnung und Versuchsdurchführung

2.3.1 Vorbereitung

Alle Versuche werden gemäß den Sicherheitskriterien von Rossi et al. (2009) durchgeführt (Rossi et al. 2009).

Der Proband/Patient sitzt während der Messung auf einem in der Neigung veränderbaren Liegestuhl, um ca. 45 Grad geneigt, mit verstellbarem Rück- und Kopfteil, die Hände entspannt auf den Armlehnen abgelegt. Diese Position soll eine bestmögliche muskuläre Relaxation während der Versuchsdurchführung gewähren. Zielmuskeln für die Ableitung mittels Elektromyogramm (EMG) sind der rechte und linke M. interosseus dorsalis I (*first dorsal interosseus*, FDI). Es erfolgt eine gründliche Entfettung der Hautareale und ein Anbringen der differentiellen Elektrode auf den Muskelbauch des jeweiligen FDI und der indifferenten Elektrode auf dem distalen Sehnenansatzpunktes als Referenzpunkt (mittleres Interphalangealgelenk des Digitus II) der jeweils rechten und linken Hand mit Fixierung durch Leukoplast zur Messung des Oberflächenelektromyogramms (EMG). Dabei werden Ag-AgCl-Oberflächenelektroden verwendet. An dem rechten und linken Unterarm wird jeweils eine Erdungselektrode angebracht. Während der gesamten Messung soll der Proband die Augen geöffnet haben und nicht sprechen.

Die EMG-Signale werden mit einer Frequenz von 2 Hz – 10 kHz (Bandpassfilter-Frequenzen) über einen kombinierten Verstärker und Analog-Digital-Wandler (Keypoint Version 4, Medtronic, Dänemark) ermittelt und die Messergebnisse auf einen handelsüblichen Personal Computer in eine Auswertetabelle übertragen.

Für die Messungen der kortikalen Exzitabilität werden TMS-Einzelpulsmessungen und zur Induktion der Plastizität wird die kathodale tDCS (siehe detaillierte Beschreibung unten) verwendet. Die TMS-Messungen werden jeweils auf der rechten und linken Hemisphäre durchgeführt, die tDCS-Stimulation erfolgt nur über der linken Hemisphäre (siehe Abbildung 1). Für die transkranielle Magnetstimulation wird ein Magnetstimulator (MagPro X100, Medtronic Co., Copenhagen, Dänemark) mit einer Schmetterlings-Magnetspule (Modell C-B60) verwendet. Zur Ableitung, Aufzeichnung und Auswertung der MEP-Amplitude wird das Softwareprogramm Keypoint, Version 4, genutzt. Zur Gleichstromstimulation wird ein kommerziell erhältlicher DC-Stimulator (Eldith, Ilmenau, Deutschland) verwendet.

2.3.2 Transkranielle Magnetstimulation

2.3.2.1 Optimaler Stimulationspunkt am motorischen Kortex

Vor jeder Messung erfolgt die Bestimmung des optimalen Stimulationspunktes. Dieser wird auch als „Hot Spot“ bezeichnet und ist definiert als der Punkt, über dem mit einem überschwelligem Reiz die größte und stabilste Antwort, gemessen als MEP-Amplitude, erzielt werden kann. Hierzu wird der Spulenschaft in 45 Grad zur Sagittallinie des Kopfes angewinkelt nach postero-lateral gehalten und die Spulenfläche liegt dabei tangential auf der Schädeloberfläche auf. Der durch die TMS induzierte parallel zur Kortexoberfläche von postero-lateral nach antero-medial fließende Strom führt zu einer optimalen Stimulation horizontal verlaufender neuronaler Strukturen. Daraus resultiert eine durch kortikale Interneurone ausgelöste transsynaptische Aktivierung der Pyramidentraktneurone (Day et al. 1989, Werhahn et al. 1994, Kaneko et al. 1996, Nakamura et al. 1996, Di Lazzaro et al. 1998).

Die Versuchsdurchführende steht hinter dem Probanden und hält die Spule ohne weitere Hilfsmittel über dem Zielareal auf der linken Hemisphäre. Zur Auffindung des Hot Spots wird die Spule über dem angenommenen Repräsentationsareal (Motorkortex, M1-Region) des kontralateralen Handmuskels Musculus interosseus dorsalis I (FDI) in kleinen Abständen (<0,5 cm) verschoben und die dabei ausgelösten MEP-Amplitude von der Versuchsleiterin miteinander verglichen. Die Stelle, an der die MEP-Amplitude am stabilsten in Bezug auf Größe und Auslösbarkeit ist, wird mit einem wasserlöslichen Stift auf der Kopfhaut markiert und im Verlauf als Stimulationspunkt verwendet. Eine Auswertung der aufgezeichneten Daten erfolgt offline im Anschluss an jeden Versuch. Ein Überblick über die folgenden Messungen findet sich in Tabelle 3.

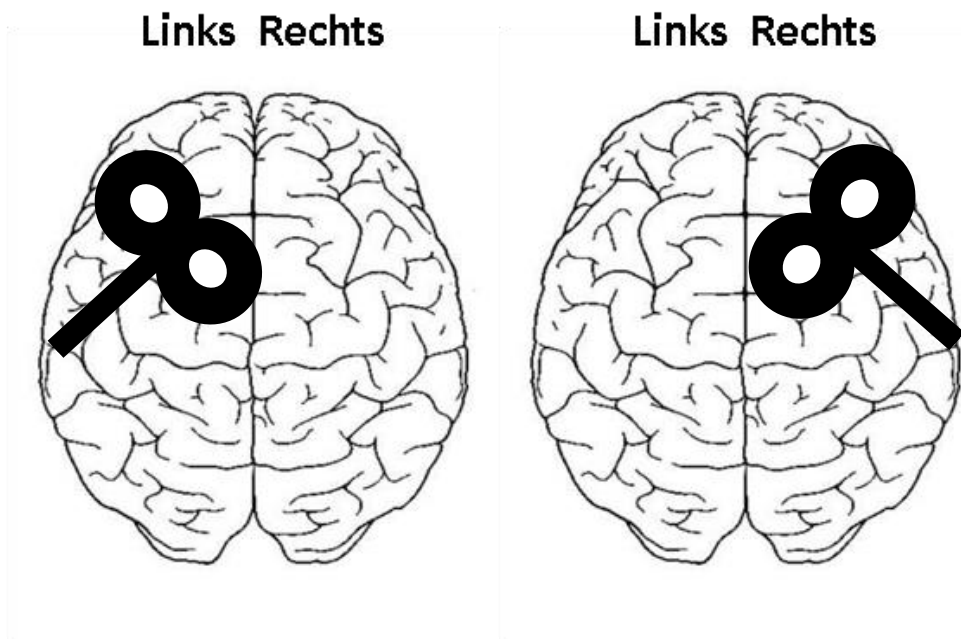


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Platzierung der TMS-Spule über dem linken (links) und rechten (rechts) Motorkortex M1 zur Messung der kortikalen Erregung

2.3.2.2 TMS-Einzelpulsmessungen

Bestimmung der 1mV-Intensität (SI1mV)

Als Testreiz wird im Messprotokoll die 1mV-Intensität (SI1mV) verwendet. Diese ist definiert als die Intensität, welche im Mittel eine MEP-Amplitude von 1,0 mV ($\pm 0,3$ mV) im entspannten Muskel auslöst (siehe Abbildung 2). Sie wird in Prozent angegeben, 100% entsprechen hierbei der Maximalleistung des Stimulators.

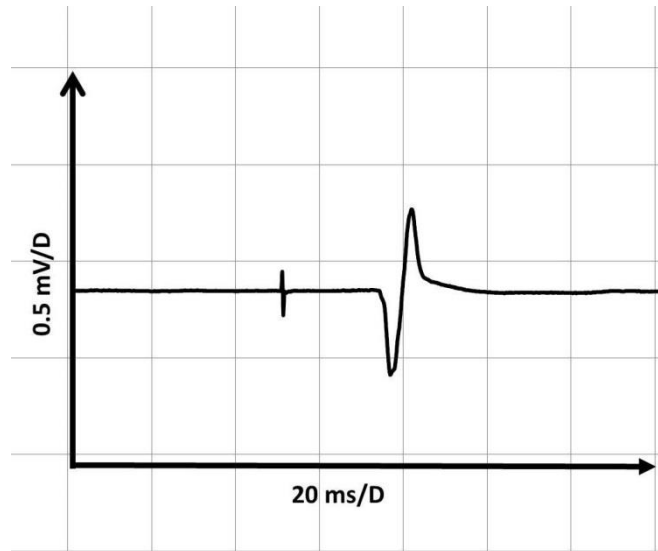


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Oberflächen-EMG mit einem motorisch evozierten Potential (MEP) mit einer Amplitude von circa 1mV.

Bestimmung der Motorischen Ruheschwelle (RMT)

Die Ruheschwelle (RMT, *resting motor threshold*) gibt die geringste Stimulusintensität an, welche benötigt wird, um im maximal relaxierten Muskel ein MEP mit einer Amplitude $\geq 50 \mu\text{V}$ in 5 von 10 Stimuli auszulösen (Rothwell et al. 1999, Ziemann 2004b). Die Angabe erfolgt in Prozent. Hierzu wird der Zielmuskel zunächst überschwellig gereizt. Es folgt eine Reduktion der Stimulusintensität in 1%-Schritten, bis oben genannte Kriterien erfüllt werden. Analog wird sich der RMT unterschwellig angenähert, um eine genaue Festlegung dieser zu gewährleisten (Rothwell et al. 1999).

Bestimmung der MEP-Amplituden vor und nach Stimulation

Zur Bestimmung einer Baseline werden zunächst 30 Stimuli mit der im Vorfeld ermittelten 1mV-Intensität mit einer Frequenz von 0,2 Hz abgegeben. Die Stimulatorintensität von SI1mV wird nach der Stimulation zur Erfassung von Nacheffekten verwendet und daher unverändert gelassen. Die MEP-Amplituden werden dann zweimal wiederholt nach der kathodalen Stimulation ($t = 0 \text{ Min (Post 1)}$, $t = 15 \text{ Min (Post 2)}$) mit tDCS gemessen.

Kontralaterale kortikale Silent Period (CSP)

Die kontralaterale kortikale Ruhezeit (*cortical silent period*, CSP) wird als eine vorübergehende Innervationspause des tonisch aktivierten Zielmuskels nach Applikation eines überschwelligeren Reizes in Millisekunden (ms) gemessen (McLellan 1973, Siebner et al. 1998, Daskalakis et al. 2003). Sie wird im tonisch voraktivierten Muskel mit 20 – 30 % der Maximalkraft ermittelt, indem der Proband einen standardisierten Gegenstand zwischen Daumen und Zeigefinger gedrückt hält. Die Stimulusintensität beträgt 120% der vorher ermittelten Ruheschwelle (RMT). Dann werden 10 Impulse über dem kontralateralen Motorkortex M1 mit einer Frequenz von 0,2 Hz appliziert.

2.3.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Für die kathodale tDCS wird bei allen Teilnehmern das Hautareale oberhalb des optimalen Stimulationspunktes des Motorkortex links (M1) und die Stirnfläche supraorbital rechts mit medizinischem Desinfektionsmittel gereinigt. Für die Stimulation haben sich in NaCl getränkte Schwammelektroden mit einer Größe von 35 cm² bewährt, denn die Benutzung nicht-metallischer Elektroden minimiert die elektrochemische Polarisation (Nitsche et al. 2008). Die mit NaCl befeuchteten Schwammelektroden werden jeweils über diese Areale mit Hilfe eines Gummibandes angebracht, wobei die Kathode über dem linken Motorkortex (M1) und die Anode kontralateral über der rechten Orbita befestigt wird. Der linke M1 wird dabei nach oben beschriebenen Verfahren zuvor mittels Einzelpuls-TMS ermittelt.

Die Elektrodenposition und ihre Polarität sind wichtige Parameter der Gleichstromstimulation, da sie die Ausrichtung des elektrischen Feldes festlegen. Die Anode ist definiert als positiv geladene Elektrode, während die Kathode als negativ geladene Elektrode fungiert. Je nach Stimulationsart (anodal, kathodal) dient eine Elektrode als Stimulationselektrode, während die jeweils andere die Referenzelektrode darstellt. Da über beiden Elektroden ein Stromfluss herrscht, ist dies eine eher funktionelle Einteilung und impliziert nicht, dass die Referenzelektrode physiologisch inaktiv ist (Nitsche et al. 2008).

Eine Positionierung der stimulierenden Elektrode über dem Motorkortex und der Referenzelektrode orbitofrontal auf der kontralateralen Seite hat sich am geeignetsten herausgestellt um, eine effiziente Stimulation des Motorkortex zu erhalten (siehe Abbil-

dung 3) (Nitsche und Paulus 2000, Nitsche et al. 2008). Der so erzeugte Stromfluss fließt demnach bei kathodaler Stimulation mit der Kathode über dem Motorkortex (M1) und der Anode als Referenzelektrode orbito-frontal auf der kontralateralen Seite von posterior-anterior. Dies erzeugt eine Hemmung der kortikalen Erregung des stimulierten primär-motorischen Areals. Bei der anodalen Stimulation gilt analog der Elektrodenposition ein Stromfluss von anterior-posterior (Nitsche et al. 2008) mit einer Steigerung kortikaler Erregung im stimulierten Motorkortex.

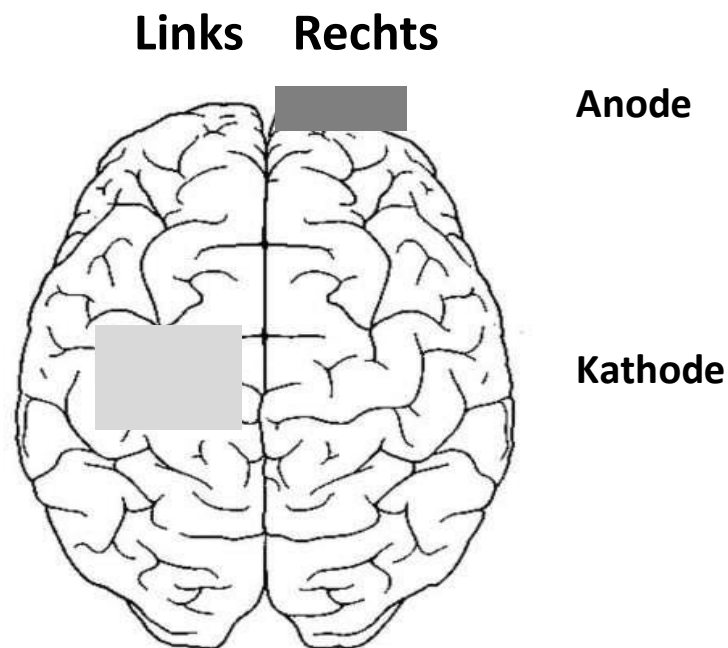


Abbildung 3: Elektrodenplatzierung bei kathodaler tDCS mit Platzierung der Kathode über dem linken Motorkortex M1 und der Anode über der rechten Orbita

Die so erfolgte kathodale Stimulation wird für 540 Sekunden (9 Minuten) mit einer Intensität von 1 mA durchgeführt (Nitsche und Paulus 2000, Nitsche et al. 2008). Bei der Stimulation wird auf eine maximale muskuläre Entspannung des Probanden per online-EMG geachtet, auch soll dieser nicht sprechen, da kognitive Aktivierung und Muskelkontraktionen die Effekte der DC-Stimulation verändern können (Nitsche et al. 2008).

Stimulationsstärke und –dauer

Die Modulation zerebraler Erregung durch tDCS beruht auf einer Ruhemembranpotentialverschiebung der Neurone. Diese ist abhängig von der Stimulationsstärke und der Stimulationslänge. Die Stimulationsstärke ist die Stromdichte, definiert als Quotient aus Stromstärke und Elektrodenfläche (Nitsche und Paulus 2001). Eine Stimulationsdauer von 9 Minuten oder länger kann Nacheffekte bis zu über einer Stunde nach Stimulation bewirken (Nitsche und Paulus 2001, Nitsche et al. 2002, Nitsche et al. 2003b).

Die Methode der tDCS erwies sich nach zahlreichen Studien im tierexperimentellen und humanen Bereich als sicher und nebenwirkungsarm (Nitsche et al. 2008). Häufig zeigt sich zu Beginn der Stimulation ein Jucken der Haut unterhalb der Elektroden, selten erscheinen retinale Lichtblitze. Eine Minimierung dieser Symptome lässt sich durch langsame Steigerung der Stromstärke über 10 Sekunden zu Beginn und Ende der Stimulation erreichen. Zusätzlich kann das Jucken durch verstärkte Tränkung der Schwammelektroden in NaCl reduziert werden. Eine Rötung der betroffenen Hautareale scheint auf eine Vasodilatation der kutanen Gefäße zurückzuführen zu sein und nicht auf eine hautschädigende Wirkung der Stimulation.

2.3.4 Zusammenfassung des Versuchsprotokolls

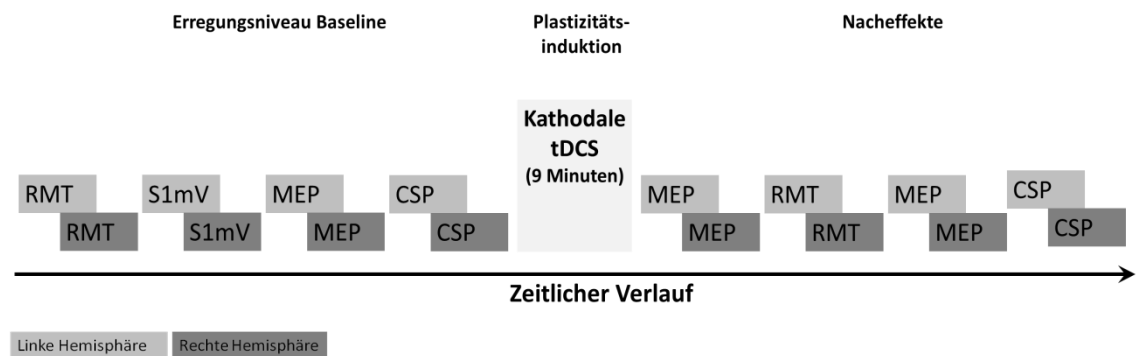


Abbildung 4: Experimentelles Design und zeitlicher Verlauf. RMT - Ruheschwelle, *resting motor threshold*, S1mV - 1mV-Intensität, CSP – *cortical silent period*, MEP - motorisch evozierte Potentiale

2.4 Statistische Auswertung

Für alle statistischen Analysen wurde SPSS 20 für Windows benutzt und das Signifikanzniveau auf $p = 0.05$ adjustiert. Zur Berechnung der Verteilung von Geschlecht und Händigkeit innerhalb der Gruppen wurde ein χ^2 -Test angewandt. Das Alter zwischen den drei Gruppen wurde mittels einer Einfach-Varianzanalyse (One-Way ANOVA) verglichen. Die Durchschnittsamplitude der MEP-Amplitude wurde zunächst individuell berechnet und dann für den interindividuellen Gruppenvergleich verwendet. Es wurden separate Varianzanalysen mit Messwiederholung (RM-ANOVA) mit dem Zwischensubjektfaktor "Gruppe" (gesunde Kontrollen, Schizophrenie-Patienten, Verwandten ersten Grades) und den Innersubjektfaktoren "Hemisphäre" (links und rechts) und "Zeit" (Baseline, Post-Stimulation: 0 Minuten und Post-Stimulation: 15 Minuten) berechnet. Die RMT, die MEP-Amplituden und die CSP dienten dabei jeweils als abhängige Variable. Um ein Gesamtmaß für die Erregung des M1 vor und nach Stimulation zu erhalten, wurden darüber hinaus die Zeitpunkte nach Stimulation gemittelt und eine MEP-Durchschnittsamplitude post-tDCS (mean post) berechnet. Die durchschnittliche MEP-Amplitude wurde dann in eine separate RM-ANOVA eingefügt. Das experimentelle Design und der zeitliche Verlauf wurden zur besseren Übersicht in Abbildung 4 schematisch dargestellt.

Im Falle signifikanter Interaktionen in den Varianzanalysen wurden zur spezifischen Bestimmung von Gruppen zweiseitige Studentische t-Tests durchgeführt (unabhängiger t-Test für den Zwischen-Gruppen-Vergleich und gepaarter t-Test für den Innersubjekt-Vergleich, $p < 0.05$). Die Sphärizität im Rahmen der Varianzanalysen wurde mit dem Mauchly's Test geprüft und falls nötig (Verletzung der Sphärizität, Mauchly-Test < 0.05), mit der Greenhouse-Geisser-Methode korrigiert.

Um den Einfluss der klinischen Parameter (Psychopathologie, Medikation etc.) abzuschätzen, wurde in der Patienten-Gruppe die Pearson-Korrelation zwischen den abhängigen und klinischen Variablen berechnet. Alle folgenden Daten werden in den Tabellen als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Die Fehlerbalken der Abbildungen zeigen den Standardfehler (SEM). Eine statistische Beratung der Arbeitsgruppe und dieser Arbeit ist durch Herrn M.Sc. Thomas Schneider-Axmann erfolgt, der zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit als Statistiker an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Göttingen angestellt war (aktuell tätig an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum der Universität München).

3. Ergebnisse

3.1 Soziodemographische und klinische Charakteristika

Die Analysen ergaben keinen Unterschied zwischen den Gruppen für Alter ($F_{(2,44)} = 0.323, p = 0.726$), Geschlecht ($\text{Chi}^2_{(2)} = 0.979, p = 0.613$) und Händigkeit ($\text{Chi}^2_{(2)} = 1.464, p = 0.481$). Die an Schizophrenie erkrankten Patienten zeigten laut dem PANSS mit einem Gesamtwert von $59,9 \pm 16,7$ eine mäßig ausgeprägte Symptomatik mit moderaten Positiv- und Negativsymptomen (siehe Tabelle 3). Die Schwere der Erkrankung konnte mit einem CGI Wert von $4,1 \pm 1,2$ als mäßig krank bewertet werden. Mittels des GAF mit einem Wert von $56,2 \pm 14,5$ konnten die Einschränkungen der Patienten im sozialen Funktionsniveau ebenso als moderate eingestuft werden. Die Äquivalenzdosis der Antipsychotika in Chlorpromazin (CPZ)-Äquivalenten (Woods 2003) betrug im Mittel $452,2 \pm 293,5$ mg und die Erkrankungsdauer lag im Mittel bei $5,3 \pm 5,1$ Jahren (Übersicht siehe Tabelle 3).

3.2 Exzitabilität zum Zeitpunkt der Baseline

Sowohl auf der linken als auch auf der rechten Hemisphäre (links/rechts) konnte zwischen den Gruppen zum Zeitpunkte Baseline (vor der Stimulation) kein signifikanter Unterschied zwischen RMT ($F_{(2,44)} = 0.710, p = 0.497 / F_{(2,44)} = 1.138, p = 0.330$), S11mV ($F_{(2,44)} = 0.029, p = 0.972 / F_{(2,44)} = 1.268, p = 0.291$) und CSP ($F_{(2,44)} = 0.930, p = 0.402 / F_{(2,44)} = 1.097, p = 0.343$) nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3).

3.3 RM-ANOVA (MEP-Amplituden, Zeitverlauf: 0 und 15 Minuten, 3 Gruppen)

Die Messwiederholungs-ANOVA zeigten einen signifikanten Haupteffekt für „Zeitverlauf“ und einen Trend für den Haupteffekt „Hemisphäre“. Des Weiteren waren signifikante Interaktionen für „Gruppe x Zeitverlauf“ und „Hemisphäre x Zeitverlauf“ nachweisbar. Die genauen Ergebnisse der Varianzanalysen wurden aus Übersichtsgründen in Tabelle 4 zusammengefasst. Für den Haupteffekt „Gruppe“ fand sich ein signifikanter Effekt ($F_{(2,44)} =$

5,363, $p = 0,008$). Dieses deutet auf eine unterschiedliche Modulation kortikaler Exzitabilität durch kathodale tDCS innerhalb der verschiedenen Studiengruppen und Hemisphären hin.

Variablen	n	Gesunde Kontrollen	Angehörige ersten Grades	Patienten mit Schizophrenie	Statistik
Subjekte (n)	47	20	12	15	
Alter (Jahre)	47	30.8 ± 10.1	33.6 ± 13.7	30.5 ± 9.4	P = 0.726 ^a
Geschlecht (w/m)	47	10/10	5/7	5/10	p = 0.613 ^b
Händigkeit (r/l)	47	16/4	11/1	11/4	P = 0.481 ^b
<i>Linke Hemisphäre</i>					
RMT [%]	47	51.7 ± 10.61	55.5 ± 9.1	55.1 ± 10.7	P = 0.497 ^a
SI1mV [%]	47	63.0 ± 16.0	63.3 ± 11.1	64.1 ± 12.9	P = 0.972 ^a
MEP-Amplitude [µV]	47	989.2 ± 289.2	1061.2 ± 371.3	982.9 ± 340.6	P = 0.793 ^a
CSP [ms]	47	137.9 ± 30.9	127.1 ± 41.1	145.5 ± 34.7	P = 0.402 ^a
<i>Rechte Hemisphäre</i>					
RMT [%]	47	50.5 ± 13.1	57.4 ± 11.2	54.6 ± 14.0	P = 0.330 ^b
SI1mV [%]	47	59.7 ± 14.7	67.2 ± 12.6	65.1 ± 14.0	P = 0.291 ^b
MEP-Amplitude [µV]	47	925.6 ± 254.0	939.9 ± 242.5	1047.9 ± 313.6	P = 0.393 ^b
CSP [ms]	47	135.7 ± 34.5	127.8 ± 40.5	147.6 ± 31.8	P = 0.343 ^b
<i>PANSS Score</i>					
Total	15	---	---	59.9 ± 16.7	
Positiv	15	---	---	13.3 ± 6.1	
Negativ	15	---	---	17.5 ± 4.6	
Allgemein	15	---	---	29.1 ± 9.1	
GAF	15	---	---	56.2 ± 14.5	
CGI	15	---	---	4.1 ± 1.2	
CPZ (täglich)	15	---	---	452.2 ± 293.5	
Dauer der Psychose (Jahre)	15	---	---	5.3 ± 5.1	

Tabelle 3: Übersicht über die Probandenverteilung, a: Einfaktorielle Varianzanalyse, b: Chi²-Test;

	Hypothese df Fehler df	F Wert	p Wert
MEP-Amplitude (baseline, post 1, post 2)			
Zeitverlauf	2; 88	5,133	0,008*
Hemisphäre	1; 44	3,651	0,063
Zeitverlauf x Gruppe	4; 88	5,696	0,0004*
Zeitverlauf x Hemisphäre	1,6; 70,3	4,571	0,020*
Hemisphäre x Gruppe	2; 44	1,306	0,281
Zeitverlauf x Hemisphäre x Gruppe	3,2; 70,3	1,087	0,362
MEP-Amplitude (baseline, mean post)			
Zeit	1; 44	1,576	0,216
Hemisphäre	1; 44	2,768	0,103
Zeit x Gruppe	2; 44	8,694	0,001*
Zeit x Hemisphäre	1; 44	5,563	0,023*
Hemisphäre x Gruppe	2; 44	1,479	0,239
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	2; 44	0,751	0,478
RMT			
Zeit	1; 44	4,278	0,045*
Hemisphäre	1; 44	0,122	0,728
ZeitxGruppe	2; 44	2,062	0,139
Zeit x Hemisphere	1; 44	1,659	0,204
Hemisphäre x Gruppe	2; 44	0,596	0,555
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	2; 44	0,644	0,520
CSP			
Zeit	1; 44	11,620	0,001*
Hemisphäre	1; 44	0,075	0,785
Zeit x Gruppe	2; 44	0,455	0,638
Zeit x Hemisphäre	1; 44	0,042	0,839
Hemisphäre x Gruppe	2; 44	0,790	0,460
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	2; 44	0,280	0,757

Tabelle 4: Ergebnisse der RM-ANOVAs für abhängige Variablen, * $p < 0.05$. Diese Analysen zeigen eine signifikante Interaktion für „Zeitverlauf x Gruppe“ und „Zeitverlauf x Hemisphäre“ für MEP-Amplituden, was auf verschiedene Effekte der kathodalen tDCS hinweist, so dass weitere t-Tests durchgeführt wurden. Für RMT und CSP ergaben die RM-ANOVAs keine signifikante Interaktion, so dass auf weitere t-Tests verzichtet wurde.

3.4 RM-ANOVA (MEP-Amplituden, Zeitverlauf: 0 und 15 Minuten, Subgruppenvergleiche)

Basierend auf den Befunden aus der RM-ANOVA über alle drei Gruppen wurden Subgruppenanalysen zur weiteren Charakterisierung der Effekte durchgeführt. Diese sind in Tabelle 5 dargestellt.

	Hypothese df Fehler df	F Wert	p Wert
Angehörige vs. gesunde Kontrollen			
<i>MEP-Amplitude (baseline, post 1, post 2)</i>			
Zeitverlauf	2; 60	4,222	0,019*
Hemisphäre	1; 30	0,758	0,391
Zeitverlauf x Gruppe	2; 60	12,667	<0,0001*
Zeitverlauf x Hemisphäre	1,6; 49,1	3,334	0,052
Hemisphäre x Gruppe	1; 30	0,733	0,399
Zeitverlauf x Hemisphäre x Gruppe	1,6; 49,1	1,953	0,160
Gruppe	1; 30	11,982	0,002*
Schizophrenie vs. gesunde Kontrollen			
<i>MEP-Amplitude (baseline, post 1, post 2)</i>			
Zeitverlauf	1,6; 51,8	1,756	0,189
Hemisphäre	1; 33	3,741	0,062
Zeitverlauf x Gruppe	1,6; 51,8	3,406	0,052
Zeitverlauf x Hemisphäre	1,7 ; 55,3	2,164	0,123
Hemisphäre x Gruppe	1; 33	3,674	0,064
Zeitverlauf x Hemisphäre x Gruppe	1,7; 55,3	0,705	0,475
Gruppe	1; 33	4,609	0,039*
Angehörige vs. Schizophrenie			
<i>MEP-Amplitude (baseline, post 1, post 2)</i>			
Zeitverlauf	2; 50	6,558	0,003*
Hemisphäre	1; 25	3,220	0,084
Zeitverlauf x Gruppe	2; 50	2,164	0,125
Zeitverlauf x Hemisphere	1,5; 37,6	3,392	0,057
Hemisphäre x Gruppe	1; 25	0,277	0,603
Zeitverlauf x Hemisphäre x Gruppe	1,5; 37,6	0,587	0,515
Gruppe	1; 25	1,431	0,243

Tabelle 5: Ergebnisse der RM-ANOVAs für den MEP-Verlauf für die Kontrastierung der jeweiligen Gruppen,

* $p < 0.05$.

Gepaarte t-Tests

Ein gepaarter t-Test (Innersubjekt-Vergleich) zeigte auf der linken Hemisphäre eine Reduktion der MEP-Amplitude nach kathodaler tDCS in der gesunden Kontrollgruppe für beide Zeitpunkte nach Stimulation (post 1: $t_{(19)} = 1.963$, $p = 0.064$ (Trend), post 2: $t_{(19)} = 2.778$, $p = 0.012$), dieses Ergebnis fand sich nicht bei den Angehörigen (alle $t < 0.393$, all $p > 0.702$) oder den Erkrankten (alle $t < 0.741$, all $p > 0.475$). Auf der rechten Hemisphäre konnte mittels des gepaarten t-Tests nur ein Trend für eine Reduktion der MEP-Amplitude für den Zeitpunkt post 2 nach kathodaler tDC-Stimulation bei der gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden ($t_{(19)} = 1.803$, $p = 0.087$). Angehörige hingegen zeigten eine signifikante Erhöhung der MEP-Amplitude nach Stimulation zum Zeitpunkt post 2 ($t_{(11)} = 2.675$, $p = 0.022$), wobei bei den Patienten die MEP-Amplitude unverändert blieb (alle $t < 0.644$, alle $p > 0.530$). Somit wird ein konträres Verhalten zum Zeitpunkt post 2 zwischen Gesunden und Angehörigen deutlich.

Unabhängige t-Tests

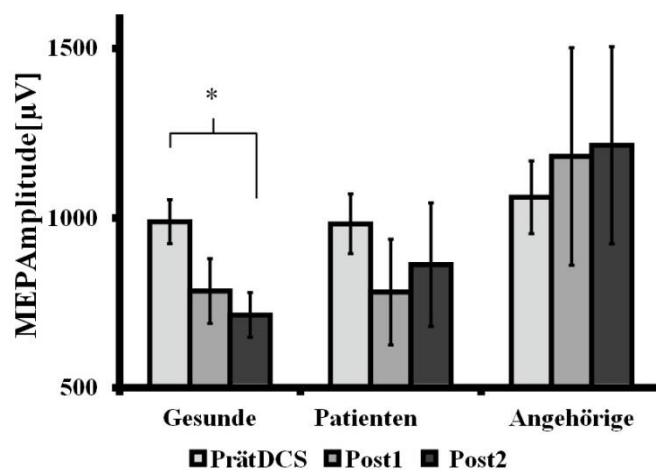
Auf der linken Hemisphäre zeigte der unabhängige t-Test (Zwischensubjektvergleiche) keine signifikanten Unterschiede der Baseline zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den Angehörigen ($t_{(30)} = 0.613$, $p = 0.545$), zwischen Gesunden und Patienten ($t_{(33)} = 0.060$, $p = 0.953$) und zwischen Angehörigen und Patienten ($t_{(25)} = 0.571$, $p = 0.573$). Nach der Stimulation mit Gleichstrom zeigten Gesunde kleinere MEP-Amplituden zum Zeitpunkt post 2 als Angehörige ($t_{(30)} = 2.095$, $p = 0.045$), aber alle anderen Gruppenvergleiche waren hierbei nicht signifikant (alle $t < 1.442$, alle $p > 0.161$) (siehe Abbildung 5).

Auf der rechten Hemisphäre konnte vor Stimulation wiederum kein Gruppenunterschied gefunden werden (Gesunde Kontrollen vs. Angehörige: $t_{(30)} = 0.156$, $p = 0.877$; Gesunde vs. Patienten: $t_{(33)} = 1.274$, $p = 0.211$; Angehörige vs. Schizophrenie: $t_{(25)} = 0.980$, $p = 0.336$). Nach der Stimulation zeigte die gesunde Kontrollgruppe zu beiden Zeitpunkten kleinere MEP-Amplituden im Vergleich zu der Gruppe der Angehörigen (post 1: $t_{(30)} = 1.769$, $p = 0.083$ (Trend), post 2: $t_{(30)} = 3.649$, $p = 0.001$) und im Vergleich zu der Gruppe der Erkrankten (post 1: $t_{(33)} = 2.333$, $p = 0.026$, post 2: $t_{(33)} = 2.269$, $p = 0.028$) (siehe Abbildung 5). Ein Unterschied zwischen Angehörigen und Erkrankten konnte nicht festgestellt werden (alle $t < 1.194$, alle $p > 0.244$).

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass kathodale Stimulation bei Gesunden zu einer bihemisphärischen Reduktion der MEP-Amplitude führt, während bei Patienten keine LTD-

artige Plastizität ausgelöst werden kann. Angehörige zeigen wie Patienten mit einer Schizophrenie auf der stimulierten Hemisphäre keine plastische Reaktion auf den tDCS-Stimulus, jedoch reagiert die nicht-stimulierte Hemisphäre mit einer, im Vergleich zu Gesunden, umgekehrten Reaktion. Allerdings muss festgehalten werden, dass einige Ergebnisse nur ein Trendlevel erreicht haben, und dass die Vergleiche keine Korrektur für multiples Testen haben (siehe Diskussion).

A Zeitverlauf der Nacheffekte M1 links



B Zeitverlauf der Nacheffekte M1 rechts *

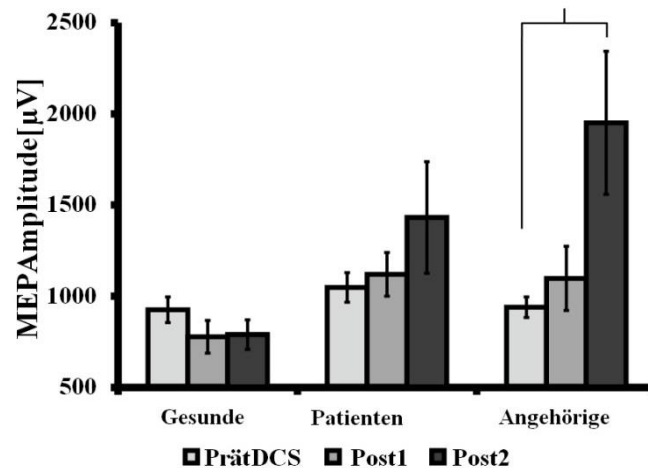


Abbildung 5: Absolute Änderung der MEP-Amplitude vor und nach tDCS der A) linken und B) rechten Hemisphäre bei Gesunden, Patienten und Angehörigen. Die Baseline zeigte keinen signifikanten Effekt zwischen den Gruppen. * Signifikanzniveau $p < 0.05$. A) Zeitverlauf der tDCS Nacheffekte über der linken Hemisphäre. B) Zeitverlauf der tDCS Nacheffekte über der rechten Hemisphäre. Abbildungen zeigen Mittelwerte \pm SEM an.

3.5 RM-ANOVA und t-Tests (MEP-Amplituden, Mittlere Nacheffekte)

Um einen generellen Parameter kortikaler Erregung nach Stimulation zu erhalten, wurde ein Durchschnittswert der MEP-Amplituden nach Stimulation pro Gruppe errechnet und in die Analyse eingebracht. Die Messwiederholungen RM-ANOVA zeigte signifikante Interaktionen für „Zeit x Gruppe“ und „Zeit x Hemisphäre“ (Tabelle 4). Für den Haupteffekt „Gruppe“ fand sich erneut ein signifikanter Effekt ($F_{(2, 44)} = 4,090$, $p = 0,023$). Die Ergebnisse der separaten RM-ANOVAs für die Kontrastierung der Gruppen sind in Tabelle 6 dargestellt:

	Hypothese df Fehler df	F Wert	p Wert
Angehörige vs. gesunde Kontrollen			
<i>MEP-Amplitude (baseline, mean post)</i>			
Zeit	1; 30	1,444	0,239
Hemisphäre	1; 30	0,290	0,594
Zeit x Gruppe	1; 30	15,227	<0,0001*
Zeit x Hemisphäre	1; 30	1,980	0,095
Hemisphäre x Gruppe	1; 30	0,518	0,477
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1; 30	1,229	0,276
Gruppe	1; 30	9,385	0,005*
Schizophrenie vs. gesunde Kontrollen			
<i>MEP-Amplitude (baseline, mean post)</i>			
Zeit	1; 33	3,004	0,092
Hemisphäre	1; 33	3,118	0,083
Zeit x Gruppe	1; 33	6,121	0,019*
Zeit x Hemisphäre	1; 33	3,966	0,055
Hemisphäre x Gruppe	1; 33	4,007	0,054
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1; 33	1,420	0,242
Gruppe	1; 33	3,498	0,070
Angehörige vs. Schizophrenie			
<i>MEP-Amplitude (baseline, mean post)</i>			
Zeit	1; 25	5,467	0,028*
Hemisphäre	1; 25	2,778	0,108
Zeit x Gruppe	1; 25	3,762	0,064
Zeit x Hemisphere	1; 25	3,912	0,059
Hemisphäre x Gruppe	1; 25	0,521	0,477
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1; 25	0,020	0,889
Gruppe	1; 25	0,995	0,328

Tabelle 6: Ergebnisse der RM-ANOVAs für die MEPs (Mean) für die Kontrastierung der jeweiligen Gruppen, * $p < 0,05$.

In der gesunden Kontrollgruppe zeigte der gepaarte t-Test eine Reduktion der MEP-Amplitude auf der linken ($t_{(19)} = 2.619, p = 0.017$) und rechten ($t_{(19)} = 2.446, p = 0.024$) Hemisphäre (Abbildung 6, Abbildung 7). Kathodale tDCS hatte auf der linken Hemisphäre sowohl bei den Angehörigen ($t_{(11)} = 0.469, p = 0.630$) als auch den Erkrankten ($t_{(14)} = 1.255, p = 0.230$) keine signifikanten Effekte (Abbildung 6). Auf der rechten Hemisphäre zeigte sich eine signifikante Erhöhung der MEP-Amplitude in der Angehörigen-Gruppe ($t_{(11)} = 2.810, p = 0.017$) (Abbildung 7). Diese Analysen bestätigen und erweitern die Ergebnisse der oben genannten RM-ANOVAs des Zeitverlaufs.

Durchschnittliche Nacheffekte

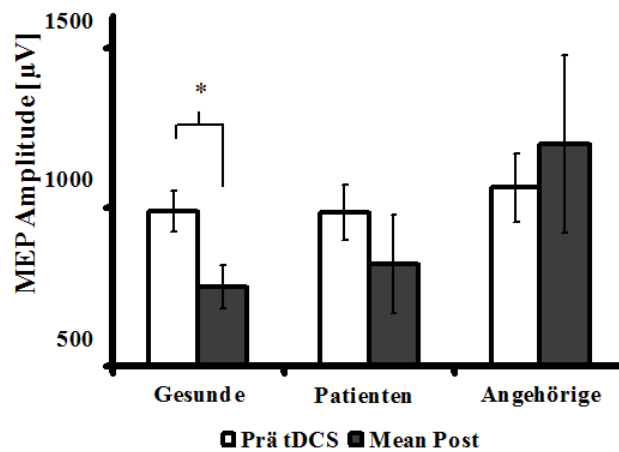


Abbildung 6: Durchschnittliche MEP-Amplituden der linken Hemisphäre nach tDCS; $p^* < 0.05$: Signifikante Reduktion der kortikalen Erregung bei Gesunden ($p = 0.017$), keine signifikante Veränderung der kortikalen Erregung bei Patienten und Angehörigen ($p > 0.630$). Abbildungen zeigen Mittelwerte \pm SEM an.

Durchschnittliche Nacheffekte

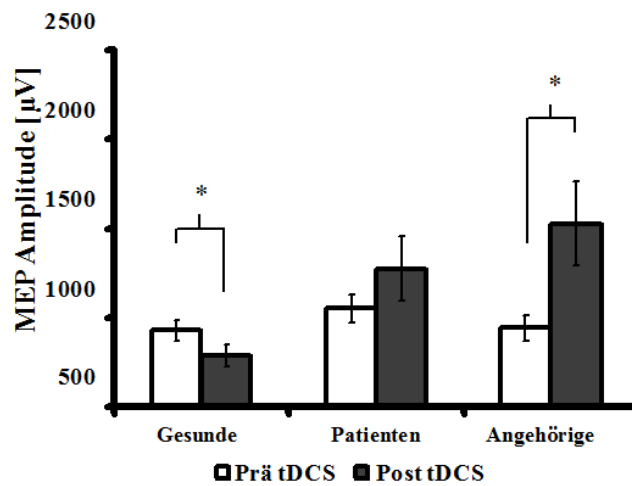


Abbildung 7: Durchschnittliche MEP-Amplituden der rechten Hemisphäre nach tDCS, $p^* < 0.05$: Signifikante Reduktion der kortikalen Erregung in Gesunden ($p = 0.024$), signifikante Erhöhung der kortikalen Erregung bei Angehörigen ($p = 0.017$), jedoch kein signifikanter Effekt bei Patienten ($p > 0.230$). Abbildungen zeigen Mittelwerte \pm SEM an.

Der unabhängige t-Test bestätigte die Ergebnisse der vorherigen Analyse und zeigte nach Stimulation ebenfalls eine Reduktion der MEP-Amplituden bei Gesunden auf der linken ($t_{(30)} = 1.924$, $p = 0.063$, Trend) und signifikant auf der rechten ($t_{(30)} = 3.751$, $p = 0.001$) Seite im Vergleich zu den Angehörigen (Abbildung 6 und 7). Im Vergleich zu Patienten zeigten gesunde Probanden nach Stimulation eine signifikant reduzierte MEP-Amplitude auf der rechten Seite ($t_{(33)} = 2.836$, $p = 0.008$), jedoch nicht auf der linken Hemisphäre ($t_{(33)} = 0.466$, $p = 0.644$) (Abbildung 6 und 7). Zwischen Angehörigen und Erkrankten konnten nach Stimulation keine Unterschiede nachgewiesen werden ($F < 0.845$, $p > 0.406$).

3.6 RM-ANOVA (RMT und CSP)

Die RM-ANOVA zeigte für RMT nur einen Haupteffekt für Zeit ($F_{(1, 44)} = 4.278$, $p = 0.045$), weitere Haupteffekte oder Interaktionen waren nicht signifikant (siehe Tabelle 5). Auch für die CSP konnte nur ein Haupteffekt für Zeit gefunden werden ($F_{(1, 44)} = 11.620$, $p = 0.001$). Aufgrund fehlender Interaktionseffekte für RMT und CSP wurden keine weiteren Analysen zwischen den Gruppen berechnet. Gepaarte t-Tests zeigten für die erstgradigen Angehörigen über der linken und rechten Hemisphäre einen Trend für eine Verlängerung der CSP nach tDCS [links: ($t_{(11)} = 1.861$, $p = 0.090$) und rechts: ($t_{(11)} = 2.091$, $p = 0.061$)]. Bei den gesunden Probanden zeigte der t-Test über der linken Hemisphäre einen Trend und über der rechten Hemisphäre eine Signifikanz für eine Erhöhung der RMT nach tDCS [links: ($t_{(19)} = 1.915$, $p = 0.071$) und rechts: ($t_{(19)} = 2.281$, $p = 0.034$)]. Bei der Patientengruppe zeigte sich eine Signifikanz nur für eine Verlängerung der CSP auf der rechten Hemisphäre ($t_{(14)} = 2.147$, $p = 0.050$). Eine Übersicht der prä und post Effekte sowohl für RMT und CSP als auch für 1mV der linken und rechten Hemisphäre ist in den Tabellen 7 (linke Hemisphäre) und 8 (rechte Hemisphäre) dargestellt.

a)	prä	post
RMT		
Angehörige	55,42 ± 9,08	56,33±9,22
Patienten	55,13 ± 10,74	55,53 ±10,56
Gesunde	51,65 ± 10,60	54,85 ±14,04
CSP		
Angehörige	127,07 ± 41,10	143,02 ± 44,86
Patienten	145,48 ± 34,73	149,18 ± 34,34
Gesunde	137,94 ± 30,87	147,21 ± 45,44

b)	1mV Prä	1mV post 1	1mV post 2	1mV mean post
Angehörige	1061,22 ± 371,31	1181,66 ± 1110,52	1214,26 ± 1006,46	1197,96 ± 965,32
Patient	982,87 ± 340,65	781,84 ± 602,55	862,85 ± 703,79	822,35 ± 599,61
Gesunde	989,25 ± 289,16	784,99 ± 427,89	714,35 ± 295,90	749,67 ± 310,68

Tabellen 7 a und b: Mittelwerte ± Standardabweichung für die linke Hemisphäre prä und post tDCS

a)	prä	post
RMT		
Angehörige	57,42 ± 11,23	56,42 ± 10,62
Patienten	54,60 ± 14,02	55,20 ± 13,83
Gesunde	50,50 ± 12,99	51,65 ± 13,21
CSP		
Angehörige	127,81 ± 40,46	140,99 ± 41,34
Patienten	147,64 ± 31,78	159,12 ± 27,63
Gesunde	135,72 ± 34,54	143,77 ± 35,90

b)	1mV Prä	1mV post 1	1mV post 2	1mV mean post
Angehörige	939,91 ± 242,53	1097,89 ± 609,33	1950,88 ± 1359,17	1524,39 ± 816,25
Patient	1047,91 ± 313,63	1119,65 ± 463,58	1431,59 ± 1184,75	1275,62 ± 710,48
Gesund	925,66 ± 254,04	777,69 ± 401,99	789,66 ± 359,87	783,67 ± 275,72

Tabellen 8 a und b: Mittelwerte ± Standardabweichung für die rechte Hemisphäre prä und post tDCS

3.7 Pearson-Korrelationen

Die Pearson-Korrelation wurde zur Abschätzung der Beziehungen zwischen abhängigen und klinischen Variablen (PANSS, GAF, CGI, CPZ) bei den Patienten genutzt. Eine signifikante positive Korrelation zeigte sich für CPZ Äquivalente und MEP-Amplituden in der Patientengruppe nach Stimulation (post 1: $r = 0,531$; $p = 0,042$, post 2: $r = 0,556$; $p = 0,031$, Mean post: $r = 0,593$; $p = 0,020$) auf der linken Hemisphäre. Zwischen der MEP-Amplitude (post 1) und dem GAF Wert ($r = 0,566$; $p = 0,028$) und der MEP-Amplitude (baseline) und den CPZ Äquivalenten ($r = 0,537$; $p = 0,039$) fand sich eine signifikant positive Pearson-Korrelation auf der rechten Hemisphäre. Des Weiteren wurde auf der rechten Hemisphäre eine negative Korrelation zwischen MEP-Amplitude (post 1) und CGI ($r = -0,528$; $p = 0,043$) und MEP-Amplitude (meanpost) und PANSS_{neg} ($r = -0,535$; $p = 0,040$) errechnet. In anderen Worten ausgedrückt, bedeutet dies, dass je kränker die Patienten sind (GAF-Wert niedrig, CGI- und PANSS-Wert hoch), desto kleiner fällt die MEP-Amplitude auf der kontralateralen Seite der Stimulation aus. Bei der Interpretation dieser Befunde muss jedoch beachtet werden, dass diese nicht für die Anzahl der durchgeführten Vergleiche korrigiert worden sind.

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Modulierbarkeit der Exzitabilität des motorischen Kortex durch kathodale tDCS sowohl bei an Schizophrenie erkrankten Patienten als auch ihren nicht betroffenen Angehörigen ersten Grades auf beiden Hemisphären verändert ist. Kathodale tDCS reduziert die Erregung von M1 auf der stimulierten und nicht stimulierten Hemisphäre in der gesunden Kontrollgruppe. Bei Angehörigen ersten Grades und schizophrenen Patienten hingegen zeigt die tDCS keinen Effekt auf der stimulierten Hemisphäre, während auf der nicht stimulierten Hemisphäre bei Angehörigen eine deutliche Fazilitation nach tDCS erkennbar ist. Diese Pilotstudie zeigt somit erstmalig eine veränderte kortikale Plastizität nach kathodaler tDCS bereits bei einer nicht erkrankten Population mit erhöhtem genetischem Risiko, den Angehörigen schizophrener Erkrankter. Zusätzlich wurden Befunde aus bereits vorangegangenen Arbeiten mit schizophrenen Patienten in einer unabhängigen Patientengruppe repliziert und die Hypothese einer reduzierten kortikalen Plastizität bei dieser Erkrankung bestätigt.

4.1 Allgemeine Bedeutung der Ergebnisse

Vor der tDCS zeigt sich zwischen den drei untersuchten Gruppen kein Unterschied bezüglich der MEP-Amplitude zum Zeitpunkt der Baselinemessung und der motorischen Ruheschwellen. Dies ist ein wichtiges Qualitätsmerkmal, um einen methodischen Fehler auszuschließen, da Gruppenunterschiede in diesen Parametern die nachfolgenden Experimente beeinflussen würden. Nach kathodaler tDCS kann bei der gesunden Kontrollgruppe eine Reduktion der MEP-Amplitude, d. h. der Erregbarkeit sowohl auf der stimulierten als auch auf der nicht stimulierten Hemisphäre festgestellt werden. Dies weist auf eine adäquate LTD-induzierte Plastizitätsantwort mit funktionsfähiger Konnektivität zwischen den Hemisphären hin. Bei schizophrenen Patienten kann nach tDCS kein Effekt auf beiden Hemisphären nachgewiesen werden, was, wie vermutet, die Plastizitäts- und Konnektivitätsdefizite im Rahmen der Erkrankung verdeutlicht. Nicht betroffene Angehörige ersten Grades weisen wie ihre erkrankten Verwandten keine Änderung der MEP-Amplitude nach Stimulation auf der stimulierten linken Hemisphäre auf, allerdings kann eine Fazilitation der MEP-Amplitude auf der nicht stimulierten rechten Seite nach tDCS bei Angehörigen

ausgemacht werden. Vor der tDCS konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen für CSP und RMT beobachtet werden. Auch die nach tDCS gemessenen Effekte für CSP und RMT weisen zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf.

4.2 Veränderungen der kortikalen Neuroplastizität in Abhängigkeit vom genetischen Risiko der Schizophrenie

Eine eingeschränkte kortikale Plastizität nach nicht-invasiver Hirnstimulation bei Patienten mit einer Schizophrenie wurde bereits durch diverse Arbeiten vorbeschrieben. Diese zeigen, dass bei Patienten mit einer Schizophrenie die *spike-dependent* kortikale Plastizität (Frantseva et al. 2008), *use-dependent* kortikale Plastizität (Daskalakis et al. 2008) und kortikale Plastizität nach rTMS (Fitzgerald et al. 2004) und tDCS (Hasan et al. 2011, Hasan et al. 2012b) im Patientenkollektiv der Schizophrenie nicht auslösbar waren.

Hasan et al. (2012b) versuchten, mittels kathodaler tDCS eine LTD-artige Plastizität bei Schizophreniekranken und Gesunden zu induzieren. Hierbei zeigte sich, dass nach kathodaler tDCS keine Reduktion der MEP-Amplitude bei Erkrankten stattfand, wie es bei der gesunden Kontrollgruppe zu beobachten war. Ein weiterer Hinweis auf eine gestörte Plastizität bei Erkrankten ist die mangelnde Modulation der CSP nach Stimulation mittels tDCS, welche wahrscheinlich durch eine reduzierte kortikale Inhibition bedingt ist (Hasan et al. 2012b). Auch Fitzgerald et al. (2004) wiesen ähnliche Ergebnisse auf. Nach Induktion von LTD-artiger Plastizität mittels niederfrequenter 1Hz-rTMS konnte bei der gesunden Kontrollgruppe eine verminderte MEP-Amplitude nach Stimulation festgestellt werden (LTD-artige Plastizität), während diese Reaktion bei medizierten und unmedizierten Erkrankten nicht beobachtet werden konnte. Es zeigte sich allerdings eine verminderte CSP im Sinne einer gestörten kortikalen Inhibition der Patientengruppe im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe (Fitzgerald et al. 2004). Frantseva et al. (2008) konnten eine Fazilitation der MEP-Amplitude (LTP-artige Plastizität) nach Stimulation mit PAS bei der gesunden Kontrollgruppe zeigen, während dieser Effekt bei den Erkrankten ausblieb (Frantseva et al. 2008). Des Weiteren nutzten Daskalakis et al. (2008) die Technik der TMS zur Evaluation der *use-dependent-Plastizität* mittels eines speziellen Paradigmas und wiesen sowohl in medizierten als auch unmedizierten Patienten eine reduzierte motorische Reorganisation und Plastizität im Vergleich zu gesunden Probanden nach (Daskalakis et al. 2008).

Auch in meiner Arbeit konnte bei einer etablierten Plastizität-induzierenden Stimulation ein signifikanter Unterschied zwischen Erkrankten und der gesunden Kontrollgruppe ausgemacht werden. Mögliche Erklärungen für diese konstanten Befunde könnten Veränderungen in der glutamatergen Neurotransmission und eine Dysregulation der Calcium-Homöostase sein, welche zu Plastizitätsdysfunktionen bei der Schizophrenie führen können (Hasan et al. 2012a, Hasan Hasan et al. 2012b). Basierend auf molekularen, neuropathologischen und neurochemischen Studien kann für die Schizophrenie ein intermittierend auftauchender hyperglutamaterger Status mit veränderten glutamatergen NMDA-Rezeptoren (NMDAR) angenommen werden (Konradi and Heckers 2003, Coyle 2006, Stone 2009, Hasan et al. 2012b). Mögliche Risikogene der Schizophrenie, wie z. B. Neuregulin 1, DISC1, DAOA/G72, ZNF804A und TCF4 (O'Donovan, Owen 2011) scheinen hierbei auch direkten Einfluss auf die NMDA-exprimierende Synapse zu haben (Stone 2009). Eine resultierende Dysfunktion am ehesten im Sinne einer Hypofunktion der Rezeptoren könnte eine mögliche Ursache für den angenommenen hyperglutamatergen Status sein und erlangt Unterstützung durch diverse NMDAR-Antagonisten-Studien, genetische Studien, bildgebende Studien, fMRI-Studien, Post-mortem-Studien und pharmakologischen Interventionen (Übersicht bei Coyle 2006, Paz et al. 2008). In den pharmakologischen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen veränderten Symptomen der an Schizophrenie erkrankten Personen und der Wirkungsweise der jeweiligen Medikamente nachgewiesen werden. Die Hypothese der hypofunktionalen NMDA-Rezeptoren und damit einer glutamatergen Unterfunktion bei Schizophrenie beruht unter anderem auf Ergebnissen pharmakologischer Studien, in denen eine Medikation mit NMDA-Antagonisten wie Ketamin und PCP (Phenylcyclohexylpiperidin) bei gesunden Probanden ähnliche Beschwerden wie bei Schizophrenie sowohl im Sinne einer Positiv- und Negativsymptomatik als auch kognitiven Einschränkungen auslöste (Luby et al. 1959, Coyle 2006, Corlett et al. 2011, Javitt et al. 2012, Schmidt et al. 2012). Eine TMS-Studie konnte nach Infusion von Ketamin eine erhöhte kortikale Erregbarkeit bzw. eine kortikale Disinhibition bei gesunden Probanden nachweisen, wobei es hier zu keiner Beeinträchtigung von spezifischen intrakortikalen inhibitorischen und faszilitatorischen Netzwerken kam (Di Lazzaro et al. 2003).

Durch die Dysfunktion der NMDA-Rezeptoren kann die Ausbildung von LTP- und LTD-artiger Plastizität gestört sein. Eine wichtige Rolle für eine LTD- bzw. LTP-artige Plastizitätsantwort scheint unter anderem die intrazelluläre Calciumkonzentration zu spielen, welche über die Aktivität der NMDA-Rezeptoren geregelt wird (Lisman 2001). Erhöhte Calcium-Level aktivieren eine Kinase, die Calcium-Calmodulin-abhängige Kinase (CaMKII), und bewirken

während der LTP-Induktion eine Stärkung der synaptischen Aktivität. Moderate Calciumkonzentration während einer LTD-Induktion inaktivieren die Proteinphosphatase 1 (PP1), so dass eine Schwächung der synaptischen Aktivität hervorgerufen wird (Lisman 2001). Das Calcium-Level aktiviert somit eine Kaskade von Enzymen, welche die Biochemie der lokalen synaptischen Plastizität und Prozesse der Genexpression beeinflussen (Hong et al. 2004a).

Für eine adäquate LTD-artige Antwort ist eine moderate Calciumkonzentration notwendig, während höhere Calciumkonzentrationen eine LTP-artige Antwort zu bewirken scheinen. Laut Lisman (2001) gibt es ein sogenanntes „no man's land“, dies scheint ein Zustand zwischen höheren und niedrigeren Konzentrationen zu sein, bei dem keine Plastizitätsantwort in die eine oder andere Richtung zu erwarten ist (Lisman 2001). Bezugnehmend auf die kathodale tDCS wurde mehrfach gezeigt, dass die Calciumhomöostase entscheidend für die Entwicklung der LTD-artigen Nacheffekte ist (Nitsche et al. 2003a, Nitsche et al. 2008). Die Gabe von Flunarizin, einem Calcium-Kanal-Blocker, zeigte keinen Einfluss auf die Nacheffekte der kathodalen tDCS im Sinne der LTD, während bei anodaler Stimulation die Blockade zu einer Auslöschung der Nacheffekte im Sinne der LTP führte. Somit scheint es bei kathodaler Stimulation keine Abhängigkeit von einer Blockade der Ionenkanälen zu geben, vielmehr wird eine Inaktivierung der Ionenkanäle durch eine Hyperpolarisation als Ursache vermutet (Nitsche et al. 2003a). Auch untersuchten Nitsche et al. den Einfluss von NMDA-Rezeptoren in Zusammenhang mit der Induktion von Plastizität (Nitsche et al. 2003a). Nach Gabe des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Dextrometorphan konnten die Langzeit-Nacheffekte vermindert werden, d. h. es kam zu einer Hemmung der Inhibition nach kathodaler tDCS und zu einer Hemmung der Erregung nach anodaler tDCS. Diese Auslöschung der Effekte nach Stimulation ist für eine Beteiligung der NMDA-Rezeptoren bei der Plastizitäts-Induktion hinweisend (Nitsche et al. 2003a).

Als mögliche Erklärung des Mechanismus einer gestörten LTD-ähnlichen Plastizität könnte ein initial hyperglutamaterger Status mit exzessivem Einstrom von Calcium dienen. Alternativ könnte eine Reduktion der NMDAR Aktivität, also eine Hypofunktion der Rezeptoren, durch eine Desensibilisierung der Rezeptoren eine gestörte LTD-ähnliche Plastizität erklären. Diese beiden Hypothesen bleiben spekulativ, aber werden durch Überlegungen in der Literatur begründet.

In meiner Arbeit zeigen nicht betroffene Angehörige ebenfalls eine reduzierte Erregungsminderung nach kathodaler tDCS auf der stimulierten Seite. Da die teilnehmenden Angehörigen nicht mediziert waren und auch zum Zeitpunkt der Untersuchung an keiner psychiatrischen Erkrankung litten, kann von einem deutlichen Einfluss der genetischen Disposition für Schizophrenie auf die kortikale Plastizität ausgegangen werden. Diese Ergebnisse unterstützen und ergänzen andere Studien, welche unterschiedliche Veränderungen bei Angehörigen ausmachen konnten (siehe weitere Diskussion).

4.2.1 Hirnmorphologische Veränderungen bei Angehörigen ersten Grades

Weitere gemeinsame Auffälligkeiten zeigen Angehörige ersten Grades mit schizophrenen Patienten bei strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns, welche mittels bildgebender Verfahren untersucht worden sind. Auffällig sind vor allem veränderte kortikale Volumina (Gesamtvolumen und regionale Volumina der grauen Substanz) und Veränderungen innerhalb der weißen Substanz. So war in einer Studie eine Minderung der grauen Substanz bei Erkrankten zu beobachten (Wright et al. 2000), eine andere Studie konnte bei Angehörigen in geringerem Umfang ebenfalls eine Minderung der grauen Substanz ausmachen (Oertel-Knochel et al. 2012). In einer Metaanalyse von 25 MRI-Studien konnten Boos et al. vor allem verminderte Volumina des Hippokampus von Angehörigen und Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachten (Boos et al. 2007). Oft replizierte Befunde bei Angehörigen ersten Grades sind weiterhin reduzierte Volumina kortikaler Areale des Frontal- und Temporallappens inklusive des Amygdala-Hippokampus-Komplexes und des Thalamus (Boos et al. 2007, Honea et al. 2008, Knochel et al. 2012). Auch Honea et al. (2008) beobachteten eine Tendenz zu reduzierter grauer Substanz bei gesunden Geschwistern schizophrener Patienten und eine signifikante Reduktion der frontalen, temporalen und parietalen Kortextareale bei Erkrankten im Vergleich zu gesunden Probanden (Honea et al. 2008). Tian et al. (2011) konnten sowohl bei Betroffenen als auch deren Angehörigen ersten Grades ein vermindertes Volumen der grauen Substanz nachweisen. Bei Erkrankten äußerte sich die Reduktion in ausgedehnten Bereichen des Kortex, der linken Amygdala und dem rechten Thalamus. Bei Angehörigen waren die Volumenminderungen vornehmlich in der linken Amygdala und dem linken Thalamus lokalisiert (Tian et al. 2011). Dieses Ergebnis ist mit Resultaten anderer Studien vereinbar, die ebenfalls eine Reduktion der grauen Substanz in Präfrontal- und Temporalkortex, sowie amygdala-hippokampalen

Regionen und dem Thalamus bei Angehörigen (Seidman et al. 1999, Harms et al. 2007) und Erkrankten (Glahn et al. 2008, Fornito et al. 2009) beschrieben. Oertel-Knöchel et al. konnten eine Vermehrung der grauen Substanz in Teilen der Basalganglien und des Thalamus und eine Verminderung der grauen Substanz in parahippokampalen Regionen und kortikalen Bereichen bei Angehörigen und Schizophrenen nachweisen (Oertel-Knochel et al. 2012). Volumenänderungen der Amygdala und des Thalamus bei Betroffenen und deren Angehörigen lassen eine genetische Komponente vermuten. Untermuert wird dies durch die Befunde, dass die betroffenen Hirnareale von Angehörigen und Erkrankten sich entsprechen und ein gemeinsames Muster erkennen lassen, wie eine Übersicht bei Wright et al. zeigt (Wright et al. 2000). Eine Beteiligung dieser Areale in der Genese der Schizophrenie konnte im Vorfeld in diversen Studien aufgezeigt werden. Gestörte thalamo-kortikale Netzwerke bedingen eine eingeschränkte sensorische Filterfunktion und können somit zu Wahrnehmungsstörungen und psychotischen Symptomen, wie wir sie von der Schizophrenie kennen, führen (Diwadkar et al. 2006).

Der Ursprung dieser subtilen morphometrischen Abweichungen ist bislang nicht ausreichend verstanden. Einer Übersicht von Harrison und Weinberger ist zu entnehmen, dass es bislang unvollständige, uneinheitliche und teilweise gegensätzliche Befunde bezüglich struktureller und histopathologischer Befunde bei Patienten gibt (Harrison und Weinberger 2005). Eine Ursache hierfür ist der Mangel an histopathologischen Studien, welche die Erforschung von Rezeptorprofilen und inflammatorischen Prozessen erlauben würden. Für gesunde Angehörige gibt es beispielsweise keine vergleichenden histopathologischen Untersuchungen.

Da interessanterweise ähnliche hirnstrukturelle MR-tomografische Veränderungen auch bereits vor Ausbruch einer Psychose bei Risikogruppen und bei nicht betroffenen Angehörigen bestehen (Lawrie et al. 1999, Staal, Hulshoff Pol et al. 2000, Seidman et al. 2002, Pantelis et al. 2003, Harrison und Weinberger 2005), wird die Annahme untermuert, dass die neurobiologischen Veränderungen nicht nur eine Konsequenz der jahrelangen chronischen Erkrankung sein können, sondern ein Produkt der pathologischen Veränderungen bereits in der Hirnentwicklung sind.

Neben Angehörigen gibt es eine weitere Risikogruppe, die Prodromalpatienten. Diese erfüllen nicht das Vollbild einer Schizophrenie, zeigen jedoch subtile Veränderungen im Denken und Fühlen, leiden unter einem Leistungsabfall, häufig bereits über mehr als ein Jahr

hinweg, und können abgeschwächte Positivsymptome entwickeln. Aus dieser Risikogruppe können binnen zwei Jahren ca. 20% der Betroffenen eine Schizophrenie entwickeln (Fusar-Poli et al. 2012). In der Literatur wurden strukturelle und funktionale Veränderungen des Gehirns während dieses Stadiums beschrieben (Smieskova et al. 2010, Fusar-Poli et al. 2012). Eine fMRI-Studie konnte z. B. motorische Abnormitäten bei Prodromalpatienten nachweisen (Broome et al. 2010). In einer anderen Studie wurden Defizite in der kortikalen Inhibition auch schon bei Prodromalpatienten beschrieben (Hasan et al. 2012c). Auch im EEG waren Defizite der Inhibition nachzuweisen (Brockhaus-Dumke et al. 2008, Frommann et al. 2008). Dies führt zu der Annahme, dass eine GABA_A-Dysfunktionalität bereits in frühen Erkrankungsstadien auftreten kann (z. B. durch eine Reduktion der SIC1), während Veränderungen der GABA_B-Funktionalität (z. B. durch Veränderung der CSP) sich erst bei Progredienz der Störung äußern (Hasan et al. 2012c). Eine Übersicht zu funktionellen Störungen bei Patienten und der Risikogruppe bieten unter anderem Fusar-Poli et al. und Lawrie et al. (Fusar-Poli et al. 2007, Lawrie et al. 2008).

Die vorhandenen Volumendefizite des Hirns geben einen Hinweis auf eine hirnentwicklungsbedingte Störung bei Schizophrenie, welche durch die gestörte Plastizität deutlich abgebildet wird. Diverse Risikogene wie z. B. NRG1, DISC1 und andere haben hierbei einen Einfluss auf die Proteintranskription, synaptische Aktivität, Synapto- und Neurogenese, axonales und dendritisches Wachstum und Neurotransmission (Harrison und Weinberger 2005, Le Strat et al. 2009, Kleinman et al. 2011, Knochel et al. 2012). Wie bereits ausführlich dargestellt, scheint es auch bei Angehörigen strukturelle Veränderungen des Gehirns zu geben, so dass analog auch hier weitere Störungen angenommen werden können. Sämtliche im Vorfeld genannten Veränderungen molekularer und struktureller Hirnentwicklung können die Fähigkeit des Gehirns bezüglich funktioneller Reorganisation als Antwort auf einen externen Stimulus reduzieren und zu einem eingeschränkten Gleichgewicht zwischen kortikaler und subkortikaler Erregung führen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es so mutmaßlich sowohl zu einer zunehmenden Einschränkung der inhibitorischen Neurotransmission als auch zu einer Zunahme der exzitatorischen Synapsen (Rapoport et al. 2012). Interessanterweise konnten bei nicht erkrankten Zwillingen-Geschwistern von Patienten mit einer Schizophrenie mit Manifestation im Kindesalter ebenfalls Veränderungen des Hirnvolumens der grauen Substanz in präfrontalen und temporalen Arealen in der Kindheit ausgemacht werden, welche sich jedoch im Verlauf der Adoleszenz „normalisierten“ (Gogtay et al. 2007, Mattai et al. 2011), bei anderen Angehörigen waren im

Erwachsenenalter weiterhin Abweichungen in Hirnvolumen und –struktur sichtbar. Als Folge dieser Veränderungen scheint es zu einer vermehrten Sensibilität des Gehirns gegenüber Stress und Umweltfaktoren zu kommen (Bartzokis 2002, Van Erp et al. 2002, Boos et al. 2007, Le Strat et al. 2009, Rapoport et al. 2012). In Zusammenschau der Datenlage kann somit, ähnlich wie bei der Schizophrenie, auch in diesem Kollektiv von funktionellen Änderungen ausgegangen werden.

Meine Arbeit konnte nun erstmalig Änderungen der durch tDCS induzierten LTD-Plastizität der motorischen Kortices bei Angehörigen aufzeigen. Somit ergänzen meine Daten die im bisherigen Abschnitt dargestellten Befunde aus bildgebenden Studien und zeigen darüber hinaus wesentliche Implikationen für eine funktionelle Relevanz der neurobiologischen Veränderungen bei erstgradigen Angehörigen. Inwiefern mein Befund mit den diskutierten strukturell-morphologischen Änderungen in Verbindung gebracht werden kann, bleibt jedoch unklar.

4.2.2 Genetische und umweltbedingte Faktoren

Als mögliche Ursache der veränderten Hirnvolumina bei schizophrenen Erkrankten und auch bei gesunden Angehörigen (z. B. ein- und zweieiigen Zwillingen) können unter anderem pränatale Infektionen, Geburtskomplikationen oder stressabhängige Prozesse im Gehirn diskutiert werden (Van Erp et al. 2002, Boos et al. 2007). Am ehesten wird allerdings von einer komplexen Interaktion solcher und ähnlicher Umweltfaktoren mit genetischen Faktoren ausgegangen. Erkrankte scheinen eine erhöhte Sensibilität gegenüber Umweltfaktoren aufzuweisen. Des Weiteren wird ein Einfluss von Umweltfaktoren auf die genetische Expression diskutiert (Sacker et al. 1996, Cannon et al. 2000, Boos et al. 2007). Prädisponierende Gene können hierbei die Expression anderer Gene beeinflussen oder die Struktur der enkodierten Proteine verändern und so die Funktion der Proteine beeinträchtigen (Harrison und Weinberger 2005).

Die Tatsache, dass auch in meinen Ergebnissen eine gestörte Plastizität bei gesunden Angehörigen beobachtet werden konnte, verdeutlicht, dass ein genetisches Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie neurobiologische Veränderungen auch ohne das klinische Bild einer Schizophrenie nach sich zieht. Dass die Angehörigen unserer Studie klinisch unauffällig waren (siehe M.I.N.I. Plus Interview) zeigt, dass für den Ausbruch der Erkrankung

ein Zusammenwirken mit anderen Faktoren bestehen muss, so dass wir die Annahme einer Interaktion von genetischen und Umweltfaktoren stützen können. Im Einzelnen sollen die prädisponierenden Risiko-Gene Einfluss auf verschiedene Funktionen der Hirnentwicklung und Hirnfunktion haben. Funktionen wie die synaptische Aktivität als auch die Transmitterfreisetzung scheinen beeinträchtigt, ebenso die Proteintranskription. Bei Erkrankten finden sich Störungen der Synaptogenese und Neurogenese, ebenso auch Einschränkungen der Neuromigration und des axonalen bzw. dendritischen Wachstums (Harrison und Weinberger 2005, Le Strat et al. 2009, Kleinman et al. 2011, Knochel et al. 2012).

Diese langanhaltenden Veränderungen der molekularen und strukturellen Hirnentwicklung, welche ihren Ursprung teilweise wahrscheinlich bereits in der fetalen Periode besitzen, reduzieren die Kapazität der funktionellen Reorganisation des Gehirns als Antwort auf einen externen Stimulus und machen das Gehirn somit sensibler für umweltbedingten Stress (Bartzokis 2002, Van Erp et al. 2002, Boos et al. 2007, Le Strat et al. 2009). Innerhalb dieses komplexen Neuroentwicklungsmodells liefern unsere Ergebnisse erste Evidenz für eine gestörte kortikale Plastizität bei nicht betroffenen Angehörigen ersten Grades mit einem genetischen Risiko für Schizophrenie, welches einen möglichen Risikofaktor für Stressintoleranz und Übergang in die Psychose darstellt. Die Hypothese eines unabhängigen Risikofaktors können jedoch nur longitudinale Studien überprüfen, die untersuchen, wie viele Angehörige mit gestörter Neuroplastizität tatsächlich eine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis entwickeln und ob die Rate höher ist als bei den Angehörigen, welche eine nicht beeinträchtigte Neuroplastizität aufweisen.

4.3 Disinhibition und kortiko-motorische Störungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit erlauben die Betrachtung physiologischer und pathophysiologischer Prozesse der Motorkortices. Aus Vorarbeiten wissen wir, dass sowohl Risikopersonen zur Entwicklung einer Schizophrenie wie Prodromalpatienten (Hasan et al. 2012c) als auch schizophrene Ersterkrankte und chronische Patienten Defizite in der motorkortikalen Exzitabilität besitzen (Wobrock et al. 2008, Liu et al. 2009, Hasan et al. 2013). Diese in allen Krankheitsstadien auftretenden Defizite der kortikalen Inhibition sind vor dem Hintergrund bekannter und in dieser Arbeit beschriebener Plastizitätsdefizite von besonderer Bedeutung.

Dieses kann dadurch begründet werden, dass bereits frühe Studien gezeigt haben, dass eine funktionierende intrakortikale Inhibition zur Regulation der Plastizität innerhalb der motorischen Kortices erforderlich ist (Keller 1993).

Die kortikale Disinhibition wird als einer der wichtigen Pathomechanismen der Schizophrenie diskutiert. Auf Basis dieser und anderer Befunde wird angenommen, dass eine Störung der GABA-ergen Transmission hierbei eine zentrale Rolle einnimmt (Benes et al. 1991, Benes 1998, Benes et al. 2007, Hashimoto et al. 2008, Wobrock et al. 2009, Benes 2011). Dabei ist es wichtig festzuhalten, dass GABA-erge Neurone die wesentlichen Mediatoren von kortikaler und subkortikaler Inhibition sind (Werhahn et al. 1999). Das GABA-erge System spielt für die tDCS, wie bei Nitsche et al. bereits ausführlich diskutiert wird (Nitsche et al. 2004), eine entscheidende Rolle in der NMDA-Rezeptor vermittelten Reduktion der Neuroplastizität und der LTD-artigen Antwort (Evans und Viola-McCabe 1996, Maroun und Richter-Levin 2002), indem es über Interneurone die NMDA-Rezeptoren aktiviert und zu einer inhibitorischen Kontrolle der Pyramidenzellen führt (Olney und Farber 1995). Über diesen Mechanismus kann eine Modulation der Plastizitätsantwort erfolgen. Zwischen der reduzierten GABA-ergen Funktion und Veränderungen der NMDA-Rezeptoren bei Patienten mit einer Schizophrenie scheint es somit einen Zusammenhang zu geben, da in Post-mortem-Studien eine veränderte Dichte GABA-erger Interneurone, welche bestimmter NMDA-Rezeptoren Subtypen exprimieren, nachgewiesen werden konnte (Woo et al. 2004, Coyle 2006). Es ist davon auszugehen, dass eine gestörte Interaktion zwischen GABA-ergem und glutamatergem System (NMDA-Rezeptoren) verantwortlich für die eingeschränkte Plastizität der Schizophrenie ist (Coyle 2006).

In meiner Studie konnte eine gestörte LTD-artige Plastizität für Angehörige und Erkrankte aufgezeigt werden. Dies ist ein Hinweis für eine gestörte inhibitorische Funktion in beiden Kollektiven und passt in ein etabliertes, ätiologisches Modell des Verständnisses der Erkrankung. Allerdings konnten keine Veränderungen oder Gruppenunterschiede in Bezug auf die CSP gefunden werden (siehe nächsten Absatz).

GABA und kortikale Silent Period (CSP)

Zur Messung der kortikalen Inhibition können TMS - Einzel- und Doppelpulsmessungen herangezogen werden (Rothwell 1997, Ziemann 2004b). Wobrock et al. untersuchten mittels

TMS die kortikale Inhibition bei erkrankten Patienten mit einer Schizophrenie (Wobrock et al. 2008, Wobrock et al. 2009) und zeigten ein inhibitorisches Defizit (reduzierte short-latency intracortical inhibition, GABA_A-vermittelt) bei dieser Patientengruppe. Diese Befunde wurden auch von anderen Arbeitsgruppen bei Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien der Schizophrenie aufgezeigt (Übersicht bei Hasan et al. 2012c, Strube et al. 2014). Ein weiterer inhibitorischer TMS-Parameter ist die CSP (siehe Einleitung und Methodik). Dabei wird die CSP als Parameter für die GABA_B-assoziierte Transmission angesehen (Ziemann 2004b). In meiner Studie konnten im Gegensatz zu Vorgängerstudien (Hasan et al. 2012b) keine Unterschiede in der tDCS-induzierten Modulation der CSP zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit einer Schizophrenie und deren Angehörigen gefunden werden. Dies kann durch unterschiedliche Patientenpopulationen und den anderen Messzeitpunkt der CSP erklärt werden. In dieser Studie wurde die CSP 20 Minuten nach Stimulation gemessen und in der Vorgängerstudie (Hasan et al. 2012b) 5 Minuten nach Stimulation. Diese methodischen Unterschiede könnten die diskrepanten Ergebnisse erklären. Eine Studie (Saka et al. 2005) untersuchte die CSP bei erstgradigen Angehörigen mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen und konnte keine Unterschiede feststellen. Dieses stimmt mit den Ergebnissen meiner Arbeit zum Zeitpunkt Baseline (= vor der Stimulation) überein. Eine mögliche Erklärung meiner Befunde wäre darüber hinaus ein geringer Einfluss der inhibitorischen GABA-ergen Mechanismen auf die Effekte der kathodalen tDCS (Nitsche et al. 2004). Eine weitere Möglichkeit wäre die Annahme, dass Risikopatienten eher ein GABA_A- als ein GABA_B-Defizit der motor-kortikalen Inhibition zu haben scheinen (Hasan et al. 2012c), so dass dies die fehlenden Unterschiede der CSP zwischen den Gruppen erklären würde. Im Rahmen verschiedener Studien konnten sowohl eine verlängerte (wie bei Wobrock et al. 2009), verkürzte (z. B. Eichhammer et al. 2004) als auch unveränderte (beispielsweise Puri et al. 1996) CSP bei Patienten mit einer Schizophrenie nachgewiesen werden. Bei Prodromalpatienten zeigte sich eine verlängerte CSP, dies könnte eine mögliche überschießende GABA_B-vermittelte Veränderung als Kompensationsversuch einer defizienten GABA_A-ergen kortikalen Inhibition darstellen (Hasan et al. 2012c). Daskalakis et al. konnten bei unmedizierten Patienten eine reduzierte CSP im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachweisen, was eine bereits defiziente GABA_B-vermittelte kortikale Inhibition bei Erkrankten widerspiegelt. Bei medizierten Patienten im Vergleich zu unmedizierten Patienten zeigte sich eine erhöhte CSP und somit eine verstärkte kortikale Hemmung, so dass Antipsychotika

die beeinträchtigte GABA_B-vermittelte kortikale Inhibition günstig beeinflussen können, nicht jedoch die gestörte GABA_A-vermittelte kortikale Inhibition.

Insgesamt passen unsere Befunde der gestörten LTD-artigen Plastizität in das Gesamtkonzept der Disinhibition. Ursächlich scheinen dabei gestörte GABA_A- und GABA_B-Netzwerke bei Patienten mit einer Schizophrenie zu sein. Unterstützt wird die Hypothese der GABA-vermittelten kortikalen Disinhibition bei Patienten mit einer Schizophrenie durch Befunde wie eine nachweisbare Reduktion des GABA-synthetisierenden Enzyms GAD67 (Glutamicaciddecarboxylase) und eine Reduktion GABA-erger Interneurone (Benes et al. 2007; Benes 2011). Andere Studien beschreiben sowohl eine verminderte Expression GABA-abhängiger Transkripte und GABA-assoziiierter mRNA im Motorkortex und anderen Hirnarealen, als auch eine reduzierte GABA-Rezeptordichte im Motorkortex (Hashimoto et al. 2008; Beneyto et al. 2011).

Meine Ergebnisse der eingeschränkten kortiko-motorischen LTD-ähnlichen Plastizität stehen in Einklang mit diesen vorangegangenen Studien und der Idee der veränderten inhibitorischen Netzwerke der Schizophrenie und erweitern diese Befunde auf die Angehörigen.

Da kathodale tDCS keine Reduktion der motorischen Erregung sowohl in der Patienten- als auch Angehörigengruppe bewirken konnte, sollten Defizite der kortiko-motorischen Inhibition in diesen Gruppen als Ursache der gestörten Plastizität herangezogen werden. Diese Hypothese wird unterstützt durch das Auftreten von subtilen neurologischen Veränderungen (sogenannte Neurological Soft Signs, NSS) bei nicht betroffenen Angehörigen (Chan et al. 2010). NNS sind geringe neurologische Auffälligkeiten, welche nicht die Kriterien fokaler, neuronaler Defizite oder eindeutig definierter neurologischer Syndrome erfüllen, jedoch mit Veränderungen im motorischen System assoziiert sind (Chan et al. 2010). Diese geringen motorischen Defizite sind ebenfalls bekannte Symptome der Schizophrenie (Smith et al. 1999), so dass sie als sehr dezente klinische Manifestation unserer beobachteten dysfunktionalen motor-kortikalen Plastizität bei schizophrenen Patienten und ihren Angehörigen ersten Grades betrachtet werden können. Die Annahme bleibt jedoch für die vorgelegte Arbeit spekulativ, da wir diese Soft Signs hier nicht erhoben haben.

4.4 Funktionelle Relevanz

Ein reduziertes „Signal-zu-Rausch-Verhältnis“ zur Erklärung bestimmter Symptomdomänen der Schizophrenie ist eine etablierte neurobiologische Hypothese, wie eine Übersicht von Winterer et al. (2004b) verdeutlicht. Hierfür betrachten wir vor allem zwei kortikale Prozesse: sowohl (1) die Interaktion zweier oder mehrerer Pyramidenzellen miteinander als auch (2) die Interaktion einer Pyramidenzelle mit einem nicht-pyramidalen Neuron, welches inhibierend auf die Pyramidenzelle einwirkt. Inhibierende Prozesse sind nicht nur zur Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses oder der Selektivität neuronaler Aktivität notwendig, sondern tragen auch zur Synchronisation synaptischer Vorgänge bei (Winterer et al. 2004b). Ohne eine Inhibition kommt es zu einer hohen spontanen Entladungsrate der Neurone mit Erhöhung des neuronalen Rauschens und folglich zur Minderung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses. Das neuronale Rauschen beschreibt eine unspezifische Aktivität des Gehirns, bzw. eine verminderte Fokussierung auf eine Aktivität, während ein Signal eine evozierte Antwort auf einen Reiz darstellt (Rolls et al. 2008). Patienten mit einer Schizophrenie und ihre gesunden Geschwister zeigen ein erhöhtes Rauschen präfrontaler Areale (Winterer und Weinberger 2004a). Auch konnte in anderen Studien ein erhöhtes neuronales Rauschen bei Angehörigen nachgewiesen werden (Kwon et al. 1999, Uhlhaas und Singer 2006).

Funktionell betrachtet könnten die beschriebene Disinhibition (siehe v.a. die zitierte Literatur) und die eingeschränkte kortikale Plastizität mit Veränderungen des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses verknüpft sein. Sowohl ein reduziertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis als auch eine reduzierte Filterfunktion sind wichtige Merkmale zur Erklärung der Symptome der Schizophrenie (Rolls et al. 2008). Eine reduzierte kortikale Inhibition könnte zu einer Steigerung des kortikalen Rauschens und somit zu einer Reduktion der *spike-dependent* Plastizität (reduzierte PAS Antwort) (Frantseva et al. 2008) und einer Reduktion der nicht-fokalen Plastizität (Hasan et al. 2012b, Hasan et al. 2012a) beitragen. Der Gesamteffekt wäre dabei eine weitere Reduktion des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses. Eine Steigerung des kortikalen Rauschens und eine Reduktion der neuronalen Signalverarbeitung könnten zu einer Störung des stimulus-assoziierten Informationsprozesses führen und so z. B. eine Beeinträchtigung der Erinnerungsfunktion oder der exekutiven Funktionen bewirken. Kognitive Defizite sind ein Kernsymptom der Schizophrenie und sind wesentlich verantwortlich für die mit der Schizophrenie langfristig einhergehenden sozialen und

beruflichen Behinderung (Green 1996, Goff et al. 2011). Neuropsychologische Arbeiten haben ebenfalls gezeigt, dass bereits gesunde Angehörige mit einer Schizophrenie Defizite in der Kognition haben (Übersicht bei Snitz, Macdonald et al. 2006).

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass eine reduzierte kortikale Inhibition und eine eingeschränkte Plastizität eine gestörte Filter-Funktion im Rahmen der Schizophrenie, aber auch bei den erstgradigen Angehörigen, zur Folge haben und die Betroffenen an einer mangelnden Fähigkeit leiden, den sensorischen Input zu filtern (Brenner et al. 2009, Hasan et al. 2011, Hasan et al. 2012b).

Ich konnte bei Angehörigen und Erkrankten in meiner Arbeit zwar eine Störung der LTD-artigen Plastizität nachweisen, jedoch keine Störung der GABA_B-vermittelten kortikalen Inhibition (CSP bei Baseline). Eine spezifische Aussage zur GABA_A-vermittelten kortikalen Inhibition war hier nicht möglich, da die Short-Latency-Intracortical-Inhibition (SICI) nicht untersucht wurde. Die hier initial nicht gestörte GABA_B-erge kortikale Inhibition verwundert nicht, da die Datenlage dieser Untersuchungsparameter, wie bereits beschrieben, heterogen ist.

4.5 Umgekehrte Plastizität und Diskonnektivität bei Angehörigen

Angehörige ersten Grades zeigen in unserer Studie eine Fazilitation auf der nicht-stimulierten Seite nach kathodaler tDCS, während dies bei der gesunden Kontrollgruppe nicht auftritt. Diese Ergebnisse weisen auf eine umgekehrte Plastizitätsantwort hin, welche zum einen als Hinweis für eine veränderte funktionelle interhemisphärische Konnektivität bei Angehörigen gewertet werden kann, zum anderen als ein überschießender Versuch der Gegenregulation auf ein inhibitorisches Paradigma.

Eine Vorstudie konnte zeigen, dass die LTD-artige Plastizität bei schizophrenen Patienten und die assoziierte Konnektivität reduziert zu sein scheinen. In dieser Studie konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass kathodale tDCS die M1-Erregung auf der stimulierten und nicht-stimulierten Seite in der gesunden Kontrollgruppe, jedoch nicht in der Patientengruppe, reduziert (Hasan et al. 2012a).

Meine Ergebnisse bei den Angehörigen weisen zunächst auf eine umgekehrte Plastizität, möglicherweise mit gestörter interhemisphärischer Konnektivität, bei Angehörigen ersten

Grades und gestörter Plastizität bei schizophrenen Patienten hin. Dennoch bleiben die genauen Mechanismen des Zusammenhanges zwischen Plastizität und M1-M1-Konnektivität weiterhin unklar, da andere Studien mit verschiedenen nicht-invasiven Hirnstimulationstechniken (z. B. rTMS) bereits bei gesunden Kontrollprobanen kontroverse Ergebnisse liefern (Wassermann et al. 1998, Plewnia et al. 2003, Heide et al. 2006). Wassermann et al. (1998) konnten dabei bei gesunden Probanden eine Reduktion der Erregung auf beiden Seiten nach Stimulation mit rTMS auf nur einer Hemisphäre feststellen. Eine mögliche Erklärung wäre eine direkte Verbindung beider Hemisphären über kommissurale Strukturen, wodurch auf der nicht-stimulierten Seite der gleiche Effekt wie auf der stimulierten Seite auftreten kann.

Eine weitere Überlegung sollte subkortikale Strukturen wie die Basalganglien mit einbeziehen, welche durch Aktivierung über der stimulierten Hemisphäre einen Output auf beiden Seiten bewirken können (Wassermann et al. 1998). Als Alternativerklärung könnten die Ergebnisse von Plewnia et al. diskutiert werden. Nach inhibierender rTMS des M1 gesunder Probanden zeigte sich eine Reduktion der MEP-Amplitude auf der stimulierten Seite, jedoch trat auf der kontralateralen nicht-stimulierten Seite eine Disinhibition auf. Diese Effekte der Disinhibition könnten durch interhemisphärische Verbindungen vermittelt werden, welche durch GABA moduliert zu sein scheinen (Plewnia et al. 2003). Eine weitere Studie zeigt bei gesunden Probanden eine deutliche Fazilitation nach rTMS auf der nicht-stimulierten Seite, während auf der stimulierten Seite eine Depression beobachtet werden kann (Heide et al. 2006). Möglicherweise spielen weitere Faktoren in diese Mechanismen mit ein und sind noch zu identifizieren (Stefan et al. 2008). Eine mögliche Erklärung ist jedoch eine Störung der transkallosalen Inhibition. Studien mit einer Doppelspule mit Applikation der TMS über beiden Motorkortices mit variierenden Interstimulus-Intervallen verdeutlichen eine gestörte interhemisphärische Inhibition in Patienten mit einer Schizophrenie (Daskalakis et al. 2002) und bei erstgradigen Angehörigen (Saka et al. 2005).

Mit meinem Ergebnis kann ich somit prinzipiell die Diskonnektivitäts-Hypothese der Schizophrenie weiter unterstützen (Friston 1998, Friston 2005, Stephan et al. 2006, Stephan et al. 2009) und die Bedeutung der genetisch bedingten Hirnentwicklungsstörung hervorheben. Anomalien der weißen Substanz (Hulshoff Pol et al. 2004, Wobrock et al. 2008), veränderte Netzwerkaktivitäten (MacDonald et al. 2009), eingeschränkte neuronale Oszillationen (Hong et al. 2011) und reduzierte Phasensynchronisationen (Rass et al. 2012)

wurden vorbeschrieben und können als biologische Marker für strukturelle und funktionelle Diskonnektivität bei Angehörigen ersten Grades angesehen werden. Ein reduziertes Hirnvolumen und eine eingeschränkte Integrität transkollotaler Fasern des Corpus callosum wurden in kürzlich publizierten Studien nachgewiesen und zeigen zum ersten Mal Veränderungen der interhemisphärischen Konnektivität bei nicht erkrankten Angehörigen ersten Grades. So beschrieben Knochel et al. ein reduziertes Volumen des Corpus callosum bei schizophrenen Patienten und Angehörigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Knochel et al. 2012). Auch war in beiden Gruppen die Integrität transkollotaler Fasern im Vergleich zu den gesunden Kontrollen reduziert. Dabei nahmen Angehörige Werte an, die zwischen Erkrankten und Gesunden lagen. Da das Corpus callosum die wichtigste Kommissur zwischen beiden Hemisphären darstellt, unterstützen die Ergebnisse die Diskonnektivitätstheorie der Schizophrenie (Knochel et al. 2012). Auch andere Studien ergaben ein reduziertes Volumen des Corpus callosum bei Erkrankten und in Risikoindividuen (Aydin et al. 2008, Walterfang et al. 2009). In diesem Kontext könnten meine aktuellen Ergebnisse ein gestörtes Gleichgewicht zwischen der inhibitorischen, interhemisphärischen M1-M1-Konnektivität in Angehörigen repräsentieren. Da diese Veränderungen auch in nicht erkrankten Angehörigen auftreten, könnten meine Ergebnisse ein Marker für entwicklungsabhängige Veränderung der Konnektivität darstellen. Wir nehmen an, dass die beobachtete umgekehrte Plastizität bei Angehörigen ein Zwischenstadium bzw. Vorstadium einnimmt, bevor die Überleitung der Effekte vom linken M1 zum rechten M1 nach Ausbruch der Erkrankung vollständig gestört ist (siehe Daten der Patienten). Dies ist denkbar, da Patienten eine aufgehobene LTD-artige Plastizitätsantwort über der nicht-stimulierten Seite aufzeigen, in welche sich die umgekehrte Plastizität als Vorstadium bei Angehörigen noch entwickeln kann. Die vollständig gestörte Plastizität bei Erkrankten könnte das Endstadium dieser Veränderungen sein.

4.6 Allgemeine Aspekte und Einschränkungen der Studie

Die Interpretation meiner Ergebnisse ist komplex, da bislang molekularbiologische Erkenntnisse aus neuropathologischen Studien in Angehörigen ersten Grades fehlen. Eine wahrscheinliche Erklärung hierfür ist die problematische Rekrutierung gesunder Angehöriger für solche neuropathologischen Studien. Meine Ergebnisse verdeutlichen den Einfluss des genetischen Risikos auf Hirnfunktionen und unterstützen die Hypothese einer eher

medikations-unabhängigen, jedoch erkrankungsabhängigen Veränderung der kortikalen Plastizität und kortikalen Inhibition der Schizophrenie.

Bei der Betrachtung der hier vorgelegten Ergebnisse müssen einige konfundierende Variablen und Einschränkungen diskutiert werden. Erstens erhielten alle Patienten eine anti-psychotische Medikation und es konnte eine Korrelation zwischen der MEP-Amplitude und der CPZ Äquivalente gefunden werden. Eine Beeinflussung der Daten in der Gruppe der Erkrankten durch die antipsychotische Medikation kann nicht ausgeschlossen werden, da dopaminerge Modulation einen wichtigen Effekt auf tDCS-induzierte Plastizität und die kortikale Exzitabilität ausüben kann (Priori et al. 1994, Ziemann et al. 1996, Ziemann et al. 1997, Ziemann 2004c, Monte-Silva et al. 2009, Monte-Silva et al. 2010, Nitsche et al. 2010). Pharmakologische Studien bei gesunden Probanden weisen auf einen starken Modulationseffekt der Plastizität nach tDCS durch Beeinflussung des dopaminergen Systems sowohl mittels Antagonisten als auch Agonisten hin. Eine D2-Rezeptor-Blockade führte z. B. zu einer Aufhebung der Nacheffekte anodaler und kathodaler tDCS (Nitsche et al. 2006). Folglich könnte ein Teil des Plastizitätsdefizits von Patienten mit Schizophrenie durch den D2-Antagonismus der antipsychotischen Medikation erklärt werden. Diverse tDCS Studien konnten einen nicht-linearen und dosis-abhängigen Effekt der dopaminergen Modulation auf die motorische kortikale Erregung und Plastizität nachweisen (Monte-Silva et al. 2010, Nitsche et al. 2010, Thirugnanasambandam, Grundey et al. 2011b). Darüber hinaus zeigen ebenfalls serotonerge, nikotinerge und katecholaminerge Modulation einen Einfluss auf Plastizitätseffekte nach tDCS und PAS (Nitsche et al. 2004, Thirugnanasambandam, Grundey et al. 2011a, Batsikadze et al. 2013, Lugon et al 2017). Zusammenfassend ist sicherlich von einem Einfluss der Antipsychotika und anderer neuroaktiver Medikation, welche hauptsächlich die dopaminergen und serotonergen Funktionen beeinflussen, auszugehen. Dies könnte neben krankheitsassoziierten Faktoren als Erklärung für die zahlreichen beschriebenen Plastizitätsdefizite bei Erkrankten herangezogen werden. Dennoch ist die Studienlage hier diskrepant. Zwei Studien (Fitzgerald et al. 2004, Daskalakis et al. 2008) wiesen eine eingeschränkte Plastizität nach nicht-invasiver Stimulation in medizierten und unmedizierten Patienten nach, so dass ein Einfluss der Medikation hier als nur ein Teilaspekt verstanden werden kann. Diese Ergebnisse betonen, dass der Einfluss der Medikation nicht alle Aspekte der eingeschränkten Plastizität bei Schizophrenie erklären können. Darüber hinaus scheinen Patienten von einer erhöhten dopaminergen Neurotransmission zu profitieren (Howes und Kapur 2009), so dass davon auszugehen ist, dass Antipsychotika zu

einer Normalisierung des dopaminergen Levels beitragen sollten, anstatt es überschießend zu reduzieren, wie es bei gesunden Probanden und Angehörigen auftreten müsste. Eine endgültige Klärung der Problematik könnte durch aussagekräftige Studien mit unmedizierten Ersterkrankten erfolgen. Da wir darüber hinaus in meiner hier vorgelegten Arbeit ein Plastizitätsdefizit in unmedizierten Angehörigen nachweisen konnten, kann die Medikation allein die gefundenen Effekte der veränderten neuroplastischen Veränderungen nach tDCS im Vergleich zu Gesunden nicht erklären.

Eine zweite Einschränkung dieser Studie ist, dass die Post-hoc-Analysen dieser Pilot-Studie nicht für Mehrfachvergleiche korrigiert wurde und somit in Bezug auf die Größe der Stichprobe, den Drei-Gruppen Vergleich und die Heterogenität der Stichprobe diskutiert werden sollte. Auch wenn dies immer noch vergleichbar ist mit anderen Veröffentlichungen auf diesem Gebiet, ist dies dennoch eine Einschränkung dieser Arbeit. Insbesondere die Ergebnisse aus den RM-ANOVAs und den nachfolgenden Tests, die nur einen Trend in Richtung Signifikanz aufweisen, resultieren aus der Stichprobengröße. Aus diesem Grund muss diese erste Untersuchung als Pilot-Untersuchung verstanden werden.

Drittens konnten wir keinen Unterschied in der Plastizität zwischen Patienten und Angehörigen auf der linken Hemisphäre finden. Ein Unterschied auf der rechten Hemisphäre äußerte sich nur in der Inner-Subjekt Analyse. Dies steht in Kontrast mit einigen bildgebenden Studien, welche Volumenänderungen beobachteten, die in Angehörigen weniger ausgeprägt als in Patienten waren (Knochel et al. 2012).

Viertens interagieren genetische und psychosoziale Faktoren bei der Erkrankungsentstehung miteinander, die genetischen Faktoren können dabei die Umweltfaktoren beeinflussen, so dass von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden kann. In unserer Arbeit wurden allerdings Umweltfaktoren bei Erkrankten und Angehörigen nicht erhoben.

Fünftens beruhen unsere Aussagen über die interhemisphärische Konnektivität auf indirekten Messungen über Stimulation eines Hirnareals und Messungen der Auswirkung der Stimulation in einem anderen Hirnareal. Auch wenn diese Technik im Vorfeld gut etabliert und häufig angewandt worden ist (Rothwell 2011), gibt es dennoch auch direkte Messungen der Konnektivität, welche in Folgestudien ergänzend durchgeführt werden könnten.

Des Weiteren wurden alle Messungen nur über dem linken und rechten motorischen Kortex durchgeführt. Zwar konnte gezeigt werden, dass Störungen der GABA-ergen Funktionen

sowohl im Motorkortex, als auch im prefrontalen Kortex vergleichbar nachweisbar sind (Hashimoto et al. 2008), dennoch lassen sich die Ergebnisse von M1 nicht ohne weiteres auf andere Hirnareale übertragen, da sowohl Unterschiede in der kortikalen Beschaffenheit, der interneuronalen Komposition, der Neuronen- und Rezeptordichte als auch der Rezeptorenverteilung andere Ergebnisse liefern könnten. Es bleibt spekulativ, dass die beobachteten Plastizitäts- und Konnektivitätsdefizite Prozesse des gesamten Gehirns widerspiegeln.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Eine zugrundeliegende kortikale Plastizitätsstörung wird als ein wesentlicher Pathomechanismus der Schizophrenie diskutiert. Dabei sind eine verminderte kortikale Inhibition (Disinhibition) aufgrund dysfunktionaler GABA-Rezeptoren, reduzierte inter- und intrakortikale Konnektivität, basierend auf gestörten Mikro- und Makronetzwerken, eine verringerte kortikale Plastizität aufgrund dysfunktionaler NMDA- Rezeptoren mit reduzierter kortikaler Exzitabilität, eingeschränkter LTP- und LTD-ähnlicher Plastizität und vermindertem Signal-zu-Rausch-Verhältnis entscheidende Merkmale der Erkrankung. Weitere neurobiologische Veränderungen der Schizophrenie zeigen sich in der Neuroentwicklung, Neurodegeneration, Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren und Transmitterzusammenstellung (Dopamin, Glutamat, GABA, cholinerge Transmitter). Durch die dysfunktionalen NMDA-Rezeptoren kann es zu einer fortlaufenden Reduktion synaptischer und kortikaler Plastizität kommen. Langfristig beeinträchtigt dies Verbindungen im sich entwickelnden Gehirn und führt so zu Abnormitäten in verschiedenen Transmittersystemen und gestörtem Wahrnehmungserleben. Jedoch zeigen sich die neurobiologischen Auffälligkeiten nicht nur bei chronisch Kranken, welche hier im Verlauf zunehmen, sondern bereits bei Ersterkrankten sowie bei Risikogruppen wie Patienten in der Prodromalphase und bei nicht betroffenen erstgradigen Angehörigen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Veränderungen der Plastizität bei nicht erkrankten Angehörigen ersten Grades mittels kathodaler tDCS-Stimulation und TMS zu untersuchen. 47 Probanden nahmen an den Versuchen teil. Hierbei unterteilten sich die Probanden in drei Gruppen mit jeweils 12 Angehörigen, 15 Patienten und 20 gesunden Kontrollen. Die kortikale Exzitabilität wurde mittels TMS-Einfachpulsmessungen (MEP-Amplituden) vor und nach kathodaler tDCS-Stimulation über beiden Hemisphären bestimmt. Zur Induktion der LTD-artigen Plastizität wurde mittels kathodaler tDCS der linke primär motorische Kortex stimuliert. Des Weiteren wurde die CSP und RMT vor und nach der tDCS zur weiteren Ermittlung der kortikalen Erregbarkeit gemessen.

Dies ist die erste Studie, die kortikale Exzitabilität und Plastizität bei nicht betroffenen Angehörigen ersten Grades von schizophren Erkrankten untersucht. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten Angehörige und Erkrankte eine aufgehobene motorkortikale LTD-artige Plastizitätsantwort auf der stimulierten Hemisphäre. Auf der nicht

stimulierten Hemisphäre zeigten Patienten mit einer Schizophrenie ebenfalls eine aufgehobene LTD-artige Plastizität, während bei Angehörigen ersten Grades hier eine umgekehrte LTD-artige Plastizität beobachtet werden konnte.

Meine Ergebnisse liefern erstmalig Hinweise für den Einfluss eines genetischen Risikos auf die LTD-ähnliche kortikale Plastizität und die assoziierte interhemisphärische Konnektivität nach kathodaler tDCS-Stimulation bei schizophren Erkrankten. Diese Beobachtungen stimmen mit anderen Studien überein, die auf strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen bei nicht betroffenen Angehörigen ersten Grades hinweisen. Störungen in der neuronalen Entwicklung in Kombination mit Umweltfaktoren könnten für diese Plastizitätsdefizite verantwortlich sein. Die familiäre Prädisposition verändert und invertiert die kortikale Plastizität bei nicht betroffenen Angehörigen. Ein Ungleichgewicht der glutamergen und dopaminergen Transmission ist neben Defiziten der GABA-ergen Neurotransmission als weiterer möglicher Pathomechanismus zu diskutieren. Die beobachteten Veränderungen der Neuroplastizität können eine reduzierte Anpassungsfähigkeit des Gehirns bedingen.

Zur weiteren Abklärung der Auswirkung der familiären bzw. genetischen Prädisposition auf strukturelle und funktionelle Veränderungen bei Angehörigen sind in Zukunft weitere Studien mit longitudinalem Charakter notwendig, um die Stabilität und mögliche Prädiktorwirkung für einen späteren Übergang in die Psychose dieser Plastizitätsdefizite festzulegen.

6. Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Probandenverteilung der Angehörigen	18
Tabelle 2: Antipsychotische Medikation der Patienten	19
Tabelle 3: Übersicht über die Probandenverteilung	30
Tabelle 4: Ergebnisse der RM-ANOVA für alle abhängigen Variablen	31
Tabelle 5: Ergebnisse der RM-ANOVAs für den MEP-Verlauf für die Kontrastierung der jeweiligen Gruppen	32
Tabelle 6: Ergebnisse der RM-ANOVAs für die MEPs (Mean) für die Kontrastierung der jeweiligen Gruppen	35
Tabellen 7 a und b: Mittelwerte für die linke Hemisphäre prä und post tDCS	39
Tabellen 8 a und b: Mittelwerte für die rechte Hemisphäre prä und post tDCS	39

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Platzierung der TMS-Spule über dem linken (oben) und rechten (unten) Motorkortex M1 zur Messung der kortikalen Erregung 23

Abbildung 2:

Schematische Darstellung eines Oberflächen-EMG mit einem motorisch evozierten Potential (MEP) mit einer Amplitude von circa 1mV 24

Abbildung 3:

Elektrodenplatzierung bei kathodaler tDCS-Stimulation mit Platzierung der Kathode über dem linken Motorkortex M1 und der Anode über der rechten Orbita 26

Abbildung 4:

Experimentelles Design und zeitlicher Verlauf 27

Abbildung 5:

Absolute Änderung der MEP-Amplitude vor und nach tDCS der A) linken und B) rechten Hemisphäre bei Gesunden, Patienten und Angehörigen 34

Abbildung 6:

Durchschnittliche MEP-Amplituden der linken Hemisphäre nach tDCS 37

Abbildung 7:

Durchschnittliche MEP-Amplituden der rechten Hemisphäre nach tDCS 37

Die Abbildungen wurden modifiziert nach der Publikation *Hasan, Misewitsch et al.* (Brain Stimulation, 2013, 6(5):821-9, siehe auch Absatz 8 *Publikationen* auf Seite 80) für diese Arbeit neu erstellt. Die freundliche Genehmigung der Verwendung durch den Erstautor (Alkomiet Hasan) und den Letztautor (Thomas Wobrock) der Publikation wurde erteilt.

6.3 Abkürzungsverzeichnis

AMPA	<i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i> , Aminomethylphosphonsäure
CaMKII	<i>calmodulin-dependent protein kinase II</i> , Calcium-Calmodulin- abhängige Proteinkinase II
CGI	<i>Clinical Global Impression</i> , Fragebogen zur Beurteilung des aktuellen Schweregrads einer Erkrankung
CPZ	Chlorpromazin
CSP	<i>cortical silent period</i> , kortikale Ruhezeit
DC-Stimulation	direct current stimulation, Gleichstromstimulation
d. h.	das heißt
DLPFC	dorsolateralen präfrontalen Kortex
D-Welle	direkte Welle
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
FDI	<i>first dorsal interosseus</i> , M. interosseusdorsalis I
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i> , γ -Aminobuttersäure
GAF	<i>Global Assessment of Functioning</i> , Fragebogen zur Erfassung des des allgemeinen Funktionsniveaus
GWAS	genomweite Assoziationsstudien
ICD-10	<i>International Classification of diseases</i> , Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
I	links
I-Welle	indirekte Welle
LTD	<i>long term depression</i> , Langzeitdepression
LTP	<i>long term potentiation</i> , Langzeitpotenzierung
m	männlich
M1	linker Motorkortex

MEP	motorisch evozierte Potentiale
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> , Magnetresonanztomographie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> , standardisierte Skala für Positiv- und Negativsymptomatik der Schizophrenie
PCP	Phencyclohexylpiperidin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PP1	Proteinphosphatase1
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
r	rechts
RMT	<i>resting motor threshold</i> , Ruheschwelle
S11mV	1mV-Intensität
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
TES	transkranielle elektrische Stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation, <i>transcranial direct current stimulation</i>
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel

7. Literaturverzeichnis

- Abbruzzese G, Trompetto C (2002): "Clinical and research methods for evaluating cortical excitability." *J Clin Neurophysiol* 19 (4), 307-321
- Abraham W C (2008): "Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity." *Nat Rev Neurosci* 9 (5), 387
- Aydin K, Ucok A, Guler J (2008): "Altered metabolic integrity of corpus callosum among individuals at ultra high risk of schizophrenia and first-episode patients." *Biol Psychiatry* 64 (9), 750-757
- Bajbouj M, Gallinat J, Niehaus L, Lang U E, Roricht S, Meyer B U (2004): "Abnormalities of inhibitory neuronal mechanisms in the motor cortex of patients with schizophrenia." *Pharmacopsychiatry* 37 (2), 74-80
- Barker A T, Jalinous R, Freeston I L (1985): "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." *Lancet* 1 (8437), 1106-1107
- Bartzokis G (2002): "Schizophrenia: breakdown in the well-regulated lifelong process of brain development and maturation." *Neuropsychopharmacology* 27 (4), 672-683
- Batsikadze G, Paulus W, Kuo M F, Nitsche M A (2013): "Effect of serotonin on paired associative stimulation-induced plasticity in the human motor cortex." *Neuropsychopharmacology* 38 (11), 2260-2267
- Benes F M (1998): "Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain." *Schizophr Bull* 24 (2): 219-230
- Benes F M (2011): "Regulation of cell cycle and DNA repair in post-mitotic GABA neurons in psychotic disorders." *Neuropharmacology* 60 (7-8), 1232-1242
- Benes F M, McSparren J, Bird E D, SanGiovanni J P, Vincent S L (1991): "Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients." *Arch Gen Psychiatry* 48 (11), 996-1001
- Benes F M, Lim B, Matzilevich D, Walsh J P, Subburaju S Minns M (2007): "Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars." *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 (24), 10164-10169
- Bindman L J, Lippold O C, Redfearn J W (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 T V, 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
- Boos H B, Aleman A, Cahn W, Hulshoff Pol H, Kahn R S (2007): "Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis." *Arch Gen Psychiatry* 64 (3), 297-304
- Boyd S G, Rothwell J C, Cowan J M, Webb P J, Morley T, Asselman P, Marsden C D (1986): "A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49 (3), 251-257

- Brenner C A, Kieffaber P D, Clementz B A, Johannesen J K, Shekhar A, O'Donnell B F, Hetrick W P (2009): "Event-related potential abnormalities in schizophrenia: a failure to "gate in" salient information?" *Schizophr Res* 113 (2-3), 332-338
- Brockhaus-Dumke A, Schultze-Lutter F, Mueller R, Tendolkar I, Bechdolf A, Pukrop R, Klosterkoetter J, Ruhrmann S. (2008): "Sensory gating in schizophrenia: P50 and N100 gating in antipsychotic-free subjects at risk, first-episode, and chronic patients." *Biol Psychiatry* 64 (5), 376-384
- Broome M R, Matthiasson P, Fusar-Poli P, Woolley J B, Johns L C, Tabraham P, Bramon E, Valmaggia L, Williams S C, Brammer M J, Chitnis X, McGuire P K (2010): "Neural correlates of movement generation in the 'at-risk mental state'." *Acta Psychiatr Scand* 122 (4), 295-301
- Bullmore E T, Frangou S, Murray R M (1997): "The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia." *Schizophr Res* 28 (2-3), 143-156
- Burke D, Hicks R G, Stephen J P (1990): "Corticospinal volleys evoked by anodal and cathodal stimulation of the human motor cortex." *J Physiol* 425, 283-299
- Burke D, Hicks R, Gandevia S C, Stephen J., Woodforth I, Crawford M (1993): "Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation." *J Physiol* 470, 383-393
- Cannon T D, Rosso I M, Hollister J M, Bearden C E, Sanchez L E, Hadley T (2000): "A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia." *Schizophr Bull* 26 (2), 351-366
- 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
- Cantor-Graae E (2007). "The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings." *Can J Psychiatry* 52 (5): 277-286.
- Capizzano A A, Toscano J L, Ho B C (2011): "Magnetic resonance spectroscopy of limbic structures displays metabolite differences in young unaffected relatives of schizophrenia probands." *Schizophr Res* 131 (1-3), 4-10
- Carlsson A (1978): "Does dopamine have a role in schizophrenia?" *Biol Psychiatry* 13 (1): 3-21
- Chen R (2000): "Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation." *Muscle Nerve Suppl* 9, S26-32
- Ciampi L (1989): "The dynamics of complex biological psychosocial systems. Four fundamental psycho-biological mediators in the long-term evolution of schizophrenia." *Br J Psychiatry Suppl* (5), 15-21
- Classen J, Liepert J, Wise S P, Hallett M, Cohen L. G. (1998): "Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice." *J Neurophysiol* 79 (2), 1117-1123
- Corlett P R, Honey G D, Krystal J H, Fletcher P C (2011): "Glutamatergic model psychoses: prediction error, learning, and inference." *Neuropsychopharmacology* 36 (1), 294-315
- Coyle J T (2006): "Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis." *Cell Mol Neurobiol* 26 (4-6), 365-384

- Daskalakis Z J, Christensen B K, Chen R, Fitzgerald P B, Zipursky R B, Kapur S (2002): "Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation." *Arch Gen Psychiatry* 59 (4), 347-354
- Daskalakis Z J, Christensen B K, Chen R, Fitzgerald P B, Zipursky R B, Kapur S (2003): "Effect of antipsychotics on cortical inhibition using transcranial magnetic stimulation." *Psychopharmacology (Berl)* 170 (3), 255-262
- Daskalakis Z J, Christensen B K, Fitzgerald P B, Chen R (2008): "Dysfunctional neural plasticity in patients with schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 65 (4), 378-385
- Davis K L, Stewart D G, Friedman J I, Buchsbaum M, Harvey P D, Hof P R, Buxbaum J, Haroutunian V (2003): "White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction." *Arch Gen Psychiatry* 60 (5), 443-456
- Day B L, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden C D, Nakashima K, Rothwell J C, Thompson P D (1989): "Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses." *J Physiol* 412, 449-473
- Devanne H, Lavoie B A, Capaday C (1997): "Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway." *Exp Brain Res* 114 (2), 329-338
- DGPPN a: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg.): S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff Verlag, Darmstadt 2006, S. 185-186
- DGPPN b: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg.): S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff Verlag, Darmstadt 2006, S. 188
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, P Tonali, Rothwell J C (1998): "Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109(5), 397-401
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi M A, Pilato F, Zito G, Dileone M, Nicoletti R, Pasqualetti P, Tonali P A (2003): "Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation." *J Physiol* 547 (Pt 2), 485-496
- Dilling H, Mombour W, Schmidt M H (Hrsg.): Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch diagnostische Leitlinien, 7.überarbeitete Auflage; Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern 2010, S. 111
- Diwadkar V A, Montrose D M, Dworakowski D, Sweeney J A, Keshavan M S (2006): "Genetically predisposed offspring with schizotypal features: an ultra high-risk group for schizophrenia?" *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30 (2), 230-238
- Eastwood S L, Harrison P J (2006): "Cellular basis of reduced cortical reelin expression in schizophrenia." *Am J Psychiatry* 163 (3), 540-542
- Eichhammer P, Wiegand R, Kharraz A, Langguth B, Binder H, Hajak G (2004): "Cortical excitability in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients." *Schizophr Res* 67 (2-3), 253-259
- Endicott J, Spitzer R L, Fleiss J L, Cohen J (1976): "The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance." *Arch Gen Psychiatry* 33 (6), 766-771

- Epstein C M, Schwartzberg D G, Davey K R, Sudderth D B (1990): "Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans." *Neurology* 40 (4), 666-670
- Evans M S, Viola-McCabe K E (1996): "Midazolam inhibits long-term potentiation through modulation of GABAA receptors." *Neuropharmacology* 35 (3), 347-357
- Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer W G, Vogeley K, Schonell H, Pfeiffer U, Scherk H, Block W, Traber F, Schild H H (2003): "Influence of genetic loading, obstetric complications and premorbid adjustment on brain morphology in schizophrenia: a MRI study." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253 (2), 92-99
- Fitzgerald P B, Brown T L, Daskalakis Z J, deCastella A, Kulkarni J (2002a): "A study of transcallosal inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation." *Schizophr Res* 56 (3), 199-209
- Fitzgerald P B, Brown T L, Daskalakis Z J, Kulkarni J (2002b): "A transcranial magnetic stimulation study of the effects of olanzapine and risperidone on motor cortical excitability in patients with schizophrenia." *Psychopharmacology (Berl)* 162 (1), 74-81
- Fitzgerald P B, Brown T L, Marston N A, Oxley T, De Castella A, Daskalakis Z J, Kulkarni J (2004): "Reduced plastic brain responses in schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study." *Schizophr Res* 71 (1), 17-26
- Fornito A, Yucel M, Patti J, Wood S J, Pantelis C (2009): "Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies." *Schizophr Res* 108 (1-3), 104-113
- Frantseva M V, Fitzgerald P B, Chen R, Moller B, Daigle M, Daskalakis Z J (2008): "Evidence for impaired long-term potentiation in schizophrenia and its relationship to motor skill learning." *Cereb Cortex* 18 (5), 990-996
- Friston K (2005): "A theory of cortical responses." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360 (1456), 815-836
- Friston K J (1996): "Theoretical neurobiology and schizophrenia." *Br Med Bull* 52 (3), 644-655
- Friston K J (1998): "The disconnection hypothesis." *Schizophr Res* 30 (2), 115-125
- Friston K J, Frith C D (1995): "Schizophrenia: a disconnection syndrome?" *Clin Neurosci* 3 (2), 89-97
- Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra H M, Ji Y, Cohen L G, Lu B (2010): "Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning." *Neuron* 66 (2), 198-204
- Frommann I, Brinkmeyer J, Ruhrmann S, Hack E, Brockhaus-Dumke A, Bechdolf A, Wolwer W, Klosterkötter J, Maier W, Wagner M (2008): "Auditory P300 in individuals clinically at risk for psychosis." *Int J Psychophysiol* 70 (3), 192-205
- Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E, Cortesi M, Veggiotti P, Politi P, Barale F (2007): "Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis." *Neurosci Biobehav Rev* 31 (4), 465-484
- Fusar-Poli P, McGuire P, Borgwardt S (2012): "Mapping prodromal psychosis: a critical review of neuroimaging studies." *Eur Psychiatry* 27 (3), 181-191

- Glahn D C, Laird A R, Ellison-Wright I, Thelen S M, Robinson J L, Lancaster J L, Bullmore E, Fox P T (2008): "Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis." *Biol Psychiatry* 64 (9), 774-781
- Goff D C, Hill M, Barch D (2011): "The treatment of cognitive impairment in schizophrenia." *Pharmacol Biochem Behav* 99 (2), 245-253
- Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, Clasen L, Sharp W, Gochman P, Butler P, A Evans, Rapoport J (2007): "Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 64 (7), 772-780
- Green M F (1996): "What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?" *Am J Psychiatry* 153 (3), 321-330
- Green M J, Matheson S L, Shepherd A, Weickert C S, Carr V J (2011): "Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis." *Mol Psychiatry* 16 (9), 960-972
- Guy W (1976): „Clinical Global Impressions“ ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised DHEW Pub. (ADM). Rockville, MD: National Institute for Mental Health, 218–222
- Hallett M (2007): "Transcranial magnetic stimulation: a primer." *Neuron* 55 (2), 187-199
- Harms M P, Wang L, Mamah D, Barch D M, Thompson P A, Csernansky J G (2007): "Thalamic shape abnormalities in individuals with schizophrenia and their nonpsychotic siblings." *J Neurosci* 27 (50), 13835-13842
- Harrison P J, Weinberger D R (2005): "Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence." *Mol Psychiatry* 10 (1), 40-68; image 45
- Hasan A, Nitsche M A, Rein B, Schneider-Axmann T, Guse B, Gruber O, Falkai P, Wobrock T (2011): "Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation." *Behav Brain Res* 224 (1), 15-22
- Hasan A, Aborowa R, Nitsche M A, Marshall L, Schmitt A, Gruber O, Falkai P, Wobrock T (2012a): "Abnormal bihemispheric responses in schizophrenia patients following cathodal transcranial direct stimulation." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262 (5), 415-423
- Hasan A, Nitsche M A, Herrmann M, Schneider-Axmann T, Marshall L, Gruber O, Falkai P, Wobrock T (2012b): "Impaired long-term depression in schizophrenia: a cathodal tDCS pilot study." *Brain Stimulation* 5 (4), 475-483
- Hasan A, Wobrock T, Grefkes C, Labusga M, Levold K, Schneider-Axmann T, Falkai P, Muller H, Klosterkötter J, Bechdolf A (2012c): "Deficient Inhibitory Cortical Networks in Antipsychotic-Naive Subjects at Risk of Developing First-Episode Psychosis and First-Episode Schizophrenia Patients: A Cross-Sectional Study." *Biol Psychiatry* 72 (9), 744-751
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T (2013): "Transcranial brain stimulation in schizophrenia: targeting cortical excitability, connectivity and plasticity." *Curr Med Chem* 20 (3), 405-413
- Hashimoto T, Bazmi H H, Mirnics K, Wu Q, Sampson A R, Lewis D A (2008): "Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia." *Am J Psychiatry* 165 (4), 479-489
- Haug B A, Schonle P W, Knobloch C, Kohne M (1992): "Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85 (2), 158-160

- Heide G, Witte O W, Ziemann U (2006): "Physiology of modulation of motor cortex excitability by low-frequency suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation." *Exp Brain Res* 171 (1), 26-34
- Honea R A, Meyer-Lindenberg A, Hobbs K B, Pezawas L, Mattay V S, Egan M F, Verchinski B, Passingham R E, Weinberger D R, Callicott J H (2008): "Is gray matter volume an intermediate phenotype for schizophrenia? A voxel-based morphometry study of patients with schizophrenia and their healthy siblings." *Biol Psychiatry* 63 (5), 465-474
- Hong S J, Li H, Becker K G, Dawson V L, Dawson T M (2004a): "Identification and analysis of plasticity-induced late-response genes." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (7), 2145-2150
- Hong L E, Summerfelt A, McMahon R, Adami H, Francis G, Elliott A, Buchanan R W, Thaker G K (2004b): "Evoked gamma band synchronization and the liability for schizophrenia." *Schizophr Res* 70 (2-3), 293-302
- Hong L E, Summerfelt A, Mitchell B D, O'Donnell P, Thaker G K (2011): "A shared low-frequency oscillatory rhythm abnormality in resting and sensory gating in schizophrenia." *Clin Neurophysiol* 123 (2), 285-292
- Howes O D, Kapur S (2009): "The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway." *Schizophr Bull* 35 (3), 549-562
- Howes O D, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S (2012): "The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment." *Arch Gen Psychiatry* 69 (8), 776-786
- Hulshoff Pol H E, Brans R G, Schnack H G, Langen M, Baare W F, Kahn R S, van Haren N E, van Oel C J (2004): "Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia." *Biol Psychiatry* 55 (2), 126-130
- Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T, Nyman M, Kajander J, Forsback S, Solin O, Ilonen T, Korkeila J, Ristkari T (2008): "Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia." *Biol Psychiatry* 63 (1), 114-117
- ICD-10 online (2013). <http://www.icd-code.de/icd/code/F20.-.html>; Zugriff am 23.08.2018
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Priori A, Manfredi M (1989): "Corticospinal potentials after transcranial stimulation in humans." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 (8), 970-974
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M (1993): "Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction." *J Physiol* 466, 521-534
- Jablensky A (1995): "Schizophrenia: recent epidemiologic issues." *Epidemiol Rev* 17 (1), 10-20
- Javitt D C, Zukin S R, Heresco-Levy U, Umbricht D (2012): "Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia." *Schizophr Bull* 38 (5), 958-966
- Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A (1996): "The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101 (6), 478-482
- Kay S R, Fiszbein A, Opler L A (1987): "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." *Schizophr Bull* 13 (2), 261-276

- Keller A. (1993): "Intrinsic synaptic organization of the motor cortex." *Cereb Cortex* 3 (5), 430-441
- Kemp A, Manahan-Vaughan D (2007): "Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes?" *Trends Neurosci* 30 (3), 111-118
- Kleinman J E, Law A J, Lipska B K, Hyde T M, Ellis J K, Harrison P J, Weinberger D R (2011): "Genetic neuropathology of schizophrenia: new approaches to an old question and new uses for postmortem human brains." *Biol Psychiatry* 69 (2), 140-145
- Knochel C, Oertel-Knochel V, Schonmeyer R, Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Prvulovic D, Haenschel C, Uhlhaas P, Pantel J, Hampel H (2012): "Interhemispheric hypoconnectivity in schizophrenia: fiber integrity and volume differences of the corpus callosum in patients and unaffected relatives." *Neuroimage* 59 (2), 926-934
- Koch K, Wagner G, Dahnke R, Schachtzabel C, Schultz C, Roebel M, Gullmar D, Reichenbach J R, Sauer H, Schlosser R G (2010): "Disrupted white matter integrity of corticopontine-cerebellar circuitry in schizophrenia." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260 (5), 419-426
- Kolb B, Whishaw I Q (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
- Kujirai T, Caramia M D, Rothwell J C, Day B L, Thompson P D, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden C D (1993): "Corticocortical inhibition in human motor cortex." *J Physiol* 471, 501-519
- Kullmann D M, Lamsa K P (2011): "LTP and LTD in cortical GABAergic interneurons: emerging rules and roles." *Neuropharmacology* 60 (5), 712-719
- Kwon J S, O'Donnell B F, Wallenstein G V, Greene R W, Hirayasu Y, Nestor P G, Hasselmo M E, Potts G F, Shenton M E, McCarley R W (1999): "Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 56 (11), 1001-1005
- Lau C G, Zukin R S (2007): "NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders." *Nat Rev Neurosci* 8 (6), 413-426
- Lawrie S M, Whalley H, Kestelman J N, Abukmeil S S, Byrne M, Hodges A, Rimmington J E, Best J J, Owens D G, Johnstone E C (1999): "Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia." *Lancet* 353 (9146), 30-33
- Lawrie S M, McIntosh A M, Hall J, Owens D G, Johnstone E C (2008): "Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk." *Schizophr Bull* 34 (2), 330-340
- Le Strat Y, Ramoz N, Gorwood P (2009): "The role of genes involved in neuroplasticity and neurogenesis in the observation of a gene-environment interaction (GxE) in schizophrenia." *Curr Mol Med* 9 (4), 506-518
- Lee S H, DeCandia T R, Ripke S, Yang J, Sullivan P F, Goddard M E, Keller M C, Visscher P M, Wray N R (2012): "Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs." *Nat Genet* 44 (3), 247-250
- Lewis D A, Glantz L A, Pierri J N, Sweet R A (2003): "Altered cortical glutamate neurotransmission in schizophrenia: evidence from morphological studies of pyramidal neurons." *Ann N Y Acad Sci* 1003, 102-112

- Liebetanz D, Nitsche M A, Tergau F, Paulus W (2002): "Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability." *Brain* 125 (Pt 10), 2238-2247
- Lisman J (1989): "A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory." *Proc Natl Acad Sci U S A* 86 (23), 9574-9578.
- Lisman J E (2001): "Three Ca²⁺ levels affect plasticity differently: the LTP zone, the LTD zone and no man's land." *J Physiol* 532 (Pt 2), 285
- Lisman, J E, Goldring M A (1988): "Feasibility of long-term storage of graded information by the Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase molecules of the postsynaptic density." *Proc Natl Acad Sci U S A* 85 (14), 5320-5324
- Liu L, Wong T P, Pozza M F, Lingenhoehl K, Wang Y, Sheng M, Auberson Y P, Wang Y T (2004): "Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity." *Science* 304 (5673), 1021-1024
- Liu S K, Fitzgerald P B, Daigle M, Chen R, Daskalakis Z J (2009): "The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia." *Biol Psychiatry* 65 (6), 503-509
- Luby E D, Cohen B D, Rosenbaum G, Gottlieb J S, Kelley R (1959): "Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl." *AMA Arch Neurol Psychiatry* 81 (3), 363-369
- Lugon MDMV, Batsikadze G, Fresnoza S, Grundey J, Kuo MF, Paulus W, Nakamura-Palacios EM, Nitsche MA (2017): "Mechanisms of Nicotinic Modulation of Glutamatergic Neuroplasticity in Humans." *Cereb Cortex* 27 (1), 544-553
- Lynch G, Larson J, Kelso S, Barrionuevo G, Schottler F (1983): "Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation." *Nature* 305 (5936), 719-721
- MacDonald A W 3rd, Thermenos H W, Barch D M, Seidman L J (2009): "Imaging genetic liability to schizophrenia: systematic review of fMRI studies of patients' nonpsychotic relatives." *Schizophr Bull* 35 (6), 1142-1162
- Maeda F, Pascual-Leone A (2003): "Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders." *Psychopharmacology (Berl)* 168 (4), 359-376
- Malenka R C, Nicoll R A (1993): "NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms." *Trends Neurosci* 16 (12), 521-527
- Malenka R C, Nicoll R A (1999): "Long-term potentiation--a decade of progress?" *Science* 285 (5435), 1870-1874
- Malenka R C, Kauer J A, Zucker R S, Nicoll R A (1988): "Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission." *Science* 242 (4875), 81-84.
- Malenka R C, Lancaster B, Zucker R S (1992): "Temporal limits on the rise in postsynaptic calcium required for the induction of long-term potentiation." *Neuron* 9 (1), 121-128
- Margraf J, Maier W (Hsg.): *Psychrembel Psychiatrie klinische Psychologie Psychotherapie*. 2. Auflage; Walter de Gruyter, Berlin 2012
- Maroun, M. and Richter-Levin G. (2002): "Local circuit plasticity in the rat dentate gyrus: characterization and aging-related impairment." *Neuroscience* 112 (4), 1001-1007
- Massey P V, Bashir Z I (2007): "Long-term depression: multiple forms and implications for brain function." *Trends Neurosci* 30 (4), 176-184

- Mattai A A, Weisinger B, Greenstein D, Stidd R, Clasen L, Miller R, Tossell J W, Rapoport J L, Gogtay N (2011): "Normalization of cortical gray matter deficits in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50 (7), 697-704
- Mattejat F, Remschmidt H (2008): "The children of mentally ill parents." *Dtsch Arztebl Int* 105 (23), 413-418
- McGuffin P, Owen M J, Farmer A E (1995): "Genetic basis of schizophrenia." *Lancet* 346 (8976), 678-682
- McLellan D L (1973): "The electromyographic silent period produced by supramaximal electrical stimulation in normal man." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36 (3), 334-341
- Miller S G, Kennedy M B (1986): "Regulation of brain type II Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase by autophosphorylation: a Ca²⁺-triggered molecular switch." *Cell* 44 (6), 861-870
- Moghaddam B, Jackson M E (2003): "Glutamatergic animal models of schizophrenia." *Ann N Y Acad Sci* 1003, 131-137
- Monte-Silva K, Kuo M F, Thirugnanasambandam N, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche M A (2009): "Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans." *J Neurosci* 29 (19), 6124-6131
- Monte-Silva K, Liebetanz D, Grundey J, Paulus W, Nitsche M A (2010): "Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity." *J Physiol* 588 (Pt 18), 3415-3424
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H (1996): "Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation." *Neurosci Lett* 210 (1), 45-48
- Nitsche M A, Paulus W (2000): "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." *J Physiol* 527 Pt 3, 633-639
- Nitsche M A, Paulus W (2001): "Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans." *Neurology* 57 (10), 1899-1901
- Nitsche M A, Liebetanz D, Tergau F, Paulus W (2002): "Modulation der kortikalen Erregbarkeit durch transkranielle Gleichstromstimulation." *Nervenarzt* 73 (4), 332-335
- Nitsche M A, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003a): "Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans." *J Physiol* 553 (Pt 1), 293-301
- Nitsche M A, Nitsche M S, Klein C C, Tergau F, Rothwell J C, Paulus W (2003b): "Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex." *Clin Neurophysiol* 114 (4), 600-604
- Nitsche M A, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Frommann K, Lang N, Henning S, Paulus W, Tergau F (2004): "GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans." *Eur J Neurosci* 19 (10), 2720-2726
- Nitsche M A, Seeber A, Frommann K, Klein C C, Rochford C, Nitsche M S, Fricke K, Liebetanz D, Lang N, Antal A (2005): "Modulating parameters of excitability during and after

- transcranial direct current stimulation of the human motor cortex." *J Physiol* 568 (Pt 1), 291-303
- Nitsche M A, Lampe C, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2006): "Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex." *Eur J Neurosci* 23 (6), 1651-1657
- Nitsche M A, Cohen L G, Wassermann E M, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio P S, Fregni F, Pascual-Leone A (2008): "Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008." *Brain Stimul* 1 (3), 206-223
- Nitsche M A, Monte-Silva K, Kuo M F, Paulus W (2010): "Dopaminergic impact on cortical excitability in humans." *Rev Neurosci* 21 (4), 289-298
- O'Donovan MC, Owen MJ: Genetic association on schizophrenia. In: Weinberger DR, Harrison PJ (Hrsg): Schizophrenia, 3. Auflage Wiley-Blackwell, Oxford 2011, S.269-288
- Oertel-Knochel V, Knochel C, Matura S, Rotarska-Jagiela A, Magerkurth J, Prvulovic D, Haenschel C, Hampel H, Linden D E (2012): "Cortical-basal ganglia imbalance in schizophrenia patients and unaffected first-degree relatives." *Schizophr Res* 138 (2-3), 120-127
- Oldfield R C (1971): "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia* 9 (1), 97-113
- Olney J W, Farber N B (1995): "Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 52 (12), 998-1007
- Pantelis C, Velakoulis D, McGorry P D, Wood S J, Suckling J, Phillips L J, Yung A R, Bullmore E T, Brewer W, Soulsby B (2003): "Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison." *Lancet* 361 (9354), 281-288
- Patton H D, Amassian V E (1954): "Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation." *J Neurophysiol* 17 (4), 345-363
- Paz R D, Andreasen N C, Daoud S Z, Conley R, Roberts R, Bustillo J, N I Perrone-Bizzozero (2006): "Increased expression of activity-dependent genes in cerebellar glutamatergic neurons of patients with schizophrenia." *Am J Psychiatry* 163 (10), 1829-1831
- Paz R D, Tardito S, Atzori M, Tseng K Y (2008): "Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology." *Eur Neuropsychopharmacol* 18 (11), 773-786
- Plewnia C, Lotze M, Gerloff C (2003): "Disinhibition of the contralateral motor cortex by low-frequency rTMS." *Neuroreport* 14 (4), 609-612
- Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M (1994): "Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism." *Brain* 117 (Pt 2), 317-323
- Puri B K, Davey N J, Ellaway P H, Lewis S W (1996): "An investigation of motor function in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex." *Br J Psychiatry* 169 (6), 690-695
- Rapoport J L, Giedd J N, Gogtay N (2012): "Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012." *Mol Psychiatry* 17 (12), 1228-1238

- Rass O, Forsyth J K, Krishnan G P, Hetrick W P, Klaunig M J, Breier A, B F O'Donnell, C A Brenner (2012): "Auditory steady state response in the schizophrenia, first-degree relatives, and schizotypal personality disorder." *Schizophr Res* 136 (1-3), 143-149
- Rietschel M, Mattheisen M, Degenhardt F, Kahn R S, Linszen D H, Os J V, Wiersma D, Bruggeman R, Cahn W, de Haan L (2012): "Association between genetic variation in a region on chromosome 11 and schizophrenia in large samples from Europe." *Mol Psychiatry* 17(9), 906-917
- Ripke S, Sanders A R, Kendler K S, Levinson D F, Sklar P, Holmans P A, Lin D Y, Duan J, Ophoff R A, Andreassen O A (2011): "Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci." *Nat Genet* 43 (10), 969-976
- Rolls E T, 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
- Rossi S, Hallett M, Rossini P M, Pascual-Leone A, Safety of T M S C G (2009): "Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research." *Clin Neurophysiol* 120 (12), 2008-2039
- Rothwell J C (1997): "Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex." *J Neurosci Methods* 74 (2), 113-122
- Rothwell J C (2011): "Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain." *Hum Mov Sci* 30 (5), 906-915
- Rothwell J C, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W (1999): "Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52, 97-103
- Rothwell J C, Thompson P D, Day B L, Boyd S, Marsden C D (1991): "Stimulation of the human motor cortex through the scalp." *Exp Physiol* 76 (2), 159-200
- Sacker A, Done D J, Crow T J (1996): "Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies." *Psychol Med* 26 (2), 279-287
- Saka M C, Atbasoglu E C, Ozguven H D, Sener H O, Ozay E (2005): "Cortical inhibition in first-degree relatives of schizophrenic patients assessed with transcranial magnetic stimulation." *Int J Neuropsychopharmacol* 8 (4), 595-599
- Schmidt A, Bachmann R, Kometer M, Csomor P A, Stephan K E, Seifritz E, Vollenweider F X (2012): "Mismatch negativity encoding of prediction errors predicts S-ketamine-induced cognitive impairments." *Neuropsychopharmacology* 37 (4), 865-875
- Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P (2011): "Schizophrenia as a disorder of disconnectivity." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261 Suppl 2, S150-154
- Seidman L J, Faraone S V, Goldstein J M, Goodman J M, Kremen W S, Toomey R, Tourville J, Kennedy D, Makris N, Caviness V S (1999): "Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis." *Biol Psychiatry* 46 (7), 941-954
- Seidman L J, Faraone S V, Goldstein J M, Kremen W S, Horton N J, Makris N, Toomey R, Kennedy D, Caviness V S, Tsuang M T (2002): "Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives." *Arch Gen Psychiatry* 59 (9), 839-849

- Sheehan D V, Lecrubier Y, Sheehan K H, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G C (1998): "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10." *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57
- Shimazu H, Maier M A, Cerri G, Kirkwood P A, Lemon R N (2004): "Macaque ventral premotor cortex exerts powerful facilitation of motor cortex outputs to upper limb motoneurons." *J Neurosci* 24 (5), 1200-1211
- Siebner H R, 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 H, Ziemann U (Hrsg): *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007, S. 514 – 522. 1. Auflage
- Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz R D, Drewe J, Radue E W, McGuire P K, Riecher-Rossler A, Borgwardt S J (2010): "Neuroimaging predictors of transition to psychosis--a systematic review and meta-analysis." *Neurosci Biobehav Rev* 34 (8), 1207-1222
- Snitz B E, Macdonald A W 3rd, Carter C S (2006): "Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes." *Schizophr Bull* 32 (1), 179-194
- Sommer J U, Schmitt A, Heck M, Schaeffer E L, Fendt M, Zink M, Nieselt K, Symons S, Petroianu G, Lex A (2010): "Differential expression of presynaptic genes in a rat model of postnatal hypoxia: relevance to schizophrenia." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260 Suppl 2, S81-89
- Soubasi E, Chroni E, Gourzis P, Zisis A, Beratis S, Papathanasopoulos P (2010): "Cortical motor neurophysiology of patients with schizophrenia: a study using transcranial magnetic stimulation." *Psychiatry Res* 176 (2-3), 132-136
- Staal W G, Hulshoff Pol H E, Schnack H G, Hoogendoorn M L, Jellema K, Kahn R S (2000): "Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings." *Am J Psychiatry* 157 (3), 416-421
- Steel R M, Whalley H C, Miller P, Best J J, Johnstone E C, Lawrie S M (2002): "Structural MRI of the brain in presumed carriers of genes for schizophrenia, their affected and unaffected siblings." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72 (4), 455-458
- Stefan K, Kunesch E, Cohen L G, Benecke R, Classen J (2000): "Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation." *Brain* 123 Pt 3, 572-584
- Stephan K E, Baldeweg T, Friston K J (2006): "Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia." *Biol Psychiatry* 59 (10), 929-939
- Stefan K, Gentner R, Zeller D, Dang S, Classen J (2008): "Theta-burst stimulation: remote physiological and local behavioral after-effects." *Neuroimage* 40 (1): 265-274
- Stephan K E, Friston K J, Frith C D (2009): "Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring." *Schizophr Bull* 35 (3), 509-527
- Stone J M (2009). "Imaging the glutamate system in humans: relevance to drug discovery for schizophrenia." *Curr Pharm Des* 15 (22), 2594-2602

- Strube W, Wobrock T, Bunse T, Palm U, Padberg F, Malchow B, Falkai P, Hasan A (2014): "Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: a cross-sectional TMS Study." *Behav Brain Res* 264, 17-25
- Thirugnanasambandam N, Grundey J, Adam K, Drees A, Skwirba A C, Lang N, Paulus W, Nitsche M A (2011a): "Nicotinic impact on focal and non-focal neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation in non-smoking humans." *Neuropsychopharmacology* 36 (4), 879-886
- Thirugnanasambandam N, Grundey J, Paulus W, Nitsche M A (2011b): "Dose-dependent nonlinear effect of L-DOPA on paired associative stimulation-induced neuroplasticity in humans." *J Neurosci* 31 (14), 5294-5299
- Tian L, Meng C, Yan H, Zhao Q, Liu Q, Yan J, Han Y, Yuan H, Wang L, Yue W (2011): "Convergent evidence from multimodal imaging reveals amygdala abnormalities in schizophrenic patients and their first-degree relatives." *PLoS One* 6 (12), e28794
- Traynelis F, Wollmuth L P, McBain C J, Menniti F S, Vance K M, Ogden K K, Hansen K B, Yuan H, Myers S J, Dingledine R (2010): "Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function." *Pharmacol Rev* 62 (3), 405-496
- Tsuang M (2000): "Schizophrenia: genes and environment." *Biol Psychiatry* 47 (3), 210-220
- Uhlhaas P J, Singer W (2006): "Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology." *Neuron* 52 (1), 155-168
- Van Erp T G, Saleh P A, Rosso I M, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, Salonen O, Valanne L, Poutanen V P, Standertskjold-Nordenstam C G (2002): "Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers." *Am J Psychiatry* 159 (9), 1514-1520
- van Haren N E, Bakker S C, Kahn R S (2008): "Genes and structural brain imaging in schizophrenia." *Curr Opin Psychiatry* 21 (2), 161-167
- van Os J, Rutten B P, Poulton R (2008): "Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions." *Schizophr Bull* 34 (6), 1066-1082
- Volk D W, Lewis D A (2002): "Impaired prefrontal inhibition in schizophrenia: relevance for cognitive dysfunction." *Physiol Behav* 77 (4-5), 501-505
- Walterfang M, Wood A G, Barton S, Velakoulis D, Chen J, Reutens D C, Kempton M J, Haldane M, Pantelis C, Frangou S (2009): "Corpus callosum size and shape alterations in individuals with bipolar disorder and their first-degree relatives." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33 (6), 1050-1057
- Wassermann E M, Wedegaertner F R, Ziemann U, George M S, Chen R (1998): "Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation." *Neurosci Lett* 250 (3), 141-144
- Werhahn K J, Fong J. K, Meyer B U, Priori A, Rothwell J C, Day B L, Thompson P D (1994): "The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93 (2), 138-146

- Werhahn K J, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999), "Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans." *J Physiol* 517 (Pt 2): 591-597
- Winterer G, Weinberger D R (2004a): "Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia." *Trends Neurosci* 27 (11), 683-690
- Winterer G, Egan M F, Radler T, Hyde T, Coppola R, Weinberger D R (2001): "An association between reduced interhemispheric EEG coherence in the temporal lobe and genetic risk for schizophrenia." *Schizophr Res* 49 (1-2), 129-143
- Winterer G, Coppola R, Goldberg T E, Egan M F, Jones D W, Sanchez C E, Weinberger D R (2004b): "Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia." *Am J Psychiatry* 161 (3), 490-500
- Wobrock T, Kamer T, Roy A, Vogeley K, Schneider-Axmann T, Wagner M, Maier W, Rietschel M, Schulze T G, Scherk H, Schild H H, Block W, Traber F, Tepest R, Honer W G, Falkai P (2008): "Reduction of the internal capsule in families affected with schizophrenia." *Biol Psychiatry* 63 (1), 65-71
- Wobrock T, Schneider-Axmann T, Retz W, Rosler M, Kadovic D, Falkai P, Schneider M (2009): "Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation." *Pharmacopsychiatry* 42 (5), 194-201
- Woo T U, Walsh J P, Benes F M (2004): "Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder." *Arch Gen Psychiatry* 61 (7), 649-657
- Woods S W (2003): "Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics." *J Clin Psychiatry* 64 (6), 663-667
- Wright I C, Rabe-Hesketh S, Woodruff P W, David A S, Murray R M, Bullmore E T (2000): "Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia." *Am J Psychiatry* 157 (1), 16-25
- Ziemann U (2004a): "LTP-like plasticity in human motor cortex." *Suppl Clin Neurophysiol* 57, 702-707
- Ziemann U (2004b): "TMS and drugs." *Clin Neurophysiol* 115 (8), 1717-1729
- Ziemann U (2004c): "TMS induced plasticity in human cortex." *Rev Neurosci* 15 (4), 253-266
- Ziemann U, Bruns D, Paulus W (1996): "Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation." *Neurosci Lett* 208 (3), 187-190
- Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W (1997): "Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105 (6), 430-437
- Ziemann U, Paulus W, Nitsche M A, Pascual-Leone A, Byblow W D, Berardelli A, Siebner H R, Classen J, Cohen L G, Rothwell J C (2008): "Consensus: Motor cortex plasticity protocols." *Brain Stimul* 1 (3), 164-182

8. Publikationen

Ergebnisse dieser Dissertation wurden unter dem Titel „**Impaired motor cortex responses in non-psychotic first-degree relatives of schizophrenia patients: a cathodal tDCS pilot study.**“ in der Fachzeitschrift Brain Stimulation (Publikationsjahr: 2013, 6(5):821-9) unter der Autorenenreihenfolge „Hasan A, **Misewitsch K**, Nitsche MA, Gruber O, Padberg F, Falkai P, Wobrock T“ publiziert.

Eine weitere Arbeit mit einem Teil der Daten aus dieser Dissertation sowie weiteren 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

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai, der es mir ermöglichte, die vorliegende Dissertation zu erstellen.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Thomas Wobrock für die Überlassung des Promotionsthemas und für inhaltliche Anleitung und Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Alkomiet Hasan sowohl für die Anregungen und Ideen, die maßgeblich zu dieser Arbeit beigetragen haben, als auch für die unermüdliche Unterstützung, Motivation und Förderung bei der Erstellung dieser. Jede Phase meiner Arbeit wurde von ihm intensiv, professionell und geduldig begleitet.

Allen anderen Mitarbeitern und Doktoranden der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen danke ich für die organisatorische Unterstützung und das freundschaftliche Arbeitsklima. Auch möchte ich mich bei den teilnehmenden Patient/Innen und Proband/Innen für ihre Zeit und Mitarbeit bedanken.