

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

Theta-Burst-induzierte Plastizität bei Schizophrenie

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

vorgelegt von

Caroline Brinkmann

aus

Kiel

Göttingen 2018

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

Referent: Prof. Dr. T. Wobrock

Ko-Referent / in: Prof. Dr. Andrea Antal

Drittreferent / in: -

Datum der mündlichen Prüfung: 09.04.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Theta-Burst-induzierte Plastizität bei Schizophrenie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. EINLEITUNG	1
1.1 Schizophrenie.....	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Symptomatik	2
1.1.3 Ätiologie.....	4
1.1.4 Neurobiologische Hypothesen der Schizophrenie	5
1.1.5 Diskonnektivitätshypothese.....	9
1.2 Calciumhaushalt und kortikale Plastizität bei Schizophrenie.....	11
1.3 Transkranielle Magnetstimulation.....	13
1.3.1 Physikalisches Grundprinzip	13
1.3.2 Transkranielle Magnetstimulation in den Neurowissenschaften.....	14
1.4 Plastizitätsuntersuchungen mittels nicht-invasiver Hirnstimulation bei Schizophrenie	15
1.5 Theta-Burst.....	18
1.5.1 TBS-Stimulationsserien	19
1.5.2 cTBS 300 und cTBS 600	20
1.6 Zielsetzung der Arbeit.....	22
2. MATERIAL UND METHODEN.....	24
2.1 Probanden	24
2.1.1 Einschlusskriterien.....	26
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	26
2.2 Versuchsaufbau.....	27
2.2.1 Vorbereitung.....	27
2.2.2 Spulen	28
2.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	30
2.3.1 Bestimmen des optimalen Stimulationspunktes auf beiden Hemisphären	30
2.3.2 TMS-Einzelreizmessungen	31

2.3.3	Bestimmung der Baseline-Erregbarkeit.....	31
2.4	Theta-Burst-Stimulation (TBS).....	32
2.5	Versuchsdurchführung	33
2.5.1	Versuch 1 (interhemisphärische Konnektivität).....	33
2.5.2	Versuch 2 (intrahemisphärische Konnektivität).....	34
2.6	Statistische Auswertung.....	36
3.	Ergebnisse	38
3.1	Veränderung der MEP-Amplitude im Zeitverlauf.....	41
	(Baseline, 0 min, 15 min und 30 min)	41
3.1.1	Linke Hemisphäre weitere Unterschiede	43
3.2	Veränderung der MEP-Amplitude (alle post-MEP Zeitpunkte gemittelt „Zeit“)	47
3.2.1	Linke Hemisphäre weitere Kontraste	48
3.3	Reaktion auf eine Stimulation mit cTBS.....	50
3.4	Zusatzexperiment intrahemisphärische Konnektivität	51
4.	Diskussion	54
4.1	Kortikale Plastizität nach nicht-invasiver Stimulation bei Schizophrenie	55
4.2	Calciumhomöostase, NMDAR und ihre Wirkung auf TBS-Nacheffekte bei Schizophrenie	58
4.3	TBS-Nacheffekte und die Aktivität der inhibitorischen Interneurone bei Schizophrenie	60
4.4	Effekte auf die interhemisphärische und intrahemisphärische Konnektivität	62
4.5	Interindividuelle Variabilität in TBS-Studien	64
4.6	Limitationen der Studie	67
5.	Zusammenfassung	70
6.	Literaturverzeichnis	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der drei Stimulationsserien	19
Abbildung 2: Spule CB60	28
Abbildung 3: Spule MCF-B65	28
Abbildung 4: Frequenz-Impulsablauf bei cTBS	31
Abbildung 5: Zeitlicher Ablauf der ersten Versuchsreihe	33
Abbildung 6: Zeitlicher Ablauf der zweiten Versuchsreihe	35
Abbildung 7: MEP-Verläufe linke Hemisphäre in beiden Gruppen für beide Stimulationsprotokolle	41
Abbildung 8: MEP-Verläufe rechte Hemisphäre in beiden Gruppen für beide Stimulationsprotokolle	41
Abbildung 9: MEP (Baseline vs. Mittelwert aller Post-Interventions-Intervalle) der linken Hemisphäre in beiden Gruppen für beide Stimulationsprotokolle	46
Abbildung 10: MEP (Baseline vs. Mittelwert aller Post-Interventions Intervalle) der rechten Hemisphäre in beiden Gruppen für beide Stimulationsprotokolle.	47
Abbildung 11: Verteilung der relativen Veränderungen nach cTBS 300 und cTBS 600	50
Abbildung 12: MEP-Verläufe im Rahmen des zweiten Experiments getrennt für beide Gruppen	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Antipsychotische Medikation bei den Patienten mit Schizophrenie	25
Tabelle 2: Übersicht zum cTBS-Protokoll des ersten Experiments	32
Tabelle 3: Klinische Daten	37
Tabelle 4: Übersicht über die Probandenverteilung in V1	38
Tabelle 5: Ergebnisse der RM-ANOVA für MEP- Werte	39
Tabelle 6: Mittelwerte der MEPs über der linken Hemisphäre (Experiment 1). Alle Werte sind in μV angegeben	44
Tabelle 7: Mittelwerte der MEPs über der rechten Hemisphäre (Experiment 1)	45
Tabelle 8: Mittelwerte der gemittelten post-MEPs (Mean Post) und der jeweiligen Baseline (Experiment 1)	48
Tabelle 9: Mittelwerte der MEPs über der linken Hemisphäre (Experiment 2)	52

Abkürzungsverzeichnis

AMT	<i>active motor threshold</i>
CACNA1C	<i>calcium voltage-gated channel subunit alpha 1 C</i>
CACNB2	<i>voltage-dependent L-type calcium channel subunit beta 2</i>
CAR	<i>cortisol awakening response</i>
CGI	Clinical Global Impressions
cTBS	<i>continuous theta burst stimulation</i>
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DRD2	Dopamin-D2-Rezeptorgen
EMG	Elektromyogramm
FDI	<i>first dorsal interosseus</i>
GABA	Gamma-Amino-Butter-Säure, <i>gamma-Aminobutyric acid</i>
GAD	Glutamatdecarboxylase
GAF	Global Assessment of Functioning
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i>
iTBS	<i>intermittent theta burst stimulation</i>
imTBS	<i>intermediate theta burst stimulation</i>
LTD	<i>long-term depression</i>
LTP	<i>long-term potentiation</i>
M1	primär motorischer Kortex
MEP	motorisch evoziertes Potential
MRS	Magnetresonanztomographie
NAA	N-Acetylaspartat
NIBS	<i>non-invasive brain stimulation</i>
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
PANSS	Positiv- und Negativsymptome
PAS	<i>paired-associative stimulation</i>
PCP	Phencyclidin
RMT	motorische Ruheschwelle, <i>resting motor threshold</i>
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SICI	<i>short interval cortical inhibition</i>
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TBS	Theta-Burst-Stimulation
tDCS	<i>transcranial direct current Stimulation</i>

TMS	transkranielle Magnetstimulation
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

1. EINLEITUNG

In meiner Arbeit befasse ich mich mit neuronaler Plastizität und Konnektivität bei schizophren Erkrankten. Um diese näher zu untersuchen, habe ich die Auswirkungen eines besonderen Protokolls der transkraniellen Magnetstimulation (transkranielle Theta-Burst-Stimulation) auf gesunde Probanden im Vergleich zu Patienten mit einer Schizophrenie gemessen und die Ergebnisse mit anderen Studien verglichen und diskutiert.

1.1 Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine psychische Erkrankung, die zu den nicht-affektiven Psychosen zählt und vor allem gekennzeichnet durch Störungen in den Bereichen der Wahrnehmung, des Fühlens und des Denkens ist.

Eingeführt wurde der Begriff "Schizophrenie" (von altgriechisch σχίζειν (*s'chizein*): abspalten und ψυχήν (*phrēn*): Seele) 1911 von dem Schweizer Psychiater Eugen Bleuler (Bleuler und Bleuler 1986). Fälschlicherweise wird die Schizophrenie im allgemeinen Sprachgebrauch oft mit der gespaltenen Persönlichkeit (diagnostisch: dissoziativen Identitätsstörung) gleichgesetzt.

1.1.1 Epidemiologie

Die Schizophrenie weist weltweit nahezu die gleiche Inzidenz und Prävalenz auf. Etwa 1% der Weltbevölkerung leidet an der Erkrankung. Bezüglich ethnischer Gruppen, sozialer Schichten oder Nationalitäten zeigt die Prävalenz keine relevanten Unterschiede. Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf des Lebens an einer Schizophrenie zu erkranken, beträgt 0,5 bis 1,6 % (Jablensky et al. 1992; Regier et al. 1993; Saha et al.

2005). Eine Erstmanifestation tritt meistens bei der Altersgruppe zwischen 15 bis 35 Jahren auf. Bei den Männern tritt die Erkrankung häufig früher auf als bei den Frauen. Frauen haben einen zweiten Erkrankungsgipfel, der mit dem Eintritt der Menopause assoziiert zu sein scheint (Lindamer et al. 1997; Rössler et al. 2005).

1.1.2 Symptomatik

Zu den Symptomen einer Schizophrenie gehören eine Vielzahl an psychischen Veränderungen mit großen individuellen Unterschieden in Verlaufsform und Schweregrad. Unter anderem fallen Störungen in Bereichen des Denkens, des Fühlens sowie der Wahrnehmung bei den Betroffenen auf. Anders als der von Kraepelin geprägte Begriff "Dementia praecox" vermuten lässt, konnte keine zunehmende Intelligenzminderung festgestellt werden, wohl aber kognitive Defizite in den Bereichen Konzentration und Gedächtnis (Medalia et al. 1988; Mesholam-Gately et al. 2009; Spohn und Strauss 1989; Weickert und Goldberg 2000).

Kurt Schneider unterschied bereits Ende der 1930er Jahre bei der Schizophrenie zwischen Symptomen ersten und zweiten Ranges. Während die Erstrangsymptome (z. B. akustische Halluzinationen, Ich-Störungen) für die Erkrankung kennzeichnend waren und eine Diagnose sehr wahrscheinlich machen sollten, waren bei den Zweitrangsymptomen (z. B. sonstige Halluzinationen, Veränderung des Affekts) die Erscheinungen aufgezählt, die zusätzlich beobachtet wurden (Schneider 2007). Ihr Wert für eine Diagnosestellung fiel geringer aus (Kluft 1987). Das Konzept von Schneider wurde in wesentlichen Teilen in die aktuell gültigen ICD-10 (*International Classification of Diseases*) Kriterien (siehe Seite 3) integriert.

Schließlich bewährte sich in der klinischen Arbeit und in der Forschung das Konzept der Differenzierung in positive und negative Symptome, welches seine Anfänge bei Crow (Crow 1980) fand und von Andreasen und Olsen weiterentwickelt wurde (Andreasen und Olsen 1982). Zu Positivsymptomen gehören psychotische Zustände, welche überwiegend in akuten Episoden zu beobachten sind und beispielsweise durch akustische Halluzinationen oder einen bizarren Wahn gekennzeichnet sind. Die

Negativsymptome werden durch einen Verlust oder Verminderung normaler Funktionen geprägt und führen zu einer schweren chronischen Beeinträchtigung der Patienten (Schultz und Andreasen 1999). Keines der Merkmale ist jedoch pathognomonisch für diese Erkrankung (Carpenter und Buchanan 1994).

In Deutschland wird zur Diagnosefindung derzeit die zehnte Version der internationalen Klassifikation der Erkrankungen (ICD-10) verwendet, welche von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) definiert worden ist. Für die Diagnosestellung werden nach den deutschen S3-Leitlinien "mindestens ein eindeutiges Symptom der Gruppen 1 - 4 (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5 - 8 verlangt". Wichtig ist außerdem der Zeitfaktor, denn die Symptomatik muss "mindestens einen Monat oder länger deutlich vorhanden" sein. Hingegen kann die Erkrankung bei "eindeutigen Hirnerkrankungen, während einer Intoxikation oder während eines Entzuges nicht gestellt werden" (DGPPN 2006; Hasan et al. 2015)

Leitsymptome der Schizophrenie nach ICD-10:

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedanken-
ausbreitung
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegung,
Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn
5. Anhaltende Halluzination jeder Sinnesmodalität
6. Gedankenabreißen oder -einschiebung in den Gedankenfluss
7. Katatone Symptome (z. B. Erregung, Haltungstereotypien, Negativismus, Stupor)
8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder
inadäquater Affekt

1.1.3 Ätiologie

Schizophrenie ist eine komplexe Erkrankung des Gehirns mit noch weiterhin nicht vollständig geklärter Ätiologie. Es wird von einer multifaktoriellen Kombination aus genetischen und umweltbedingten Faktoren ausgegangen, welche zu der Erkrankung führt (Schmitt et al. 2014; Weickert und Goldberg 2000). Eine familiäre Häufung konnte durch Zwillings- und Familienstudien belegt werden. So ist das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung um das 5-15-Fache erhöht, wenn ein erstgradiger Verwandter erkrankt ist (Kendler und Gardner 1997). Dabei wurden bisher keine kausalen Gene gefunden, dafür aber Hinweise auf risikomodulierende Gene (z. B. genetische Polymorphismen für Neuregulin-1, Dystrobrevin, CACNAC). Neuroregulin beispielsweise soll die Integration von inhibitorischen Interneuronen fördern, die bei Patienten mit Schizophrenie reduziert sind. Diese Risikogene sind zudem an der Aufrechterhaltung des glutamatergen Systems und des N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA)- Rezeptors beteiligt (Falkai und Maier 2006; Schmitt et al. 2014; Weickert und Goldberg 2000).

Insgesamt wurden bisher 108 unabhängige Gene beschrieben (Consortium 2014), die miteinander interagieren und einen Teil der Pathophysiologie der Erkrankung erklären können. Diese Gene scheinen in die Entwicklung von neuronaler Plastizität, in der Steuerung der neuronalen Integrität, sowie in der Modulation verschiedener Neurotransmitternetzwerke (z. B. Dopamin, Glutamat) involviert zu sein (Consortium 2014).

Neben genetischen Prädispositionen wird die Entstehung einer Schizophrenie von zahlreichen Umweltfaktoren beeinflusst. Dazu gehören Hirnentwicklungsstörungen, die beispielsweise bei Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen auftreten können (Dalman et al. 2001).

Auch körperliche Schäden (z. B. nach einer Kopfverletzung) und toxische Schäden durch Drogen können mit dem Ausbruch assoziiert sein. Insbesondere der langjährige Konsum von Cannabis gilt als wesentlicher Risikofaktor (Falkai und Maier 2006; Hambrecht und Häfner 2000).

Einzeln tragen die Faktoren wenig zum Erkrankungsrisiko bei, aber zusammen können sie das Risiko erheblich steigern (Falkai und Maier 2006). So kann ein genetisches oder umweltbedingtes Ereignis im frühen perinatalen Entwicklungsstadium zu einer fehlerhaften Entwicklung der neuronalen Kreisläufe führen und somit die Vulnerabilität erhöhen. Ein zweites, späteres Ereignis, welches in die Hirnentwicklung oder neuronale Regeneration eingreift, kann dann zu einem Ausbruch der Erkrankung führen (Keshavan und Hogarty 1999; Schmitt et al. 2014).

Im Folgenden beschreibe ich verschiedene neurobiologische Erklärungsmodelle, die davon ausgehen, dass ein Ungleichgewicht von Neurotransmittern zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Hemmung und Erregung führt, was als pathophysiologische Grundlage für verschiedene Symptomdomänen der Schizophrenie diskutiert wird (Rapoport et al. 2012). Es ist besonders eine Reduktion inhibitorischer Elemente, insbesondere des Systems der Gamma-Amino-Butter-Säure (*gamma-Aminobutyric acid*; GABA), zu beobachten, welche unter anderem zu einer Dysfunktion der glutamatergen und dopaminergen Regelkreisläufe führt (Hasan et al. 2013a; Rapoport et al. 2012).

1.1.4 Neurobiologische Hypothesen der Schizophrenie

Dopaminhypothese

Die Dopaminhypothese ist die bekannteste und bis heute die etablierteste Theorie zur ätiopathogenetischen Erklärung der Entstehung schizophrener Symptome, die durch den neuesten Befund aus genomweiten Assoziationsstudien (Consortium 2014) durch den erstmaligen Nachweis eines signifikanten Signals für das Dopamin-D2-Rezeptorgen (DRD2) weitere Unterstützung erhalten hat. Die ersten frühen Hinweise, dass der Dopaminhaushalt in der Pathophysiologie der Schizophrenie involviert ist, basierten auf der Beobachtung von psychotischen Zuständen nach der Einnahme bestimmter Drogen (wie z. B. Amphetaminen) oder Medikamenten (wie z. B. Levodopa). Diese Substanzen stimulieren als Dopaminrezeptor-Agonisten das Dopaminsystem (hyperdopamingerges Syndrom) und können somit auch bei gesunden Probanden schizophrenieartige Symptome auslösen (Bürki et al. 1975; Horn und Snyder 1971; van Rossum 1966).

Amphetamin-assoziierte Modell-Psychosen sprechen wiederum schnell auf die Gabe von Antipsychotika an, die eine Blockade am postsynaptischen Dopamin-2-Rezeptor herbeiführen (Dopaminrezeptor-2-Antagonisten) (Lieberman et al. 1987; Snyder 1976). Diese Erkenntnisse lassen auf eine erhöhte dopaminerge Aktivität im Gehirn von Patienten mit einer Schizophrenie schließen, die die psychotischen Symptome des akuten Stadiums erklären könnten. Bedeutend ist dabei, in welchem Gehirnnareal die Störung der dopaminergen Neurotransmission lokalisiert ist (Theorie der regionalen Spezifität) (Davis et al. 1991). So kann eine dopaminerge Überaktivität im mesolimbischen System zu Positivsymptomen führen. Für das Auftreten der Negativsymptomatik wird eine abnormal verminderte Aktivität des Dopaminsystems im Bereich des frontalen Kortex verantwortlich gemacht (Davis et al. 1991; Howes und Kapur 2009).

Trotzdem ist die Pathophysiologie der Schizophrenie nicht ausschließlich durch eine Fehlregulation des dopaminergen Systems zu erklären. Es gibt weitere neurochemische Theorien (Murray und Lopez 1996). Es scheint so, als sei die Störung des Dopaminsystems nicht die initiale Ursache der Schizophrenie, sondern vielmehr eine Folge der Störung vieler Regelkreisläufe (Carlsson 1978; Howes und Kapur 2009; Schmitt et al. 2011). GABAerge und glutamaterge Defizite haben dabei erheblichen Einfluss auf die Veränderungen im Dopaminstoffwechsel (Howes und Kapur 2009). Ich werde nun in den folgenden Absätzen verschiedene andere neurobiologischen Theorien der Schizophrenie im Kontext der hier durchgeführten Forschungsarbeit erläutern.

Glutamathypothese

Glutamat ist eine Aminosäure, welche im Zentralnervensystem (ZNS) als exzitatorischer Neurotransmitter fungiert. Glutamatrezeptoren sind für Neuroplastizität, Lernprozesse, Genexpression und Neurotoxizität von entscheidender Bedeutung (Hong et al. 2004; Liu et al. 2004).

Die Rezeptoren für Glutamat werden prinzipiell in zwei Hauptgruppen unterteilt: die ionotropen und die metabotropen Rezeptoren (Traynelis et al. 2010). Für die Pathophysiologie der Schizophrenie bedeutend ist nach aktueller Sichtweise vor allem der ionotrope NMDA-Rezeptor (NMDAR) (Javitt und Zukin 1991; Kantrowitz und Javitt 2010; Traynelis et al. 2010). Durch die Bindung seines Liganden Glutamat öffnet sich

spannungsabhängig der unspezifische Ionenkanal und wird somit permeabel für Calcium (Ca^{2+}), Natrium (Na^+) und Kalium (K^+). Für die Öffnung ist jedoch die gleichzeitige Bindung von Glycin obligat (Traynelis et al. 2010). Neben Glutamat können sich auch andere pharmakologisch wirkende Substanzen wie Phencyclidin ("angel dust", PCP) an den Rezeptor binden (Honey et al. 1985; Strous und Javitt 1996).

Er wird während einer Ruhephase durch Mg^{2+} blockiert und kann nicht geöffnet werden. Diese Blockade kann erst durch eine Depolarisation gelöst werden. Die Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration bewirkt eine langandauernde Verstärkung der Neurotransmission. Man spricht hier von einer Langzeit-Potenzierung (*long-term potentiation*; LTP). Dadurch spielt der Rezeptor eine zentrale Rolle in der Entwicklung synaptischer Plastizität (Hong et al. 2004).

Einen ersten Anhalt für eine pathophysiologische Beteiligung der Glutamatrezeptoren erbrachten durch NMDAR-Antagonisten wie PCP oder Ketamin ausgelöste Psychosen. In Medikamentenstudien mit gesunden Probanden führten Infusionen mit Ketamin bereits bei erstmaliger Gabe zu Symptomen, die den Kernsymptomen der Schizophrenie glichen (Coyle 2006a; Itil et al. 1967; Javitt und Zukin 1991).

PCP oder Ketamine fungieren als nicht-kompetitive Antagonisten am NMDA-Rezeptor. Sie binden an einer Stelle im Inneren des NMDAR und blockieren auf diese Weise den Kanal für die Kationen wie Ca^{2+} , Na^+ und K^+ . Neben Positivsymptomen induzierte die NMDAR-Blockade auch Negativsymptome und Beeinträchtigungen kognitiver Fähigkeiten, welche mit Symptomen der Schizophrenie übereinstimmen (Javitt und Zukin 1991; Krystal et al. 1994). Diese Befunde resultieren jedoch aus eher kleineren Arbeiten und sind nicht ganz unumstritten, erlauben jedoch eine interessante pathophysiologische Sicht auf die Erkrankung.

Auf Basis dieser Beobachtungen wurde für der Schizophrenie zunächst die These einer Hypofunktion von glutamatergen NMDA-Rezeptoren entwickelt (Coyle 2006b). Mit Hilfe der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und dem Einsatz des NMDA-Rezeptor-affinen Tracers CNS-1261 konnte bei Patienten mit einer Schizophrenie eine Reduktion der NMDA-Rezeptor-Funktion im Hippocampus gezeigt werden (Pilowsky et al. 2006). Andere Arbeiten zeigen, dass eine Störung im NMDA-

Rezeptor zu einer Dysbalance der glutamatergen Transmission führt. Dabei werden sowohl eine Zunahme wie auch eine Abnahme des Glutamats diskutiert. (Konradi und Heckers 2003; Paz et al. 2008). Durch Magnetresonanztomographie (MRS) wurde der glutamaterge Stoffwechsel von Patienten untersucht. Dabei wurden bei Patienten mit Schizophrenie sowohl erniedrigte als auch erhöhte Glutamat-Level in frontalen Hirnregionen gefunden. Die Konzentration scheint jedoch im Alter abzunehmen, ebenso wie die Konzentration von N-Acetylaspartat (NAA), welches einen Marker für den Bestand funktionell intakter Neurone darstellt. Daraus kann geschlossen werden, dass im Krankheitsverlauf der Schizophrenie sowohl glutamaterge Synapsen verloren gehen, als auch die neuronale Plastizität abnimmt (Marsman et al. 2013).

NMDA-Rezeptoren und die Calciumhomöostase sind im Kontext meiner Arbeit vor allem für die Entwicklung von neuronaler Plastizität nach nicht invasiver Gehirnstimulation von Bedeutung (Bütefisch et al. 2000; Liebetanz et al. 2002). Dieser Sachverhalt wird im weiteren Verlauf der Einleitung näher erläutert.

GABA-Hypothese

Durch die Störung des glutamatergen Systems wird auch eine Störung GABAerger Funktionen diskutiert. Eine gestörte Interaktion zwischen diesen beiden Transmittersystemen scheint dabei einen Teil der Pathophysiologie der Schizophrenie zu erklären (Coyle 2006a; Powell et al. 2012).

Bei GABA handelt es sich um den wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im ZNS. Somit kann die GABAerge Funktion des ZNS als antagonistisch zum glutamatergen System verstanden werden. Auch die Ausschüttung von Dopamin und anderen Neurotransmittern und Neuromodulatoren wird durch GABAerge Neurone inhibiert (Ameri 1999; Benes und Berretta 2001; Carlsson et al. 1999).

Eine Veränderung GABAerger Funktionen bei Patienten mit einer Schizophrenie wurde vor allem durch humanphysiologische Experimente, tierexperimentelle Arbeiten und durch postmortale Untersuchungen (Benes und Berretta 2001; Woo et al. 2004), gezeigt.

Verminderte GABA-Konzentrationen sowie eine reduzierte Menge von GABAergen Interneuronen wurden in verschiedenen Bereichen des Gehirns postmortal nachgewiesen, zum Beispiel im primären Motorkortex und im dorsolateralen Kortex

(Hashimoto et al. 2008). Diese Bereiche sowie das limbische System zeichnen sich vor allem durch eine Innervation von Glutamat und GABA aus. (Benes und Berretta 2001; Benes et al. 1996; Schmitt et al. 2011) Durch den Untergang der hemmenden GABA-Neuronen kann es zu einer toxischen, exzitatorischen Glutamatüberfunktion kommen. Das führt zu einer Degeneration der glutamatergen Pyramidenzellen, welche besonders im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) zu finden sind (Coyle 2006a; Lewis 2009).

Zusätzlich konnte in weiteren postmortalen Studien eine Reduktion der Glutamatdecarboxylase GAD67 bei schizophrenen Patienten vor allem im Bereich des präfrontalen Kortex nachgewiesen werden. (Akbarian et al. 1995a; Akbarian et al. 1995b; Woo et al. 2004). Dabei handelt es sich um ein Enzym, welches für die Synthese von GABA relevant ist und überwiegend im Soma und in den Dendriten von GABAergen Neuronen exprimiert wird (Benes und Berretta 2001; Beneyto et al. 2011; Woo et al. 2004).

Während bei der Schizophrenie die inhibitorischen Systeme (GABA) abnehmen, kommt es zu einer pathologischen Zunahme exzitatorischer Systeme. Daraus entsteht im Sinne der Disinhibitorshypothese eine neuronale Übererregbarkeit (Rapoport et al. 2012). Die Veränderung dieser neuronalen Kreisläufe könnte einen Teil der veränderten Plastizität bei Schizophrenie erklären (Hasan et al. 2013b; Hasan et al. 2011; Schmitt et al. 2011).

1.1.5 Diskonnektivitätshypothese

Als Diskonnektivität wird die gestörte strukturelle oder funktionelle Interaktion verschiedener Gehirnregionen (Störung der Makrokonnektivität) oder eine beeinträchtigte Interaktion auf Zellebene (Störung der Mikrokonnektivität) bezeichnet (Schmitt et al. 2011; Stephan et al. 2009).

Zunächst wurde bei der Schizophrenie von einer Störung in der Funktion und der Konnektivität präfrontaler Hirnstrukturen ausgegangen ("Hypofrontalitätshypothese").

Mittlerweile wurden ausreichend Befunde erhoben, die eine Störung verschiedener Konnektivitäten im Gehirn von Patienten mit einer Schizophrenie beschreiben (Schmitt et al. 2011).

Bereits die durch Nancy Andreasen geprägte Theorie der "kognitiven Dysmetrie" geht von einer funktionellen und strukturellen Störung der Neuronennetzwerke bei Patienten mit einer Schizophrenie aus. Von der Diskonnektivität betroffen sind dabei die cortico-thalamo-cerebellären Bahnen. Das kann bei den Betroffenen zu einer fehlenden Synchronisierung der kognitiven Abläufe und Defiziten in der Informationsverarbeitung führen (Andreasen et al. 1999).

Friston ging in seinen Arbeiten ebenfalls nicht von der spezifischen Störung eines Hirnareals aus, sondern von einer abnormen Interaktion der betroffenen Regionen auf synaptischer Ebene, welche für ihn "Diskonnektivität" bedeutete. Die Symptome der Schizophrenie seien demnach nicht auf die Beeinträchtigung einer bestimmten Region zurückzuführen, sondern das Ergebnis eines Zusammenspiels mehrerer veränderter Hirnregionen. So sind einige Netzwerke, wie zwischen dem temporalen und präfrontalen Kortex, abgeschwächt und andere verstärkt ausgebildet (Friston 1998; Stephan et al. 2009).

Welche Auswirkungen die Diskonnektivität auf das klinische Bild haben könnte, zeigen unter anderem die Symptome ersten Ranges (nach Schneider), die auf eine gestörte Verbindung zwischen Motorik und Sensorik zurückzuführen sein könnten (Stephan et al. 2009). Bei akustischen Halluzinationen kann die Wahrnehmung zwischen innerem Dialog und externen Geräuschen, die normalerweise gut zu unterscheiden sind, gestört sein. Der präfrontale Kortex ist für die Sprachplanung zuständig, während der temporale Kortex die Konsequenz die Sprache verarbeitet und erkennt, ob sie eigengeneriert ist. Bei Patienten mit einer Schizophrenie zeigte sich eine gestörte frontotemporale Konnektivität, welche für eine Überwachung der inneren Sprache notwendig ist. Die eigenen Gedanken werden in dieser Theorie nicht als selbstgeneriert erkannt und als fremd wahrgenommen. Der Schweregrad der akustischen Halluzination korrelierte dabei mit diesem Befund (Ford et al. 2002; Friston 1998).

Die Diskonnektivität kann sich auch auf die Mikrokreisläufe beziehen, wie den bereits erörterten gestörten Transmitterhaushalt. Veränderungen im GABAergen, glutamatergen und dopaminergen Neurotransmission führen ebenfalls zu einer

gestörten Interaktion der verschiedenen Hirnareale (Schmitt et al. 2011; Stephan et al. 2009).

Für die direkten Untersuchungen verschiedener Aspekte der Pathophysiologie der Schizophrenie (wie die gestörte Plastizität und die Diskonnektivität) an betroffenen Patienten eignen sich verschiedene Methoden. Insbesondere die transkranielle Magnetstimulation (TMS) eignet sich zum einen für die Messungen von Erregbarkeitsveränderungen und Konnektivitäten, aber auch für die Induktion von Neuroplastizität bei wachen Probanden (Ridding und Rothwell 2007; Rothwell 2011; Siebner und Rothwell 2003).

1.2 Calciumhaushalt und kortikale Plastizität bei Schizophrenie

Plastizität beschreibt die Fähigkeit eines Organismus sich auf einen externen Stimulus oder Umweltreiz einzustellen und sich an diesen anzupassen (Bliss und Lomo 1973). Ein Stimulus kann dabei zu einem Umbau neuronaler Strukturen und eine Änderung ihrer Funktionen führen. Dazu gehört beispielsweise eine Veränderung der synaptischen Aktivität, eine Zunahme der Dendriten oder Veränderungen an der Rezeptorstruktur (Caroni P 2010; Coyle 2006a; Fitzgerald et al. 2004; Kullmann und Lamsa 2011).

Bei Schizophrenie wird neben den Veränderungen der oben aufgeführten Neurotransmitter eine bereits erwähnte Änderung des NMDA-Rezeptors angenommen, der eine gestörte neuronale Plastizität zur Folge haben kann (Coyle 2006a; Hasan et al. 2013c). Dabei werden aktuell sowohl Veränderungen mit daraus folgenden glutaminergen Unterfunktionen als auch periodischen Überfunktionen bei Patienten mit Schizophrenie diskutiert (Konradi und Heckers 2003; Paz et al. 2008).

Dass NMDA-Rezeptoren in der Plastizität eine wichtige Rolle spielen, belegen einige Medikamentenstudien, beispielsweise mit dem NMDA-Rezeptorantagonisten Dextromethorphan. In einer Studie wurde Neuroplastizität durch Daumenbewegungen induziert und durch TMS induzierte Bewegungen vor und nach der Trainingseinheit aufgezeichnet. Die Richtung der Daumenbewegung veränderte sich von

Extension/Abduktion zu Flexion/Adduktion. Durch Dextromethorphan konnten diese trainingsinduzierten Effekte blockiert werden (Bütefisch et al. 2000). Dieses weist auf einen Einfluss der NMDA-Rezeptoren in der Entstehung von neuronaler Plastizität, induziert durch TMS, hin (Bhandari et al. 2016).

Der spannungsabhängige Calciumkanal hängt eng mit der Funktion des NMDA-Rezeptors zusammen. Am NMDA-Rezeptor kann ein Stimulus zu einem vermehrten Calciumeinstrom führen (Roberts et al. 1996). Durch diesen Vorgang wird eine Kaskade in Gang gesetzt, die zum einen eine Steigerung der Transmitterausschüttung bewirkt und zum anderen die Rezeptoren empfindlich gegenüber Glutamat macht, indem es zum Beispiel zu einer Erhöhung von postsynaptischen Glutamat-Rezeptoren (LTP) oder einer Abnahme der Rezeptoren (LTD) führt (Malenka und Bear 2004).

So kommt es abhängig vom Level des Einstroms entweder zu LTP oder zu einer Langzeit-Depression (*long-term depression*; LTD) (Huang et al. 2007). Durch diesen Vorgang können Übertragungen verstärkt oder vermindert werden.

Ein funktionierendes Zusammenspiel von inhibitorischen und exzitatorischen Systemen für die Regulation des Calciumeinstroms ist für die Plastizität unentbehrlich (Ben Achour und Pascual 2010; Lisman 2001). LTP ist hierbei vor allem für die Lernvorgänge und die Gedächtnisleistung wichtig. LTD hingegen beeinflusst unter anderem das Signal-zu-Rausch-Verhältnis und ist für den Prozess des "Vergessens" entscheidend (Kemp und Manahan-Vaughan 2007).

Welche der beiden molekularen Phänomene erzielt werden, hängt unter anderem vom Spiegel des intrazellulären Calciums ab. Es wird vermutet, dass ein hohes Calciumlevel LTP und ein geringes Level LTD begünstigt (Kemp und Bashir 2001; Lisman 2001; Sheng und Kim 2002). Alternativ zeigen andere Arbeiten, dass der Einstrom von Calcium und die Änderung der Homöostase relevanter ist als der eigentliche Calciumspiegel. So soll ein schneller Anstieg des postsynaptischen Levels eher zu einer LTP führen, während ein langsamer Anstieg eine LTD begünstigt (Yang et al. 1999).

Während zuvor davon ausgegangen wurde, dass es bei der Schizophrenie eine reduzierte Anzahl an NMDAR gibt, wird nun vermutet, dass eher eine Veränderung der Kanäle vorliegt (Kantrowitz und Javitt 2010). Möglicherweise ist der Calciumeinstrom

durch den NMDAR bei Schizophrenie vermindert, was zu Veränderungen in neuronalen (z. B. dem GABAergen) Signalwegen führt (Berridge 2014).

Bei Patienten mit Schizophrenie oder anderen psychiatrischen Erkrankungen wurden zudem Veränderungen in Genen entdeckt, die die Aktivität des Calciumkanals steuern (calcium voltage-gated channel subunit alpha 1 C: CACNA1C und voltage-dependent L-type calcium channel subunit beta 2: CACNB2) (Consortium 2013). Eine Rolle des Calciumhaushalts in der Pathophysiologie der Schizophrenie wurde zunehmend basierend auf den Ergebnissen der neuesten genomweiten Assoziationsstudie (Consortium 2014) diskutiert.

1.3 Transkranielle Magnetstimulation

1.3.1 Physikalisches Grundprinzip

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) beruht auf dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion. In einem Kondensator wird Energie in einem elektrischen Feld gespeichert, welche in eine Spule entladen werden kann. Der Entladungsstrom generiert um die Spule herum ein transientes Magnetfeld, welches mit zunehmender Entfernung von der Spule schwächer wird (Ridding und Rothwell 2007). Das Magnetfeld kann bei der Versuchsperson ohne relevante Abschwächung Strukturen wie Kopfhaut und Schädelkalotte bis zu einer Tiefe von maximal 1,5 – 2 cm (Epstein et al. 1990; Rudiak und Marg 1994) durchdringen und ein elektrisches Feld im Kortex erzeugen. Das elektrische Feld induziert dann Depolarisation in den Neuronenverbänden. Durch die Stimulation primär motorischer Areale (wie z. B. das Areal, welches für die Handmuskeln zuständig ist) kann eine motorische Antwort in Form einer Muskelantwort im Bereich des Zielmuskels ausgelöst werden. Diese lässt sich dann mithilfe eines Elektromyogramm (EMG) messen. Diese sogenannten motorisch evozierten Potenziale (MEP) können aufgezeichnet und weiter ausgewertet werden. Die Höhe der MEP-Amplitude kann dabei als Maß für eine Erhöhung oder Verminderung der Exzitabilität im stimulierten motorischen Kortex verstanden werden. (Barker et al. 1985; Ridding und Rothwell 2007; Rothwell et al. 1991).

1.3.2 Transkranielle Magnetstimulation in den Neurowissenschaften

Die TMS bietet eine Möglichkeit, Konnektivität und diverse inhibitorische und fazilitatorische Netzwerke an wachen Probanden zu untersuchen (Hasan et al. 2013a; Rothwell 2011; Siebner und Rothwell 2003).

Zwischen den primär motorischen Zentren beider Hemisphären (primär motorischer Kortex: M1) liegt eine interhemisphärische Verbindung durch die Nervenbahnen des Corpus callosum. Bei Patienten mit einer Schizophrenie wurden durch die Verwendung eines TMS-Doppelspulenparadigmas (eine Spule über dem linken M1 und eine Spule über dem rechten M1) eine gestörte interhemisphärische Hemmung zwischen diesen beiden Zentren im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv beschrieben. (Daskalakis et al. 2002). Weitere Untersuchungen mittels dieser Doppelspulenteknik zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine gestörte fazilitatorische Konnektivität bei erhaltener inhibitorischer Konnektivität zwischen dem dorsalen prämotorischen Kortex und dem kontralateralen primär motorischen Kortex (Ribolsi et al. 2011). Als dritter Befund konnte auch eine gestörte inhibitorische Konnektivität zwischen dem Kleinhirn und dem Motorkortex der anderen Hemisphäre ermittelt werden, welches mit einem Schwund der GABAergen Purkinjezellen in Zusammenhang gebracht worden ist (Daskalakis et al. 2005).

Auch bei der intrahemisphärischen Konnektivität wurden Veränderungen bei schizophrenen Patienten festgestellt. Eine Arbeit untersuchte erneut mittels eines Doppelspulenparadigmas die inhibitorische Verbindung zwischen dem ipsilateralen posterior-parietalen Kortex und dem primären motorischen Kortex und zeigte eine fehlende Inhibition bei Patienten mit einer Schizophrenie (Koch et al. 2008b).

Eine weitere Möglichkeit die Konnektivität funktionell zu messen ist die Induktion von Neuroplastizität (siehe unten) über einem Hirnareal und die Messung von Veränderungen in anatomisch konnektierten anderen Hirnarealen (Rothwell 2011).

Eine Studie induzierte mittels kathodaler transkranieller Gleichstromstimulation (siehe unten) LTD-artige Plastizität im linken primär motorischen Kortex und untersuchte die Erregbarkeit beider motorischen Kortices mittels TMS. Bei gesunden Probanden kam es zu einer bihemisphärischen Reduktion der Erregbarkeit, die bei Patienten mit einer Schizophrenie nicht nachweisbar war (Hasan et al. 2012a). In einer anderen Arbeit wurde mittels einer LTD-induzierenden 1Hz-rTMS der linke prämotorische Kortex stimuliert und die Effekte auf den ipsilateralen primär motorischen Kortex untersucht (Oxley et al. 2004). Während gesunde Probanden eine Reduktion der MEP-Amplituden gezeigt haben, konnte bei Patienten ein umgekehrter Effekt im Sinne einer Erhöhung der MEP-Amplituden beobachtet werden (Oxley et al. 2004).

In einer weiteren Studie von Strube et. al. wurden zwei nicht-invasive Stimulationsserien (gepaart assoziierte Stimulation (*paired-associative stimulation*; PAS) und transkranielle Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation*; tDCS)) bei 20 Patienten mit Schizophrenie und einer gesunden Kontrollgruppe miteinander verglichen. In beiden Gruppen kam es zu einem Anstieg der MEP-Amplitude nach der Stimulation mit tDCS. Eine Stimulation mit PAS führte nur in der gesunden Kontrollgruppe zu einer Reduktion der Amplitude und bestätigte damit wie in anderen Studien, dass neuronale Veränderungen bei Erkrankungen durch nicht-invasive Verfahren dargestellt werden können (Strube et al. 2016).

1.4 Plastizitätsuntersuchungen mittels nicht-invasiver Hirnstimulation bei Schizophrenie

TMS und andere nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren (*non-invasive brain stimulation*, NIBS) können zur Induktion von LTP oder LTD ähnlichen Effekten führen und somit für eine Modulation von neuronaler Plastizität verwendet werden (Bhandari et al. 2016; Dayan et al. 2013; Thickbroom 2007; Ziemann et al. 2008)

Mittels den NIBS wurde in verschiedenen vorherigen Arbeiten die neuroplastische Modulierbarkeit der kortikalen Exzitabilität bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen verglichen. Im Folgenden werde ich auf drei NIBS-Verfahren näher eingehen, die in Studien eingesetzt wurden (Bhandari et al. 2016).

Transkranielle Magnetstimulation

In einer Studie wurden mittels niederfrequenter 1-Hz rTMS Patienten mit einer Schizophrenie (mediziert und unmediziert) und gesunde Kontrollen untersucht. Die gesunden Kontrollen zeigten die erwartete Reduktion in der Erregbarkeit des stimulierten motorischen Kortex, wohingegen sich diese bei den Patienten mit der Schizophrenie, unabhängig von der Medikation, nicht veränderte. Die Patienten mit einer Schizophrenie zeigten Defizite bei der kortikalen Hemmung, die als Störung der LTD-artigen Plastizität diskutiert worden sind (Fitzgerald et al. 2004).

Ähnliche Ergebnisse konnten, wie im vorherigen Absatz dargestellt, nach Stimulation des prämotorischen Kortex gezeigt werden. Die gemessenen MEPs (ipsilateraler primär motorischer Kortex) waren bei der Kontrollgruppe nach der Stimulation reduziert. Die schizophrenen Patienten jedoch zeigten eine gegensätzliche Reaktion und reagierten mit Exzitation (Oxley et al. 2004).

Bei einer weiteren Studie wurde eine andere Art der induzierten Neuroplastizität durch NIBS untersucht. Dabei wurde die spontane Richtung, in die sich der Daumen durch die Stimulation mittels TMS bewegt, gemessen. Die Probanden absolvierten Bewegungsübungen mit ihrem Daumen in die gegensätzliche Richtung. Nach den Trainingseinheiten wurde erneut die spontane Richtung gemessen. Nun bewegte sich der Daumen analog zur geübten Richtung. Dieses kann als Hinweis auf eine erfahrungsabhängige Plastizität, die sich durch Steigerung der Erregung im Sinne von LTP zeigt, verstanden werden. Bei Patienten mit einer Schizophrenie hingegen konnte dieser Effekt der erfahrungsabhängigen Plastizität nicht nachgewiesen werden. Die Trainingsphase hatte dabei in der Patientengruppe kaum Einfluss auf die Richtung (Daskalakis et al. 2008).

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Eine andere Möglichkeit mittels NIBS-Plastizität zu induzieren, ist die konstante Applikation von schwachem Gleichstrom. Gleichstrom kann ebenfalls eine Veränderung

der kortikalen Erregbarkeit bewirken. Während anodale Stimulation die Erregbarkeit der Neurone erhöht, führt kathodale Stimulation zu einer Inhibition (Nitsche et al. 2003; Nitsche und Paulus 2001).

Anodale und kathodale tDCS wurden bei Patienten mit einer Schizophrenie und gesunden Probanden appliziert. Bei den Patienten mit einer Schizophrenie zeigte sich eine verminderte LTP-artige Antwort auf die anodale Stimulation (Hasan et al. 2011). Lediglich bei ersterkrankten Patienten, die noch nicht lange krank waren, konnte eine adäquate LTP-Antwort auf eine anodale Stimulation erzielt werden, bei den chronisch bzw. mehrfach Erkrankten hingegen war diese signifikant vermindert (Hasan et al. 2011).

Anschließende Studien, bei denen kathodale tDCS appliziert wurde, zeigten ähnliche Ergebnisse (Hasan et al. 2012a; Hasan et al. 2012c). Kathodaler Gleichstrom wurde bei Patienten mit einer Schizophrenie und der gesunden Kontrollgruppe auf den linken primär motorischen Cortex (M1) appliziert. Die Nacheffekte der Stimulation auf beide Hemisphären wurden mittels TMS ermittelt. Auf der stimulierten Seite kam es zu verminderten MEPs bei der gesunden Kontrollgruppe. Bei Patienten mit Schizophrenie war dieser Effekt weniger ausgeprägt. Auf der nicht-stimulierten Seite kam es nur bei der Kontrollgruppe zu einem LTD-artigen Effekt. Bei Patienten mit Schizophrenie hingegen war die LTD-artige Plastizität aufgehoben (Hasan et al. 2012a).

Die Ergebnisse stimmen mit der Hypothese überein, dass bei Schizophrenie eine veränderte kortikale Plastizität vorliegt, welche mit einer Veränderung des inhibierenden, neuronalen Systems zusammenhängt (Hasan et al. 2012a). Außerdem legt die Studie eine Verbindung zwischen einer verminderten Plastizität und einer gestörten interhemisphärischer Diskonnektivität bei Schizophrenie nahe (Hasan et al. 2012a).

Gepaart assoziierte Stimulation

Gepaart assoziierte Stimulation (*paired-associative stimulation*; PAS) ist ein TMS-Paradigma, bei dem die elektrische Stimulation eines peripheren Nervens mit einer TMS über dem kontralateralen, motorischen Kortex gepaart wird (Castel-Lacanal et al. 2009). Wenn der elektrische Stimulus 25 ms vor der TMS induziert wird, kommt es zu

einer LTP, während eine Verkürzung dieser Zeit auf 10 ms eine LTD hervorruft (Bhandari et al. 2016; Stefan et al. 2000; Weise et al. 2013).

Eine Arbeit untersuchte PAS-induzierte LTP-artige Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie (Frantseva et al. 2008). Hierbei wurde das Gebiet des linken primär motorischen Kortex bei 15 medizierten Patienten und 15 gesunden Probanden stimuliert. Bei den Patienten mit einer Schizophrenie wurde im Gegensatz zu der gesunden Kontrollgruppe keine Erhöhung der MEP-Amplitude gemessen (Frantseva et al. 2008).

1.5 Theta-Burst

Ein weiteres NIBS-Verfahren als spezielle Variante der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS), die Theta-Burst-Stimulation (TBS), welches von den neurophysiologischen Burst-Protokollen abgeleitet worden ist, wurde 2005 etabliert und zeigte, dass bereits kurze Stimulationsserien ausreichen können, um eine Induktion von kortikaler Plastizität im Sinne von einem LTP/LTD-artigen Nacheffekt zu entwickeln (Cárdenas-Morales et al. 2010; Huang et al. 2005; Iezzi et al. 2011). Theta-Burst ist ein spezielles rTMS Stimulationsmuster (salvenartige TMS). Es besteht aus 3 Stimuli, die mit 50 Hz appliziert und alle 200 ms wiederholt werden – diese Gruppen aus 3 Stimuli werden als Burst als Theta-Bursts bezeichnet. Bei einer Wiederholungsfrequenz von 5Hz (alle 200 ms) spricht man von Theta-Burst-Stimulation (TBS). Bereits bei kurzen Stimulationsdauern < 180 Sekunden werden langanhaltende Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit beobachtet (Huang et al. 2005).

Es hat sich gezeigt, dass Theta-Burst-Stimulationen Änderungen in der kortikalen Erregbarkeit auslösen, die einen längeren Effekt erzielen als bei den herkömmlichen Protokollen (Huang et al. 2005; Ishikawa et al. 2007). Außerdem reicht bei TBS eine kurze Dauer der Stimulation und niedrige Stimulationsintensitäten (80% der *active motor threshold*; AMT), um Effekte zu erzielen (Huang et al. 2005; Huang und Rothwell 2004). Diese Eigenschaften, sowie die methodische Nähe zu grundlagenphysiologischen

Burst-Protokollen, machen TBS für klinische Anwendungen interessant, weshalb in verschiedenen Studien die Effekte verschiedener TBS-Protokolle miteinander verglichen wurden. Auf der anderen Seite scheinen die Effekte der TBS weniger stabil zu sein als die Effekte anderer NIBS, was zu einer hohen interindividuellen Variabilität führt (Hamada et al. 2013; Suppa et al. 2016).

1.5.1 TBS-Stimulationsserien

Huang (2005) untersuchte unterschiedliche TBS-Schemata. Während die totale Anzahl der Impulse (600) und die Intensität (80% der AMT) zunächst bei allen Variationen gleich blieb, wurden die Effekte von cTBS (*continuous*), iTBS (*intermittent*) und imTBS (*intermediate*) miteinander verglichen. In der Abbildung 1 werden die Unterschiede dieser Stimulationsserien dargestellt.

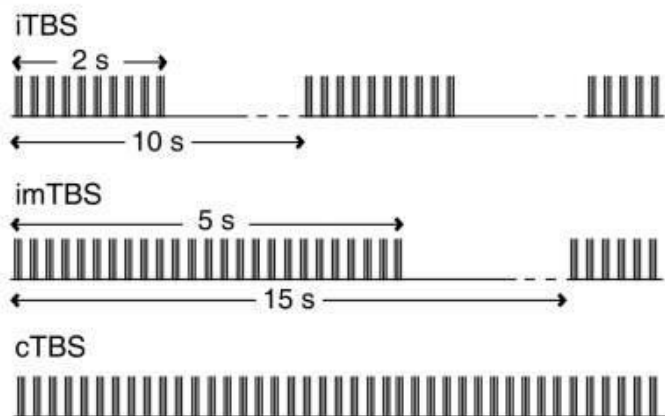


Abbildung 1: Schema der drei Stimulationsserien (Huang et al. 2005) iTBS: 2 Sekunden andauernder Train, der alle 10 Sekunden wiederholt wird; imTBS: 5-Sekunden-Train, alle 15 Sekunden; cTBS: kontinuierliche Salven.

Bei der cTBS wurden die Salven kontinuierlich für eine Dauer von 40 Sekunden appliziert. Durch diese Stimulation konnte eine Reduktion der motor-kortikalen Erregbarkeit im Sinne einer LTD-artigen Plastizität bewirkt werden. Bei der iTBS gab es

einen 2 Sekunden andauernden Train, der alle 10 Sekunden für eine Zeit von 190 Sekunden wiederholt wird. Die insgesamt 600 Impulse bewirkten eine Vergrößerung der Amplitude und somit eine Fazilitation der motor-kortikalen Erregbarkeit im Sinne einer LTP-artigen Plastizität. Bei der imTBS (5-Sekunden-Train, alle 15 Sekunden) konnte keine Veränderung gezeigt werden. Die Befunde weisen darauf hin, dass TBS je nach Stimulationsmuster einen suppressiven wie auch fazilitatorischen Einfluss haben kann (Huang et al. 2005).

1.5.2 cTBS 300 und cTBS 600

Bei der Applikation von cTBS hängen die Nacheffekte von der Anzahl der Impulse (300 oder 600 Impulse) ab.

In einer Studie mit cTBS 300 verglich Gentner die Nacheffekte abhängig von einer Voraktivierung der betroffenen Muskelregion. Eine Stimulation mit cTBS 300 führte mit Voraktivierung zu einer verringerten MEP-Amplitude und somit zu einer Hemmung der kortikalen Erregbarkeit. Ohne Voraktivierung führt die Stimulation jedoch zu keiner Hemmung, sondern zu einer Zunahme der motor-kortikalen Erregbarkeit (Gentner et al. 2008; Huang et al. 2005).

Die cTBS scheint demnach einen erregenden Einfluss zu haben, wenn genügend Calcium durch die Aktivierung des NMDAR einströmt. Wenn der Calciumeinstrom zu gering ausfällt, kommt es zu einem hemmenden Nacheffekt. Durch eine Voraktivierung der Muskulatur steigt der Calciumlevel an. Eine Stimulation führt demnach zu einem geringeren Calciumstrom und somit zu einer neuronalen Antwort im Sinne einer Hemmung der Erregbarkeit (Gentner et al. 2008). Wie bereits zuvor erwähnt, scheinen Calciumlevel bzw. Einstrom die Entstehung von LTP und LTD zu beeinflussen (Lisman 2001).

Nicht nur die Anzahl der Impulse beeinflusst die Nacheffekte, sondern auch die Länge der Stimulationsserie. So generiert cTBS 300 nach 20 s eine vermehrte neuronale Erregbarkeit. Wird die Stimulationsdauer auf 40 s erhöht (cTBS 600), kommt es zu einer Verminderung und somit einer Hemmung der kortikalen Erregbarkeit wie einige Studien bestätigen (Gamboa et al. 2010; Gentner et al. 2008; Huang et al. 2005). Es wird

vermutet, dass nach den ersten 300 Impulsen eine neuronale Gegenregulation erfolgt, die der Auswirkung der muskulären Voraktivierung ähnelt. Im Verlauf der folgenden 300 Impulse kommt es zu einer neuronalen Hemmung und somit zur Entstehung von LTD-artiger Plastizität (Gentner et al. 2008). Somit scheinen cTBS 300 und cTBS 600 geeignet, um LTD- und LTP-artige Nacheffekte am stimulierten Motorkortex frei vom Störfaktor der motorischen Voraktivierung zu untersuchen.

Ishikawa (2007) beschäftigte sich mit den Effekten von cTBS auf die kontralaterale, nicht stimulierte Seite des Motorkortex. In seiner Versuchsreihe wurde eine Inhibition im stimulierten und kontralateralen Gebiet gemessen. Bei Stefan (2008) gab es ebenfalls eine Inhibition der stimulierten Seite, aber eine exzitatorische Wirkung auf der kontralateralen Seite. Es ist unklar, warum die Ergebnisse unterschiedlich ausfallen. Allerdings zeigt auch dieser Versuch die Variabilität der Studien mit TBS (Ishikawa et al. 2007; Stefan et al. 2008; Suppa et al. 2008).

Untersuchungen von TBS und ihren Auswirkungen bei gesunden Probanden können neue Erkenntnisse bezüglich der Wechselwirkung zwischen inhibitorischen und exzitatorischen neuronalen Systemen bringen (Huang et al. 2005). Außerdem gewähren sie wichtige Einblicke in neuronale Plastizität (Gentner et al. 2008) und den Einfluss von NMDA-Rezeptoren und Calciumkanälen. Erkenntnisse, die auf diesen Gebieten gewonnen werden, können helfen, pathologische Prozesse bei Patienten mit einer Schizophrenie besser zu verstehen und eventuell neue Therapieoptionen bieten.

Bereits jetzt wird die cTBS als Neurostimulation zur Behandlung von akustischen Halluzinationen bei Patienten mit einer Schizophrenie angewendet (Plewnia et al. 2014), ohne dass es ein klares Verständnis der physiologischen Wirkweise dieser Stimulationsart bei diesen Patienten gibt. Denkbar erscheint, dass aufgrund der etablierten Störung der Calcium-abhängigen Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie und der beschriebenen Interaktion zwischen cTBS und Calciumhomöostase unerwartete physiologische Effekte bei dieser Population entstehen. Zudem gibt es zunehmend Studien, die den Effekt von anderen TMS-Protokollen wie der rTMS auf die Positiv- und Negativsymptome bei Patienten mit einer Schizophrenie untersuchen (Wobrock et al. 2012). Gerade auf dem Gebiet der

Negativsymptome, die medikamentös schwer zu behandeln sind, werden alternative Behandlungswege durch TMS-Protokolle erprobt (Hasan et al. 2016; Wobrock et al. 2015).

Somit war das übergeordnete Ziel meiner Versuchsreihe die Untersuchung der Auswirkung von TBS auf die neuronale Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Der Motorkortex sollte mit einer LTP- und einer LTD-erzeugenden Theta-Burst-Serie stimuliert werden. Die Nacheffekte der Stimulation sollten über dem stimulierten und den nicht-stimulierten Motor-Kortex als Veränderung der MEP-Amplituden im Zeitverlauf evaluiert werden.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Die Zielsetzung meiner Promotionsarbeit war es, die Auswirkungen von verschiedenen cTBS-Paradigmen auf die motor-kortikale Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden zu untersuchen.

1. Die Studie verfolgte die Fragestellung, inwieweit es zwischen Gesunden und Patienten mit einer Schizophrenie Unterschiede in Bezug auf die motor-kortikale Plastizität nach TBS gibt. Getestet wurde dies durch zwei Theta-Burst-Protokolle (cTBS 300 und cTBS 600), die nach Erkenntnissen bisheriger Studien LTP- und LTD- artige Plastizität bei gesunden Probanden auslösen. Es wurden nicht nur die Auswirkungen der Stimulation auf die linke, stimulierte Hemisphäre beobachtet, sondern auch die Nacheffekte auf die nicht-stimulierte, rechte Hemisphäre. Dabei wurde die Hypothese aufgestellt, dass Patienten mit einer Schizophrenie weniger Exzitabilitätsmodulation nach TBS zeigen als gesunde Kontrollen.

In der Studie sollte zudem untersucht werden, ob Gesunde und Patienten mit einer Schizophrenie auf die Stimulation wie erwartet reagieren ("Responder" und "Non-Responder"). Es wurde erwartet, dass auf die cTBS 300 eine exzitatorische Antwort

(MEP-Amplituden post/pre > 1) folgt, während cTBS 600 eine inhibierende Wirkung haben sollte (MEP-Amplituden post/pre < 1) (Gentner et al. 2008; Huang et al. 2005).

Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass bei Patienten mit einer Schizophrenie eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Response bestehen würde.

2. In einem Zusatzexperiment sollten ergänzend zur Untersuchung der Effekte der cTBS auf die interhemisphärische Konnektivität auch die Effekte auf die intrahemisphärische Konnektivität untersucht werden. Hierbei sollte der linke prämotorische Kortex stimuliert werden.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei Patienten mit einer Schizophrenie aufgrund der neuronalen Veränderungen keine Modulation der M1-Erregbarkeit durch prämotorische Stimulation gelingt.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden

In der Arbeit wurden zwei unterschiedliche Experimente zur Fragestellung des Zusammenhangs zwischen kortikaler Plastizität und Konnektivität verwendet.

In der ersten Versuchsreihe (V1) wurde die Auswirkung einer plastizitätsinduzierenden Stimulation des linken primären motorischen Kortex mittels TBS auf beide Hemisphären (linker und rechter primärer motorischer Kortex) untersucht (interhemisphärische Konnektivität). Hierzu wurden insgesamt 10 gesunde Probanden und 10 Patienten mit einer Schizophrenie eingeschlossen. Rekrutiert wurden die Probanden in den Jahren 2011 bis 2012 an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen.

In einer zweiten Versuchsreihe (V2) wurde der linke prämotorische Kortex stimuliert und die Effekte über dem linken motorischen Kortex untersucht (intrahemisphärische Konnektivität). Hier wurden mehr gesunde Probanden ($n = 14$) als Patienten mit einer Schizophrenie ($n = 7$) untersucht, da dieses Paradigma noch nicht zuvor etabliert worden ist. Aus diesem Grund wurde auch nur das für den primären Motorkortex am besten etablierte Paradigma der cTBS 600 für dieses Zusatzexperiment verwendet.

Von der Studie ausgeschlossen waren Personen mit anderen neurologischen Erkrankungen, ernsten Gehirnverletzungen oder Gehirntumoren (siehe 2.1.2 Ausschlusskriterien). Die Diagnose bei den Patienten mit Schizophrenie wurde nach den ICD-10 Kriterien von dem behandelnden Psychiater der Klinik und einem weiteren Psychiater getroffen.

In V1 gab es pro Gruppe jeweils drei Frauen und sieben Männer. Das Durchschnittsalter der Gesunden lag in V1 bei 24,3 ($\pm 3,1$) und bei den Patienten bei 26,6 ($\pm 4,5$) Jahren.

In V2 wurden 14 gesunde Probanden untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei den Gesunden bei 26,4 (\pm 3,3) Jahren. Zusätzlich wurden noch 7 Patienten mit Schizophrenie (Alter: 27,6 (\pm 4,2) Jahre) untersucht. Die meisten Probanden stammten aus der ersten Versuchsreihe und erklärten sich bereit, an diesem zusätzlichen Experiment teilzunehmen. Ihnen war das Prozedere bereits bekannt.

Um den Einfluss weiterer möglicher Variablen neben den Parametern Alter und Geschlecht auszuschließen, haben die Probanden Fragebögen ausgefüllt. So wurde die Händigkeit (Feststellung nach dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971), sowie weitere soziodemografische Daten erhoben. Um die Schwere der Symptomatik zu eruieren, wurde mit den Patienten zusätzlich der PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al. 1987), der CGI (Clinical Global Impression) und der GAF (Global Assessment of Functioning, Endicott et al. (1976) erhoben. Zum Zeitpunkt der Messungen wurden alle Patienten medikamentös mit einer Mono- oder Kombinationstherapie behandelt. Einer der Patienten erhielt zudem ein stimmungsstabilisierendes Medikament (siehe Tabelle 1).

Patienten Nummer	Medikation	Dosierung (mg)
1	Aripiprazol, Quetiapin	30, 400
2	Olanzapin	10
3	Aripiprazol, Quetiapin	25, 200
4	Risperidon	4
5*	Ziprasidone	120
6	Aripiprazol	15
7*	Aripiprazol, Quetiapin	30, 150
8	Aripiprazol	10
9	Flupentixol	15
10	Aripiprazol, Quetiapin	20, 200

*Tabelle 1: Antipsychotische Medikation bei den Patienten mit Schizophrenie; *Patient 5 erhielt zusätzlich 20 mg Citalopram, 50 mg Valdoxan und 150 mg Lamotigin pro Tag; Patient 7 erhielt zusätzlich 4 mg Biperiden*

Alle Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, nachdem sie umfangreich über den Ablauf sowie über die potentiellen Risiken der Experimente aufgeklärt wurden. Die Probanden hatten jederzeit die Möglichkeit, die Studie ohne Angaben von Gründen abzubrechen. Die

Experimente wurden durch die Ethik-Kommission (Antragsnummer 13/4/09) der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) nach den Richtlinien der "Deklaration von Helsinki" geprüft und genehmigt. Die einzelnen Versuche erfolgten immer mit einem Mindestabstand von fünf Tagen, um sogenannte „Carry-Over“-Effekte zu reduzieren.

Probanden und Patienten wurden anhand von definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgesucht.

2.1.1 Einschlusskriterien

Ein Proband konnte eingeschlossen werden, wenn folgende Bedingungen zutrafen:

- Alter > 18 und < 60 Jahren
- Einwilligungsfähigkeit
- Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie nach den Diagnosekriterien des ICD-10 durch zwei klinische Psychiater unabhängig voneinander bestätigt
- Stabile medikamentöse Therapie der Patienten seit mindestens einer Woche vor der Messung

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ein Proband wurde von der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Umstände oder Erkrankungen auf ihn zutraf.

Allgemeine Ausschlusskriterien

- Einwilligungsunfähigkeit
- Herzschrittmacher

- Intrazerebrale Metallimplantate (Platten, Clips, künstliche Hörschnecken o.ä.)

Spezielle Ausschlusskriterien

- Alter < 18 oder > 60 Jahre
- Hinweis auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte
- Vorliegen einer internistischen oder neurologischen Vorerkrankung
- Aktuelle psychiatrische Erkrankung, außer der Schizophrenie in der Patientengruppe
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 8 Wochen
- Aktuelle Drogen – oder Alkoholabhängigkeit
- Aktuell zentralnervöse Medikation, außer zur Behandlung der Schizophrenie bei der Patientengruppe
- Schwangerschaft und Stillzeit

2.2 Versuchsaufbau

2.2.1 Vorbereitung

Die Probanden saßen während der gesamten Versuchsdauer entspannt, mit geöffneten Augen auf einem bequemen elektrisch verstellbaren Liegestuhl mit Kopf- und Armstützen. Die Arme der Probanden sollten ohne Anstrengung auf den Armlehnen ruhen und während der Messungen in der gleichen Position gehalten werden. Während des Experimentes und in den Pausen sollte nur in Ausnahmefällen (z. B. Proband fühlt sich nicht wohl) gesprochen werden.

Als Zielmuskel für die MEPs diente der Musculus interosseus I (englisch: first dorsal interosseus, FDI) der rechten und linken Hand. Zunächst wurde die Haut über diesem Gebiet mit hautverträglichem Desinfektionsmittel entfettet und gereinigt. Die

differenten Ag/AgCl-Oberflächenelektroden wurden mit Elektrodenbutter bestrichen und auf dem Muskelbauch des jeweiligen FDI fixiert. Für die Befestigung wurden Pflasterstreifen (Leukoplast) verwendet. Am dem rechten und linken Unterarm des Probanden wurde zudem eine mit Desinfektionsmittel befeuchtete Erdungselektrode angebracht.

Die abgeleiteten Signale wurden dann über einen kombinierten Verstärker und Analog-Digital-Wandler (Medtronic MagProX100 mit MagOption, Medtronic Co., Kopenhagen, Dänemark) nach Vorverstärkung, Filterung (Bandpassfilter 2 Hz bis 10 kHz) und Digitalisierung auf einen handelsüblichen Computer übertragen und über das Programm KeyPoint4 visualisiert.

2.2.2 Spulen

In der Studie wurden zwei verschiedene Arten von Spulen benutzt. Zur Bestimmung des Hot Spots, der S1mV und für die Bestimmung der MEPs zur Baseline und nach der Stimulation wurde die handelsübliche Schmetterlingsspule (CB60) verwendet.

Für die Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (*resting motor threshold*; RMT) und die Stimulation mittels cTBS wurde eine passiv gekühlte Doppelspule für repetitive Stimulation verwendet (MCF-B65).



Abbildung 2: Spule CB60 ¹



Abbildung 3: Spule MCF-B65 ²

¹ Quelle: <http://www.magventure.com/en-gb/Products/MagPro-coils/Butterfly-Coils/C-B60-Butterfly-Coil>

² Quelle: <http://www.magventure.com/en-gb/Products/MagPro-coils/Butterfly-Coils/MCF-B65-Butterfly-Coil>

2.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Für die TMS-Messung wurde ein Stimulator (MagPro X100, Medtronic Co., Kopenhagen, Dänemark) und die oben beschriebene, handelsübliche Schmetterlingspule (CB60) verwendet. Der Versuchsleiter stand während der Messung hinter dem Probanden und hat die Spule manuell über das zu stimulierende Kortexareal gehalten. Durch die Stimulation wurde eine Kontraktion des innervierten FDI herbeigeführt.

2.3.1 Bestimmen des optimalen Stimulationspunktes auf beiden Hemisphären

Die Bestimmung des optimalen Stimulationspunktes (Hot Spot) auf beiden Hemisphären erfolgte individuell vor jeder Messung.

In der ersten Versuchsreihe wurden die Areale des primär motorischen Kortex auf der linken Hemisphäre mit überschwelligem Reizstärken stimuliert. Der Spulenschaft wurde dabei in 45° zur Sagittallinie des Kopfes angewinkelt und nach postero-lateral gehalten. In dieser Position sind die stabilsten MEPs der innervierten FDIs zu erwarten. Die Spule wurde in kleinen Abständen über das kortikale Gebiet verschoben, bis es zur Auslösung eines MEPs kam. Die Position der Spule, an der die größte und stabilste MEP-Antwort auslösbar war, wurde mit einem roten, wasserlöslichen Filzstift auf der Kopfhaut gekennzeichnet. Diese Markierung kennzeichnete den Bereich, an dem der Spulenoberrand auflag. Sie diente für weitere Messungen als Orientierung, um den optimalen Stimulationspunkt für das Innervationsgebiet des kontralateralen FDI zu stimulieren. Für die rechte Hemisphäre wurde der Hot Spot ebenfalls auf die oben genannte Weise ermittelt und markiert.

2.3.2 TMS-Einzelreizmessungen

Bestimmung der 1mV-Intensität (S1mV)

Die S1mV entspricht der Stimulationsintensität, die im relaxierten Muskel eine MEP-Amplitude von 1,0 mV ($\pm 0,5$ mV) auslöst. Diese Intensität wird in Prozent angegeben, wobei 100% die maximale Leistung des Gerätes sind. Die S1mV muss bei jedem Studienteilnehmer vor jeder Sitzung individuell ermittelt werden. Hierzu wird überschwellig der Motorkortex über dem optimalen Stimulationspunkt stimuliert und dann die Intensität adjustiert bis stabile MEPs nach oben genannter Definition aufgezeichnet werden konnten.

Bestimmung der Motorischen Ruheschwelle (RMT)

Die motorische Ruheschwelle entspricht der geringsten Stimulationsintensität, die benötigt wird, um bei einem relaxierten Muskel ein MEP mit einer Amplitude von > 50 μ V bei mindestens fünf von zehn aufeinander folgenden Impulsen auszulösen.

Dafür wurde das Kortexgebiet des Zielmuskels überschwellig gereizt. Die Reduktion der Stimulationsintensität erfolgte in 1 %-Schritten bis zum Erreichen der Schwelle. Zur Kontrolle wurde sich dem berechneten Wert von unterschwelligen Stimulationsintensitäten angenähert (Rothwell et al. 1999).

Die RMT wurde individuell bei den Probanden beider Versuchsreihen ausschließlich auf der linken Hemisphäre bestimmt, da diese ausschließlich für die Adjustierung der TBS-Intensität verwendet worden ist. Die Messung wurde bei maximal relaxiertem Zielmuskel durchgeführt.

2.3.3 Bestimmung der Baseline-Erregbarkeit

Um die Effekte der TBS auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex zu erfassen, wird vor der Stimulation die Baseline, d. h. die Höhe der MEPs unter Ruhebedingungen, bestimmt. Diese besteht aus einer Messung mit 30 Einzel-Puls MEPs, die mit der bereits ermittelten 1mV- Intensität über beiden Hemisphären durchgeführt wird. Als Zielpunkt gilt dabei der bereits markierte Hot Spot.

Voraussetzung ist, dass der Proband den abzuleitenden Muskel während der Messdauer entspannt hält, um die Werte nicht zu beeinflussen. Dies wurde von dem Versuchsleiter durch das auf dem Computer angezeigte online-EMG kontrolliert. Die bestimmte Baseline wird für den weiteren Verlauf des Versuchs als Referenz benutzt.

Nach der TBS werden im Abstand von 0, 15 und 30 Minuten erneut je 30 MEPs gemessen, um den eintretenden Effekt im Zeitvergleich aufzuzeichnen.

2.4 Theta-Burst-Stimulation (TBS)

Die TBS ist ein spezielles Protokoll der repetitiven TMS (rTMS). Die TBS besteht aus drei biphasischen TMS Impulsen, welche mit einer hohen Frequenz (50Hz) appliziert werden. Ein Burst besteht aus drei Stimuli mit einer Frequenz von 50 Hz, welche mit der Frequenz von 5 Hz (Thetamuster), also alle 200 ms, wiederholt werden (Gentner et al. 2008; Huang et al. 2005). Benutzt wurde in meiner Arbeit hierfür die passiv gekühlte Doppelspule (MCF-B65).

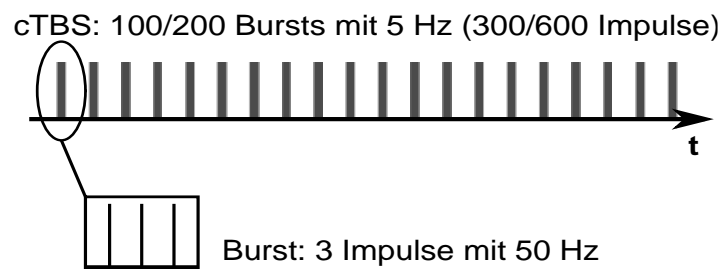


Abbildung 4: Frequenz-Impulsablauf bei cTBS (Gentner et al. 2008; Huang et al. 2005).

In beiden Versuchsreihen wurde die TBS auf der linken Hemisphäre der Probanden durchgeführt. Es wurde das Muster der kontinuierlichen (continuous) Theta-Burst-Stimulation (cTBS) verwendet. Für diese Versuchsreihe gab es zwei Protokolle, die sich in der Dauer der TBS und damit der Anzahl der applizierten Bursts unterschieden. Bei einer Dauer von 20 Sekunden handelt es sich um das cTBS 300- Protokoll (20s x 5 Impulse/s x 3 = 300 Impulse). Bei einer Dauer von 40 Sekunden wird von der cTBS 600

(40s x 5 Impulse/s x 3 = 600 Impulse) gesprochen. Die Entscheidung zwei verschiedene cTBS-Protokolle zu verwenden, basierte auf der Überlegung, dass für beide Protokolle keine motorische Voraktivierung notwendig ist. Dadurch sollte die durch die Voraktivierung bedingte Variabilität der Effekte reduziert werden (Gentner et al. 2008; Goldsworthy et al. 2015; Huang et al. 2011a).

<i>Protokoll</i>	<i>Impulse (insgesamt)</i>	<i>Bursts</i>	<i>Dauer (sec.)</i>
<i>cTBS 300</i>	300	100	20
<i>cTBS 600</i>	600	200	40

Tabelle 2: Übersicht zum cTBS-Protokoll des ersten Experiments

2.5 Versuchsdurchführung

2.5.1 Versuch 1 (interhemisphärische Konnektivität)

Stimulation des linken M1 mit Nacheffekten linker und rechter M1

In dem ersten Versuch wurden die Effekte der cTBS, welche über dem linken M1 appliziert wurde, auf die M1-Exzitabilität der linken und rechten Hemisphäre untersucht. Nach der Bestimmung des optimalen Stimulationspunktes (Beschreibung siehe Punkt 2.3.1) auf beiden Hemisphären wurde die Stellung der Spule markiert. Individuell für jeden Probanden wurde dann die 1mV-Intensität für die Baseline ermittelt. Der bestimmte Wert der Stimulationsintensität in % des Outputs wurde vom Versuchsleiter notiert und während des Versuches nicht mehr verändert.

Dann wurde die Spule gewechselt. Jetzt wurde die passiv gekühlte Doppelspule für die repetitive Stimulation verwendet (MCF-B65). Der markierte Punkt auf der Kopfhaut wurde nun als Orientierung benutzt, um mit der neuen Spule die RMT zu bestimmen. Für ein möglichst genaues Messergebnis wurde die Stimulation am relaxierten Muskel durchgeführt. Auch dieser Wert wurde vom Versuchsleiter im Protokoll festgehalten. Mit einer Intensität von 70% der RMT wurde die TBS nach einer Ruhepause von 2

Minuten auf der linken Hemisphäre durchgeführt (Gentner et al. 2008; Goldsworthy et al. 2015; Huang et al. 2011a).

Nach der Stimulation, die, je nach Anzahl der Impulse, 20 sec (cTBS 300) oder 40 sec (cTBS 600) dauerte, wurde wieder die Standard-Doppelspule verwendet (CB60), um in Abständen von 0 (T1), 15 (T2) und 30 Minuten (T3) die MEP-Amplituden auf beiden Hemisphären mit der vorher ermittelten S1mV-Stimulationsintensität zu bestimmen. Auch während der Pausen blieb der Proband entspannt auf dem Stuhl sitzen.

Der Versuch wurde mit einem Mindestabstand von fünf Tagen mit der jeweils anderen cTBS Methode erneut durchgeführt.

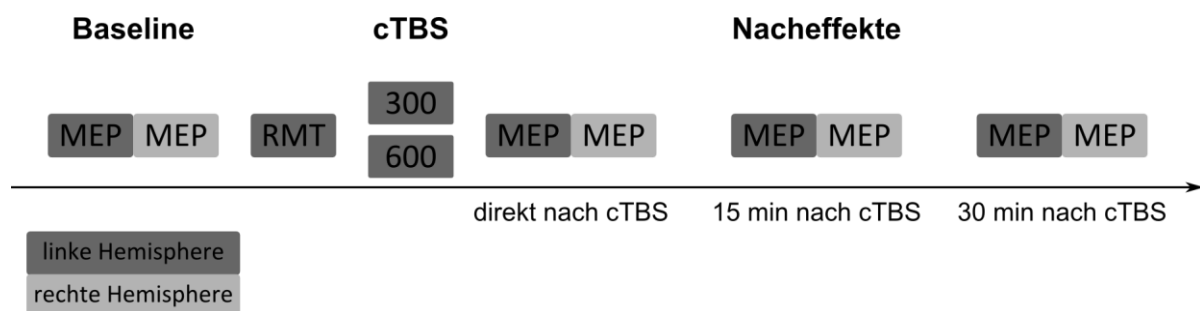


Abbildung 5: Zeitlicher Ablauf der ersten Versuchsreihe (V1). Bestimmen von MEP und RMT auf der linken Hemisphäre. Danach erfolgt die Stimulation mit cTBS 300 oder 600 auf der linken Hemisphäre. Anschließend werden auf beiden Hemisphären die MEPs zu unterschiedlichen Zeiten gemessen (0, 15 und 30 Minuten nach der Stimulation).

Die MEP-Amplitude wurde vor und nach der Stimulation von dem höchsten positiven bis zum niedrigsten negativen Umschlagpunkt (Peak-to-Peak) manuell für jeden der jeweils 30 MEP-Aufzeichnungen gemessen, und dann wurde die mittlere MEP-Amplitude für jeden Probanden vor und nach der Stimulation ermittelt.

2.5.2 Versuch 2 (intrahemisphärische Konnektivität)

In diesem Teil der Arbeit wurde die intrahemisphärische Konnektivität der linken Hemisphäre von Patienten mit Schizophrenie und Gesunden untersucht. Es wurden die

Auswirkungen einer prämotorischen TBS auf das motorische Areal der gleichen Seite untersucht. Zunächst wurde der Hot Spot der linken Hemisphäre ermittelt und markiert. Dieser Wert wurde notiert und galt für den weiteren Versuch. Dann wurde wieder das Spulenmodell für die TBS verwendet, um die RMT zu bestimmen und die Stimulation durchzuführen.

Für die Stimulation wurde das prämotorische Zentrum gesucht. Das Zielzentrum wird mithilfe eines Maßbandes ermittelt. Die bereits vorhandene Markierung auf der Kopfhaut zeigt den Oberrand der Spule an. 2 cm unterhalb dieses Punktes befindet sich das vom Spulenzentrum stimulierte motorische Areal. Von diesem Punkt aus werden 2 cm nach frontal (anterior) ausgemessen. Hier befindet sich das zu stimulierende prämotorische Areal. Dieses beruht auf der Beobachtung, dass der dorsale prämotorische Kortex circa 2 cm anterior zum motorischen Kortex liegt (Fink et al. 1997). Die Spule ist so zu halten, dass der Mittelpunkt der Spule über diesem Punkt (d. h. der Oberrand 2 cm oberhalb dieses Punktes) liegt. Diese Stelle wird mit einem roten Filzstift markiert.

Das ermittelte Areal wurde dann mit cTBS 600 stimuliert. Die Intensität ergab sich für jeden Probanden spezifisch durch den über dem linken M1 ermittelten RMT-Wert, wobei die Stimulation mit 70 % der RMT erfolgte.

Anschließend wurde wieder mit der Standard-Doppelspule (CB60) in Abständen von 0, 15 und 30 Minuten nach der cTBS 600 die MEPs über dem motorischen Areal auf der linken Hemisphäre gemessen, welche mit einer Stimulationsintensität ausgelöst werden, die bei Baseline der S1mV entspricht.

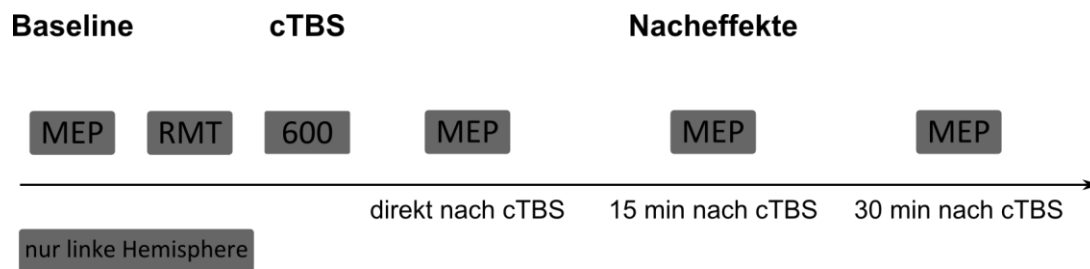


Abbildung 6: Zeitlicher Ablauf der zweiten Versuchsreihe (V2). Bestimmen von MEP und RMT über dem ermittelten Hot Spot auf der linken Hemisphere. Danach erfolgt die Stimulation cTBS 600 am prämotorischen Zentrum auf der linken Hemisphere. Anschließend werden die MEPs über dem Hot Spot zu unterschiedlichen Zeiten gemessen (0, 15 und 30 Minuten nach der Stimulation)

2.6 Statistische Auswertung

Als Software zur Analyse der statistischen Daten wurde SPSS 24 (Armonk, NY, USA), für Windows verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Der Kolmogorov-Smirnov- und der Shapiro-Wilk-Test wurden benutzt, um die abhängigen Variablen (MEP-Amplituden zu verschiedenen Zeitpunkten) individuell auf Normalverteilung hin zu überprüfen. Da in beiden Tests für viele der Messzeitpunkte keine Normalverteilung vorlag, wurden diese Daten logarithmisch transformiert, um eine Normalverteilung der Daten zu erreichen.

Um zu prüfen, ob zwischen den Gruppen verschiedene Verteilungen für Geschlecht und Händigkeit vorliegen, wurde der Chi² Test eingesetzt. Das mittlere Alter der Gruppen wurde mit einem unabhängigen t-Test verglichen. Um die Unterschiede zwischen den Gruppen (Gesunde und Patienten mit Schizophrenie) für die 1 mV-Intensität (S1mV) und die RMT in beiden Experimenten zu ermitteln, wurden ebenfalls unabhängigen t-Tests durchgeführt.

Eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (RM-ANOVA) mit der abhängigen Variablen „MEP-Amplitude“ wurde verwendet, um die Effekte der Stimulation im Zeitverlauf zu untersuchen. Der Zwischen-Subjekt-Faktor war „Gruppe“ (Gesunde vs.

Patienten) und die Inner-Subjekt-Faktoren waren „TBS“ (cTBS 600 vs. cTBS 300), „Hemisphäre“ (links vs. rechts) und der „Zeitverlauf“ (Baseline, 0, 15 und 30 Minuten). Die RM-ANOVA wurde zunächst für beide Hemisphären durchgeführt und dann noch einmal individuell nur für die linke und nur für die rechte Hemisphäre. Für Experiment 2 wurde ein analoges Vorgehen gewählt. Um die allgemeine Erregbarkeit des primären Motorkortex vor und nach TBS festzustellen, werden alle Zeitpunkte nach der Stimulation zunächst zu einem neuen Faktor gemittelt ("Zeit") und daraufhin analog wie oben beschrieben ausgewertet. Im Falle einer Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität in den linearen Modellen (Mauchly-Test: $p < 0,05$), wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur für die Korrektur der Freiheitsgrade angewandt.

Im Falle einer signifikanten Interaktion in der RM-ANOVA wurden im Anschluss t-Tests gemacht, um die weiteren Kontraste zu untersuchen. Für einen Zwischen-Gruppen-Vergleich (Gesunde vs. Patienten mit Schizophrenie) wurde ein unabhängiger t-Test und für den Vergleich innerhalb der Gruppen (vor und nach Stimulation) wurden abhängige t-Tests durchgeführt.

Um Unterschiede zwischen den Verteilungen von Respondern und Non-Respondern zu finden, wurde der Chi²-Test benutzt. Response wurde dabei als mindestens 5 %ige Änderung der MEP-Amplituden in die hypothetisch erwartete Richtung (Inhibition nach cTBS 600; Fazilitation nach cTBS 300) definiert.

In den Tabellen werden die Rohwerte mit +/- Standardabweichung dargestellt. In den Grafiken zeigen die Fehlerbalken den Standardfehler (SEM) an, und die Graphen zeigen die nicht transformierten Daten.

Die statistische Beratung erfolgte bei Bedarf durch Herrn M. Sc. Thomas Schneider-Axmann, der als angestellter Statistiker in der Abteilung tätig war (aktuell: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München).

3. Ergebnisse

Soziodemografische und klinische Parameter

Die Studiengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter ($t_{(18)} = 1,361$, $p = 0,190$), Geschlecht ($\chi^2_{(1)} = 0,000$, $p=1,000$) oder Händigkeit ($\chi^2_{(2)} = 2,222$, $p = 1,000$, $p = 0,329$)

Die weiteren soziodemografischen und klinischen Daten werden in Tabelle 3 und 4 dargestellt. Bei einem Patienten mit Schizophrenie konnte keine standardisierte psychopathologische Untersuchung durchgeführt werden und die Erkrankungsdauer war unbekannt. Die Werte für die S1mV und RMT in % der Stimulationsintensität finden sich in Tabelle 4.

Klinische Variablen PANSS Score	n	Patienten mit Schizophrenie
PANSS gesamt	9	57,9 ± 11,3
PANSS positiv	9	11,4 ± 4,3
PANSS negativ	9	19,1 ± 5,3
PANSS allgemein	9	27,3 ± 5,1
GAF	9	57,4 ± 11,8
CGI	9	4,3 ± 1,2
CPZ (täglich)	10	435,0 ± 283,5
	9	4,8 ± 5,0
Dauer der Erkrankung (Jahre)		

Tabelle 3: Klinische Daten, n = Anzahl der Probanden, PANSS = Positiv- und Negativsymptome, GAF = Globale Erfassung des Funktionsniveaus (Global Assessment of Functioning), CGI = Klinischer globaler Eindruck (Clinical Global Impressions), CPZ = Chlorpromazin-Dosisäquivalent

Variable	Gesunde Kontrollgruppe	Patienten mit Schizophrenie	df	p
Probanden	10	10		
Alter	24,2 (± 3,1)	26,6 (± 4,5)	18	0,190 ^a
Geschlecht (w/m)	3/7	3/7	1	1,000 ^b
Händigkeit (r/b/l)	10/0/0	8/1/1	2	0,329 ^b
S1mV				
cTBS 600 links	61,60 (± 11,09)	61,50 (± 13,73)	18	0,986 ^a
cTBS 600 rechts	53,00 (± 22,02)	68,44 (± 15,73)	16	0,106 ^a
cTBS 300 links	62,78 (± 13,95)	62,20 (± 13,53)	17	0,928 ^a
cTBS 300 rechts	58,22 (± 9,80)	64,10 (± 16,18)	17	0,359 ^a
RMT				
cTBS 600 links	54,40 (± 6,96)	49,10 (± 13,70)	18	0,281 ^a
cTBS 300 links	52,56 (± 7,16)	51,50 (± 12,77)	17	0,830 ^a

Tabelle 4: Übersicht über die Probandenverteilung in V1; w = weiblich, m = männlich, r = rechts, b = beidhändig, l = links, a = unabhängiger t-Test, b = Chi²-Test. Df < 18 bei den unabhängigen t-Tests weisen darauf hin, dass es missing data gibt. Bei 2 (cTBS 600 rechts), respektive 1 (cTBS 300) sind die Werte für die S1mV nicht mehr verfügbar. Bei cTBS 300 links ist der RMT Wert für einen Probanden nicht mehr verfügbar. Die fehlenden Werte wurden nicht in die Datenbank eingetragen und waren nachträglich nicht mehr zu erheben. Angegeben sind die Mittelwerte der Stimulationsintensitäten (als Prozentzahl des maximalen Outputs von 100 %) bei Baseline sowie die Standardabweichung.

	<i>Hypothesis df, error df</i>	<i>F Wert</i>	<i>p Wert</i>
<u>Beide Hemisphären</u>			
TBS	1, 18	0,128	0,725
Hemisphäre	1, 18	1,711	0,207
Zeitverlauf	2,0, 36,2	6,078	0,005*
TBS x Gruppe	1, 18	9,308	0,007*
Hemisphäre x Gruppe	1, 18	0,289	0,598
Zeitverlauf x Gruppe	2,0, 36,2	0,667	0,520
TBS x Hemisphäre	1, 18	0,284	0,600
TBS x Zeitverlauf	3, 54	0,984	0,407
Hemisphäre x Zeitverlauf	2,1, 37,4	1,410	0,257
TBS x Hemisphäre x Gruppe	1, 18	2,188	0,156
TBS x Zeitverlauf x Gruppe	3, 54	3,255	0,029*
Hemisphäre x Zeitverlauf x Gruppe	2,1, 37,4	0,211	0,818
TBS x Hemisphäre x Zeitverlauf	3, 54	0,720	0,545
TBS x Hemisphäre x Zeitverlauf x Gruppe	3, 54	0,704	0,554
<u>Linke Hemisphäre</u>			
TBS	1, 18	0,003	0,955
Zeitverlauf	1,9, 33,9	4,840	0,016*
TBS x Gruppe	1, 18	12,657	0,002*
Zeitverlauf x Gruppe	1,9, 33,9	0,766	0,466
TBS x Zeitverlauf	3, 54	1,130	0,345
TBS x Zeitverlauf x Gruppe	3, 54	2,930	0,042*
<u>Rechte Hemisphäre</u>			
TBS	1, 18	0,330	0,573
Zeitverlauf	2,0, 35,2	3,219	0,053
TBS x Gruppe	1, 18	1,870	0,188
Zeitverlauf x Gruppe	2,0, 35,2	0,130	0,874
TBS x Zeitverlauf	3, 54	0,535	0,661
TBS x Zeitverlauf x Gruppe	3, 54	0,912	0,441
<u>cTBS 300 Linke Hemisphäre</u>			
Zeitverlauf	3, 54	3,755	0,016*
Zeitverlauf x Gruppe	3, 54	3,035	0,037*
<u>cTBS 600 Linke Hemisphäre</u>			
Zeitverlauf	3, 54	2,988	0,039*
Zeitverlauf x Gruppe	3, 54	0,313	0,816
<u>cTBS 300 Rechte Hemisphäre</u>			
Zeitverlauf	3, 54	2,638	0,059
Zeitverlauf x Gruppe	3, 54	0,493	0,689
<u>cTBS 600 Rechte Hemisphäre</u>			
Zeitverlauf	2,1, 38,4	1,385	0,263
Zeitverlauf x Gruppe	2,1, 38,4	0,375	0,703

Tabelle 5: Ergebnisse der RM-ANOVA für MEP- Werte

Bei der Analyse der Ergebnisse für beide Hemisphären erkennt man einen signifikanten Effekt für die Faktoren "Zeitverlauf", und die Interaktionen "Zeitverlauf x Gruppe" und "TBS x Zeitverlauf x Gruppe". Für die linke Hemisphäre gibt es einen signifikanten Effekt für "Zeitverlauf" und die Interaktionen "Zeitverlauf x Gruppe" und "TBS x Zeitverlauf x Gruppe". Bei der rechten Hemisphäre

*ist das Ergebnis nicht signifikant. Weitere RM-ANOVAs für die Stimulationsreihen und beide Hemisphären zeigten auf der linken Hemisphäre einen signifikanten Effekt für "Zeitverlauf" in beiden cTBS-Protokollen. Die Interaktion "Zeitverlauf x Gruppe" war für die linke Hemisphäre nach cTBS 300 signifikant. * $p \leq 0,05$*

3.1 Veränderung der MEP-Amplitude im Zeitverlauf

(Baseline, 0 min, 15 min und 30 min)

Die erste RM-ANOVA zeigte signifikante Effekte im Hinblick auf die "TBS x Zeitverlauf x Gruppe" Interaktion ($p = 0,029$), ebenso für die "TBS x Gruppe" Interaktion ($p = 0,007$) und für den Faktor "Zeitverlauf" ($p = 0,005$). Für andere Interaktionen oder Haupteffekte konnten keine Signifikanzen beobachtet werden. Der Haupteffekt „Gruppe“ zeigte jedoch keinen signifikanten Effekt ($F_{(1,18)} = 0,365$, $p = 0,553$). Siehe Tabelle 5 für alle statistischen Details dieser Analyse.

Eine separate RM-ANOVA der cTBS 600 Stimulationsreihe mit dem Faktor "Gruppe" und "Zeitverlauf" zeigte für die linke Hemisphäre einen signifikanten Effekt für den „Zeitverlauf“ ($p = 0,039$), aber keine signifikanten "Zeitverlauf x Gruppe" Interaktion ($p = 0,816$). Für die rechte Hemisphäre konnten keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen beobachtet werden (alle $p > 0,263$).

Eine separate RM-ANOVA der cTBS 300 Stimulationsreihe zeigte für die linke Hemisphäre einen signifikanten Effekt bezüglich des "Zeitverlaufs" ($p = 0,016$) und eine signifikante Interaktion bezüglich "Zeitverlauf x Gruppe" ($p = 0,037$). Für die rechte Hemisphäre gab es auch hier keinen signifikanten Haupteffekt oder Interaktionen (alle $p > 0,059$).

Eine weitere RM-ANOVA wurde für beide Hemisphären gesondert bestimmt. Für die linke Hemisphäre zeigte die RM-ANOVA erneut signifikante Effekte für die Interaktion von "TBS x Zeitverlauf x Gruppe" ($p = 0,042$), "TBS x Gruppe" ($p = 0,002$), und einen signifikanten Haupteffekt für den "Zeitverlauf" ($p = 0,016$). Ansonsten konnten keine weiteren Interaktionen oder Haupteffekte festgestellt werden.

Auf der rechten Hemisphäre waren keine signifikanten Interaktionen oder Haupteffekte zu verzeichnen (alle $p > 0,188$). Nur hinsichtlich des Haupteffektes „Zeitverlauf“ gab es

einen Trend ($p = 0,053$). Die vollständigen Statistiken aller RM-ANOVAs sind in der Tabelle 5 dargestellt.

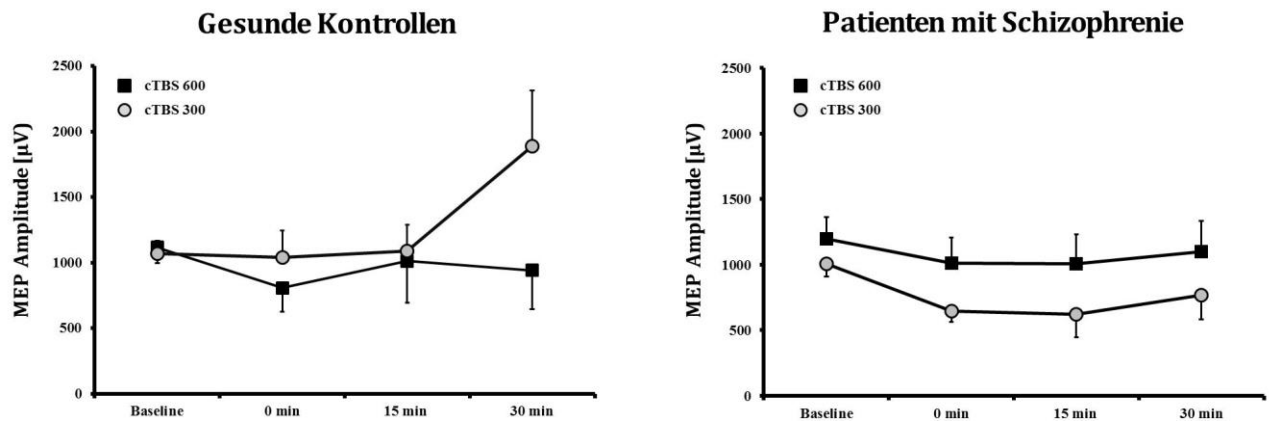


Abbildung 7: MEP-Verläufe linke Hemisphäre in beiden Gruppen für beide Stimulationsprotokolle. Linkes Bild: Reduktions-Trend in der MEP-Amplitude nach cTBS 600 in der gesunden Kontrollgruppe sofort nach der Stimulation ($p = 0,061$) und nach 15 Minuten ($p = 0,077$). Der Zeitpunkt 30 Minuten ($p = 0,111$) hat aufgrund der hohen Standardabweichung ($1339,57 \mu V$) keine Signifikanz erreicht; Rechtes Bild: Verringerte MEP-Amplitude sofort ($p = 0,019$) und nach 15 Minuten ($p = 0,022$) nach cTBS 300 bei Patienten mit einer Schizophrenie. Abbildungen zeigen Mittelwerte \pm SEM an

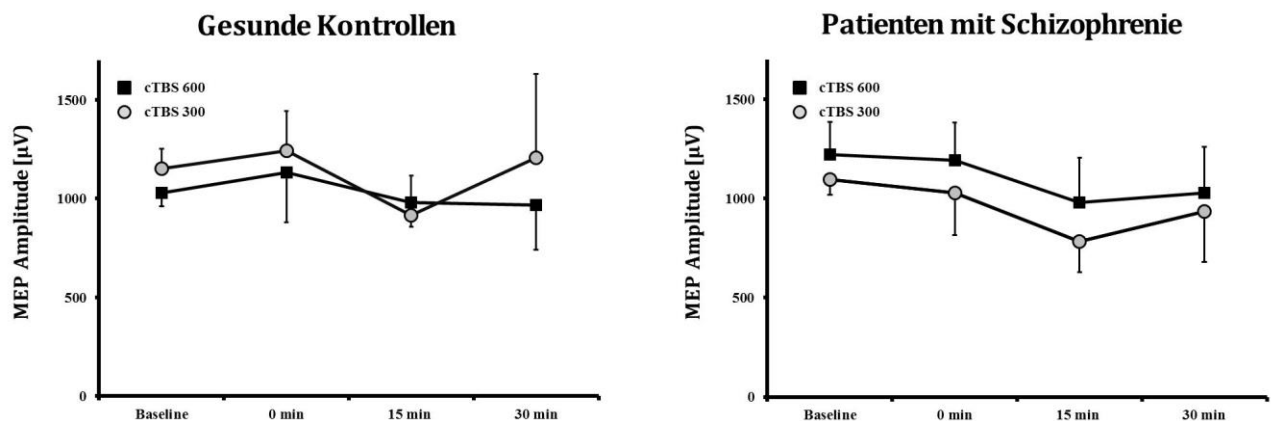


Abbildung 8: MEP-Verläufe rechte Hemisphäre in beiden Gruppen für beide Stimulationsprotokolle. Es zeigte sich ein Trend für den Faktor „Zeit“ ($p = 0,061$), aber keine Signifikanz für andere Entwicklungen (alle $p > 0,766$) und Interaktionen (alle $p > 0,394$). Abbildungen zeigen Mittelwerte \pm SEM an.

3.1.1 Linke Hemisphäre weitere Unterschiede

Aufgrund der oben genannten Ergebnisse der RM-ANOVAs wurden weitere Analysen nur für die linke Hemisphäre durchgeführt.

a) Bei gesunder Kontrollgruppe

Nach Applikation von **cTBS 600** zeigte sich im abhängigen t-Test (Prä versus Post) ein Trend für eine Reduktion der MEPs direkt nach der Stimulation und 15 Minuten danach ($t_{(9)} = 2,000$, $p = 0,077$) bei der gesunden Kontrollgruppe ($t_{(9)} = 2,145$, $p = 0,061$). Nach 30 Minuten konnte kein Unterschied der MEP-Amplituden zur Baseline nachgewiesen werden ($t_{(9)} = 1,572$, $p = 0,150$).

Nach der Applikation von **cTBS 300** zeigte sich im zeitlichen Verlauf keine signifikante Änderung der MEPs (alle $t_{(9)} < 1,767$, $p > 0,111$).

b) Bei Patienten mit Schizophrenie

Nach der Stimulation der linken Hemisphäre durch **cTBS 300** zeigte sich im abhängigen t-Test überraschenderweise eine signifikante sofortige Steigerung der MEPs ($t_{(9)} = 2,863$, $p = 0,019$), die auch nach 15 Minuten noch zu verzeichnen war ($t_{(9)} = 2,772$, $p = 0,022$). Nach 30 Minuten konnte kein Unterschied mehr beobachtet werden ($t_{(9)} = 1,715$, $p = 0,120$). Die fehlende Signifikanz kann hier durch die hohe Standardabweichung (599,25 μ V) erklärt werden.

Allerdings bewirkte **cTBS 600** keine signifikanten Veränderungen der MEPs im zeitlichen Verlauf (alle $t_{(9)} < 1,509$, alle $p > 0,166$).

c) Unterschiede zwischen den Gruppen

Unabhängige t-Tests zeigten weder in der MEP-Baseline noch nach einer Stimulation mit **cTBS 600** (alle $t_{(18)} < 0,998$, $p > 0,332$) einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Für eine Stimulation mit **cTBS 300** zeigten unabhängige t-Tests zwischen den Gruppen ebenfalls keinen Unterschied in der Baseline der MEPs (alle $t_{(18)} = 0,453$, $p = 0,656$).

Allerdings waren die MEP-Amplituden der Patientengruppe mit Schizophrenie im Vergleich zu den Gesunden nach **cTBS 300** bei 30 Minuten signifikant niedriger ($t_{(18)} = 2,665$, $p = 0,016$) sowie im Trend auch nach 0 Minuten ($t_{(18)} = 1,921$, $p = 0,071$) und nach 15 Minuten ($t_{(18)} = 1,893$, $p = 0,075$).

		Mittelwert	Standardabweichung
Gesunde Probanden	cTBS 600 Baseline	1074,18	381,25
	cTBS 600 0 min	791,09	570,70
	cTBS 600 15 min	951,61	997,87
	cTBS 600 30 min	896,96	936,20
	cTBS 300 Baseline	1055,38	313,57
	cTBS 300 0 min	1028,95	642,78
	cTBS 300 15 min	1088,17	641,48
	cTBS 300 30 min	1785,15	1339,57
Patienten mit Schizophrenie	cTBS 600 Baseline	1196,88	519,63
	cTBS 600 0 min	1012,44	608,64
	cTBS 600 15 min	1007,17	711,67
	cTBS 600 30 min	1097,28	739,55
	cTBS 300 Baseline	1004,77	305,44
	cTBS 300 0 min	646,77	270,11
	cTBS 300 15 min	621,70	552,42
	cTBS 300 30 min	769,38	599,25

Tabelle 6: Mittelwerte der MEPs über der linken Hemisphäre (Experiment 1). Alle Werte sind in μV angegeben

		Mittelwert	Standardabweichung
Gesunde Probanden	cTBS 600 Baseline	1028,34	292,00
	cTBS 600 0 min	1130,94	627,16
	cTBS 600 15 min	978,64	462,16
	cTBS 600 30 min	968,52	947,19
	cTBS 300 Baseline	1150,96	217,69
	cTBS 300 0 min	1240,75	797,43
	cTBS 300 15 min	913,89	387,75
Patienten mit Schizophrenie	cTBS 600 Baseline	1220,93	561,54
	cTBS 600 0 min	1191,42	743,39
	cTBS 600 15 min	979,96	471,65
	cTBS 600 30 min	1027,71	468,27
	cTBS 300 Baseline	1096,20	245,75
	cTBS 300 0 min	1028,65	674,28
	cTBS 300 15 min	782,80	485,44
cTBS 300 30 min	933,51	797,64	

Tabelle 7: Mittelwerte der MEPs über der rechten Hemisphäre (Experiment 1). Alle Werte sind in μV angegeben

3.2 Veränderung der MEP-Amplitude (alle post-MEP Zeitpunkte gemittelt „Zeit“)

Eine weitere RM-ANOVA wurde auf die gemittelten MEP-Amplituden nach der Stimulation angewendet. Hier bestätigte sich die Signifikanz für die Faktoren "Zeit" ($p = 0,021$), "TBS x Zeit x Gruppe" Interaktion ($p = 0,034$), ebenso für die "TBS x Gruppe" Interaktion ($p = 0,016$). Es gab keine weiteren Haupteffekte (alle $p > 0,177$) oder Interaktionen (alle $p > 0,105$).

Für die linke Hemisphäre konnte ein signifikanter Effekt für "Zeit" ($p = 0,046$), "TBS x zeitlicher Verlauf x Gruppe" Interaktion ($p = 0,002$) und "TBS x Gruppe" ($p = 0,007$) gezeigt werden. Weiteren Haupteffekte (alle $p > 0,938$) oder Interaktionen (alle $p > 0,316$) waren nicht nachweisbar.

Für die rechten Hemisphäre zeigte sich ein Trend für den Faktor „Zeit“ ($p = 0,061$), aber keine Signifikanz für andere Entwicklungen (alle $p > 0,766$) und Interaktionen (alle $p > 0,394$). Daher wurden erneut ausschließlich für die linke Hemisphäre weitere t-Tests durchgeführt.

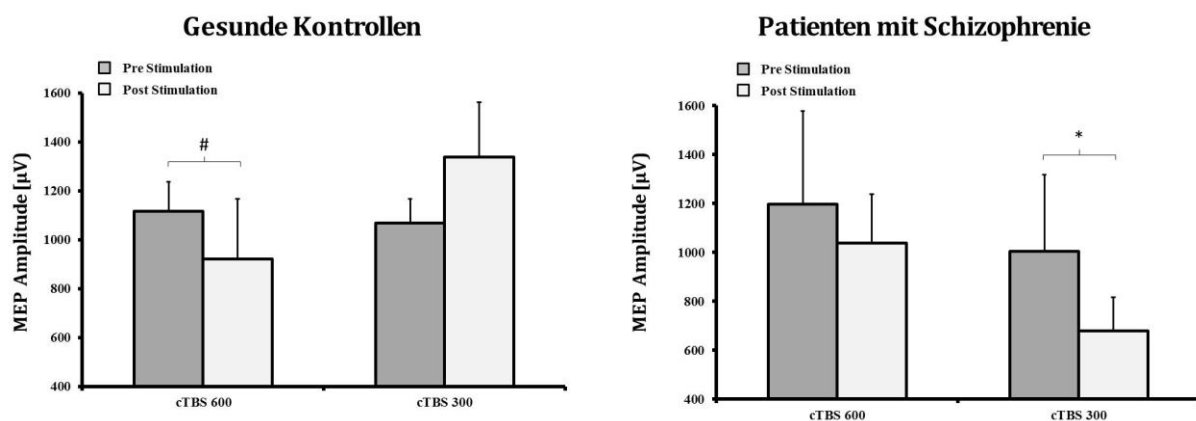


Abbildung 9: MEP (Baseline vs. Mittelwert aller Post-Interventions-Intervalle) der linken Hemisphäre in beiden Gruppen für beide Stimulationsprotokolle; Abhängige t-Tests zeigten einen Reduktions-Trend in der MEP-Amplitude nach cTBS 600 (#: $p = 0,084$); In der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie kam es nach cTBS 300 und cTBS 600 zu Erregungsveränderungen. Abhängige t-Tests zeigten eine signifikante MEP-Reduktion nach cTBS 300 (*: $p = 0,043$). Abbildungen zeigen Mittelwerte \pm SEM an.

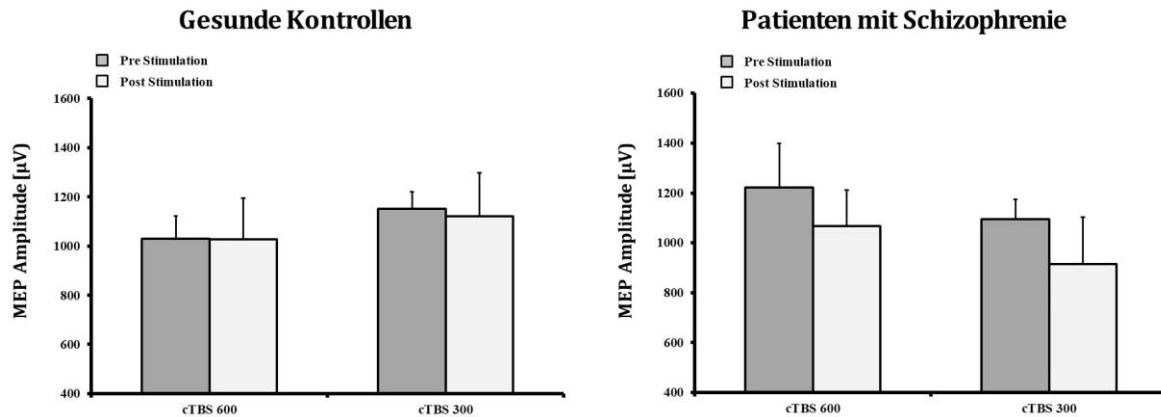


Abbildung 10: MEP (Baseline vs. Mittelwert aller Post-Interventions Intervalle) der rechten Hemisphäre in beiden Gruppen für beide Stimulationsprotokolle. Abbildungen zeigen Mittelwerte \pm SEM an.

3.2.1 Linke Hemisphäre weitere Kontraste

a) Bei gesunder Kontrollgruppe

Durch den abhängigen t-Test (Prä vs. Post) wurde bei der Gruppe der gesunden Kontrollgruppe erneut ein Trend für eine Reduktion der MEPs nach **cTBS 600** gezeigt ($t_{(9)} = 1,942$, $p = 0,084$). Nach **cTBS 300** konnte hingegen kein Effekt verzeichnet werden ($t_{(9)} = 0,691$, $p = 0,507$).

b) Bei Patienten mit Schizophrenie

In der Gruppe der Patienten zeigten abhängige t-Tests reduzierte MEP-Amplituden nach **cTBS 300** ($t_{(9)} = 2,357$, $p = 0,043$), aber keine signifikante Wirkung von **cTBS 600** ($t_{(9)} = 1,286$, $p = 0,230$).

c) Unterschiede zwischen den Gruppen

Unabhängige t- Tests (Zwischengruppenvergleich) zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen in den MEPs zur Baseline oder nach einer Stimulation mit **cTBS 600** (alle $t_{(18)} = 0,823$, $p > 0,421$). Nach **cTBS 300** zeigten unabhängige t-Tests keinen Unterschied in den Gruppen zur Baseline ($t_{(18)} = 0,896$, $p = 0,656$), aber bestätigten, dass es nach der Stimulation zu reduzierten Amplituden in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen kam ($t_{(18)} = 2,534$, $p = 0,021$).

		Mittelwert	Standardabweichung
Gesunde Probanden	cTBS 600 Baseline Links	1074,18	381,25
	Mean Post Links	879,88	782,80
	cTBS 300 Baseline Links	1055,38	313,57
	Mean Post Links	1300,76	704,88
	cTBS 600 Baseline Rechts	1028,34	292,00
	Mean Post Rechts	1026,03	532,27
	cTBS 300 Baseline Rechts	1150,96	217,69
Mean Post Rechts	1120,13	562,06	
Patienten mit Schizophrenie	cTBS 600 Baseline Links	1196,88	519,63
	Mean Post Links	1038,96	625,58
	cTBS 300 Baseline Links	1004,77	305,44
	Mean Post Links	679,28	432,40
	cTBS 600 Baseline Rechts	1220,93	561,54
	Mean Post Rechts	1066,37	460,56
	cTBS 300 Baseline Rechts	1096,20	245,75
Mean Post Rechts	914,99	591,90	

Tabelle 8: Mittelwerte der gemittelten post-MEPs (Mean Post) und der jeweiligen Baseline (Experiment 1). Alle Werte sind in μV angegeben

3.3 Reaktion auf eine Stimulation mit cTBS

Als Antwort auf cTBS wurde eine 5 % Änderung vom Ausgangswert, also der Baseline festgelegt. Je nach Art der Stimulation wurde entweder eine Inhibition (nach cTBS 600) oder eine Fazilitation (nach cTBS 300) über der stimulierten linken Hemisphäre erwartet. Nach **cTBS 600** zeigten 8 von 10 der gesunden Kontrollgruppe und 4 von 10 Patienten mit Schizophrenie auf der linken Hemisphäre die erwartete Antwort ($\chi^2_{(1)} = 3,333$, $p = 0,068$). Nach **cTBS 300** waren es 5 von 10 Gesunde und nur 2 von 10 Patienten mit Schizophrenie ($\chi^2_{(1)} = 1,978$, $p = 0,160$). Bei 4 von 10 Gesunden und bei 0 von 10 Patienten mit Schizophrenie konnten die erwarteten Veränderungen nach jeweils beiden cTBS-Protokollen festgestellt werden ($\chi^2_{(1)} = 5,000$, $p = 0,025$). Die Abbildung 5 zeigt dazu die relevanten Veränderungen nach cTBS 300 und cTBS 600.

Ungeachtet der Art der Stimulation kann festgehalten werden, dass es in der Gruppe der Gesunden 13 Responder gibt (7 Non-Responder), die auf eine Stimulation mit cTBS wie erwartet reagieren. Bei der Patientengruppe gab es 6 Responder (14 Non-Responder) ($\chi^2_{(1)} = 4,912$, $p = 0,027$). Diese Analysen wurden ausschließlich für die stimulierte linke Hemisphäre durchgeführt, da es für die rechte Hemisphäre keine hypothesengeleitete Einteilung in Responder und Non-Responder in der Literatur gibt.

Diesem Ergebnis nach zeigen mehr Gesunde eine erwartete Reaktion auf eine Stimulation mit cTBS. Da es bisher keine Vorstudien gibt, wie sich eine Stimulation auf die andere Hemisphäre auswirkt und bei wieviel Prozent einer Änderung hier eine Response anzunehmen ist, haben wir unsere Daten der rechten Hemisphäre diesbezüglich nicht ausgewertet.

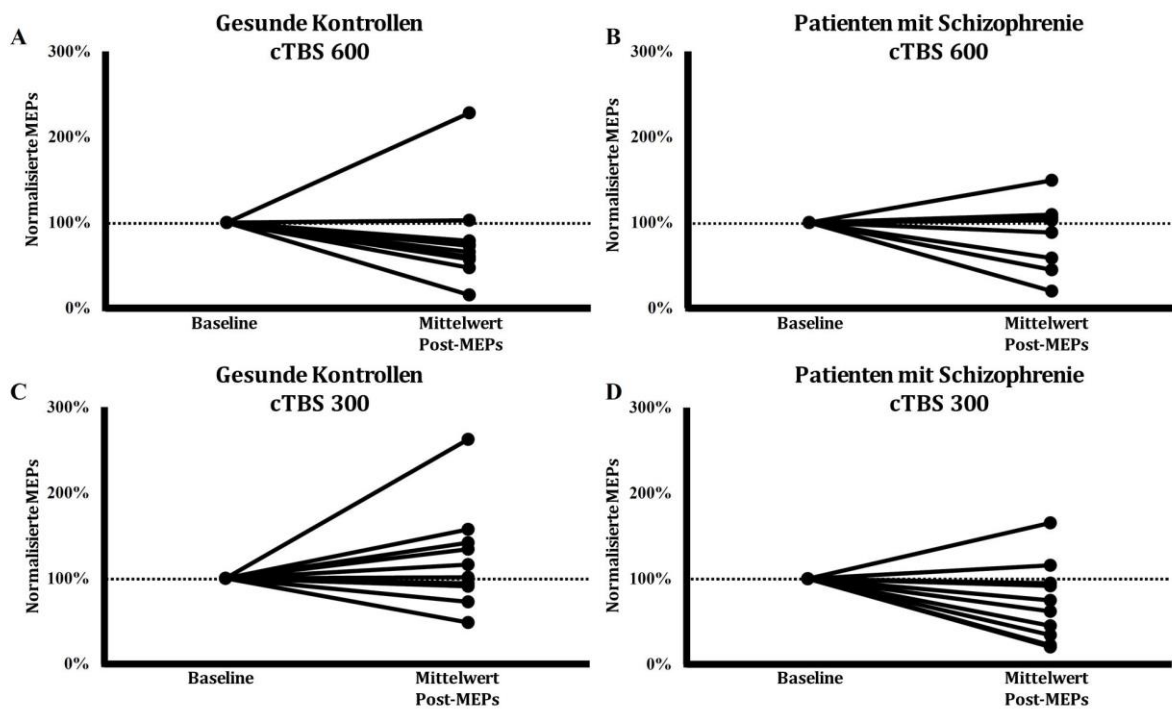


Abbildung 11: Verteilung der relativen Veränderungen nach cTBS 300 und cTBS 600. Die durchschnittlichen Werte beziehen die Zeiten 0 bis 30 Minuten nach der Stimulation mit ein. In den oberen Abbildungen (cTBS 600, A und B) zeigten 8 von 10 gesunden Probanden und 4 von 10 Patienten mit Schizophrenie die erwartete Antwort. In den unteren beiden Abbildungen (cTBS 300, C und D) zeigten 5 von 10 gesunden Probanden und 2 von 10 Patienten mit einer Schizophrenie die erwartete Antwort.

3.4 Zusatzexperiment intrahemisphärische Konnektivität

Auch für das zweite Experiment konnten keine Unterschiede in der RMT (Gesunde: $55,69 \pm 5,92$; Patienten: $51,43 \pm 11,46$; $t_{(18)} = 1,110$, $p = 0,282$) und der S1mV (Gesunde: $66,62 \pm 10,01$; Patienten: $62,86 \pm 11,61$; $t_{(18)} = 0,758$, $p = 0,458$) zwischen den Gruppen beobachtet werden (bei einem Probanden waren diese Werte nicht mehr für die Analysen verfügbar). Die Studiengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter ($t_{(19)} = 0,725$, $p = 0,477$), Geschlecht ($\chi^2_{(1)} = 0,000$, $p = 1,000$) oder Händigkeit ($\chi^2_{(2)} = 2,500$, $p = 0,287$).

Da es bisher keine Vorbefunde mit diesem Setup aus der Literatur gibt, wurden zunächst die gesunden Probanden getrennt von den Patienten untersucht.

Bei 14 gesunden Probanden (Alter: 26,4 (\pm 3.3); 6 Frauen, 8 Männer; 13 Rechtshänder) erfolgte die Stimulation des linken prämotorischen Kortex mittels cTBS 600 und die Messung der MEP-Amplituden vor und nach der Stimulation über dem ipsilateralen primärmotorischen Kortex.

Die RM-ANOVA bei den gesunden Probanden mit dem Faktor Zeit (Baseline, 0 Minuten, 15 Minuten, 30 Minuten) zeigte keinen signifikanten Haupteffekt ($F_{(3,39)} = 0,539$, $p = 0,659$), was auf eine fehlende Modulation der MEP-Amplituden, gemessen über dem linken primär motorischen Kortex nach Stimulation des ipsilateralen prämotorischen Kortex, in dieser Stichprobe hinweist.

Es wurden dann noch 7 Patienten mit einer Schizophrenie (Alter: 27,6 (\pm 4,2); 3 Frauen, 4 Männer; 5 Rechtshänder) untersucht. Hier zeigte die RM-ANOVA ebenso keinen signifikanten Haupteffekt ($F_{(3,18)} = 1,745$, $p = 0,194$).

Auch wenn beide Einzelanalysen jeweils negativ waren, erfolgte eine explorative RM-ANOVA zu Gruppenunterschieden mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ und dem Innersubjektfaktor „Zeit“. Diese Analyse zeigte keinen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($F_{(3,57)} = 1,084$, $p = 0,363$) und keinen signifikanten Haupteffekt der „Gruppe“ ($F_{(1,19)} = 1,493$, $p = 0,237$), jedoch einen Trend für eine „Zeit x Gruppe“-Interaktion ($F_{(3,18)} = 2,618$, $p = 0,060$).

Durch die fehlenden Signifikanzen im ANOVA-Modell sind prinzipiell keine weiteren post-hoc-Tests erlaubt, aber als explorative Beurteilung dieses o. g. Trendeffekts führten wir dennoch unabhängige t-Tests durch, die keinen Unterschied der MEP-Amplituden zur Baseline ($t_{(19)} = 0,465$, $p = 0,647$), direkt nach der Stimulation ($t_{(19)} = 0,809$, $p = 0,428$) oder nach 15 Minuten ($t_{(19)} = 0,588$, $p = 0,564$) zeigten. Allerdings 30 Minuten nach Stimulation hatten die Patienten geringere MEP-Amplituden als die gesunden Probanden ($t_{(19)} = 2,427$, $p = 0,025$). Aufgrund der fehlenden Haupteffekte für Zeit in den RM-ANOVAs für beide Gruppen und der dadurch anzunehmenden fehlenden

Modulation der MEP-Amplituden über die Zeit sowie der nicht-signifikanten Interaktion in der RM-ANOVA muss dieser Unterschied jedoch nur als Befund einer explorativen Untersuchung angesehen werden. Da bereits die RM-ANOVA bei 14 gesunden Probanden keinen signifikanten Effekt gezeigt hatte, wurden keine weiteren Patienten mit einer Schizophrenie rekrutiert und das zweite Experiment beendet.

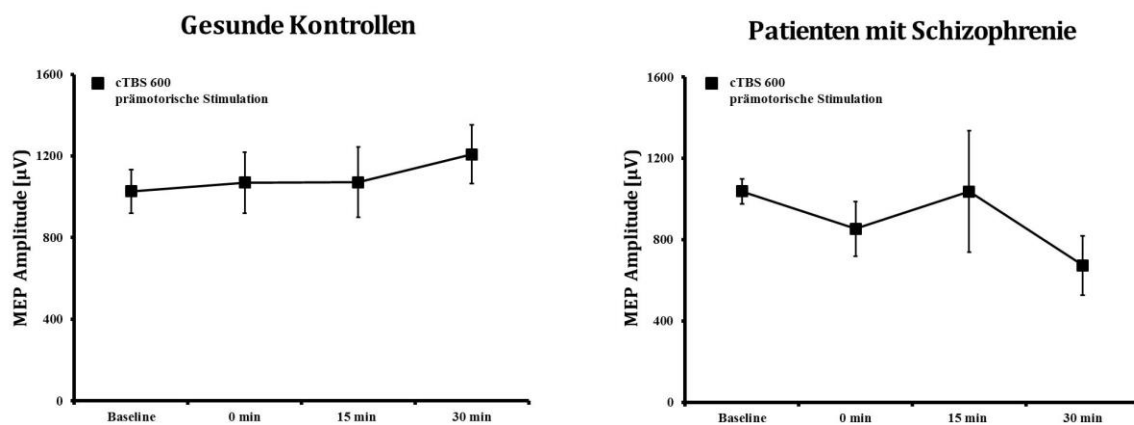


Abbildung 12: MEP-Verläufe im Rahmen des zweiten Experiments getrennt für beide Gruppen. Abbildungen zeigen Mittelwerte \pm SEM an.

		Mittelwert	Standardabweichung
Gesunde Probanden	Baseline	1027,07	400,57
	Post 1	1069,20	557,28
	Post 2	1071,77	647,94
	Post 3	1208,38	533,94
Patienten mit Schizophrenie	Baseline	1038,88	163,16
	Post 1	853,91	356,67
	Post 2	1036,98	791,71
	Post 3	672,89	387,14

Tabelle 9: Mittelwerte der MEPs über der linken Hemisphäre (Experiment 2). Alle Werte sind in μV angegeben.

4. Diskussion

Das Ziel meiner Promotionsarbeit ist es, einen Beitrag zur neurowissenschaftlichen Erforschung der Schizophrenie zu leisten und die durch nicht-invasive Hirnstimulation induzierte motor-kortikale Plastizität bei Schizophrenie zu untersuchen. Dabei habe ich mir die Auswirkungen von zwei verschiedenen transkraniellen Theta-Burst-Protokollen (cTBS 300 und cTBS 600) auf die motorkortikale Plastizität bei gesunden Probanden und bei Patienten mit einer Schizophrenie angeschaut. Die Nacheffekte der Stimulation des primären motorischen Kortex (Experiment 1) und des prämotorischen Kortex (Experiment 2) der linken Hemisphäre wurden als Veränderung der motor-kortikalen Erregbarkeit (MEP-Amplituden) auf beiden Hemisphären gemessen und die Ergebnisse beider Gruppen miteinander verglichen.

Die Applikation von cTBS 600 auf den linken primär motorischen Kortex bewirkte prinzipiell bei der gesunden Kontrollgruppe eine reduzierte neuronale Erregbarkeit, über der stimulierten linken Hemisphäre (Trend Effekt), was in Einklang mit der initialen Publikation dieser Methodik steht (Huang et al. 2005). Die erhöhte, neuronale Erregbarkeit nach einer Stimulation mit cTBS 300 bei gesunden Probanden konnte in meiner Studie nicht bestätigt werden (Gentner et al. 2008; Huang et al. 2005).

Bei den Patienten mit Schizophrenie zeigte sich nach der Stimulation mit cTBS 600 keine reduzierte MEP-Amplitude im Sinne eines LTD-artigen Nacheffekts, dafür allerdings eine signifikante paradoxe Reduktion der motor-kortikalen Erregbarkeit nach cTBS 300 über der stimulierten linken Hemisphäre. Die Experimente, welche die Nacheffekte über der nicht-stimulierten rechten Hemisphäre untersuchten, sowie das Zusatzexperiment, welches auf die Untersuchung interhemisphärische Konnektivität ausgerichtet war, zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Der Anteil an Personen mit einer Response auf das jeweilige Stimulationsverfahren war bei gesunden Probanden im Vergleich zur Patientengruppe signifikant größer. Dieses weist darauf hin, dass trotz der teilweise fehlenden Signifikanzen in Bezug auf den

Verlauf der MEPs nach cTBS gesunde Probanden neuroplastischer reagieren als die schizophren erkrankten Patienten.

4.1 Kortikale Plastizität nach nicht-invasiver Stimulation bei Schizophrenie

Vorangegangene Studien zeigen, dass kortikale Plastizität durch eine einmalige Stimulation des Motorkortex bei Patienten mit einer Schizophrenie schwer hervorzurufen ist. In diesem Punkt können die Erfahrung dieser Studien bestätigt bzw. erweitert werden (Hasan et al. 2013b). NIBS-Verfahren scheinen somit bisher zu keiner langanhaltenden Änderung im Sinn einer LTP- oder einer LTD-artigen Antwort bei Patienten mit einer Schizophrenie zu führen. Trotz der beschriebenen Schwierigkeiten, langanhaltende Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie durch einmalige NIBS zu bewirken, gibt es Studien, die belegen, dass es möglich ist, hiermit eine Veränderung der kortikalen Erregbarkeit zu erzielen. Dabei beziehen sich nicht alle Studien auf die Stimulation des primären Motorkortex (M1) wie in meiner Studie.

Ein Beispiel bietet dabei die Studie, bei der anodale tDCS (2,0 mA) bei Patienten mit einer Schizophrenie einmalig auf den linken DLPFC appliziert wurde. Bei der Studie wurden hohe (2,0 mA) und lange Stimulationsintensitäten (20 Minuten) benutzt, um eine Reaktion hervorzurufen. Ziel war es dabei, die Auswirkungen von tDCS auf die Kognition zu prüfen. Es konnte festgestellt werden, dass bereits eine einmalige Stimulation auf den DLPFC ausreicht, langanhaltende Veränderungen der kognitiven Performanz bei Patienten mit einer Schizophrenie zu bewirken. (Hoy et al. 2014).

In einer weiteren Studie wurde 1.0 mA anodale tDCS für 10 Minuten auf den hinteren Parietalkortex appliziert. Auch hier konnte bei Patienten mit Schizophrenie eine Veränderung durch einmalige Stimulation bewirkt werden. Die verminderte Ausprägung eines physiologischen Pseudoneglect, der bei an Schizophrenie erkrankten Patienten entdeckt wurde, konnte durch eine Stimulation mit anodaler tDCS zeitweise korrigiert werden (Ribolsi et al. 2013).

Wie diese Studien belegen, ist es unter bestimmten Voraussetzungen durchaus möglich, mit einmaligen Stimulationsverfahren Plastizität in verschiedenen Hirnarealen zu bewirken. Allerdings scheinen diese Befunde auf Verhaltenseffekte beschränkt zu sein. Wie bereits zuvor angedeutet, ist die Induktion von LTP/LTD-artiger Plastizität im Sinne einer Erhöhung oder Verminderung der motor-kortikalen Erregbarkeit bei Patienten mit einer Schizophrenie in einigen Vorarbeiten nicht im gleichen Umfang wie bei gesunden Probanden gelungen.

In diesem Zusammenhang wurden mittels unterschiedlicher NIBS-Varianten in vorrangegangenen Arbeiten die neuroplastische Modulierbarkeit der motor-kortikalen Exzitabilität bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen verglichen. Bei den nachfolgend diskutierten Studien wurde, wie bei meiner Doktorarbeit, die Region des primären Motorkortex der linken Hemisphäre stimuliert.

Durch die Stimulation des Motorkortex (M1) mit kathodalem, transkranielltem Gleichstrom konnte bei gesunden Probanden eine Reduktion der Erregbarkeit bewirkt werden, während die Stimulation bei betroffenen Patienten keinen Effekt zeigte (Hasan et al. 2012c).

Auch eine LTP-artige Reaktion auf eine Stimulation mit anodalem Gleichstrom konnte lediglich bei Patienten in einem frühen, jedoch nicht in einem späten Erkrankungsstadium beobachtet werden (Hasan et al. 2011).

Eine 15-minütige Stimulationsserie mit niederfrequenter 1-Hz rTMS über dem Motorkortex wurde bei einer gesunden Kontrollgruppe sowie medizierten und unmedizierten Patienten durchgeführt (Fitzgerald et al. 2004). Sowohl die medizierten als auch die unmedizierten Patienten mit einer Schizophrenie zeigten eine reduzierte neuronale Reaktion im Sinne einer fehlenden Inhibition (LTD-artige Plastizität) auf die Stimulation (Fitzgerald et al. 2004).

Eine andere Arbeit verwendete die bereits in der Einleitung erwähnte gepaarte assoziierte Stimulation (PAS) zur Induktion von LTP-artiger motor-kortikaler Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie und bei gesunden Probanden. Dabei wurde erneut das Gebiet des linken primär motorischen Kortex stimuliert (Frantseva et al. 2008). Vor und nach der Stimulation wurden die MEPs und die CSPs (Innervationsstille; *cortical silent period*) gemessen. Die Amplitude der MEPs war nach der Stimulation bei

den gesunden Patienten, wie erwartet, erhöht, besonders 30 und 60 min nach der Stimulation. Diese Erhöhung fehlte aber bei den Patienten mit einer Schizophrenie. Die CSP wurde als Marker für eine kortikale Inhibition (Cantello et al. 1992) gemessen, um mögliche Veränderungen der inhibierenden Mechanismen auf PAS zu beurteilen. Die Innervationsstille ist eine Minderung der EMG-Aktivität, die in einem tonisch aktivierten Muskel gemessen werden kann, z. B. nach einer Stimulation des Motorkortex durch NIBS-Verfahren (Orth und Benecke 2007). Nach der PAS war die CSP bei den gesunden Probanden länger als bei den Patienten mit Schizophrenie (Frantseva et al. 2008). Eine CSP von über 100 ms wird möglicherweise durch eine Aktivierung inhibitorischer GABAerger Netzwerke als Antwort auf eine Stimulation (hier mit PAS) hervorgerufen (Chen et al. 1999; Orth und Benecke 2007). Die Länge der CSP korreliert zudem mit der Größe des hervorgerufenen MEP (Orth und Rothwell 2004).

Ebenso konnte eine reduzierte LTP-artige Plastizitätsantwort über dem dominanten Motorkortex im Kontext der erfahrungsabhängigen Plastizität bei medizierten und unmedizierten Patienten mit einer Schizophrenie gezeigt werden (Daskalakis et al. 2008).

Schließlich zeigte eine aktuelle Studie, dass Patienten mit einer Schizophrenie zwar Defizite in der LTP-artigen motor-kortikalen Plastizität nach PAS haben, aber nach tDCS ausreichende Nacheffekte aufweisen können (Strube et al. 2016). Dieses Antwortverhalten wurde mit einem fehlenden fokussierten neuroplastischen Effekt bei Patienten mit einer Schizophrenie interpretiert (Strube et al. 2016).

In meiner Studie zeigte die gesunde Kontrollgruppe nach Stimulation durch cTBS 600 eine Reduktion der MEPs (numerisch, statistischer Trend), was als die erwartete Reduktion der motor-kortikalen Erregbarkeit bei dieser Art der Stimulation verstanden werden kann. Patienten mit Schizophrenie zeigten diese Reaktion nicht. Wie in den gerade genannten Studien ist dies ein weiterer Hinweis auf inhibitorische Defizite und eine Störung der Fähigkeit LTD-artige Plastizität bei Schizophrenie zu induzieren. Bei der gesunden Kontrollgruppe gab es in meiner Arbeit keine LTP-artige Wirkung nach cTBS 300, wie es in anderen Studien beobachtet werden konnte (Gentner et al. 2008).

Allerdings zeigte sich 30 Minuten nach der Stimulation ein Anstieg, welcher mit dem Ergebnis vorheriger Studien vergleichbar sein könnte.

Bei Patienten mit Schizophrenie hingegen löste die cTBS 300 einen unerwarteten Abfall der Amplitude (LTD-artiger Nacheffekt) aus. Es kam statt zu den erwarteten exzitatorischen Effekten zu einer paradoxen Antwort. Die fehlende Reaktion auf die cTBS 300 bei gesunden Probanden kann prinzipiell auch durch die interindividuelle Variabilität der Antworten auf die Stimulation erklärt werden (Hamada et al. 2013). Die unerwartete Reaktion bei Patienten mit einer Schizophrenie hingegen könnte durch eine Fehlfunktion von NMDA-Rezeptoren oder Calciumrezeptor mit vermindertem Calciumeinstrom bei Schizophrenie hervorgerufen werden. Im weiteren Verlauf wird diese Hypothese im Kontext meiner Daten diskutiert.

4.2 Calciumhomöostase, NMDAR und ihre Wirkung auf TBS-Nacheffekte bei Schizophrenie

Eine mögliche Erklärung, warum Patienten mit einer Schizophrenie auf cTBS anders reagieren als die gesunde Kontrollgruppe, können Veränderungen in NMDA-Rezeptoren und eine damit verbundene eingeschränkte Plastizität sein. Die Generierung von LTP- und LTD-artiger Plastizität scheint von dem Calcium-permeablen NMDA-Rezeptor abzuhängen. Dies legt unter anderem eine Studie nahe, in welcher der NMDA-Rezeptorantagonist Memantin vor einer Stimulation mit cTBS gegeben wurde. So ließ sich der inhibierende Effekt unterdrücken (Huang et al. 2007).

Die bei Schizophrenie vermutete Hypofunktion des NMDA-Rezeptors (Berridge 2014; Javitt et al. 2012) kann also eine Erklärung für den veränderten Nacheffekt von TBS sein. Da die Nacheffekte von TBS eng mit der NMDA Funktion zusammenhängen (Huang et al. 2007; Huang et al. 2008), könnten meine Ergebnisse prinzipiell mit einer Hypofunktion des NMDA-Rezeptors bei schizophren Erkrankten erklärt werden.

Ein weiterer Ansatz ist eine beeinträchtigte Funktion der Calciumkanäle in NMDA-Rezeptoren. Durch den Calciumeinstrom nach TBS wird eine Kaskade in Gang gesetzt, die abhängig vom Level des Einstroms entweder zu LTP oder zu LTD (Huang et al. 2007; Huang et al. 2011a) führt. Änderung in der Homöostase oder im Einstrom können

Auswirkungen auf die Plastizität bei Schizophrenie haben. Patienten mit einer Schizophrenie haben in meiner Studie eine Verminderung der MEP-Amplitude nach einer Stimulation mit cTBS 300 gezeigt. Das Protokoll sollte bei Gesunden zu einer LTP-artigen Plastizität führen (Gentner et al. 2008; Huang et al. 2005). Eine LTD-artige Wirkung nach cTBS 300 konnte bei gesunden Probanden nach einer Voraktivierung des betroffenen Muskels beobachtet werden. Dabei erfolgte eine willkürliche, isometrische Kontraktion des Zielmuskels vor der Stimulation durch TBS. (Gentner et al. 2008; Huang et al. 2005).

Wurde die Region bei gesunden Probanden voraktiviert, führte die Stimulation wie bei meinen Patienten mit Schizophrenie zu einer LTD-artigen Antwort. In diesem Fall war der Patient bereits neuronal sensibilisiert und zeigte einen erhöhten Calciumspiegel. Eine Stimulation mit cTBS 300 löste einen geringeren Calciumfluss aus und zeigte so eine LTD-artige Reaktion (Gentner et al. 2008). Eine cTBS 300 mit Voraktivierung führt also zu einer LTD-artigen Plastizität, während es ohne Voraktivierung wie auch in meiner Studie zu einem LTP-artigen Nacheffekt führt (Gentner et al. 2008; Huang et al. 2011a).

Basierend auf diesen Erkenntnissen könnte ein reduzierter Calciumeinstrom bei Schizophrenie für die beobachteten LTD-artigen Effekte nach cTBS 300 verantwortlich sein. Veränderungen im Calciumkanal bei Patienten mit einer Schizophrenie, welche die neuronale Plastizität beeinflussen, wären ebenfalls denkbar (Berridge 2014).

Möglicherweise befinden sich Patienten mit einer Schizophrenie aufgrund der speziellen Pathophysiologie in einem Zustand dauerhafter Voraktivierung, so dass es zu einem geringeren Calciumeinstrom und somit einer LTD-artigen Antwort kommt.

Eine Applikation von cTBS 600 bewirkt in der Regel bei gesunden Probanden eine LTD-artige Reaktion am stimulierten Motorkortex. Als Grund hierfür wird in der Literatur diskutiert (Gentner et al. 2008), dass nach den ersten 300 Impulsen (cTBS 300), bei 600 Pulsen eine neuronale Gegenregulation erfolgt. Dies ähnelt prinzipiell den Mechanismen, die bei einer muskulären Voraktivierung diskutiert werden. Somit kommt es in der Summe durch geringeren Calciumeinstrom zu einer Verminderung der Erregbarkeit (Gentner et al. 2008). In meiner Studie war bei den gesunden Probanden zumindest ein numerischer Effekt einer reduzierten MEP-Amplitude zu verzeichnen.

Bei Patienten mit einer Schizophrenie hingegen konnte keine LTD nach cTBS 600 beobachtet werden, so dass hier eine geringere neuronale Gegenregulation nach den ersten 300 Impulsen vermutet werden kann, was wiederum für eine verminderte Neuroplastizität bei schizophrenen Erkrankten spricht.

Zusammenfassend könnte eine Calcium-abhängige Plastizität die unterschiedlichen Reaktionen von Gesunden und an Schizophrenie Erkrankten auf cTBS erklären. Es wurden bereits in anderen Studien Veränderungen in Genen bei Patienten mit Schizophrenie entdeckt, die die Aktivität des Calciumkanals steuern (CACNA1C und CACNB2) und einen Einfluss auf die Erkrankung nahelegen (Consortium 2013).

Allerdings habe ich in meiner Studie nicht mit einer aktiven Kontraktion der Muskulatur vor der Stimulation gearbeitet, welche einer Voraktivierung gleichkäme, um die Effekte zu vergleichen. Es wurden auch keine Medikamente eingesetzt, welche die Calciumhomöostase verändern, um einen Zusammenhang zwischen Plastizität und den Calciumkanälen weiter zu überprüfen.

Schließlich sollte beachtet werden, dass es auch bei gesunden Probanden nur wenige systematische Arbeiten zu verschiedenen cTBS-Protokollen gibt, und dass initiale Arbeiten die Effekte möglicherweise überschätzt haben. Abhängig vom jeweiligen TBS-Protokoll wurde eine Variabilität von 20 bis 60% beschrieben, was bedeutet, dass ein größerer Anteil gesunder Probanden nicht die hypothetisch erwarteten Effekte zeigt (Hamada und Rothwell 2015; Suppa et al. 2016).

4.3 TBS-Nacheffekte und die Aktivität der inhibitorischen Interneurone bei Schizophrenie

In Tierstudien wurde der Einfluss von TBS auf die molekularen Strukturen untersucht und gezeigt, dass TBS vor allem die Aktivität inhibitorische Interneurone im Gehirn beeinflusst (Benali et al. 2011; Funke und Benali 2011). Problematisch ist bei diesen Studien, dass das menschliche Gehirn deutlich größer als das Gehirn von Nagern ist und dass somit eine fokale TBS in diesem Setting kaum möglich ist (Suppa et al. 2016). Somit

müssen die folgenden Effekte eher als Ergebnis einer umfassenden Stimulation des Gehirns bei den Tieren verstanden werden.

Es wurde gezeigt, dass eine Stimulation von iTBS und cTBS die Expression von GAD-Enzymen, welche in inhibierenden Neuronen hergestellt wird, beeinflusst. Während iTBS vor allem auf den inhibierenden Einfluss von Pyramidenzellen wirkt, indem es die Expression von Parvalbumin reduziert, führt eine Stimulation mit cTBS zu einer veränderten Expression des Calcium-bindenden Proteins Calbindin D-28k (Benali et al. 2011).

Calbindin kommt vor allem in inhibierenden GABAergen Interneuronen im Kortex vor. Es spielt bei der Inhibition von Pyramidenzellen eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit einer Schizophrenie wurde eine reduzierte Anzahl an Zellen gefunden, die Calbindin enthalten. Dies kann eine mögliche Erklärung für die reduzierte neuronale Hemmung bedeuten (Chance et al. 2005).

Die Expression von GAD65 wurde durch beide Stimulations-Serien gefördert, während die Generierung von GAD67 im Frontallappen, Motorkortex, sensomotorischen Arealen und visuellen Kortex gehemmt wurde.

GAD67 ist ein Enzym, welches für die Synthese von GABA relevant ist. Der anfängliche Abfall von GAD67 veränderte sich nach einem Tag und führte zu einem Anstieg. TBS kann also die Expression von Proteinen beeinflussen, welche die Erregbarkeit des Kortex und die kurzwirksame Plastizität beeinflussen (Funke und Benali 2011; Trippe et al. 2009).

In postmortalen Studien wurde eine Reduktion der Glutamatdecarboxylase GAD67 bei Patienten mit einer Schizophrenie nachgewiesen (Akbarian et al. 1995a; Akbarian et al. 1995b; Woo et al. 2004). Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit der reduzierten GABA-Konzentration bei Patienten mit Schizophrenie (Hashimoto et al. 2008) und somit mit einer Veränderung des inhibitorischen Systems. Eine kurzzeitige intrakortikale Hemmung (short interval cortical inhibition, SICI) nach transkranieller Stimulation wird durch GABA-A-Interneurone hervorgerufen (Ziemann 2004). Nach einer Stimulation mit cTBS 600 konnte in Studien eine verringerte SICI festgestellt werden (Huang et al. 2005; McAllister et al. 2009). Eine mögliche Erklärung bieten die

oben genannten Auswirkungen von cTBS auf die inhibierenden, neuronalen Netzwerke. Inhibitorische Interneurone und das GABAerge Netzwerk können also durch TBS-Serien beeinflusst werden. Bei Patienten mit einer Schizophrenie konnte eine reduzierte Hemmung des Motorkortex (reduzierte SICI) beobachtet werden (Bunse et al. 2014; Radhu et al. 2013). Dieser Effekt kann ebenfalls durch eine eingeschränkte Funktionstüchtigkeit der inhibitorischen Interneuronen bei Patienten mit einer Schizophrenie erklärt werden.

Eine reduzierte Anzahl an Calbindin-produzierenden Zellen in Patienten mit einer Schizophrenie und eine dadurch hervorgerufene Veränderung inhibitorischer GABAerger Interneurone (Chance et al. 2005), kann eine Erklärung sein, dass cTBS auf Gesunde anders wirkt als auf Patienten mit einer Schizophrenie.

Es würde eine mögliche Erklärung bieten, warum bei den Patienten mit Schizophrenie keine reduzierte MEP-Amplitude im Sinne eines LTD-artigen Nacheffekts nach einer Stimulation mit cTBS 600 zu verzeichnen war. Veränderungen in den inhibitorischen Netzwerken können, wie oben geschildert, auch zu einer paradoxen Reduktion der motor-kortikalen Erregbarkeit nach cTBS 300 führen.

4.4 Effekte auf die interhemisphärische und intrahemisphärische Konnektivität

Effekte auf die interhemisphärische Konnektivität

In meiner Arbeit (V1) habe ich auch untersucht, inwiefern eine linkshemisphärische Stimulation mittels cTBS 300 oder cTBS 600 die motor-kortikale Erregbarkeit des rechten Kortex beeinflusst. Hierzu gibt es nur wenige Vorarbeiten, die gezeigt haben, dass die Nacheffekte von verschiedenen Faktoren abhängen (Voraktivierung, Stimulationsdauer).

Ishikawa et al. haben in ihrer Studie (2007) den Effekt von cTBS auf die nicht-stimulierte M1 überprüft. Ihre Ergebnisse zeigten, dass cTBS die MEPs sowohl auf der stimulierten als auch auf der kontralateralen Seite reduzierten (Ishikawa et al. 2007). Im Gegensatz dazu zeigten die Studien von Stefan et al. (2008), dass cTBS die MEPs

zwar in der stimulierten reduzierten, aber auf der kontralateralen Seite erhöhten (Stefan et al. 2008). Bei den Studien wurden unterschiedliche Intensitäten (80% AMT und 70% RMT) genutzt, welches eine mögliche Erklärung für die Unterschiede bieten könnte (Zusammengefasst bei: (Suppa et al. 2008)).

Ein möglicher Erklärungsansatz für den Effekt auf der kontralateralen Seite könnte sein, dass cTBS auf die neuronalen Langstreckenverbindungen, die auch durch das Corpus callosum führen, wirkt. Die Interaktion der Hemisphären wird vor allem durch inhibitorische Bahnen geprägt. Wenn cTBS die Aktivität dieser Bahnen reduziert, würde dies zu einer erhöhten Erregbarkeit führen (Stefan et al. 2008; Suppa et al. 2016).

Eine Stimulation des lateralen Cerebellums mit cTBS führte ebenfalls zu einer verringerten MEP-Amplitude auf dem kontralateralen M1 (Koch et al. 2008a). Wie auch bei der M1-M1-Interaktion bietet sich als ein möglicher Erklärungsansatz die Wirkung von cTBS auf die Purkinje-Neuronen an, welche die exzitatorischen Verbindungen zwischen Cerebellum und Motorkortex hemmen. Dadurch wird die Erregung gehemmt und die MEP-Amplituden in M1 sinken (Suppa et al. 2016).

Bei uns zeigte eine Stimulation mit cTBS 300 und cTBS 600 bei der gesunden Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen auf der kontralateralen Seite (siehe auch Abbildung 10). Weitere Vorarbeiten, die über dem primären sensorischen Areal stimulierten, zeigten ebenfalls eine hohe Variabilität bezüglich der Ergebnisse für TBS auf der kontralateralen Seite (Ishikawa et al. 2007; Jacobs et al. 2012; Katayama et al. 2010).

Effekte auf die intrahemisphärische Konnektivität

Neben dieser Serie habe ich in einem Zusatzexperiment (V2) auch die intrahemisphärische Konnektivität untersucht, indem ich mittels cTBS 600 das prämotorische Areal der linken Hemisphäre stimuliert und die Nacheffekte über dem linken motorischen Kortex gemessen habe. Da solch eine Untersuchung in der Literatur für cTBS 600 bisher kaum beschrieben worden ist, wurden mehr gesunde Probanden als Patienten mit einer Schizophrenie untersucht, um mögliche Effekte besser abzuschätzen.

Mittels rTMS wurde dieser Sachverhalt in vorherigen Arbeiten untersucht. Beispielsweise wurde gezeigt, dass eine Stimulation des prämotorischen Areals mittels inhibitorischer 1Hz rTMS bei gesunden Probanden zu einer Suppression des ipsilateralen

primär motorischen Kortex führt (Gerschlager et al. 2001). Weiterhin wurde zwischen diesen Arealen mittels einer Doppel-Spulen-TMS-Technik eine funktionelle Konnektivität beschrieben (Civardi et al. 2001). Bei 12 Patienten mit einer Schizophrenie führte eine 1Hz rTMS über dem prämotorischen Kortex im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu keiner Suppression der Aktivität des primär motorischen Kortex, was als reduzierte plastische Antwort diskutiert worden ist (Oxley et al. 2004).

In meiner Arbeit konnte ich bei 14 gesunden Probanden keinen Effekt der Stimulation des linken prämotorischen Kortex mittels cTBS 600 auf den ipsilateralen primär motorischen Kortex nachweisen. Bei 7 zusätzlich rekrutierten Patienten mit einer Schizophrenie konnte ebenso kein Effekt gezeigt werden. Explorative Analysen wiesen darauf hin, dass Patienten ggf. eine späte Inhibition der motor-kortikalen Erregbarkeit zeigten, aber wie in den Ergebnissen beschrieben, müssen diese explorativen Analysen aufgrund der fehlenden Haupteffekte in den primären Analysen mit Vorsicht interpretiert werden.

Prinzipiell konnte ich keinen Effekt in diesem Experiment zeigen. Gründe hierfür könnte die hohe interindividuelle Variabilität der cTBS 600 sein (Hasan et al. 2012b), oder auch die Tatsache, dass ich 2 cm anterior vom primär motorischen Kortex stimuliert habe (Samuel et al. 1997). Die zitierten Arbeiten haben beispielsweise 2,5 cm Abstand verwendet, so dass bei mir eine überlappende Stimulation des primär motorischen Kortex nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Allerdings hätte dann auch eher mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine Reaktion zumindest bei Gesunden erfolgen müssen.

Nicht zuletzt muss jedoch auch festgestellt werden, dass die in diesem Absatz zitierten Arbeiten alle weniger als die hier rekrutierten 14 gesunden Probanden verwendet haben.

4.5 Interindividuelle Variabilität in TBS-Studien

Wir haben anders als die ursprünglichen Studien zu cTBS 600 (Huang et al. 2005) und cTBS 300 (Gentner et al. 2008) nur eine Tendenz in der MEP-Abnahme nach cTBS 600 und einen numerischen MEP-Anstieg nach cTBS 300 beobachtet. Für cTBS 300 wurde

das Maximum an Erregung 25 Minuten nach Stimulation beobachtet. Vorher soll es nur einen geringen Anstieg geben (Gentner et al. 2008). Diese Beobachtung konnten wir in meiner Studie bestätigen, wenngleich in unserer Studie nur ein Trend diesbezüglich zu verzeichnen ist.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Auswirkungen, die jeder Art von TBS oder anderer nicht-invasiver transkranieller Hirnstimulation (Guerra et al. 2017; Huang et al. 2017) folgen, durch große interindividuelle Variabilität geprägt sind (Goldsworthy et al. 2012; Hasan et al. 2012b; McAllister et al. 2009; Suppa et al. 2016; Todd et al. 2009). Zunächst wurde dieses Phänomen in einer Studie mit wenigen Versuchspersonen beschrieben (Maeda et al. 2000). Später gab es auch größere Studien, bei denen eine hohe Variabilität auf eine Stimulation mit rTMS bestätigt wurde (Hamada et al. 2013; Hamada und Rothwell 2015; Wiethoff et al. 2014). In diesem Punkt steht meine Arbeit im Einklang mit vorherigen Veröffentlichungen.

In zahlreichen Studien wurde versucht, die individuellen Faktoren, die für die Variabilität verantwortlich sind, zu überprüfen (Suppa et al. 2016). Dabei wurden Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Tageszeit und Gene (Cheeran et al. 2008; Ridding und Ziemann 2010) untersucht, aber auch andere Faktoren wie early-indirect-waves (I-waves) Recruitment (Hamada et al. 2013). Keiner dieser Faktoren ist vermutlich einzeln für die hohen Differenzen verantwortlich. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass die Ursache der Variabilität multifaktoriell ist.

Bei Hamada et al. werden die Faktoren in intrinsisch und extrinsisch unterteilt. Zu den intrinsischen Variabilitätsfaktoren gehören Alter, Geschlecht und Gene. Zu den extrinsischen hingegen Tageszeit, der Stimulationspunkt (Hot Spot), an dem die Serie appliziert wird, die Aufmerksamkeit des Probanden, sowie seine mögliche Anspannung (Hamada und Rothwell 2015). Es wurde ja bereits aufgeführt, dass bereits eine Voraktivierung der Muskulatur die Ergebnisse beeinflussen kann (Gentner et al. 2008). Auch wenn die Probanden in meiner Studie dazu angehalten wurden, die Zielmuskulatur während des gesamten Versuches ruhig zu halten und die Aktivität aufgezeichnet wurde, ist es schwer zu definieren, ob sie wirklich vollkommen entspannt waren und ob eine mögliche Anspannung benachbarter Muskelgruppen das Ergebnis beeinflusst hat.

Zudem wurden intra-individuelle mit inter-individuellen Unterschieden verglichen. Dazu erfolgte bei 30 Probanden eine Stimulation mit cTBS zu unterschiedlichen Zeiten. Die intra-individuelle Varianz lag dabei bei 12,6%. Die Unterschiede zwischen den Probanden bei 41,4% (Hinder et al. 2014).

Vallence et al. beschäftigten sich ebenfalls mit intra-individuellen Faktoren wie Hormone und Tageszeit (Vallence et al. 2015). Clow et al. untersuchten den Einfluss von Kortison auf cTBS. Dabei korrelierte der morgendliche Anstieg von Kortisol (*cortisol awakening response*, CAR) mit einer höheren Antwort auf cTBS, welches ein Hinweis darauf sein kann, dass Änderungen in der tageszeitlichen Kortisol-Sekretion einen Einfluss auf die Neuroplastizität haben (Clow et al. 2014; Suppa et al. 2016).

Der Anteil der Personen, der in meiner Studie die erwartete Reaktion auf die Stimulationsprotokolle zeigte, war bei der gesunden Kontrollgruppe höher als bei den Patienten mit Schizophrenie. Das legt nahe, dass die Wahrscheinlichkeit auf cTBS zu reagieren, generell bei gesunden Probanden höher als bei Patienten mit einer Schizophrenie ist.

Zahlreiche Studien haben sich bereits mit der interindividuellen Variabilität auseinandergesetzt. Mori et al. untersuchten die Unterschiede von Allel-Varianten einer NMDAR-Untereinheit. Er untersuchte dabei 77 gesunde Probanden und fand heraus, dass es je nach Art des Rezeptors signifikante Unterschiede zwischen den Versuchspersonen gab (Mori et al. 2011).

Neben den Genen wurden noch andere Faktoren wie I-wave-Recruitment untersucht. I-waves werden von den Interneuronen generiert (Day et al. 1989; Day et al. 1987).

Hamada et al. untersuchten 56 Probanden und fanden heraus, dass 50 % der Variation mit den neuronalen Netzwerken zusammenhängen könnte, die von einem TMS Impuls aktiviert werden (Hamada et al. 2013). In seiner Studie wurden die Auswirkungen von TBS (iTBS und cTBS) getestet. Die Reaktionen auf verschiedene TBS-Protokolle fielen sehr unterschiedlich aus. Bereits in vorangegangenen Studien wurde beobachtet, dass cTBS die neuronale Erregbarkeit des primären Motorkortex unterdrückte, während eine Stimulation mit iTBS den gegenteiligen Effekt hatte (Huang et al. 2005).

Es wurde zudem beobachtet, dass je nach Stimulationsart verschiedene intrakortikale Kreisläufe aktiviert wurden. Eine Rekrutierung der späten I-waves führte dazu, dass die

„erwartete“ Antwort auf cTBS und iTBS gezeigt wurde. Bei frühen I-waves zeigte sich eher der gegenteilige Effekt. Möglicherweise beeinflussen unterschiedliche Serien von TBS also nicht nur die Generation von LTP oder LTD, sondern stimulieren frühe oder späte I-waves (Hamada et al. 2013). Dies würde einen zusätzlichen Erklärungsansatz bieten, warum cTBS sowohl LTP als auch LTD kreieren kann (Gentner et al. 2008; Suppa et al. 2016).

Da Schizophrenie eine Erkrankung ist, bei der die Interneurone betroffen sind, ist es möglich, dass es auch Veränderungen in der Generation von I-waves gibt, die sich noch einmal von denen bei gesunden Probanden unterscheiden. Dieser Faktor wurde in meiner Arbeit nicht untersucht, so dass diese Diskussion spekulativ bleibt.

4.6 Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der hier vorgelegten Arbeit sind einige Limitationen zu diskutieren. Es ist zu beachten, dass alle Patienten mit einer Schizophrenie in meiner Studie eine Medikation mit Antipsychotika erhielten. Dabei handelte es sich um Antipsychotika der zweiten Generation, die ein heterogenes Rezeptorprofil haben. Ihnen gemeinsam war die Blockade des D2-Rezeptors mit unterschiedlicher Stärke und die damit verbundene Beeinflussung der dopaminergen Neurotransmission. Schizophrenie als eine Störung des dopaminergen Gleichgewichtes (Howes und Kapur 2009) beeinflusst wie auch die neuroleptische Medikation dopaminerge Neurotransmission. Man könnte vermuten, dass die Medikation das neuronale Ungleichgewicht in Patienten normalisiert und ich kann nicht ausschließen, dass die Medikation die Ergebnisse meiner Studie beeinflusst.

Einige bereits veröffentlichte NIBS-Arbeiten (jedoch nicht TBS) haben eine Untersuchung der LTP- und LTD-artigen Plastizität bei medizierten und unmedizierten Patienten im Vergleich durchgeführt und diese untereinander verglichen.

In der Studie von Daskalakis et. al. wurde M1 bei medizierten (n = 14) und unmedizierten (n = 6) Patienten mit einer Schizophrenie sowie eine gesunde Kontrollgruppe mit TMS stimuliert. Bei allen Probanden wurde eine erfahrungsabhängige Plastizität durch Trainingseinheiten mit dem Daumen untersucht.

Es kam sowohl bei medizierten als auch bei unmedizierten Patienten zu gleichen Ergebnissen. Die erfahrungsabhängige Plastizität, welche mit der LTP-artigen Plastizität im Zusammenhang steht, ist bei beiden Patientengruppe reduziert gewesen (Daskalakis et al. 2008).

Auch eine Stimulation mit 1-Hz rTMS-Paradigma wurde an unmedizierten und medizierten Patienten erprobt (Fitzgerald et al. 2004). Hier zeigten sich bei medizierten und unmedizierten Patienten eine geringere CSP nach der Stimulation. Eine LTD-artige Reaktion auf die Stimulation, wie sie bei der gesunden Gruppe beobachtet werden konnte, war bei beiden Patientengruppen nicht zu verzeichnen (Fitzgerald et al. 2004).

Ein weiterer Punkt ist das jeweilige Krankheitsstadiums, welches Einfluss auf die Ergebnisse haben kann. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist ein funktionierendes Zusammenspiel von inhibitorischen und exzitatorischen Systemen für die Regulation des Calciumeinstroms und somit der Generation von LTP- oder LTD-artiger Antwort für die Plastizität unentbehrlich (Ben Achour und Pascual 2010; Lisman 2001). Studien legen nahe, dass im frühen Stadium der Schizophrenie die Balance der inhibierenden und erregenden Systeme weniger gestört ist. Je weiter die Erkrankung fortschreitet, desto beeinträchtigt erscheint die Modulation der Plastizität (Strube et al. 2014). Neuere Tierstudien weisen darauf hin, dass die Effekte der intermittierenden TBS kritisch vom jeweiligen Entwicklungsstadium des Gehirns abhängig sind (Hoppenrath et al. 2016), so dass die Hypothese aufgestellt werden kann, dass Patienten mit einem früheren Erkrankungsalter bzw. einem kürzeren Krankheitsverlauf andere Ergebnisse gezeigt hätten.

Inhibitorische Defizite könnten in der Erkrankung von der Adoleszenz bis in das Erwachsenenalter progredient sein (Insel 2010) und zu einer Störung der neuronalen Regeneration führen (Falkai et al. 2015), so dass die oben gestellte Hypothese prinzipiell auf Patientenstudien übertragbar ist. In Zukunft wären Studien, bei denen die Stadien der Schizophrenie durch NIBS untersucht und gleichzeitig durch Bildgebung verglichen werden, für einen direkten Vergleich interessant.

Zuletzt muss ich noch auf die Stichprobengröße meiner Studie hinweisen, die durch ihre relativ kleine Anzahl an Probanden einen weiteren limitierenden Faktor darstellt. Durch die kleine Anzahl an Teilnehmern gibt es eine größere Varianz der Ergebnisse. Teilweise gibt es trotz numerischer Unterschiede keine signifikanten Ergebnisse. Allerdings ist die Anzahl der Studienteilnehmer vergleichbar wie bei anderen TBS-Veröffentlichungen, die an Patienten mit Parkinson (Eggers et al. 2010; Huang et al. 2011b) und Dystonie (Huang et al. 2010) durchgeführt wurden. Insgesamt sollten daher die Ergebnisse dieser Arbeit im Sinne einer ersten Pilotarbeit verstanden werden, die in zukünftigen Arbeiten weiter bestätigt werden müssen.

5. Zusammenfassung

Meine Arbeit liefert Hinweise auf eine veränderte, durch Theta-Burst-Stimulation induzierte Plastizität bei Patienten mit Schizophrenie. Die gesunde Kontrollgruppe hat eher, jedoch in geringerem Umfang, die in vorangegangenen Studien erwartete Reaktion gezeigt, während bei den Patienten mit Schizophrenie keine oder teilweise sogar eine paradoxe Reaktion zu beobachten war. Bei der Interpretation meiner Ergebnisse können unterschiedliche Modelle berücksichtigt werden: Zum einen können Veränderungen in NMDAR-Kanälen oder Veränderungen in der Calciumhomöostase, und zum anderen Veränderungen in den inhibitorischen Netzwerken, vor allem in GABAergen System ursächlich sein.

Meine Arbeit weist wie bereits vorangegangene Tierstudien am ehesten auf eine Veränderung der Calciumhomöostase hin und eine damit verbundene veränderte Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie.

Daneben kann meine Arbeit neue Erkenntnisse über den klinischen Gebrauch von TBS geben, welches bereits jetzt zur Behandlung akustischer Halluzinationen (Kindler et al. 2013; Koops et al. 2016; Plewnia et al. 2017; Plewnia et al. 2014), und Negativsymptomen (Brunelin et al. 2011) eingesetzt wird. Meine Resultate können so Hinweise liefern, warum es möglicherweise zu eingeschränkten Erfolgen und einer großen Varianz zwischen den Studien beim therapeutischen Einsatz der TBS kommt. Unter anderem veranschaulichen sie die hohe Variabilität dieser Stimulationsmethode, nicht nur zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie, sondern auch innerhalb der Gruppen.

6. Literaturverzeichnis

Akbarian S, Huntsman MM, Kim JJ, Tafazzoli A, Potkin SG, Bunney WE, Jones EG (1995a): GABAA receptor subunit gene expression in human prefrontal cortex: comparison of schizophrenics and controls. *Cereb Cortex* 5, 550-560

Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE, Jones EG (1995b): Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 52, 258-266

Ameri A (1999): The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 58, 315-348

Andreasen NC, Olsen S (1982): Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39, 789-794

Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M (1999): Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 46, 908-920

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1, 1106-1107

Ben Achour S, Pascual O (2010): Glia: the many ways to modulate synaptic plasticity. *Neurochem Int* 57, 440-445

Benali A, Trippe J, Weiler E, Mix A, Petrasch-Parwez E, Girzalsky W, Eysel UT, Erdmann R, Funke K (2011): Theta-burst transcranial magnetic stimulation alters cortical inhibition. *J Neurosci* 31, 1193-1203

Benes FM, Khan Y, Vincent SL, Wickramasinghe R (1996): Differences in the subregional and cellular distribution of GABAA receptor binding in the hippocampal formation of schizophrenic brain. *Synapse* 22, 338-349

Benes FM, Berretta S (2001): GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 25, 1-27

Beneyto M, Abbott A, Hashimoto T, Lewis DA (2011): Lamina-specific alterations in cortical GABA(A) receptor subunit expression in schizophrenia. *Cereb Cortex* 21, 999-1011

Berridge MJ (2014): Calcium signalling and psychiatric disease: bipolar disorder and schizophrenia. *Cell Tissue Res* 357, 477-492

Bhandari A, Voineskos D, Daskalakis ZJ, Rajji TK, Blumberger DM (2016): A Review of Impaired Neuroplasticity in Schizophrenia Investigated with Non-invasive Brain Stimulation. *Front Psychiatry* 7, 45

Bleuler M, Bleuler R (1986): Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler. *Br J Psychiatry* 149, 661-662

Bliss TV, Lomo T (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232, 331-356

Brunelin J, Szekely D, Costes N, Mondino M, Bougerol T, Saoud M, Suaud-Chagny MF, Poulet E, Polosan M (2011): Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release. An iTBS-[11C]raclopride PET case study. *Schizophr Res* 131, 264-265

Bunse T, Wobrock T, Strube W, Padberg F, Palm U, Falkai P, Hasan A (2014): Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review. *Brain Stimul* 7, 158-169

Bürki HR, Eichenberger E, Sayers AC, White TG (1975): Clozapine and the dopamine hypothesis of schizophrenia, a critical appraisal. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 8, 115-121

Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J, Cohen LG (2000): Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 3661-3665

Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R (1992): Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 42, 1951-1959

Cárdenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, Wolf RC, Schönfeldt-Lecuona C (2010): Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex. *Brain Topogr* 22, 294-306

Carlsson A (1978): Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 135, 165-173

Carlsson A, Waters N, Carlsson ML (1999): Neurotransmitter interactions in schizophrenia--therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 46, 1388-1395

Caroni P DF, Muller D (2010): Structural plasticity upon learning: regulation and functions *Nat Rev Neurosci* 13, 478-490

Carpenter WT, Buchanan RW (1994): Schizophrenia. *N Engl J Med* 330, 681-690

Castel-Lacanal E, Marque P, Tardy J, de Boissezon X, Guiraud V, Chollet F, Loubinoux I, Moreau MS (2009): Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in the recovery phase of stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 23, 366-372

Chance SA, Walker M, Crow TJ (2005): Reduced density of calbindin-immunoreactive interneurons in the planum temporale in schizophrenia. *Brain Res* 1046, 32-37

Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, Houlden H, Bhatia K, Greenwood R, Rothwell JC (2008): A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 586, 5717-5725

Chen R, Lozano AM, Ashby P (1999): Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 128, 539-542

Civardi C, Cantello R, Asselman P, Rothwell JC (2001): Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage* 14, 1444-1453

Clow A, Law R, Evans P, Vallence AM, Hodyl NA, Goldsworthy MR, Rothwell JR, Ridding MC (2014): Day differences in the cortisol awakening response predict day differences in synaptic plasticity in the brain. *Stress* 17, 219-223

Consortium C-DGotPG (2013): Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 381, 1371-1379

Consortium SWGotPG (2014): Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511, 421-427

Coyle JT (2006a): Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* 26, 365-384

Coyle JT (2006b): Substance use disorders and Schizophrenia: a question of shared glutamatergic mechanisms. *Neurotox Res* 10, 221-233

Crow TJ (1980): Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? Br Med J 280, 66-68

Dalman C, Thomas HV, David AS, Gantz J, Lewis G, Allebeck P (2001): Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study. Br J Psychiatry 179, 403-408

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S (2002): Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. Arch Gen Psychiatry 59, 347-354

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Fountain SI, Chen R (2005): Reduced cerebellar inhibition in schizophrenia: a preliminary study. Am J Psychiatry 162, 1203-1205

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Chen R (2008): Dysfunctional neural plasticity in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 65, 378-385

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am J Psychiatry 148, 1474-1486

Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Dick JP, Cowan JM, Berardelli A, Marsden CD (1987): Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. Brain 110 (Pt 5), 1191-1209

Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989): Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. J Physiol 412, 449-473

Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG (2013): Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. Nat Neurosci 16, 838-844

DGPPN (Hrsg.): S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 -
Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 2006

Eggers C, Fink GR, Nowak DA (2010): Theta burst stimulation over the primary motor
cortex does not induce cortical plasticity in Parkinson's disease. *J Neurol* 257, 1669-
1674

Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J (1976): The global assessment scale. A
procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen
Psychiatry* 33, 766-771

Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB (1990): Localizing the site of
magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 40, 666-670

Falkai P, Maier W (2006): Fortschritte in der neurobiologischen Erforschung der
Schizophrenie. *Der Nervenarzt* 77, S65-S76

Falkai P, Rossner MJ, Schulze TG, Hasan A, Brzozka MM, Malchow B, Honer WG, Schmitt
A (2015): Kraepelin revisited: schizophrenia from degeneration to failed regeneration.
Mol Psychiatry 20, 671-676

Fink GR, Frackowiak RS, Pietrzyk U, Passingham RE (1997): Multiple nonprimary motor
areas in the human cortex. *J Neurophysiol* 77, 2164-2174

Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Oxley T, De Castella A, Daskalakis ZJ, Kulkarni J
(2004): Reduced plastic brain responses in schizophrenia: a transcranial magnetic
stimulation study. *Schizophr Res* 71, 17-26

Ford JM, Mathalon DH, Whitfield S, Faustman WO, Roth WT (2002): Reduced
communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia.
Biol Psychiatry 51, 485-492

Frantseva MV, Fitzgerald PB, Chen R, Möller B, Daigle M, Daskalakis ZJ (2008): Evidence for impaired long-term potentiation in schizophrenia and its relationship to motor skill learning. *Cereb Cortex* 18, 990-996

Friston KJ (1998): The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 30, 115-125

Funke K, Benali A (2011): Modulation of cortical inhibition by rTMS - findings obtained from animal models. *J Physiol* 589, 4423-4435

Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W (2010): Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp Brain Res* 204, 181-187

Gentner R, Wankerl K, Reinsberger C, Zeller D, Classen J (2008): Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cereb Cortex* 18, 2046-2053

Gerschlagner W, Siebner HR, Rothwell JC (2001): Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57, 449-455

Goldsworthy MR, Pitcher JB, Ridding MC (2012): The application of spaced theta burst protocols induces long-lasting neuroplastic changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 35, 125-134

Goldsworthy MR, Müller-Dahlhaus F, Ridding MC, Ziemann U (2015): Resistant Against De-depression: LTD-Like Plasticity in the Human Motor Cortex Induced by Spaced cTBS. *Cereb Cortex* 25, 1724-1734

Guerra A, Lopez-Alonso V, Cheeran B, Suppa A (2017): Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results. *Neurosci Lett*, pii: S0304-3940 (Epub ahead of print)

Hamada M, Rothwell JC: Neurophysiology of rTMS: Important Caveats When Interpreting the Results of Therapeutic Interventions. In: Platz T (Hrsg.): Therapeutic rTMS in Neurology: Principles, Evidence, and Practice Recommendations. Springer International Publishing, Cham 2006, 1-10

Hamada M, Murase N, Hasan A, Balaratnam M, Rothwell JC (2013): The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cereb Cortex* 23, 1593-1605

Hambrecht M, Häfner H (2000): Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Aust N Z J Psychiatry* 34, 468-475

Hasan A, Nitsche MA, 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, 15-22

Hasan A, Aborowa R, Nitsche MA, 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, 415-423

Hasan A, Hamada M, Nitsche MA, Ruge D, Galea JM, Wobrock T, Rothwell JC (2012b): Direct-current-dependent shift of theta-burst-induced plasticity in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 217, 15-23

Hasan A, Nitsche MA, Herrmann M, Schneider-Axmann T, Marshall L, Gruber O, Falkai P, Wobrock T (2012c): Impaired long-term depression in schizophrenia: a cathodal tDCS pilot study. *Brain Stimul* 5, 475-483

Hasan A, Falkai P, Wobrock T (2013a): Transcranial brain stimulation in schizophrenia: Targeting cortical excitability, connectivity and plasticity. *Curr Med Chem* 20, 405-413

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ, Schizophrenia WTfoTGf (2013b): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 14, 2-44

Hasan A, Wobrock T, Rajji T, Malchow B, Daskalakis ZJ (2013c): Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263, 621-631

Hasan A, Wobrock T, Großimlinghaus I, Zielasek J, Janssen B, Reich-Erkelenz D, Kopp I, Gaebel W, Falkai P (2015): Die Aktualisierung der DGPPN S3-Leitlinie Schizophrenie - aktueller Stand. *Die Psychiatrie - Grundlagen und Perspektiven* 12, 19-27

Hasan A, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, et al. (2016): Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial. *Schizophr Bull* 42, 608-618

Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA (2008): Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165, 479-489

Hinder MR, Goss EL, Fujiyama H, Canty AJ, Garry MI, Rodger J, Summers JJ (2014): Inter- and Intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: implications for rehabilitation and recovery. *Brain Stimul* 7, 365-371

Honey CR, Miljkovic Z, MacDonald JF (1985): Ketamine and phencyclidine cause a voltage-dependent block of responses to L-aspartic acid. *Neurosci Lett* 61, 135-139

Hong SJ, Li H, Becker KG, Dawson VL, Dawson TM (2004): Identification and analysis of plasticity-induced late-response genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 2145-2150

Hoppenrath K, Härtig W, Funke K (2016): Intermittent Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation Alters Electrical Properties of Fast-Spiking Neocortical Interneurons in an Age-Dependent Fashion. *Front Neural Circuits* 10, 22

Horn AS, Snyder SH (1971): Chlorpromazine and dopamine: conformational similarities that correlate with the antischizophrenic activity of phenothiazine drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68, 2325-2328

Howes OD, Kapur S (2009): The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 35, 549-562

Hoy KE, Arnold SL, Emonson MR, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB (2014): An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 155, 96-100

Huang YZ, Rothwell JC (2004): The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 115, 1069-1075

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005): Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201-206

Huang YZ, Chen RS, Rothwell JC, Wen HY (2007): The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol* 118, 1028-1032

Huang YZ, Rothwell JC, Edwards MJ, Chen RS (2008): Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. *Cereb Cortex* 18, 563-570

Huang YZ, Rothwell JC, Lu CS, Wang J, Chen RS (2010): Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia. *Mov Disord* 25, 696-703

Huang YZ, Rothwell JC, Chen RS, Lu CS, Chuang WL (2011a): The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 122, 1011-1018

Huang YZ, Rothwell JC, Lu CS, Chuang WL, Chen RS (2011b): Abnormal bidirectional plasticity-like effects in Parkinson's disease. *Brain* 134, 2312-2320

Huang YZ, Lu MK, Antal A, Classen J, Nitsche M, Ziemann U, Ridding M, Hamada M, Ugawa Y, Jaberzadeh S, et al. (2017): Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clin Neurophysiol* 128, 2318-2329

Iezzi E, Suppa A, Conte A, Li Voti P, Bologna M, Berardelli A (2011): Short-term and long-term plasticity interaction in human primary motor cortex. *Eur J Neurosci* 33, 1908-1915

Insel TR (2010): Rethinking schizophrenia. *Nature* 468, 187-193

Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Murayama N, Tsuji S, Huang YZ, Rothwell JC (2007): Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 118, 1033-1043

Itil T, Keskiner A, Kiremitci N, Holden JM (1967): Effect of phencyclidine in chronic schizophrenics. *Can Psychiatr Assoc J* 12, 209-212

Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A (1992): Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 20, 1-97

Jacobs MF, Zapallow CM, Tsang P, Lee KG, Asmussen MJ, Nelson AJ (2012): Current direction specificity of continuous θ -burst stimulation in modulating human motor cortex excitability when applied to somatosensory cortex. *Neuroreport* 23, 927-931

Javitt DC, Zukin SR (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148, 1301-1308

Javitt DC, Zukin SR, 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, 958-966

Kantrowitz JT, Javitt DC (2010): N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull* 83, 108-121

Katayama T, Suppa A, Rothwell JC (2010): Somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations are differently modulated by theta burst stimulation over primary somatosensory cortex in humans. *Clin Neurophysiol* 121, 2097-2103

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261-276

Kemp A, Manahan-Vaughan D (2007): Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends Neurosci* 30, 111-118

Kemp N, Bashir ZI (2001): Long-term depression: a cascade of induction and expression mechanisms. *Prog Neurobiol* 65, 339-365

Kendler KS, Gardner CO (1997): The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med* 27, 411-419

Keshavan MS, Hogarty GE (1999): Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Dev Psychopathol* 11, 525-543

Kindler J, Homan P, Flury R, Strik W, Dierks T, Hubl D (2013): Theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations: results of a randomized controlled study. *Psychiatry Res* 209, 114-117

Kluft RP (1987): First-rank symptoms as a diagnostic clue to multiple personality disorder. *Am J Psychiatry* 144, 293-298

Koch G, Mori F, Marconi B, Codecà C, Pecchioli C, Salerno S, Torriero S, Lo Gerfo E, Mir P, Oliveri M, et al. (2008a): Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum. *Clin Neurophysiol* 119, 2559-2569

Koch G, Ribolsi M, Mori F, Sacchetti L, Codecà C, Rubino IA, Siracusano A, Bernardi G, Centonze D (2008b): Connectivity between posterior parietal cortex and ipsilateral motor cortex is altered in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 64, 815-819

Konradi C, Heckers S (2003): Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther* 97, 153-179

Koops S, van Dellen E, Schutte MJ, Nieuwdorp W, Neggers SF, Sommer IE (2016): Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Verbal Hallucinations: Negative Findings From a Double-Blind-Randomized Trial. *Schizophr Bull* 42, 250-257

Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Charney DS (1994): Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51, 199-214

Kullmann DM, Lamsa KP (2011): LTP and LTD in cortical GABAergic interneurons: emerging rules and roles. *Neuropharmacology* 60, 712-719

- Lewis DA (2009): Neuroplasticity of excitatory and inhibitory cortical circuits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 11, 269-280
- Lieberman JA, Kane JM, Alvir J (1987): Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 91, 415-433
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002): Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125, 2238-2247
- Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, Jeste DV (1997): Gender, estrogen, and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 33, 221-228
- Lisman JE (2001): Three Ca²⁺ levels affect plasticity differently: the LTP zone, the LTD zone and no man's land. *J Physiol* 532, 285
- Liu L, Wong TP, Pozza MF, Lingenhoehl K, Wang Y, Sheng M, Auberson YP, Wang YT (2004): Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science* 304, 1021-1024
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A (2000): Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111, 800-805
- Malenka RC, Bear MF (2004): LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44, 5-21
- Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE (2013): Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of ¹H-MRS studies. *Schizophr Bull* 39, 120-129

McAllister SM, Rothwell JC, Ridding MC (2009): Selective modulation of intracortical inhibition by low-intensity Theta Burst Stimulation. *Clin Neurophysiol* 120, 820-826

Medalia A, Gold J, Merriam A (1988): The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. *Arch Clin Neuropsychol* 3, 249-271

Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ (2009): Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 23, 315-336

Mori F, Ribolsi M, Kusayanagi H, Siracusano A, Mantovani V, Marasco E, Bernardi G, Centonze D (2011): Genetic variants of the NMDA receptor influence cortical excitability and plasticity in humans. *J Neurophysiol* 106, 1637-1643

Murray CJ, Lopez AD (1996): Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 274, 740-743

Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899-1901

Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W (2003): Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 56, 255-276

Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113

Orth M, Rothwell JC (2004): The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 115, 1076-1082

Orth M, Benecke R: Kortikale Innervationsstille. In: Siebner HR, Ziemann U (Hrsg.): Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Springer, Berlin Heidelberg 2007, 159-165

Oxley T, Fitzgerald PB, Brown TL, de Castella A, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2004): Repetitive transcranial magnetic stimulation reveals abnormal plastic response to premotor cortex stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 56, 628-633

Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY (2008): Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol* 18, 773-786

Pilowsky LS, Bressan RA, Stone JM, Erlandsson K, Mulligan RS, Krystal JH, Ell PJ (2006): First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 11, 118-119

Plewnia C, Zwissler B, Wasserka B, Fallgatter AJ, Klingberg S (2014): Treatment of auditory hallucinations with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *Brain Stimul* 7, 340-341

Plewnia C, Brendel B, Schwippel T, Martus P, Cordes J, Hasan A, Fallgatter AJ (2018): Treatment of auditory hallucinations with bilateral theta burst stimulation (cTBS): protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 268, 663-673

Powell SB, Sejnowski TJ, Behrens MM (2012): Behavioral and neurochemical consequences of cortical oxidative stress on parvalbumin-interneuron maturation in rodent models of schizophrenia. *Neuropharmacology* 62, 1322-1331

Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ (2013): A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 124, 1309-1320

Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N (2012): Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 17, 1228-1238

Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK (1993): The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry* 50, 85-94

Ribolsi M, Mori F, Magni V, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Rubino IA, Siracusano A, Bernardi G, Centonze D, et al. (2011): Impaired inter-hemispheric facilitatory connectivity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 122, 512-517

Ribolsi M, Lisi G, Di Lorenzo G, Koch G, Oliveri M, Magni V, Pezzarossa B, Saya A, Rociola G, Rubino IA, et al. (2013): Perceptual pseudoneglect in schizophrenia: candidate endophenotype and the role of the right parietal cortex. *Schizophr Bull* 39, 601-607

Ridding MC, Rothwell JC (2007): Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 8, 559-567

Ridding MC, Ziemann U (2010): Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J Physiol* 588, 2291-2304

Roberts LA, Higgins MJ, O'Shaughnessy CT, Stone TW, Morris BJ (1996): Changes in hippocampal gene expression associated with the induction of long-term potentiation. *Brain Res Mol Brain Res* 42, 123-127

Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A (2005): Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 15, 399-409

Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD (1991): Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76, 159-200

Rothwell JC, 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 JC (2011): Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain. *Hum Mov Sci* 30, 906-915

Rudiak D, Marg E (1994): Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93, 358-371

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J (2005): A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2, e141

Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, Brooks DJ (1997): Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 120 (Pt 6), 963-976

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

Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P (2014): The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci* 8, 19

Schneider K: *Klinische Psychopathologie*. 15. Auflage.; Thieme, Stuttgart 2007 Stuttgart: Thieme.

Schultz SK, Andreasen NC (1999): Schizophrenia. *Lancet* 353, 1425-1430

Sheng M, Kim MJ (2002): Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science* 298, 776-780

Siebner HR, Rothwell J (2003): Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 148, 1-16

Snyder SH (1976): The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 133, 197-202

Spohn HE, Strauss ME (1989): Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 98, 367-380

Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J (2000): Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123 Pt 3, 572-584

Stefan K, Gentner R, Zeller D, Dang S, Classen J (2008): Theta-burst stimulation: remote physiological and local behavioral after-effects. *Neuroimage* 40, 265-274

Stephan KE, Friston KJ, Frith CD (2009): Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 35, 509-527

Strous RD, Javitt DC (1996): The N-methyl-D-aspartate receptor and schizophrenia. *Isr J Med Sci* 32, 275-281

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

Strube W, Bunse T, Nitsche MA, Palm U, Falkai P, Hasan A (2016): Differential response to anodal tDCS and PAS is indicative of impaired focal LTP-like plasticity in schizophrenia. *Behav Brain Res* 311, 46-53

Suppa A, Ortu E, Zafar N, Deriu F, Paulus W, Berardelli A, Rothwell JC (2008): Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 586, 4489-4500

Suppa A, Huang YZ, Funke K, Ridding MC, Cheeran B, Di Lazzaro V, Ziemann U, Rothwell JC (2016): Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimul* 9, 323-335

Thickbroom GW (2007): Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models. *Exp Brain Res* 180, 583-593

Todd G, Flavel SC, Ridding MC (2009): Priming theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation with low- and high-frequency stimulation. *Exp Brain Res* 195, 307-315

Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R (2010): Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 62, 405-496

Trippe J, Mix A, Aydin-Abidin S, Funke K, Benali A (2009): θ burst and conventional low-frequency rTMS differentially affect GABAergic neurotransmission in the rat cortex. *Exp Brain Res* 199, 411-421

Vallence AM, Goldsworthy MR, Hodyl NA, Semmler JG, Pitcher JB, Ridding MC (2015): Inter- and intra-subject variability of motor cortex plasticity following continuous theta-burst stimulation. *Neuroscience* 304, 266-278

van Rossum JM (1966): The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 160, 492-494

Weickert TW, Goldberg TE: Neuropsychologie der Schizophrenie. In: Helmchen H, Lauter H, Henn F, Sartorius N (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart 5: Schizophrene und affektive Störungen*. Springer, Berlin Heidelberg 2000, 163-180

Weise D, Mann J, Ridding M, Eskandar K, Huss M, Rumpf JJ, Di Lazzaro V, Mazzone P, Ranieri F, Classen J (2013): Microcircuit mechanisms involved in paired associative stimulation-induced depression of corticospinal excitability. *J Physiol* 591, 4903-4920

Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC (2014): Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul* 7, 468-475

Wobrock T, Hasan A, Falkai P (2012): Innovative treatment approaches in schizophrenia enhancing neuroplasticity: aerobic exercise, erythropoietin and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Curr Pharm Biotechnol* 13, 1595-1605

Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, et al. (2015): Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry* 77, 979-988

Woo TU, Walsh JP, Benes FM (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, 649-657

Yang SN, Tang YG, Zucker RS (1999): Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic $[Ca^{2+}]_i$ elevation. *J Neurophysiol* 81, 781-787

Ziemann U (2004): TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 115, 1717-1729

Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, Siebner HR, Classen J, Cohen LG, Rothwell JC (2008): Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul* 1, 164-182

Publikation

Wesentliche Ergebnisse dieser Dissertation wurden unter dem Titel „**Investigations of motor-cortex cortical plasticity following facilitatory and inhibitory transcranial theta-burst stimulation in schizophrenia: a proof-of-concept study**“ in der Fachzeitschrift Journal of Psychiatric Research (Publikationsjahr: 2015: (61) 196 – 204) unter der Autorenenreihenfolge „Hasan A, **Brinkmann C**, Strube W, Palm U, Malchow B, Rothwell JC, Falkai P, Wobrock T“ publiziert.

Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Wobrock für die Vergabe des Dissertationsthemas und die Anleitung zur Durchführung der Untersuchungen.

Ein großer Dank gilt meinem Betreuer, PD Dr. med. Alkomiet Hasan, der mir ausdauernd bei dem Entstehungsprozess dieser Arbeit immer zugleich kritisch und sehr hilfreich zur Seite stand und zu jeder Zeit ein offenes Ohr für mich hatte.

Nicht zuletzt danke ich den Probanden für die Teilnahme an dieser Untersuchung.