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

Veränderung der kortikalen Erregbarkeit durch mehrmonatige transkutane Vagus-Nerv-Stimulation bei Patienten mit einer chronischen Schizophrenie

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Philipp Gruhn

aus

Kiel

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. med. Wolfgang Brück
Betreuer:	Prof. Dr. med. Thomas Wobrock
Ko-Referent:	Prof. Dr. Martin Sommer
Promoter-Vertreterin:	Prof. Dr. Margarete Schön

Tag der mündlichen Prüfung: 02.11.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Veränderung der kortikalen Erregbarkeit durch mehrmonatige transkutane Vagus-Nerv-Stimulation bei Patienten mit einer chronischen Schizophrenie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den ……..... …….....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... **III**

Tabellenverzeichnis ..... **IV**

Abkürzungsverzeichnis ..... **V**

1 Einleitung **1**

1.1 Schizophrenie 1
1.1.1 Allgemeine Einführung 1
1.1.2 Klinik und Einteilung der Schizophrenie 2
1.1.3 Epidemiologie 4
1.1.4 Ätiopathogenese 5
1.1.5 Verlauf und neurobiologische Grundlagen 5

1.2 Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) 8
1.2.1 Geschichte der Vagus-Nerv-Stimulation 8
1.2.2 Mechanismen der VNS-Therapie 10
1.2.3 i-VNS versus t-VNS 11
1.2.4 VNS-Therapie bei Patienten mit einer Schizophrenie 12

1.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) 13
1.3.1 Geschichte der transkraniellen Magnetstimulation 13
1.3.2 Physikalische Grundlagen 13
1.3.3 Techniken zur Untersuchung kortikaler Erregbarkeit 14
1.3.3.1 TMS-Einzelpulsmessungen: RMT 14
1.3.3.2 TMS-Doppelpulsmessungen: SICI/ICF 15
1.3.4 TMS-Messungen an Patienten mit einer Schizophrenie 16

1.4 Zielsetzung und Hintergründe der Arbeit 16

2 Material und Methoden **17**

2.1 Probanden 17

2.2 Versuchsaufbau *19*
2.2.1 t-VNS 20
2.2.2 Ableitung von motorisch evozierten Potentialen 21

2.3 Studiendesign der Hauptstudie 22

2.4 Versuchsdurchführung 25

2.5 Auswertung und Statistik 27

3 Ergebnisse **29**

3.1 Deskriptive Statistiken der Einzel- und Doppelpulsmessungen 29
3.1.1 TMS-*Baseline*-Parameter 29

3.2 Tests der Innersubjekteffekte prä (V1) vs. post (V7) ... 30
3.2.1 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die S1mV-Werte ... 30
3.2.2 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die RMT-Werte ... 31
3.2.3 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die MEP-Werte der S1mV-Intensität ... 32
3.2.4 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die SICI-3-ms-Werte ... 33
3.2.4.1 Ergebnisse der unabhängigen und gepaarten t-Tests für SICI-3-ms ... 34
3.2.5 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die ICF-7-ms-Werte ... 35
3.2.6 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die ICF-15-ms-Werte ... 36
3.2.6.1 Ergebnisse der unabhängigen und gepaarten t-Tests für SICI-15-ms ... 37

4 Diskussion ... 39
4.1 Allgemeine Zusammenfassung der Studiendaten ... 39
4.2 TMS-Studien an Patienten mit einer Schizophrenie ... 40
4.3 Vergleich mit anderen VNS-Studien mittels TMS ... 40
4.4 Ergebnisse im Vergleich mit anderen VNS-Studien ... 44
4.5 Limitationen ... 47

5 Zusammenfassung ... 49
5.1 Deutsch ... 49
5.2 Englisch ... 50

6 Anhang ... 51

7 Literaturverzeichnis ... 52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sequentielle Projektionen des Nervus vagus (VN)..... 11
Abbildung 2: t-VNS-Therapiegerät 21
Abbildung 3: Zeitdiagramm Studie 22
Abbildung 4: Studiendesign..... 24
Abbildung 5: Medtronic MagProX100..... 25
Abbildung 6: C-B60-Magnetspule..... 26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ICD-10-Diagnosekriterien Schizophrenie (Dilling et al. 2011) 2
Tabelle 2 Bereiche der Negativsymptomatik (Wobrock et al. 2012) 3
Tabelle 3 Baseline-Demographie und Charakteristika der Studienteilnehmer 18
Tabelle 4 Ergebnisse Stimulationszeiten t-VNS 18
Tabelle 5 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie 19
Tabelle 6 Überblick über den Studienverlauf (Flow-Chart) 23
Tabelle 7 Zusammenfassung der Doppelreizparadigmen 27
Tabelle 8 TMS-*Baseline*-Parameter mit Statistik 29
Tabelle 9 Ergebnisse der RM-ANOVAs für S1mV 30
Tabelle 10 TMS-Parameter S1mV zu V1 und V7 30
Tabelle 11 Ergebnisse der RM-ANOVAs für RMT 31
Tabelle 12 TMS-Parameter RMT zu V1 und V7 31
Tabelle 13 Ergebnisse der RM-ANOVAs für MEP 32
Tabelle 14 TMS-Parameter MEP zu V1 und V7 32
Tabelle 15 Ergebnisse der RM-ANOVAs für SICI-3-ms 33
Tabelle 16 TMS-Parameter SICI-3-ms zu V1 und V7 33
Tabelle 17 Ergebnisse der unabhängigen t-Tests der SICI-3-ms 34
Tabelle 18 Ergebnisse gepaarte t-Tests der SICI-3-ms 34
Tabelle 19 Ergebnisse der RM-ANOVAs für ICF-7-ms 35
Tabelle 20 TMS-Parameter ICF-7-ms zu V1 und V7 35
Tabelle 21 Ergebnisse der RM-ANOVAs für ICF-15-ms 36
Tabelle 22 TMS-Parameter ICF-15-ms zu V1 und V7 37
Tabelle 23 Ergebnisse unabhängige t-Tests der ICF-15-ms 37
Tabelle 24 Ergebnisse gepaarte t-Tests der ICF-15-ms 37

Abkürzungsverzeichnis

CDSS	*Calgary Depression Scale for Schizophrenia*
CPZ	Chlorpromazin
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunden
dTMS	Diagnostische transkranielle Magnetstimulation
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
f-MRT	Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HAMD	*Hamilton Depression Rating Scale*
i-VNS	Invasive Vagus-Nerv-Stimulation
ICD-10	1 Revision der International Classification of Diseases
ICF	*Intercortical Facilitation*
ISI	Interstimulusintervall
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial (Muskelsummenpotential)
mRNA	*Messenger*-Ribonukleinsäure
MRS	Magnet-Resonanz-Spektroskopie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
Ncl.	Nucleus
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NTS	Nucleus tractus solitarius
PAG	Periaquäduktales Grau
PANSS	*Positive and Negative Syndrome Scale*
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSP	*Psychosocial Performance Scale of Functioning*
RM-ANOVA	*Repeated Measures-Analysis of Variance*
RMT	Motorische Ruheschwelle
rTMS	Repetitive transkortikale Magnetstimulation
SANS	*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*

SAPS	*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*
SHAM	Scheinbehandlung
SICI	*Short latency intercortical inhibition*
SZ	Schizophrenie
t	*Time* (Zeitpunkt)
t-VNS	Transkutane Vagus-Nerv-Stimulation
TMS	Transkortikale Magnetstimulation
V	Visite
VERUM	Wahre Behandlung
VNS	Vagus-Nerv-Stimulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

1.1.1 Allgemeine Einführung

Die Schizophrenie ist eine schon lange beschriebene Erkrankung, die jedoch in der Vergangenheit mit vielen verschiedenen Bezeichnungen belegt wurde. Der Erste, der die vielen Begriffe mit ihren verschiedenen Symptomen unter einem Namen zusammenfasste, war 1898 Emil Kraepelin. Die Krankheit bekam den Namen *Dementia Praecox* (vorzeitige Verblödung), wodurch er vor allem den meist ungünstigen Verlauf der Krankheit deutlich machte. Später nannte Eugen Bleuler dieselbe Erkrankung „Schizophrenie“, wie die Krankheit noch heute genannt wird (Tölle 2008). Damit stellte er mehr den psychopathologischen Bereich in den Vordergrund, der u. a. durch die Aufspaltung des psychischen Erlebens charakterisiert ist. Außerdem teilte er die Symptome in Grund- und akzessorische Symptome auf. Die Grundsymptome sind beispielsweise Autismus, Affektstörung, Ambivalenz und Assoziationsstörungen, Störungen des Willens und Handelns sowie der Person, wohingegen zu den akzessorischen Symptomen Wahnideen, Sinnestäuschungen, katatone Veränderungen und Veränderungen von Sprache und Schrift gezählt wurden. Schneider (1959) teilte die Symptome der Schizophrenie in Symptome ersten Ranges (u. a. dialogische und kommentierende Stimmen, Gedankenlautwerden/-eingebung/-entzug/-ausbreitung) und zweiten Ranges (u. a. Halluzinationen auf allen Sinnesgebieten, Wahneinfälle und Gefühlsarmut) auf, um die Merkmale der Erkrankung weiter zu spezifizieren (Wobrock et al. 2004).

Heutzutage wird die Schizophrenie mit Hilfe der internationalen Klassifikation psychischer Störungen nach ICD-10, Kapitel V (F) gestellt, die viele Elemente der Einteilung von Kurt Schneider enthält. Die Kategorie F20 umfasst die Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störung aufgrund ihrer sich gleichenden psychopathologischen Symptome (Dilling et al. 2011). In der Klinik aber auch in vielen Forschungsbereichen erfolgt eine Unterteilung in Positiv-Symptome und Negativ-Symptome.

Tabelle 1 ICD-10 Diagnosekriterien Schizophrenie (Dilling et al. 2011)

Leitsymptome der Schizophrenie nach ICD-10
Gruppe 1-4
1. Gedankenlautwerden,-eingebung,-entzug,-ausbreitung
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn)
Gruppe 5-8
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
6. Gedankenabreißen oder –Einschiebungen in den Gedankenfluss.
7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien, Negativismus oder Stupor
8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte

Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie sind mindestens ein eindeutiges oder mindestens zwei weniger eindeutige Symptome der Gruppe 1-4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppe 5-8. Diese Symptome müssen fast durchgehend während einer Periode von mindestens 30 Tagen vorhanden gewesen sein.

Bevor die Diagnose gestellt werden kann, muss eine hirnorganische Ursache ausgeschlossen werden, da durch andere primäre oder sekundäre Hirnerkrankungen ähnliche Symptome entstehen können (DGPPN 2019).

1.1.2 Klinik und Einteilung der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist in der ICD-10-Klassifizierung unter der Gruppe F20 aufgeführt. Krankheiten, die mit der Schizophrenie eine Überschneidung zeigen (Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis), finden sich in den Gruppen F21 bis F25.

Der Patient ist während einer schizophrenen Psychose im Allgemeinen vollständig orientiert, bei Bewusstsein und nicht in seiner Intelligenz gemindert. Allerdings bestehen Beeinträchtigungen in den Bereichen Konzentration, Aufmerksamkeit, inhaltliches und formales Denken, Ich-Erleben, Wahrnehmung, Intentionalität, Antrieb, Affektivität und Psychomotorik.

Diese Beeinträchtigungen können dann in Positiv-Symptome, welche Wahnsymptome, die Störungen des formalen Denkens (wie z. B. Zerfahrenheit), Störungen des Ich-Erlebens und Halluzinationen beinhalten und Negativ-Symptome, die vor allem durch Sprachverarmung (Alogie), Affektverflachung, Interessen- und Initiativverlust (Apathie), einen Verlust der Lebensfreude (Anhedonie), sozialen Rückzug, sowie Aufmerksamkeitsstörungen auffallen, eingeteilt werden. Negativ-Symptome sind insbesondere im Langzeitverlauf von Bedeutung, treten aber auch bereits zu Beginn der schizophrenen Erkrankung auf (Carpenter et al. 1988; Bottlender et al. 1999). Mit Hilfe von verschiedenen Skalen wie der *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* (Kay et al. 1987) oder der *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)* (Andreasen 1989) kann das Ausmaß der Positiv, Negativ- und Allgemeinsymptome objektiviert werden. Insgesamt können die Negativ-Symptome in fünf Bereiche unterteilt werden, wie in folgender Tabelle dargestellt (Tabelle 2).

Tabelle 2 Bereiche der Negativsymptomatik (Wobrock et al. 2012)

Bereiche der Negativsymptomatik		
Domäne	**Begriff**	**Bedeutung**
Kommunikationsstörung	Alogie	Verarmung der Sprache
Affektstörung	Affektverflachung	Reduzierte Spannbreite der Emotionalität
Störung der sozialen Interaktion	Sozialer Rückzug oder Passivität	Reduzierte soziale Einbindung, wenig sexuelles Interesse
Störung der Empfindungsfähigkeit	Anhedonie	Verminderte Empfindung von Freude
Antriebsstörung	Willensstörung	Reduzierte Motivation, red. persönliche Hygiene, red. Fähigkeit, den Alltag selbst zu meistern

Außerdem können nach Carpenter noch primäre von sekundären negativen Symptomen unterschieden werden, welche durch andere Ursachen initiiert werden (Carpenter et al. 1985). So können beispielsweise sekundäre negative Symptome als Folge von positiven Symptomen, wie etwa sozialer Rückzug aufgrund paranoider Ideen, motorische Verlangsamung als Folge der Behandlung mit antipsychotischen

Substanzen, depressive Symptome im Rahmen einer postpsychotischen oder pharmakogenen Depression oder als Folge von sozialer Unterstimulation (z. B. Hospitalisierung) gesehen werden.

Im Verlauf der Erkrankung können Negativ- und Positivsymptome in wechselnder Ausprägung vorhanden sein (Wobrock et al. 2004). Gerade die Negativsymptome zählen zu den prognostisch ungünstigsten Faktoren für den Verlauf der Erkrankung (Goldman et al. 1993). In bildgebenden hirnvolumetrischen Untersuchungen gab es Hinweise darauf, dass eine unzureichende Remission der produktiv-psychotischen sowie eine Zunahme der Negativsymptome im Krankheitsverlauf mit zum Beispiel Hirnvolumenreduktionen, insbesondere in frontotemporalen Regionen, assoziiert sind (Falkai und Wobrock 2004). Funktionell bildgebende Verfahren, wie die Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) (Wobrock et al. 2005) mittels Messung spezifischer Metaboliten wie N-Acetylaspartat und die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) (Potkin et al. 2002) mit Messungen des zerebralen Glukosemetabolismus liefern ebenfalls Anhaltspunkte für eine fronto(temporal) betonte Dysfunktion bei Patienten mit einer ausgeprägten Negativsymptomatik. Neurobiochemisch wird die Negativsymptomatik u. a. als Ausdruck einer Minderung der dopaminergen Aktivität im frontalen Kortex gesehen, wobei ebenfalls Dysfunktionen anderer Neurotransmitter, wie zum Beispiel des glutaminergen und des serotonergen System diskutiert werden (Wobrock und Hasan 2012).

1.1.3 Epidemiologie

Die Lebensprävalenz mindestens einmal an einer schizophrenen Episode zu erkranken, liegt weltweit zwischen 0,5 und 1,6 %, die jährliche Inzidenz der Schizophrenie beträgt etwa 0,05 % . Männer und Frauen erkranken gleich häufig, wobei Männer früher erkranken und Frauen einen zweiten Erkrankungsgipfel haben (DGPPN 2019).

Eine systematische Analyse aus 188 Studien aus 46 Ländern zur Prävalenzschätzung der Schizophrenie ergab keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz zwischen Männern und Frauen, zwischen städtischen, ländlichen oder gemischten Wohnorten (Saha et al. 2005). Die Prävalenz der Schizophrenie bei Migranten zeigte sich jedoch gegenüber einheimischen Menschen signifikant erhöht, ebenso bei Menschen aus Industrieländern gegenüber Entwicklungsländern (Saha et al. 2005).

Durch den frühen Erkrankungszeitpunkt der Schizophrenie ist die psychosoziale Entwicklung merklich beeinträchtigt. Da die Schizophrenie weltweit zu den zehn am häufigsten zu einer dauerhaften Behinderung führenden Erkrankungen zählt, entstehen enorme Folgekosten, denn bei etwa 80 % der Patienten mit einer Schizophrenie besteht eine teilweise oder voll eingeschränkte Arbeitsfähigkeit, so dass diese auf Unterstützung angewiesen sind (Wobrock et al. 2004).

1.1.4 Ätiopathogenese

Die genauen Ursachen für die Entstehung einer Schizophrenie konnten bisher noch nicht eindeutig geklärt werden. Dennoch wird heute von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese ausgegangen (Möller et al. 2010). Das Vulnerabilitäts- Stress-Coping-Modell integriert die verschiedenen Faktoren, die zum Verständnis der Erkrankung beitragen (Stieglitz und Vauth 2005).

Die Schizophrenie wird heutzutage häufig als eine Hirnentwicklungsstörung angesehen. Durch eine Interaktion zwischen genetischen, epigenetischen und Umweltfaktoren kommt es bereits während der Gravidität zu einer Entwicklungsstörung des zentralen Nervensystems. Auf diese Prädisposition treffen vor allem während der Pubertät und Adoleszenz verschiedene Umweltfaktoren wie z. B. emotionaler Stress oder Substanzkonsum, welche dann die Erstmanifestation einer Schizophrenie fördern können (Rapoport et al. 2012). Allerdings ist es möglich durch Coping-Strategien den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern oder den Verlauf günstig zu beeinflussen (Möller et al. 2010). Die fortschreitende Volumenverlust der grauen Substanz im Verlauf der Erkrankung legt auch den Verdacht einer neurodegenerativen Komponente der Schizophrenie nahe (DeLisi et al. 1997).

Noch vor 100 Jahren wurde die von Emil Kraepelin als „Dementia praecox“ benannte Schizophrenie als eine primär degenerative Erkrankungen des Gehirns gesehen, doch neuere Studien gehen davon aus, dass die Schizophrenie eher durch eine defekte Regenerationsfähigkeit des Gehirns mitverursacht wird (Falkai et al. 2015).

1.1.5 Verlauf und neurobiologische Grundlagen

Der Verlauf der Erkrankung reicht von sehr ungünstigen Verläufen bis hin zu vollständigen und stabilen Remissionen (Möller et al. 2010). So konnten zwei Jahre nach der Indexepisode noch Negativsymptome bei 20-45 % sowie Positivsymptome

in deutlicher Ausprägung bei 7-25 % der Patienten durch eine internationale vergleichende Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gefunden werden (Wobrock et al. 2004). Negativsymptome sind dabei hauptverantwortlich für einen langen Krankheitsverlauf und stellen einer der wichtigsten Prädiktoren für eine reduzierte Lebensqualität dar (Kirkpatrick et al. 2006; Buchanan 2007).

Bildgebende volumetrische Untersuchungen des Gehirns bei Patienten mit einer Schizophrenie ergaben Anhaltspunkte dafür, dass eine Zunahme der Negativsymptomatik mit hirnstrukturellen Veränderungen, insbesondere in frontotemporalen Regionen (Volumenreduktion, Ventrikelerweiterungen), assoziiert ist (Falkai und Wobrock 2004). Eine Metaanalyse verschiedener Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Studien zeigte weitere Volumenreduktionen in Regionen wie beispielsweise dem Thalamus dem parahippokampalen Gyrus sowie der Insula (Shepherd et al. 2012). In einem Review von 2013 wurden die Ergebnisse von über 370 publizierten Studien mit 9000 eingebundenen Patienten mit einer diagnostizierten Schizophrenie zur Gehirnvolumenentwicklung bei Schizophrenie zusammengefasst. Darin konnte gezeigt werden, dass Menschen, die an einer Schizophrenie erkrankt sind und sowohl medikamentös antipsychotisch als auch nicht antipsychotisch behandelt wurden, eine signifikante Reduktion der grauen Gehirnsubstanz gegenüber gesunden Kontrollen aufweisen. Dabei fand sich eine Korrelation mit der Krankheitsdauer. Daher gehen die Autoren davon aus, dass eine Kombination aus frühen neuronalen Entwicklungsprozessen und die Progression der Erkrankung zu einem Volumenverlust der grauen Hirnsubstanz führen könnte (Haijma et al. 2013).
Eine genomweite Assoziations-(GWAS)-Studie an Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt sind, konnte genetische Assoziationen am C4-Allel zeigen, welches für die Synapsenelimination während der Gehirnreifung mit verantwortlich ist (Sekar et al. 2016). Dies könnte unter u. a. helfen, eine Volumenreduktion bei Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt sind, zu erklären.

Das dopaminerge System steht im Zentrum der biochemischen Hypothesenbildung. Dabei postuliert die Dopamin-Hypothese in ihrer ursprünglichen Form eine allgemeine Überfunktion der dopaminergen Übertragung (Carlsson und Lindqvist 1963). Initial wurde dabei von einem Überangebot an Dopamin ausgegangen, später

von einer Übersensitivität dopaminerger Rezeptoren, mittlerweile hat sich eine komplexere Hypothese, als Zusammenspiel verschiedener Neurotransmitter und ihrem gestörten Gleichgewicht durchgesetzt (Carlsson 1998). In einem 2009 veröffentlichen Review, in der die Ergebnisse von über 6700 Artikeln über Dopamin und Schizophrenie zusammengefasst wurden, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass bei einer Schizophrenie nicht nur eine Störung des dopaminergen Systems vorliegt, wie bei der Dopaminhypothese angenommen, sondern dass die neuronale Dopamin-Dysregulation erst in Verbindung mit multiplen genetischen und ökologischen Risikofaktoren zu dem Krankheitsbild einer Schizophrenie führt. Die Krankheit Schizophrenie entsteht somit im Kontext eines schon geschädigten Gehirns mit der Folge einer Dopamin-Dysregulation (Howes und Kapur 2009).

In neueren Studien wurde postuliert, dass N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR) - Fehlfunktionen über eine Vielzahl komplexer Verschaltungen, einschließlich der Beteiligung GABAerger Interneurone zu einer dopaminergen Dysfunktion führen können. Dabei kann es sowohl zu einer Überfunktion des mesolimbischen Dopaminsystems, welches mit positiven Symptomen assoziiert ist, als auch zu einer Unterfunktion des mesokortikalen Dopaminsystems, welches mit negativen Symptomen und kognitiven Dysfunktionen in Verbindung gebracht wird, kommen (Schwartz et al. 2012). In verschiedenen Studien konnten so Veränderungen in der NMDAR sowie GABAerg vermittelten Übertragung als Ursache von Konnektivitätsdefiziten aufgedeckt werden (Schmitt et al. 2011). Hashimoto et al. konnten durch quantitative Echtzeit-PCR (Polymerasen-Ketten-Reaktion) – Messungen an Gehirnen verstorbener schizophrener Patienten eine verminderte GABAerge Aktivität in vier kortikalen Arealen, wie beispielsweise dem primärmotorischen Kortex, nachweisen (Hashimoto et al. 2008). Gleichsam konnten die Ergebnisse verschiedener TMS-Studien, welche die intrakortikalen Netzwerke an Patienten mit Schizophrenie untersuchten, zeigen, dass bei Patienten mit einer Schizophrenie eine verminderte GABAerge Aktivität im Motokortex besteht (Wobrock et al. 2008). Außerdem konnten Studien an postmortalen Gehirnen schizophrener Patienten belegen, dass bei den Patienten eine Reduktion der mRNA-Expression für das GABA synthetisierende Enzym GAD67 und eine Reduktion GABAerger Interneurone in mehreren kortikalen Arealen besteht (Benes 1998; Knable et al. 2002). Gestörte GABAerge Übertragungen scheinen mit einer NMDAR-Dysfunktion

einherzugehen, welche ihrerseits eine abnormale neuronale Plastizität verursacht. Diese könnte langstreckige Verbindungen im Gehirn beeinflussen und Störungen in den verschiedenen Neurotransmittersystemen (Dopamin, Serotonin, Acetylcholin, GABA) induzieren (Stephan et al. 2009).

In einer systematischen Überprüfung der Ergebnisse der in den letzten 20 Jahren durchgeführten Studien mit Hilfe der TMS zur motorkortikalen Hemmung und Erregbarkeit bei psychiatrisch erkrankten Patienten konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte motorkortikale Hemmung nicht einer spezifischen psychiatrischen Erkrankung zugeordnet werden kann, sondern eher psychiatrische Erkrankungen im allgemeinen zu einer reduzierten motorkortikalen Hemmung führen (Bunse et al. 2014).

Eine mehrstufige genomweite Assoziationsstudie an Patienten mit einer Schizophrenie konnte unter u. a. mehrere Gene identifizieren, die Proteine für die glutaminerge Neurotransmission im Gehirn kodieren bzw. deren Expression regeln und damit die führenden Hypothesen zur Entstehung der Schizophrenie unterstützen (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014). Außerdem konnte in der Studie eine Assoziation mit immunmodulatorischen Genen gefunden werden, was damit die Hypothese einer Verbindung der Schizophrenie mit einem veränderten Immunsystem oder aktivierten entzündlichen Prozessen stützt (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014).

1.2 Vagus-Nerv-Stimulation (VNS)

1.2.1 Geschichte der Vagus-Nerv-Stimulation (VNS)

Die invasive Vagus-Nerv-Stimulation (i-VNS) wurde erstmals 1988 zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsien eingesetzt (Penry und Dean 1990). Die ersten Einsätze der i-VNS bei Epilepsie Patienten zeigten eine deutliche Reduktion der Anfallsfrequenz bei gleichzeitigem Ausbleiben von schweren Nebenwirkungen oder technischen Problemen (Uthman et al. 1990). In den folgenden Jahren wurden viele Studien entwickelt, um die Wirksamkeit, Sicherheit, sowie die Verträglichkeit der VNS-Therapie zu beurteilen (Beekwilder und Beems 2010). Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien wurde die i-VNS 1994 in Europa und 1997 schließlich in den USA sowie Kanada zur Behandlung der therapierefraktären Epilepsie offiziell zugelassen (Fisher und Handforth 1999).

Im weiteren Verlauf wurden Studien zur Langzeitkatamnese bei i-VNS Patienten durchgeführt, die auch längerfristige positive Effekte über mehr als zwölf Jahre darlegten (Uthman et al. 2004). Diese Effekte bestanden u. a. in einer Verbesserung der iktalen und postiktalen Schwere des Anfalls sowie zu einer Reduktion der Anzahl und der Dosis der verabreichten antiepileptischen Medikation bei (Tatum et al. 2001; McHugh et al. 2007). Bereits 1998 konnte Handforth in einer Studie mit Patienten mit einer Epilepsie unter i-VNS neben einer deutlichen Reduktion der Anfallshäufigkeit auch eine Verbesserung des generellen Wohlbefindens finden. Dies wurde durch allgemeine Bewertungsbögen, durch verblindete Interviewer sowie die Patienten selber gemessen (Handforth et al. 1998).

Durch die zunehmende Anzahl von Patienten, die in VNS-Studien eingeschlossen wurden, konnten auch die mit der Therapie verbundenen Nebenwirkungen immer besser erforscht werden (Beekwilder und Beems 2010). Neben den häufigen unerwünschten Nebenwirkungen wie Heiserkeit und Parästhesien der Hals- und Kinn-Region (Morris und Mueller 1999) konnte so auch eine Veränderung der Stimmung, die unabhängig von der Verbesserung der Anfallshäufung aufzutreten schien, festgestellt werden. Dies war der entscheidende Hinweis dafür, dass VNS auch eine antidepressive Wirkung haben könnte (Ben-Menachem et al. 1995). Infolge der stimmungsaufhellenden Begleitwirkung der VNS-Therapie bei Epilepsie-Patienten wurden klinische Studien zur antidepressiven Wirkung bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung durchgeführt. In einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie mit 20 erwachsenen Epilepsiepatienten und 20 gesunden Probanden sowie einer Studie mit elf Patienten und elf Probanden wurde die Stimmung der Patienten anhand verschiedener Skalen direkt vor Implantation und Beginn der i-VNS und drei Monate nach Stimulation ermittelt. Danach konnte ein deutlicher antidepressiver Effekt, der auf die i-VNS zurückgeführt werden konnte, festgestellt werden (Harden et al. 2000; Elger et al. 2000). In einer Studie von Rush konnte bei 5 von 30 Patienten nach einer 10-wöchigen Therapie mit VNS sogar eine vollständige Remission erzielt werden (Rush et al. 2000).

2001 wurde die i-VNS in der Europäischen Union und Kanada schließlich auch für Patienten mit behandlungsrefraktärer Depression und Patienten, die keine medikamentöse Therapie tolerierten, zugelassen (Nemeroff et al. 2006). In den USA wurde

die i-VNS durch die *Food and Drug Administration* (FDA) schließlich für Patienten, die auf mindestens vier *lege artis* durchgeführte medikamentöse Behandlungen nicht angesprochen hatten, ebenfalls zugelassen.

In den letzten Jahren etablierte sich die VNS mehr und mehr als Zusatztherapie bei Therapieresistenz zu den konventionellen Behandlungsmöglichkeiten sowohl in der Neurologie als auch in der Psychiatrie (Nemeroff et al. 2006; Sackeim et al. 2007).
Eine systematische Übersicht aus 2017 befasste sich mit der Wirksamkeit der VNS Therapie bei vor allem psychisch erkrankten Patienten. Der Großteil der 33 ausgewerteten Studien befasste sich mit der Auswirkung der VNS-Therapie auf depressive Störungen, nur wenige Studien mit der Behandlung von Patienten mit einer Schizophrenie, von Patienten mit Morbus Alzheimer, Panikstörungen, Posttraumatischen Belastungsstörungen, Zwangsstörungen, Prader-Willi-Syndrom oder Fibromyalgie (Cimpianu et al. 2017). Ein Großteil (29) der 33 Studien verwendeten i-VNS, 4 Studien setzten t-VNS ein (Cimpianu et al. 2017). Positive Effekte konnten bei der i-VNS so beispielsweise auch bei Migräne-Patienten, bei denen eine 50 %ige Besserung von Anfallshäufigkeit und –intensität erzielt werden konnte, beschrieben werden (Lenaerts et al. 2008).

1.2.2 Mechanismen der VNS-Therapie

Der Nervus vagus besitzt keinerlei nozizeptive Anteile, wodurch eine Stimulation des Nervens überhaupt erst möglich wird. Die viszeralen Fasern des Nervus vagus im Halsbereich, der Bereich des Nervens, der bei der VNS stimuliert wird, haben einen Anteil von ca. 80 % afferenter Fasern. Durch polysynaptische Verbindungen können über diese Nervenfasern insbesondere via Nervus tractus solitarius verschiedene kortikale und subkortikale Areale (limbisches System) beeinflusst werden, die bei der Antriebs-, Stimmungs- und Affektregulation eine wichtige Rolle spielen (Beekwilder und Beems 2010).

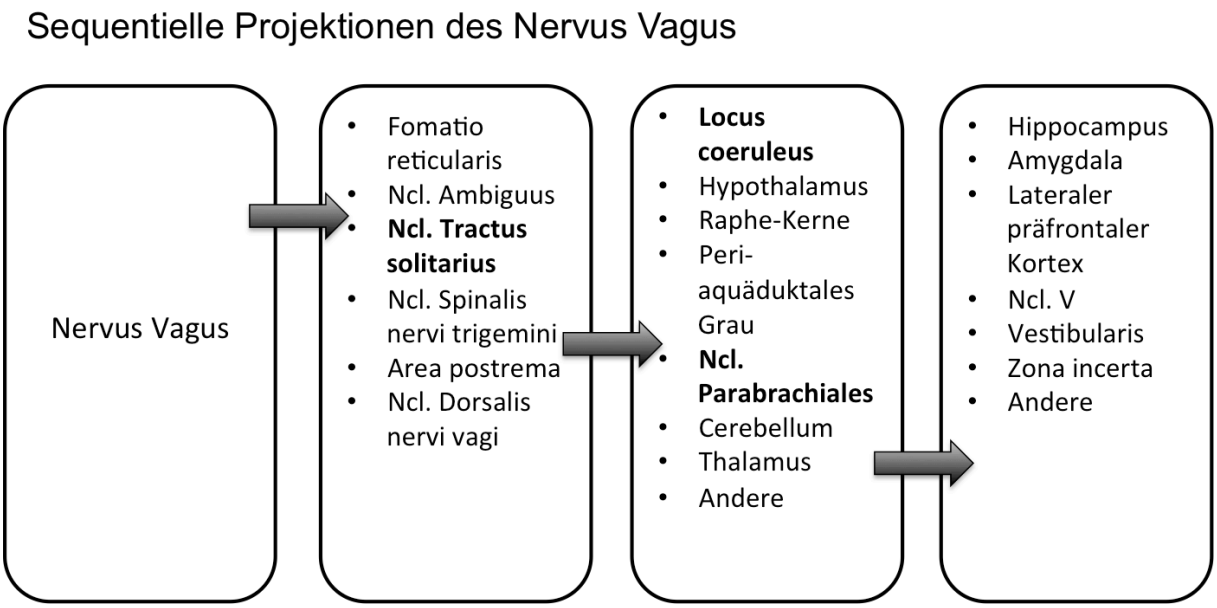

Abbildung 1: Sequentielle Projektionen des Nervus vagus (VN), modifiziert in Anlehnung an Beekwilder und Beems (2010)

Es ist beschrieben, dass die i-VNS vielfältige Auswirkungen auf die Neurotransmitter-konzentrationen in unterschiedlichen Hirnarealen bewirken kann. So zeigten sich Veränderungen in den Konzentrationen von GABA (Gamma-Aminobuttersäure), Glutamat, Serotonin, Dopamin und Noradrenalin, die als beteiligt in der Genese der Depression und anderer psychiatrischer Krankheitsbilder diskutiert werden (Ben-Menachem et al. 1995; Ruffoli et al. 2011; Martlé et al. 2015).

1.2.3 i-VNS versus t-VNS

Die i-VNS-Therapie ist eine neuromodulatorische Behandlung, bei der ein programmierbarer Pulsgenerator den linken N. vagus chronisch intermittierend stimuliert. Dieser Pulsgenerator wird subkutan in die Brustwand implantiert und mit einer bipolaren Elektrode um den Halsteil des Vagusnervs gewickelt (Handforth et al. 1998; Ben-Menachem 2001; Klinkenberg et al. 2012). Mittlerweile wurde bereits über 85.000 Patienten ein VNS-Gerät implantiert[1]. Mit dieser wachsenden Anzahl an Patienten wächst auch der Bedarf, die Geräte zu wechseln oder wenn nötig zu entfernen. Während sich der Generator routinemäßig austauschen und entfernen lässt, gestaltet sich das Wechseln der Leitungen aufgrund von postoperativer Narbenbildung in unmittelbarer Nähe des Larynx, der V. jugularis interna, der A.

[1] Cybertronics Inc (2014) Jahresbericht. http://ir.cybertronics.com/annuals.cfm; abgerufen am 06.07.2015

carotis sowie des Elektroden-Nerv-Komplexes als große Herausforderung (Aalbers et al. 2015). Aufgrund dieser Nebenwirkungen kam der Wunsch nach einer sichereren und schonenderen Methode auf (Schnupp 2011; Li et al. 2015). Bei der transkutanen VNS (t-VNS), wird über eine intraaurikuläre Elektrode, ein peripherer Ast des Nervus vagus, der Ramus auricularis nervi vagi (RANV), stimuliert (Peuker und Filler 2002; Ben-Menachem et al. 2015). Dieser projiziert in den Ncl. tractus solitarii (NTS) (Frangos et al. 2015), der auch bei der i-VNS eine zentrale Rolle spielt (Beekwilder und Beems 2010). Ergebnisse aus f-MRT Vorversuchen an gesunden Probanden erbrachte Befunde für die neurobiologischen Wirkungsweisen der t-VNS und wurden in zwei Studien veröffentlicht (Kraus et al. 2007; Dietrich et al. 2008).

1.2.4 VNS-Therapie bei Patienten mit einer Schizophrenie

Antidopaminerge Medikamente sind derzeit die medikamentöse Therapie der Wahl bei der Schizophrenie. Neuere Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Regulation der Neurotransmitter GABA, Glutamat und Acetycholin und der Dysregulation dopaminerger Neurone bei Patienten mit einer Schizophrenie hin (Uezato und Nishikawa 2013). Es wird vermutet, dass aberrante mesolimbische Dopaminsignale eine Folge einer Pathologie in hippokampalen Unterfeldern sind (Perez et al. 2014). Diese Hypothese steht im Einklang mit bildgebenden Studien bei an Schizophrenie erkrankten Patienten, bei denen eine hippokampale Hyperaktivität im Ruhezustand beobachtet werden konnte (Medoff et al. 2001; Tamminga et al. 2010). Somit scheint u. a. eine Hyperaktivität im Hippokampus der Dopaminfehlregulation bei Patienten mit einer Schizophrenie, zugrunde zu liegen (Perez et al. 2014). Bildgebende Studien konnten demonstrieren, dass die VNS zu Veränderungen des zerebralen Blutflusses führt. So kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Perfusion sowohl in der Amygdala als auch im Hippokampus (Henry et al. 1998, 2004; Kraus et al. 2007). Ausgehend von diesen Befunden könnte die VNS eine Veränderung der hippokampalen Situation bei schizophren erkrankten Patienten bewirken und damit eine neue Option in der Behandlung der Schizophrenie sein.

1.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.3.1 Geschichte der transkraniellen Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation wurde 1985 als nicht invasive und ohne Anästhesie durchführbare Untersuchungstechnik des motorischen Systems beim Menschen eingeführt (Barker et al. 1985). Heute ist die TMS ein etabliertes und bedeutendes Verfahren zur Untersuchung der Exzitabilität des zentralen Nervensystems beim Menschen.

TMS ermöglicht die Untersuchung der kortikalen axonalen Exzitabilität sowie von fazilitatorischen und inhibitorischen Vorgängen im ZNS, speziell des Motorkortexes, und ist somit eine geeignete Methode physiologische Veränderungen im Kortex abzubilden.

Weiterhin hat sich die repetitive Form der TMS (rTMS) im letzten Jahrzehnt als ein Therapieverfahren für mehrere psychiatrische und neurologische Symptome entwickelt. Insbesondere wird die rTMS dabei zur Behandlung von Patienten mit einer Major Depression, Zwangsstörung oder der Therapie spezifischer Symptome der Schizophrenie verwendet (Slotema et al. 2010). Damit fand die Verwendung der TMS den Weg von einem diagnostischen und Forschungs-Instrument in den Neurowissenschaften in die klinische Behandlung von Patienten (Kubera et al. 2015).

1.3.2 Physikalische Grundlagen

Die Magnetstimulation beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. In der Spule wird durch einen starken elektrischen Stromimpuls ein Magnetfeld erzeugt, welches die Haut und Schädelkalotte durchdringt. Mit steigender Entfernung verliert das magnetische Feld an Intensität (Hess et al. 1987). Das induzierte elektrische Feld bewirkt an der Zellmembran der Nervenzellen eine Potentialdifferenz, die wiederum in den erreichten und erregbaren Nervenzellen eine Depolarisation auslöst. Das elektrische Feld wirkt am stärksten auf die Axonhügel und Axone der kortikalen Neurone, welche tangential zur Ausrichtung der Spule angeordnet sind (Maccabee et al. 1993).

Die Tatsache, dass das magnetische Feld mit steigender Entfernung von der Spule an Intensität abnimmt, ist für die Untersuchung des Kortex entscheidend. Eine fokale

Stimulation wird am besten mit einer achtförmigen Spule, die eine Eindringtiefe von 1,5 bis 2 cm hat, erreicht (Cohen et al. 1990; Epstein et al. 1990).

1.3.3 Techniken zur Untersuchung kortikaler Erregbarkeit

Im Folgenden werden die verschiedenen technischen Hintergründe der verwendeten kortikalen TMS-Einzel- und -Doppelpulsmessungen dargestellt.

1.3.3.1 TMS-Einzelpulsmessungen: Motorische Ruheschwelle

Die motorische Ruheschwelle (RMT) entspricht der geringsten TMS-Intensität des Stimulators, mit der ein Muskelsummenaktionspotential (MEP) bei entspanntem Muskel in mindestens fünf von zehn Stimulationsversuchen mit einer Amplitude größer als 50 µV ausgelöst werden kann (Rossini et al. 1994). Sie ist ein Maß für die kortikospinale Erregbarkeit (Shimazu et al. 2004). Angegeben wird die RMT in % der maximal erreichbaren Stimulatorintensität. Bei Gesunden ist die interindividuelle Variabilität der RMT hoch (Mills und Nithi 1997), dennoch ist die intraindividuelle Reproduzierbarkeit gut (Cicinelli et al. 1997). Es besteht eine interhemisphärische Asymmetrie, wobei die dominante Hemisphäre im Gegensatz zur nichtdominanten Hemisphäre meistens eine etwas niedrigere RMT zeigt (Triggs et al. 1999).

Spannungsabhängige Natriumkanäle (VGSCs) sind wichtig für die Regulation der axonalen Erregbarkeit (Hodgkin und Huxley 1952), wohingegen ionotrope Glutamat nicht-N-methyl-D-aspartat-Rezeptoren (non-NMDARS), insbesondere α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure Rezeptoren (AMPARs) für die schnellen, exzitatorischen synaptischen Neurotransmissionen im Neokortex verantwortlich sind (Douglas und Martin 1998). Antiepileptische Medikamente, die zu einer Blockade des VGSCs führen, wie beispielsweise Carbamazepin (Ziemann et al. 1996b; Lang et al. 2013; Menzler et al. 2014), Phenytoin (Chen et al. 1997) und Lamotrigin (Ziemann et al. 1996a; Boroojerdi et al. 2001; Tergau et al. 2003) führen beim Menschen zu einer Erhöhung der RMT (Ziemann et al. 2015). Aus diesem Grund wird angenommen, dass die RMT ein indirektes Maß für die axonale Exzitabilität ist (Muellbacher et al. 2000). Andere Neurotransmitter wie GABA, Dopamin oder Acetylcholin haben kaum eine Wirkung auf die motorische Ruheschwelle (Paulus et al. 2008). Als Substanzen, welche die Neurotransmitterkonzentration verändern können, sind Antidepressiva, Neuroleptika oder Benzodiazepine zu nennen. Allerdings ist anzunehmen, dass

Veränderungen der RMT auch durch glutamaterge Transmission hervorgerufen werden können, die beispielsweise durch Ketamin ausgelöst werden (Di Lazzaro et al. 2003).

1.3.3.2 TMS-Doppelpulsmessungen: SICI/ICF

Mittels der Doppelpulsmessungen lassen sich kortikospinale fazilitatorische und inhibitorische Netzwerke untersuchen (Kujirai et al. 1993).

Bei einer Doppelreizmessung werden zwei aufeinander folgende TMS-Stimuli auf den motorischen Kortex appliziert. Der erste Stimulus ist der konditionierende Stimulus (S1), welcher den Kortex auf den eigentlichen überschwelligen Teststimulus (S2) vorbereitet, dessen MEP (Amplitudenhöhe des motorisch evozierten Potentials) gemessen wird. Entscheidend bei der Doppelreizmessung sind die Zeitdauer zwischen den beiden Stimuli, das Interstimulusintervall (ISI), und die Intensität der beiden Reize (gemessen in Prozent der motorischen Ruheschwelle). Daraus resultiert beispielsweise, ob ein inhibitorischer oder exzitatorischer Effekt erzielt wird (Ilic et al. 2002).

Bei Interstimulusintervallen von 1 ms bis 5 ms, der *short intervall intracortical inhibition* (SICI), hat der konditionierende Reiz einen inhibitorischen und bei ISIs von 6 ms bis 25 ms Dauer, der *intracortical facilitation* (ICF) einen exzitatorischen Effekt (Kujirai et al. 1993; Ilic et al. 2002).

Für S1 werden meist Intensitäten von 80 % der motorischen Ruheschwelle und für S2 eine Stimulatorintensität genutzt, welche ein MEP mit einer Amplitude von 1 mV bei Einzelreizung bewirkt. Bei ISIs von 1 ms bis 5 ms zeigt sich bei gesunden Probanden eine verringerte Amplitude des vorherigen 1-mV-MEP. Wählt man längere ISI's im Intervall 6 ms bis 25 ms, so sieht man eine erhöhte Amplitude des MEP, was mit einem stimulierenden Effekt gleichzusetzen ist. So kann man zeigen, dass sich bei gleichbleibender Intensität nur mit der Veränderung des Stimulus-intervalls Effekte auf der Ebene der kortikalen Interneurone erzielen lassen. Mit dieser Methode lassen sich also Veränderungen der motorkortikalen Inhibition und Fazilitation bei verschiedenen Krankheitsbildern nachweisen, wobei der Einfluss der Medikation zu berücksichtigen ist. So zeigt beispielsweise Lorazepam (GABA-A-Rezeptor-Agonist) eine inhibitorische Wirkung (Eichhammer et al. 2005).

1.3.4 TMS-Messungen an Patienten mit einer Schizophrenie

Die Ergebnisse einer systematischen Zusammenfassung aller Studien der letzten 20 Jahre, die sich mit der motorkortikalen Erregbarkeit, gemessen mittels TMS, befasst haben, zeigen, dass krankheitsübergreifend viele Patienten mit einer psychischen Störung ein verändertes Muster in der kortikalen Inhibition aufweisen. Insbesondere Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt sind, ließen eine reduzierte SICI erkennen, was mit einer verminderten Hemmung oder erhöhten Erregbarkeit des Motorkortex vereinbar ist (Bunse et al. 2014).

In neuesten TMS-Studien an Patienten mit Schizophrenie gaben Untersuchungen den Anhalt dafür, dass schizophrene Patienten eine verminderte kortikale Hemmung, eine gestörte intra- und interkortikale neuronale Vernetzung und eine veränderte kortikale Plastizität aufweisen (Hasan et al. 2013a; Hasan et al. 2013b). GABA-Rezeptoren und glutaminerge NMDA-Rezeptoren scheinen aller Voraussicht nach in dieses komplexe Zusammenspiel involviert zu sein, welches eine Störung in der neuronalen Signalweiterleitung wiederspiegeln könnte (Hasan et al. 2013c).

1.4 Zielsetzung und Hintergründe der Arbeit

Das Ziel meiner Arbeit war, die Effekte einer mehrwöchigen (zwölf Wochen) t-VNS auf die kortikale Erregbarkeit bei Patienten mit einer Schizophrenie am Motorkortex mittels TMS-Einfach- und -Doppelpulsparadigmen zu untersuchen. Hierzu wurden die Messergebnisse (Parameter der motorkortikalen Erregbarkeit) von Patienten in einer randomisierten kontrollierten Studie vor und nach einer t-VNS-Behandlung (*Verum*) mit den Messergebnissen von Patienten verglichen, die nur eine Scheinbehandlung (*Sham*) erhielten.

Das Ziel der klinischen Hauptstudie war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der t-VNS auf die Symptomatik bei Patienten mit einer Schizophrenie zu untersuchen.

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Exzitabilitätsmodulation im Verlauf der Stimulation.

Als Hypothese der Dissertation wurde formuliert, dass die Patienten unter *Verum*-Stimulation eine signifikante Verbesserung der motorkortikalen Inhibition zeigen, während sich unter *Sham*-Stimulation keine signifikante Veränderung zeigt.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Die Experimente wurden mit zehn Patienten mit einer Schizophrenie durchgeführt. Davon waren sechs Probanden männlich und vier weiblich, neun waren rechtshändig, und einer linkshändig. Die vollständigen demographischen Daten sowie die antipsychotische Medikation und Psychopathologie sind in (Tabelle 3) dargestellt. Die jeweilige Dauer der Stimulation durch die t-VNS (t-VNS-Stimulations-zeiten) sind in (Tabelle 4) zusammengefasst. Die Patienten stammten aus dem Patientenkollektiv der Psychiatrischen Klinik der Universität Göttingen und waren in die Studie[2] Transkutane nichtinvasive Vagus-Nerv-Stimulation (t-VNS®) in der Behandlung der Schizophrenie integriert. Die zugrundeliegende klinische Studie einschließlich der hier beschriebenen Messungen der kortikalen Exzitabilität wurde vor Beginn der Rekrutierung in der Datenbank[3] für klinische Studien registriert (Hasan et al. 2015).

Alle Teilnehmer wurden ausreichend über den Zweck und den Inhalt der Studie einschließlich des TMS-Teils der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und gaben durch eine separate Unterschrift ihr Einverständnis. Vor Beginn der Durchführung der Studie erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) als federführende Ethikkommission, eine weitere beteiligte Ethikkommission war die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Die Studie wurde nach dem Medizinproduktegesetz (MPG) vor der 4. Novellierung (d.h. vor März 2010) votiert. Nach dem positiven Votum der Ethikkommissionen wurde die Studie dann nach den Richtlinien der "Deklaration von Helsinki" und der guten klinischen Praxis (GCP) durchgeführt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in der (Tabelle 5) zusammengefasst.

[2] cM study-code:02VNS2009

[3] *clinicaltrials.gov* unter der Nummer NCT: 01176721

Tabelle 3 Baseline Demographie und Charakteristika der Studienteilnehmer

Variable	*Verum* t-VNS (n = 5)		*Sham* t-VNS (n = 5)		*Verum* vs. *Sham* t-VNS		
					LR x^2	*df*	*p*
Geschlecht m/w	3:2		3:2		0,000	1	1,000[a]
Händigkeit li/re	1:4		0:5		1,498	1	0,221[a]
	M	**SD**	**M**	**SD**	*t*	*df*	*p*
Alter Jahre	41,20	12,13	30,60	12,46	1,36	8	0,210[b]
Medikation (CPZ) mg/d	960,00	777,25	515,00	599,14	1,014	8	0,340[b]
					1,309	8	0,227[b]
PANSS pos.	13,40	3,51	11,00	2,121			
PANSS neg.	17,60	5,08	15,60	6,84	0,525	8	0,614[b]
PANSS allgm.	27,40	4,67	32,20	6,87	-1,292	8	0,232[b]
PANSS total	58,40	8,30	58,80	11,35	-0,064	8	0,951[b]
CDSS	3,20	2,39	5,40	2,41	-1,451	8	0,185[b]

Medikation = Antipsychotische Medikation als Chlorpromazinäquivalent (CPZ); *PANSS* = *Positive and Negative Syndrome Scale*; *PANSS* pos. = Summenscore der Positivsymptome der *PANSS*; *PANSS* neg. = Summenscore der Negativsymptome der *PANSS*; *PANSS* allgm. = Summenscore der allgemeinen psychopathologischen Symptome der *PANSS*; *PANSS* total = gesamter Summenscore der *PANSS*; *CDSS* = Summenscore der *Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia*; m/w = männlich/weiblich; li/re = links/rechts; LR x^2 = *Likelihood Ratio*

[a] Chi^2-Test;

[b] unabhängige t-Tests

Tabelle 4 Ergebnisse Stimulationszeiten t-VNS

Variable	*Verum* t-VNS (n = 5)		*Sham* t-VNS (n = 5)		*Verum* vs. *Sham* t-VNS		
Stimulation	**M**	**SD**	**M**	**SD**	*t*	*df*	*p*
Stunden bis V7	458,03	195,01	415,06	79,05	0,457	8	0,660
Beobachtungstage	84,20	0,837	82,00	10,12	0,484	8	0,641

Tabelle 5 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	• Diagnose einer paranoid halluzinatorischen Schizophrenie (F20 nach ICD-10) ≥ zwölf Monate Erkrankungsdauer • Patienten weiblich/männlich • Alter zwischen 18 – 75 Jahren • schriftliche Einverständniserklärung des Patienten • Benutzung des t-VNS Gerät nur gemäß der bestimmungsgemäßen Verwendung nach Gebrauchsanweisung
Ausschlusskriterien	• neurologische Erkrankungen (Epilepsie, Multiple Sklerose, Hirntumore, Aneurysmen im Bereich des ZNS, schwere Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese) • aktive Implantate (z. B. CI, VNS, Herzschrittmacher) • intrazerebrale Metallimplantate (Platten, *Clips*, Cochleaimplantate) • Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch bis zu vier Wochen vor dem Prüfungseintritt • Abhängigkeit von Drogen, Medikamenten und/oder Alkohol • Schwangerschaft/Stillen • die Teilnahme an einem anderen klinischen Forschungsprojekt bis acht Wochen vor Studienbeginn • das Vorliegen einer gravierenden internistischen Vorerkrankung • strukturelle Schädigung des Hirnstamms oder der Basalganglien • mehr als 20 %ige Verbesserung des *PANSS*-Gesamtscore in den zwei bis vier Wochen vom *Screening* zur *Baseline* • Asthma bronchiale in der Anamnese • sämtliche akuten und anamnestischen dermatologischen Erkrankungen sowie Infektionskrankheiten im Bereich der Ohrmuschel und des äußeren Gehörgangs, • schwere Missbildungen der Pinna • weitere Umstände, die nach Auffassung des Prüfarztes gegen eine Aufnahme in die zugrundeliegende klinische Prüfung sprechen

2.2 Versuchsaufbau

Die Patienten saßen alle auf demselben elektrisch verstellbaren Liegestuhl mit Kopf- und Armstütze in halb liegender Position, um sicherzustellen, dass der Kopf und beide Arme für die Dauer der Messung in einer maximal entspannten Position gehalten werden konnten. Außerdem wurde der jeweils zur Messung benötigte Arm

zusätzlich auf einem kleinen Kissen, das auf der Armlehne auflag, gelagert. Vor Beginn der Untersuchung wurden alle Teilnehmer darauf hingewiesen, die Augen während der gesamten Messung geöffnet zu halten und alle magnetisch sensitiven Gegenstände, wie Armbanduhren, Handy, etc. abzulegen.

2.2.1 t-VNS

Die Studienteilnehmer wurden angewiesen während der gesamten Studiendauer ihr t-VNS Therapiegerät (**Abbildung 2**), welches aus einer Otoplastik und dem Therapiegerät besteht, ganztäglich zu tragen. Um eventuelle Störungen der Magnetspule auszuschließen, durfte das t-VNS Gerät bei der Untersuchung nicht getragen werden.

Die Otoplastik, welche die Stimulationselektroden beinhaltet, wurde am linken Ohr angebracht. Das Therapiegerät (Stimulationseinheit), welches in einem Kästchen untergebracht war, wurde über ein Befestigungssystem um den Hals über der Oberbekleidung getragen und war mit der Otoplastik über ein Kabel verbunden. Das Medizinprodukt wurde über einen wiederaufladbaren Akku versorgt und entsprechend eines Algorithmus nur während der Wachphasen benutzt. Die Parameter wurden im Rahmen einer ärztlichen Erstanpassung individuell angepasst.

Das t-VNS Therapiegerät stimulierte transkutan am äußeren Ohr die dort befindlichen Afferenzen des Nervus vagus über eine Elektrode, so dass Einfluss auf die neuroelektrische Qualität und damit auf die Funktion des N. vagus bzw. den durch diese verbundenen Kortexareale genommen werden konnte. Für diese Studie sind monophasisch-modifizierte Stimuli im Stromstärkenbereich von 1-10 mA zum Einsatz gekommen. Außerdem war es möglich, die Parameter Frequenz, Impulsdauer und Impulsbreite einzustellen.

Die individuelle Anpassung der Stromstärke erfolgte zu Beginn der Behandlung bei der Anpassung des Geräts, bei jeder Visite (inkl. Stimulatorvisite) durch den Arzt und war im Notfall durch den Patienten selbst veränderbar. Dabei war wichtig, dass die Stimulation nicht außerplanmäßig abgebrochen wurde. Die werksseitige Einstellung hatte einen *Duty Cycle* von 14 %, d.h. einen *Pulsetrain* über 30 Sekunden gefolgt von einer Pause von 180 Sekunden (30 – 180 – 30 – 180 – 30 - ...), eine Pulsweite

von 250 µs und eine Pulsfrequenz von 25 Hz. Durch den Arzt konnten, wenn erforderlich, nach Rücksprache alle Stimulationsparameter verändert werden.

Die Stimulationsdauer wurde wie folgt definiert:

1. Eingewöhnungsphase: 3 x 1 Std/Tag Stimulation täglich
2. Adaptionsphase I: 3 x 2 Std/Tag Stimulation täglich
3. Adaptionsphase II: 3 x 3 Std/Tag Stimulation täglich
4. Studienphase: ganztägliche Stimulation (Aufstehen bis Schlafen gehen)

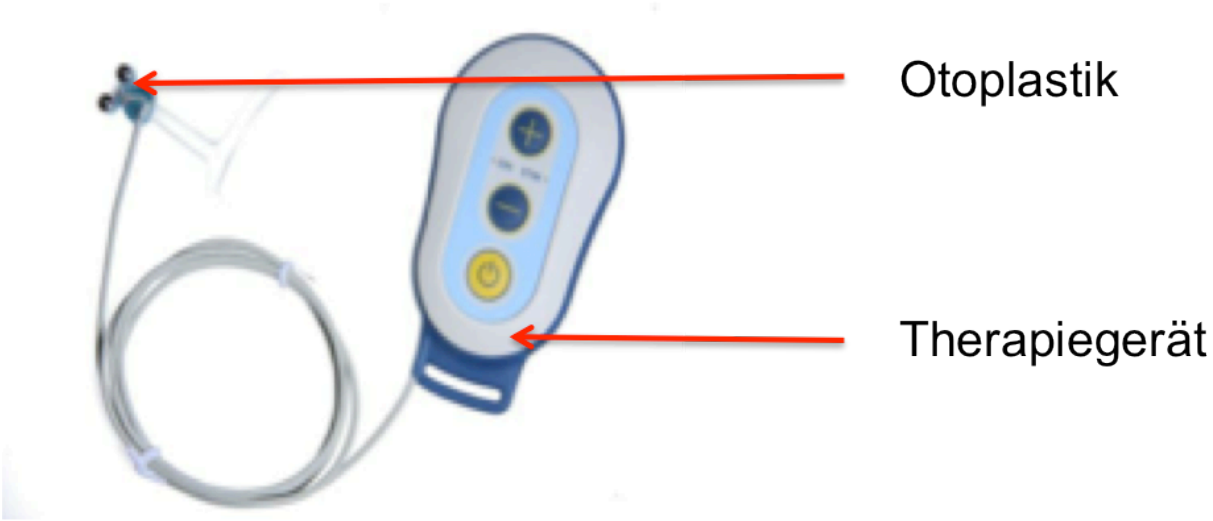

Abbildung 2 t-VNS Therapiegerät (cerboMed GmbH)

2.2.2 Ableitung von motorisch evozierten Potentialen

Zur Ableitung der MEPs nach TMS eignete sich der *Musculus interosseus dorsalis I* (FDI = *first dorsal interosseus*) beider Hände als Ziel- bzw. Referenzmuskel, da dieser ein verhältnismäßig großes kortikales Repräsentationsgebiet im primär motorischen Kortex und eine geringe motorische Schwelle hat. Dann wurde die bipolare silber-silber-chlorid Oberflächenelektrode in der Mitte des Muskelbauches des *Musculus interosseus dorsalis I*, die Referenzelektrode an den Sehnenansatz des *Musculus interosseus dorsalis I* radial am proximalen Interphalangealgelenk 2 und die Erdung am Unterarm angebracht, nachdem zuvor eine Elektrodenpaste auf die Elektroden zur Impedanzminderung aufgetragen wurde. Über die beiden an der Hand angebrachten Elektroden wurden dann mittels dem daran angeschlossenen Elektromyograph (*MagOption* mit *Keypoint 4*) und dem Programm „*Keypoint.net*“ die

motorisch evozierten Potentiale gemessen und aufgezeichnet. Die Studienteilnehmer wurden zu den Zeitpunkten Woche vier, Woche zwölf und Woche 26, alle insgesamt drei Mal im Abstand von drei Monaten plus/minus eine Woche mittels TMS gemessen (Abbildung 3). Jede Messung dauerte etwa 1,5 Stunden. Für meine Dissertation wurden nur die Daten der Messungen von V1 und V7 verwendet (bis Tag 84 bzw. Woche 12).

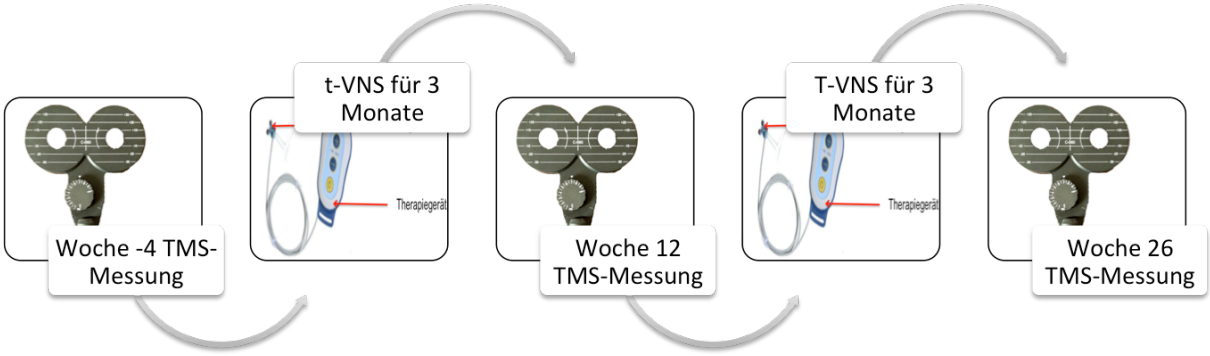

Abbildung 3 Zeitdiagramm Studie

2.3 Studiendesign der Hauptstudie

Bei der zugrundeliegenden klinischen Studie handelt sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde klinische Studie, bei der die Patienten neben dem *Screening* und der *Baseline*-Visite an acht weiteren Visiten über sechs Monate verteilt (Tabelle 6) teilnahmen. Es wurden zehn Patienten in Göttingen und München rekrutiert und jeweils im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme *Sham* (Placebo-Kontrollgruppe) und *Verum* (aktive t-VNS-Stimulationsgruppe) mittels SAS-9.2-Software randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Geschlecht. Die Aufteilung der Behandlung wurde bis Woche zwölf durchgeführt. Danach erhielten beide Behandlungsgruppen die aktive t-VNS.

Das vollständige Design der Hauptstudie ist in Abbildung 4 dargestellt. Da zum Zeitpunkt der dritten TMS-Messung nur noch neun Probanden teilnehmen konnten, liegt der Fokus der Arbeit auf den Daten des ersten und zweiten Messzeitpunktes. Während der Studiendauer wurde die antipsychotische Medikation so stabil wie möglich gehalten (Angaben in Chlorpromazinäquivalenten; *Verum*-Gruppe: V1: 960,00 ± 777,25, V7: 950,00 ± 775,31, t(4) = 1,000, p = 0,374; *Sham*-Gruppe: V1: 515,00 ± 599,14, V7: 558,33 ± 563,90, t(4) = -1,000, p = 0,374).

Tabelle 6 Überblick über den Studienverlauf (Flow-Chart)

Studienvisite	V1 (t0)	V2 (t1)	V3 (t2)	V4 (t3)	V5 (t4)	V6 (t5)	V7 (t6)	V8 (t7)	V9 (t8)	V10 (t9)
Phase	*Screening*	*Baseline*	*Treatment and Follow-up*							
Tag	-28 bis -14	0	14	28	42	63	84	120	156	182
Inklusion/Exklusion	X									
MINI Plus	X									
Einwilligung	X									
Demografie	X									
Anamnese	X									
Randomisierung		X								
Stimulatorvisite (Prüfung und Auslesen des Gerätes)		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PANSS	X	X	X	X	X		X			X
SANS	X	X	X	X	X		X			X
CDSS	X	X	X	X	X		X			X
dTMS		**X**					**X**			**X**

Studienvisite; *Visiten V1-V7 finden mit einer Varianz von ± 3 Tagen, Visiten V8-V10 ± 1 Woche statt.

MINI plus: *Standardized Clinical Interview for DSM-IV, Axis I and II, and* ICD-10; *PANSS*: *Positive and Negative Syndrome Scale*; *SANS*: *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*; *CDSS*: *Calgary Depression Scale for Schizophrenia*; dTMS: diagnostische transkranielle Magnetstimulation.

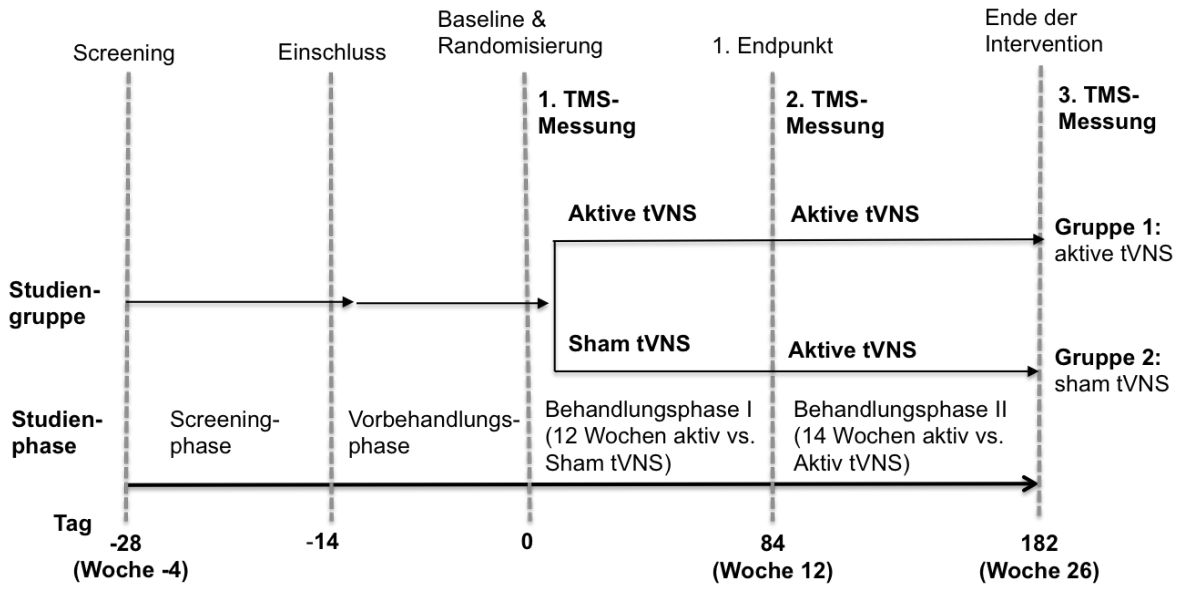

Abbildung 4 Studiendesign

2.4 Versuchsdurchführung

Zur Stimulierung wurde das Magnetstimulationsgerät MagPro X100 der Firma Medtronic Co., Kopenhagen, Dänemark, verwendet (Abbildung 5).

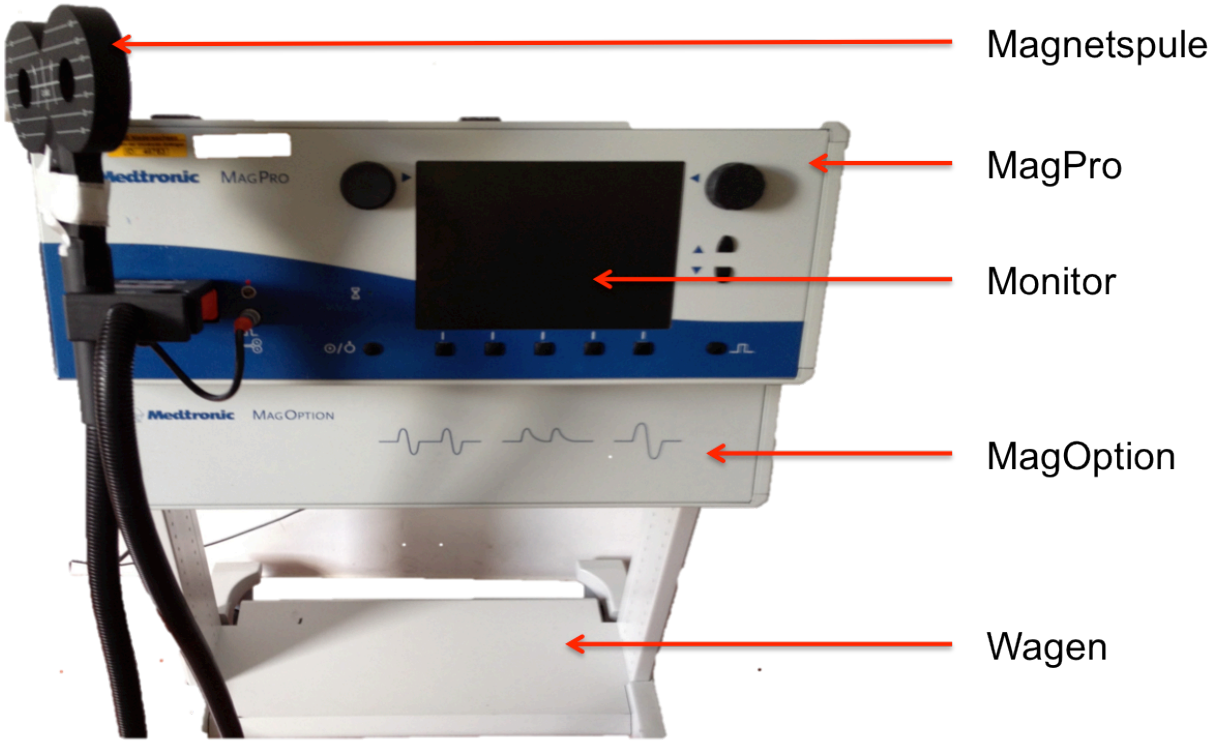

Abbildung 5 Medtronic MagProX100

Am Anfang der Untersuchung wurde der bestmögliche Stimulationspunkt gesucht (der sogenannte *Hot-Spot*). Hierbei wurde der Spulenschaft der Spule vom Typ C-B60 (Abbildung 6) in 45° zur Sagittallinie des Kopfes angewinkelt und nach postero-lateral gehalten. Die Spule wurde dann um wenige Millimeter in der Motorkortex-Region 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 wasserlöslichen Marker auf der Kopfhaut gekennzeichnet. Diese Markierung kennzeichnete den Bereich, an dem der Spulenoberrand auflag. Sie diente für weitere Messungen als Orientierung, um den optimalen Stimulationsort für das Innervationsgebiet des kontralateralen FDI wiederzufinden.

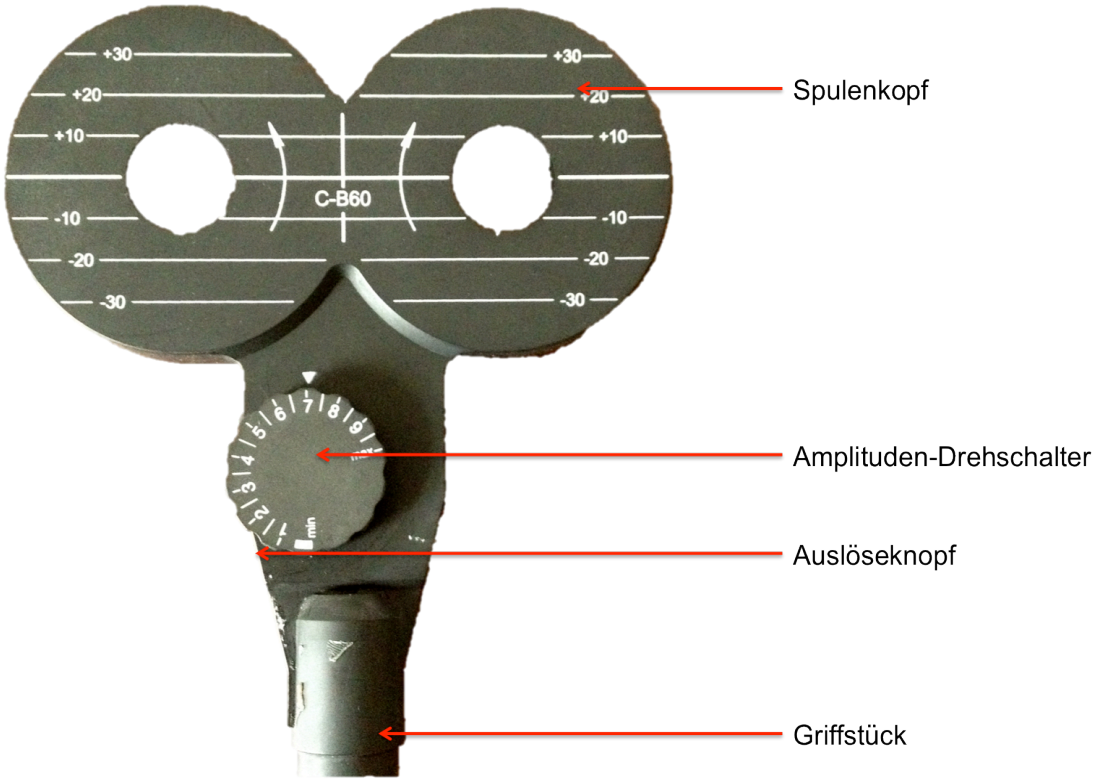

Abbildung 6 C- B60 Magnetspule

Danach wurde die Intensität, bei der im Mittel eine MEP-Amplitude von 1,0 mV (± 0,5 mV) im entspannten Muskel ausgelöst werde konnte, die sogenannte 1-mV-Intensität (S1mV), bestimmt. Diese Intensität wird in Prozent der Stimulatorintensität angegeben, wobei 100 % die maximale Leistung des Gerätes darstellt.

Im Anschluss ermittelte ich die motorische Ruheschwelle (RMT) als die Intensität der Stimulation in Prozent der Stimulatorintensität, bei der in einem relaxierten Muskel ein MEP mit einer Amplitude von > 50 µV bei mindestens fünf von zehn aufeinander folgenden Impulsen im Zielmuskel bewirkt wird (Rossini et al. 1994). Zur Durchführung wurde die Stimulusintensität immer in 1-%-Schritten reduziert, ausgehend von der S1mV, bis die RMT erreicht wurde.

Die Einzelimpulse in den folgenden Messungen wurden mit der S1mV appliziert.

Bei den Doppelpulsmessungen wurden immer zwei aufeinanderfolgende Impulse aus der Magnetspule auf den *Hot-Spot* abgegeben, um den Effekt des konditionierenden Stimulus (S1) mit 80 % der RMT auf den Teststimulus (S2) mit der S1mV-Intensität zu bestimmen. Zur Bestimmung der Inhibition (*short latency intracortical inhibition,* SICI) wurde ein Interstimulusintervall (ISI) von 3 ms benutzt, zur Messung der Fazilitation (*intracortical facilitation,* ICF) wurde ein Interstimulus-intervall von 7 und 15 ms verwendet (Kujirai et al. 1993; Ilic et al. 2002).

Nachdem die Messungen zuerst mit Stimulation der linken Hemisphäre und der Ableitung der MEPS vom rechten FDI als Zielmuskel erfolgten, wurden die Messungen mit Stimulation des rechten Motorkortex und Bestimmung der MEPs am linken FDI fortgesetzt.

Die Spule wurde die ganze Zeit per Hand an der optimalen Messposition der jeweiligen Kortexhälfte fixiert. Unter 2.5.1. ist das Versuchsprotokoll (Ablauf der Messungen) der TMS-Studie mit allen Zwischenschritten aufgeführt. Die Dauer der Messung pro Studienteilnehmer betrug etwa 1,5 Stunden.

Tabelle 7 Zusammenfassung der Doppelreizparadigmen

	S1	S2	ISI (ms)	Impulse/Messung
SICI	80 % RMT	1mV-Intensität	3	20
ICF	80 % RMT	1mV-Intensität	7, 15	20

2.5 Auswertung und Statistik

Die Auswertung der in dieser Arbeit erhobenen Daten erfolgte manuell und offline. Die Daten wurden mit dem Keypoint-Aufzeichnungsprogramm[4] registriert und die Amplituden jedes MEPs wurden vom größten zum kleinsten Umschlagpunkt (*peak-to-peak)* bestimmt. Die Amplitudenhöhen wurden dann in eine Excel-Tabelle[5] übernommen und weiter ausgewertet. Bei den Doppelpulsen wurde das Verhältnis zwischen MEP-Amplitude nach Doppelpuls (Teststimulus S2 als S1mV) zur MEP-Amplitude nach Einzelpuls (*Baseline* S1mV) ermittelt.

[4] *Keypoint portable, Medtronic Co., Denmark*
[5] MS-Office Paket, Windows

Generell weist eine Zunahme der *Peak-to-Peak* MEP-Amplitude im Vergleich zum *Baseline*-Testpuls auf eine Steigerung der Erregbarkeit und eine Abnahme auf eine Reduktion der Erregbarkeit hin. Multipliziert man den oben angeführten Quotienten mit 100, so erhält man die prozentuale Steigerung oder Minderung der Erregbarkeit und somit das prozentuale Ausmaß der Inhibition oder Fazilitation.

Statistisch wurden die Daten mit SPSS für Windows (Version 23, IBM) ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgesetzt. Die beiden Gruppen wurden in Bezug auf das Geschlecht und die Händigkeit mittels eines Chi² Tests und bezüglich Alter und Medikation mittels eines unabhängigen t-Tests verglichen. Die klinischen Daten zum Zeitpunkt *Baseline* wurden ebenfalls mit einem unabhängigen t-Tests analysiert. Zum Vergleich des Effekts der t-VNS auf die abhängigen Variablen (S1mV, RMT, SICI, ICF) wurden separate Messwiederholungs-ANOVAs mit dem Innersubjekt-Faktor „Zeit“ (V1 vs. V7) und dem Zwischensubjekt-Faktor „Gruppe“ (*Sham* vs. Aktiv) durchgeführt. Im Falle signifikanter Interaktionen zwischen “Zeit“ und “Gruppe“ in den RM-ANOVAs wurden zweiseitige t-Tests durchgeführt (jeweils für unabhängige Stichproben für den Vergleich zwischen den Gruppen und für gepaarte Stichproben für den Vergleich vor und nach t-VNS innerhalb einer Gruppe). Die Daten werden, sofern nicht anders bezeichnet, als Mittelwert ± Standard-abweichung angegeben. Die Beratung in Bezug auf die hier gezeigten statistischen Analysen erfolgte durch den Statistiker der Arbeitsgruppe Herrn M.Sc. Thomas Schneider-Axmann (thomas.schneider-axmann@t-online.de).

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistiken der Einzel- und Doppelpulsmessungen

Die deskriptive Auswertung erfolgte zumeist stratifiziert nach der Behandlung und zusätzlich gepoolt (zusammen). Bei den metrischen Variablen wurden die üblichen Kenngrößen angegeben. Diese sind die Stichprobenzahl (n), der Mittelwert (M) und die Standardabweichung (SD).

3.1.1 TMS-*Baseline*-Parameter

Tabelle 8 TMS-*Baseline*-Parameter mit Statistik (unabhängige t-Tests der Mittelwertgleichheit)

Variable	*Verum* t-VNS (n = 5)		*Sham* t-VNS (n = 5)		*Verum* vs *Sham* t-VNS		
	M	SD	M	SD	*t*	*df*	*p*
Linke Hemisphäre							
S1mV (%)	63,60	6,27	61,80	9,47	0,354	8	0,732
RMT (%)	55,00	4,64	50,60	7,50	1,115	8	0,297
MEP (µV)	945,55	274,40	825,51	159,26	0,846	8	0,422
SICI-3-ms (%)	26,93	6,13	38,30	17,71	-1,356	8	0,212
ICF-7-ms (%)	133,45	88,76	88,83	31,36	1,060	8	0,320
ICF-15-ms (%)	220,33	92,13	124,40	39,23	2,142	5,40	0,081[i]
Rechte Hemisphäre							
S1mV (%)	62,40	12,46	61,00	7,91	0,212	8	0,837
RMT (%)	52,80	8,76	48,60	4,72	0,944	8	0,373
MEP (µV)	1022,23	187,98	1105,01	384,00	-0,433	8	0,676
SICI-3-ms (%)	26,39	28,39	77,40	49,62	-1,955	8	0,081
ICF-7-ms (%)	129,88	117,00	145,91	76,27	-0,257	8	0,804
ICF-15-ms (%)	128,40	84,22	225,29	104,95	-1,610	8	0,146

[i] **Korrektur fehlende Varianzgleichheit Levene $p < 0,05$**

3.2 Tests der Innersubjekteffekte prä (V1) vs. post (V7)

3.2.1 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die S1mV-Werte

Für die Hauptfaktoren „Zeit“, „Zeit x Gruppe“, „Hemisphäre“, „Hemisphäre x Gruppe“, „Zeit x Hemisphäre“, „Zeit x Hemisphäre x Gruppe“ und „Gruppe“ gab es in der Analyse der S1mV-Messungen keine signifikanten Effekte.

Die TMS-Parameter für beide Gruppen (*Verum* und *Sham*) für die Zeitpunkte V1 und V7 sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 9 Ergebnisse der RM-ANOVAs für S1mV

Hauptfaktoren	df, Fehler df	F-Wert	p-Wert
Zeit	1, 8	1,975	0,197
Zeit x Gruppe	1, 8	1,451	0,263
Hemisphäre	1, 8	0,080	0,784
Hemisphäre x Gruppe	1, 8	0,009	0,927
Zeit x Hemisphäre	1, 8	0,007	0,937
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1, 8	0,007	0,937
Gruppe	1, 8	0,609	0,458

Tabelle 10 TMS-Parameter S1mV zu V1 und V7

Variable	*Verum* t-VNS				*Sham* t-VNS			
	Baseline (n = 5)		Woche 12 (n = 5)		*Baseline* (n = 5)		Woche 12 (n = 5)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Linke Hemisphäre								
S1mV in (%)	63,60	6,27	63,20	5,45	61,80	9,47	56,40	16,35
Rechte Hemisphäre								
S1mV in (%)	62,40	12,46	62,00	10,91	61,00	7,91	56,00	8,60

3.2.2 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die RMT-Werte

Die Messungen der Hauptfaktoren „Zeit“, „Zeit x Gruppe“, „Hemisphäre“, „Hemisphäre x Gruppe“, „Zeit x Hemisphäre“, „Zeit X Hemisphäre x Gruppe“ und „Gruppe“ ergaben keine signifikanten Ergebnisse in der Analyse.

Die TMS-Parameter für beide Gruppen (*Verum* und *Sham*) für die Zeitpunkte V1 und V7 sind in (Tabelle 12) zusammengefasst.

Tabelle 11 Ergebnisse der RM-ANOVAs für RMT

Hauptfaktoren	df, Fehler df	F-Wert	p-Wert
Zeit	1, 8	0,108	0,751
Zeit x Gruppe	1, 8	0,061	0,811
Hemisphäre	1, 8	0,150	0,709
Hemisphäre x Gruppe	1, 8	0,004	0,950
Zeit x Hemisphäre	1, 8	0,751	0,411
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1, 8	0,009	0,926
Gruppe	1, 8	2,412	0,159

Tabelle 12 TMS-Parameter RMT zu V1 und V7

Variable	*Verum* t-VNS				*Sham* t-VNS			
	Baseline (n = 5)		Woche 12 (n = 5)		*Baseline* (n = 5)		Woche 12 (n = 5)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Linke Hemisphäre								
RMT in (%)	55,00	4,64	54,00	3,00	50,60	7,50	48,20	13,31
Rechte Hemisphäre								
RMT in (%)	52,80	8,76	53,40	10,29	48,60	4,72	48,20	7,92

3.2.3 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die MEP-Werte der S1mV-Intensität

Die Analyse der MEP-Messungen führte zu keinen signifikanten Effekten für die Hauptfaktoren „Zeit“, „Zeit x Gruppe“, „Hemisphäre“, „Hemisphäre x Gruppe“, „Zeit x Hemisphäre“, und „Zeit x Hemisphäre x Gruppe“ und „Gruppe“, wobei eine Veränderung der MEP-Amplituden bei vorheriger jeweils erneuter Bestimmung der S1mV-Intensität nicht zu erwarten war und die MEP-Amplituden lediglich dem Vergleich für die nachfolgenden Doppelpulsmessungen dienten (Verhältnisbildung).

Die TMS-Parameter für beide Gruppen (*Verum* und *Sham*) für die Zeitpunkte V1 und V7 sind in (Tabelle 14) zusammengefasst.

Tabelle 13 Ergebnisse der RM-ANOVAs für MEP

Hauptfaktoren	df, Fehler df	F-Wert	p-Wert
Zeit	1, 8	0,079	0,786
Zeit x Gruppe	1, 8	0,002	0,967
Hemisphäre	1, 8	0,769	0,406
Hemisphäre x Gruppe	1, 8	0,484	0,506
Zeit x Hemisphäre	1, 8	1,768	0,220
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1, 8	0,425	0,533
Gruppe	1, 8	0,017	0,900

Tabelle 14 TMS-Parameter MEP zu V1 und V7

Variable	*Verum* t-VNS				*Sham* t-VNS			
	Baseline (n = 5)		Woche 12 (n = 5)		*Baseline* (n = 5)		Woche 12 (n = 5)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Linke Hemisphäre								
MEP in (µV)	945,55	274,39	987,41	334,73	825,51	159,26	1003,08	311,52
Rechte Hemisphäre								
MEP in (µV)	1022,23	187,98	929,96	287,41	1105,01	384,00	890,18	281,92

3.2.4 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die SICI-3-ms-Werte

Die RM-ANOVA für SICI-3-ms zeigte eine signifikante „Zeit x Hemisphäre“ und eine Tendenz für eine „Zeit x Hemisphäre x Gruppe“ Interaktion. Aufgrund der Interaktion führte ich hierfür unabhängige und gepaarte t-Tests durch (Tabelle 15).

Für die Faktoren „Zeit“, „Zeit x Gruppe“, „Hemisphäre“, „Hemisphäre x Gruppe“ stellten sich keine signifikanten Effekte oder Interaktionen dar.

Die TMS-Parameter für beide Gruppen (*Verum* und *Sham*) für die Zeitpunkte V1 und V7 sind in (Tabelle 16) zusammengefasst.

Tabelle 15 Ergebnisse der RM-ANOVAs für SICI-3-ms

Hauptfaktoren	df, Fehler df	F-Wert	p-Wert
Zeit	1, 8	0,045	0,837
Zeit x Gruppe	1, 8	0,637	0,448
Hemisphäre	1, 8	1,346	0,279
Hemisphäre x Gruppe	1, 8	2,196	0,177
Zeit x Hemisphäre	1, 8	5,645	0,045*
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1, 8	4,134	0,076**
Gruppe	1, 8	2,705	0,139

***p ≤ 0,05; **p ≤ 0,09**

Tabelle 16 TMS-Parameter SICI-3-ms (in % des Ausgangswertes S1mV (wurde als 100 % gesetzt) V1 und V7

Variable	*Verum* t-VNS				*Sham* t-VNS			
	Baseline (n = 5)		Woche 12 (n = 5)		*Baseline* (n = 5)		Woche 12 (n = 5)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Linke Hemisphäre								
SICI-3-ms in (%)	26,93	6,13	34,35	16,87	38,30	17,71	56,09	42,88
Rechte Hemisphäre								
SICI-3-ms in (%)	26,39	28,39	30,52	12,75	77,40	49,62	52,92	37,08

3.2.4.1 Ergebnisse der unabhängigen und gepaarten t-Tests für SICI-3-ms

Bei der Auswertung der unabhängigen gepaarten t-Tests *Verum* vs. *Sham* ergab sich für den Gruppenvergleich (*Verum* vs. *Sham*) vor Beginn der Stimulation (V1) ein Trend für die rechte Hemisphäre (p = 0,081), ansonsten fanden sich keine signifikanten Differenzen oder Trends.

Tabelle 17 Ergebnisse der unabhängigen t-Tests der SICI-3-ms V1 vs. V7, *Verum* vs. *Sham*, linke vs. rechte Hemisphäre

	t-Wert	df	Signifikanz (2-seitig)
Linke Hemisphäre			
SICI-3-ms V1 *Verum* vs. *Sham*	-1,356	8	0,212
SICI-3-ms V7 *Verum* vs. *Sham*	-1,055[i]	5,21[i]	0,338[i]
Rechte Hemisphäre			
SICI-3-ms V1 *Verum* vs. *Sham*	-1,995	8	0,081*
SICI-3-ms V7 *Verum* vs. *Sham*	-1,277[i]	4,933[i]	0,258[i]

***Signifikanz (2-seitig) ≤ 0,09; [i] Korrektur fehlende Varianzgleichheit Levene p < 0,05**

Im Vergleich der Zeitpunkte (V1 vs. V7) fand sich lediglich in der *Sham*-Gruppe ein Trend (p = 0,095) verglichen vor und nach der Stimulation für die rechte Hemisphäre.

Tabelle 18 Ergebnisse gepaarte t-Tests der SICI-3-ms V1 vs. V7, *Verum* vs. *Sham*, linke vs. rechte Hemisphäre

	t-Wert	df	Signifikanz (2-seitig)
SICI-3-ms *Verum*			
Linke Hemisphäre V1 vs. V7	-1,153	4	0,313
Rechte Hemisphäre V1 vs. V7	-0,529	4	0,625
SICI-3-ms *Sham*			
Linke Hemisphäre V1 vs. V7	-1,212	4	0,292
Rechte Hemisphäre V1 vs. V7	2,173	4	0,095*

***Signifikanz (2-seitig) ≤ 0,1**

3.2.5 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die ICF-7-ms-Werte

Für die ICF-7-ms ließ die RM-ANOVA einen signifikanten Effekt des Faktors Hemisphäre erkennen.

Die Faktoren „Zeit“, „Zeit x Gruppe“, „Hemisphäre x Gruppe“, „Zeit x Hemisphäre“, „Zeit x Hemisphäre x Gruppe“ und „Gruppe“ wiesen keine signifikante Interaktion auf (Tabelle 19).

Die TMS-Parameter für beide Gruppen (*Verum* und *Sham*) für die Zeitpunkte V1 und V7 sind in (Tabelle 20) zusammengefasst.

Tabelle 19 Ergebnisse der RM-ANOVAs für ICF-7-ms

Hauptfaktoren	df, Fehler df	F-Wert	p-Wert
Zeit	1, 8	0,088	0,775
Zeit x Gruppe	1, 8	0,742	0,414
Hemisphäre	1, 8	6,864	0,031*
Hemisphäre x Gruppe	1, 8	0,964	0,355
Zeit x Hemisphäre	1, 8	0,128	0,729
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1, 8	0,300	0,599
Gruppe	1, 8	0,013	0,913

***p ≤ 0,05**

Tabelle 20 TMS-Parameter ICF-7-ms (in % des Ausgangswertes S1mV (100 %) zu V1 und V7

Variable	*Verum* t-VNS				*Sham* t-VNS			
	Baseline (n = 5)		Woche 12 (n = 5)		Baseline (n = 5)		Woche 12 (n = 5)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Linke Hemisphäre								
ICF-7-ms in (%)	133,45	88,76	93,67	69,19	88,83	31,36	100,73	34,02
Rechte Hemisphäre								
ICF-7-ms in (%)	129,88	117,00	144,04	156,90	145,91	76,27	146,53	35,92

3.2.6 Ergebnisse der RM-ANOVAs für die ICF-15-ms-Werte

Die Analyse der Hauptfaktoren für ICF-15-ms zeigte für den Hauptfaktor Zeit einen Trend-Effekt ($F(1,8) = 4,367$, $p = 0,070$) und für die Hauptfaktoren Hemisphäre x Gruppe ($F(1,8) = 7,653$, $p = 0,024$) und „Zeit x Hemisphäre x Gruppe“, ($F(1,8) = 8,132$, $p = 0,021$) eine signifikante Interaktion. Aufgrund der signifikanten Interaktionen führte ich unabhängige und gepaarte t-Tests durch (Tabelle 23, Tabelle 24).

Für die Faktoren „Zeit x Gruppe“, „Hemisphäre“ und „Zeit x Hemisphäre“ ergaben sich in den Analysen der ICF-15-ms keine weiteren signifikanten Effekte oder Interaktionen.

Die TMS-Parameter für beide Gruppen (*Verum* und *Sham*) für die Zeitpunkte V1 und V7 sind in (Tabelle 22) zusammengefasst.

Tabelle 21 Ergebnisse der RM-ANOVAs für ICF-15-ms

Hauptfaktoren	df, Fehler df	F-Wert	p-Wert
Zeit	1, 8	4,367	0,070**
Zeit x Gruppe	1, 8	1,546	0,249
Hemisphäre	1, 8	3,405	0,102
Hemisphäre x Gruppe	1, 8	7,653	0,024*
Zeit x Hemisphäre	1, 8	2,202	0,176
Zeit x Hemisphäre x Gruppe	1, 8	8,132	0,021*
Gruppe	1, 8	0,287	0,607

***p ≤ 0,05; **p ≤ 0,09**

Tabelle 22 TMS-Parameter ICF-15-ms (in % des Ausgangswertes S1mV) zu V1 und V7

Variable	*Verum* t-VNS				*Sham* t-VNS			
	Baseline (n = 5)		Woche 12 (n = 5)		*Baseline* (n = 5)		Woche 12 (n = 5)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Linke Hemisphäre								
ICF-15-ms in (%)	220,33	92,13	87,49	10,70	124,40	39,23	134,29	61,55
Rechte Hemisphäre								
ICF-15-ms in (%)	128,40	84,22	148,77	66,56	225,29	104,95	186,84	114,57

3.2.6.1 Ergebnisse der unabhängigen und gepaarten t-Tests für SICI-15-ms

Tabelle 23 Ergebnisse unabhängige t-Tests der ICF-15-ms V1 vs. V7, *Verum* vs. *Sham*, linke vs. rechte Hemisphäre

	t-Wert	df	Signifikanz (2-seitig)
Linke Hemisphäre			
ICF-15-ms V1 *Verum* vs. *Sham*	2,142[i]	5,404[i]	0,081[i]*
ICF-15-ms V7 *Verum* vs. *Sham*	-0,487	8	0,641
Rechte Hemisphäre			
ICF-15-ms V1 *Verum* vs. *Sham*	-1,610	8	0,146
ICF-15-ms V7 *Verum* vs. *Sham*	-0,643	8	0,538

***Signifikanz (2-seitig) ≤ 0,09; [i] Korrektur fehlende Varianzgleichheit Levene p < 0,05**

Tabelle 24 Ergebnisse gepaarte t-Tests der ICF-15-ms V1 vs. V7, *Verum* vs. *Sham*, linke vs. rechte Hemisphäre

	t-Wert	df	Signifikanz (2-seitig)
ICF-15-ms *Verum*			
Linke Hemisphäre V1 vs. V7	3,197	4	0,033*
Rechte Hemisphäre V1 vs. V7	-0,488	4	0,651
ICF-15-ms *Sham*			
Linke Hemisphäre V1 vs. V7	-0,580	4	0,593
Rechte Hemisphäre V1 vs. V7	1,206	4	0,294

***Signifikanz (2-seitig) ≤ 0,05**

Im Vergleich der Gruppen zeigte sich bei Baseline ein Unterschied im Trendlevel für die linke Hemisphäre mit höherer ICF-15-ms links in der *Verum*-Gruppe als in der *Sham*-Gruppe (unabhängiger t-Test) und im Zeitvergleich eine signifikante Abnahme der ICF-15-ms links in der *Verum*-Gruppe nach der Stimulation (gepaarter t-Test).

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Zusammenfassung der Studiendaten

In dieser randomisierten, doppelblinden Studie wurde mittels transkranieller Magnetstimulation die Auswirkung der über mehrere Wochen applizierten t-VNS auf die kortikale Erregbarkeit der primär motorischen Kortizes bei Patienten mit einer Schizophrenie untersucht. Im Zeitverlauf über zwölf Wochen wurden zehn und über 26 Wochen neun Patienten mittels eines standardisierten Messprotokolls untersucht. Die Auswahl der Probanden erfolgte sorgfältig nach den vorher definierten Einschlusskriterien (Tabelle 5). Das Ziel der klinischen Hauptstudie war die Untersuchung der Wirksamkeit der t-VNS auf die Negativ- und Positivsymptome bei Patienten mit einer Schizophrenie. Meine Arbeit beschäftigt sich mit der Exzitabilitätsmodulation im Verlauf der Stimulation. Aufgrund der noch geringeren Anzahl (neun) an Probanden zum dritten Messzeitpunkt (V10) nach 26 Wochen beschränkt sich meine Arbeit auf die Ergebnisse des Messzeitraumes der ersten zwölf Wochen, also zwischen den Zeitpunkten V1 und V7.

Als Hauptergebnis meiner Untersuchung zeigte sich eine signifikante Reduktion der intrakortikalen Fazilitation (ICF) bei einem Interstimulusintervall von 15 ms über dem linken primären Kortex (entspricht der stimulierten Hemisphäre) nach der t-VNS in der *Verum*-Gruppe im Gegensatz zur *Sham*-Gruppe.

Dieser Effekt könnte unter Berücksichtigung vorhandener Literatur, die überwiegend eine abnorme Übererregbarkeit bei Patienten mit einer Schizophrenie (Radhu et al. 2013; Bunse et al. 2014) berichtet, im Sinne einer überschießenden Normalisierung verstanden werden. Die Patienten nach der *Verum*-t-VNS zeigten in dieser Studie keine physiologische Fazilitation mehr auf der stimulierten Seite (links), rechts hingegen blieb die Fazilitation unverändert. In der *Sham*-Gruppe blieb die ICF hingegen auf beiden Seiten unverändert und zeigte keine signifikante Reduktion in der Erregbarkeit.

4.2 TMS-Studien an Patienten mit einer Schizophrenie

In der Literatur finden sich mittlerweile einige Studien, die mittels TMS Patienten mit einer Schizophrenie untersucht haben (Bunse et al. 2014). In fast allen Studien konnte dabei eine fehlende kortikale Hemmung, die sich in einer verringerten SICI wiederspiegelte, bei Patienten mit einer Schizophrenie gezeigt werden. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass Patienten mit einer Schizophrenie eine veränderte zentrale GABAerge Aktivität aufweisen (Lewis et al. 2005; Benes et al. 2007; Hashimoto et al. 2008). Falls es gelingen kann, dieses Defizit auszugleichen, könnte dies mit einer gleichzeitigen Verbesserung der Symptome einhergehen, insbesondere derjenigen, welche auf eine zerebrale Übererregbarkeit zurückgeführt werden können.

4.3 Vergleich mit anderen VNS-Studien mittels TMS

Zum aktuellen Zeitpunkt lassen sich in der Literatur keine vergleichbaren Studien finden, welche den Effekt der VNS mittels TMS auf Patienten mit einer Schizophrenie beschreiben. Vorangegangene Studien beschäftigten sich jedoch mit der Wirkung auf Patienten mit einer Depression oder einer therapierefraktären Epilepsie (Di Lazzaro et al. 2004; Bajbouj et al. 2007).

In einer Studie von Bajbouj et al. wurden zehn (sieben weiblich / drei männlich) Patienten mit einer therapierefraktären unipolaren Depression nach der *Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)* klassifiziert und über einen Zeitraum von zehn Wochen auf die Auswirkung der kortikalen Hemmung und Erregbarkeit durch i-VNS der linken Kortexhemispäre mittels TMS untersucht. Die Daten legten dabei nahe, dass eine langfristige VNS-Behandlung zentrale, kortikale, hemmende Bahnen beeinflussen kann. Es zeigte sich so ein selektiver Anstieg der intrakortikalen Inhibition (ICI) bei den Patienten mit einer Depression. Bezüglich der ICF und RMT zeigten sich keine Veränderungen (Bajbouj et al. 2007).

Ähnliche Befunde erhoben in einer weiteren VNS Studie Di Lazzaro et al. Hier wurden fünf therapierefraktäre Epilepsiepatienten im Vergleich mit elf Alters-*gematchten* gesunden Probanden in einer einfachen, kontrollierten klinischen Studie mit i-VNS an der kortikalen linken Hemisphäre behandelt und mittels TMS Einfach- und Doppelimpulsmessungen über einen Zeitraum von sechs Monaten alle vier

Wochen untersucht (Di Lazzaro et al. 2004). Diese Messungen ergaben bei der Mehrzahl der Epilepsiepatienten einen Anstieg der SICI, ohne die RMT zu beeinflussen (Di Lazzaro et al. 2004).

Der Einfluss von TMS auf das zentrale GABAerge System konnte bereits in früheren Studien nachgewiesen werden (Ziemann et al. 1996b). Sowohl die Ergebnisse physiologischer als auch pharmakologischer Studien weisen darauf hin, dass die einzelnen TMS-Parameter möglicherweise unterschiedliche hemmende Nervenbahnen beeinflussen. Die SICI sowie die ICF werden vermutlich über GABA-A Interneurone vermittelt (Hanajima et al. 1998), wohingegen die RMT weiterhin als Index der kortikomotoneuralen Erregbarkeit gilt und vermutlich die Permeabilität spannungsgesteuerter Na+/K+- Ionenkanäle verändert (Day et al. 1987). Die Daten von Bajbouj et al. legen nahe, dass VNS eher GABA-A Interneurone, als GABA-B-Interneurone oder die Membranerregbarkeit präsynaptischer Neurone vor kortikospinalen Neuronen beeinflusst (Bajbouj et al. 2007). Dies scheint im Einklang sowohl mit den Ergebnissen aus der Studie von Di Lazzaro et. al als auch den hier beschriebenen Ergebnissen zu stehen. In dieser Studie ließ sich ebenfalls keine signifikante Änderung der RMT feststellen. Di Larazzo et al. fanden zwar bei einem Teil der Patienten eine Zunahme der RMT im Vergleich zu Kontrollen, diese hatten jedoch den Stimulator ausgeschaltet und der Effekt ließ sich auf die Behandlung mit mindestens einem Antiepileptikum zurückführen, sodass sich hier ebenfalls keine signifikante Änderung der RMT finden lassen konnte (Di Lazzaro et al. 2004).

Es wird angenommen, dass die SICI ein kurzanhaltendes inhibitorisches, post-synaptisches Potential (IPSP) in kortikospinalen Neuronen repräsentiert, welches durch ein niederschwelliges, kortikales, hemmendes Netzwerk aktiviert wird (Hanajima et al. 1998; Ilic et al. 2002). Die Dauer der SICI beträgt ca. 20 ms (Hanajima et al. 1998), dies entspricht in etwa der Dauer schnell vermittelter GABA-A IPSPs (Avoli et al. 1997). Benzodiazepine, positive GABA-A- Rezeptor- Modulatoren, führen so zu einer Zunahme der SICI (Ilic et al. 2002; Di Lazzaro et al. 2007). Die ICF wird gleichsam der SICI über Doppelpulsmessungen gemessen. Allerdings ist das Interstimulusintervall mit 6-25 ms Dauer länger als bei der SICI (siehe Einleitung 1.3.3.2 TMS-Doppelpulsmessungen: SICI/ICF). Die ICF spiegelt dabei wahrscheinlich die Erregbarkeit eines motorkortikalen Netzwerkes wieder, welches sich

von dem Netzwerk, welches die SICI zu beeinflussen scheint, unterscheidet (Ziemann et al. 1996c). Allerdings scheint die ICF das Ergebnis einer NMDA-Rezeptor abhängigen Netzwerkbahnung zu sein, welche von der GABA-A-Rezeptor-vermittelten kortikalen Inhibition und deren Einfluss auf die Fazilitation der I-Wellen abhängig ist (Hanajima et al. 1998). Diese inhibitorischen Defizite können zu einer Übererregbarkeit glutaminerger Bahnen führen (Rogasch et al. 2014). Daher führen positive Modulatoren von GABA-A-Rezeptoren, wie beispielsweise Benzodiazepine, zu einer Reduktion der ICF (Ziemann et al. 1996a; Inghilleri et al. 1996).
Di Lazzaro konnte in seiner Studie einen deutlichen Anstieg der SICI bei der Behandlung von Epilepsiepatienten mittels i-VNS nachweisen (Di Lazzaro et al. 2004). Wenn die SICI, wie bereits zuvor beschrieben, ein vorwiegend GABA-A vermittelter Parameter für die intrakortikale Inhibition ist und Di Lazzaro in seiner i-VNS-Studie einen Anstieg der SICI zeigen konnte, so gehen die Ergebnisse von Di Larazzo in seiner Studie an Epilepsiepatienten ebenfalls in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse meiner Arbeit. Eine Zunahme der SICI würde so im Sinne einer verringerten kortikalen Erregbarkeit, dem hier gemachten Fund einer Reduktion der ICF, entsprechen. Weiterhin können diese Ergebnisse mit jenen aus der Studie von Bajbouj et al., welche eine erhöhte ICI nach zehnwöchiger i-VNS-Therapie bei Patienten mit einer Depression nachweisen konnten, gebracht werden (Bajbouj et al. 2007).

Zu berücksichtigen bleiben jedoch Unterschiede in der Durchführung der Studien und den Ergebnissen von Bajbouj et al. (2007) und Di Larazzo et al. (2004) im Vergleich mit meiner Arbeit. Es ist bekannt, dass die klinischen Effekte der i-VNS, wie beispielswiese eine Abnahme der ICF oder Zunahme der SICI, von verschiedenen Stimulationsparametern, wie Frequenz oder Impulsstärke oder beidem abhängig sind (Lomarev et al. 2002; Mu et al. 2004). Die Probanden der Studie von Bajbouj und Di Lazarro wurden zunächst für 30 Sekunden mit 30 HZ, anschließend für 5 Minuten ohne Stimulation behandelt. Unterschiedlich dazu wurden die Probanden meiner Studie initial mit einer Frequenz von 25 Hz für ebenfalls 30 Sekunden Stimulationsdauer, dann jedoch gefolgt von einer Pause mit nur 3 Minuten (180 Sekunden) behandelt.
Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien besteht darin, dass Bajbouj et al. (2007) und Di Lazzaro et al. (2004) i-VNS für ihre Studie nutzten. Im Gegensatz dazu

wurde bei meinen Probanden die nicht invasive transkranielle VNS genutzt, um die Patienten zu stimulieren.
Mittels i-VNS ist es möglich die Patienten kontinuierlich über den gesamten Messzeitraum zu stimulieren, ohne dass die Patienten die Möglichkeit haben, den Stimulator selbst ein- und auszuschalten, sofern sie nicht über einen auflegbaren Magneten verfügen und diesen über dem Stimulator platzieren, um über einen Magnetschalter den Stimulator zu inaktivieren.
In den Studien wurden die Patienten vom Zeitpunkt zwei Wochen nach Implantation bis 24 Stunden vor dem Messzeitpunkt kontinuierlich stimuliert. Bei der von uns verwendeten t-VNS können und müssen die Patienten das t-VNS Therapiegerät selbstständig an die Ohrmuschel anbringen und selbstständig ein- und ausschalten. Zur *Compliance*-Prüfung konnten die Geräteaufzeichnungen verwendet werden. Dabei zeigte sich, dass die Geräte von unseren Probanden nicht über den gesamten Tag angewendet wurden. Es konnten nur sechs Patienten identifiziert werden, die bis Woche zwölf das Therapiegerät wenigstens vier Stunden am Tag getragen haben. Zusätzlich war die Dauer unseres Messzeitraumes zwölf Wochen statt zehn Wochen in der Studie von Bajbouj. Durch die doch erheblichen Unterschiede in der Stimulationsdauer über die Messzeiträume sind die Studien nicht vergleichbar.

Auf der anderen Seite hat Bajbouj et al. (2007) mit seiner Arbeitsgruppe einen Anstieg der kortikalen Inhibition zeigen können. In der hier vorliegenden Studie konnte eine Verminderung der kortikalen Fazilitation nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse gehen beide in die Richtung einer reduzierten kortikalen Erregbarkeit. In dieser Studie konnte ich keine Langzeiteffekte der t-VNS auf die ICI feststellen, die in der Studie von Bajbouj et al. (2007) beschrieben wurde. Ich konnte jedoch einen Langzeiteffekt auf die ICF im Sinne einer Abnahme zeigen. Diese Abnahme könnte als überschießender normalisierender Effekt gewertet werden, so dass die t-VNS bei Patienten mit einer Schizophrenie beispielsweise zu einer Abschwächung von Positivsymptomen führen könnte.

In dieser Studie konnte ich keinen Zusammenhang zwischen einer Veränderung von klinischen Symptomen und der Veränderung neurophysiologischer Parameter feststellen. Es ist daher anzunehmen, dass die gemessenen Effekte eher als eine

Begleiterscheinung der t-VNS zu werten sind und diesem kein klinischer Effekt zuzuordnen ist.

4.4 Ergebnisse im Vergleich mit anderen VNS-Studien

Diese Arbeit ist die erste Arbeit, die sich mit den physiologischen Effekten der t-VNS auf die motorkortikale Erregbarkeit bei Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt sind, befasst hat. Die Therapie mittels t-VNS wurde bisher nur an anderen Erkrankungen wie beispielsweise der Depression oder der Epilepsie hinreichend getestet und findet dort erfolgreich als antidepressiv oder antikonvulsiv wirkendes Therapeutikum meist ergänzend zur herkömmlichen Therapie Anwendung. VNS ist von der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) zur Therapie von Epilepsie und Depressionen bei Patienten ab zwölf Jahren zugelassen und zeigt in neuesten Studien auch antientzündliche Wirkungen, so dass sich z. Z. auch Studien mit der Behandlung von autoimmunen und chronisch entzündlichen Erkrankungen beschäftigen (Johnson und Wilson 2018). Eine retrospektive Analyse aus dem Jahr 2019 von zwei doppelblind randomisierten Studien, die 134 VNS-Behandlungen und 121 Kontrollfälle einschließt, weist darauf hin, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von VNS bei Depressionen jedoch noch unklar ist und noch weitere Studien nötig sind, um die Wirkung zu bestätigen (Lv et al. 2019). In einer weiteren Übersichtsstudie zur Wirksamkeit und klinischen Anwendung von Augmentationstherapien bei therapieresistenten Depressionen zeigte die VNS gegenüber anderen ergänzenden Therapieverfahren (u. a. EKT, TMS) den Vorteil eines geringeren Zeit- und Anwendungsaufwandes sowie einer geringeren Invasivität in der Erhaltungstherapie (Müller et al. 2018). Ferner zeigte eine einfach blinde t-VNS/f-MRT-Studie aus dem Jahr 2018, dass t-VNS afferente Vagusnetzwerke beeinflussen kann und eine vielversprechende Applikationsform der VNS darstellt (Badran et al. 2018).

Sowohl physiologische als auch pharmakologische Studien weisen darauf hin, dass die einzelnen TMS-Parameter verschiedene hemmende neuronale Bahnen widerspiegeln könnten. Intrakortikale Inhibition und ICF, gemessen mittels Doppelimpuls-Technik, könnten so durch GABA-A Interneurone vermittelt werden (Hanajima et al. 1998) (siehe 4.3. Vergleich mit anderen VNS-Studien mittels TMS).

Eine retrospektive Analyse aus dem Jahr 2012, welche die GABA-A-Rezeptorbindung in 23 *In-vivo*-Studien mittels PET und SPECT an Patienten, die nach DSM-IV-Kriterien an einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung erkrankt waren, sowie gesunden Probanden verglichen hat, zeigte, dass sich die GABA-A-Rezeptorbindung bei Angststörung, unipolarer Depression und Schizophrenie hinsichtlich des Ortes und des Ausmaßes der Beeinträchtigung unterscheidet. Bei Patienten mit einer Schizophrenie konnte festgestellt werden, dass sich diese anomalen Funde auf den frontalen sowie temporalen Kortex beschränken (Kegeles et al. 2012). GABAerge Fehlfunktionen stehen wahrscheinlich in Zusammenhang mit den Störungen der dopaminergen und serotonergen Neurotransmissionen bei Patienten mit einer Schizophrenie, da diese GABA- vermittelt inhibiert werden (Di Pietro und Seamans 2007).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine Abnahme der ICF. Es wäre daher möglich, dass t-VNS eine hemmende Wirkung auf die Negativsymptomatik bei Patienten mit einer Schizophrenie haben könnte. Die Negativsymptomatik entspricht in vielen Punkten wie beispielsweise Affektverflachung, Störungen des Antriebes, verringertes sexuelles Interesse oder Störung der Empfindungsfähigkeit, den Symptomen einer Depression. In der Studie von Bajbouj et al. (2007) konnte bei gleichzeitiger Zunahme der ICI in standardisierten Interviews (HAMD, *Inventory of Depressive Symptomatology Score*) eine signifikante Verbesserung dieser Symptome festgestellt werden.

Die invasive Stimulation des Nervus vagus (i-VNS) wird seit mehr als 20 Jahren in der Behandlung verschiedener neuropsychiatrischer Krankheitsbilder und hier vor allem in der Therapie von behandlungsresistenten Epilepsien oder depressiven Erkrankungen angewendet (Beekwilder und Beems 2010). Eine Erweiterung auf das Krankheitsbild der Schizophrenie wäre unter Einbeziehung der oben genannten Annahmen sowie der Ergebnisse der Studien von Di Lazzaro et al. (2004), Bajbouj et al. (2007) und der hier vorliegenden Arbeit durchaus vorstellbar. Dabei könnte die t-VNS eine ähnliche Wirkung wie Antidepressiva, Antikonvulsiva, Phasenprophylaktika oder anxiolytische Medikamente haben, die eine antidepressive Eigenschaft zeigen und die kortikalen GABA-Konzentrationen erhöhen können (Ziemann et al. 1996a;

Ziemann et al. 1996b). Die t-VNS könnte also eine weitere Option zur Therapie oder als Zusatztherapie zu den bisher vorhandenen Therapien bei Patienten mit einer Schizophrenie darstellen. In den meisten Studien zur t-VNS konnten ebenso wie in dieser Arbeit kaum Nebenwirkungen beschrieben werden. Eine systematische Übersichtsarbeit aus 2018, welche 51 t-VNS-Studien mit insgesamt 1332 t-VNS behandelten Probanden einschloss, konnte zeigen, dass die häufigsten Nebenwirkungen der t-VNS Hautreizungen (18,2 % der Teilnehmer) ausgelöst durch die Elektrodenplatzierung, Kopfschmerzen (3,6 % der Teilnehmer) und Nasopharyngitis (1,7 % der Teilnehmer) waren (Redgrave et al. 2018). Es konnte darüber hinaus kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Nebenwirkungen und der Frequenz oder Impulsbreite der Stimulation gefunden werden. Insgesamt kam es nur zu drei ungewollten schwereren Zwischenfällen, welche auf die t-VNS zurückgeführt werden können, so dass nur eine Minderheit der Probanden (2,6 %) die t-VNS wegen Nebenwirkungen abgebrochen haben und t-VNS somit als eine sichere und gut tolerierte Behandlungsmethode betrachtet werden kann (Redgrave et al. 2018). Daher wäre die t-VNS im Gegensatz zu der pharmakologischen Therapie durch Antipsychotika, welche eine Reihe von Nebenwirkungen beinhaltet, sicherlich eine gute Alternative. Inwieweit diese mögliche Form der Therapie auch bei Patienten mit einer Schizophrenie eingesetzt werden könnte, muss sicherlich Gegenstand weiterer Studien sein. Erste Studien am MAM-Nagetiermodell konnten durch VNS eine Umkehr der Dopaminfehlregulation, ausgelöst durch die MAM-erzeugte Hyperaktivität im Hippokampus, aufzeigen (Perez et al. 2014). Bildgebende Studien konnten demonstrieren, dass die VNS zu Veränderungen des zerebralen Blutflusses führt. So kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Perfusion sowohl in der Amygdala als auch im Hippokampus (Henry et al. 1998; Kraus et al. 2007). Ausgehend von diesen Befunden könnte die VNS eine Veränderung der hippokampalen Situation bei schizophren erkrankten Patienten bewirken und damit eine neue Option in der Behandlung der Schizophrenie sein.

Sollte sich die t-VNS jedoch im Laufe der nächsten Jahre und Jahrzehnte als eine Therapiealternative herausstellen, so kann dies, auch hinsichtlich der Kosten eine attraktivere Alternative im Vergleich zu den herkömmlichen Medikamenten darstellen.

4.5 Limitationen

Bei der Interpretation der hier vorgelegten Daten müssen verschiedene Studieneinschränkungen berücksichtigt werden.

Ein wesentlicher Punkt hierbei ist der Umfang der Stichprobe von insgesamt zehn Patienten. Aufgrund der zu erfüllenden Einschlusskriterien, vor allem aber auch der zahlreichen Ausschlusskriterien, wie beispielsweise das Vorliegen einer neurologischen oder gravierenden internistischen Erkrankung sowie der lange Studienzeitraum, die zahlreichen Visiten oder auch das Tragen des Therapiegerätes über einen langen Zeitraum, machten das Studiendesign sehr aufwendig. Dies führte dazu, dass es sich sehr schwierig gestaltete, eine große Anzahl an Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt waren, zu rekrutieren. So fanden sich zu den anfänglichen Messzeitpunkten jeweils fünf Probanden in der *Sham* sowie der *Verum*-Gruppe. Dennoch ist meine Arbeit die erste Arbeit, die die physiologischen Effekte der t-VNS bei schizophrenen Patienten untersucht.

Aufgrund der Stichprobengröße ist eine Generalisierung der Ergebnisse nicht möglich. In anderen TMS-VNS-Studien bei Patienten mit einer Depression (Bajbouj et al. 2007) und einer Epilepsie (Di Lazzaro et al. 2004), beides Krankheitsbilder, bei denen die VNS in der klinischen Praxis bereits Anwendung findet, waren die Stichprobengrößen jedoch ähnlich groß.

Angesichts der geringen Stichprobengröße zeigten sich auch die TMS-Werte zum Zeitpunkt *Baseline* sehr heterogen, was sich auf die Ergebnisse ausgewirkt haben könnte und die einzelnen Messwerte unterliegen einer doch deutlichen Schwankung, was auf den langen Zeitraum zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten zurückzuführen sein könnte.

Eine weitere Limitation ist die unterschiedliche Tragezeit des t-VNS Therapiegerätes bei den einzelnen Probanden. So hielten sich nur 53 % der Probanden an das Stimulationsprotokoll der Studie, was die Aussagekraft der Wirkung auf Negativ- und Positivsymptomatik bei Patienten mit einer Schizophrenie einschränkt. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die verabreichte Stimulationsdauer für eine klinisch relevante Modulation der Gehirnfunktion ausreichend war. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eine verringerte *Compliance* bei Patienten mit einer

Schizophrenie sein. Mehrere Studien konnten eine signifikant verringerte *Compliance* bei Patienten mit einer Schizophrenie bei der kontinuierlichen Einhaltung ihrer antipsychotischen Therapie zeigen (Mojtabai et al. 2002; Osterberg und Blaschke 2005). Trotz der Vorteile einer nicht invasiven VNS muss in Frage gestellt werden, ob die t-VNS an Patienten, die an einer psychischen Erkrankung wie der Schizophrenie erkrankt sind und durch eine signifikante Nichteinhaltung der Therapie gekennzeichnet sind, eine geeignete Applikationsform ist, da die Wirksamkeit kritisch abhängig von der Einhaltung der Stimulation ist (Cimpianu et al. 2017). Hierzu sind weitere Untersuchungen erforderlich, welche diesen Aspekt bewerten können, um die Wirksamkeit der t-VNS nachzuweisen. Das Verfahren der t-VNS bleibt jedoch eine faszinierende Möglichkeit zur nicht invasiven Modulation der mit dem Nervus vagus assoziierten Hirnregionen (Cimpianu et al. 2017).

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsch

In der vorliegenden Dissertation wird der Frage nachgegangen, ob eine mehrmonatige transkutane Vagus-Nerv-Stimulation (t-VNS) bei Patienten mit einer chronischen Schizophrenie eine Veränderung der motorkortikalen Erregbarkeit zur Folge hat. Meine Studie ist dabei die erste Arbeit, welche neurophysiologische Effekte von t-VNS an Patienten mit einer Schizophrenie untersucht (hier mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS)).

Es wurden insgesamt zehn Patienten mit einer Schizophrenie über mehrere Monate kontinuierlich mit t-VNS (*Verum*- oder Scheinstimulation) im Rahmen einer bizentrischen Studie zur Wirksamkeit der t-VNS auf die Symptome der Schizophrenie behandelt. Um den Effekt der t-VNS Therapie auf die motorkortikale Erregbarkeit zu bestimmen, führte ich im Verlauf der t-VNS (vor Beginn und zwölf Wochen später) mehrere Untersuchungen mittels verschiedenen TMS-Einzel- und Doppelimpulsmessungen (Bestimmung der motorischen Schwelle in Ruhe, 1mV-Intensität, intrakortikale Fazilitation mit 7- und 15-ms-Interstimulusintervall und kortikale Inhibition mit einem Interstimulusintervall von 3 ms) durch.

Das Hauptergebnis meiner Untersuchung ist eine Reduktion der intrakortikalen Fazilitation (ICF, Interstimulusintervall 15 ms) über dem linken primären Kortex (entspricht der stimulierten Hemisphäre) in der *Verum*-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe. Dieser Effekt kann unter Berücksichtigung vorhandener Literatur, die konsistent eine abnorme Übererregbarkeit bei Patienten mit einer Schizophrenie berichtet, im Sinne einer Normalisierung verstanden werden. In der *Sham*-Gruppe bleibt die ICF hingegen konstant und zeigt keine Reduktion in der Erregbarkeit.

Zusammenfassend stehen die wissenschaftlichen Forschungen zur Wirkung der t-VNS bei Patienten mit einer Schizophrenie noch am Anfang und meine Ergebnisse der möglichen neuromodulatorischen Wirkung der t-VNS müssen an einem größeren Patientenkollektiv in weiteren Studien repliziert werden.

5.2 Englisch

In this doctoral thesis, I explore if several months of transcutaneous vagal nerve stimulation will induce a change in motorcortical excitability in patients with chronic schizophrenia. This study is the first that investigates the neurophysiologic effect of t-VNS on patients with schizophrenia (by using transcranial magnetic stimulation, TMS).

Embedded in a clinical proof-of-concept bicentric study investigating the efficacy of t-VNS on clinical symptoms of schizophrenia, a total of ten patients with schizophrenia has been treated continuously with t-VNS (verum or sham stimulation) over several months. In order to determine the effect of t-VNS therapy on motorcortical excitability, I performed (at baseline and after twelve weeks) several assessments using different single- and double-pulse TMS-techniques (measuring resting motor threshold, 1mV MEP intensity, intracortical facilitation using a 7 and 15 ms inter-stimulus interval and cortical inhibition using an interstimulus interval of 3 ms).

The main result of my study is a reduction in intracortical facilitation (ICF, inter-stimulus interval 15 ms) over the left primary cortex (corresponding to the stimulated hemisphere) in the verum group compared to the sham group. This effect can be understood as normalization, taking into account existing literature, which consistently reports abnormal over-excitability in patients with schizophrenia (Radhu et al., 2013, Bunse et al. 2014). In the sham group, the ICF remained constant and showed no reduction in excitability.

In summary, the scientific research on the efficacy of t-VNS in patients with schizophrenia is still at the beginning and my results of a possible neuromodulatoric effect of t-VNS should be replicated in further studies and studies with larger sample sizes.

6 Anhang

Zusammenfassung des Versuchsprotokolls

1. Begrüßung des Patienten
2. Liegt Einverständniserklärung vor? Fühlt sich der Patient wohl?
3. Verkabeln der rechten Hand
4. *Hot-Spot* der **linken Hemisphäre** suchen
5. 1-mV-Intensität (S1mV) bestimmen und notieren
6. RMT bestimmen und notieren
7. 40 Impulse mit der 1-mV-Intensität
8. 20 Impulse mit ISI-3-ms (Puls 1: 80 % der RMT; Puls 2: S1mV)
9. 20 Impulse mit ISI-7-ms (Puls 1: 80 % der RMT; Puls 2: S1mV)
10. 20 Impulse mit ISI-15-ms (Puls 1: 80 % der RMT; Puls 2: S1mV)
11. Abkabeln
12. Verkabeln der linken Hand
13. Punkt drei bis zwölf wiederholen für die **rechte Hemisphäre**

7 Literaturverzeichnis

Aalbers MW, Rijkers K, Klinkenberg S, Majoie M, Cornips EMJ (2015): Vagus nerve stimulation lead removal or replacement: surgical technique, institutional experience, and literature overview. Acta Neurochir (Wien) 157, 1917–1924

Andreasen NC (1989): The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. Br J Psychiatry 7, 49–58

Avoli M, Hwa G, Louvel J, Kurcewicz I, Pumain R, Lacaille JC (1997): Functional and pharmacological properties of GABA-mediated inhibition in the human neocortex. Can J Physiol Pharmacol 75, 526–534

Badran BW, Dowdle LT, Mithoefer OJ, LaBate NT, Coatsworth J, Brown JC, DeVries WH, Austelle CW, McTeague LM, George MS (2018): Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: A concurrent taVNS/fMRI study and review. Brain Stimul 11, 492–500

Bajbouj M, Gallinat J, Lang UE, Hellen F, Vesper J, Lisanby SH, Danker-Hopfe H, Neu P (2007): Motor cortex excitability after vagus nerve stimulation in major depression. J Clin Psychopharmacol 27, 156–159

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

Beekwilder JP, Beems T (2010): Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. J Clin Neurophysiol 27, 130–138

Benes FM (1998): Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. Schizophr Bull 24, 219–230

Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Walsh JP, Subburaju S, Minns M (2007): Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. Proc Natl Acad Sci USA 104, 10164–10169

Ben-Menachem E (2001): Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. J Clin Neurophysiol 18, 415–418

Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, Treig T, Stefan H, Ramsay RE, Wernicke JF (1995): Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. Epilepsy Res 20, 221–227

Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S (2015): Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. Eur J Neurol 22, 1260–1268

Boroojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG (2001): Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. Clin Neurophysiol 112, 931–937

Bottlender R, Wegner U, Wittmann J, Strauss A, Möller HJ (1999): Deficit syndromes in schizophrenic patients 15 years after their first hospitalisation: preliminary results

of a follow-up study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249, 27–36

Buchanan RW (2007): Persistent Negative Symptoms in Schizophrenia: An Overview. Schizophr Bull 33, 1013–1022

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

Carlsson A: Schizophrenie und Neurotransmitter-Störungen. In: Möller HJ, Müller N (Hrsg.): Schizophrenie - Moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie. Springer, Wien 1998, 93–116

Carlsson A, Lindqvist M (1963): Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on formation of 3Methoxytyramine and Normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 20, 140–144

Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphs LD (1985): Treatment of negative symptoms. Schizophr Bull 11, 440–452

Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM (1988): Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. Am J Psychiatry 145, 578–583

Chen R, Samii A, Caños M, Wassermann EM, Hallett M (1997): Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. Neurology 49, 881–883

Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM (1997): Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. Muscle Nerve 20, 535–542

Cimpianu C-L, Strube W, Falkai P, Palm U, Hasan A (2017): Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. J Neural Transm 124, 145–158

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M (1990): Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 75, 350–357

Day BL, Thompson PD, Dick JP, Nakashima K, Marsden CD (1987): Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. Neurosci Lett 75, 101–106

DeLisi LE, Sakuma M, Kushner M, Finer DL, Hoff AL, Crow TJ (1997): Anomalous Cerebral Asymmetry and Language Processing in Schizophrenia. Schizophr Bull 23, 255–271

Dietrich S, Smith J, Scherzinger C, Hofmann-Preiss K, Freitag T, Eisenkolb A, Ringler R (2008): Funktionelle Magnetresonanztomographie zeigt Aktivierung des Hirnstamms und weiterer zerebraler Strukturen unter transkutaner Vagusnervstimulation. Biomed Tech (Berl) 53, 104–111

Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Pilato F, Zito G, Dileone M, Nicoletti R, Pasqualetti P, Tonali PA (2003): Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. J Physiol (Lond) 547, 485–496

Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Meglio M, Colicchio G, Barba C, Papacci F, Tonali PA (2004): Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. Neurol 62, 2310–2312

Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Ranieri F, Ricci V, Bria P, Tonali PA, Ziemann U (2007): Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABAA receptor subtypes: a TMS study. Clin Neurophysiol 118, 2207–2214

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (2011): Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10 Kapitel V (F) : klinisch-diagnostische Leitlinien. 8. Auflage; Huber, Bern 2011

Di Pietro NC, Seamans JK (2007): Dopamine and serotonin interactions in the prefrontal cortex: insights on antipsychotic drugs and their mechanism of action. Pharmacopsychiatry 40, 27–33

DGPPN (2019): Schizophrenie. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html; abgerufen am 22.12.2019

Douglas R, Martin K: Neocortex. In: Sheperd GM (Hrsg.): The synaptic organization of the brain. 4. Auflage; Oxford University Press, New York 1998, 459-509

Eichhammer P, Langguth B, Müller J, Hajak G (2005): Die neuronale Ebene der Motorik: Bestimmung der kortikalen Exzitabilität durch TMS. Psychiatr Prax 32, 43–46

Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE (2000): Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. Epilepsy Res 42, 203–210

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

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

Falkai P, Wobrock T: Neurobiologie des Langzeitverlaufs schizophrener Psychosen. In: Möller HJ, Müller N (Hrsg.): Schiziphrenie. Springer, Wien 2004, 105–116

Fisher RS, Handforth A (1999): Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 53, 666–669

Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR (2015): Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. Brain Stimul 8, 624–636

Goldman RS, Axelrod BN, Tandon R, Ribeiro SC, Craig K, Berent S (1993): Neuropsychological prediction of treatment efficacy and one-year outcome in schizophrenia. Psychopathology 26, 122–126

Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2013): Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. Schizophr Bull 39, 1129–1138

Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, Kanazawa I (1998): Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. J Physiol (Lond) 509, 607–618

Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC et al. (1998): Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. Neurology 51, 48–55

Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR (2000): A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. Epilepsy Behav 1, 93–99

Hasan A, Bergener T, Nitsche MA, Strube W, Bunse T, Falkai P, Wobrock T (2013a): Impairments of motor-cortex responses to unilateral and bilateral direct current stimulation in schizophrenia. Front Psychiatry 4, 121

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

Hasan A, Schneider M, Schneider-Axmann T, Ruge D, Retz W, Rösler M, Falkai P, Wobrock T (2013c): A similar but distinctive pattern of impaired cortical excitability in first-episode schizophrenia and ADHD. Neuropsychobiology 67, 74–83

Hasan A, Wolff-Menzler C, Pfeiffer S, Falkai P, Weidinger E, Jobst A, Hoell I, Malchow B, Yeganeh-Doost P, Strube W et al. (2015): Transcutaneous noninvasive vagus nerve stimulation (tVNS) in the treatment of schizophrenia: a bicentric randomized controlled pilot study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 265, 589-600

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

Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM (1998): Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. Epilepsia 39, 983–990

Henry TR, Bakay RAE, Pennell PB, Epstein CM, Votaw JR (2004): Brain Blood-flow Alterations Induced by Therapeutic Vagus Nerve Stimulation in Partial Epilepsy: II. Prolonged Effects at High and Low Levels of Stimulation. Epilepsia 45, 1064–1070

Hess CW, Mills KR, Murray NM (1987): Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. J Physiol (Lond) 388, 397–419

Hodgkin AL, Huxley AF (1952): A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol (Lond) 117, 500–544

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

Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U (2002): Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. J Physiol 545, 153–167

Johnson RL, Wilson CG (2018): A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. J Inflamm Res 11, 203–213

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

Kegeles LS, Mao X, Stanford AD, Girgis R, Ojeil N, Xu X, Gil R, Slifstein M, Abi-Dargham A, Lisanby SH et al. (2012): Elevated prefrontal cortex γ-aminobutyric acid and glutamate-glutamine levels in schizophrenia measured in vivo with proton magnetic resonance spectroscopy. Arch Gen Psychiatry 69, 449–459

Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR (2006): The NIMH-MATRICS Consensus Statement on Negative Symptoms. Schizophr Bull 32, 214–219

Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JSH, Cornips EMJ, Rijkers K, Leenen L, Kessels FGH, Aldenkamp AP, Majoie M (2012): Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. Dev Med Child Neurol 54, 855–861

Knable MB, Barci BM, Bartko JJ, Webster MJ, Torrey EF (2002): Molecular abnormalities in the major psychiatric illnesses: Classification and Regression Tree (CRT) analysis of post-mortem prefrontal markers. Mol Psychiatry 7, 392–404

Kraus T, Hösl K, Kiess O, Schanze A, Kornhuber J, Forster C (2007): BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. J Neural Transm 114, 1485–1493

Kubera KM, Barth A, Hirjak D, Thomann PA, Wolf RC (2015): Noninvasive brain stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: methods, effects and challenges. Front Syst Neurosci 9, 131

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993): Corticocortical inhibition in human motor cortex. J Physiol (Lond) 471, 501–519

Lang N, Rothkegel H, Peckolt H, Deuschl G (2013): Effects of lacosamide and carbamazepine on human motor cortex excitability: A double-blind, placebo-controlled transcranial magnetic stimulation study. Seizure 22, 726–730

Lenaerts ME, Oommen KJ, Couch JR, Skaggs V (2008): Can vagus nerve stimulation help migraine? Cephalalgia 28, 392–395

Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005): Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. Nat Rev Neurosci 6, 312–324

Li TT, Wang ZJ, Yang SB, Zhu JH, Zhang SZ, Cai SJ, Ma WH, Zhang DQ, Mei ZG (2015): Transcutaneous electrical stimulation at auricular acupoints innervated by auricular branch of vagus nerve pairing tone for tinnitus: study protocol for a randomized controlled clinical trial. Trials 16, 2-16

Lomarev M, Denslow S, Nahas Z, Chae J-H, George MS, Bohning DE (2002): Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. J Psychiatr Res 36, 219–227

Lv H, Zhao YH, Chen JG, Wang DY, Chen H (2019): Vagus Nerve Stimulation for Depression: A Systematic Review. Front Psychol 10, 1-10

Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ (1993): Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. J Physiol (Lond) 460, 201–219

Martlé V, Raedt R, Waelbers T, Smolders I, Vonck K, Boon P, Van Ham L, Duchateau L, Bhatti S (2015): The Effect of Vagus Nerve Stimulation on CSF Monoamines and the PTZ Seizure Threshold in Dogs. Brain Stimul 8, 1–6

McHugh JC, Singh HW, Phillips J, Murphy K, Doherty CP, Delanty N (2007): Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. Epilepsia 48, 375–378

Medoff DR, Holcomb HH, Lahti AC, Tamminga CA (2001): Probing the human hippocampus using rCBF: contrasts in schizophrenia. Hippocampus 11, 543–550

Menzler K, Hermsen A, Balkenhol K, Duddek C, Bugiel H, Bauer S, Schorge S, Reif PS, Klein KM, Haag A, et al. (2014): A common *SCN1A* splice-site polymorphism modifies the effect of carbamazepine on cortical excitability-A pharmacogenetic transcranial magnetic stimulation study. Epilepsia 55, 362–369

Mills KR, Nithi KA (1997): Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. Muscle Nerve 20, 570–576

Mojtabai R, Lavelle J, Gibson PJ, Sohler NL, Craig TJ, Carlson GA, Bromet EJ (2002): Gaps in use of antipsychotics after discharge by first-admission patients with schizophrenia, 1989 to 1996. Psychiatr Serv 53, 337–339

Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P (Hrsg.): Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Springer, Berlin 2010

Morris GL, Mueller WM (1999): Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Neurology 53, 1731–1735

Mu Q, Bohning DE, Nahas Z, Walker J, Anderson B, Johnson KA, Denslow S, Lomarev M, Moghadam P, Chae J-H, George MS (2004): Acute vagus nerve stimulation using different pulse widths produces varying brain effects. Biol Psychiatry 55, 816–825

Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M (2000): Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. Clin Neurophysiol 111, 1002–1007

Müller HHO, Moeller S, Lücke C, Lam AP, Braun N, Philipsen A (2018): Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Other Augmentation Strategies for Therapy-Resistant Depression (TRD): Review of the Evidence and Clinical Advice for Use. Front Neurosci 12, 239

Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, George MS, Charney DS, Brannan SK (2006): VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. Neuropsychopharmacology 31, 1345–1355

Osterberg L, Blaschke T (2005): Adherence to medication. N Engl J Med 353, 487–497

Paulus W, Classen J, Cohen LG, Large CH, Di Lazzaro V, Nitsche M, Pascual-Leone A, Rosenow F, Rothwell JC, Ziemann U (2008): State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. Brain Stimul 1, 151–163

Penry JK, Dean JC (1990): Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. Epilepsia 31, 40–43

Perez SM, Carreno FR, Frazer A, Lodge DJ (2014): Vagal Nerve Stimulation Reverses Aberrant Dopamine System Function in the Methylazoxymethanol Acetate Rodent Model of Schizophrenia. J Neurosci 34, 9261–9267

Peuker ET, Filler TJ (2002): The nerve supply of the human auricle. Clin Anat 15, 35–37

Potkin SG, Alva G, Fleming K, Anand R, Keator D, Carreon D, Doo M, Jin Y, Wu JC, Fallon JH (2002): A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography. Am J Psychiatry 159, 227–237

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

Redgrave J, Day D, Leung H, Laud PJ, Ali A, Lindert R, Majid A (2018): Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review. Brain Stimul 11, 1225–1238

Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB (2014): Cortical inhibition, excitation, and connectivity in schizophrenia: a review of insights from transcranial magnetic stimulation. Schizophr Bull 40, 685–696

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH (1994): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 91, 79–92

Ruffoli R, Giorgi FS, Pizzanelli C, Murri L, Paparelli A, Fornai F (2011): The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. J Chem Neuroanat 42, 288–296

Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK, Goodman R (2000): Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. Biol Psychiatry 47, 276–286

Sackeim HA, Brannan SK, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Allen J (2007): Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS). Int J Neuropsychopharmacol 10, 817–826

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J (2005): A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2, 141

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014): Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature 511, 421–

427

Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P (2011): Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 261, 150–154

Schneider K: Clinical Psychopathology. 5. Auflage; Grune and Stratton, New York 1959

Schnupp J (2011): Auditory neuroscience: how to stop tinnitus by buzzing the vagus. Curr Biol 21, 263–265

Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM (2012): Glutamate Neurocircuitry: Theoretical Underpinnings in Schizophrenia. Front Pharmacol 3, 1-9

Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, et al. (2016): Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. Nature 530, 177–183

Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ (2012): Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev 36, 1342–1356

Shimazu H, Maier MA, Cerri G, Kirkwood PA, Lemon RN (2004): Macaque ventral premotor cortex exerts powerful facilitation of motor cortex outputs to upper limb motoneurons. J Neurosci 24, 1200–1211

Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC (2010): Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)?: A Meta-Analysis of the Efficacy of rTMS in Psychiatric Disorders. J Clin Psychiatry 71, 873–884

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

Stieglitz R-D, Vauth R (2005): Verhaltenstheoretische Konzepte in der Ätiologie schizophrener Symptome. Fortschr Neurol Psychiatr 73, 60–65

Tamminga CA, Stan AD, Wagner AD (2010): The hippocampal formation in schizophrenia. Am J Psychiatry 167, 1178–1193

Tatum WO, Johnson KD, Goff S, Ferreira JA, Vale FL (2001): Vagus nerve stimulation and drug reduction. Neurology 56, 561–563

Tergau F, Wischer S, Somal HS, Nitsche MA, Mercer AJ, Paulus W, Steinhoff BJ (2003): Relationship between lamotrigine oral dose, serum level and its inhibitory effect on CNS: insights from transcranial magnetic stimulation. Epilepsy Res 56, 67–77

Tölle R (2008): Eugen Bleuler (1857-1939) und die deutsche Psychiatrie. Nervenarzt 79, 90-98

Triggs WJ, Subramanium B, Rossi F (1999): Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. Brain Res 835, 324–329

Uezato A, Nishikawa T (2013): Molecular pathology of schizophrenia. Nihon Rinsho 71, 591–598

Uthman BM, Wilder BJ, Hammond EJ, Reid SA (1990): Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with complex partial seizures. Epilepsia 31, 44–50

Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, Eisenschenk S, Gilmore R, Reid S, Roper SN, Wilder BJ (2004): Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. Neurology 63, 1124–1126

Wobrock T, Hasan A (2012): Schizophrenie - Pharmakotherapie der Negativsymptomatik. Neurologe u Psychiater 13, 81–91

Wobrock T, Pajonk F-G, Falkai P (2004): Schizophrenie. Fortschr Neurol Psychiatr 72, 98–113

Wobrock T, Scherk H, Falkai P (2005): Magnetresonanzspektroskopie bei Schizophrenie. Radiologe 45, 124–136

Wobrock T, Schneider M, Kadovic D, Schneider-Axmann T, Ecker UKH, Retz W, Rösler M, Falkai P (2008): Reduced cortical inhibition in first-episode schizophrenia. Schizophr Res 105, 252–261

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996a): The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. Exp Brain Res 109, 127–135

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996b): Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. Ann Neurol 40, 367–378

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996c): Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. J Physiol (Lond) 496, 873–881

Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, Müller-Dahlhaus F (2015): TMS and drugs revisited 2014. Clin Neurophysiol 126, 1847–1868

Lebenslauf

Ich, Philipp Gruhn, wurde am 25. August 1983 in Kiel als erstes Kind von Dr. Peter Gruhn und Ellen Gruhn (geb. Brakmann) geboren. Ich habe eine Schwester. Aufgewachsen bin ich in Kiel. Dort besuchte ich von 1990 bis 1994 die Brüder-Grimm-Grundschule in Kronshagen, von 1994 bis 1998 das Gymnasium Kronshagen und von 1998 bis 2000 die Realschule Kronshagen. Meine weitere Schullaufbahn verbrachte ich am Wirtschaftsgymnasium am Ravensberg in Kiel, an dem ich im Sommer 2003 mein Abitur bestand. Nach dem Abitur leistete ich neun Monate Wehrdienst im Wehrbereichskommando I Küste in Kiel. Zum Sommersemester 2005 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Dort bestand ich im Wintersemester 2007/2008 mein Physikum. Im Juni 2010 begann ich mit der praktischen Durchführung der hier vorliegenden Doktorarbeit in der Klinik für Psychiatrie und Psychosomatik unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Thomas Wobrock. Das Studium der Humanmedizin beendete ich mit dem 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung im April 2013. Von Juni 2014 bis März 2015 war ich als Assistenzarzt der Unfallchirurgie im Klinikum Itzehoe und von April 2015 bis September 2016 im Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg tätig. Dort war ich bis September 2016 in der Abteilung für Unfallchirurgie tätig. Im September 2016 wechselte ich an das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Dort mache ich aktuell meinen Facharzt in der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie.