

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

**Veränderung der kortikalen Inhibition und
Fazilitation bei Patienten mit einem
Risikostadium für eine Schizophrenie im
Vergleich mit Schizophrenie-Ersterkrankten
und gesunden Kontrollprobanden.**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Marcin Lukasz Labusga

aus

Opole (Oppeln)/Polen

Göttingen 2022

| | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. med. W. Brück |
| Referent: | Prof. Dr. med. T. Wobrock |
| Ko-Referent: | PD Dr. D. Zilles-Wegner |
| Drittreferentin: | PD Dr. S. Sennhenn-Kirchner |
| Datum der mündlichen Prüfung: | 01.03.2023 |

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Veränderung der kortikalen Inhibition und Fazilitation bei Patienten mit einem Risikostadium für eine Schizophrenie im Vergleich mit Schizophrenie-Ersterkrankten und gesunden Kontrollprobanden" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Hasan A, Wobrock T, Grefkes C, **Labusga M**, Levold K, Schneider-Axmann T, Falkai P, Müller H, Klosterkötter J, Bechdolf A (2012): Deficient inhibitory cortical networks in antipsychotic-naive subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: a cross-sectional study. *Biol Psychiatry* 72, 744-751

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | IV |
| TABELLENVERZEICHNIS..... | V |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | VI |
| | |
| 1 EINLEITUNG | 1 |
| 1.2 Allgemeines zur Schizophrenie | 1 |
| 1.2.1 Diagnosestellung | 3 |
| 1.2.2 Die Prodromalphase | 4 |
| 1.3 Pathogenese der Schizophrenie | 8 |
| 1.3.1 Genetische Komponenten | 8 |
| 1.3.2 Umweltfaktoren | 9 |
| 1.3.3 Die Dopaminhypothese | 10 |
| 1.3.4 Weitere beteiligte Neurotransmittersysteme | 12 |
| 1.3.5 Störungen der kortikalen Exzitabilität – Glutamat/GABA Interaktionen | 13 |
| 1.3.6 Neurobiologie des Hochrisikostadiums | 15 |
| 1.3.7 Störungen der Konnektivität | 16 |
| 1.4 Transkranielle Magnetstimulation – allgemeine Grundlagen | 19 |
| 1.4.1 Physikalische Grundlagen | 20 |
| 1.4.2 Physiologische Grundlagen | 20 |
| 1.5 TMS – Einfachpulsmessungen | 22 |
| 1.5.1 Motorische Reizschwelle (RMT/AMT) | 22 |
| 1.5.2 Motorisch evozierte Potentiale (MEP) | 23 |
| 1.5.3 Kortikale Innervationsstille (<i>CSP cortical silent period</i>) | 24 |
| 1.6 TMS – Doppelpulsmessungen | 25 |
| 1.6.1 SICI (<i>short-interval intracortical inhibition</i>) | 25 |
| 1.6.2 ICF (<i>intracortical facilitation</i>) | 26 |
| 1.7 TMS Untersuchungen zur kortikalen Exzitabilität bei Schizophrenie Erkrankten.... | 27 |
| 1.7.1 Forschungsstand und Studienlage | 27 |
| 1.8 Vorgehensweise in der vorliegenden Untersuchung..... | 31 |
| 1.9 Fragestellung | 31 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2 | METHODIK | 33 |
| 2.1 | Versuchspersonen | 33 |
| 2.1.1 | Studienteilnehmer: Menschen in einem Hochrisikostadium für Schizophrenie (n = 18) | 35 |
| 2.1.2 | Studienteilnehmer: Menschen mit einer ersten Episode einer Schizophrenie (Ersterkrankte) (n = 18) | 37 |
| 2.1.3 | Studienteilnehmer: gesunde Kontrollen (n = 18) | 39 |
| 2.2 | Versuchsaufbau | 40 |
| 2.2.1 | Verwendete Messgeräte | 40 |
| 2.2.2 | Vorbereitung und Durchführung der Messung | 40 |
| 2.2.3 | Platzierung der Spule und Bestimmung des Stimulationspunktes | 41 |
| 2.3 | Die Untersuchungsprotokolle | 41 |
| 2.3.1 | Einzelpulsstimulationen | 41 |
| 2.3.2 | Doppelpulsstimulationen | 44 |
| 2.3.3 | Untersuchungsprotokoll als Übersicht | 45 |
| 2.4 | Auswertung der erhobenen Daten | 46 |
| 3 | ERGEBNISSE | 48 |
| 3.1 | Messungen der 1 mV MEP – Amplituden im ruhenden Muskel | 50 |
| 3.2 | Messungen der intrakortikalen Inhibition – SICI (ISI 3 ms) | 50 |
| 3.3 | Messungen der kortikalen Fazilitation – ICF (ISI 7, 15 ms) | 52 |
| 3.4 | Messungen der kontralateralen Cortical Silent Period (CSP) | 52 |
| 3.5 | Prüfung auf eventuelle Stimulator-Typ Einflüsse (BiStim ² -Gerät versus MagProX100-Gerät) | 53 |
| 3.6 | Vergleich der Ersterkrankten ohne und mit einem Drogenkonsum in der Vergangenheit | 54 |
| 3.7 | Untersuchung auf Zusammenhänge der neurophysiologischen Messergebnisse mit den klinischen Variablen | 54 |
| 3.8 | Zusammenfassung der Hauptergebnisse | 55 |
| 4 | DISKUSSION | 56 |
| 4.1 | Neurobiologische und neurophysiologische Charakterisierung des Risikostadiums | 58 |
| 4.2 | Inhibition (SICI) und Fazilitation (ICF) im Gruppenvergleich | 60 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.3 | Minderung der CSP-Dauer bei den Ersterkrankten | 62 |
| 4.4 | Klinische Parameter der Untersuchten | 65 |
| 4.5 | Methodische Einschränkungen | 66 |
| 4.6 | Ausblick | 69 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG | 73 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 75 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | | |
|--------------|--|----|
| Abbildung 1: | Schematische Darstellung eines MEP | 42 |
| Abbildung 2: | Schematische Darstellung einer MEP Aufzeichnung zur Bestimmung der CSP | 43 |
| Abbildung 3: | Schematische Darstellung der MEP Aufzeichnung zur Bestimmung der Inhibitorischen und fazilitatorischen Prozesse | 45 |
| Abbildung 4: | Graphische Darstellung der Werte zur Bestimmung der SICI bei 3 ms..... | 51 |
| Abbildung 5: | Graphische Darstellung der Werte zur Bestimmung der kontralateralen CSP | 53 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Soziodemographie | 34 |
| Tabelle 2: Medikation Ersterkrankte | 39 |
| Tabelle 3: Übersicht zur durchgeführten Doppelpulsstimulation | 44 |
| Tabelle 4: Darstellung der soziodemographischen und klinischen Parameter | 48 |
| Tabelle 5: Darstellung der mittels Einfach- und Doppelpuls Stimulation erhobenen Messwerte | 49 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|-----------|---|
| 5-HT | (5- Hydroxytryptamin), Serotonin-Rezeptor |
| AMT | im voraktivierten Muskel ermittelte motorische Reizschwelle |
| APS | <i>attenuated positive symptoms</i> |
| BLIPS | <i>brief limited intermittent psychotic symptoms</i> |
| BS | <i>predictive basic symptoms</i> |
| CGI | <i>Clinical Global Impressions</i> |
| CPZ | <i>chlorpromazine equivalents</i> |
| CS | <i>conditioning stimulus</i> (konditionierender Stimulus) |
| CSP | <i>cortical silent period</i> (kortikale Innervationsstille) |
| D1 | Dopaminrezeptor (Untergruppe 1) |
| D2 | Dopaminrezeptor (Untergruppe 2) |
| DGPPN | Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde |
| DSM-IV | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV</i> |
| DUP | Dauer der unbehandelten Psychose |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| EMG | Elektromyographie |
| EPSP | exzitatorisches postsynaptisches Potential |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| G-Protein | Guanosintriphosphat-bindendes Protein |
| GABA | γ -Aminobuttersäure |
| GAD67 | Glutamat Decarboxylase 67 |
| GAF | <i>Global Assessment of Functioning</i> |
| HRS | <i>psychosis high-risk state</i> |
| ICD-10 | <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision</i> |
| ICF | <i>intracortical facilitation</i> |
| IPSP | inhibitorisches postsynaptisches Potential |
| ISI | Interstimulusintervall |
| KVT | kognitive Verhaltenstherapie |
| LSD | Lysergsäurediethylamid |
| M1 | Primär-motorische Rinde |

| | |
|-------|--|
| MEP | motorisch evoziertes Potential |
| MMN | <i>mismatch negativity</i> |
| mRNA | <i>messenger ribonucleinacid</i> (RNA) |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NMDA | N-methyl-D-Aspartat |
| NMDAR | N-methyl-D-Aspartat Rezeptor |
| NR2A | Untereinheit des NMDA Rezeptors |
| PANSS | <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> |
| PCP | Phencyclidin |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PP | <i>paired-pulse</i> (Doppelpulsstimulation) |
| RMT | <i>resting motor threshold</i> (motorische Reizschwelle in Ruhe) |
| rTMS | repetitive transkranielle Magnetstimulation |
| S1 | konditionierender Stimulus |
| S2 | überschwelliger Stimulus |
| SICI | <i>short interval intracortical inhibition</i> |
| SIPS | <i>Structured Interview for Prodromal Syndromes</i> |
| SOFAS | <i>Social and Occupational Functioning Assessment Scale</i> |
| SOPS | <i>Scale of Prodromal Symptoms</i> |
| SPI-A | <i>Schizophrenia Prediction Instrument – Adult Version</i> |
| tACS | <i>transcranial alternating current stimulation</i> (transkranielle Wechselstromstimulation) |
| tDCS | <i>transcranial direct current stimulation</i> (transkranielle Gleichstromstimulation) |
| TES | Transkranielle elektrische Stimulation |
| TMS | Transkranielle Magnetstimulation |
| TS | Teststimulus |
| UHR | <i>ultra high risk</i> |
| WHO | World Health Organization |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

1 Einleitung

1.2 Allgemeines zur Schizophrenie

Seit der Einführung des Begriffes „Schizophrenie“ durch Eugen Bleuler 1908 wurde dieses spezielle Krankheitsbild zu einem der zentralen Forschungsschwerpunkte der Psychiatrie im letzten Jahrhundert. Die Erkrankung Schizophrenie wird weltweit als eine der Hauptursachen für ein beeinträchtigtes soziales Funktionsniveau angesehen (Häfner 2019; Bartolomeo et al. 2021). Studien belegen, dass Erkrankungen der Psyche, insbesondere auch die schizophrene Erkrankung, eine enorme finanzielle Belastung für die Gesundheitssysteme in Europa darstellen (Gustavsson et al. 2011; Karow et al. 2013). Nicht außer Acht zu lassen sind auch die finanziellen Einbußen, die der Gesellschaft durch den „indirekten Produktionsverlust“ der Erkrankten entstehen. Zirka 80 % der Erkrankten sind nicht erwerbstätig (Laursen et al. 2012). Die Ausgaben allein für psychotische Störungen betragen 2010 innerhalb Europas 93,9 Milliarden Euro (Gustavsson et al. 2011). Ebenso negativ wirken sich die durch Krankheit beeinträchtigten Lebensjahre der Betroffenen aus, in denen sie auf medizinische Betreuung und externe Hilfe angewiesen sind (Meisenzahl et al. 2020). Dies wurde im Jahr 2013 durch Whiteford und Kollegen untersucht, festgestellt wurde, dass Erkrankungen der Psyche verglichen mit anderen Krankheiten weltweit die Hauptursache für den Verlust gesunder Lebensjahre sind.

Einen weiteren wichtigen Aspekt stellt die frühzeitige Diagnose und Therapie dieses Krankheitsbildes dar (Bartolomeo et al. 2021). Oft kommt es aufgrund von Behandlungsverzögerungen, die bei Kindern und Jugendlichen im Schnitt bis zu zehn Jahre und bei Erwachsenen bis zu fünfzehn Jahren betragen können, zu schwerwiegenderen und länger andauernden Krankheitsverläufen (Meisenzahl et al. 2020; Bartolomeo et al. 2021). Dies kommt vor allem dadurch zustande, da zu Beginn der Erkrankung oft weniger spezifische Symptome vorliegen (die Beeinträchtigungen auch in Anfangsstadien anderer psychischer Erkrankungen auftreten können) und Betroffene bei Auftreten florider psychotischer Symptome nur eingeschränkt Hilfe suchen (aufgrund der mangelnden „Krankheitseinsicht“) (Häfner 2019).

Die Betroffenen sind in vielen Bereichen ihres Lebens beeinträchtigt, weisen oft Störungen der Wahrnehmung, des formalen Denkens, der Psychomotorik, des Sozialverhaltens und der Selbstwahrnehmung auf (Pantelis et al. 2003; Pelletier-Baldelli et al. 2017). In vielen Fällen besteht eine psychiatrische als auch somatische Komorbidität: die Erkrankten entwickeln Depressionen, haben ein gesteigertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und ein gesteigertes Suchtpotential – Abhängigkeiten von Tabak (Nikotin), Alkohol und Cannabis werden häufig verzeichnet (Gonzalez-Burgos et al. 2011; Meisenzahl et al. 2020). Die Lebenserwartung der Betroffenen ist im Vergleich zur Gesamtpopulation um 20 Jahre verringert (Laursen et al. 2014). Dies ist vor allem zurückzuführen auf höhere Suizidraten, krankheitsbedingte Unfälle, eine zu spät einsetzende psychosoziale Betreuung der Betroffenen und eine ungenügende Diagnostik und Therapie der somatischen Komorbiditäten (Barber und Thornicroft 2018; Bartolomeo et al. 2021).

Die Schizophrenie gehört zu den chronischen Erkrankungen, in deren Verlauf Akutphasen von Phasen einer „Stabilisierung“ des Zustandes abgelöst werden. Im Durchschnitt erleidet jeder Erkrankte in einem Beobachtungszeitraum von ca. elf Jahren drei Akutphasen (Häfner 2019). Bei circa 20 – 25 % der Erkrankten kommt es nur zu einer Episode, die mit einer vollständigen Remission einhergeht (Häfner und an der Heiden 1999; Häfner 2019). Mehrere psychotische Phasen mit stabilen Residuen durchleben 30 % der Patienten, dieses Residuum ist vor allem durch eine im Vordergrund stehende Negativsymptomatik gekennzeichnet. Weitere 30 – 40 % weisen einen progredienten Erkrankungsverlauf mit einer mit jeder weiteren Akutphase episodisch steigenden Negativsymptomatik auf (Häfner und an der Heiden 1999). Die Einjahresinzidenz für die Schizophrenie liegt bei 11,1 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (Goldner et al. 2002), die Prävalenz ist aufgrund der Chronizität relativ hoch und liegt bei 0,5 – 3,5 % (Murray und Lopez 1996; Meisenzahl et al. 2020). Studien belegen jedoch hohe Schwankungsraten bei der Prävalenz, die durch Umgebungsfaktoren wie Migrationshintergrund, einen niedrigen sozioökonomischen Status oder die Urbanizität moduliert werden (McGrath et al. 2008). Männer erkranken früher als Frauen – mit einem Höhepunkt der Erkrankungen zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr. Bei Frauen hingegen liegt dieser zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr sowie einem weiteren Anstieg der Erkrankungsrate in den Wechseljahren im Alter zwischen 44 und 49 Jahren, der jedoch nicht mehr so gravierend ist (Häfner 2019). Das Vorkommen und die

Ausprägung der Negativ- sowie Prodromalsymptome wird in der Literatur als gravierender für das männliche Geschlecht beschrieben (Segarra et al. 2012; Häfner 2019). Das klinische Bild der Schizophrenie ist sehr heterogen strukturiert und weist ein breites Spektrum an Symptomen auf (Pantelis et al. 2003; Bartolomeo et al. 2021). Im Jahr 1974 teilten Strauss und Kollegen die Symptome zur Vereinfachung der Diagnostik in zwei Kategorien ein. Sie unterschieden eine „produktive Symptomatik“, die Positivsymptome aufweist und gekennzeichnet ist durch Störungen der Konzentration und Aufmerksamkeit, des inhaltlichen und formalen Denkens, der Ich-Funktion und der Wahrnehmung. Die Negativsymptome („negative Symptomatik“) umfassen hingegen affektives Verhalten, Beeinträchtigungen der Psychomotorik und einen geminderten Antrieb. Daneben sind auch Störungen der Kognition, des Affektes und des sozialen Funktionsniveaus zu verzeichnen (Deserno et al. 2013; Bartolomeo et al. 2021). Die Therapie der Erkrankung ist zurzeit noch weitestgehend symptomorientiert und auf Verhinderung bzw. Abmilderung der Akutphasen ausgelegt (Häfner 2019). Die Negativsymptome und kognitiven Defizite lassen sich derzeit noch nicht suffizient behandeln und führen dadurch oft zu gravierenden Einschränkungen im sozialen Leben der Betroffenen (Häfner 2019; Meisenzahl et al. 2020; Bartolomeo et al. 2021).

1.2.1 Diagnosestellung

Zur Diagnosestellung wurden spezielle Richtlinien entwickelt und in zwei Diagnosemanualen (DSM-V und ICD-10) zusammengefasst, wobei die ICD-10 Leitsymptomatik in Deutschland verbindlich ist (World Health Organization 2004). Die Symptome müssen mindestens einen Monat oder länger persistent sein. Bei eindeutigen anderweitigen Gehirnerkrankungen wird die Diagnose der Schizophrenie nicht gestellt (siehe DGPPN 2019).

Eine Diagnose der Schizophrenie wird nach ICD-10 dann gestellt, wenn mindestens ein Symptom der folgenden vier Symptombereiche (zwei oder mehr, falls keine eindeutige Zuordnung möglich ist) eindeutig vorliegt: Gedankenlautwerden (Gedankeneingebungen, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung), Kontrollwahn, spezifischer: Beeinflussungswahn, Wahnwahrnehmung oder ein Gefühl des Gemachten in Bezug auf Tätigkeiten, Gedanken, Körperbewegungen, Empfindungen.

Die weiteren Symptombereiche stellen kommentierende oder dialogführende Stimmen dar, sowie der bizarre Wahn.

Die Schizophrenie wird ebenfalls diagnostiziert wenn mindestens zwei der folgenden Symptome vorliegen: anhaltende Halluzinationen jeder möglichen Sinnesmodalität, Gedankenabreißen bzw. -Einschiebungen in den Gedankenfluss, katatone Symptome (Haltungstereotypien, Erregung, Stupor oder Negativismus), negative Symptome (auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt).

(nach: DGPPN 2019).

1.2.2 Die Prodromalphase

Wie bei vielen anderen Erkrankungen ist auch die Schizophrenie meist durch eine vorhergehende Prodromalphase gekennzeichnet, die in der Literatur auch als „mentaler Risikozustand“ für eine psychische Erkrankung bezeichnet wird (Eaton et al. 1995; Häfner 2019). In dieser Arbeit wird von einem Hochrisikostadium für Schizophrenie ausgegangen, da zum Zeitpunkt der Untersuchungen noch nicht feststand, ob alle betroffenen Personen tatsächlich eine manifeste Schizophrenie entwickeln. In der Literatur finden sich die Begriffe Prodromalstadium oder Hochrisikostadium für eine Schizophrenie, wobei diese häufig synonym verwendet werden.

Noch vor der Erstmanifestation des klinischen Vollbildes der Schizophrenie zeichnen sich bei den Betroffenen uncharakteristische Denk- und Sprechweisen, eine höhere Anspannung, herabgesetzte Belastbarkeit sowie Störungen von Antrieb und Emotionalität ab (Klosterkötter et al. 2011). Zumeist beginnt die Therapie dieser Erkrankung jedoch mit der ersten psychotischen Phase (Fusar-Poli et al. 2012a). Einer der Hauptanstöße, das Augenmerk verstärkt auf die Initialphase der Erkrankung zu richten, war die Entwicklung moderner bildgebender und neurophysiologischer Verfahren, mit Hilfe derer bereits in einem frühen Stadium Veränderungen in den Hirnstrukturen nachgewiesen werden können (Pantelis et al. 2003; Mennigen et al. 2019). Hierauf wird im Kapitel „Pathogenese der Schizophrenie“ näher eingegangen.

Addington und Addington untersuchten 1998 die „Vorläuferphase der Schizophrenie“ und stellten fest, dass die Länge einer unbehandelten Periode positiv mit einem erhöhtem Suizidrisiko und dem späteren Auftreten anderer Begleiterkrankungen korreliert. Auch ergeben sich für die Betroffenen mit längerer unbehandelter Psychose längere stationäre Aufenthalte und ein höheres Rückfallrisiko (Helgason 1990).

In der Psychoseforschung zeichnet sich mittlerweile ein Paradigmenwechsel ab (Meisenzahl et al. 2020; Oliver et al. 2020; Bartolomeo et al. 2021). Ziel ist es, nicht nur bei psychotischen Symptomen gegen die Erkrankung vorzugehen, sondern durch präventive Maßnahmen diejenigen, die bereits unterschwellige Symptome einer psychotischen Störung aufweisen, besser zu identifizieren und eventuell neue Therapieansätze zu schaffen (McGorry et al. 2009; Marshall et al. 2012; Yung 2017).

Die Identifizierung dieses Hochrisikostadiums gestaltet sich jedoch recht komplex, da die Symptome oft unspezifischer Natur sind und meist auch das Bild anderer psychiatrischer Erkrankungen wie Depressionen widerspiegeln (Häfner et al. 2005; Häfner 2019; Oliver et al. 2020). Neue Studien belegen, dass nur etwa 5 % der Personen, die sich in einem Risikostadium befinden und zum späteren Zeitpunkt auch eine Schizophrenie entwickeln, vom Gesundheitssystem erfasst werden (Fusar-Poli et al. 2017; Fusar-Poli et al. 2019). Einrichtungen, die auf die Behandlung von Hochrisikopatienten spezialisiert sind, geben diesen Wert mit 12 % an (McGorry et al. 2018).

Zur Diagnosestellung eines Prodromal- bzw. Risikostadiums für eine Schizophrenie werden heutzutage meist folgende Paradigmen herangezogen: die UHR-Kriterien (*ultra high risk criteria*) – basierend auf abgeschwächten Positivsymptomen, die Basis-Symptome (BS *basic symptoms*), die eine Selbstwahrnehmung/Einschätzung des Patienten in einer bestimmten Zeitperiode beinhalten (Olsen und Rosenbaum 2006). Es wird angenommen, dass die BS in der Initialphase des Prodroms auftreten und die UHR-Kriterien erst zum späteren Zeitpunkt präsent werden (Fusar-Poli et al. 2012b). Ein weiteres Kriterium stellen die APS (*attenuated positive symptoms*) dar. Diese abgeschwächten psychotischen Symptome gelten heutzutage in der Diagnostik als ausschlaggebend (Yung et al. 2007). Ebenso werden kurzzeitig auftretende psychotische Symptome – BLIPS (*brief li-*

mitted intermittent psychotic symptoms) beurteilt. Eine Übersicht dazu liefern die Veröffentlichungen von Bechdolf und Kollegen 2011.

Alle vier dargestellten Paradigmen wurden zu diagnostischen Zwecken in der vorliegenden Untersuchung angewendet und werden im Kapitel zur verwendeten Methodik detailliert beschrieben.

In einer Meta-Analyse von Fusar-Poli aus dem Jahr 2012 der zum Prodromalstadium der Schizophrenie vorliegenden Studienlage sowie in einem Artikel von Häfner aus dem Jahr 2019 wurde ein mit dem Alter steigendes Erkrankungsrisiko der Hochrisikopatienten festgestellt. Geschlechtsspezifische Abweichungen wurden in der Hochrisikogruppe nicht verzeichnet (Fusar-Poli et al. 2012b; Häfner 2019). Studien belegen, dass eine Intervention z. B. mittels kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) bei Personen, die sich in einem Risikostadium für Schizophrenie befinden, einen positiven Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung haben kann (Häfner et al. 2004; DGPPN 2019; Meisenzahl et al. 2020). Diese Therapie wirkt den ersten Symptomen wie Angst oder Depressionen entgegen und ist für den Patienten deutlich weniger stigmatisierend oder mit Nebenwirkungen, wie sie bei einer pharmakologischen Behandlung auftreten können, behaftet (Bechdolf et al. 2005; DGPPN 2019). Da nur 31 % der Betroffenen bereits in der Prodromalphase aus Eigeninitiative Hilfe aufsuchen (Köhn et al. 2004), kommt der Aufklärung von Familien, in denen die Schizophrenie vorkommt, aber auch der Allgemeinbevölkerung oder etwa Jugendhilfezentren eine wichtige Bedeutung zu (Köhn et al. 2004). Diese initialen Prodrome werden retrospektiv bei 70 % der Ersterkrankten verzeichnet (Häfner et al. 1993; Klosterkötter 2013). Eine Meta-Analyse zeigt, dass mit solchen Kriterien bei einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren die Übergangsrate von einem Prodromalstadium bis hin zur manifesten schizophrenen Ersterkrankung im Umfang von circa 36 % determiniert werden kann (Fusar-Poli et al. 2012b). Eine neuere Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren verzeichnete einen Übergang zur manifesten Psychose bei bis zu 50 % der Hochrisikopatienten (Schultze-Lutter et al. 2015b). Die Betroffenen erleiden bereits in dieser Phase einen beträchtlichen Verlust der Leistungsfähigkeit und der globalen Funktionen. Diese Defizite sowie das Auftreten der ersten psychotischen Phase korrelieren mit der Dauer der unbehandelten initialen Erkrankung (Stadium des Prodroms) (Carpenter 2009; Woods et al. 2010; Boonstra et al. 2012). Studien zu diesem Zeitraum belegen, dass bei 73 % der Patienten bis zu fünf Jahre vor Be-

ginn der Erkrankung uncharakteristische Prodromalsymptome auftreten können (Häfner et al. 1995). Das Auftreten der ersten Positivsymptome ca. 1,1 Jahr vor dem Ausbruch der ersten psychotischen Episode wird mittlerweile als Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) bzw. psychotische Vorphase bezeichnet (Häfner et al. 1995). Es wurde festgestellt, dass der Ausbruch der ersten psychotischen Phase abgeschwächt werden kann, wenn sich die Betroffenen bereits im Hochrisikostadium einer initialen Therapie unterziehen. Stafford und Mitarbeiter untersuchten 2013 die vorliegende Studienlage zu diesem Thema. Ausgewertet wurden Therapieansätze mittels Psychopharmaka, kognitiver Verhaltenstherapie, eine Omega-3-Fettsäurehaltige Ernährung sowie eine psychotherapeutische Betreuung von Personen, die sich in einem Hochrisikostadium für Schizophrenie befinden (Stafford et al. 2013). Nicht belegt werden konnte hier der Nutzen der medikamentösen Therapie in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie in diesem frühen Stadium der Erkrankung (Marshall et al. 2012; Stafford et al. 2013). Es konnte jedoch ein positiver Einfluss der kognitiven Verhaltenstherapie belegt werden (Morrison et al. 2012; Stafford et al. 2013). Ebenfalls bei der Kombination von Omega-3-fettsäurehaltiger Ernährung und psychologischer Betreuung im Risikostadium wurden positive Effekte verzeichnet (Freeman et al. 2006). Insgesamt liegt jedoch eine relativ heterogene Studienlage vor, so dass weitere umfangreiche Untersuchungen abgewartet werden müssen (Stafford et al. 2013).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Frühinterventionen den Einbruch der ersten schizophrenen Episode zwar nicht verhindern, jedoch zu dessen Verzögerung beitragen können. Dieses Zeitfenster kann von den Betroffenen dazu genutzt werden, einen Schul- oder Ausbildungsabschluss zu erlangen, was indirekt den sozioökonomischen Risikofaktor reduziert und somit zu einer Abmilderung der ersten psychotischen Phase beitragen kann (Valmaggia et al. 2015; Yung 2017). Durch eine Frühintervention kann der Verlauf der Erkrankung selbst deutlich abgemildert werden, wodurch auch die sozialen Einbußen für den Patienten und die finanzielle Belastung der Gesellschaft verringert werden können (Bird et al. 2010; Stafford et al. 2013).

Einen weiteren Ansatzpunkt bietet ein besseres Verständnis der Pathophysiologie, insbesondere der molekularen Mechanismen, die ursächlich für die Ausbildung von Symptomen dieser Erkrankung sind (Yung 2017).

Deswegen wird heutzutage ein größeres Augenmerk auf spezifische Biomarker gerichtet.

Als Biomarker werden in der Medizin krankheitsspezifische Veränderungs-Indikatoren bezeichnet, die nur einer bestimmten Erkrankung bzw. einem Stadium zugeordnet werden können (Strimbu und Tavel 2010). Untersucht werden unter anderem: die Interaktionen an bestimmten Rezeptoren, die Transmission von Botenstoffen sowie deren Konzentrationen und Veränderungen ihrer Verteilung in bestimmten Hirnarealen (Koshiyama et al. 2018). Daneben werden als mögliche Biomarker Entzündungsparameter wie Interleukine (IL-1, IL-6, IL-12), γ -Interferon oder der Tumor-Nekrose-Faktor α (Kirkpatrick und Miller 2013) sowie bestimmte Umwelteinflüsse wie z. B. der sozioökonomische Hintergrund, der diese Abweichungen auf genetischer Ebene auslösen kann, diskutiert (Schwab und Wildenauer 2013).

1.3 Pathogenese der Schizophrenie

Es wird angenommen, dass das Krankheitsbild Schizophrenie einer multifaktoriellen Kausalität unterliegt und ein Ergebnis einer Kombination aus Umweltfaktoren sowie genetischen Komponenten darstellt (Schmitt et al. 2011). In der Vergangenheit wurde der Zusammenhang zwischen Anlage und Umwelt in zahlreichen Studien diskutiert. Die wichtigsten Erkenntnisse werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

1.3.1 Genetische Komponenten

Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien belegen, dass Verwandte von Personen, die an einer Schizophrenie leiden, ein erhöhtes Risiko aufweisen selbst an Schizophrenie zu erkranken (Wobrock et al. 2004). In Familien mit nur einem Familienmitglied ist das Morbiditätsrisiko um 10 – 15 % für die Nachkommen erhöht (Wobrock et al. 2004). Sind beide Elternteile betroffen, liegt die Erkrankungsrate bereits bei etwa 50 % (Schultz und Andreasen 1999).

Hinweise auf ein einzelnes Gen, das für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich ist, gibt es jedoch nicht (Pearlson und Folley 2008). Eine Meta-Analyse

von Allen und Mitarbeitern (2008) lieferte Hinweise für mehrere Genen, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sein können. Auch spätere, groß angelegte Untersuchungen des menschlichen Genoms boten Anhaltspunkte für weitere genetische Komponenten, die mit der Symptomatik der Schizophrenie in Verbindung gebracht werden können (Schwab und Wildenauer 2013). Es wurden unter anderem Gene, die für Störungen des Arbeitsgedächtnisses von Schizophreniekranken und bei Personen, die sich in einer „Prodromalphase“ der Schizophrenie befinden, ermittelt (Lennertz et al. 2011). Diese werden eng mit der Synthese von GABA_A-Rezeptoren, Veränderungen im Dopaminstoffwechsel oder der neuronalen Entwicklung in Zusammenhang gebracht (Pearlson und Folley 2008; Pehrson et al. 2013). Somit kann angenommen werden, dass die Schizophrenie eine polygenetische Grundlage hat (Schwab und Wildenauer 2013) und die Interaktion der genetischen Komponenten mit den Umwelteinflüssen eine große Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie spielt (Harrison 2015). Zudem wird angenommen, dass es bei der Entwicklung einer Schizophrenie zu epigenetischen Veränderungen des Erbguts kommt (Sananbenesi und Fischer 2009) und Umweltfaktoren dabei, vor allem während der Wachstumsphase einen wesentlichen Einfluss ausüben (Benros et al. 2011)

1.3.2 Umweltfaktoren

Es besteht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass neben genetischen Faktoren perinatale Einflüsse eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Schizophrenie spielen und durch die gemeinsame Interaktion das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, erhöhen (Schmitt et al. 2014).

Faktoren, welche die Entwicklung einer Schizophrenie begünstigen können, sind unter anderem: Komplikationen während der Schwangerschaft. Dazu zählen virale (Influenza, Masern, Polio) oder bakterielle Infektionen und der Zeitpunkt der Endbindung selbst (Hagberg et al. 2012; Schmitt et al. 2014). Vor allem die Einflüsse im späten ersten und zweiten Trimenon sind für die Gehirnentwicklung ausschlaggebend (Murray und Lopez 1996; Fatemi und Folsom 2009). Auch eine Sauerstoffminderversorgung bei der Geburt kann später eine psychotische Störung begünstigen (Sommer et al. 2010). Als weiterer Faktor, der das Auftreten einer Schi-

zophrenie begünstigen kann, wird in der Literatur der Missbrauch von Drogen während der Schwangerschaft angegeben (Mcgrath und Murray 2011).

Alle diese Risikofaktoren während der Gravidität können Einfluss auf die Gehirnentwicklung nehmen. So wurden bei den Betroffenen später vermehrt Veränderungen der weißen Substanz oder des Corpus callosum festgestellt, die zu Veränderungen der Mikrostrukturen im Gehirn führten. Dazu gehören z. B. Fehlfunktionen der Oligodendrozyten, die wiederum eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie spielen (Chew et al. 2013). Studien an Tiermodellen erbrachten Hinweise auf kognitive Defizite des Arbeitsgedächtnisses, die auf Störungen im Bereich des Hippocampus und im präfrontalen Kortex hindeuten. Diese Hirnareale sind an der Ausbildung des Symptomspektrums der Schizophrenie besonders beteiligt (Markham und Koenig 2011; Dienel und Lewis 2019). Ebenso führen Stressoren, die während der Entwicklung auftreten, zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko. Als Beispiele werden der Verlust eines Elternteils, sexueller Missbrauch oder körperliche Misshandlung in der Literatur genannt (Wobrock et al. 2004). Diese nicht genetisch vermittelten Faktoren tragen 1 – 2 % zur Entstehung der Krankheit bei (Schultz und Andreasen 1999). In Kombination mit einer genetischen Prädisposition wird Umweltfaktoren ein Anteil von bis zu 60 % an der pathophysiologischen Entwicklung einer Schizophrenie beigemessen (Benros et al. 2011).

Mit der Entwicklung neuer und der Verbesserung existierender neurobiologischer Untersuchungsmethoden gerieten die der Schizophrenie zugrunde liegenden hirnstrukturellen und –funktionellen Bedingungen mehr ins Blickfeld. Dies führte zur Aufstellung neuer Hypothesen auf diesem Gebiet.

1.3.3 Die Dopaminhypothese

Lange Zeit wurde aus ätiologischer Sicht die Dopaminhypothese als leitend bei der Erklärung der Entstehung des Krankheitsbildes angesehen. Howes und Kapur diskutieren in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2009 ausführlich die Entstehung und Bedeutung dieser Theorie. Ursprünglich ging man von einem generellen Überschuss an Dopamin im Hirngewebe aus, der für die Entstehung der Symptome der Schizophrenie verantwortlich gemacht wurde. Diese Hypothese wurde im Laufe der Jahre revidiert und unterlag weiteren Modifikationen, die anhand von Tier- und pharmakologischen Studien an Menschen entwickelt wurden (Laruelle

2000; McGowan et al. 2004; Howes et al. 2009). Die Weiterentwicklung dieser These widerlegte eine generelle hyperdopaminerge Dysfunktion und lenkte den Fokus auf bestimmte hirnregionale Unterschiede (regionale Spezifität) (Howes und Kapur 2009). Positronen-Emission-Tomografie (PET) Studien zeigten einen reduzierten Blutfluss im Frontalhirn sowie eine unterschiedliche Dopamin-Rezeptorverteilung im Gehirn. D1-Rezeptoren wurden vorwiegend kortikal gefunden, D2-Rezeptoren hingegen subkortikal, was auf unterschiedliche Effekte des Dopamins in unterschiedlichen Hirnregionen hinweist (Laruelle et al. 1996). Demzufolge geht man von einer „Hypofrontalität“ aus, bei der im Frontalhirn bei schizophran Erkrankten niedrigere Dopaminkonzentrationen vorgefunden werden. Subkortikal verzeichnet man jedoch höhere Konzentrationen dieses Botenstoffs (Howes et al. 2013). Zudem zeigten Studien, die an Tieren durchgeführt worden sind, dass Dopamin nicht nur einen Einfluss auf das motorische System, sondern auch auf das Belohnungs- und Motivationssystem hat (Berridge 2012).

Unter Berücksichtigung des neueren Forschungsstandes wurde nun eine modifizierte Hypothese aufgestellt. Diese berücksichtigt zusätzlich multiple Gründe wie Genetik und Umweltfaktoren, die zu einem erhöhten präsynaptischen Dopaminspiegel im Striatum führen (Laruelle et al. 1996). Insbesondere wird hier auf die Wirkung von Psychostimulanzien wie Amphetamine verwiesen, die eine erhöhte Dopaminfreisetzung im Striatum bewirken und zu psychoseähnlichen Zuständen führen können. Chlorpromazin und Haloperidol, die ersten Pharmaka zur Therapie der Schizophrenie, entfalten ihre Wirkung durch ihre antagonistische Aktivität am D2-Rezeptor. Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass dieser Mechanismus für alle gängigen Antipsychotika ähnlich ist (Guillin et al. 2007; Abi-Dargham 2014).

Eine umfassende Therapie aller Symptome der Schizophrenie ist jedoch auch mittels dieser Medikation nicht in jedem Fall möglich. Sowohl die Negativsymptome als auch die kognitiven Dysfunktionen lassen sich oft nicht erfolgreich behandeln (Meltzer 1997; Mosolov et al. 2012; Pratt et al. 2012; Yang und Tsai 2017). Howes und Kapur stellen des Weiteren einen einzigen Dopamin-vermittelten Weg zur Entwicklung einer Schizophrenie in Frage und verweisen auf zahlreiche Evidenzen für andere ätiopathogenetischen Überlegungen in der Literatur. Sie vermuten weitere beteiligte Neurotransmittersysteme, die für die Negativsymptomatik sowie die kognitiven Dysfunktionen bei der Schizophrenie verantwortlich sind (Howes

und Kapur 2009). Diesen Ansatz verfolgen Yang und Tsai 2017 in ihrem Review und versuchen die Zusammenhänge und den komplexen Wirkmechanismus der Botenstoffe im Gehirn zu erklären (Yang und Tsai 2017).

1.3.4 Weitere beteiligte Neurotransmittersysteme

Präklinische und pharmakologische Studien deuten auf Veränderungen in anderen Transmittersystemen hin, die ebenfalls zu dem klinischen Bild der schizophrenen Psychose führen können (Howes et al. 2012). Eine wesentliche Rolle spielen pathophysiologisch nicht nur Veränderungen im dopaminergen System, sondern auch Beeinträchtigungen der Glutamat-, γ -Aminobuttersäure (GABA)-, Serotonin- sowie Acetylcholin-Transmission (Aghajanian und Marek 2000; Ishikawa und Hashimoto 2011; Yang und Tsai 2017).

Der Einfluss von Serotonin auf die Ausbildung psychotischer Symptome ist verglichen mit Dopamin oder Glutamat bisher nur unzureichend erforscht. Es gibt jedoch Anhaltspunkte dafür, dass dieser Botenstoff ebenfalls an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt ist (Steeds et al. 2015). Dies wurde mittels pharmakologischer Studien bestätigt. In der Literatur wird zudem die Wirkung von Lysergsäurediethylamid (LSD) und Psilocybin – einem Indolalkaloid aus der Gruppe der Tryptamine – auf das serotonerge System beschrieben (Vollenweider und Geyer 2001). Beide wirken als Agonisten an Serotonin-Rezeptoren (5-HT) und können schizophrenieähnliche Symptome wie Halluzinationen oder Angst hervorrufen (Fletcher und Honey 2006). Sekundär wird hierbei eine zusätzlich auftretende Störung der Präpulsinhibition (einer physiologischen Reaktion des Gehirns auf Außenreize) verzeichnet (Quednow et al. 2012), was wiederum auf eine erhöhte glutamaterge Transmission hindeutet (Aghajanian und Marek 2000; Scruggs et al. 2003). Eine Blockade der 5-HT-Rezeptoren inhibiert die durch den N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Glutamat-Rezeptor Antagonisten vermittelten Effekte und weist auf einen Zusammenhang zu diesem Neurotransmittersystem hin, das an der Entstehung des schizophrenen Symptompektrums beteiligt ist (Breese et al. 2002). Einige atypische Antipsychotika wie Olanzapin, Risperidon oder Clozapin wirken ebenfalls antagonistisch am 5-HT-Rezeptor (Jentsch und Roth 1999) und tragen vermutlich so zur Verbesserung der Negativsymptome und der kognitiven Störungen bei (Akhondzadeh et al. 2008; Rasmussen et al. 2011).

Substanzen wie Phencyclidin (PCP) bzw. Ketamin wirken am NMDA-Rezeptor antagonistisch und können bei Einnahme durch gesunde Personen ebenfalls psychoseähnliche Zustände hervorrufen (Moghaddam und Krystal 2012).

Diese Erkenntnisse rückten das glutamaterge Transmittersystem, das in die exzitatorischen Prozesse des Gehirns involviert ist, zunehmend in den Fokus der Untersuchungen. Glutamat ist als erregender Neurotransmitter maßgeblich beteiligt an verschiedenen regulatorischen Mechanismen der kortikolimbischen Funktionen, die in Zusammenhang mit der Entstehung der Schizophrenie stehen (Moghaddam und Javitt 2012; Dienel und Lewis 2019). Eine reduzierte glutamaterge Exzitation der subkortikalen GABA-Interneurone geht einher mit einer initialen Unterfunktion der NMDA-Rezeptoren (Homayoun und Moghaddam 2007). Dies weist auf eine gestörte Neurotransmission von Glutamat hin und führte zur Etablierung der Glutamathypothese in der Pathogenese der Schizophrenie (Schwartz et al. 2012; Sendt et al. 2012).

1.3.5 Störungen der kortikalen Exzitabilität – Glutamat/GABA Interaktionen

Wie oben dargestellt, spielen die exzitatorischen und inhibitorischen Prozesse eine bedeutende Rolle in der Entstehung der Schizophrenie (Koshiyama et al. 2018). Glutamat gilt als wichtigster exzitatorischer Neurotransmitter im Gehirn. Störungen der Transmission dieses Botenstoffes wurden für die Schizophrenie unter anderem durch die bereits erwähnten pharmakologischen Studien und eine pathologische Genexpression des NMDA-Rezeptors belegt (Fujihara et al. 2015). Eine Hypofunktion dieser Rezeptoren und die darauf folgende glutamaterge Dysfunktion werden mit Verhaltensänderungen und kognitiven Störungen bei der Schizophrenie in Verbindung gebracht (Sendt et al. 2012). Die exzitatorische Aktivität des NMDA-Rezeptors wird von den inhibitorischen GABA-Interneuronen rückgekoppelt, wodurch ein physiologisches Gleichgewicht zwischen Inhibition und Exzitation entsteht (Gordon 2010). Bei Patienten mit einer Schizophrenie ist diese Rückkopplung im Kortex durch die Hypofunktion dieses Rezeptors gestört, was zu einer insuffizienten exzitatorischen Aktivität der inhibitorischen Interneurone führt und ihre hemmende Funktion herabgesenkt. Dies resultiert in einer Disinhibition der exzitatorischen glutamatergen Neronenverbände (Gordon 2010). Dys-

funktionen dieser beiden Neurotransmittersysteme deuten deshalb auf ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Exzitation und Inhibition der neuronalen Strukturen im Gehirn hin (Gonzalez-Burgos et al. 2015).

Die γ -Aminobuttersäure (GABA) trägt wesentlich zur kortikalen Inhibition bei und wird durch kortikale Interneurone wie z. B. Korbzellen vermittelt (Lewis et al. 2012). Es ist bekannt, dass die GABA-Transmission von entscheidender Bedeutung in der Pathogenese der Schizophrenie ist (Marques et al. 2021). GABA-Rezeptoren lassen sich in $GABA_A$ -, die Chlorid-Kanäle enthalten (ionotrope Rezeptoren) (Whiting 2003), und in $GABA_B$ -Rezeptoren, die über G-Proteingekoppelte Sakkaden funktionieren (metabotrope Rezeptoren), einteilen (Bettler et al. 2004). Die postsynaptischen $GABA_A$ -Rezeptoren haben die Struktur eines Heteropentamers. Je nach benötigter Funktion können sich die fünf Einheiten des Rezeptors aus den folgenden Untereinheiten zusammensetzen: α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ , θ , ρ_{1-3} (Olsen und Sieghart 2009). Die genaue Zusammensetzung der Untereinheiten des Rezeptors determiniert seine pharmakologischen Eigenschaften (Möhler et al. 2004). Dies lässt sich beispielhaft an der Wirkung der Benzodiazepine zeigen, die im zentralen Nervensystem vor allem an den α_1 , α_2 , α_3 oder α_5 Einheiten in Kombination mit den β und γ Untereinheiten des $GABA_A$ -Rezeptors binden (Möhler et al. 2004).

Neuropathologische Studien gaben Aufschluss über strukturelle Veränderungen der GABA vermittelnden Interneurone und Störungen in der GABA-Rezeptorverteilung bei Patienten mit einer Schizophrenie (Benes 2010; Lewis et al. 2012). Histopathologisch wurden post-mortem verringerte Dichten der Interneurone in der zweiten Schicht des anterioren cingulären Kortex gefunden (Benes 1991; Gonzalez-Burgos et al. 2015). Weitere post-mortem Untersuchungen zeigten verringerte Konzentrationen des Enzyms Glutamat-Decarboxylase (GAD67) im Gewebe, die neben dem motorischen Kortex (Hashimoto et al. 2008; Egerton et al. 2017) dem anterioren cingulären Kortex (Woo et al. 2004) noch weitere Hirnareale betreffen. Dieses Enzym ist bei der Synthese des Botenstoffes GABA von entscheidender Bedeutung (Curley et al. 2011). Derartige Defizite treten vor allem in den Neuronen auf, die auch für die Genexpression von mRNA für NR2A (einer Untereinheit der NMDA-Glutamat-Rezeptoren) verantwortlich sind (Woo et al. 2004). Eine neuere Positronen-Emissions-Tomografie (PET) Studie offenbarte eine reduzierte Anzahl der α_5 - $GABA_A$ -Rezeptoruntereinheiten im Hippocampus bei

pharmakologisch unbehandelten Menschen mit einer Schizophrenie (Marques et al. 2021). Unter diesen Voraussetzungen muss bei dem Krankheitsbild der Schizophrenie nicht nur von einer gestörten Exzitation, sondern vielmehr von einer dysregulierten Inhibition ausgegangen werden (Benes et al. 2007; Marques et al. 2021).

Die glutamaterge Exzitation, die durch die Neurone der Pyramidenbahn vermittelt wird, und die GABAerge Inhibition, für welche die Interneurone verantwortlich sind, beeinflussen sich gegenseitig und „stabilisieren“ dadurch die physiologische Gehirnfunktion (Koshiyama et al. 2018). Veränderung des kortikalen Erregungsmusters scheinen dabei in der Pathophysiologie der Schizophrenie maßgeblich zu sein (Bunse et al. 2014). Sowohl die Störungen in der glutamatergen als auch GABAergen Neurotransmission werden heutzutage als ursächlich für die kognitiven Defizite im Krankheitsbild der Schizophrenie angesehen. Eine detaillierte Übersicht zu diesem Thema liefern Gonzales-Burgos und Mitarbeiter in ihrem Review (Gonzalez-Burgos et al. 2011; Lisman 2012). Die kortikale Exzitabilität kann dabei bei Probanden und Patienten mittels der transkraniellen Magnetstimulation im Modellsystem des motorischen Kortex evaluiert werden (Bunse et al. 2014; Rogasch et al. 2014).

1.3.6 Neurobiologie des Hochrisikostadiums

Anzeichen für neurobiologische Veränderungen im Gehirn wurden auch schon bei Personen festgestellt, die sich im Hochrisikostadium einer Schizophrenie befinden. Störungen und eine reduzierte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses bei Menschen mit einer Schizophrenie, wie sie in funktions-magnetresonanztomografischen Studien (fMRT) nachgewiesen wurden (Honey und Fletcher 2006; Dienel und Lewis 2019), konnten auch bei Personen festgestellt werden, die sich erst in einem Risikostadium befanden (Fusar-Poli et al. 2012b). Howes und Mitarbeiter richteten 2009 ihr Augenmerk auf die Dopaminsynthese und verglichen Menschen mit einem hohen Risiko zu erkranken mit gesunden Kontrollen. Sie stellten fest, dass die Synthese dieses Botenstoffes in der Risikogruppe deutlich erhöht war im Vergleich mit Gesunden, und fanden darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen der gesteigerten Dopaminsynthese und der Schwere der Symptome (Howes et al. 2009; Egerton et al. 2013). Die vorwiegend betroffene Hirnregion war hierbei das

Striatum, ein Befund, der bei Menschen mit einer Schizophrenie bereits mehrfach belegt werden konnte, wobei dies auch bei Gesunden die Region mit der höchsten D2-Rezeptordichte darstellt (Howes et al. 2009). Des Weiteren bestätigte eine antidopaminerge pharmakologische Intervention bei Personen mit einem hohen Risiko für Schizophrenie einen Rückgang der Prodromalsymptome (Ruhrmann et al. 2007).

Durch PET konnte in der Risikogruppe für Schizophrenie ein Zusammenhang zwischen präfrontalen Konnektivitätsstörungen und der subkortikalen Dopaminvermittlung im Striatum nachgewiesen werden (Borgwardt et al. 2011). Fusar-Poli und Kollegen führten 2011 weitere fMRT-Untersuchungen bei dieser Patientengruppe durch und fanden eine Korrelation zwischen Störungen im präfrontalen Kortex und der Glutamatverteilung im Thalamus (Fusar-Poli et al. 2011; Fusar-Poli et al. 2013). Eine neuere Meta-Analyse der bis zum Jahr 2019 durchgeführten MRT-Studien zeigte, dass die Glutamatwerte im Thalamus bei Menschen mit einem hohen Risiko für eine Schizophrenie signifikant niedriger waren im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden (Wenneberg et al. 2020). Zudem wurden in der Hochrisikogruppe neurophysiologisch inhibitorische Defizite mittels Elektroenzephalogramm-Untersuchungen (EEG) der ereigniskorrelierten Potentiale (P50, N100, P300), speziell der *mismatch negativity* (MMN), detektiert. Es wird angenommen, dass die reduzierten Amplituden bzw. das verspätete Einsetzen des ereigniskorrelierten Potentials eine reduzierte kortikale und subkortikale Inhibition widerspiegeln kann (Brockhaus-Dumke et al. 2008; Bodatsch et al. 2011; Bodatsch et al. 2013). Koshiyama und Mitarbeiter stellten 2018 mittels MMN-Untersuchungen fest, dass die reduzierten Amplituden nicht nur bei Menschen mit einer Diagnose der Schizophrenie zu verzeichnen sind, sondern auch bereits bei Personen in einem Hochrisikostadium Veränderungen aufweisen.

1.3.7 Störungen der Konnektivität

Neue *in vivo* Studien bestätigen Störungen im Bereich der Makro- und Mikro-konnektivität. Stephan und Kollegen (2009) erklären den Begriff der Diskonnektivität in Bezug auf die Schizophrenie als eine nicht der Norm entsprechende funktionale Interaktion zwischen bestimmten Hirnregionen und stellen die Frage, ob aus ätiologischer Sicht die Erkrankung selbst eine Ursache der Konnektivitätsstörung

ist oder ob diese eine Konsequenz aus einem pathologischen Zusammenspiel von Umwelt- und Erbfaktoren darstellt.

Magnetresonanztomografische Studien belegen eine gestörte Makrokonnektivität bei Menschen mit einer Schizophrenie (Glahn et al. 2008). In einer Meta-Analyse werteten 2013 Haijma und Mitarbeiter MRT-Studien zu Volumenveränderungen der Hirnsubstanz bei Schizophreniekranken im Vergleich zu gesunden Probanden aus. Diese wurden unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte untersucht. Vorgefunden wurde eine generalisierte Reduktion des Hirnvolumens um ca. 2,6 % bei den Erkrankten im Vergleich mit den Kontrollprobanden. Eine altersspezifische Korrelation wurde nicht festgestellt, allerdings eine geschlechtsspezifische Verteilung. So wurden beim männlichen Geschlecht die Hirnsubstanzverluste als signifikant höher eingestuft (Haijma et al. 2013). Des Weiteren wurde eine Patientengruppe, die einer pharmakologischen Therapie unterzogen worden ist, mit medikamentös unbehandelten Patienten verglichen. Hier wurden keine Unterschiede beim Vergleich der weißen Substanz festgestellt. Die Verluste des grauen Hirnvolumens korrelierten signifikant mit der Dauer der Erkrankung und der Einnahme der Medikation im Vergleich zu pharmakologisch Unbehandelten (Haijma et al. 2013). Untersucht wurde auch der Einfluss der Medikation auf die Volumenverluste der grauen Substanz. Im Ergebnis zeigte sich, dass Patienten, die mittels Antipsychotika der zweiten Generation behandelt worden sind, signifikant weniger Defizite der grauen Hirnmasse erlitten hatten als Erkrankte, die mit konventionellen Antipsychotika behandelt worden sind (Vita et al. 2015).

Des Weiteren wurden Volumenminderungen im Hippocampus-Amygdala-Komplex, Thalamus und dem superioren temporalen und dorsolateralen präfrontalen Kortex detektiert. Bezeichnend ist auch eine Vergrößerung der lateralen Ventrikel bei Menschen mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Shenton et al. 2001; MacDonald und Schulz 2009). Einige dieser Veränderungen wurden bereits für Patienten beschrieben, die nur eine kurze Krankheitsdauer aufwiesen (Ersterkrankte) und somit keiner langandauernden Medikation unterlagen (Chung et al. 2017). Dies ist deshalb von Bedeutung, weil eine Antipsychotikatherapie unter anderem als mitursächlich für die hirnstrukturellen Veränderungen diskutiert wird (Jung et al. 2012).

Neuere MRT-basierte Studien belegen generalisierte funktionelle Konnektivitätsstörungen des gesamten Systems mit einer Prominenz der linken Hemisphäre und

einem Schwerpunkt im linken und rechten Parietallappen bei Menschen in einem Hochrisikostadium für Schizophrenie (Colibazzi et al. 2017). Festgestellt wurde zudem, dass die Funktionsstörungen mit dem Schweregrad der Positivsymptome korrelieren (Colibazzi et al. 2017). Die Volumenveränderungen im Gehirn werden als potentieller Biomarker zur Diagnostik eines Prodromalstadiums angesehen. Es wurden höhere Volumendefizite bei Personen, die sich in einer Prodromalphase befunden haben und später eine manifeste Schizophrenie entwickelten, vorgefunden als bei solchen, die im Beobachtungszeitraum keine Schizophrenie entwickelten (Cannon et al. 2015).

Die genauen Ursachen für diese strukturellen Veränderungen sind bisher noch unzureichend erforscht. Es wird angenommen, dass diese auf zellulärer bzw. molekularer Ebene zu detektieren sind (Schmitt et al. 2011). Untersuchungen, die mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomografie durchgeführt worden sind, belegen Störungen der Konnektivität in den neuronalen Bahnen zwischen den Frontallappen, Thalamus und Gyrus cinguli sowie dem Temporallappen, dem Hippocampus, Insula und dem Frontallappen (Ellison-Wright und Bullmore 2009). Als ursächlich für diese hirnstrukturellen Veränderungen wird eine beeinträchtigte Mikrokonnektivität diskutiert (Falkai et al. 2015).

Histopathologische post-mortem Untersuchungen an Hirnpräparaten verstorbener Patienten, die an einer Schizophrenie litten, legten eine verminderte Anzahl an Interneuronen und eine damit einhergehende beeinträchtigte Interkonnektivität im anterioren cingulären Kortex nahe (Benes et al. 1991). Nachgewiesen wurde auch eine reduzierte Anzahl an axonalen Fortsätzen (Glantz und Lewis 2000) und strukturelle Veränderungen sowie eine verminderte Anzahl an Oligodendrogliazellen in der polymorphen Schicht des Gyrus dentatus im Gewebe verstorbener Schizophreniekranker (Hof et al. 2002; Schmitt et al. 2011). Beschrieben wird dies vor allem für die Präfrontal- und Hippocampalregion, was auf einen gestörten Informationsfluss zwischen diesen beiden Hirnarealen hindeutet (Schmitt et al. 2011).

Neuronale Interaktionen und Veränderungen der Konnektivität zwischen bestimmten Hirnarealen lassen sich ebenfalls mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) klinisch untersuchen (Schmitt et al. 2011). Mit dieser Methode lassen sich auch Netzwerkeffekte auf die kortikale Exzitabilität bei gesunden Probanden und Patienten untersuchen.

1.4 Transkranielle Magnetstimulation – allgemeine Grundlagen

Vor der Entwicklung und klinischen Einführung der TMS führten im Jahr 1980 Merton und Morton Versuche mit transkranieller elektrischer Stimulation (TES) mittels bipolarer Stimulationselektroden durch. Sie zeigten, dass sich der menschliche Kortex mit elektrischen Reizen durch die Schädeldecke hindurch nicht-invasiv stimulieren lässt (Merton und Morton 1980). Diese Vorgehensweise war jedoch mit deutlichen Schmerzempfindungen für die Probanden verbunden, was zu einer Weiterentwicklung der Stimulationsmethodik führte. Die Einführung der transkraniellen Magnetstimulation ermöglichte eine bedeutend verträglichere Vorgehensweise.

Bei dieser neurophysiologischen Untersuchungsmethode wird mit Hilfe einer Reizspule, die mittels Wechselstrom gespeist wird, ein zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt. Dieses induziert einen elektrischen Stromfluss im Hirngewebe, der eine Depolarisation der horizontal zur Spulenoberfläche verlaufenden Interneurone hervorruft (Maeda und Pascual-Leone 2003).

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion, die von M. Faraday bereits 1831 beschrieben wurde (Maeda und Pascual-Leone 2003). Im Jahr 1985 entwickelten und verwendeten A. Barker und seine Mitarbeiter den ersten transkraniell wirksamen Einzelpuls-Magnetstimulator. Kurze Zeit später, im Jahr 1988, entwickelte Ueno mit seinem Team eine fokale Magnetspule, mit der bestimmte neuronale Verbände gezielt stimuliert werden konnten. Diese wurde anfangs an Amphibienneuronen getestet und fand später Eingang in die klinische Neurophysiologie (Ueno et al. 1988). Unabhängig davon führte in der Schweiz eine Forschungsgruppe Versuche mit einer achtförmigen Doppelspule am menschlichen Kortex durch und beschrieb deren Wirkweise genauer. Sie erzeugte deutlich stärkere und mehr fokal ausgerichtete Reize (Rösler et al. 1989). Dieser Spulentyp wird heute bei wissenschaftlichen Untersuchungen vorwiegend benutzt, wenn ein möglichst eingegrenztes Kortexareal stimuliert werden soll (Maeda und Pascual-Leone 2003). Eine weitere bedeutende Entwicklung fand bei der Firma Magstim in England statt. Es wurde ein Bistim-Modul konstruiert, wodurch es gelang zwei Reizimpulse in derselben Reizspule zu entladen. Die Interstimulus-Intervalle (ISI) ließen sich bei diesem Gerät in einem Bereich von einer bis zu mehreren hundert Millisekunden einstellen

(Kujirai et al. 1993). Durch diese technische Innovation gelang es in den folgenden Jahren, eine Vielzahl von Einfach- und Doppelpuls-TMS-Protokollen zu entwickeln, um verschiedene intrakortikale Netzwerke im motorischen System des Menschen zu untersuchen (Ziemann et al. 2015).

1.4.1 Physikalische Grundlagen

Durch die plötzliche Entladung eines Kondensators wird in einer aus Kupferdraht bestehenden Stimulationsspule ein im Schnitt 0,1 ms (Millisekunden) andauernder Stromfluss mit einer Durchschnittsstromstärke von etwa 5.000 A (Ampere) induziert (Maeda und Pascual-Leone 2003). Hierdurch baut sich ein zeitlich wechselndes Magnetfeld um die Spule auf, seine Stärke ist abhängig vom Stimulatortyp und erreicht Werte zumeist zwischen 1 – 2,5 Tesla. Die Schädelkalotte und die umgebenden Strukturen werden hierbei nahezu ohne Widerstand passiert (Maeda und Pascual-Leone 2003). Die Stärke und Form des Magnetfeldes wird von der Art und geometrischen Form der Spule bestimmt (Cadwell 1991). Liegt die Magnetspule dem Schädel tangential auf, induziert das sich schnell verändernde Magnetfeld einen elektrischen Stromfluss im Bereich des Kortex. Dies führt zur Depolarisation der horizontal verlaufenden kortikalen Axone (Maeda und Pascual-Leone 2003). Essenziell hierbei ist, dass die Feldstärke mit dem Quadrat des Abstands proportional abnimmt. Dies hat zur Folge, dass sich der Kortex mittels der TMS stimulieren lässt, aber keine zusätzliche Reizung in den tiefer liegenden Hirnstrukturen wie Basalganglien oder der weißen Substanz stattfindet (Epstein et al. 1990). Die effektive Exzitation neuronaler Strukturen kann dadurch in einer Eindringtiefe zwischen 1,5 – 2 cm stattfinden (Epstein et al. 1990).

1.4.2 Physiologische Grundlagen

Patton und Amassian führten 1954 Tierversuche an Katzen und Affen durch, die Aufschluss über die neuronale Erregungsausbreitung im Kortikospinaltrakt bei transkranieller elektrischer Stimulation des motorischen Kortex gaben. Es wurde eine Serie von exzitatorischen Impulsen mit einer Latenz zwischen 1,0 – 1,5 ms und letztendlich bis zu 5 – 10 ms im Rückenmark der Tiere abgeleitet. Die erste Welle dieser Ableitungen wurde als D-Welle (direkt), die nachfolgenden als

I-Wellen (indirekt) bezeichnet (Patton und Amassian 1954). Da die Latenz der D-Welle relativ kurz war und hierdurch eine synaptische Zwischenschaltung ausgeschlossen werden konnte, ist die D-Welle ein Effekt der direkten Stimulation der Neurone der Pyramidenbahn (Day et al. 1989). Die I-Wellen hingegen mit der längeren Latenz spiegeln eine transsynaptische Aktivierung, was auf eine Entstehung in den kortiko-kortikalen Bahnen der Hirnrinde mit synaptischer Zwischenschaltung hindeutet (Day et al. 1989). Sowohl D- als auch I-Wellen breiten sich in schnell leitenden (60 – 70 m/s) Axonen des Kortikospinaltraktes aus (Cracco et al. 1999). Im Gegensatz zur TES wird bei der Stimulation des motorischen Handareals mittels TMS mit einer niedrigen bis moderaten Intensität eine mit 1 – 2 ms auftretende zusätzliche Latenz im EMG (Elektromyographie) gemessen (Hess et al. 1987). Als mögliche Ursache für diese Verzögerung im Vergleich zur TES wird folgende These diskutiert: Während eine tangential in postero-anteriorer Richtung zur Schädeloberfläche platzierte Magnetspule einen Stromfluss parallel zur Spulenfläche mit keinem oder einem minimalen vertikalen Stromfluss im Kortex induziert (Saypol et al. 1991; Sakai et al. 1997), treten bei der TES hingegen beide Stromflussrichtungen auf – horizontal und vertikal zur Schädeloberfläche. Durch die horizontale Erregung der TMS werden vorwiegend horizontal liegende Strukturen wie Interneurone und kortiko-kortikale Fasern depolarisiert, wodurch die kortikospinalen Neurone erst über transsynaptische exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) erregt werden, dies resultiert mit einer Verzerrung der I-Wellen (Di Lazzaro et al. 2004). Die TES, die beide Stromflussrichtungen verzeichnet, löst hingegen beide Wellenformen aus (D und I), da bei diesem Paradigma eine direkte Exzitation der kortikospinalen Fasern möglich ist. Dadurch entsteht bei der TMS eine minimale 1 – 2 ms andauernde Latenz, die durch das Zeitintervall zwischen der D- und der ersten I-Welle hervorgerufen wird, da hier die Pyramidenbahn nur indirekt stimuliert wird (Day et al. 1989; Sakai et al. 1997). Eine weitere Bestätigung dieser Hypothese liefern Versuche, bei denen für die TMS hohe Stimulusintensitäten gewählt werden. Es lassen sich dadurch auch bei der Magnetstimulation D-Wellen ableiten, so dass der Latenzunterschied zur TES aufgehoben wird. Dies deutet ebenfalls darauf hin, dass bei niedrigeren Reizintensitäten die TMS die kortikalen Pyramidenzellen transsynaptisch aktiviert (Kujirai et al. 1993; Rothwell et al. 1999).

Diese nicht-invasive Technik ist schmerzfrei, nebenwirkungsarm und ist gut zur Untersuchung der Erregungsleitung motorischer kortikospinaler Bahnen geeignet. Eine quantifizierbare Messung der kortikalen Exzitabilität mittels der transkraniellen Magnetstimulation lässt sich besonders gut im motorischen System evaluieren (Maeda und Pascual-Leone, 2003; Lefaucheur et al. 2014). Durch die gezielte Stimulation des motorischen Kortex' (M1) lässt sich ein gut reproduzierbares Muskelantwortpotenzial im entsprechenden Zielmuskel durch Oberflächenelektromyographie ableiten (Maeda und Pascual-Leone 2003). Die auf diese Weise aufgezeichneten EMG-Amplituden spiegeln das Ergebnis der kortikalen Fazilitation und Inhibition nach der Aktivierung exzitatorischer und inhibitorischer Interneurone wider (Day et al. 1989; Kujirai et al. 1993; Rothwell et al. 1999).

Je nach Fragestellung kommen bei den TMS-Untersuchungen unterschiedliche Stimulationsprotokolle zur Anwendung, welche die Exploration verschiedener Netzwerke ermöglichen. Im Folgenden werden einige Stimulationsprotokolle, auf denen die aktuelle Untersuchung basiert, dargestellt.

1.5 TMS – Einfachpulsmessungen

1.5.1 Motorische Reizschwelle (RMT/AMT)

Die motorische Reizschwelle (MT – *motor threshold*) spiegelt die Erregbarkeit der Motoneurone und deren Synapsen im Kortikospinaltrakt (Shimazu et al. 2004). Diese ist abhängig von der membranassoziierten Exzitabilität der Nervenzellen, speziell im ZNS der intrakortikalen Interneurone (Abbruzzese und Trompetto 2002; Ziemann et al. 2015). Die Intensität der TMS wird, da sie einer ausgeprägten interindividuellen Variabilität unterliegt (Rossini et al. 2015), für jede untersuchte Person individuell an die Initial bestimmte Reizschwelle angepasst (Rossini et al. 2015). Der Wert wird in Prozent angegeben und entspricht der geringsten Reizstärke, die benötigt wird, um ein motorisch evoziertes Potential (MEP) mit einer Amplitude $\sim 50 \mu\text{V}$ in mindestens fünf von zehn Reizen auszulösen (Rossini et al. 2015; Siebner und Ziemann 2014). Die motorische Schwelle lässt sich auf zwei Wegen bestimmen: die RMT (*resting motor threshold*), die im ruhenden Zustand ermittelte Schwelle, sowie die AMT (*active motor threshold*), die im voraktivierten

(mit etwa 5 – 10% der maximalen Kraft) Muskel abgeleitet wird (Wobrock et al. 2007). Triggs et al. berichten 1999 über Unterschiede zwischen beiden Hemisphären. Bei gesunden Probanden weist die dominante im Vergleich zur nichtdominanten Hirnhälfte eine niedrigere Reizschwelle auf. Neurotransmitter wie Acetylcholin, GABA oder Dopamin haben keinen nennenswerten Einfluss auf Veränderungen der RMT oder auch AMT (Paulus et al. 2008). Eine Erhöhung der motorischen Schwelle kann jedoch pharmakologisch durch Natriumkanalblocker erreicht werden. Hierzu kommen etwa Carbamazepin, Phenytoin oder Lamotrigin infrage. Eine Absenkung bewirkt hingegen der NMDA-Antagonist Ketamin (Ziemann et al. 2015). Unter Berücksichtigung dieser pharmakologischen Effekte wird die Schlussfolgerung gezogen, dass die mittels TMS ermittelte motorische Reizschwelle bei einer antero-posterior induzierten Stromflussrichtung die Exzitabilität der intrakortikalen Axone im ZNS widerspiegelt (Di Lazzaro et al. 2008).

1.5.2 Motorisch evozierte Potentiale (MEP)

Bei der MEP-Amplitude handelt es sich um die Ableitung eines elektrischen Potentials (Muskelsummenaktionspotential) im peripheren Muskel, die als Antwort auf eine Stimulation des motorischen Kortex entsteht (Maeda und Pascual-Leone 2003). MEPs spiegeln somit die kortikale Exzitabilität der motorischen Hirnrinde im motorischen System wider. Die Amplitude verhält sich sigmoid zur Stimulationsintensität (Devanne et al. 1997). Es wird angenommen, dass bei einer Stimulation mit höheren Intensitäten die Entstehung des MEP durch eine Mitwirkung mehrerer interneuronaler synaptischer exzitatorischer Prozesse vor allem im Kortikospinaltrakt moduliert wird (Di Lazzaro et al. 2008). Dies berücksichtigend lässt sich schließen, dass die Höhe der Amplitude durch Neurotransmitter wie Glutamat oder GABA und deren Modulatoren beeinflusst werden kann (Hasselmo 1995). Bestätigt wurde dies durch pharmakologische TMS-Studien. Eine Übersicht hierzu liefern Ziemann und Kollegen 2015 in ihrem Review. Festgestellt wurde unter anderem, dass Benzodiazepine wie Midazolam, Diazepam oder Lorazepam, die einen allosterischen Modulator des GABA_A-Rezeptors darstellen, den Amplitudenausschlag reduzieren (Schönle et al. 1989; Kimiskidis et al. 2006; Heidegger et al. 2010). Ebenso verhält es sich mit dem Barbiturat Thiophental (Inghilleri et al. 1996). Ein Anstieg der Amplituden wurde bei Ketaminen, bei dem Noradrenalin-

Agonisten Methylphenidat, D-Amphetaminen, dem Antidepressivum Reboxetin und bei Serotonin-Rezeptor-Agonisten wie Sertralin verzeichnet (Boroojerdi, et al. 2001; Di Lazzaro et al. 2003; Gerdelat-Mas et al. 2005; Ilić et al. 2003; Plewnia et al. 2004). TMS-Studien belegen, dass das neuronale Netzwerk, das für die Entstehung der MEP-Amplituden verantwortlich ist, durch Botenstoffe wie GABA, Glutamat oder Serotonin reguliert wird (Ziemann et al. 2015).

1.5.3 Kortikale Innervationsstille (CSP – *cortical silent period*)

Als CSP bezeichnet man die auftretende kortikale Innervationsstille im Zielmuskel nach Applikation eines überschwelligeren Reizes, der etwa mittels der TMS appliziert werden kann (Ziemann et al. 2015). Sie spiegelt die kortikale Inhibition und kann sowohl ipsi- als auch kontralateral abgeleitet werden. Es wird angenommen, dass sie über GABA_B-Rezeptoren vermittelt wird und aus spinalen und kortikalen Anteilen besteht (Werhahn et al. 1999; Ziemann et al. 2015). Die Dauer der CSP verlängert sich linear zur Stimulationsintensität (Rossini et al. 2015) und ist nahezu unabhängig von der Kontraktionsstärke des Muskels (Orth und Rothwell 2004). Sie wird in Millisekunden (ms), meistens vom Auftreten des TMS Artefakts bis zur Wiederaufnahme der kontinuierlichen Muskelaktivität, gemessen (Terao und Ugawa 2002). Physiologisch entsteht hier für gewöhnlich eine 100 – 300 ms andauernde Innervationsstille (Rossini et al. 2015). In der ersten Phase entstehen ca. 50 – 70 ms der Inhibition im spinalen Trakt – der Großteil des Plateaus hat seine Genese aber in den motorischen Kortexarealen (Ziemann et al. 1993). Auch die CSP kann pharmakologisch moduliert werden. Es gibt Evidenzen, dass Muskelrelaxantien wie z. B. Baclofen, das als spezifischer GABA_B-Rezeptor-Agonist wirkt, die Dauer der CSP verlängern kann (Stetkarova und Kofler 2013). Eine Verlängerung der CSP wird ebenso verursacht durch GABA-Wiederaufnahmehemmer wie Tiagabin, das an GABA_A-Rezeptoren wirksam wird, oder Vigabatrin einem Arzneistoff, der zur Behandlung von Epilepsien eingesetzt wird und als Inhibitor der GABA-Transaminase wirksam ist (Pierantozzi et al. 2004; Werhahn et al. 1999). Benzodiazepine wiederum verkürzen die CSP-Dauer bei niedrigeren Stimulationsintensitäten und verlängern diese bei stärkeren Impulsen (Kimiskidis et al. 2006). Es wird vermutet, dass Pharmaka, die in den Dopaminhaushalt eingreifen, ebenso einen Einfluss auf die Dauer der CSP haben können, hier sind jedoch wei-

tere Untersuchungen nötig (Ziemann et al. 2015). Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass Stimulationen mit niedrigeren Intensitäten eher eine Verkürzung der CSP hervorrufen können, höhere Intensitäten jedoch vor allem GABA_B vermittelt zur Verlängerung der CSP beitragen (Rossini et al. 2015; Ziemann et al. 2015).

1.6 TMS – Doppelpulsmessungen

Die Doppelpuls-Technik (PP – *paired-pulse*) wird in der klinischen Neurophysiologie bei der Untersuchung der intrakortikalen Inhibition bzw. Fazilitation und der kortiko-kortikalen Konnektivität eingesetzt (Rossini et al. 2015) Bei dieser Methode werden mit einer Magnetspule zwei Impulse in bestimmten Zeitabständen entsprechend dem durchgeführten Protokoll ausgelöst (Kujirai et al. 1993). Der erste Stimulus wird als konditionierend bezeichnet (CS – *conditioning stimulus*) und wirkt sich je nach Intensität und zeitlichen Abstand auf den Teststimulus (TS) aus, der mittels abgeleitetem MEP ausgewertet wird (Rossini et al. 2015).

1.6.1 SICI (*short-interval intracortical inhibition*)

Dieses Paradigma wird meist mit einem Interstimulus-Intervall zwischen 1 – 5 ms durchgeführt. Der CS ist unterschwellig (meist zwischen 80 – 95 % der motorischen Ruheschwelle), der TS hingegen überschwellig (hier wird oft die Stimulatorintensität gewählt, die ein MEP von 1mV auslösen kann) (Kujirai et al. 1993). Physiologisch betrachtet wird angenommen, dass der CS ein inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) an den kortikospinalen Neuronen erzeugt, das zur Inhibition des überschwelligen Reizes führt, der wiederum ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) im stimulierten Areal entstehen lässt (Ilić et al. 2002; Kujirai et al. 1993). In pharmakologischen Studien wurden diese Effekte mehrfach untersucht (Übersicht bei Ziemann et al. 2015). Es wird angenommen, dass der zuvor beschriebene Mechanismus hauptsächlich über GABA_A-Rezeptoren, speziell mit den Untereinheiten α_2 und α_3 , vermittelt wird. Pharmakologisch-elektrophysiologische Studien an Patienten, die mit Benzodiazepinen behandelt worden sind, welche an die GABA_A-Rezeptoren binden, belegten, dass das Pharmakon die SICI erhöhte. Zolpidem, von dem bekannt ist, dass

es ein spezifischer Modulator des α_1 -GABA_A-Rezeptors ist, hatte jedoch keinen Einfluss auf diesen Parameter (Teo et al. 2009). Medikamente wie Baclofen oder Tiagabin, die am GABA_B-Rezeptor wirksam werden, reduzierten die SICI (McDonnell et al. 2007; Werhahn et al. 1999) vermutlich über eine langanhaltende intrakortikale Hemmung (LICI), was über eine präsynaptisch vermittelte Autoinhibition der inhibitorischen Neurone erklärt wird (Sanger et al. 2001). Dopamin-Agonisten können die SICI (Korchounov et al. 2007) erhöhen, Dopamin-Antagonisten und Noradrenalin-Agonisten können eine Reduktion bewirken (Ilić et al. 2003). Bei Nichtrauchern wurde nach Nikotineinnahme ein Anstieg der SICI festgestellt (Gerdelat-Mas et al. 2005). Diese Untersuchungen zeigen, dass die SICI vor allem GABA_A-Rezeptor vermittelt wird und durch bestimmte Botenstoffe moduliert werden kann (Ziemann et al. 2015).

1.6.2 ICF (*intracortical facilitation*)

Das Durchführungsprotokoll dieser Messtechnik ist dasselbe wie das zuvor für die SICI beschriebene, jedoch wird hierbei ein Interstimulus-Intervall zwischen 7 – 20 ms gewählt (Kujirai et al. 1993). NMDAR-Antagonisten und Benzodiazepine, die am GABA_A-Rezeptor ihre Wirkweise entwickeln, führen zur Reduktion der ICF (Inghilleri et al. 1996; Schwenkreis et al. 1999), Noradrenalin-Agonisten bewirken hingegen einen Anstieg der Amplitude (Borojerdj et al. 2001). Verzeichnet werden bei diesem Paradigma vor allem Aktivitäten GABAerger und glutamaterger Neurone. Diese Messtechnik hat bei gesunden Probanden einen fazilitatorisch intrakortikalen Effekt, was auf die glutamaterge Beteiligung schließen lässt (Kujirai et al. 1993; Ziemann 2004).

Neben den beiden genannten Doppelpulsparadigmen gibt es noch eine Vielzahl anderer Paradigmen, die jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit sind.

1.7 TMS Untersuchungen zur kortikalen Exzitabilität bei Schizophrenie Erkrankten

1.7.1 Forschungsstand und Studienlage

Mittels der TMS wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von Studien zur Evaluation der kortikalen Exzitabilität bei Menschen mit einer Schizophrenie durchgeführt. Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage dargestellt. Außer der hier vorgelegten Arbeit hat bis 2012 noch niemand die kortikale Exzitabilität bei Menschen in einem Hochrisikostadium für eine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis untersucht.

Im Jahr 1996 wurde durch Puri und Kollegen eine TMS-Studie mit Bestimmung der RMT und CSP an neun schizophren Erkrankten und neun weiteren gesunden Kontrollprobanden publiziert. Zum Zeitpunkt der Stimulationen hatte keiner der Teilnehmer eine Pharmakotherapie. Sowohl die CSP als auch die RMT wiesen nach Auswertung und im Vergleich der beiden Kollektive keine signifikanten Abweichungen auf (Puri et al. 1996).

Eine weitere Studie, in der die RMT untersucht wurde ist von Abarbanell und Kollegen im Jahr 1996 durchgeführt worden und verglich mit konventionellen Antipsychotika bzw. Clozapin behandelte Menschen mit einer Schizophrenie mit depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Hier wurde nach Auswertung im Gruppenvergleich eine signifikant verminderte RMT bei den Menschen mit einer Schizophrenie festgestellt (Abarbanell et al. 1996).

Die 2002 von Daskalakis veröffentlichte Studie verglich 30 Menschen mit einer Schizophrenie, von denen sich 15 Personen in einer medikamentösen Behandlung befanden, die anderen 15 hingegen keine Medikation aufwiesen, mit 15 gesunden Kontrollprobanden. Verzeichnet wurde eine signifikant verringerte Inhibition (SICI) bei den medikamentös unbehandelten Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden, darüber hinaus wiesen die unbehandelten Patienten eine niedrigere RMT auf. Bei der Untersuchung der ICF wurden im Gruppenvergleich keine Veränderungen gefunden (Daskalakis et al. 2002).

Eine weitere Studie, die 2008 ebenfalls von Daskalakis und Kollegen publiziert wurde, verglich zehn Menschen mit einer Schizophrenie, die mit Clozapin pharmakologisch therapiert wurden, mit sechs unbehandelten Erkrankten und zehn

gesunden Kontrollprobanden. Die pharmakologisch behandelten Patienten wiesen in der Gegenüberstellung mit den anderen beiden Gruppen eine deutlich verlängerte CSP-Dauer auf (Daskalakis et al. 2008).

Deutlich verringerte CSP und SICI wurden beim Vergleich von 22 mittels atypischer Antipsychotika pharmakologisch behandelter Menschen mit einer Schizophrenie mit 21 gesunden Kontrollprobanden in einer TMS-Studie von Fitzgerald und Kollegen 2002 festgestellt. Die ICF hingegen verhielt sich in beiden Gruppen ähnlich, im Gruppenvergleich wurden ebenso keine signifikanten Unterschiede für die RMT vorgefunden (Fitzgerald et al. 2002b). In einer weiteren, ebenfalls 2002 publizierten TMS-Untersuchung derselben Arbeitsgruppe ist ein größeres Kollektiv verglichen worden. Es wurden 40 mittels atypischer Antipsychotika behandelte Schizophreniekranken mit 22 gesunden Kontrollprobanden verglichen. In dieser Studie wurde eine kürzere Dauer der CSP bei den Patienten im Vergleich mit den Kontrollprobanden gemessen, jedoch keine Abweichungen der ICF oder SICI im Gruppenvergleich verzeichnet (Fitzgerald et al. 2002a).

Eine weitere Studie verglich jeweils sieben unbehandelte und mittels konventioneller Antipsychotika behandelte Menschen mit einer Schizophrenie mit der gleichen Anzahl einer gesunden Kontrollgruppe. Im Ergebnis gab es keine Unterschiede bei der SICI/ICF zwischen den unbehandelten Patienten und dem gesunden Kollektiv. In der behandelten Gruppe wurde jedoch eine verringerte SICI und verstärkte ICF im Vergleich mit den anderen beiden Kollektiven festgestellt (Pascual-Leone et al. 2002).

Die Arbeitsgruppe um Eichhammer verglich in ihrer Untersuchung 21 erkrankte medikamentös unbehandelte Patienten mit 21 gesunden Kontrollprobanden. Es wurde eine signifikant niedrigere RMT bei den Schizophreniepatienten im Vergleich mit den Kontrollprobanden festgestellt. Die Untersuchungen der Fazilitation und Inhibition ergaben wiederum keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven, es zeichnete sich lediglich eine Tendenz zur geminderten SICI ab (Eichhammer et al. 2004).

Bajbouj und Kollegen untersuchten 2004 ein recht kleines Kollektiv von fünf unbehandelten schizophren erkrankten Patienten, elf weitere, die einer Medikation unterlagen (2 Clozapin, 2 Olanzapin, 3 Haloperidol, 1 Pimozid, 2 Amisulprid, 1 Flupenthixol), sowie 16 Kontrollprobanden. Die CSP in der unbehandelten Gruppe war deutlich verlängert im Vergleich mit den Patienten, die sich in Therapie befanden.

den und Kontrollen. Die pharmakologisch Behandelten wiesen ebenfalls eine signifikant verlängerte CSP im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Bajbouj et al. 2004). Eine weitere Untersuchung, durchgeführt an einem repräsentativen Patientenkollektiv von 78 Menschen mit einer Schizophrenie und 38 Kontrollprobanden aus dem Jahr 2009, ergab eine signifikant verlängerte CSP und niedrigere SICI bei den mit Clozapin behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Jedoch wiesen Patienten, die mittels anderer Antipsychotika (Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, konventionelle Antipsychotika) behandelt wurden und eine Gruppe unbehandelter Erkrankter, eine verkürzte CSP im Vergleich zu den Kontrollen auf (Liu et al. 2009).

In einer 2010 von Soubasi und Mitarbeitern durchgeführten Studie, die 51 in pharmakologischer Behandlung befindliche Menschen mit einer Schizophrenie einschloss und mit 51 gesunden Kontrollpersonen verglich, wurde ebenfalls die CSP untersucht. Die Patienten mit einer Schizophrenie wiesen hier eine signifikant verlängerte CSP im Vergleich mit Kontrollen auf (Soubasi et al. 2010).

Wobrock und Kollegen untersuchten 2009 ebenfalls die kortikale Inhibition und verglichen die Exzitabilität von Ersterkrankten mit gesunden Kontrollprobanden. Die Kranken wiesen im Durchschnitt eine signifikant verlängerte CSP auf. Die SICI war im Vergleich der Kollektive bei den Erkrankten deutlich reduziert, die RMT-Analyse erbrachte hingegen keine signifikanten Abweichungen bei der Gegenüberstellung (Wobrock et al. 2009).

Im Jahr 2014 untersuchte die Arbeitsgruppe um Strube in einer TMS-Studie die Exzitabilität der kortikalen Netzwerke bei an Schizophrenie Erkrankten in unterschiedlichen Krankheitsstadien. Es wurden 41 Ersterkrankte mit 42 chronisch Kranken und 59 gesunden Kontrollprobanden verglichen. Die Dauer der CSP wies einen signifikanten Unterschied innerhalb der drei Gruppen auf. Bei der Gegenüberstellung von Ersterkrankten mit gesunden Kontrollprobanden wiesen letztere eine kürzere CSP auf. Der Vergleich beider Erkrankten-Gruppen mit den gesunden Kontrollen lieferte ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Die Erkrankten wiesen eine deutlich reduziertere SICI und verlängerte CSP auf (Strube et al. 2014).

In einer repräsentativen Meta-Analyse aus dem Jahr 2013 untersuchten Radhu und Mitarbeiter die SICI, ICF, CSP und das MEP bei diversen psychiatrischen Erkrankungen. Bei der SICI-Untersuchung wurden 335 Menschen mit einer Schizophrenie mit 440 gesunden Kontrollprobanden verglichen. Es wurde eine signifikant-

te Reduktion der SICl in der Erkrankten-Gruppe vorgefunden. Für die Untersuchung der ICF wurden 323 Menschen mit einer Schizophrenie und 428 Gesunde herangezogen. Hierbei wurden keine eindeutigen Unterschiede festgestellt. Zur Untersuchung der MEP-Amplitude wurden 91 Erkrankte und 93 gesunde Probanden herangezogen, wobei ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt worden sind. Die Auswertung der CSP, die 334 Kranke und 457 Gesunde einschloss, zeigte im Vergleich der beiden Gruppen ebenfalls keine signifikante Abweichung der CSP-Dauer. Die RMT-Untersuchung schloss 500 Schizophrenie-erkrankte und 617 Gesunde ein und ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Radhu et al. 2013).

Bunse und Kollegen analysierten in einem Review 2014 die aktuelle Studienlage zur TMS, wobei zwischen 1985 und 2013 erschienene Publikationen eingeschlossen wurden. Die meisten der untersuchten Studien zeigten eine deutliche Reduktion der SICl bei Menschen mit einer Schizophrenie. Untersuchungen der CSP erlaubten hingegen keine eindeutigen Schlüsse. Dies wird mit unterschiedlichen Krankheitsstadien, abweichender Medikation in den verschiedenen Studien sowie dem unterschiedlichen Anteil an Menschen mit zusätzlicher Alkohol- oder Substanzstörung in Verbindung gebracht, da diese, wie bereits erläutert, einen beträchtlichen Einfluss auf die Botenstofftransmission und somit auf dieses Paradigma ausüben können (Bunse et al. 2014).

Die Reliabilität der Messung der kortikalen Erregbarkeit im Sinne eines möglichen Verlaufs- oder Biomarkers wurde in einer Studie aus dem Jahr 2018 als akzeptabel beschrieben (Du und Hong 2018).

In einer weiteren Meta-Analyse aus dem Jahre 2019 wurden insgesamt 16 Studien eingeschlossen, welche die Plastizität nach der Stimulation des motorischen Kortex mittels der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) oder der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) untersucht haben. In dieser Arbeit wurde für Menschen mit einer Schizophrenie eine reduzierte Reagibilität im Sinne reduzierter Plastizität gezeigt. Die Autoren diskutieren dabei insbesondere eine Störung inhibitorischer Funktionen als ursächlich für die Plastizitätsdefizite (Mehta et al. 2019)

Eine 2014 publizierte Arbeit an 16 unmedizierten Menschen in einem Risikostadium und 17 Menschen mit einer Schizophrenie sowie 28 Kontrollen zeigte bei Menschen im Risikostadium im Vergleich zu gesunden Probanden eine Verlänge-

rung der CSP ohne Unterschiede in der SICl, während Menschen mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden eine Reduktion der SICl und eine Verlängerung der CSP zeigten. Die CSP unterschied sich nicht signifikant zwischen Menschen mit einer Schizophrenie und Risikopatienten, aber Menschen mit einer Schizophrenie hatten auch hier eine geringere SICl (Tang et al. 2014).

Untersuchungen, in denen die TMS mit dem EEG oder der MRT kombiniert wird, geben genaueren Aufschluss über z. B. komplexe neuronale Verbindungen oder die Botenstofftransmission (Bunse et al. 2014). In der vorliegenden Arbeit beschränke ich mich jedoch hauptsächlich auf die TMS-Methodik, da eine gestörte kortikale Inhibition bei Menschen mit einer Schizophrenie vielfach in der Literatur beschrieben wurde und eindeutig mit der Symptomatik dieser Erkrankung in Verbindung gebracht werden kann (Radhu et al. 2013).

1.8 Vorgehensweise in der vorliegenden Untersuchung

Wie bereits dargestellt, werden Veränderungen der Erregbarkeit der M1-Rinde eng mit Störungen im dorsolateralen präfrontalen und cingulären Kortex in Verbindung gebracht. In allen diesen Hirnregionen sind Bereiche betroffen, auch die, die in die GABAerge Transmission involviert sind. Dies gilt auch direkt für den Bereich der motorischen Rinde bei schizophrenen Erkrankten (Hashimoto et al. 2008; Dienel und Lewis 2019).

Zur Darstellung der Exzitabilität der GABA-vermittelnden Neuronenverbände wurde in der vorliegenden Studie der primäre motorische Kortex herangezogen (M1). Der somatotopische Aufbau der Hirnrinde ermöglicht eine genaue Ansteuerung des zuvor für die Untersuchung bestimmten Zielmuskels an dem sich die MEPs ableiten lassen. Hierdurch können Rückschlüsse auf die kortikale Exzitabilität gezogen werden.

1.9 Fragestellung

Eine Störung der kortikalen Inhibition wurde bei Menschen mit einer Schizophrenie vielfach untersucht und konsistent nachgewiesen (siehe systematisches Review

von Bunse et al. 2014, Meta-Analysen von Radhu et al. 2013 und Mehta et al. 2019). Es herrscht jedoch bis heute Unklarheit darüber, zu welchem Zeitpunkt der Krankheitsentwicklung die Veränderungen beginnen. Menschen in einem Hochrisikostadium für die Entwicklung einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formkreis wurden zum Zeitpunkt der durchgeführten Experimente noch nicht in Bezug auf die kortikale Erregbarkeit mittels der TMS untersucht. Bildgebende Studien und EEG-Arbeiten geben Hinweise auf bereits zu diesem Zeitpunkt bestehende neurobiologische und neurophysiologische Abnormalitäten in diesem Kollektiv. Hierauf basierend wurden für die vorliegende Arbeit folgende Forschungsfragen und Hypothesen formuliert:

1. Ist die Exzitabilität bei Menschen, die noch keine antipsychotische Medikation haben und sich in einem Hochrisikostadium der Schizophrenie befinden, bereits verändert und unterscheiden sich diese von Menschen, die eine schizophrene Ersterkrankung haben und gesunden Kontrollprobanden? Es wurde angenommen, dass die Hochrisikopatienten möglicherweise weniger Veränderungen als Ersterkrankte aufweisen, sich aber schon von gesunden Probanden abgrenzen lassen.
2. Bilden sich diese Exzitabilitätsveränderungen bei Hochrisikopersonen in verschiedenen TMS-Einzelpuls und TMS-Doppelpulsmessungen gleichermaßen ab? Es wurde angenommen, dass die Defizite der kortikalen Erregbarkeit sich vor allem in den inhibitorischen Parametern (SICI und CSP) aufzeigen lassen.

2 Methodik

2.1 Versuchspersonen

Der experimentelle Teil der Studie und die Untersuchung von Hochrisikopersonen und gesunden Kontrollen fand an zwei Universitätsklinika (Göttingen und Köln) statt. Darüber hinaus erfolgte die Integration von vorhandenen Daten an erkrankten Menschen mit Schizophrenie und gesunden Kontrollen aus einer Stichprobe der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätskliniken des Saarlandes in Homburg, die mit der gleichen Methodik erhoben worden sind. Die zuständige Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigte die Untersuchungen unter der Kenn-Nummer: 73/03. Die durchgeführten experimentellen Untersuchungen an der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität in Göttingen und der Universität zu Köln wurden im Rahmen der PREVENT (*Secondary Prevention of Schizophrenia – A randomized controlled trial*) Studie durch die entsprechenden Ethik-Kommissionen genehmigt und unter der EudraCT-Nummer: 2007-001573-28 (*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*) registriert. Alle teilnehmenden Probanden wurden im Vorfeld ausführlich über die Vorgehensweise sowie den Ablauf der Studie aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung.

Insgesamt wurden 54 Personen in drei Gruppen eingeteilt und im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Die Gruppe der Menschen, die sich in einem Hochrisikostadium für eine Schizophrenie befanden, bestand aus 10 Personen, die in Göttingen und weiteren 8 Personen, die in Köln gemessen worden sind. Die Kontrollgruppe (gesunde Probanden) umfasste 9 Personen in Göttingen und weitere 9 in Homburg gemessene Personen. Die 18 Datensätze der Menschen aus der Gruppe mit Erstmanifestation einer Schizophrenie stammen ebenfalls aus Homburg. Die Rekrutierung der Versuchspersonen und Datenerhebung unterlag an allen drei Einrichtungen einer vergleichbaren Methodik. Die erhobenen Messwerte wurden anschließend anonymisiert und im Rahmen dieser Arbeit an der Universitätsmedizin in Göttingen neu analysiert und zueinander in Beziehung gesetzt.

Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie waren: Verletzungen am Gehirn, neurologische Erkrankungen, epileptische Anfälle in der Vorgeschichte, Tumore im Kopfbereich, Metallimplantate am Körper (z. B. Osteosyntheseplatten, Schrauben), großflächige Tätowierungen, elektrische Geräte wie Herzschrittmacher oder Medikamentenpumpen, fehlende Einwilligungsfähigkeit, Schwangerschaft oder Stillperiode, das Vorliegen einer gravierenden internistischen Erkrankung, Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholabhängigkeit.

Besonderes Augenmerk wurde auf komorbide Abhängigkeiten gerichtet. Sechs Personen der insgesamt 18 Ersterkrankten an Schizophrenie wiesen in der Vergangenheit einen regelmäßigen Cannabiskonsum auf. Aus diesem Grund ist bei Personen dieser Gruppe (Homburger Sample) ein Urintest vor der TMS-Untersuchung durchgeführt worden. Dieser fiel bei allen Teilnehmern negativ aus. Auch wurden während der Messung keine klinischen Entzugssymptome beobachtet. Bei Personen der Kontroll- und Risikogruppe wurde in einer klinischen Exploration eine komorbide Abhängigkeit von legalen und illegalen Suchtstoffen ausgeschlossen.

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden und die Auswahl der Ersterkrankten erfolgte nach Matching mit der Hochrisikogruppe in Bezug auf Geschlecht, Alter und der mit dem *Edinburgh Handedness Inventory* erhobenen Händigkeit (Oldfield 1971). Diese Daten werden in Tabelle 1 dargestellt. Die Geschlechterverteilung mit jeweils 4 weiblichen und 14 männlichen Personen pro Gruppe war gleich.

Tabelle 1: Soziodemographie

| Variable | n | Gesunde | n | Risikogruppe | n | Ersterkrankte | Statistik |
|---------------|----|------------|----|--------------|----|---------------|----------------------|
| Geschlecht | 18 | 4w, 14m | 18 | 4w, 14m | 18 | 4w, 14m | p=1,000 ^a |
| Alter (Jahre) | 18 | 24,4 ± 2,4 | 18 | 24,11 ± 5,3 | 18 | 25,3 ± 6,3 | p=,794 ^b |
| Händigkeit | 18 | 17 R, 1 L | 18 | 16 R, 2 L | 18 | 15 R, 3 L | p=,570 ^b |

n = Anzahl der Untersuchten, R = Rechtshänder, L = Linkshänder, w = weiblich, m = männlich, Angaben der Werte zum Alter als Standardabweichung ±, ^aChi²-Test, ^bOne-Way-ANOVA (einfaktorielle Varianzanalyse).

2.1.1 Studienteilnehmer: Menschen in einem Hochrisikostadium für Schizophrenie (n = 18)

Hier wurden Studienteilnehmer eingeschlossen, welche die Kriterien eines hohen Risikostadiums (Prodrom) für eine Psychose erfüllen (HRS – „*psychosis high-risk state*“) (Klosterkötter 2013). Die Probanden dieser Gruppe wurden anhand der Kriterien der PREVENT (*Secondary Prevention of Schizophrenia – A randomized controlled trial*) Studie rekrutiert (Bechdolf et al. 2011). Da es für die Einordnung in das Hochrisikostadium einer schizophrenen Psychose keine Kriterien im ICD-10 gibt, wurden in PREVENT vier Kategorien anhand der Literatur für die diagnostische Einordnung gewählt. Die Zuordnung zu dieser Gruppe folgte einem der vier genannten Kriterien:

APS (n = 11) (*attenuated positive symptoms*). In diese Gruppe wurden Betroffene eingeschlossen, die abgeschwächte Positivsymptome aufwiesen. Dies bedeutete konkret, dass im Interview für Prodromal-Symptome (SIPS) die folgenden Positivsymptome als mindestens mäßig bis schwer, aber nicht psychotisch vorhanden sein mussten. Hierzu zählten SIPS P1: Ungewöhnliche Denkinhalte/wahnhaftes Ideen, SIPS P2: Misstrauen/Verfolgungsideen, SIPS P3: Größenideen, SIPS P4: Abweichungen in der Wahrnehmung/Halluzinationen und SIPS P5: Konzeptuelle Desorganisation. Für eine Zuordnung in diese Gruppe muss mindestens eins der aufgeführten Symptome vorhanden sein mit einem Wert zwischen drei und fünf in der SOPS (*Scale of Prodromal Symptoms*) (Übersicht bei Bechdolf et al. 2011).

BLIPS (n = 2) (*brief limited intermittent psychotic symptoms*). Zwischenzeitlich kurz auftretende psychotische Symptome, die bis zu sieben Tage andauern, mindestens zweimal im Monat auftreten und sich spontan wieder auflösen. Hier sollte mindestens eines der aufgeführten psychotischen Symptome mit mindestens mäßiger Schwere auftreten (Rating in der PANSS ≥ 4 für Halluzinationen, Wahn oder Störungen des formalen Denkens) oder ein SIPS/SOPS Score von 6 in den oben genannten SIPS P1-P5 mit einer schweren, psychotischen Ausprägung (Übersicht bei Bechdolf et al. 2011).

BS (n = 4) (*predictive basic symptoms*). Vorhergehende Basissymptome, erhoben mittels des SPI-A (*Schizophrenia Prediction Instrument – Adult Version*) (Schultze-Lutter 2009). Hier wurde die Anwesenheit von mindestens zwei der neun im Folgenden beschriebenen Symptome mit einem Rating auf der SPIA-Skala ≥ 3 gefordert. SPI-A B1: Unfähigkeit die Aufmerksamkeit aufzuspalten (auf verschiedene Dinge gleichzeitig zu lenken), SPI-A C2: Interferenz emotional neutraler Gedanken, SPI-A D3: Gedankenjagen, -drängen, SPI-A C3: Gedankenblockaden, SPI-A C4: Störung der rezeptiven Sprache, SPI-A C5: Störung der expressiven Sprache, SPI-A O3: Störung der Symbolerfassung, Konkretismus, SPI-A D4: Eigenbeziehungstendenz und SPI-A O7: Fesselung, Bannung durch optische Wahrnehmungsdetails (eine übermäßige Faszination für visuell betrachtete Gegenstände) (Übersicht bei Schultze-Lutter 2009). Gewertet wurde ein Auftreten der zuvor aufgeführten Symptome innerhalb der letzten drei Monate und deren Persistenz für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr. Die BS gelten als die ersten subjektiv wahrnehmbaren Symptome einer beginnenden Schizophrenie (Huber und Gross 1989).

Familiäres Risiko mit Schizophrenie und Einschränkungen im alltäglichen Leben (n = 3). Diese Risikogruppe wurde ebenfalls bereits in der Literatur beschrieben (Yung et al. 2004). Hier wurden Betroffene als Risikopersonen bewertet, die einen erstgradigen Verwandten mit einer psychotischen Störung aufweisen (nach DSM-IV) oder die Kriterien für eine schizotype Persönlichkeitsstörung (nach DSM-IV bzw. SKID-II) erfüllen und gleichzeitig eine deutliche Einschränkung des Leistungs- und sozialen Funktionsniveaus mit mindestens 30 prozentiger Reduktion im GAF (*Global Assessment of Functioning*) bzw. hier SOFAS (*Social and Occupational Functioning Assessment Scale*) im letzten Jahr im Vergleich zum höchsten vorherigen Niveau aufweisen (Übersicht bei Bechdolf et al. 2011).

Entscheidendes Instrument zur Einschätzung der Hochrisikoprobanden war das **SIPS** (*Structured Interview for Prodromal Syndromes*). Das SIPS beinhaltet die Skala für Prodromalsymptome (SOPS) und eine Checkliste für schizotype Erkrankungen nach der American Psychiatric Association 1994. In dieser Studie wurden zur besseren Übersicht diese Subskalen verwendet: SIPS-P für Positivsymptome,

SIPS-N für Negativsymptome, SIPS-D für desorganisierte Symptome und das SIPS-G für generelle Symptome.

Berücksichtigt wird ebenfalls die familiäre Vorgeschichte nach Andreasen et al. 1977 sowie die modifizierte GAF-Skala nach Hall (1995) bzw. deren Weiterentwicklung die **SOFAS** (*Social and Occupational Functioning Assessment Scale*). Diese Skala wurde im DSM-IV zur Erfassung von sozialen und beruflichen Einbußen vorgeschlagen. Sie ist ebenfalls in Form eines Interviews aufgebaut, die Auswertung unterliegt auch hier einem Punktesystem zwischen 0 – 100. Je höher der erreichte Wert, desto größer ist die Beeinträchtigung im sozialen und beruflichen Umfeld (American Psychiatric Association 1994). Mittels dieser Methodik lassen sich Hochrisikoprobanden oder bereits der Übergang in eine ausgebildete Schizophrenie diagnostizieren (Miller et al. 2003). Eine detaillierte Übersicht über diese Untersuchungsmethode liefert eine durch Miller und Kollegen 1999 veröffentlichte Arbeit.

2.1.2 Studienteilnehmer: Menschen mit einer ersten Episode einer Schizophrenie (Ersterkrankte) (n = 18)

Diese Gruppe setzte sich aus Menschen zusammen, welche die ICD-10 Kriterien für eine Schizophrenie (F20.x) erfüllt haben. Die Diagnosestellung anhand der ICD-10 Kriterien erfolgte von zwei klinisch erfahrenen Psychiatern unabhängig voneinander.

Mit Ausnahme von drei Patienten erhielten alle eine antipsychotische Monotherapie. Zum Zeitpunkt der Messung bestand die Behandlung allerdings nicht länger als sechs Wochen. Eine Übersicht der Medikation wird in Tabelle 2 gegeben. Die Krankheitsschwere, das allgemeine Funktionsniveau und die aktuelle Psychopathologie wurden anhand der folgenden Instrumente erhoben:

PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*). Diese Skala basiert auf einem strukturierten Interview, das von dem beurteilenden Arzt geführt wird. Die Untersuchung beinhaltet 30 Items, von denen sich 7 auf Negativsymptome, 7 auf Positivsymptome und die verbliebenen 16 auf die generelle Psychopathologie beziehen. Bewertet wird nach einem Punktesystem, das für jedes Item einen Wert zwi-

schen 1 (keine Symptome) bis 7 (stark ausgeprägte Symptomatik) mit dazwischenliegenden Abstufungen beinhaltet (Kay et al. 1987).

CGI (*Clinical Global Impressions*). Eine 8-stufige Skala zur Beurteilung der allgemeinen Schwere des aktuellen Krankheitsbildes. Dieser Index wird häufig eingesetzt, um den Therapieverlauf zu bewerten (Beneke und Rasmus 1992).

GAF (*Global Assessment of Functioning*). Skala zur globalen Beurteilung der Funktion. Ursprünglich von Endicott und Kollegen 1976 als „globale Beurteilungsskala“ (*GAS – Global Assessment Scale*) eingeführt. Im DSM-III-R 1987 wurde dieser Index modifiziert und als GAF für die Diagnostik vorgeschlagen. Mittels dieser Skala werden Einschränkungen im sozialen und beruflichen Umfeld erfasst, körperliche Einbußen werden hingegen nicht berücksichtigt. Diese Untersuchungsmethode enthält eine 10-Stufen-Beurteilung, von denen jede einer bestimmten Schwere der Erkrankung entspricht und mit einem das Funktionsniveau widerspiegelnden Zahlenwert versehen ist. Die Werte reichen von 1 – 100, je niedriger der Zahlenwert ausfällt, desto gravierender sind die „globalen Funktionen“ (Sozialleben) der Betroffenen eingeschränkt (Endicott et al. 1976).

Die Dosierungen der verabreichten Antipsychotika wurden in Chlorpromazinäquivalente umgerechnet, wodurch eine Vergleichbarkeit zwischen den Medikamenten hergestellt werden kann.

CPZ (*chlorpromazine equivalents*) – das Chlorpromazinäquivalent. Antipsychotika können mit der Wirkstärke mit Chlorpromazin verglichen werden, einem konventionellen Antipsychotikum, das in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts breitflächig zur Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen eingesetzt wurde (López-Muñoz et al. 2005). Hinsichtlich ihrer Dosierung lassen sich die Mengenangaben von Antipsychotika in Chlorpromazineinheiten umrechnen, was in der Vergangenheit in zahlreichen Studien verwendet wurde (Rijcken et al. 2003; Woods 2003). Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde die Medikation der erkrankten Patienten nach Woods 2003 in die Chlorpromazinäquivalente (tägliche Dosis) überführt. Eine Übersicht der therapeutisch in dieser Gruppe angewendeten Medikamente bietet Tabelle 2.

Tabelle 2: Medikation Ersterkrankte

| Ersterkrankte (n = 18) | antipsychotische Medikation | Dosis (mg/d) |
|---------------------------|--------------------------------|--------------|
| 1 | Olanzapin | 5 |
| 2 | Olanzapin | 25 |
| 3 | Olanzapin | 10 |
| 4 | Olanzapin | 25 |
| 5 | Risperidon | 3 |
| 6 | Olanzapin | 15 |
| 7 | Olanzapin | 10 |
| 8 | Risperidon | 3 |
| 9 | Olanzapin | 10 |
| 10 | Quetiapin | 250 |
| 11 | Olanzapin | 20 |
| 12 | Risperidon | 4 |
| 13 | Olanzapin | 20 |
| 14 | Olanzapin | 25 |
| 15 | Olanzapin | 10 |
| 16 | Olanzapin; Aripiprazol | 7,5; 15 |
| 17 | Olanzapin; Aripiprazol | 1;5 |
| 18 | Risperidon; Quetiapin | 3; 700 |

n = Anzahl der Probanden

2.1.3 Studienteilnehmer: gesunde Kontrollen (n = 18)

Diese Gruppe wurde in Hinblick auf das Geschlecht, das Alter und die Händigkeit der anderen beiden Studiengruppen ausgewählt und setzte sich aus Probanden ohne anamnestisch-klinische Hinweise für eine manifeste psychische Erkrankung zusammen (auch ohne psychotisch erkrankte Familienangehörige ersten Grades).

2.2 Versuchsaufbau

2.2.1 Verwendete Messgeräte

Die TMS-Untersuchungen wurden in Göttingen und Homburg/Saar mit dem Mag-ProX100 Stimulator und der Standard-Doppelspule Modell C-B60 (achtfförmige Spule, *figure of eight coil* - Firma Medtronic Co. Kopenhagen, Dänemark) und in Köln mit dem Bistim² (Firma Magstim Co. Whitland, Dyfeld, Großbritannien) durchgeführt.

Für die Elektromyographie (Aufzeichnung der MEPs) wurden Ag-AgCl-Oberflächen-Elektroden verwendet. Die Rohsignale wurden verstärkt und Bandpassgefiltert (0,5 Hz – 10 kHz) mittels eines Analog-Digital-Wandlers digitalisiert und auf einen mit dem Gerät verbundenen IBM kompatiblen Computer übertragen.

Die Datensätze der Einzel-MEPs wurden im Windows® Betriebssystem offline analysiert. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte im SPSS19 Programm (IBM).

2.2.2 Vorbereitung und Durchführung der Messung

Alle Versuche wurden in einem bequemen Liegestuhl mit Kopfstütze durchgeführt. Dieser ließ sich in seiner Position an die Bedürfnisse des Probanden anpassen, um während der gesamten Messung eine möglichst entspannte Position zu gewährleisten. Der rechte Arm lag passiv auf einer Lehne und wurde bei Bedarf mit einem weichen Kopfkissen unterstützt. Die transkranielle Magnetstimulation wurde an der linken Hemisphäre im motorischen Areal des rechten Musculus interosseus dorsalis I (FDI – *first dorsal interosseus*) vorgenommen, da dieser ein entsprechend umfangreiches Repräsentationsareal im Kortex aufweist. Für die Oberflächenelektromyographie wurden zwei Ag-AgCl-Elektroden verwendet und mittels Leukoplast an der Haut fixiert. Die differente Elektrode ist am *Punctum maximum* des Muskels platziert worden, die indifferente an seinem Sehnenansatzpunkt, durch eine dritte Elektrode am linken Handgelenk wurde geerdet. Zur Kontrolle der nötigen Relaxation wurde die Aktivität des Zielmuskels während der gesamten

Untersuchung visuell auf einem Bildschirm anhand der EMG-Ableitungen überwacht.

2.2.3 Platzierung der Spule und Bestimmung des Stimulationspunktes

Zur Bestimmung des *Hot Spots* (optimaler Messpunkt) wurden am Schädelbereich über dem angenommenen motorischen Areal der linken Hemisphäre überschwellige Reize appliziert. Zwischen den einzelnen Stimuli wurde die Spule in kleinen Abständen ($< 0,5$ cm) entlang der Schädelkalotte verschoben. Die dabei abgeleiteten MEPs (Muskel evozierten Potentiale) wurden visuell verglichen. Das stabilste und größte MEP determinierte den *Hot Spot*, der dann mit einem Filzstift auf der Kopfhaut markiert wurde, um die Genauigkeit der Messung zu jedem Zeitpunkt zu gewährleisten. Der Spulenschaft wurde postero-lateral in einem 45° Winkel zur Sagittalebene platziert, wodurch eine optimale transsynaptische Aktivierung der kortikalen Neurone erfolgen konnte (Davey et al. 1994).

2.3 Die Untersuchungsprotokolle

In der vorliegenden Studie wurde die TMS mittels Einzel- und Doppelpuls-Parametern ausgeführt.

2.3.1 Einzelpulsstimulationen

2.3.1.1 Motorische Ruheschwelle (RMT)

Hier wurde im maximal entspannten Zielmuskel die niedrigste Intensität untersucht, die in mindestens fünf von zehn Stimuli ein MEP ~ 50 μ V auslöst. Bestimmt wurde sie durch eine überschwellige Reizapplikation am *Hot Spot*, wobei die Stimulationsintensität kontinuierlich in 1 % Schritten herabgesenkt worden ist, bis die MEP-Amplitude im Muskel ~ 50 μ V betrug. Durch eine unterschwellige Annäherung an die zuvor bestimmte RMT konnte die Schwellenintensität bestätigt werden (Rothwell et al. 1999). Dieses Protokoll spiegelt die Exzitabilität kortiko-kortikaler Axone, deren Synapsen sowie die Aktivität neuronaler Membranen wider (Ziemann et al. 2015). Diese Parameter wurden jedoch aufgrund der Nutzung von

zwei unterschiedlichen Stimulatoren nicht in die statistischen Analysen mit einbezogen, sondern nur für die Messung der Doppelpuls-Paradigmen und der CSP verwendet (siehe dazu Kapitel „Auswertung der Daten“).

2.3.1.2 Bestimmung der 1mV – Intensität (SI1mV)

Dieses Einzelpulsprotokoll wurde als Testreiz bei der später genauer beschriebenen Doppelpulsuntersuchung verwendet. Die S1mV-Intensität wird in Prozent angegeben, wobei die maximale Leistung des Stimulators einem Wert von 100 % entspricht. Mit zunehmender Stimulationsintensität steigt die abgeleitete MEP-Amplitude sigmoidal an (Devanne et al. 1997). Aus diesem Grund fand am Anfang der Untersuchung solange eine überschwellige Stimulation mit kontinuierlicher Senkung der Intensität statt, bis ein 1 mV MEP am Bildschirm visuell verzeichnet wurde (Abbildung 1). Die nachfolgenden Reize sind anschließend mit der so bestimmten SI1mV-Intensität appliziert und ausgewertet worden. Diese Vorgehensweise ermöglicht es, die Intensität während des gesamten Stimulationsvorgangs unverändert zu belassen. Es wurden pro Proband ein Minimum von zehn Stimuli appliziert, aus denen die mittlere MEP-Amplitude bestimmt worden ist.

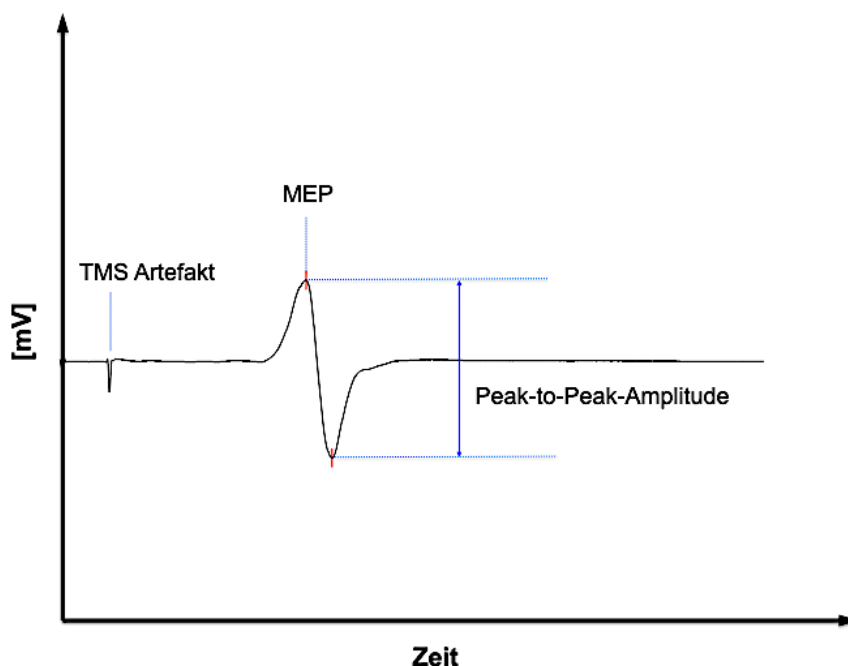


Abb. 1: Schematische Darstellung eines MEPs und dessen Auswertung.

2.3.1.3 Bestimmung der kontralateralen kortikalen Innervationsstille (CSP – cortical silent period)

Die Stimulation zur Untersuchung der CSP erfolgte unter einer tonischen Voraktivierung des Zielmuskels. Die Versuchsperson wurde vor dem Impuls angewiesen die zuvor mittels Bandagenpflaster fixierten Finger mit 25 – 30 % der maximalen Kraft zu spreizen. Unter diesen Konditionen wurden jeweils mindestens zehn Stimuli an der kontralateralen Hemisphäre appliziert. Stimuliert wurde mit 120 % der RMT. Während der Messung fand eine visuelle Kontrolle über EMG statt (Abbildung 2). Im Anschluss wurde offline die Datenanalyse vorgenommen und die Dauer der CSP-Ableitungen bestimmt. Diese wurde vom Einsetzen des MEPs bis zur Wiederaufnahme der spontanen Muskelaktivität gemessen (absolute CSP) (Daskalakis et al. 2003; Rossini et al. 2015). Die Untersuchung dient zur Beurteilung der kortikalen und spinalen Anteile der Reizleitung und der GABA_B-Rezeptor vermittelten Hemmung (Rossini et al. 2015; Werhahn et al. 1999).

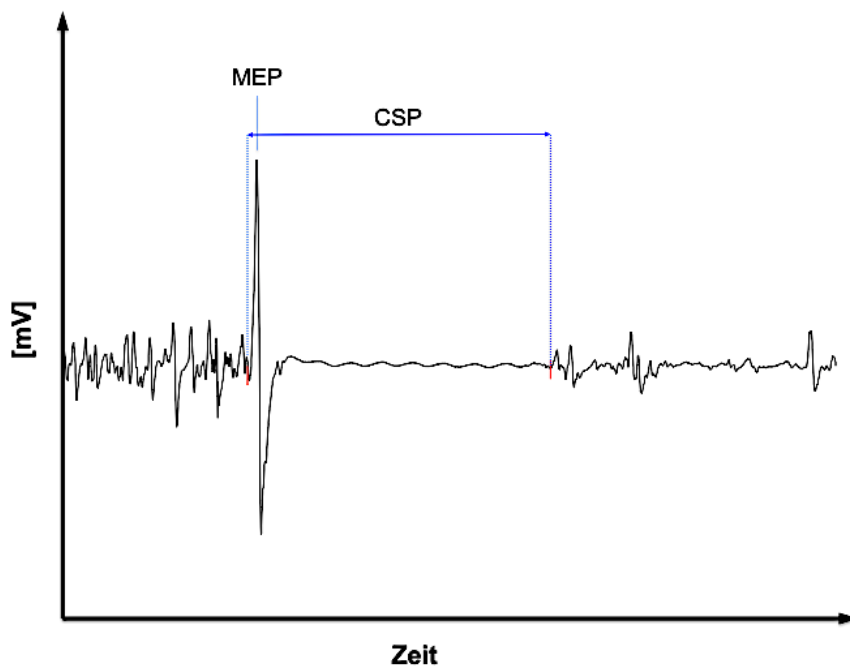


Abb. 2: Schematische Darstellung der MEP-Aufzeichnung zur Bestimmung der CSP.

2.3.2 Doppelpulsstimulationen

Diese Stimulation fand am entspannten Zielmuskel statt. Die Bestimmung der SICI (*short-interval intracortical inhibition*) und der ICF (*inintracortical fascilitation*) wurde mittels zweier aufeinander folgender Reize vorgenommen. Auf den ersten unterschwelligen Stimulus (S1) (konditionierender Reiz), der 80 % der RMT betrug, folgte ein zweiter überschwelliger Testreiz (S2), welcher mit der zuvor bestimmten S1mV-Intensität appliziert wurde (Abbildung 3). Getestet wurde bei drei Interstimulusintervallen (ISI): 3, 7 und 15 ms (Kujirai et al. 1993). Es erfolgten mindestens zehn Doppelpulsstimuli bei allen drei zuvor erwähnten Intervallen (zur Übersicht siehe Tabelle 3). Die SICI, hier bei einem ISI von 3 ms gemessen, wird als GABA_A getriggert Parameter angesehen und gibt Aufschluss über hemmende Prozesse der Interneurone. Die ICF mit dem ISI von 7 und 15 ms spiegelt wiederum die Aktivität der fazilitatorischen glutamatergen Interneurone wider (Rossini et al. 2015; Ziemann et al. 2015).

Tabelle 3: Übersicht zur durchgeführten Doppelpulsstimulation

| Protokoll | Anzahl der Stimuli* | ISI [ms] | S1 | S2 |
|-----------|---------------------|----------|----------|------|
| SICI | 10 | 3 | 80 % RMT | S1mV |
| ICF | 10 | 7 | 80 % RMT | S1mV |
| ICF | 10 | 15 | 80 % RMT | S1mV |

SICI = *short-interval intracortical inhibition*, ICF = *intracortical fascilitation*, ISI = Interstimulusintervall, S1 = konditionierender Stimulus, S2 = überschwelliger Stimulus, RMT = motorische Ruheschwelle. S1mV: Intensität zur Auslösung eines MEPs ~ 1mV, *mindestens 10 Stimuli.

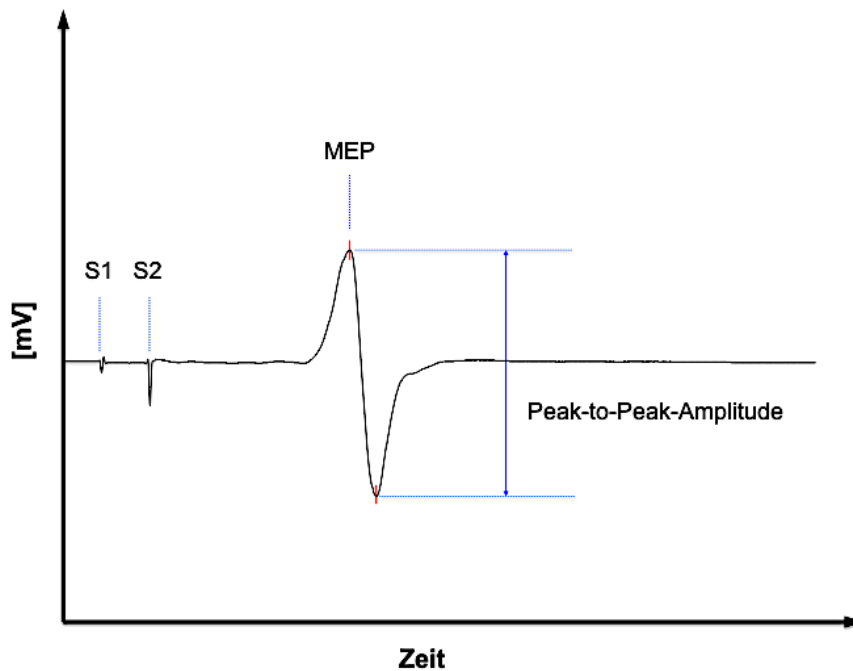


Abb. 3: Schematische Darstellung der MEP-Aufzeichnung zur Bestimmung der SICI/ICF. S1 = konditionierender Stimulus, S2 = überschwelliger Stimulus, MEP = motorisch-evoziertes Potential.

2.3.3 Untersuchungsprotokoll als Übersicht

1. Begrüßung, Kontrolle der Anamnese (Kontraindikationen, Ausschlusskriterien, Fragen zum allgemeinen Wohlbefinden, Bereitschaft zum Beginn der Untersuchung), Überprüfung, ob unterschriebene Einverständniserklärung vorliegt. Kontrolle der zuvor erhobenen diagnostischen Parameter, Einweisung zum Verhalten während der Untersuchung;
2. Händigkeitstest (Edinburgh handedness inventory, Oldfield 1971);
3. Überprüfung der Hardware- und Softwareeinstellungen;
4. Anbringen der EMG-Elektroden (rechte Hand) und Etablierung eines stabilen Signals;
5. Bestimmung des *Hot Spots* (linke Hemisphäre primärer motorischer Kortex);
6. Bestimmung der kortikalen Erregbarkeit (RMT, SI1mV, SICI/ICF, CSP) mit kurzen Pausen zwischen jeder Messung;
7. Abkabeln des Probanden und Verabschiedung.

2.4 Auswertung der erhobenen Daten

Die erhobenen Daten wurden offline nach jeder Messung analysiert. Hierbei fand eine manuelle Bestimmung der MEP-Amplituden statt. Die Größe der Amplituden wurde vom maximal positiven zu maximal negativen Umschlagspunkt (*Peak-to-Peak*) des abgeleiteten MEP gemessen. Die Auswertung der Doppelpulsstimulationen erfolgte nach der arithmetischen Mittelwertanalyse des 1 mV-Datensatzes, in der eine gemittelte Amplitude errechnet wurde, die als Referenz (= 100 %) diente. Da die RMT in Prozent angegeben wird und im Verhältnis zur maximalen Stimulationsintensität steht und somit geräteabhängig ist, wurden diese Stimulationen nicht als abhängige Variablen in die statistischen Analysen miteinbezogen. Die Abhängigkeit der kortikalen Exzitabilität vom verwendeten Stimulator und Spule wurde in Studien von Sommer et al. 2006 und Orth und Rothwell 2004 beschrieben. Die konditionierenden Pulse der Messprotokolle und die Stimulationsintensitäten für die Ableitungen der CSP wurden anhand der zuvor abgeleiteten Ruheschwellen (RMT) festgelegt, die für jeden Probanden individuell sind. Dadurch ergab sich für jeden Untersuchten die gleiche relative Stimulationsintensität. Auswertungen der Doppelpulsstimulationen (MEP-Amplituden) erfolgten relativ zu den zuvor durchgeführten Einzelpulsstimulationen, wodurch eine Geräteabhängigkeit nahezu ausgeschlossen werden konnte. Zur Bestätigung wurden zusätzlich alle Analysen unter Ausschluss der mit dem BiStim²-Stimulator untersuchten Probanden durchgeführt.

Statistische Auswertung

Die Auswertung wurde mit dem Programm SPSS19 für PC der Firma IBM im Windows® Betriebssystem durchgeführt.

Die Untersuchung der Verteilung des Geschlechts und der Händigkeit erfolgte mittels eines Chi²-Tests. Das Durchschnittsalter der Untersuchten in den jeweiligen Gruppen ist mittels der einfaktoriellen Varianzanalyse verglichen worden.

Als unabhängige Variablen der statistischen Untersuchung fungierten die drei Probandengruppen, also die eingeschlossen: Hochrisikoprobanden, Patienten mit einer schizophrenen Ersterkrankung und die gesunde Kontrollgruppe (unabhängige Variable: Diagnosegruppe). Als abhängige Variablen der statistischen Auswertung fungierten die gemessenen Parameter: 1 mV MEPs, relative SICl (ISI 3 ms),

relative ICF (ISI 7 ms/ISI 15 ms) und die Dauer der CSP. Das Signifikanzniveau α wurde bei $\alpha = 0,05$ angenommen.

Da die abhängigen Variablen nach dem durchgeführten Kolmogorov-Smirnov-Test ($p < 0,05$) nicht einer Normalverteilung unterlagen, wurde der Kruskal-Wallis-Test für die multiplen Gruppenvergleiche eingesetzt. Im Fall signifikanter Ergebnisse bei der Kruskal-Wallis-Testung wurden weitere Post-Hoc-Testungen durchgeführt und die Subgruppen mittels des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Die Bonferroni-Korrektur wurde für eine Adjustierung der drei Subgruppen für multiple Vergleiche angewendet. Korrelationsanalysen zwischen klinischen Parametern und den abhängigen Variablen wurden mittels Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman für die beiden Patientengruppen durchgeführt.

3 Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der zuvor beschriebenen Untersuchungsparameter der Studienteilnehmer dargestellt. In den tabellarischen Übersichten werden die errechneten Standardabweichungen mit „±“ dargestellt, „n“ steht für die Anzahl der Untersuchten.

Tabelle 4: Darstellung der soziodemographischen und klinischen Parameter

| Variable | n | Gesunde | n | Hochrisiko- gruppe | n | Ersterkrankte | Statistik |
|------------------|----|-----------|----|-----------------------|----|---------------|----------------------|
| Geschlecht | 18 | 4w, 14m | 18 | 4w, 14m | 18 | 4w, 14m | p=1,000 ^a |
| Alter (Jahre) | 18 | 24,4 ±2,4 | 18 | 24,11 ± 5,3 | 18 | 25,3 ± 6,3 | p=,794 ^b |
| Händigkeit | 18 | 17 R, 1 L | 18 | 16 R, 2 L | 18 | 15 R, 3 L | p=,570 ^b |
| SIPS-P | – | – | 12 | 5,55 ± 4,74 | – | – | – |
| SIPS-N | – | – | 12 | 7,73 ± 5,51 | – | – | – |
| SIPS-D | – | – | 12 | 2,62 ± 2,19 | – | – | – |
| SIPS-G | – | – | 12 | 6,36 ± 4,83 | – | – | – |
| PANSS Score | | | | | | | |
| Total | – | – | 12 | 48,67 ± 15,24 | 18 | 92,4 ± 18,1 | – |
| Positiv | – | – | 12 | 10,48 ± 3,52 | 18 | 22,1 ± 7,2 | p<,001 ^b |
| Negativ | – | – | 12 | 12,42 ± 4,41 | 18 | 21,8 ± 6,9 | p<,001 ^b |
| Insges. | – | – | 12 | 25,67 ± 9,05 | 18 | 48,5 ± 10,0 | p<,001 ^b |
| SOFAS | – | – | 12 | 61,25 ± 18,40 | – | – | – |
| GAF | – | – | – | – | 18 | 29,4 ± 11,0 | – |

| Variable | n | Gesunde | n | Hochrisiko- gruppe | n | Ersterkrankte | Statistik |
|----------|---|---------|---|-----------------------|----|---------------|-----------|
| CGI | – | – | – | – | 18 | 6,0 ± 0,7 | – |
| CPZ* | – | – | – | – | 18 | 327,8 ± 193,8 | – |

Angaben der Werte als Standardabweichung ±, n = Anzahl der Untersuchten (einige Werte wurden in der Risikogruppe nicht erhoben, aus diesem Grund n = 12). R = Rechtshänder, L = Linkshänder, w = weiblich, m = männlich, GAF – *Global Assessment of Functioning*, CGI – *Clinical Global Impressions*, CPZ – *chlorpromazine equivalents* (Medikation aus der Tabelle 2 umgerechnet in den Chlorpromazinäquivalenten nach Woods 2003, Angabe als Tagesdosis*) SOFAS – *Social and Occupational Functioning Assessment Scale*, SIPS – *Structured Interview for Prodromal Syndromes*, SIPS-P für Positivsymptome, SIPS-N für Negativsymptome, SIPS-D Desorganisationsgrad, SIPS-G generelle Symptome. ^aChi²-Test, ^bOne-Way-ANOVA (einfache-Varianzanalyse).

Tabelle 5: Darstellung der mittels Einfach- und Doppelpulsstimulation erhobenen Messwerte

| TMS Parameter | Kontrollgruppe | Hochrisiko- gruppe | Ersterkrankte | Statistik |
|-----------------|----------------|-----------------------|---------------|-----------|
| 1 mV MEP [mV] | 1,24 ± 0,42 | 0,85 ± 0,37 | 1,38 ± 0,66 | 0,011 |
| SICI (3 ms) [%] | 21,5 ± 23,8 | 39,4 ± 28,3 | 41,4 ± 26,7 | 0,004 |
| ICF (7 ms) [%] | 112,1 ± 61,8 | 157,7 ± 101,5 | 113,5 ± 123,4 | 0,084 |
| ICF (15 ms) [%] | 125,4 ± 50,0 | 177,6 ± 123,4 | 160,3 ± 122,6 | 0,794 |
| CSP [ms] | 134,25 ± 41,2 | 105,8 ± 45,4 | 171,1 ± 37,9 | 0,001 |

Statistik = multiple Gruppenvergleiche wurden mittels des nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt; Signifikanzwert $p < 0,05$. Angaben der Mittelwerte ± Standardabweichung, wobei die Prozentangaben nach folgender Formel ermittelt wurden: MEP % = (MEP ISI 3,7 oder 15 ms / 1mv MEP) x 100; CSP – kontralaterale *silent period*; ICF – intrakortikale Fazilitation; MEP – motorisch evoziertes Potential; 1mV MEP – peak-to-peak Amplitude (Teststimulus); SICI – intrakortikale Inhibition; TMS – Transkranielle Magnetstimulation. Die prozentualen Werte von SICI und ICF beziehen sich auf das Verhältnis Doppelpuls zu Einfachpuls.

3.1 Messungen der 1 mV MEP – Amplituden im ruhenden Muskel

In der Hochrisikogruppe betrug die gemittelte 1 mV MEP-Amplitude $0,85 \pm 0,37$ mV, die Ersterkrankten wiesen eine mittlere Amplitude von $1,38 \pm 0,66$ mV und die Kontrollprobanden eine von $1,24 \pm 0,42$ mV auf. Zwischen den drei untersuchten Kollektiven wurde mittels eines Kruskal-Wallis-Tests ein signifikanter Unterschied der mittleren Amplitudengröße gezeigt ($p = 0,011$). Bei Hochrisikoprobanden wurde das 1 mV MEP im Mittel signifikant niedriger bestimmt als bei Ersterkrankten Patienten ($p = 0,041$) und als bei gesunden Kontrollen ($p = 0,023$). Es konnten keine Unterschiede zwischen Ersterkrankten und gesunden Kontrollen gefunden werden ($p = 1,000$). Zur Übersicht siehe Tabelle 5.

3.2 Messungen der intrakortikalen Inhibition – SICI (ISI 3 ms)

Bei der SICI zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei untersuchten Gruppen ($p = 0,004$, Kruskal-Wallis-Test). Bei Prüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test zwischen jeweils zwei Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Inhibition zwischen der Hochrisikogruppe und den Menschen mit einer Ersterkrankung ($p = 1,000$). Die Hochrisikogruppe zeigte jedoch signifikant weniger Inhibition im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($p = 0,020$). Ebenfalls wies die Gruppe der Ersterkrankten eine signifikant geringere Inhibition als die gesunde Kontrollgruppe auf ($p = 0,010$). Eine Übersicht wird in der Abbildung 4 sowie Tabelle 5 dargestellt.

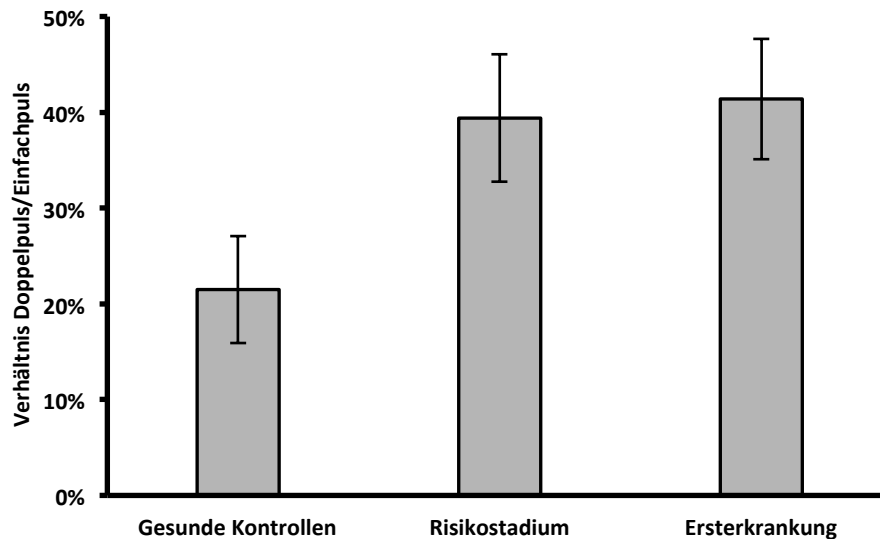


Abb. 4: Graphische Darstellung der Werte zur Bestimmung der SICI bei 3 ms (Inhibition ausgedrückt als Verhältnis von Doppelpuls/Einfachpuls). Risikostadium = Patienten mit einem erhöhten Psychoserisiko, Ersterkrankung = Patienten mit einer Ersterkrankung. Der Kruskal-Wallis-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p = 0,004$). Der Post-Hoc-Mann-Whitney-U-Test erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen der Risikogruppe und den gesunden Kontrollen ($p = 0,020$) und zwischen den Ersterkrankten und gesunden Kontrollprobanden ($p = 0,01$). Es wurde keine Signifikanz zwischen der Risikogruppe und den Ersterkrankten nachgewiesen ($p = 1,000$). Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes an, siehe Tabelle 5 und Text für Darstellung der Signifikanzen.

Zur Bestätigung der Ergebnisse wurden hier, wie in der Methodik beschrieben, die statistischen Analysen zusätzlich unter Ausschluss der mit dem BiStim²-Gerät stimulierten und gemessenen Personen durchgeführt (also Berücksichtigung nur der Homburger und Göttinger Probanden). Die Dreigruppenanalyse zeigte weiterhin einen signifikanten Unterschied ($p = 0,003$) und auch die Unterschiede zwischen der Hochrisikogruppe und den Gesunden ($p = 0,016$) konnten bestätigt werden. Beim Vergleich der Risikogruppe mit Ersterkrankten wurde kein Unterschied festgestellt ($p = 1,00$), so dass sich insgesamt keine unterschiedlichen Ergebnisse darstellen wie bei Einschluss der Kölner Probanden bei Messung mit dem BiStim²-Gerät.

3.3 Messungen der kortikalen Fazilitation – ICF (ISI 7, 15 ms)

Bei Prüfung mit dem Kruskal-Wallis-Test wurde bei dem ISI von 7 ms zwischen den untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied der fazilitatorischen Effekte beobachtet ($p = 0,084$). Ebenso fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bei einem ISI von 15 ms ($p = 0,794$).

Nach Ausschluss der mit dem BiStim² untersuchten Kölner Probanden ergab sich ein ähnliches Ergebnis (7 ms: $p = 0,263$; 15 ms: $p = 0,615$). Zur Übersicht siehe Tabelle 5.

3.4 Messungen der kontralateralen Cortical Silent Period (CSP)

Der Kruskal-Wallis-Test erbrachte hier signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen ($p = 0,001$). Post-Hoc-Mann-Whitney-U-Tests zeigten, dass Hochrisikopatienten signifikant kürzere CSPs hatten als erkrankte Patienten ($p = 0,001$), aber keinen Unterschied im Vergleich zu gesunden Probanden aufwiesen ($p = 0,260$). Erkrankte Patienten hatten im Vergleich zu gesunden Probanden eine signifikant längere CSP ($p = 0,047$). Eine Übersicht zu den Werten, sowie deren Verteilung wird in der Abbildung 5 und der Tabelle 5 dargestellt.

Auch bei der CSP wurde eine zusätzliche Analyse der Daten nach Ausschluss der mit dem BiStim² gemessenen Kölner Probanden unternommen. Weiterhin konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p = 0,001$) festgestellt werden. Zwischen den Hochrisikopatienten und den gesunden Kontrollen gab es jetzt statistisch jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Dauer der CSP mehr ($p = 0,29$). Erkrankte wiesen jedoch auch bei Ausschluss der Kölner Probanden eine signifikant längere CSP als die Hochrisikogruppe auf ($p = 0,001$).

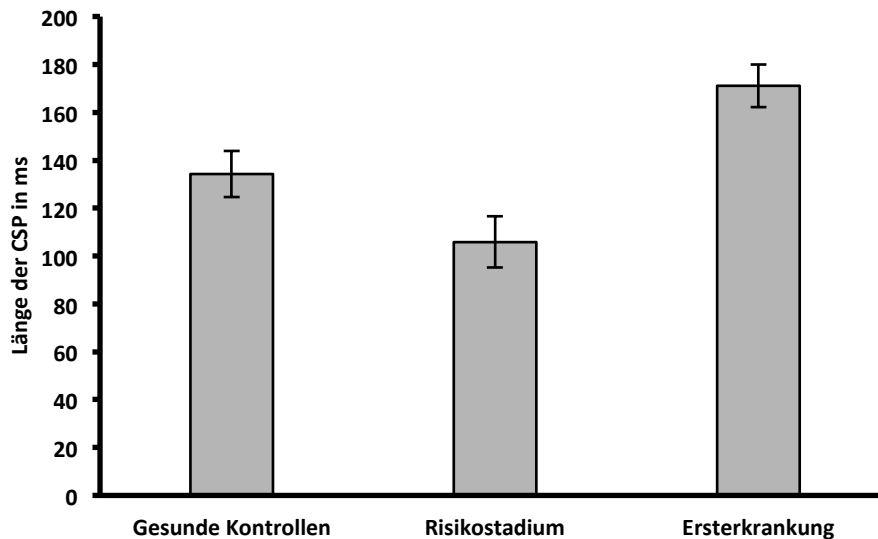


Abb. 5: Graphische Darstellung der Werte zur Bestimmung der kontralateralen CSP in den drei untersuchten Gruppen. Risikostadium = Patienten mit einem erhöhten Psychoserisiko, Ersterkrankung = Patienten mit einer Ersterkrankung. Der Vergleich aller drei Gruppen mittels des Kruskal-Wallis-Tests zeigt einen signifikanten Unterschied ($p = 0,001$). Im Post-Hoc-Mann-Whitney-U-Test fand sich eine signifikant längere CSP bei den Ersterkrankten im Vergleich zur Hochrisikogruppe ($p = 0,001$) und zu den gesunden Kontrollprobanden ($p = 0,047$). Kein signifikanter Unterschied wurde hingegen zwischen den Gesunden und der Risikogruppe gesehen ($p = 0,26$). Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes; ms = Millisekunden. Siehe Tabelle 5 und Text für Darstellung der Signifikanzen.

3.5 Prüfung auf eventuelle Stimulator-Typ Einflüsse (BiStim²-Gerät versus MagProX100-Gerät)

Zum Ausschluss eventueller Einflüsse der Hardware (zwei unterschiedliche Stimulatoren) auf die Messergebnisse wurde eine weitere statistische Analyse durchgeführt. Hier wurden die mit den beiden unterschiedlichen Geräten stimulierten Hochrisikoprobanden miteinander verglichen. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keine signifikanten Abweichungen zwischen den beiden Gruppen.

Die SICl bei einem ISI von 3 ms ($p = 0,93$), die ICF bei ISI 7 ms ($p = 0,79$), die ICF bei ISI 15 ms ($p = 0,53$) und die CSP zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,79$) bei Vergleich des Göttinger (MagProX100) und des Kölner (BiStim²) Hochrisikokollektivs.

Insofern könnte es sein, dass die oben gefunden Unterschiede zwischen den Gruppen nur aufgrund der dann geringeren Stichprobe bei Ausschluss der Kölner Probanden (BiStim²-Gerät) nicht mehr signifikant ausfielen.

3.6 Vergleich der Ersterkrankten ohne und mit einem Drogenkonsum in der Vergangenheit

Auch hier wurde zum Ausschluss möglicher Einflüsse des Konsums von Drogen in der Vergangenheit ein Vergleich der beiden Patientenkollektive vorgenommen. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keine Unterschiede bei den beiden Patientengruppen. Beim Vergleich der SICl bei einem ISI von 3 ms ($p = 0,62$), der ICF bei ISI 7 ms ($p = 0,62$), der ICF bei ISI 15 ms ($p = 0,18$) oder der CSP ($p = 0,91$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ersterkrankten mit und ohne Drogenkonsum in der Vergangenheit.

3.7 Untersuchung auf Zusammenhänge der neurophysiologischen Messergebnisse mit den klinischen Variablen

Analysen innerhalb der Hochrisikogruppe zeigten signifikante Korrelationen (Spearman) zwischen RMT und PANSS_{Positiv} ($\rho = -0,656$, $p = 0,034$), RMT und SIPS_{Positiv} ($\rho = -0,654$, $p = 0,029$), CSP und PANSS_{Negativ} ($\rho = -0,595$, $p = 0,041$), CSP und PANSS_{General} ($\rho = -0,591$, $p = 0,043$) und CSP und PANSS_{Total} ($\rho = -0,615$, $p = 0,033$). Zusammenfassend weist dies darauf hin, dass bei höherer Symptomausprägung statistisch signifikant eine niedrigere RMT und kürzere CSP bei den Risikopatienten vorliegt.

Bei den Ersterkrankten wurden, bis auf eine signifikante Korrelation zwischen CSP und PANSS_{Total} ($\rho = 0,534$, $p = 0,033$) und CSP und GAF ($\rho = 0,556$, $p = 0,031$), keine Korrelationen mit den psychopathologischen und klinischen Variablen (PANSS, CGI, GAF) gefunden. Eine Übersicht zu den soziodemographischen und klinischen Parametern wird in der Tabelle 4 dargestellt.

Diese Ergebnisse müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da keine Korrekturen für multiple Vergleiche vorgenommen wurden. Tut man dies, so zeigen sich keine signifikanten Korrelationen mehr.

Ferner wurde der mögliche Einfluss der Medikation in der Gruppe der Ersterkrankten auf die neurophysiologischen Messergebnisse überprüft.

In der Gruppe der Ersterkrankten gab es keine signifikanten Sparman-Korrelationen zwischen der antipsychotischen Medikation (CPZ-Equivalente) und den TMS-Parametern.

3.8 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Bei der vergleichenden Untersuchung der motokortikalen Exzitabilität in der Gruppe der erkrankten Menschen mit Schizophrenie, der Hochrisikogruppe und der gesunden Kontrollgruppe können die wesentlichen Ergebnisse wie folgt zusammengefasst werden.

Zunächst ergaben sich beim Vergleich der soziodemografischen Parameter keine signifikanten Gruppenunterschiede in Bezug auf die Geschlechterverteilung, das Durchschnittsalter und die Händigkeit zwischen den Gruppen. Die drei Gruppen unterschieden sich signifikant bezüglich der gemessenen TMS-Parameter in der kortikalen Inhibition (SICI) und der kortikalen Innervationsstille (CSP), während für die Fazilitation (ICF) nur noch ein Trend beschrieben werden konnte. Korrigierte Subgruppentests zeigten, dass sowohl die Hochrisikopatienten als auch die Ersterkrankten eine geringere SICI aufwiesen als die gesunden Kontrollen, aber Hochrisikopatienten sich bezüglich der SICI nicht signifikant von den Ersterkrankten unterschieden. Die Patienten mit einem erhöhten Psychoserisiko zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Länge der CSP im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Die Ersterkrankten hingegen hatten eine signifikant längere CSP als die Hochrisikogruppe und die gesunden Kontrollen.

4 Diskussion

Ziel meiner Dissertation und dieser Studie ist es, mehr Kenntnisse über die fazilitatorischen sowie inhibitorischen Prozesse bzw. deren Veränderungen im Verlauf von einer Hochrisikophase bis zur manifesten Schizophrenie am Modellsystem des humanen Motorkortex zu erlangen.

Die Literaturrecherche, Auswertung und kritische Prüfung des aktuellen Forschungsstandes zeigte, dass es hierzu bislang nur wenig Wissen gibt. Personen mit prodromalen Symptomen einer Schizophrenie oder einem Verlust der Alltagsfunktion lassen sich dank einer validierten und mehrfach untersuchten Früherkennungsdiagnostik einem Risikostadium für Schizophrenie zuordnen (Yung et al. 2007; Fusar-Poli et al. 2012b; Häfner 2019). Voraussetzung dafür ist, dass die Betroffenen Hilfe aufsuchen und in eine initiale Diagnostik und Therapie einwilligen. Die Zahl der Personen, die bereits erste prodromale Symptome aufwiesen und bereits im Vorfeld einer Schizophrenie untersucht werden konnten, liegt zurzeit nur bei relativ niedrigen ca. 3 bis 5 % (Schultze-Lutter et al. 2015b; Ajnakina et al. 2017; Fusar-Poli et al. 2017; Fusar-Poli et al. 2019). Bei spezialisierten Jugendhilfecentren liegt dieser Wert etwas höher, aber auf einem ebenfalls noch relativ niedrigen Niveau von 12 % (McGorry et al. 2018). Die Übergangsraten dieser Personen zur manifesten Psychose betragen innerhalb von vier Jahren und darüber hinaus zwischen 15 und 50 % (Schultze-Lutter et al. 2015a; Schultze-Lutter et al. 2015b). Zentrales Ziel der Früherkennung ist die Verbesserung bzw. Verhinderung weiterer funktioneller Einbußen, welche zu einem ungünstigen klinischen Verlauf der Erkrankung beitragen (Meisenzahl et al. 2020). Es wurde festgestellt, dass bei der frühen gezielten Behandlung eine Besserung der Symptome eintritt und die Übergangsrate zur Schizophrenie reduziert werden konnte (Schultze-Lutter et al. 2015a; Schultze-Lutter et al. 2017).

Die aktuelle Schizophrenie-Leitlinie der DGPPN empfiehlt eine kognitive Verhaltenstherapie, die gegebenenfalls mit weiteren psychologischen Interventionen verbunden wird. Antipsychotika sollten nur bei Verschlechterung oder Nichtansprechen unter Psychotherapie zum Einsatz kommen. Hierzu existieren bereits einige Studien, die unter medikamentöser antipsychotischer Behandlung einen Rückgang der Symptome oder eine Reduzierung der Übergangsraten verzeichnen

(McGlashan et al. 2006; McGorry et al. 2013). In der Übersicht von Fusar-Poli et al. aus dem Jahr 2019 mit kritischer Auswertung der vorhandenen Literatur wurde keine eindeutige Überlegenheit eines der vorhandenen bzw. angewendeten Therapieansätze festgestellt. Diskutiert wird jedoch die starke Heterogenität des Risikostadiums an sich. Zur besseren Charakterisierung und Entwicklung einer personalisierten Medizin, besteht die Notwendigkeit einer fachübergreifenden Zusammenarbeit aller an der Therapie, Forschung und Prävention beteiligten Strukturen (Fusar-Poli et al. 2019; Meisenzahl et al. 2020; Bartolomeo et al. 2021). Dabei können drei Hauptsäulen des präventiven Vorgehens unterschieden werden: die Detektion der sich im Risikostadium befindenden Personen, eine detaillierte Prognoseeinschätzung und eine suffiziente Therapie, die sich positiv auf den weiteren Verlauf der Erkrankung auswirkt (Fusar-Poli et al. 2019).

Die in meiner Dissertation durchgeführten Untersuchungen mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) sollen einen Beitrag zum besseren Verständnis der der Schizophrenie zugrunde liegenden Neurobiologie im Bereich des Motorkortex leisten. Sie stellen den Versuch dar, das „Vorläuferstadium“ dieser Erkrankung neurophysiologisch besser zu charakterisieren. Insbesondere lassen sich mit dieser Methodik indirekt Veränderungen in der GABA_A- und GABA_B-ergen Neurotransmission nachweisen. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse und Vergleiche der in eine Risikogruppe klassifizierten Personen mit Schizophrenie-Ersterkrankten und gesunden Kontrollprobanden können wichtige Hinweise auf mögliche Veränderungen der Exzitabilität in der frühen Phase der Erkrankung liefern und gegebenenfalls neue Ansatzpunkte für pharmakologische Therapien oder weitere klinische Untersuchungen erschließen. Die Untersuchung der exzitatorischen Prozesse mittels der TMS ist eine gut validierte und in der neurophysiologischen Forschung etablierte Vorgehensweise (Maeda und Pascual-Leone 2003; Rossini et al. 2015).

In meiner Untersuchung ergaben sich signifikante Unterschiede in den erhobenen Parametern der motorkortikalen Erregbarkeit zwischen den drei untersuchten Gruppen (Risikogruppe, Schizophrenie-Ersterkrankte und gesunde Kontrollen). Bei der kortikalen Inhibition (SICI) zeigte sich bei einem ISI von 3 ms eine verminderte Hemmung in der Hochrisikogruppe im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Diese Disinhibition war bei den Ersterkrankten noch stärker ausgeprägt als bei

den Probanden der Risikogruppe. Die Untersuchung der Fazilitation (ICF) erbrachte hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei verglichenen Kollektiven, hier konnte lediglich ein Trend in Richtung einer gesteigerten Fazilitation bei einem ISI von 7 ms in der Risikogruppe verzeichnet werden. Bei der Dauer der kortikalen Innervationsstille (CSP) wurden im Vergleich zwischen Kontrollprobanden und Personen der Hochrisikogruppe keine Unterschiede festgestellt. Die Erst-erkrankten wiesen jedoch eine signifikant verlängerte CSP gegenüber den beiden anderen Gruppen auf.

Im Folgenden werden zunächst die bereits in der Literatur vorhandenen Evidenzen zur Neurobiologie/Neurophysiologie des Risikostadiums aufgegriffen und anschließend ein Bezug zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung hergestellt. Daraufhin wird der Einfluss bestimmter Neurotransmittersysteme auf die kortikale Exzitabilität diskutiert und, unter Berücksichtigung dessen, die in dieser Arbeit erhobenen Daten kritisch gewürdigt. Zuletzt wird auf mögliche Einflüsse und Limitationen der Arbeit eingegangen.

4.1 Neurobiologische und neurophysiologische Charakterisierung des Risikostadiums

Die Psychopathologie und Genese der Schizophrenie ist zum größten Teil ungeklärt und bietet mehrere wissenschaftliche Ansätze zu deren Erforschung. Elektrophysiologische Untersuchungen mittels der TMS offenbaren deutliche Störungen der kortikalen Inhibition bei Menschen mit einer Schizophrenie (Daskalakis et al. 2002; Radhu et al. 2013; Strube et al. 2014). Bisher existieren aber nur wenige Untersuchungen der motorkortikalen Exzitabilität bei Personen mit einem erhöhten Psychoserisiko (Hochrisikostadium für die Entwicklung einer Schizophrenie). Durch bildgebende Verfahren wurde unter anderem bei Menschen, die ein hohes Risiko zur Entwicklung einer Schizophrenie besitzen, eine gesteigerte Dopaminsynthese im Gehirn, vor allem im Striatum, vorgefunden (Howes et al. 2013). Des Weiteren gibt es Hinweise auf Störungen im präfrontalen Kortex, die im Zusammenhang mit der Glutamatverteilung im Thalamus stehen (Fusar-Poli et al. 2011). Diese Veränderungen werden bei der Krankheitsentwicklung eng mit der klini-

schen Symptomatik der Schizophrenie in Verbindung gebracht (Lewis et al. 2012; Howes et al. 2013). Broome und Kollegen führten 2010 funktionelle magnetresonanztomografische Untersuchungen durch, in denen die Gehirnaktivitäten von Menschen, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie aufwiesen, mit gesunden Kontrollprobanden während randomisiert durchgeführter Aufgaben verglichen wurden. Hier zeigten Personen der Risikogruppe weniger Gehirnaktivität im linken inferioren Parietalkortex im Vergleich mit gesunden Probanden. Ein Übersichtsartikel von Smieskova et al. aus dem selben Jahr (2010) befasste sich ebenfalls mit der Neurobiologie des Prodroms. Es wurden MRT-Studien, die an Personen mit hohem Erkrankungsrisiko durchgeführt wurden, ausgewertet und mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Auch hier wurden strukturelle Veränderungen im präfrontalen-, medio-temporalen Kortex sowie im Cerebellum nachgewiesen. In einem aktuellen Review aus dem Jahr 2020 wurden Magnetresonanztomographie- (MRS) Studien, die an Menschen mit hohem Risiko für eine Schizophrenie durchgeführt wurden, ausgewertet. Der Schwerpunkt lag auf der Glutamat- und GABA-Verteilung im Gehirn (Wenneberg et al. 2020). Es wurden in der Risikogruppe im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden deutlich höhere Glutamatwerte im Thalamus vorgefunden. Die Untersuchungen zur GABA-Verteilung erbrachte hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Wenneberg et al. 2020). Da in der oben genannten Meta-Analyse die Studien zumeist mit einem Magnetfeld von 1,5 oder 3 T durchgeführt wurden, lässt sich diskutieren, ob Untersuchungen mit einem stärkeren Magnetfeld genauere Spektren der Neurotransmitter ergeben hätten und gegebenenfalls falsch-negative Ergebnisse vorliegen könnten bzw. mehr Unterschiede sichtbar gewesen wären (Dienel und Lewis 2019). MRS-Studien an Menschen mit einer Schizophrenie, in denen mit 7 T untersucht wurde, offenbarten reduzierte GABA-Werte im medialen-präfrontalen-Kortex (Marsman et al. 2014; Thakkar et al. 2017).

Saka und Kollegen veröffentlichten wiederum 2005 eine Studie, in der bei einer Hochrisikogruppe die motorkortikale Exzitabilität mittels TMS untersucht wurde. Untersucht worden sind erstgradige Angehörige von Menschen mit einer Schizophrenie. Hier wurde eine verminderte transkallosale Inhibition bei 25 % der erstgradigen Verwandten der Erkrankten im Vergleich mit gesunden Kontrollen festgestellt, es wurden jedoch keine Veränderungen der motorischen Schwellen, der

MEP-Amplituden oder der CSP im Vergleich zu den gesunden Probanden gefunden (Saka et al. 2005). Tang et al. zeigten 2014, dass Menschen im Risikostadium eine verlängerte CSP im Vergleich zu gesunden Probanden aufweisen, und dass sich diese zwischen Risikopersonen und Menschen mit einer Schizophrenie nicht statistisch signifikant unterschied.

Weitere elektrophysiologische Untersuchungen, insbesondere der ereigniskorelierten Potentiale (P50, N100, P300, *mismatch negativity*), lieferten Hinweise auf eine geminderte kortikale und subkortikale Inhibition bei Menschen, die sich in einem Risikostadium für eine Schizophrenie befinden (Bodatsch et al. 2011; Brockhaus-Dumke et al. 2008; Özgürdal et al. 2008). Es kann somit zusammenfassend angenommen werden, dass der Übergang vom Risikostadium zum Vollbild der Schizophrenie pathophysiologisch durch Störungen der Konnektivität in den kortiko-subkortikalen Bahnen, besonders durch eine Reduktion inhibitorischer Prozesse, hervorgerufen wird (Walker 1994; Cannon et al. 2015). Das Auftreten exzitatorischer Veränderungen in der Phase des schizophrenen Hochrisikostadiums bzw. die Reduktion der hemmenden Prozesse (geminderte SICI, bidirektionale Veränderung der CSP) im Gehirn könnte möglicherweise als ein Biomarker für den Übergang (klinische Manifestation) zur Schizophrenie aufgefasst werden.

Die in der vorliegenden Arbeit mittels meiner TMS-Studie gewonnenen Ergebnisse lassen ebenfalls Hinweise für eine gestörte Exzitabilität bei Menschen erkennen, die sich in einem Hochrisikostadium für eine Schizophrenie befinden. Es zeichnet sich hier – wie aus den SICI-Messungen hervorgeht – eine Beeinträchtigung der GABA_A-ergen Neurotransmission im Sinne einer reduzierten Inhibition der motor-kortikalen Exzitabilität ab.

Im Folgenden wird auf mögliche Interaktionen der GABA_A- und GABA_B-Neurotransmission eingegangen und der Versuch unternommen, diese zu erklären.

4.2 Inhibition (SICI) und Fazilitation (ICF) im Gruppenvergleich

Wie beschrieben spielt eine gestörte Neurotransmission eine entscheidende Rolle bei den inhibitorischen und exzitatorischen Prozessen im Gehirn von Menschen mit einer Schizophrenie. Hinweise auf Defizite in diesen Bereichen gibt es jedoch bereits für die der Schizophrenie vorausgehende Prodromal-/Hochrisikophase

(Brockhaus-Dumke et al. 2008; Fusar-Poli et al. 2011; Koshiyama et al. 2018). Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen können nicht den eindeutigen „Mechanismus“ einer gestörten Neurotransmission nachweisen, liefern jedoch klare Hinweise auf eine gestörte kortikale Inhibition (geminderte SICI) für die Personengruppe der Menschen mit einem hohen Risiko für eine Schizophrenie sowie bei Menschen mit einer Schizophrenie verglichen mit gesunden Probanden und belegen damit Veränderungen in der GABAergen Signalübertragung. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied in der Fazilitation (ICF) zwischen den drei Gruppen. Bei den ISI von 7 ms wurde jedoch ein Trend in Richtung einer gesteigerten ICF in der Risikogruppe vorgefunden. Da diese mit einer Veränderung der glutamatergen Transmission in Verbindung gebracht wird, ließe sich die Annahme einer bereits in der Hochrisikophase veränderten glutamatergen neuronalen Netzwerkes mit Vorbehalt bestätigen (Ziemann 2004). Dass kein eindeutiger statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde, könnte mit der physiologischen Variabilität der ICF oder auch der relativ kleinen Personenanzahl in den verglichenen Gruppen zusammenhängen. Die meisten an Menschen mit einer Schizophrenie durchgeführten Studien verzeichneten ebenfalls keine signifikanten Abweichungen der ICF im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Fitzgerald et al. 2002b; Liu et al. 2009; Wobrock et al. 2009). Da die SICI und die ICF ihren Ursprung in unterschiedlichen intrakortikalen Netzwerken haben (Rossini et al. 2015; Ziemann et al. 2015), bleibt die Frage offen, ob die Krankheit durch kortikale Defizite der Inhibition hervorgerufen wird oder ob diese sekundär als Konsequenz einer veränderten subkortikalen Aktivität entstehen. Meine Befunde einer Störung GABAerger Funktionen bei Menschen in einem Risikostadium decken sich zum Teil mit den später von Tang et al. 2014 durchgeführten Experimenten. Tang und Autoren stellten zwar keine Abweichungen der SICI im Vergleich der Risikogruppe mit gesunden Kontrollprobanden fest, was auf eine intakte GABA_A-Transmission im motorischen System in der Risikophase hindeutet, zeigten aber eine signifikant verlängerte CSP in der Gruppe der Menschen im Risikostadium, ähnlich der, die in der Erkranktengruppe verzeichnet wurde. Dies ist hinweisend auf Störungen in der GABA_B-Transmission (Tang et al. 2014). Im Gegensatz zu Tang et al. 2014 konnte ich eine verminderte SICI und damit eine gestörte GABA_A-Transmission bei den Risikoprobanden verglichen mit den Gesunden finden, die GABA_B-Vermittlung schien dagegen unbeeinträchtigt. Tang et al.

diskutieren in diesem Kontext eine mögliche Interaktion zwischen dem GABA_A- und GABA_B-Rezeptorsystem, hierzu finden sich auch Anhaltspunkte in der Literatur (Hasan et al. 2013; Wu und Sun 2015). Wu und Sun untersuchten 2014 die Auswirkungen von GABA auf die Gehirnentwicklung. Während der Embryonalphase wirken die GABA_A-Rezeptoren exzitatorisch und unterliegen erst in der späteren Entwicklung einem so genannten „*GABA shift*“, wodurch sie ihre inhibitorischen Eigenschaften entwickeln (Wu und Sun 2015). Diese exzitatorischen Prozesse sind maßgeblich an der Entwicklung von Hirnstrukturen beteiligt (Wu und Sun 2015). In einer Studie, die bereits 1998 an Ratten durchgeführt worden ist, wurde eine Hemmung der exzitatorisch wirkenden GABA_A-Rezeptoren durch die bereits in dieser Entwicklungsphase inhibitorisch wirkenden GABA_B-Rezeptoren nachgewiesen (Obrietan und Van den Pol 1998). Es kann spekuliert werden, ob solche Mechanismen das inhibitorische Defizit bei Menschen in einem Risikostadium der Schizophrenie mitbedingen.

Sowohl die Studie von Tang und Kollegen als auch meine durchgeführten Untersuchungen verweisen auf eine partielle Beteiligung des GABAergen Systems bereits in der frühen Vorläuferphase der Schizophrenie. Unterschiede der Studien beziehen sich auf die Definition des Risikostadiums (bei mir weitere Definition), die Tatsache, dass in meiner Arbeit nur ersterkrankte Personen mit einer Schizophrenie untersucht worden sind, das fehlende *Matching* in Bezug auf das Alter in der Untersuchung von Tang et al. 2014 sowie die insgesamt jüngeren Patientengruppen bei Tang und Koautoren. Es sind weitere Untersuchungen nötig, die bestimmte Einflüsse wie das Geschlecht, das Alter der Probanden und mögliche Begleiterkrankungen in die Untersuchung miteinbeziehen, da bekannt ist, dass diese Einfluss auf die mittels TMS erhobenen Parameter nehmen können (Levinson et al. 2010; Tang et al. 2014).

4.3 Minderung der CSP-Dauer bei den Ersterkrankten

Die Untersuchung ergab eine signifikant verkürzte CSP-Dauer in der Gruppe der Menschen mit Schizophrenie-Ersterkrankung im Vergleich mit der Hochrisikogruppe und den Gesunden. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (Fitzgerald et al. 2002b; Eichhammer et al. 2004). Insgesamt

stellt sich die Studienlage zu diesem Thema heterogen dar. Weitere Untersuchungen der CSP kamen entweder zu keinem eindeutigen Ergebnis (Puri et al. 1996) oder bei dem Vergleich zwischen Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden zu gegenteiligen Feststellungen – nämlich einer verlängerten CSP (Bajbouj et al. 2004; Wobrock et al. 2009; Soubasi et al. 2010). Auch hier lässt sich über mögliche Ursachen dieser teilweise widersprüchlichen Ergebnisse spekulieren. Bei einer genaueren Analyse wurde in einigen Untersuchungen in der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie ein möglicher Zusammenhang zwischen CSP-Dauer und Medikation festgestellt (Daskalakis et al. 2002; Liu et al. 2009; Wobrock et al. 2008). Die durch Liu und Kollegen 2009 mittels TMS durchgeführten Untersuchungen an 78 mit Clozapin behandelten Patienten und 38 Kontrollprobanden ergab eine verlängerte CSP sowie eine reduzierte SICI bei den Erkrankten im Vergleich mit Kontrollen. Patienten, die mit anderen Antipsychotika (Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, konventionelle Antipsychotika) behandelt wurden sowie eine Gruppe unbehandelter Erkrankter wiesen wiederum eine verkürzte CSP auf. Somit scheint Clozapin eine entscheidende Rolle bei Veränderungen dieses Parameters zu spielen. Liu et al. (2009) diskutierten diesen Zusammenhang und stellten die Vermutung auf, dass Clozapin die GABA_B-rezeptorvermittelte Inhibition verstärken kann und zugleich die GABA_A-gesteuerte Inhibition verringert. Antipsychotika wie Quetiapin scheinen einen Einfluss auf die Verlängerung der CSP zu haben. In einer klinischen doppel-blind angelegten TMS-Studie von Langguth und Kollegen (2008), die an 15 freiwilligen gesunden Probanden durchgeführt worden ist, wurde vor und nach Einnahme einer 5-tägigen täglichen Dosis von 100 mg Quetiapin durch die TMS der Einfluss des Pharmakons auf die Exzitabilität untersucht. Nach Einnahme einer Einzeldosis Quetiapin war die CSP deutlich verlängert, 15 Stunden nach der letzten Einnahme des Medikaments sank die Plasmakonzentration jedoch und es wurde kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt. Die anderen untersuchten exzitatorischen Parameter blieben unverändert, in der Placebo-Gruppe wurden ebenfalls keine Veränderungen festgestellt (Langguth et al. 2008). Untersuchungen zeigten, dass Olanzapin und Haloperidol keinen Einfluss auf die CSP-Dauer bei gesunden Probanden hatten (Daskalakis et al. 2003). Diese bei gesunden Probanden erhobenen Daten stehen jedoch unter einem gewissen Vorbehalt, da angenommen wird, dass die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften bei

langfristiger Medikation bzw. einer akut bedingten Einnahme auch ein anderes Bild widerspiegeln können als es bei einer Einzeldosis bei gesunden Probanden der Fall ist (Ziemann 2004). Dies weist auf eindeutige Unterschiede zwischen den an Patienten und an gesunden Probanden durchgeführten Studien hin. Des Weiteren können die unterschiedlichen, teilweise widersprüchlichen Befunde zur CSP in den an Menschen mit einer Schizophrenie durchgeführten Studien von Faktoren beeinflusst werden wie: dem Zeitpunkt der Messungen (je nachdem wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist), der angewendeten Medikation oder auch Unterschieden bei der technischen Ausstattung oder der Ausführung der Stimulationen. In der vorliegenden Untersuchung erhielt keiner aus der Gruppe der Schizophrenie-Ersterkrankten eine länger als 6 Wochen andauernde antipsychotische Medikation. Bei keinem der Erkrankten wurde Clozapin eingesetzt, das den größten Einfluss auf eine Verlängerung der CSP-Dauer zu haben scheint (Daskalakis et al. 2008; Liu et al. 2009). Gleichwohl darf auch bei meiner Untersuchung der Einfluss der Medikation nicht außer Acht gelassen werden, da alleine die antipsychotische Medikation für die Verlängerung der CSP in der Ersterkrankten-Gruppe verantwortlich sein könnte.

Tang et al. 2014 zeigten bei Risikoprobanden im Vergleich zu gesunden Probanden eine verlängerte CSP, während in meiner Arbeit die CSP keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden verglichenen Gruppen aufwies. In der Untersuchung von Tang und Kollegen sind keine CSP-Unterschiede zwischen den Risikoprobanden und Menschen mit einer Schizophrenie gefunden worden. Festzuhalten ist, dass sowohl bei Tang et al. 2014 als auch in meiner Untersuchung eine partielle Störung der GABA-Transmission bereits in der Risikophase für eine Schizophrenie nachzuweisen ist. Die abweichenden Ergebnisse bezüglich der Rezeptortypen (GABA_A bzw. GABA_B) lassen Raum für Interpretation. Die Arbeitsgruppe um Tang diskutiert hier einen Einfluss des Geschlechts auf die CSP-Messungen als eine mögliche Erklärung der abweichenden GABA_B-Transmission. Sie verglichen die Länge der CSP bei den untersuchten Geschlechtern der Risikogruppe und stellten fest, dass diese bei Frauen signifikant länger war als bei den Männern. In meiner Untersuchung überwog das männliche Geschlecht (n = 14 m, n = 4 w), was eine mögliche Erklärung für das abweichende Ergebnis der CSP-Messung in der Risikogruppe liefern könnte. Eine neue post-mortem Analyse aus dem Jahr 2019 von Pandya et al., die eine mögliche Rolle des Geschlechts in

der GABA-Transmission untersuchte, offenbarte jedoch keine signifikanten Abweichungen zwischen den Geschlechtern bei der GABA-Synthese im motorischen Kortex im Gegensatz zu anderen Hirnarealen. Diese Studie wurde jedoch an Menschen durchgeführt, die keine neurodegenerativen oder psychischen Erkrankungen oder generell neurologisch-psychiatrische Auffälligkeiten aufwiesen (Pandya et al. 2019). Die Klärung der Frage nach dem Einfluss des Geschlechts auf die Messungen steht demnach noch aus und bedarf weiterer Untersuchungen.

4.4 Klinische Parameter der Untersuchten

Die mit Hilfe des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten festgestellten positiven bzw. negativen Korrelationen bestimmter diagnostischer Parameter zu den neurophysiologisch erhobenen Daten in der Risikogruppe stellen einen weiteren interessanten Befund dar. Weitergehende Forschungen sind hier notwendig, um diagnostisch relevante Aussagen treffen zu können, da der Korrelationskoeffizient keinen Aufschluss über die Ursachen der gegenseitigen Beeinflussung gibt. Die positiven Korrelationen in der Risikogruppe zwischen den $SIPS_{\text{Positiv}}$ -Werten und der RMT, als auch die Korrelationen zwischen den $PANSS_{\text{Positiv}}$ -Werten sowie der RMT könnten darauf hinweisen, dass die kortikale Exzitabilität (Membranpotential) mit der Schwere der Positivsymptome zusammenhängt. In der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie-Ersterkrankung wurde eine positive Korrelation zwischen der CSP und den $PANSS_{\text{Total}}$ -Werten und der GAF-Skala festgestellt. Hier wurde ein ähnliches Ergebnis wie in einer Studie von Ochoa et al. 2012 verzeichnet. Die Arbeitsgruppe um Tang stellte 2014 eine positive Korrelation zwischen der CSP-Dauer und den $PANSS_{\text{Positiv}}$ -Symptomen fest. Tang und Kollegen erklären die Verlängerung der CSP-Strecke mit einem kompensatorischen GABA-vermittelten Mechanismus bei Menschen mit schwerwiegenden Positivsymptomen, die generell Defizite in der kortikalen Inhibition aufweisen (Tang et al. 2014). Nicht auszuschließen sind zufällig auftretende Korrelationen, da keine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen durchgeführt wurde. Daher sind weitere Untersuchungen mit klaren zu prüfenden primären Hypothesen in diesem Bereich notwendig, um hier Klarheit zu schaffen. In der aktuellen Literatur wird bislang nur auf wenige Studien verwiesen, die diese Zusammenhänge näher untersuchen. Mehr-

fach belegt wurde hingegen der Zusammenhang zwischen inhibitorischen Defiziten und der Schwere der Symptome bei Menschen mit einer Schizophrenie in den Studien zur motorkortikalen Exzitabilität (Daskalakis et al. 2008).

4.5 Methodische Einschränkungen

Mit Hilfe der TMS im motorischen Kortex kann die kortikale Exzitabilität nur „indirekt“ als Ganzes im motorischen System untersucht werden. Es wird angenommen, dass die Effekte, die durch die abgeleiteten MEP-Amplituden abgebildet werden, zwar hinweisend auf bestimmte Veränderungen auf Neurotransmitter-Ebene sind (Ziemann et al. 2015), jedoch keine eindeutigen Beweise hierfür liefern können.

Eine weitere Einschränkung stellt die Zuteilung der Probanden in die Risikogruppe dar. Retrospektiv betrachtet weisen über 70 % der später Erkrankten einige Jahre vor Ausbruch einer manifesten Psychose erste unterschwellige Symptome auf (Schultze-Lutter et al. 2015a). Jedoch suchen nur ca. 31 % der Betroffenen Hilfe aus Eigeninitiative auf (Köhn et al. 2004). Aus diesem Grund ist diese Untersuchungsgruppe relativ schwierig zu rekrutieren. Hinzu kommt die teilweise fehlende Bereitschaft zur Studienteilnahme der Betroffenen, die oft mit der Angst vor Stigmatisierung verbunden ist. Einen weiteren wichtigen Punkt stellt das generell komplexe Bild des schizophrenen Risikostadiums an sich dar, welches oft nicht eindeutig von andersartigen psychotischen Veränderungen abzugrenzen ist oder mit Komorbiditäten wie einer Depression einhergehen kann (Häfner et al. 2005; Lin et al. 2015). Retrospektiv betrachtet entwickeln 73 % der in eine Hochrisikogruppe eingestuften Menschen irgendwann im späteren Verlauf eine Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis und 11 % erleiden eine depressive oder bipolare Störung mit psychotischen Merkmalen (Fusar-Poli et al. 2013).

Auch die relativ geringe Anzahl der untersuchten/vergleichenen Probanden (n = 18 Personen pro Gruppe) stellt eine mögliche Limitation dar. Beeinträchtigungen des GABA-Systems wurden sowohl in der vorliegenden als auch in der Untersuchung von Tang et al. 2014 bei Menschen, die sich in einem Hochrisikostadium für eine Schizophrenie befinden und Menschen, die bereits erkrankt sind im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen (Hasan et al. 2012; Tang et al. 2014).

Allerdings konnten Tang et al. 2014 keine Abweichungen der SICl bei den Hochrisikoprobanden in Vergleich mit den gesunden Kontrollprobanden feststellen. Sie diskutieren aber eine gegenseitige Beeinflussung der beiden Neurotransmittersysteme und stellen die These auf, dass bei einer manifesten schizophrenen Psychose Störungen sowohl im GABA_A- als auch GABA_B-Stoffwechsel auftreten. Einen interessanten Aspekt stellt die verschiedene Geschlechterverteilung der beiden Studien dar. Hier bleibt zu diskutieren, ob dieser Unterschied im Risikostadium einen entscheidenden Einfluss auf die Exzitabilität des motorischen Kortex und damit die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse hat.

Die kleine Stichprobengröße könnte ursächlich für die mangelnde Signifikanz der bei der Messung der ICF erhobenen Befunde sein, da die Ergebnisse ggf. doch auf Unterschiede (Trend) hin zu gesteigerter Fazilitation bei den Hochrisikopatienten hinweisen. Dabei bleibt immer zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Untersuchungen keine klare Aussage getroffen werden kann, wie viele der Menschen mit einem hohen Risiko für Schizophrenie auch eine manifeste Psychose aus dem schizophrenen Spektrum tatsächlich entwickeln. Zum Beispiel belegten metaanalytische Studien bei einem Untersuchungszeitraum von drei Jahren einen Übergang der Betroffenen vom Stadium des Prodroms in eine manifeste Schizophrenie im Umfang von nur ca. 36 % (Fusar-Poli et al. 2012b). Um hier Klarheit zu schaffen, werden weitere Langzeitstudien benötigt, deren Schwerpunkte auf der Erforschung der inhibitorischen Defizite in Verbindung mit dem Übergang zur manifesten Psychose liegen. Die TMS stellt zwar eine geeignete Methode zur nichtinvasiven Untersuchung der kortikalen Exzitabilität bei Menschen mit einer Schizophrenie dar, jedoch sind die erhobenen Ergebnisse nicht spezifisch für die Schizophrenie und können ebenso mit anderen psychiatrischen Erkrankungen assoziiert werden (Häfner et al. 2005; Levison et al. 2010). Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der Medikation der Menschen mit einer Schizophrenie. Obwohl in dieser Untersuchung die Medikation nicht länger als sechs Wochen andauerte, können mögliche Einflüsse nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Wie bereits für die CSP diskutiert, können gängige Antipsychotika die untersuchten Parameter (ICF, SICl, CSP) modulieren (Liu et al. 2009; Ziemann et al. 2015) und daher Einfluss auf die ermittelten Werte nehmen. Unterschiedliche Dosierungen, gemessen in Chlorpromazinäquivalenten, könnten eine weitere Limitation darstellen. Des Weiteren können die Dosierungen von Antipsychotika der zweiten Gene-

ration nur grob bezüglich ihrer Wirkstärke mit Chlorpromazinäquivalenten eingeschätzt werden, da sie an unterschiedlichen Rezeptoren ihre Wirkung entfalten. Gegen einen dominierenden Einfluss der Medikation spricht jedoch, dass die SICI schon bei den Hochrisikoprobanden, die zu keinem Zeitpunkt einer pharmakologischen antipsychotischen Medikation unterlagen, genauso verändert war wie bei den Erkrankten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden.

Zu berücksichtigen ist auch der Einfluss von „Suchtstoffen“, da komorbide Abhängigkeitserkrankungen eine häufige Begleiterscheinung der Schizophrenie darstellen (Chambers et al. 2001). Auch in der vorliegenden Untersuchung wiesen sechs Patienten aus der Ersterkrankten-Gruppe in der Vergangenheit eine Cannabisabhängigkeit auf. Cannabisabhängigkeit kann sich auf die kortikale Exzitabilität auswirken (Wobrock 2009) und könnte einen modulatorischen Einfluss auf die inhibitorischen Parameter der Ersterkrankten in dieser Untersuchung haben.

Da die Rekrutierung der Probanden und Ausführung der Messungen an drei unterschiedlichen Instituten stattfand, ließ sich die technische Ausführung nicht vereinheitlichen und Unterschiede könnten auch dadurch bedingt sein. In dieser Untersuchung kamen zwei unterschiedliche Stimulatoren zum Einsatz (Bistim² und MagProX 100 Stimulator), was eine Limitation darstellt. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit keine Vergleiche der RMT zwischen den untersuchten Gruppen vorgenommen. Die Abhängigkeit der RMT von der maximalen Stimulationsintensität wurde bereits mehrfach belegt, da diese für beide verwendeten Geräte unterschiedlich ist, sind die erhobenen Daten zu diesem Parameter nicht vergleichbar (Orth und Rothwell 2004; Sommer et al. 2006). Zum Ausschluss möglicher Einflüsse der RMT auf weitere abhängige Messungen der Exzitabilität (SICI, CSP, ICF) wurden jedoch statistische Korrekturen vorgenommen. Die Ergebnisse meiner Studie blieben nach Ausschluss der mit dem Bistim² gemessenen Personen gleich. Auch die Vergleiche weiterer untersuchter Parameter (SICI, ICF und CSP) der beiden stimulatorabhängigen Hochrisikogruppen erbrachten keine signifikanten Unterschiede zum Gesamtkollektiv. Daraus kann geschlossen werden, dass die Verwendung der unterschiedlichen Geräte vermutlich keinen bedeutenden Einfluss auf die in dieser Arbeit untersuchten Parameter – mit Ausnahme der RMT, welche nicht in die Analysen einbezogen wurde – hat.

Der multizentrische Charakter dieser Untersuchung könnte auch die relativ hohen Abweichungen bei den 1 mV-MEPs zwischen den verglichenen Gruppen erklären.

Aus diesem Grund wurden auch hier statistische Analysen durchgeführt, um vergleichbare Werte zu erhalten. Mittels Kruskal-Wallis Test wurde ein signifikanter Unterschied der mittleren Amplitudenhöhen zwischen den untersuchten Gruppen verzeichnet. Die Abweichung der Amplituden lag zwischen 0,85 mV – 1,38 mV, klinische Studien bestätigen jedoch keine Einflüsse auf Messungen/Befunde der ICF bzw. SICl, die in diesem Abweichungsrahmen wirksam werden könnten (Chen 2004).

4.6 Ausblick

Mit dieser Studie ist ein weiterer Schritt zur besseren Charakterisierung des schizophrener Hochrisikostadiums geleistet worden. Die gewonnenen Erkenntnisse über Defizite der Inhibition, vor allem die hier bestätigte Beeinträchtigung der GABA_A-Transmission in der der Schizophrenie vorhergehenden Phase sowie die gestörte GABA_B-Vermittlung im späteren Krankheitsverlauf, können zum besseren Verständnis dieser Erkrankung beitragen. Bislang gibt es bereits einige Therapieansätze, die im Hochrisikostadium zur Entwicklung einer manifesten Psychose Anwendung finden. Neueste Leitlinien empfehlen eine kognitive Verhaltenstherapie zur Senkung des Risikos des Übergangs in eine Psychose bzw. zu seiner Verzögerung (DGPPN 2019). Eine pharmakologische Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation in geringer Dosierung sollte nur in Ausnahmefällen (kein Ansprechen auf die KVT bzw. deutliche Beeinträchtigung der Betroffenen durch die Symptome) zur Anwendung kommen (DGPPN 2019). Von besonderem Vorteil wäre eine Weiterentwicklung der diagnostischen Instrumente zwecks einer verbesserten prognostischen Sicherheit und somit einer besseren Einschätzung des Verlaufes der Erkrankung. Denkbar wäre ein verstärkter Einsatz von Künstlicher Intelligenz (KI), spezifischer: des Verfahrens des *Machine Learning* (Chen und Asch 2017; Meisenzahl et al. 2020). Ansätze hierfür gibt es bereits. Koutsouleris und seine Arbeitsgruppe untersuchte Plastizitätsveränderungen der Hirnstrukturen nach therapeutischer Applikation der repetitiven transkraniellen Stimulation (rTMS) durch strukturelle MRT-Untersuchungen. Die Vorhersagbarkeit des Ansprechens auf die Stimulationen wurde mittels eines *Machine Learning* Algorithmus anhand der Hirnstruktur bei Baseline für die einzelnen Patienten be-

stimmt und so ein mögliches hirnstrukturelles Muster für den Erfolg dieser Intervention identifiziert (Koutsouleris et al. 2018). In einem Review aus dem Jahr 2019 von de Filippis und Kollegen wurde die Anwendung des *Machine Learning* in Verbindung mit MRT-Untersuchungen auf ihre diagnostische Vorhersehbarkeit zwecks einer besseren Klassifizierung der Schizophrenie beurteilt. Die Genauigkeit der Vorhersagen erreichte Werte zwischen 75 und 90 %, bei Untersuchungen mittels fMRT wurden sogar Werte von über 90 % verzeichnet (de Filippis et al. 2019).

Die in dieser Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse könnten neue Möglichkeiten für weitere Forschung auf diesem Gebiet erschließen und einen Beitrag dazu leisten, den Übergang zur Schizophrenie hinauszuzögern oder möglicherweise aufzuhalten. Bei eindeutiger Bestätigung der inhibitorischen Defizite in der Hochrisikogruppe durch weitere Studien ist auch hier eine Kombination der Methoden durch diagnostische TMS mit Charakterisierung der GABAergen Transmission und Bildgebung mittels strukturellem MRT und *Machine Learning* Prozessen denkbar, um bei der diagnostischen Einstufung von Risikopatienten mehr Sicherheit zu erlangen.

Die Entwicklung einer neuen Generation von neuroaktiven Substanzen, die bereits im Vorläuferstadium der Krankheit zum Einsatz kommen und die inhibitorischen Defizite aufheben könnten, wäre ebenfalls denkbar. Einen weiteren möglichen therapeutischen Ansatz stellen die elektrophysiologischen Behandlungsmöglichkeiten dar. Die rTMS ermöglicht es, das Verfahren der diagnostisch angewendeten TMS für therapeutische Zwecke zu nutzen (Marzouk et al. 2020). Die Evidenz hierzu ist jedoch teilweise widersprüchlich, da die Therapie nicht bei allen Probanden die gleiche Wirkung erzielt und stark von der individuellen zerebralen Modulierbarkeit durch die TMS abhängig ist (Koutsouleris et al. 2018). Dies verdeutlicht den Bedarf nach einer Weiterentwicklung der Diagnostik, um Betroffene mit höherer Erfolgsaussicht charakterisieren zu können. Die Grundlage hierfür stellt jedoch ein besseres Verständnis der Pathogenese der Schizophrenie dar. Wie diese Arbeit nahelegt, spielen Veränderungen der Mikrokonnektivität eine wichtige Rolle bei dieser Erkrankung. Diese Veränderungen liegen vermutlich bereits im Hochrisikostadium vor, also noch vor dem eigentlichen Ausbruch der Krankheit. Es gibt Anzeichen dafür, dass kortikale Inhibitionsstörungen mit Beeinträchtigungen der

kortikalen Plastizität einhergehen, was bisher für Menschen, die an Schizophrenie erkrankt sind, gezeigt wurde (Daskalakis et al. 2008; Hasan et al. 2011). Auf ähnliche Defizite deuten fMRT-Studien hin, die an Personen mit einem hohem Risiko zur Entwicklung einer Schizophrenie durchgeführt worden sind (Pantelis et al. 2003; Ellison-Wright und Bullmore 2009; Smieskova et al. 2010). Gegenwärtig werden einige innovative Behandlungsmethoden zur Therapie erprobt. So wurden unterschiedliche neurophysiologische Behandlungsprotokolle entwickelt, etwa bei der in dieser Arbeit diagnostisch verwendeten Magnetstimulation, welche als rTMS zur therapeutischer Anwendung kommt und in Kombination mit weiteren Verfahren wie der MRT in klinischen Studien Anwendung findet (Wobrock et al. 2015; Koutsouleris et al. 2018). Einen weiteren Therapieansatz stellen Weiterentwicklungen der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) wie die tDCS (transkranielle Gleichstromstimulation) oder tACS (transkranielle Wechselstromstimulation) dar, die zur Therapie der Plastizitätsdefizite bei der Schizophrenie experimentell eingesetzt werden (Hasan et al. 2013; Hasan et al. 2016; Antal et al. 2017). Studien belegen, dass der dorsolaterale präfrontale Kortex dabei einen wichtigen Stimulationsort darstellt, da dieser an relevanten kognitiven Vorgängen beteiligt ist (Arbeitsgedächtnis) und bei den inhibitorischen Mechanismen des Gehirns eine Rolle spielt (Silton et al. 2010; Dao-Castellana et al. 1998; Dienel und Lewis 2019). Untersuchungen des Stroop-Effekts als Messverfahren für mentale Verarbeitungskonflikte, ergaben eine Beeinträchtigung bei Schizophrenie (Dao-Castellana et al. 1998), was sich mittels der tACS beeinflussen ließ (Lehr et al. 2019). Von diesen Ergebnissen ausgehend stellen die Autoren die These einer möglichen Modulation der Plastizitätsdefizite mittels der tACS auf (Lehr et al. 2019). Denkbar wäre deswegen ein Einsatz der tACS zur Therapie der kognitiven Defizite bei der Schizophrenie.

Ob eine solche Technik bereits im Risikostadium einer Schizophrenie Anwendung finden kann, bleibt jedoch vorerst spekulativ. Es werden weitere Studien benötigt, in denen die Wirksamkeit dieser Intervention bei Personen mit einer prodromalen Symptomatik z. B. zur Verhinderung des Übergangs zur manifesten Psychose untersucht wird.

Ein großer Durchbruch wäre die Etablierung von möglichen Biomarkern für die Schizophrenie. Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse einer gestörten

GABA_A-Transmission kommen aber ebenfalls bei anderen psychiatrischen Erkrankungen vor und sind aufgrund der mangelnden Spezifität nicht geeignet.

Neue Ansätze zur Erforschung der komplexen Vorgänge im Gehirn durch Kombination von Untersuchungstechniken werden bereits angewendet. Die TMS wird beispielsweise mit weiteren elektrophysiologischen Methoden wie dem EEG oder der Bildgebung wie dem MRT kombiniert und ermöglicht hierdurch einen umfassenderen Einblick in die Konnektivität der an der Genese der Erkrankung beteiligten Strukturen.

Die in der vorliegenden Arbeit vorgefundenen motorkortikalen inhibitorischen Defizite, die sowohl bei Hochrisikopatienten als auch bei Erkrankten auftreten, sind durch weitere Untersuchungen, möglicherweise auch auf molekularer Ebene, zu bestätigen. Weitere Langzeitstudien zu Übergangsraten sowie möglichen Einflussfaktoren auf die Ausbildung einer manifesten Schizophrenie müssen aber noch abgewartet werden.

5 Zusammenfassung

Störungen der kortikalen Inhibition, insbesondere eine beeinträchtigte GABA_A-Neurotransmission, wurde für Menschen mit einer Schizophrenie bereits mehrfach belegt, dabei wurde eine mit der TMS ermittelte verminderte kortikale Inhibition (SICI) als charakteristisch für die Schizophrenie angesehen.

In meiner vorgelegten Arbeit konnte erstmals eine Hochrisikogruppe für Schizophrenie, erkrankte schizophrene Betroffene sowie eine gesunde Vergleichsgruppe mit der diagnostischen transkraniellen Magnetstimulation untersucht werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten bei der Gruppe der Menschen mit einer Schizophrenie-Ersterkrankung im Durchschnitt eine signifikant verringerte SICI im Gruppenvergleich. Des Weiteren konnte die am Anfang dieser Arbeit aufgestellte Hypothese einer bereits in der Vorläuferphase der Schizophrenie gestörten Inhibition bestätigt werden. Eine geminderte SICI bei den Hochrisikoprobanden weist auf Störungen in der GABA_A-Botenstofftransmission noch vor Ausbruch der Krankheit hin und ist möglicherweise von entscheidender Bedeutung bei der Pathogenese der Schizophrenie. Zu den weiteren wichtigen Ergebnissen dieser Untersuchung zählt die verlängerte CSP bei den Menschen mit Schizophrenie-Ersterkrankung im Vergleich mit der Hochrisikogruppe und den gesunden Kontrollprobanden, die auf eine Beeinträchtigung des GABA_B-vermittelnden Systems hinweist. Die GABA_B-Transmission könnte damit eine wichtige Rolle bei der späteren Krankheit spielen oder ein Artefakt der Therapie mit Antipsychotika sein, da sie nicht im Stadium des „Prodroms“ bereits verändert ist. Die Studienlage zu Untersuchungen der GABA_B-vermittelten Defizite, die an Menschen mit einer Schizophrenie und bei Angehörigen durchgeführt worden sind, stellt sich jedoch heterogen dar. Es existieren Studien mit verlängerter, verkürzter oder nicht unterschiedlicher CSP im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Dies könnte, wie bereits zuvor diskutiert, mit der Methodik der Messungen sowie pharmakologischen Zusammenhängen in Verbindung stehen.

Die in der vorliegenden Untersuchung gemessene verminderte SICI und verlängerte CSP in der Gruppe der Ersterkrankten verglichen mit gesunden Kontrollprobanden liefert eine weitere Bestätigung der Annahme einer gestörten Inhibition bei der Schizophrenie, wenn die verlängerte CSP als eine (medikamentöse) Über-

kompensation aufgefasst wird. Darüber hinaus leistet diese Arbeit einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der neurobiologischen Prozesse, die eine wichtige Rolle auf dem Weg zur Erkrankung spielen. Die Befunde am motorischen Kortex deuten auf eine bereits im Risikostadium gestörte GABA_A-Transmission hin, die sich im Laufe der Erkrankung entwickelt und auch nach der ersten Akutphase persistent verbleibt. Die Veränderung der GABA_B-Transmission hingegen scheint sich erst nach dem Ausbruch der Krankheit zu manifestieren, möglicherweise als Kompensationsmechanismus.

6 Literaturverzeichnis

- Abarbanel JM, Lemberg T, Yaroslavski U, Grisar N, Belmaker RH (1996): Electrophysiological responses to transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40, 148-150
- Abbruzzese G, Trompetto C (2002): Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol* 19, 307-321
- Abi-Dargham A (2014): Schizophrenia: Overview and dopamine dysfunction. *J Clin Psychiatry* 75, e31
- Addington J, Addington D (1998): Effect of substance misuse in early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 172, 134-136
- Aghajanian GK, Marek GJ (2000): Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 31, 302-312
- Ajnakina O, Morgan C, Gayer-Anderson C, Oduola S, Bourque F, Bramley S, Williamson J, MacCabe JH, Dazzan P, Murray RM et al. (2017): Only a small proportion of patients with first episode psychosis come via prodromal services: a retrospective survey of a large UK mental health programme. *BMC Psychiatry* 17, 308
- Akhondzadeh S, Malek-Hosseini M, Ghoreishi A, Raznahan M, Rezazadeh SA (2008): Effect of ritanserin, a 5HT_{2A/2C} antagonist, on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 1879-1883
- Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA., Kavvoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, Bertram L (2008): Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet* 40, 827-834
- American Psychiatric Association (Hrsg.): Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) 4. Auflage; American Psychiatric Organization, Washington DC 1994

- Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G (1977): The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 34, 1229-1235
- Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, Cohen LG, Douthwaite G, Ellrich J, Flöel A et al. (2017): Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol* 128, 1774-1809
- Bajbouj M, Gallinat J, Niehaus L, Lang UE, Roricht S, Meyer BU (2004): Abnormalities of inhibitory neuronal mechanisms in the motor cortex of patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 37, 74-80
- Barber S, Thornicroft G (2018): Reducing the mortality gap in people with severe mental disorders: The role of lifestyle psychosocial interventions. *Front Psychiatry* 9, 463
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1, 1106-1107
- Bartolomeo LA, Chapman HC, Raugh IM, Strauss GP (2021): Delay discounting in youth at clinical high-risk for psychosis and adults with schizophrenia. *Psychol Med* 51, 1898-1905
- Bechdorf A, Veith V, Schwarzer D, Schormann M, Stamm E, Janssen B, Berning J, Wagner M, Klosterkötter J (2005): Cognitive-behavioral therapy in the pre-psychotic phase: An exploratory study. *Psychiatry Res* 136, 251-255
- Bechdorf A, Müller H, Stützer H, Wagner M, Maier W, Lautenschlager M, Heinz A, deMillas W, Janssen B, Gaebel W et al. (2011): Rationale and baseline characteristics of PREVENT: a second-generation intervention trial in subjects at-risk (prodromal) of developing first-episode psychosis evaluating cognitive behavior therapy, aripiprazole, and placebo for the prevention of psychosis. *Schizophr Bull* 37, 111-121
- Beneke M, Rasmus W (1992): "Clinical Global Impressions" (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 25, 171-176

- Benes FM (2010): Amygdalocortical circuitry in schizophrenia: from circuits to molecules. *Neuropsychopharmacology* 35, 239-257
- Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL (1991): Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 48, 996-1001
- 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 U S A* 104, 10164-10169
- Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB (2011): Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry* 168, 1303-1310
- Berridge KC (2012): From prediction error to incentive salience: mesolimbic computation of reward motivation. *Eur J Neurosci* 35, 1124-1143
- Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M (2004): Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiol Rev* 84, 835-867
- Bird V, Premkumar P, Kendall T, Whittington C, Mitchell J, Kuipers E (2010): Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 197, 350-356
- Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, Müller R, Schultze-Lutter F, Frommann I, Brinkmeyer J, Gaebel W, Maier W, Klosterkötter J et al. (2011): Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry* 69, 959-966
- Bodatsch M, Klosterkötter J, Daumann J (2013): Contributions of experimental psychiatry to research on the psychosis prodrome. *Front Psychiatry* 4, 170
- Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, De Haan L, Wunderink L, Wiersma D (2012): Duration of untreated psychosis and negative symptoms - a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res* 142, 12-19

- Borgwardt S, McGuire P, Fusar-Poli P (2011): Gray matters! - Mapping the transition to psychosis. *Schizophr Res* 133, 63-67
- Borojerd B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG (2001): Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 112, 931-937
- Breese GR, Knapp DJ, Moy SS (2002): Integrative role for serotonergic and glutamatergic receptor mechanisms in the action of NMDA antagonists: potential relationships to antipsychotic drug actions on NMDA antagonist responsiveness. *Neurosci Biobehav Rev* 26, 441-455
- Brockhaus-Dumke A, Schultze-Lutter F, Müller R, Tendolkar I, Bechdorf A, Pukrop R, Klosterkötter J, Ruhrmann S (2008): Sensory gating in schizophrenia: P50 and N100 gating in antipsychotic-free subjects at risk, first-episode, and chronic patients. *Biol Psychiatry* 64, 376-384
- Broome MR, Matthiasson P, Fusar-Poli P, Woolley JB, Johns LC, Tabraham P, Bramon E, Valmaggia L, Williams SCR, Brammer MJ et al. (2010): Neural correlates of movement generation in the "at-risk mental state". *Acta Psychiatr Scand* 122, 295-301
- 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
- Cadwell J (1991): Optimizing magnetic stimulator design. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43, 238-248
- Cannon TD, Chung Y, He G, Sun D, Jacobson A, Van Erp TGM, McEwen S, Addington J, Bearden CE, Cadenhead K et al. (2015): Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry* 77, 147-157
- Carpenter WT (2009): Anticipating DSM-V: should psychosis risk become a diagnostic class? *Schizophr Bull* 35, 841-843

- Chambers RA, Krystal JH, Self DW (2001): A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50, 71-83
- Chen R (2004): Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 154, 1-10
- Chen JH, Asch SM (2017): Machine Learning and Prediction in Medicine – Beyond the Peak of Inflated Expectations. *N Engl J Med* 376, 2507-2509
- Chew LJ, Fusar-Poli P, Schmitz T (2013): Oligodendroglial alterations and the role of microglia in white matter injury: relevance to schizophrenia. *Dev Neurosci* 35, 102-129
- Chung Y, Haut KM, He G, van Erp TGM, McEwen S, Addington J, Bearden CE, Cadenhead K, Cornblatt B, Mathalon DH et al. (2017): Ventricular enlargement and progressive reduction of cortical gray matter are linked in prodromal youth who develop psychosis. *Schizophr Res* 189, 169-174
- Colibazzi T, Yang Z, Horga G, Yan CG, Corcoran CM, Klahr K, Brucato G, Girgis R, Abi-Dargham A, Milham MP et al. (2017): Aberrant temporal connectivity in persons at clinical high risk for psychosis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2, 696-705
- Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco JB (1999): Interconnections between cortical areas revealed by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography Clin Neurophysiol Suppl* 50, 129-132
- Curley AA, Arion D, Volk DW, Asafu-Adjei JK, Sampson AR, Fish KN, Lewis DA (2011): Cortical deficits of glutamic acid decarboxylase 67 expression in schizophrenia: clinical, protein, and cell type-specific features. *Am J Psychiatry* 168, 921-929
- Dao-Castellana MH, Samson Y, Legalut F, Martinot JL, Aubin HJ, Crouzel C, Feldman L, Barrucand D, Rancurel G, Féline A et al. (1998): Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. *Psychol Med* 28, 1039-1048

- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S (2002): Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 59, 347-354
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S (2003): Effect of antipsychotics on cortical inhibition using transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)* 170, 255-262
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Moller B, Fountain SI, Chen R (2008): Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. *J Psychopharmacol* 22, 203-209
- Davey NJ, Romaiquère P, Maskill DW, Ellaway PH (1994): Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *J Physiol* 477, 223-235
- Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989): Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 412, 449-473
- De Filippis R, Carbone EA, Gaetano R, Bruni A, Pugliese V, Seguera-Gracia C, De Fazio P (2019): Machine learning techniques in a structural and functional MRI diagnostic approach in schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 15, 1605-1627
- Deserno L, Boehme R, Heinz A, Schlagenhaut F (2013): Reinforcement learning and dopamine in schizophrenia: dimensions of symptoms or specific features of a disease group? *Front Psychiatry* 4, 172
- Devanne H, Lavoie BA, Capaday C (1997): Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 114, 329-338
- DGPPN (2019): S3-Leitlinie Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-009l_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf; abgerufen am 09.06.2020

- Dienel SJ, Lewis DA (2019): Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol Dis* 131, 104208
- 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* 547, 485-496
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC (2004): The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 115, 255-266
- Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon RN (2008): State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul* 1, 345-362
- Du X, Hong LE (2018): Test-retest of short-interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 267, 575-581
- Eaton WW, Thara R, Federman B, Melton B, Liang KY (1995): Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52, 127-134
- Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, Bloomfield MAP, Bhattacharyya S, Allen P, McGuire PK, Howes OD (2013): Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry* 74, 106-112
- Egerton A, Modinos G, Ferrera D, McGuire P (2017): Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Transl Psychiatry* 7, e1147
- Eichhammer P, Wiegand R, Kharraz A, Langguth B, Binder H, Hajak G (2004): Cortical excitability in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res* 67, 253-259
- Ellison-Wright I, Bullmore E (2009): Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 108, 3-10

- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J (1976): The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 33, 766-771
- Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB (1990): Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 40, 666-670
- Falkai P, 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
- Fatemi SH, Folsom TD (2009): The neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 35, 528-548
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2002a): A transcranial magnetic stimulation study of the effects of olanzapine and risperidone on motor cortical excitability in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 162, 74-81
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2002b): A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 114, 11-22
- Fletcher PC, Honey GD (2006): Schizophrenia, ketamine and cannabis: evidence of overlapping memory deficits. *Trends Cogn Sci* 10, 167-174
- Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, Keck PE Jr, Marangell LB, Richardson AJ, Lake J et al. (2006): Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 67, 1954-1967
- Fujihara K, Miwa H, Kakizaki T, Kaneko R, Mikuni M, Tanahira C, Tamamaki N, Yanagawa Y (2015): Glutamate decarboxylase 67 deficiency in a subset of GABAergic neurons induces schizophrenia-related phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 40, 2475-2486

- Fusar-Poli P, Crossley N, Woolley J, Carletti F, Perez-Iglesias R, Broome M, Johns L, Tabraham P, Bramon E, McGuire P (2011): White matter alterations related to P300 abnormalities in individuals at high risk for psychosis: An MRI-EEG study. *J Psychiatry Neurosci* 36, 239-248
- Fusar-Poli P, McGuire P, Borgwardt S (2012a): Mapping prodromal psychosis: a critical review of neuroimaging studies. *Eur Psychiatry* 27, 181-191
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F, Caverzasi E, McGuire P (2012b): Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 69, 220-229
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ et al. (2013): The psychosis high-risk state: A comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 70, 107-120
- Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D, Davies C, Bonoldi I, Reilly T, McGuire P (2017): Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. *JAMA Psychiatry* 74, 493-500
- Fusar-Poli P, Werbeloff N, Rutigliano G, Oliver D, Davies C, Stahl D, McGuire P, Osborn D (2019): Transdiagnostic risk calculator for the automatic detection of individuals at risk and the prediction of psychosis: second replication in an independent national health service trust. *Schizophr Bull* 45, 562-570
- Gerdelat-Mas A, Loubinoux I, Tombari D, Rascol O, Chollet F, Simonetta-Moreau M (2005): Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects. *Neuroimage* 27, 314-322
- Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, Bullmore E, Fox PT (2008): Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry* 64, 774-781
- Glantz LA, Lewis DA (2000): Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57, 65-73

- Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM (2002): Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 47, 833-843
- Gonzalez-Burgos G, Fish KN, Lewis DA (2011): GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia. *Neural Plast* 2011, 723184
- Gonzalez-Burgos G, Cho RY, Lewis DA (2015): Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 77, 1031-1040
- Gordon J (2010): Testing the glutamate hypothesis of schizophrenia. *Nat Neurosci* 13, 2-4
- Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M (2007): Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 78, 1-39
- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L et al. (2011): Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21, 718-779
- Häfner H (2019): From onset and prodromal stage to a life-long course of schizophrenia and its symptom dimensions: How sex, age, and other risk factors influence incidence and course of illness. *Psychiatry J* 2019: 9804836
- Häfner H, an der Heiden W (1999): The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249, 14-26
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A (1993): The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 162, 80-86
- Häfner H, Nowotny B, Löffler W, an der Heiden W, Maurer K (1995): When and how does schizophrenia produce social deficits? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246, 17-28

- Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdorf A, Klosterkötter J, Wagner M, Maier W, Bottlender R, Möller HJ, Gaebel W et al. (2004): Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254, 117-128
- Häfner H, Maurer K, Trendler G, an der Heiden W, Schmidt M, Könnecke R (2005): Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases - a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr Res* 77, 11-24
- Hagberg H, Gressens P, Mallard C (2012): Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol* 71, 444-457
- 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
- Hall RC. (1995): Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 36, 267-275
- Harrison PJ (2015): Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *J Psychopharmacol* 29, 85-96
- Hasan A, Nitsche MA, Rein B, Schneider-Axmann T, Guse B, Gruber O, Falkai P, Wobrock T (2011): Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation. *Behav Brain Res* 224, 15-22
- Hasan A, Wobrock T, Grefkes C, Labusga M, Levold K, Schneider-Axmann T, Falkai P, Müller H, Klosterkötter J, Bechdorf A (2012): Deficient inhibitory cortical networks in antipsychotic-naïve subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: a cross-sectional study. *Biol Psychiatry* 72, 744-751

- Hasan A, Wobrock T, Rajji T, Malchow B, Daskalakis ZJ (2013): Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263, 621-631
- Hasan A, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E et al. (2016): Cognitive effects of high-frequency rTMS in schizophrenia patients with predominant negative symptoms: results from a multicenter randomized sham-controlled Trial. *Schizophr Bull* 42, 608-618
- Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA (2008): Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165, 479-489
- Hasselmo ME (1995): Neuromodulation and cortical function: modeling the physiological basis of behavior. *Behav Brain Res* 67, 1-27
- Heidegger T, Krakow K, Ziemann U (2010): Effects of antiepileptic drugs on associative LTP-like plasticity in human motor cortex. *Eur J Neurosci* 32, 1215-1222
- Helgason L (1990): Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand* 81, 231-235
- Hess CW, Mills KR, Murray NM (1987): Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 388, 397-419
- Hof PR, Haroutunian V, Copland C, Davis KL, Buxbaum JD (2002): Molecular and cellular evidence for an oligodendrocyte abnormality in schizophrenia. *Neurochem Res* 27, 1193-1200
- Homayoun H, Moghaddam B (2007): NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 27, 11496-11500
- Honey GD, Fletcher PC (2006): Investigating principles of human brain function underlying working memory: what insights from schizophrenia? *Neuroscience* 139, 59-71

- Howes OD, Kapur S (2009): The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III - The final common pathway. *Schizophr Bull* 35, 549-562
- Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, Bramon-Bosch E, Valmaggia L, Johns L, Broome M et al. (2009): Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 66, 13-20
- Howes OD, Fusar-Poli P, Bloomfield M, Selvaraj S, McGuire P (2012): From the prodrome to chronic schizophrenia: the neurobiology underlying psychotic symptoms and cognitive impairments. *Curr Pharm Des* 18, 459-465
- Howes OD, Williams M, Ibrahim K, Leung G, Egerton A, McGuire PK, Turkheimer F (2013): Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: A post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain* 136, 3242-3251
- Huber G, Gross G (1989): The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Prog Med* 80, 646-652
- Ilić 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
- Ilić TV, Korchounov A, Ziemann U (2003): Methylphenidate facilitates and disinhibits the motor cortex in intact humans. *Neuroreport* 14, 773-776
- Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M (1996): Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res* 109, 467-472
- Ishikawa M, Hashimoto K (2011): $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor as a potential therapeutic target for schizophrenia. *Curr Pharm Des* 17, 121-129
- Jentsch JD, Roth RH (1999): The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20, 201-125

- Jung WH, Borgwardt S, Fusar-Poli P, Kwon JS (2012): Gray matter volumetric abnormalities associated with the onset of psychosis. *Front Psychiatry* 3, 101
- Karow A, Bock T, Naber D, Löwe B, Schulte-Markwort M, Schäfer I, Gumz A, Degkwitz P, Schulte B, König HH et al. (2013): Die psychische Gesundheit von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Teil 2: Krankheitslast, Defizite des deutschen Versorgungssystems, Effektivität und Effizienz von "Early Intervention Services". *Fortschr Neurol Psychiatr* 81, 628-638
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261-276
- Kimiskidis VK, Papagiannopoulos S, Kazis DA, Sotirakoglou K, Vasiliadis G, Zara F, Kazis A, Mills KR (2006): Lorazepam-induced effects on silent period and corticomotor excitability. *Exp Brain Res* 173, 603-611
- Kirkpatrick B, Miller BJ (2013): Inflammation and Schizophrenia. *Schizophr Bull* 39, 1174-1179
- Klosterkötter J (2013): Prävention psychotischer Störungen. *Nervenarzt* 84, 1299-1309
- Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Bechdorf A, Ruhrmann S (2011): Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry* 10, 165-174
- Köhn D, Niedersteberg A, Wieneke A, Bechdorf A, Pukrop R, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Maier W, Klosterkötter J (2004): Frühverlauf schizophrener Ersterkrankungen mit langer Dauer der unbehandelten Erkrankung - eine vergleichende Studie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 72, 88-92
- Korchounov A, Ilić TV, Ziemann U (2007): TMS-assisted neurophysiological profiling of the dopamine receptor agonist cabergoline in human motor cortex. *J Neural Transm (Vienna)* 114, 223-229

- Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Ichikawa E, Ohta K, Tani M, Tsuchiya M, Kanehara A et al. (2018): Electrophysiological evidence for abnormal glutamate-GABA association following psychosis onset. *Transl Psychiatry* 8, 211
- Koutsouleris N, Wobrock T, Guse B, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, Cordes J, Wölwer W, Musso F et al. (2018): Predicting response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia using structural magnetic resonance imaging: A multisite machine learning analysis. *Shizophr Bull* 44, 1021-1034
- 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* 471, 501-519
- Langguth B, Eichhammer P, Spranz C, Landgrebe M, Frick U, Sand P, Hajak G (2008): Modulation of human motor cortex excitability by quetiapine. *Psychopharmacology (Berl)* 196, 623-629
- Laruelle M (2000): Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J Cereb Blood Flow Metab* 20, 423-451
- Laruelle M, Abi-dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS et al. (1996): Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 9235-9240
- Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M (2012): Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 25, 83-88
- Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB (2014): Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 10, 425-448
- Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D et al. (2014): Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 125, 2150-2206

- Lehr A, Henneberg N, Nigam T, Paulus W, Antal A (2019): Modulation of conflict processing by theta-range tACS over the dorsolateral prefrontal cortex. *Neural Plast* 2019, 6747049
- Lennertz L, Rujescu D, Wagner M, Frommann I, Schulze-Rauschenbach S, Schuhmacher A, Landsberg MW, Franke P, Möller HJ, Wölwer W et al. (2011): Novel schizophrenia risk gene TCF4 influences verbal learning and memory functioning in schizophrenia patients. *Neuropsychobiology* 63, 131-136
- Levinson AJ, Fitzgerald PB, Favalli G, Blumberger DM, Daigle M, Daskalakis ZJ (2010): Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 67, 458-464
- Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW (2012): Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci* 35, 57-67
- Lin A, Wood SJ, Nelson B, Beavan A, McGorry P, Yung AR (2015): Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 172, 249-258
- Lisman J (2012): Excitation, inhibition, local oscillations, or large-scale loops: what causes the symptoms of schizophrenia? *Curr Opin Neurobiol* 22, 537-544
- Liu SK, Fitzgerald PB, Daigle M, Chen R, Daskalakis ZJ (2009): The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 65, 503-509
- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G (2005): History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry* 17, 113-135
- MacDonald AW, Schulz SC (2009): What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophr Bull* 35, 493-508
- Maeda F, Pascual-Leone A (2003): Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 168, 359-376

- Markham JA, Koenig JI (2011): Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology (Berl)* 214, 89-106
- Marshall C, Addington J, Epstein I, Liu L, Deighton S, Zipursky RB (2012): Treating young individuals at clinical high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry* 6, 60-68
- Marsman A, Mandl RCW, Klomp DWJ, Bohlken MM, Boer VO, Andreychenko A, Cahn W, Kahn RS, Lijten PR, Hulshoff Pol HE (2014): GABA and glutamate in schizophrenia: a 7T ¹H-MRS study. *Neuroimage Clin* 6, 398-407
- Marques TR, Ashok AH, Angelescu I, Borgan F, Myers J, Lingford-Hughes A, Nutt DJ, Veronese M, Turkheimer FE, Howes OD (2021): GABA-A receptor differences in schizophrenia: a positron emission tomography study using [¹¹C]Ro154513. *Mol Psychiatry* 26, 2616-2625
- Marzouk T, Winkelbeiner S, Azizi H, Malhotra AK, Homan P (2020): Transcranial magnetic stimulation for positive symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychobiology* 79, 384-396
- McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U (2007): Suppression of LTP-like plasticity in human motor cortex by the GABA-B receptor agonist baclofen. *Exp Brain Res* 180, 181-186
- McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, Hawkins KA, Hoffman RE, Preda A, Epstein I et al. (2006): Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 163, 790-799
- McGorry PD, Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A, Francey SM, Berger G, Riecher-Rössler A, Klosterkötter J, Ruhrmann R, Schultze-Lutter F et al. (2009): Intervention in individuals at ultra high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry* 70, 1206-1212

- McGorry PD, Nelson B, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, Thampi A, Berger GE, Amminger GP, Simmons MB, Kelly D et al. (2013): Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: twelve-month outcome. *J Clin Psychiatry* 74, 349-356
- McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R, Nelson B (2018): Beyond the "at risk mental state" concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 17, 133-142
- McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Queded D, Grasby P (2004): Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [18F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry* 61, 134-142
- Mcgrath JJ, Murray RM: Environmental Risk Factors for Schizophrenia. In: Weinberger DR, Harrison PJ (Hrsg.): *Schizophrenia* 3. Auflage; Blackwell Publishing, Chichester 2011, 226-244
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J (2008): Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 30, 67-76
- Mehta UM, Thanki MV, Padmanabhan J, Pascual-Leone A, Keshavan MS (2019): Motor cortical plasticity in schizophrenia: A meta-analysis of transcranial magnetic stimulation – elektromyography studies. *Schizophr Res* 207, 37-47
- Meisenzahl E, Walger P, Schmidt SJ, Koutsouleris N, Schultze-Lutter F (2020): Früherkennung und Prävention von Schizophrenie und anderen Psychosen. *Nervenarzt* 91, 10-17
- Meltzer HY (1997): Treatment-resistant schizophrenia--the role of clozapine. *Curr Med Res Opin* 14, 1-20
- Mennigen E, Fryer SL, Rashid B, Damaraju E, Du Y, Loewy R, Stuart BK, Calhoun VD, Mathalon DH (2019): Transient patterns of functional dysconnectivity in clinical high risk and early illness schizophrenia individuals compared with healthy controls. *Brain Connect* 9, 60-76

- Merton PA, Morton HB (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285, 227
- Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, Hoffman R, Davidson L (1999): Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q* 70, 273-287
- Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, McFarlane W, Perkins DO, Pearlson GD, Woods SW (2003): Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 29, 703-715
- Moghaddam B, Javitt D (2012): From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology* 37, 4-15
- Moghaddam B, Krystal JH (2012): Capturing the angel in "angel dust": twenty years of translational neuroscience studies of NMDA receptor antagonists in animals and humans. *Schizophr Bull* 38, 942-949
- Möhler H, Fritschy JM, Crestani F, Hensch T, Rudolph U (2004): Specific GABA(A) circuits in brain development and therapy. *Biochem Pharmacol* 68, 1685-1690
- Morrison AP, French P, Stewart SLK, Birchwood M, Fowler D, Gumley AI, Jones PB, Bentall RP, Lewis SW, Murray GK et al. (2012). Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ* 344, e2233
- Mosolov SN, Potapov AV, Ushakov UV (2012): Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population. *Ann Gen Psychiatry* 11, 1
- Murray CJ, Lopez AD (1996): Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 274, 740-743

- Obrietan K, van den Pol AN (1998): GABAB receptor-mediated inhibition of GABA_A receptor calcium elevations in developing hypothalamic neurons. *J Neurophysiol* 79, 1360-1370
- Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J (2012): Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment* 2012, 916198
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113
- Oliver D, Reilly TJ, Baccaredda Boy O, Petros N, Davies C, Borgwardt S, McGuire P, Fusar-Poli P (2020): What causes the onset of psychosis in individuals at clinical high risk? A meta-analysis of risk and protective factors. *Schizophr Bull* 46, 110-120
- Olsen KA, Rosenbaum B (2006): Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: review of studies. *Acta Psychiatr Scand* 113, 247-272
- Olsen RW, Sieghart W (2009): GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology* 56, 141-148
- Orth M, Rothwell JC (2004): The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 115, 1076-1082
- Özgürdal S, Gudlowski Y, Witthaus H, Kawohl W, Uhl I, Hauser M, Gorynia I, Galliant J, Heinze M, Heinz A et al. (2008): Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia. *Schizophr Res* 105, 272-278
- Pandya M, Palpagama TH, Turner C, Waldvogel HJ, Faull RL, Kwakowsky A (2019): Sex- and age-related changes in GABA signaling components in the human cortex. *Biol Sex Differ* 10, 5

- Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B et al. (2003): Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361, 281–288
- Pascual-Leone A, Manoach DS, Birnbaum R, Goff DC (2002): Motor cortical excitability in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 52, 24-31
- Patton HD, Amassian, VE (1954): Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17, 345-363
- Paulus W, Classen J, Cohen LG, Large CH, Di Lazzaro V, Nitsche M, Pascual-Leone A, Rosenow F, Rothwell JC et al. (2008): State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 1, 151-163
- Pearlson GD, Folley BS (2008): Schizophrenia, psychiatric genetics, and Darwinian psychiatry: An evolutionary framework. *Schizophr Bull* 34, 722-733
- Pehrson AL, Bondi CO, Totah NKB, Moghaddam B (2013): The influence of NMDA and GABA(A) receptors and glutamic acid decarboxylase (GAD) activity on attention. *Psychopharmacology (Berl)* 225, 31-39
- Pelletier-Baldelli A, Strauss GP, Visser KH, Mittal VA (2017): Initial development and preliminary psychometric properties of the prodromal inventory of negative symptoms (PINS). *Schizophr Res* 189, 43-49
- Pierantozzi M, Marciani MG, Palmieri MG, Brusa L, Galati S, Caramia MD, Bernardi G, Stanzione P (2004): Effect of Vigabatrin on motor responses to transcranial magnetic stimulation: an effective tool to investigate in vivo GABAergic cortical inhibition in humans. *Brain Res* 1028, 1-8
- Plewnia C, Hoppe J, Cohen LG, Gerloff C (2004): Improved motor skill acquisition after selective stimulation of central norepinephrine. *Neurology* 62, 2124-2146

- Pratt J, Winchester C, Dawson N, Morris B (2012): Advancing schizophrenia drug discovery: optimizing rodent models to bridge the translational gap. *Nat Rev Drug Discov* 11, 560-579
- Puri BK, Davey NJ, Ellaway PH, Lewis SW (1996): An investigation of motor function in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Br J Psychiatry* 169, 690-695
- Quednow BB, Kometer M, Geyer MA, Vollenweider FX (2012): Psilocybin-induced deficits in automatic and controlled inhibition are attenuated by ketanserin in healthy human volunteers. *Neuropsychopharmacology* 37, 630-640.
- 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
- Rasmussen H, Ebdrup BH, Erritzoe D, Aggernaes B, Oranje B, Kalbitzer J, Pinborg LH, Baaré WF, Svarer C, Lublin H et al. (2011): Serotonin2A receptor blockade and clinical effect in first-episode schizophrenia patients treated with quetiapine. *Psychopharmacology (Berl)* 213, 583-592
- Rijcken CA, Monster TBM, Brouwers JRBJ, de Jong-van den Berg LTW (2003): Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol* 23, 657-659
- 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
- Rösler KM, Hess CW, Heckmann R, Ludin HP (1989): Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci Lett* 100, 347-352

- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS et al. (2015): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 126, 1071-1107
- Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W (1999): Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52, 97-103
- Ruhrmann S, Bechdorf A, Kühn KU, Wagner M, Schultze-Lutter F, Janssen B, Maurer K, Häfner H, Gaebel W, Möller HJ et al. (2007): Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 51, 88-95
- Saka MC, Atbasoglu EC, Ozgüven HD, Sener HO, Ozay E (2005): Cortical inhibition in first-degree relatives of schizophrenic patients assessed with transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 8, 595-599
- Sakai K, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T, Kanazawa I (1997): Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp Brain Res* 113, 24-32
- Sananbenesi F, Fischer A (2009): The epigenetic bottleneck of neurodegenerative and psychiatric diseases. *Biol Chem* 390, 1145-1153
- Sanger TD, Garg RR, Chen R (2001): Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 530, 307-317
- Saypol JM, Roth BJ, Cohen LG, Hallett M (1991): A theoretical comparison of electric and magnetic stimulation of the brain. *Ann Biomed Eng* 19, 317-328
- Schmitt A, Wobrock T, Gruber O, Falkai P (2011): Neurobiologie der chronisch schizophrenen Erkrankungen: Progressive Enzephalopathie oder Störung der Neuroplastizität? *J Neurol Neurochir Psychiatr* 12, 157-161

- Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P (2014): The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci* 8, 19
- Schönle PW, Isenberg C, Crozier TA, Dressler D, Machetanz J, Conrad B (1989): Changes of transcranially evoked motor responses in man by midazolam, a short acting benzodiazepine. *Neurosci Lett* 101, 321-324
- Schultz SK, Andreasen NC (1999): Schizophrenia. *Lancet* 353, 1425-1430
- Schultze-Lutter F (2009): Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: The basic symptom concept. *Schizophr Bull* 35, 5-8
- Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, Riecher-Rössler A, van der Gaag M, Nordentoft M, Raballo A et al. (2015a): EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 30, 405-416
- Schultze-Lutter F, Rahman J, Ruhrmann S, Michel C, Schimmelmann BG, Maier W, Klosterkötter J (2015b): Duration of unspecific prodromal and clinical high risk states, and early help-seeking in first-admission psychosis patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 50, 1831-1841
- Schultze-Lutter F, Schmidt SJ, Walger P, Schimmelmann BG (2017): Entwicklungsspezifische Aspekte in der Früherkennung und Frühbehandlung eines erhöhten Psychoseerisikos. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 66, 324-344
- Schwab SG, Wildenauer DB (2013): Genetics of psychiatric disorders in the GWAS era: an update on schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263, 147-154
- Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM (2012): Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in Schizophrenia. *Front Pharmacol* 3, 195
- Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, Addo A, Dertwinkel R, Zenz M, Malin JP, Tegenthoff M (1999): Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 270, 137-140

- Scruggs JL, Schmidt D, Deutch AY (2003): The hallucinogen 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI) increases cortical extracellular glutamate levels in rats. *Neurosci Lett* 346, 137-140
- Segarra R, Ojeda N, Zabala A, García J, Catalán A, Eguíluz JI, Gutiérrez M (2012): Similarities in early course among men and women with a first episode of schizophrenia and schizophreniform disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262, 95-105
- Sendt KV, Giaroli G, Tracy DK (2012): Beyond dopamine: glutamate as a target for future antipsychotics. *ISRN Pharmacol* 2012, 427267
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001): A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49, 1-52
- 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
- Siebner HR, Ziemann U (2014): What is the threshold for developing and applying optimized procedures to determine the corticomotor threshold? *Clin Neurophysiol* 125, 1-2
- Silton RL, Heller W, Towers DN, Engels AS, Spielberg JM, Edgar JC, Sass SM, Stewart JL, Sutton BP, Banich MT et al. (2010): The time course of activity in dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex during top-down attentional control. *Neuroimage* 50, 1292-1302
- Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz RD, Drewe J, Radue EW, McGuire PK, Riecher-Rössler A, Borgwardt SJ (2010): Neuroimaging predictors of transition to psychosis -- a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 1207-1222

- Sommer JU, Schmitt A, Heck M, Schaeffer EL, Fendt M, Zink M, Nieselt K, Symons S, Petroianu G, Lex A et al. (2010): Differential expression of presynaptic genes in a rat model of postnatal hypoxia: relevance to schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260, 81-89
- Sommer M, Alfaro A, Rummel M, Speck S, Lang N, Tings T, Paulus W (2006): Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 117, 838-844
- Soubasi E, Chroni E, Gourzis P, Zisis A, Beratis S, Papathanasopoulos P (2010): Cortical motor neurophysiology of patients with schizophrenia: a study using transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 176, 132-136
- Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T (2013): Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 346, f185
- Steeds H, Carhart-Harris RL, Stone JM (2015): Drug models of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 5, 43-58
- Stephan KE, Friston KJ, Frith CD (2009): Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 35, 509-527
- Stetkarova I, Kofler M (2013): Differential effect of baclofen on cortical and spinal inhibitory circuits. *Clin Neurophysiol* 124, 339-345
- Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ (1974): The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 1974, 61-69
- Strimbu K, Tavel JA (2010): What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 5, 463-466
- Strube W, Wobrock T, Bunse T, Palm U, Padberg F, Malchow B, Falkai P, Hasan A (2014): Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: a cross-sectional TMS Study. *Behav Brain Res* 264, 17-25

- Tang Y, Zhang T, Edelman B, Zeng B, Zhao S, Li C, Zhuo K, Qian Z, Li H, Guo Q et al. (2014): Prolonged cortical silent period among drug-naive subjects at ultra-high risk of psychosis. *Schizophr Res* 160, 124-130
- Teo JTH, Terranova C, Swayne O, Greenwood RJ, Rothwell JC (2009): Differing effects of intracortical circuits on plasticity. *Exp Brain Res* 193, 555-563
- Terao Y, Ugawa Y (2002): Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 19, 322-343
- Thakkar KN, Rösler L, Wijnen JP, Boer VO, Klomp DWJ, Cahn W, Kahn RS, Neggers SFW (2017): 7T Proton magnetic resonance spectroscopy of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and glutamine reveals altered concentrations in patients with schizophrenia and healthy siblings. *Biol Psychiatry* 81, 525-535
- Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, Nadeau SE, Heilman KM, Goodman WK (1999): Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry* 45, 1440-1446
- Ueno S, Tashiro T, Harada K (1988): Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys* 64, 5862
- Valmaggia LR, Byrne M, Day F, Broome MR, Johns L, Howes O, Power P, Badger S, Fusar-Poli P, McGuire PK (2015): Duration of untreated psychosis and need for admission in patients who engage with mental health services in the prodromal phase. *Br J Psychiatry* 207, 130-134
- Vita A, De Peri L, Deste G, Barlati S, Sacchetti E (2015): The effect of antipsychotic treatment on cortical gray matter changes in schizophrenia: does the class matter? A meta-analysis and meta-regression of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 78, 403-412
- Vollenweider FX, Geyer MA (2001): A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull* 56, 495-507

- Walker EF (1994): Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia. *Schizophr Bull* 20, 453-480
- Wenneberg C, Glenthøj BY, Hjorthøj C, Zingenberg FJB, Glenthøj LB, Rostrup E, Broberg BV, Nordentoft M (2020): Cerebral glutamate and GABA levels in high-risk of psychosis states: A focused review and meta-analysis of ¹H-MRS studies. *Schizophr Res* 215, 38-48
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999): Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 517, 591-597
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Johns N et al. (2013): Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 382, 1575-1586
- Whiting PJ (2003): The GABAA receptor gene family: New opportunities for drug development. *Curr Opin Drug Discov Devel* 6, 648-657
- Wobrock T (2009): Cannabismisbrauch und Schizophrenie – eine komplexe Wechselbeziehung. *Suchtmed* 11, 85-86
- Wobrock T, Pajonk FG, Falkai P (2004): Schizophrenie. Teil I Epidemiologie, Ätiopathogenese, Symptomatologie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 72, 98-113
- Wobrock T, D'Amelio R, Falkai P (2008): Pharmakotherapie bei Schizophrenie und komorbider Substanzstörung. Eine systematische Übersicht. *Nervenarzt* 79, 17-35
- Wobrock T, Kadovic D, Falkai P (2007): Kortikale Erregbarkeit bei Schizophrenie. Untersuchungen mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS). *Nervenarzt* 78, 753-763
- Wobrock T, Schneider-Axmann T, Retz W, Rösler M, Kadovic D, Falkai P, Schneider M (2009): Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation. *Pharmacopsychiatry* 42, 194-201

- Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E et al. (2015): Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry* 77, 979-988
- Woo TUW, Walsh JP, Benes FM (2004): Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61, 649-657
- Woods SW (2003): Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64, 663-667
- Woods SW, Morgenstern H, Saksá JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, Hawkins KA, Gueorguieva RV, Glazer WM (2010): Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 71, 463-474
- World Health Organization (WHO) (Hrsg): ICD-10 - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 2. Auflage; World Health Organization, Geneva 2004
- Wu C, Sun D (2015): GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metab Brain Dis* 30, 367-379
- Yang AC, Tsai SJ (2017): New targets for schizophrenia treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci* 18, 1689
- Yung AR (2017): Treatment of people at ultra-high risk for psychosis. *World Psychiatry* 16, 207-208
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD (2004): Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: Psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 67, 131-142

Yung AR, Killackey E, Hetrick SE, Parker AG, Schultze-Lutter F, Klosterkoetter J, Purcell R, McGorry PD (2007): The prevention of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 19, 633-646

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

Ziemann U, Netz J, Szélenyi A, Hömberg V (1993): Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci Lett* 156, 167-171

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

