AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
KOMM. DIREKTOR: PROF. DR. MICHAEL OSTERHEIDER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Der Einfluss des Val66Met - Polymorphismus des Brain - Derived Neurotrophic Factor (BDNF) - Gens auf die neuronale Plastizität

Eine VBM - und TMS - Studie

Inaugural - Disseration
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Daniela Schreiner

2011

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Göran Hajak
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Wilhelm Schulte-Mattler
Tag der mündlichen Prüfung:	16.08.2011

Seite

1. Einleitung **5**
Neuroplastizität: Welche Bedeutung hat das Neurotrophin BDNF? 5

1.1 BDNF-Genpolymorphismus 6
1.1.1 Struktureller Aufbau, Transport und Sekretion von BDNF 6
1.1.2 Vorkommen und Expression von BDNF in Gehirn und Gewebe 7
1.2 Stellenwert der Genetik in der psychiatrischen Forschung 7
1.2.1 Endophänotypisierungsstrategie 8
1.2.1.1 BDNF und Endophänotypisierung 9
1.3 Morphometrie 10
1.4 Transkranielle Magnetstimulation 11
1.4.1 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen der TMS 11
1.4.2 Parameter kortikaler Exzitabilität 12
1.4.2.1 Motorische Schwelle 12
1.4.2.2 Kortikale Silent Period 12
1.4.2.3 Doppelpulsverfahren (dTMS) und intrakortikale Inhibition und Fazilitation 13

2. Material und Methoden **14**
2.1 Auswahl der Probanden 14
2.2 BDNF-Genotypisierung 14
2.3 Studienkollektiv 15
2.4 Methode: Voxel-basierte Morphometrie 16
2.4.1 Daten-Aquisition, Bilderstellung 16
2.4.2 Bild- bzw. Datenauswertung und statistische Analyse 16
2.4.2.1 Räumliche Normalisierung 16
2.4.2.2 Segmentierung 17
2.4.2.3 Glätten – „Smoothing“ 17
2.4.2.4 Statistische Bildauswertung 17

2.5 Neurophysiologische Untersuchung mittels TMS 18
2.5.1 Darstellung der Messeinrichtung 18
2.5.2 Probandenvorbereitung 18
2.5.3 Positionierung der Magnetspule 18
2.5.4 Bestimmung der motorischen Ruheschwelle 19
2.5.5 Bestimmung der aktiven motorischen Schwelle 19
2.5.6 Bestimmung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitation 19
2.5.7 Bestimmung der kontralateralen kortikalen Silent Period 19
2.5.8 Statistisches Auswertungsverfahren der TMS-Untersuchungs-parameter 19

3. Ergebnisse **21**
3.1 Genotyp und Allelfrequenz 21
3.2 Einfluss des Val66Met-BDNF-Polymorphismus auf die Morphologie des Gehirns 21
3.2.1 Gruppenvergleich: Val66Val vs. Val66Met und Met66Met 21

3.3 Einfluss des Val66Met-BDNF-Polymorphismus auf die kortikale Exzitabilität 23
3.3.1 Gruppenvergleich: Val66Val vs. Val66Met und Met66Met 23

4. Diskussion **26**
4.1 Auswirkungen des BDNF-Polymorphismus auf die kortikale Exzitabilität und die Gehirnmorphologie 26

5. Zusammenfassung **29**
6. Ausblick **31**
7. Abkürzungsverzeichnis **32**
8. Abbildungen, Graphiken und Tabellen **33**
9. Literaturverzeichnis **34**
10. Lebenslauf **43**
11. Danksagung **44**

1 Einleitung

In der neuropsychiatrischen Forschung steht der Begriff Neuroplastizität für die Fähigkeit des Gehirns sich zu adaptieren und seine strukturelle Organisation und Funktion zu modifizieren. Diese Modulation erfolgt auf molekularem und zellulärem Niveau (Kandel ER, 1989).
Man unterscheidet weiterhin zwischen funktioneller Plastizität, welche Veränderungen neuronaler Aktivität beschreibt, und struktureller Plastizität, welche mit morphologischen Veränderungen, z. B. der Neuronendichte oder dem Grad der synaptischen Verschaltungen, korreliert.
In den letzten Jahren wurde das Konzept Neuroplastizität häufig auch in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen (Frost et al., 2004; Jay et al., 2004), vor allem unter Beteiligung des *Brain-derived neurotrophic factors* (BDNF) mit seinen genetischen funktionellen Polymorphismen, diskutiert. BDNF ist ein Neurotrophin, dem während der kompletten Lebenszeit eine bedeutende Rolle in der Bildung und Aufrechterhaltung von neuronalen Bindungen zukommt. Er ist speziell in die Synaptogenese (Aguado et al., 2003), in die Morphogenese von dendritischen Nerven (Rex et al., 2007) und in das axonale Wachstum von Moosfasern (Tamura et al., 2009) miteinbezogen. Im Erwachsenenalter findet man die höchsten BDNF-mRNA-Spiegel sowohl im Kortex als auch im Hippokampus, wo sie die Funktionalität in der Adaption und Reparation in bereits bestehenden neuronalen Netzwerken anzeigen (Johnson, 1999).
Vor allem durch die Einflussnahme auf die Neuroneogenese und Apoptose beim neuronalen Turnover wird BDNF als bedeutender Faktor in der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen verantwortlich gemacht (Chambers et al., 2004). Bisherige Studien zur Pathogenese der Depression, der bipolaren Störung, der Schizophrenie, der Demenz vom Alzheimer-Typ, der Chorea Huntington usw., deuten auf eine Beteiligung des BDNF hin (Frodl et al., 2007; Matsuo et al., 2009; Lang et al., 2005; Tsai et al., 2004,2003; Hong et al., 2003; Wassink et al., 1999).

Wie bereits angedeutet, existieren verschiedene BDNF-Genpolymorphismen, wobei der sog. Valin66Methionin(Val66Met)-Polymorphismus von besonderem Interesse ist. Bei ihm wird in der 5`Proregion am Codon 66 die Aminosäure Valin (Val) durch Methionin (Met) ausgetauscht. Insgesamt tritt die funktionelle Variante des Gens mit 33% Val66Met bzw. Met66Met in Vergleich zu 67% Val66Val unter Kaukasiern häufig genug auf, um Studien mit relativ geringen Fallzahlen zu ermöglichen (Egan et al., 2003).
Der Val66Met-Polymorphismus ist bereits in Hinblick auf den intrazellulären Transport und die aktivitätsabhängige Sekretion von BDNF in Vesikeln (Egan et al., 2003; Chen et al., 2004) sowie auf seine Auswirkungen bezüglich der hippokampalen Funktion und der kognitiven Leistungsfähigkeit beim Menschen untersucht worden (Egan et al., 2003; Hariri et al., 2003). So weisen gesunde Individuen mit nur einem Met-Allel im BDNF-Gen schlechtere Kurzzeitgedächtnisleistungen in Gedächtnisstudien sowie eine abnorme physiologische Hippokampusaktivierung im funktionellen Magnetresonanztomogramm (fMRI), verglichen mit Trägern der Val66Val-Variante, auf (Egan et al., 2003; Hariri et al., 2003). Dagegen zeigen gesunde Erwachsene mit der BDNF-Homozygotie Met/Met signifikant schlechtere Leistungen im episodischen Gedächtnis als heterozygote Val/Met- oder homozygote Val/Val-Träger (Egan et al., 2003).
Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Val66Met-Polymorphismus ebenfalls eine beeinflussende Wirkung auf die Gehirnmorphologie sowohl bei Gesunden (Pezawas et al., 2004) als auch bei schizophrenen Patienten (Szeszko, et al., 2005) hat, indem Met-Allel-Träger ein kleineres Volumen an grauer Substanz im Hippokampus und im präfrontalen Kortex aufweisen.

Während die meisten bisherigen Studien sich entweder auf den funktionellen (z.B. bei der Gedächtnisleistung) oder den strukturellen Phänotyp des BDNF-Polymorphismus bezogen, ist bislang noch relativ wenig über die Effekte des Val66Met-Polymorphismus auf die menschliche neuronale Exzitabilität bekannt. Die meisten Anhaltspunkte dafür begründen sich auf Auswirkungen von BDNF in Tierversuchen oder auf aus Zellkulturexperimenten stammende Neurone.
Diese Studie wurde dazu konzipiert, um Daten über den Einfluss des Val66Met-Polymorphismus des BDNF-Gens auf Aspekte der strukturellen und funktionellen Neuroplastizität bei gesunden jungen Probanden zu gewinnen. Dazu kombinierten wir Voxel-basierte Morphometrie (VBM) mit transkranieller Magnetstimulation (TMS).

1.1 BDNF-Genpolymorphismus

Der *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) gehört wie auch der *Nerve growth factor* (NGF) zur Familie der Neurotrophine. Er ist essentiell für das Überleben von Neuronen sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem verantwortlich (Murer et al., 2001). Im zentralen Nervensystem sind die höchsten Konzentrationen an BDNF in der Hippokampusformation, dem zerebralen Kortex und der Amygdala nachgewiesen worden (Murer et al., 2001).

1.1.1 Struktureller Aufbau, Transport und Sekretion von BDNF

Das humane BDNF-Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 (11p13) lokalisiert (Maisonpierre et al., 1991) und besteht aus 13 Exons.
Das gesamte offene Leseraster befindet sich innerhalb des letzten Exons und kodiert aufgrund von alternativem Splicing für zwei BDNF-Varianten (GenBank accession no. AF411339).
Das Vorläuferprotein von BDNF, das sog. Pro-BDNF, ist ein aus 382 Aminosäuren aufgebautes 32 kD schweres basisches Protein und strukturchemisch ein Homodimer (O`Leary und Hughes, 2003).
Pro-BDNF wird selektiv an Mikrotubuli unter Mithilfe von Huntingtin transportiert, in Vesikel verpackt und aktivitätsabhängig in den synaptischen Spalt ausgeschüttet (Mowla et al., 2003). Es ist intrazellulär stabiler als matures BDNF. Seine mRNA konnte in den Dendriten von Hippokampusneuronen nachgewiesen werden und so eine lokale Synthese bewiesen werden (Lu, 2003). Wahrscheinlich enthält die Pro-Region eine Differenzierungssequenz für eine zielgenaue Sortierung von BDNF. Pro-BDNF wird schließlich extrazellulär im synaptischen Spalt von der Protease Plasmin zu BDNF gespalten (Lee et al., 2001). Es existiert eine lange Form des BDNF-Peptids mit 247 Aminosäuren und mit einer 5´Pro-BDNF-Sequenz, die zur Entstehung des wirksamen Proteins proteolytisch abgespalten wird (Seidah et al., 1996), als auch eine kurze BDNF-Form bestehend aus 153 Aminosäuren, welcher die 5´Pro-Region fehlt.
Die verschiedenen BDNF-Polymorphismen entstehen durch Substitution der Aminosäure Valin durch die Aminosäure Methionin am Codon 66 in der 5´Promotor-Region des BDNF-Gens. Infolge dieses Austausches existieren neben dem sog. Wildtyp Val66Val (Val/Val), die Polymorphismen Val66Met (Val/Met) und Met66Met (Met/Met). Met66Met kommt jedoch nur zu einem geringen Prozentsatz vor.
Vor kurzem ist ein weiterer Polymorphismus des BDNF-Gens mit Austausch eines Nukleotids (C270T) bekannt geworden. Erste Befunde deuten auf eine Assoziation mit dem Auftreten einer Schizophrenie und der late-onset Alzheimer-Erkrankung hin (Kunigi et al., 2001; Szekeres et al., 2003).

1.1.2 Vorkommen und Expression von BDNF im Gehirn und Gewebe

BDNF kann hauptsächlich im Gehirn nachgewiesen werden und zeigt eine Wirkung auf Zellen des zentralen und des peripheren Nervensystems (ZNS und PNS) (Lommatzsch et al., 1999).
Im ZNS wird BDNF vor allem in gedächtnisassoziierten und mit für spezifische neuropsychiatrische Störungen assoziierten Hirnregionen wie Hirnstamm, Hippokampus und Kortex exprimiert (Leibrock et al., 1989). Jedoch wird BDNF nicht nur im Gehirn, sondern auch in Thrombozyten, Lymphozyten, Monozyten, Muskelzellen und Fibroblasten (Cartwright et al., 1994) wie auch in Zellen des Gastrointestinaltraktes und des Urogenitaltraktes gebildet (Lommatzsch et al., 1999).

Hinsichtlich der BDNF-Expression erhöht sich die Konzentration von BDNF-mRNA im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) von der Kindheit bis zum adulten Alter und geht mit strukturellen und funktionellen Entwicklungen des frontalen Kortex einher (Webster et al., 2002).
Im Tierversuch hat man zeigen können, dass pränataler Stress zu einer verringerten BDNF-Expression im präfrontalen Kortex und Striatum führt. Stressoren im Erwachsenenalter induzieren dann bei denselben Tieren eine erhöhte BDNF-Expression in diesen Hirnregionen im Gegensatz zu normalen Tieren, die unter chronischen Stress vermindert BDNF produzieren (Fumagalli et al., 2004).
Dies zeigt auf, dass u.a. BDNF eine bedeutende Rolle bei der Vermittlung des Einflussfaktors Stress auf die Neuroplastizität zukommt.

1.2 Stellenwert der Genetik in der psychiatrischen Forschung

Die Frage nach dem Beitrag genetischer Einflussfaktoren auf die Ausbildung menschlicher Gehirnfunktionen und Verhaltensweisen sowie ihr Stellenwert in der Pathogenese von neuropsychiatrischen Erkrankungen steht schon lange Zeit im Zentrum der Forschung und war bereits im 19. Jahrhundert Gegenstand systematischer Familienstudien durch Francis Galton (Burbridge, 2001). Durch verheerende Fehlinterpretationen im frühen 20. Jahrhundert und durch den Missbrauch der genetischen Forschung unter nationalsozialistischer Herrschaft sind Forschungstätigkeiten auf genetischem Gebiet bis Ende der sechziger Jahre weitestgehend zum Erliegen gekommen. Erst durch die Adoptionsstudien von Heston (Heston, 1966) und Kety (Kety, 1983) ist die Erforschung von Interaktionen zwischen Gen und Umweltfaktoren bezüglich der menschlichen Gehirnentwicklung und in menschlichen Verhaltensfragen wieder auf breites öffentliches Interesse gestoßen.

Aufgrund der bis heute bestehenden unzulänglichen Kenntnisse über die Ätiologie psychischer Störungen, stützen sich diagnostische Definitionen ersatzweise auf klinische Erfahrungen und Konventionen.
Da Störungen oftmals multifaktoriell bedingt sind und zu einer Diagnose verschiedene Ursachen unterschiedlich stark beitragen können, spricht man auch von ätiologischer Heterogenität.
Dabei sind etwaige Interaktionen von vererbbaren Gen und Umweltfaktoren besonders relevant für das Verständnis psychischer Krankheitsbilder. So können bestimmte genetische Varianten zentralnervöse Reaktionsformen beeinflussen, wobei insbesondere Genvarianten, die auf die Neuroplastizitätsregulation Einfluss nehmen, von Interesse sind.

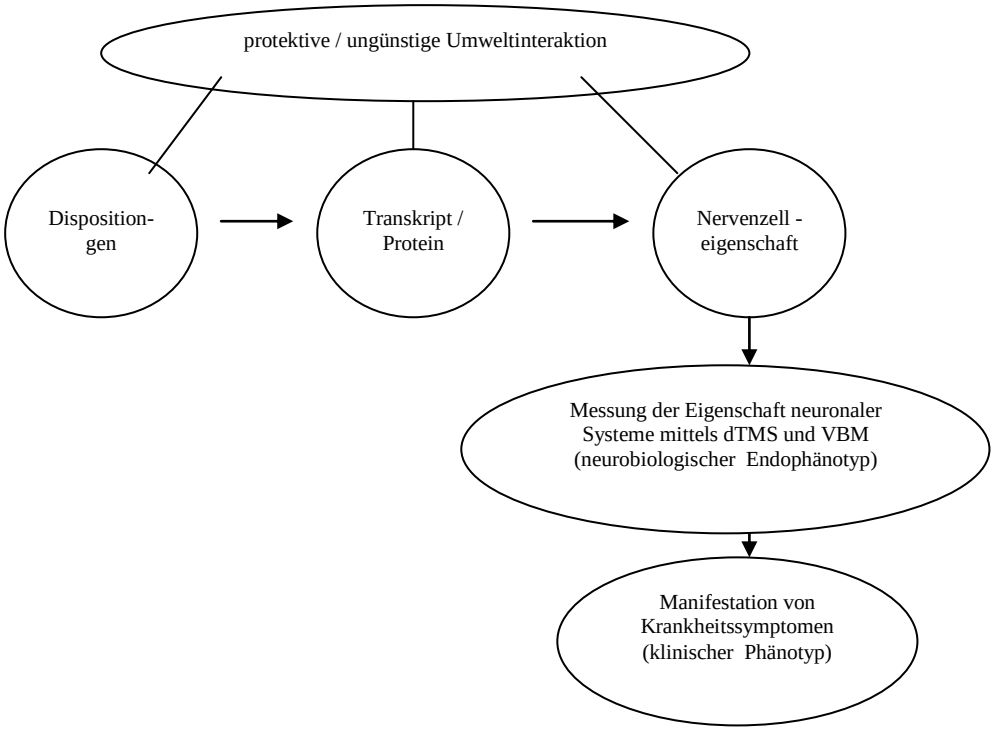
1.2.1 Endophänotypisierungsstrategie

Obwohl inzwischen allgemein stark vermutet wird, dass genetische Faktoren eine wesentliche Rolle in der Ätiologie neuropsychiatrischer Erkrankungen spielen, sind allerdings die exakten Mechanismen der Vererbung bis heute noch unklar.
Aufgrund der immer noch unsicheren Validität psychiatrischer Klassifikationen, versucht man verstärkt stabile, genetisch determinierte biologische Marker zu finden, welche mit der untersuchten psychiatrischen Störung in Korrelation stehen.

Deshalb wurde das Konzept des „Endophänotyps“ entwickelt. Dieses Konzept geht von der Annahme aus, dass psychische Störungen nicht nur neurobiologische Korrelate aufweisen, sondern neurobiologisch bedingt bzw. verursacht sind. Entscheidend dabei ist, dass der Endophänotyp einen Teilaspekt der heterogenen Pathophysiologie der Erkrankung abbildet.

Man geht von einer hypothetischen Beziehung zwischen Dispositionsgenen bzw. Suszeptibilitätsgenen und dem Phänotyp einer Erkrankung aus. Da durch den neurowissenschaftlichen Erkenntnisfortschritt inzwischen alle psychischen Erkrankungen als Erkrankungen des Gehirns anerkannt wurden, wurden entsprechend neurobiologische Korrelate gefunden, die als Phänotypen dienen können. Es wird bei der Suche nach Suszeptibilitätsgenen für eine Erkrankung ein klinisch definierter Phänotyp durch geeignete neurobiologische Krankheitskorrelate ersetzt. Eine alternative Kennzeichnung dieses Konzepts ist auch „intermediärer Phänotyp“.

Während klassische Phänotypen durch Verhaltensmerkmale oder Krankheitsdiagnosen definiert werden, repräsentieren Endophänotypen zugrunde liegende Hirnfunktionen bzw. ihre krankheitsbedingten Veränderungen. Beide, Phänotypen und Endophänotypen, werden als Endprodukte von Genotypen verstanden, wobei der Vorteil des Endophänotyp im direkteren Bezug zum Genotyp liegt.
Bestimmte Genvarianten mit den unterschiedlichsten Proteintranskripten sollen also zusammen mit frühen Umweltfaktoren den Endophänotyp prägen. Dieser ist wiederum für die Ausbildung des psychopathologischen Phänotyps mitverantwortlich, wobei Umwelteinflüsse sowohl verstärkend als auch abschwächend dazu beitragen können (Graphik 1).



Graphik 1: Endophänotypisierungskonzept

Seit Mitte der 90er-Jahre kommt in der Untersuchung von Reaktionsmustern des Gehirns zunehmend die funktionelle Bildgebung zum Einsatz (Hariri et al., 2003). Weitere bildaufzeichnende Verfahren, wie die strukturelle Bildgebung, machen es möglich morphologische Veränderungen des Gehirns zu erfassen und zu interpretieren.
Die diagnostische Variante der TMS erfasst Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit als Ausdruck des Zusammenspiels von Umweltfaktoren und erblichen Anlagen, die zusammen die Reaktionen des Organismus auf äußere Reize steuern (Eichhammer et al, 2003). Damit eignet sie sich zur neurobiologischen und neurophysiologischen Charakterisierung.

1.2.1.1 BDNF und Endophänotypisierung

Im Falle des Neurotrophins BDNF bedeutet das Prinzip der Endophänotypisierung, dass die verschiedenen Genpolymorphismen Auswirkungen auf die neuronale Erregbarkeit und auf die hirnstrukturelle Entwicklung zu haben scheinen.
So konnte im Tiermodell nachgewiesen werden, dass bei der Met-BDNF-Variante in Hippokampusneuronen ein gestörter intrazellulärer Transport und eine verminderte aktivitätsabhängige Sekretion von BDNF in Vesikeln vorliegt (Egan et al, 2003). Die BDNF-Konzentration prägt wiederum durch Beeinflussung der Gehirnplastizität die Ausbildung von Synapsen und somit die Nervenerregbarkeit sowie auch das Nervenzellwachstum (Bramham und Messaoudi, 2005; He et al, 2005). Diese Parameter können durch Einsatz der funktionellen Bildgebung und der TMS überprüft werden. Ein Einfluss von BDNF auf neuropsychiatrische Erkrankungen wird gegenwärtig noch sehr kontrovers diskutiert, jedoch nimmt die Bestimmung des BDNF-Polymorphismus und die Erforschung seiner Auswirkungen auf das ZNS und die Neuroplastizität sowie auf bestimmte Erkrankungen derzeit eine zentrale Rolle ein.

So deuten viele neurobiologische und histomorphologische Befunde, insbesondere aber auch die funktionelle Bildgebung, darauf hin, dass bei zahlreichen neuropsychiatrischen Krankheiten eine gestörte Neuroplastizität bzw. Neuroneogenese vorliegt.
Da, wie in Tiermodellen für Depression und Schizophrenie bereits nachgewiesen, eine über einen längeren Zeitraum bestehende Inbalance an Neurotrophinen (z.B. BDNF) die synaptische Funktion beeinträchtigen und es damit zum Verlust von Nervenzellen in bestimmten Hirnregionen kommen kann (Angelucci et al., 2004), rückt BDNF als Faktor der neuronalen Plastizität zunehmend mehr in den Blickpunkt der modernen psychiatrischen Forschung.

Durch die Gehirnforschung konnte bereits nachgewiesen werden, dass Träger des BDNF Wildtyps Val/Val ein erhöhtes Risiko für Zwangsstörungen und bipolar affektive Störungen aufweisen (Hall et al., 2003; Neves- Pereira et al., 2002; Sklar et al., 2002), der Met-Allel-Träger-Status hingegen häufiger mit Essstörungen wie der Anorexia nervosa und der Bulimia nervosa assoziiert ist (Ribases et al., 2003, 2004). Bezüglich kognitiver Prozesse zeigen gesunde Erwachsene mit der BDNF-Homozygotie Met/Met signifikant schlechtere Ergebnisleistungen im verbalen episodischen Gedächtnis als Val/Met-Träger oder Träger des Wildtyps (Egan et al., 2003). Diese Erkenntnisse könnten Hinweise auf gemeinsame Wurzeln von Kognition und Vulnerabilität gegenüber psychischen Störungen bieten.

1.3 Morphometrie

Mit Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) in die klinische Radiologie Mitte der Achtziger ist ein neuer, viel versprechender Weg bei der Diagnose und Erforschung neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder beschritten worden. Methoden der quantitativen Magnetresonanztomographie, wie die Volumetrie, die T2-Relaxometrie und die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) sind dabei in der Lage in vivo quantitative, strukturelle Unterschiede im Gehirn darzustellen (Woermann 2001).
Computer-gestützte Neuroanatomie ist eine neuroradiologische Methode, die Gestalt und neuroanatomische Konfiguration des menschlichen Gehirns objektiv erfassen kann.
Sie umfasst drei Techniken: Die VBM, die die neuroanatomischen Unterschiede durch direkten Vergleich von einzelnen Voxeln darstellt, die deformations-basierte Morphometrie (DBM), welche Informationen zu globalen Unterschieden bezüglich der Gehirnform bereitstellt und die tensor-basierte Morphometrie (TBM), die die lokalen Unterschiede der Gehirnform analysiert (Good et al. 2001a).
Seit der Einführung und Entwicklung der VBM durch Ashburner und Friston in den neunziger Jahren sind bereits zahlreiche Studien unter Einsatz der VBM durchgeführt worden. Es können mit dieser Technik strukturelle Unterschiede im Gehirn in den verschiedensten Patientenpopulationen im Vergleich zu gesunden, alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpersonen demonstriert und dargestellt werden.

Die Technik der VBM besteht im Wesentlichen darin, dass sie T1-gewichtete Dünnschichtsequenzen zweier Gruppen Voxel für Voxel vergleicht. Dieser Vergleich erfolgt mit Hilfe einer speziellen Software, *Statistical Parametric Mapping*, SPM 2, (Friston et al. 1995), wobei das Ergebnis eine statistische parametrische Skizze des Gehirns ist. In dieser statistischen Skizze werden die Regionen dargestellt, in denen sich die Konzentration oder das Volumen an grauer Substanz beim Vergleich verschiedener Gruppen signifikant unterscheidet (Salmond et al. 2002).

Die Bedeutung der VBM-Methode liegt darin, dass sie sich nicht nur auf eine Teilstruktur des Gehirns beschränkt, sondern zur umfassenden Gesamtbeurteilung gehirnanatomischer Unterschiede Untersucher-unabhängig dient (Ashburner und Friston, 2000).

1.4 Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt ein diagnostisches Verfahren zur schmerzfreien und nicht-invasiven Messung der kortikalen Exzitabilität des motorischen Systems (dTMS) dar und wird mittlerweile auch therapeutisch (rTMS) zur Behandlung von neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. der Depression, der Schizophrenie und des chronischen Tinnitus, eingesetzt.
In Verbindung mit genetischen Aspekten besitzt die TMS das Potential zur neurophysiologischen Endophänotypisierung.

1.4.1 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen der TMS

Die Grundlage für die TMS wird durch das 1831 von Michael FARADAY beschriebene Induktionsgesetz, in dem der Zusammenhang zwischen elektrischen und magnetischen Feld beschrieben wird, gebildet.

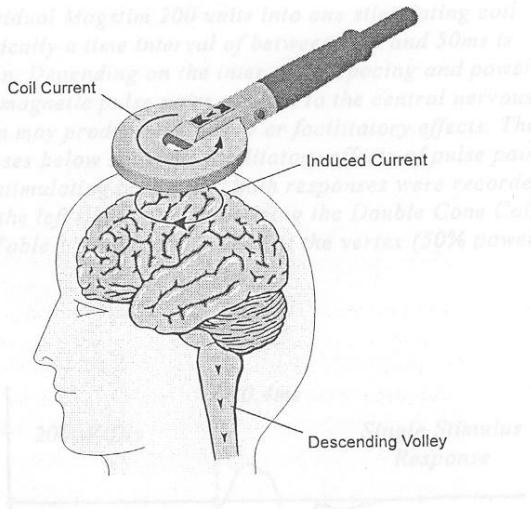


Abbildung 1: Magnetspule bei TMS

Dabei erzeugt ein sich schnell verändernder Stromfluss ein elektrisches Feld und ein darauf stehendes Magnetfeld. Die Spule dient als ein Magnetfeld erzeugender, gewundener elektrischer Leiter. Das Magnetfeld steht dabei senkrecht zum Spulenring und durchdringt impedanzlos Kopfhaut, Muskulatur, Schädelknochen und Meningen und kann so kortikale Neurone depolarisieren.
Über einen Kondensator wird elektrische Ladung gespeichert, die dann über die Spule relativ abrupt entladen werden kann. Als Maß für die Stärke des induzierten magnetischen Feldes dient die magnetische Flussdichte gemessen in Tesla.
Bei der TMS dient das Magnetfeld als Überträger, um nervales Gewebe zu erregen, welches ein zur Spule parallel angeordnetes, elektrisch leitendes Medium darstellt. Im Gehirn wird also gemäß der Lenz´ schen Regel ein elektrisches Feld induziert, das entgegengesetzt zum Stromfluss in der Spule verläuft.

In Form eines Einzelimpulses entlädt sich aus der TMS-Spule in 200-400 µs ein Strom von bis zu 10.000 Ampere. Dadurch baut sich ein Magnetfeld von maximal 2 Tesla auf.
Das Magnetfeld nimmt mit zunehmendem Abstand von der Spule jedoch stark ab, wodurch der Tiefenbereich, in dem die induzierte Feldstärke für die Erregung kortikaler motorischer Neuronenverbände überschwellig wird auf etwa 2,5 cm beschränkt ist.

1.4.2 Parameter kortikaler Exzitabilität

Die TMS erfasst die kortikale Erregbarkeit des Menschen über folgende Messparameter:

1.4.2.1 Motorische Schwelle

Die motorische Ruheschwelle, *Resting Motor Threshold* (RMT), ist ein Maß der kortikalen Erregbarkeit und repräsentiert neurophysiologisch jene minimale Reizstärke, die ausreicht, um im entspannten Muskel in mindestens 50% der Fälle bei gewöhnlich 8-10 Durchläufen ein kleines motorisch evoziertes Potential (MEP >50 µV) zu erzeugen (Rossini et al., 1994).
Zielmuskel ist im Allgemeinen die Handmuskulatur aufgrund ihrer durch die hohe Anzahl und Dichte kortikospinaler Neurone bedingter niedriger Schwelle. Die RMT korreliert invers mit der Dichte und Anzahl der Neurone (Hallett et al., 1999).

Von der RMT wird die aktive motorische Schwelle, *Active Motor Threshold* (AMT), unterschieden. Diese wird in gleicher Weise wie die RMT nur im vorgespannten Muskel bestimmt, wobei das motorisch evozierte Potential bei 8-10 Durchläufen ca. 250 µV groß sein sollte. Sie liegt in der Regel um 5-20% unter der RMT (Ziemann et al., 1996).

Beide Formen der motorischen Schwelle spiegeln die axonale, membrangebundene Erregbarkeit kortikokortikaler und thalamokortikaler Fasern wieder und zeichnen sich durch eine hohe interindividuelle Variabilität (Cicinelli et al., 1997; Mills und Nithi, 1997) bei gleichzeitig hoher intraindividueller Reproduzierbarkeit aus (Ziemann et al., 1996).

1.4.2.2 Kortikale Silent Period

Im durch TMS gereizten Motorkortex entsteht nach dem Stimulus eine Unterbrechung der willkürmotorischen Aktivität im kontralateral zur Stimulation gelegenen tonisch angespannten Muskel. Die Dauer dieser Signalstille beträgt gewöhnlich 50-200 ms und nimmt mit zunehmender Reizstärke linear zu; in diesem Zeitraum ist eine erneute Erregung eines Areals nicht möglich.
Die Messung der kortikalen Silent Period (CSP) erfolgt vom Ende der motorischen Antwort bis zum Wiedereintritt der Spontanaktivität bzw. kontinuierlicher EMG-Aktivität (Moll et al., 1999)

Unterteilen lässt sich die kortikale Silent Period in eine kontralaterale und eine ipsilaterale CSP.
Dabei versteht man unter der kontralateralen CSP eine Unterbrechung der motorischen Aktivität in einem Muskel, der sich kontralateral zum durch TMS gereizten Kortexareal befindet. Sie ist ein Maß für die Integrität inhibitorischer Mechanismen im Motorkortex und in subkortikalen Strukturen. Dabei deutet eine Verlängerung der CSP auf eine Überaktivität, eine verkürzte Dauer der CSP auf eine Unterfunktion inhibitorischer kortikaler Verschaltungen hin.
Die ipsilaterale CSP entspricht gleichermaßen der Unterbrechung der willkürmotorischen Aktivität in einem Muskel auf der ipsilateralen Seite zum stimulierten Motorkortex. Durch

diesen Parameter kann neurophysiologisch die transkallosale Reizüberleitung erfasst werden. Bei Gesunden zeichnet sich die ipsilaterale CSP durch geringe interindividuelle Variabilität aus. Der obere Grenzwert kann deshalb bei etwa 33 ms angegeben werden.

1.4.2.3 Doppelpulsverfahren (dTMS) und intrakortikale Inhibition und Fazilitation

Die Doppelpuls-TMS stellt ein Verfahren dar, durch welches das motorische inhibitorische sowie das exzitatorische neuronale System untersucht und beurteilt werden kann (Kujirai et al., 1993).
Die Applikation erfolgt in Form einer Doppelreizstimulation, indem zwei Reize aus einer einzigen Spule abgegeben werden. Der erste Reiz ist der sogenannte konditionierende Reiz und ist stets unterschwellig (ca. 10% unterhalb der AMT bzw. 20% unterhalb der RMT). Auf ihn folgt ein überschwelliger Teststimulus, der fähig ist im Zielmuskel ein MEP von ca. 1 mV zu generieren.
Die Interstimulusintervalle (ISI) betragen dabei zwischen 1 und 30 ms.
Die Dauer des Reizintervalls zusammen mit dem jeweiligen konditionierenden Reiz wirkt sich gewöhnlich auf die vom Teststimulus abhängige Amplitudenhöhe des MEP´s aus.
Bei kurzen Reizintervallen von 1-5 ms dämpft der konditionierende Stimulus die MEP-Amplitude des Testreizes. Dieser Effekt wird deshalb als intrakortikale Inhibition (ICI) bezeichnet.
Bei langen Reizintervallen von 6-30 ms steigert der Konditionierungsreiz die Höhe der Amplitude des MEP auf den Testreiz; ausgedrückt wird dies als so genannte intrakortikale Fazilitation (ICF).

Die intrakortikale Inhibition bzw. Fazilitation spiegelt die Erregbarkeit inhibitorischer, GABAerger bzw. exzitatorischer, glutamaterger Interneurone des Motorkortex wider.

2 Material und Methoden

2.1 Auswahl der Probanden

Durch öffentliche Anzeigen wurden über 150 Personen rekrutiert, unter denen sich zum größten Teil Studenten und Angestellte des Universitätskrankenhauses Regensburg befanden. Bei allen Personen wurde aus Blutproben der BDNF-Genpolymorphismus bestimmt. Mit dem Ziel ein hinreichend ausgewogenes Verhältnis der verschiedenen genetischen BDNF-Genvarianten zu erhalten, wurden schließlich von den 150 Personen 57 Probanden in unsere Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien:
Die Probanden mussten ein Mindestalter von 18 Jahren erreicht haben.

Ausschlusskriterien:
Ausschlusskriterien waren zum Untersuchungszeitpunkt nachgewiesene Einnahme eines zentral wirksamen Medikamentes, Drogen- und Alkoholabusus sowie neurologische oder psychiatrische Erkrankungen nach den DSM-IV-Diagnosekriterien, welche durch ein, von erfahrenen Psychiatern durchgeführtes, strukturiertes Interview ausgeschlossen wurden. Es wurden weiterhin die üblichen Kontraindikationen gegen eine TMS-Behandlung wie ein bekanntes epileptisches Anfallsleiden, implantierte Metallteile im Kopfbereich sowie Herzschrittmacher überprüft. Keiner der Probanden wies Kontraindikationen gegenüber der TMS-Untersuchung auf.
Um konfundierende Einflüsse zu minimieren bezogen wir ausschließlich Personen europäischer Abstammung in unsere Untersuchung mit ein. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 27,2 Jahren mit einer Spannweite (range) zwischen 19 und 49 Jahren.
Unter den Probanden befanden sich 29 männliche Personen. Bei allen Probanden wurde die Händigkeit bestimmt, dabei fanden sich 54 Rechtshänder, 2 Linkshänder, 1 Proband gab als Händigkeit beidseits an.
Alle Teilnehmer wurden umfassend über die Untersuchungen aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung bezüglich des Experiments ab.
Die Studie wurde zuvor durch die Ethikkommission der Universität Regensburg überprüft und genehmigt.

2.2 BDNF-Genotypisierung

Als ersten Schritt entnahmen wir von jedem Probanden zwei EDTA-Blutproben aus Venenblut a´ 9 ml zur genetischen Analyse. Bestimmt wurde der jeweilige BDNF-Genpolymorphismus am Codon 66 in der 5´-Promotorregion des BDNF-Gens. Dazu wurde zunächst DNA von Lymphozyten extrahiert und danach mittels eines bereits beschrieben PCR-Protokolls (Tsai et al., 2003) diejenige Region amplifiziert, die durch den Austausch von zwei Allelen die Varianten im BDNF-Gen bestimmt (Val66Met, rs6265). Das durch die Primer 5`-ACTCTGGAGAGCGTGAAT-3`(vorwärts) und 5`-ATACTGTCACACACGCTC-3`(rückwärts) generierte 308bp Amplikon wurde schließlich durch Verwendung von Eco721 (MBI Fermentas, St. Leon-Rot, Germany) enzymatisch gespalten. Die Spaltprodukte wurden durch eine sich anschließende Elektrophorese auf mit Etbr angereichertem Gelagar unter UV-Licht sichtbar gemacht. Bei Proben von Versuchspersonen mit einen Met-Allel ergaben die Assays der Spaltprodukte entweder eine einzige Bande, welche dem nicht-ausgetauschten 308 Amplikon (Met66Met-Genotyp) entsprach, oder mehrere Banden, welche dem 308bp Amplikon plus zusätzlichen Fragmenten von 236bp und 72bp (Val66Met-Genotyp)

entsprachen. Bei den übrigen Proben, welche der sog. Wildtyp-Variante (Val66Val-Genotyp) zuzurechnen waren, waren ausschließlich Spaltungsfragmente sichtbar.

2.3 Studienkollektiv

Die ausgewählten 57 Probanden wiesen bezüglich der genetischen Blutuntersuchung folgende Ergebnisse auf:
30 Probanden hatten den Wildtyp Val/Val. Darunter befanden sich wiederum 15 männliche Probanden.
Bei 23 Probanden wurde die Substitution von Valin durch Methionin am Codon 66 nachgewiesen (Val/Met). Davon waren 11 männlich.
4 unserer Probanden wiesen den eher seltenen Polymorphismus Met/Met auf. Davon waren 3 männlich (Tabelle 1). Aufgrund der geringen Anzahl der Probanden mit der Met-Homozygotie (N=4), wurden Versuchspersonen mit Met/Met und Val/Met zu einer Gruppe zusammengefasst.
Entscheidend für die Gruppenzuweisung war die Anwesenheit von Methionin am Codon 66.

	Val/Val	**Val/Met**	**Met/Met**
Probandenzahl (N)	30	23	4 + 27
Durchschnittsalter (Jahre)	26,7 (±6,8)	27,8 (±7,1)	
Geschlecht (m/w)	15/15	11/12	3/1 + 14/13
***p*(HWE)**	0.88		
***f*(Met66)**	0.27		

Tabelle 1: Demographische Auflistung der Probandendaten bzgl. genetischen Typisierung, Geschlechtszugehörigkeit und Durchschnittsalter der mit VBM untersuchten Probanden;
HWE = Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Von jedem Probanden wurde anschließend eine VBM-Aufnahme in einem Siemens Sonata 1,5 T Kernspin-Scanner angefertigt.

Aus technischen und personellen Gründen wurden von den 57 Versuchspersonen 30 Probanden ausgewählt, bei denen eine neurophysiologische Messung mittels dTMS durchgeführt wurde. Unter diesen 30 Versuchspersonen waren wiederum 16 Wildtyp-Träger (7 männlich), 11 Val/Met-Träger (4 männlich) und 3 Met/Met-Träger (2 männlich) (Tabelle 2).

	Val/Val	Val/Met	Met/Met
Probandenanzahl (N)	16	11 + 14	3
Durchschnittsalter (Jahre)	25,3 (±3,7)	28,5 (±8,3)	
Geschlecht (m/w)	7/9	4/7 + 6/8	2/1
***p*(HWE)**	0.59		
***f*(Met66)**	0.28		

Tabelle 2: Genetische Gruppenzugehörigkeit und Datenauflistung der mittels dTMS untersuchten Probanden; HWE = Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

2.4. Methode: Voxel-basierte Morphometrie

Vor der eigentlichen VBM-Aufnahme erfolgte von jedem Probanden ein Lokalisationsscan gefolgt von einer MPRAGE-Sequenz.
Die anschließende Bildaufnahmezeit dauerte ca. 5 min.

2.4.1 Daten-Aquisition, Bilderstellung

Von jedem Probanden wurden hoch aufgelöste T1-gewichtete MR-Scans auf einem Siemens Sonata-Scanner mit 1.5 Tesla und einer 8-Kanal-Kopfspule angefertigt. Durch Einsatz von 3-D Sequenzen konnten von jedem Probanden 150 Sagitalbilder mit einer Voxelgröße von 1x1x1 im T1-Kontrast generiert werden. Die Repititionszeit betrug 1900 ms, die Echo-Zeit 3,93 ms und die Inversionszeit 1100 ms. Es kam ein Flip-Winkel von 15° zum Einsatz. Die Matrizengröße betrug 256x192, das Beobachtungsfeld ebenfalls 256x192.

2.4.2 Bild- bzw. Datenauswertung und statistische Analyse

Die weiteren Datenvorverarbeitungsschritte und schließlich die Analyse wurden basierend auf dem, im Functional Imaging Institute des Welcome Departments of Cognitive Neurology, London, UK, entwickelten Auswertungsverfahren, dem *Statistical Parametric Mapping* (SPM2), ablaufend unter Matlab, durchgeführt (Math Work Inc., Natick, MA, USA).
Die Bildvorverarbeitung folgte dem optimierten Protokoll von Good et al., 2001 für räumliche Normalisierung, Segmentierung und Modulation.

2.4.2.1 Räumliche Normalisierung

Der erste Schritt in der Bildauswertung war die räumliche Normalisierung, in der alle anatomischen Datensätze in denselben stereotaktischen Raum transferiert wurden.
Für einen statistischen Vergleich ist es notwendig, dass alle Datensätze (Probanden mit zu untersuchenden Polymorphismus und Kontrollen) in einem einheitlichen räumlichen Referenzsystem vorliegen. Dies erreicht man mittels einer Bildtransformation, die eine nichtlineare Komponente („local warps“) beinhaltet und interindividuelle Unterschiede der Gehirnanatomie berücksichtigt.

Benutzt wurde für diesen Vorverarbeitungsschritt ein international standardisierter Referenzdatensatz, der *Talairach Raum*. Hiermit wird darüber hinaus eine internationale Kompatibilität der Ergebnisse („Stereotaktische Normalisierung“) erreicht.
Aufgrund der räumlichen Normalisierung werden Volumina bestimmter Hirnregionen durch Projektion verändert, d.h. dass das Volumen einzelner Gehirnregionen zunimmt und das anderer Regionen wiederum abnimmt. Der Nutzen der räumlichen Normalisierung liegt darin, globale Unterschiede der Gehirnform anzugleichen, nicht jedoch darin sämtliche regionalen kortikalen Unterschiede anzupassen.
Ziel ist es eine möglichst hohe Reduktion der restlichen Summe räumlicher Differenzen unter den Bildern zu erreichen, damit die VBM die regionalen Unterschiede in der grauen Substanz des Kortex erkennen kann (Ashburner und Friston, 2000).

2.4.2.2 Segmentierung

Im Anschluss an die beschriebene räumliche Normalisierung erfolgte die Segmentierung, in der die MRT-Bilder in die verschiedenen Kompartimente graue Substanz, weiße Substanz, Liquorraum, Knochen und Gefäße unterteilt wurden. Dabei erfolgte die Klassifizierung der Kompartimente durch die unterschiedliche Intensität der Voxel (Ashburner und Friston, 2000).
In Anlehnung an das optimierte Protokoll von Good et al. (Good et al., 2001c) fand eine Extrahierung extrazerebraler Strukturen aus der Aufnahme (Deskalpierung) statt, d.h. Voxel, die zu Kopfhaut, Schädelknochen und zu den venösen Sinus gehörten, wurden aus der Aufnahme eliminiert (Good et al., 2001c).

2.4.2.3 Glätten - „Smoothing“, Modulation

Um das Volumen der grauen Substanz zu erhalten, mussten die Bilder mit einem isotropen Gaussian Filter von 10 mm „full width at half maximum“ (FWHM) geglättet werden.
Das Ziel der Glättung besteht darin, jedem Voxel die durchschnittliche Konzentration an grauer Substanz zuzurechnen, die es umgibt.
In einem geglätteten Bild enthält jedes Voxel das Integral an grauer Substanz, gemessen an der das Voxel umgebenden Region. Die Größe der betrachteten Region wird dabei durch den Glättungsfaktor definiert.
Durch Glättung wird ein statistischer Vergleich zweier Voxel erst möglich gemacht (Ashburner und Friston, 2000).

Zusätzlich kann die so genannte Modulation durchgeführt werden. Dabei werden die Aufnahmen nach erfolgter räumlicher Normalisierung und Deskalpierung moduliert und erst anschließend geglättet. In modulierten Aufnahmen können die regionalen Unterschiede des absoluten Volumens an grauer Substanz, in nicht-modulierten Aufnahmen die regionalen Unterschiede in der Konzentration grauer Substanz dargestellt werden (Good et al., 2001c).

2.4.2.4 Statistische Bildauswertung

Ziel der statistischen Tests ist es, regionale Unterschiede der grauen bzw. weißen Substanz zwischen Gehirnen der einzelnen Gruppen zu erkennen. Zunächst wurde eine whole-brain-Analyse durchgeführt. Für Regionen, für die wir eine *a priori* Hypothese für mögliche Veränderungen hatten (Hippocampus und dorsolateraler präfrontaler Cortex), wurden mit Hilfe des WFU-Pick-Atlas sogenannte regions-of-interest definiert (Maldjian et al., 2003), für die eine *small-volume-correction (SVC)* erfolgte. Das Signifikanzniveau hierbei betrug

$p<0.05$ korrigiert auf Voxel- und Clusterebene. Das Signifikanzniveau für whole-brain-Analysen betrug $p<0.001$, unkorrigiert.
Für die VBM-Analyse unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant bezüglich Geschlecht und Alter.

2.5 Neurophysiologische Untersuchung mittels TMS

2.5.1 Darstellung der Messeinrichtung

Zur Durchführung der transkraniellen Magnetstimulation verwendeten wir zwei Magstim200-Stimulatoren (Magstim Co., Whiteland, Dyfed, UK), die über ein Bistim Modul verbunden waren, damit die Applikation zweier Magnetimpulse mit einer einzelnen Stimulationsspule möglich wurde. Die Pulskonfiguration war biphasisch.
Die beiden Stimuli wurden über ein externes Triggergerät (Neuroscan) gesteuert, mit dem man die Interstimulusintervalle variieren konnte. Dabei konnten die Stimulationsintensitäten unabhängig voneinander auf einer Skala von 1 bis 100% der Maximalintensität des Stimulators gewählt werden.
Verwendet wurde eine so genannte Schmetterlingsspule mit einem Durchmesser von 70 mm.
Die Ableitung der motorisch evozierten Potentiale erfolgte über dem rechten Musculus abductor digiti minimi (ADM) mittels Silber-Silberchlorid-Napfelektroden. Ein herkömmliches Elektromyographiegerät (EMG) mit Monitor gewährleistete die kontinuierliche Kontrolle der elektromyographischen Aktivität während der Versuchsdurchführung.
Über eine Biosignalverstärkereinheit mit einem Analog/Digitalwandler wurde das EMG-Rohsignal amplifiziert, gefiltert (Zeitkonstante 10ms, Filter mit 3kHz) und digital in eine computerisierte Aufnahmeeinheit eingelesen.

2.5.2 Probanden-Vorbereitung

Die Probanden wurden aufgefordert im Versuchsstuhl eine möglichst bequeme Sitzposition einzunehmen, gleichzeitig war der Kopf mit einem Kissen stabilisiert worden. Danach wurde die Versuchsperson dazu angehalten ihren rechten Unterarm auf einer Kunststoffarmlehne abzulegen, wobei die Hand eine Mittelposition zwischen Pronation und Supination einnehmen sollte. Diese Position ermöglichte eine maximale Muskelentspannung und diente zur Vermeidung einer Vor-Innervation durch willkürliche Muskelaktivität.
Die Elektroden wurden nach vorheriger Entfettung und Reinigung der Haut mit Klebestreifen fixiert; die aktive Elektrode über dem Muskelbauch des Musculus abductor digiti minimi, die Referenzelektrode am Kleinfinger in Höhe des Caput phalangis proximalis. Die Erdungselektrode wurde am Handgelenk befestigt. Zur Verbesserung des Haut-Elektroden-Kontaktes wurde Elektrodengel verwendet.

2.5.3 Positionierung der Magnetspule

Die Spule wurde tangential zur Kopfoberfläche positioniert, wobei der Handgriff 45° von der Mittellinie abweichend nach okzipital gerichtet war (Ziemann et al., 1997). Durch diese Spulenorientierung wurde der durch das Magnetfeld induzierte Stromfluss senkrecht zum Motorkortex appliziert. Aufgrund der starken interindividuellen Variabilität der anatomischen Lage des Motorkortex, wurde der optimale Reizort für das motorische Handareal bei jedem Probanden bestimmt.

Die optimale Reizstelle wurde als derjenige Ort mit der größten Amplitudenantwort bzw. der niedrigsten Reizschwelle definiert.
Hierzu wurde zunächst mit einer überschwelligen Stimulationsintensität (üblicherweise 60% der maximalen Stimulatorleistung) begonnen und die Spulenlage so lange variiert bis der Punkt mit dem höchsten MEP gefunden worden war.

2.5.4 Bestimmung der motorischen Ruheschwelle

Die motorische Ruheschwelle (RMT) ist definitionsgemäß diejenige minimale Reizstärke, die bei mindestens fünf von zehn Stimuli ein MEP von >50 μV hervorruft (Ziemann et al., 1997).
Wie bereits oben erwähnt, wurde ausgehend von einer überschwelligen Stimulationsleistung die Intensität in Schritten von jeweils 1% so lange reduziert bis eine Amplitudenhöhe größer 50 μV bei entspanntem Muskel in mindestens 5 von 10 Durchläufen sichtbar wurde.

2.5.5 Bestimmung der aktiven motorischen Schwelle

Die aktive motorische Schwelle (AMT) ist definiert als niedrigste Intensität, die bei willkürlich aktivierter Muskulatur aufzuwenden ist, um in 4 von 8 aufeinander folgenden Durchgängen MEP´ s von >250 μV zu erzeugen. Die AMT wurde im tonisch vorgespannten Muskel (ca. 20% der maximalen Willküraktivität) ermittelt.
Zur Bestimmung wurde der Proband zur Abduktion des Kleinfingers gegen ein um die Finger 2-5 gewickeltes Klebeband aufgefordert.

2.5.6 Bestimmung der intrakortikalen Inhibition und intrakortikalen Fazilitation

Nach der Bestimmung von RMT und AMT erfolgte die Bestimmung der ICI und der ICF in einem Block (ISI = 2, 15 ms) mit 30 Einzelreizen nach dem paired-pulse TMS-Protokoll (Kujirai et al., 1993). Ein Interstimulusintervall (ISI) von 2 ms wurde zur Bestimmung der ICI, ein ISI von 15 ms zur Bestimmung der ICF eingesetzt (Kujirai et al, 1993; Landgrebe et al., 2007; Landgrebe et al., 2008).
Während dieses Blocks folgte auf einen konditionierenden Reiz mit einer Intensität von 80% der RMT in randomisierter Reihenfolge der ISI Zeiten zehnmal der unkonditionierte Testreiz.

2.5.7 Bestimmung der kontralateralen kortikalen Silent Period

Der letzte Schritt der TMS-Untersuchung umfasste die Bestimmung der CSP, also die Messung der Dauer vom TMS-Artefakt bis zur Wiederkehr kontinuierlicher EMG-Aktivität.
Bei unseren Probanden wurde ausschließlich die kontralaterale CSP bestimmt. Es wurde die linke Hemisphäre des Probanden stimuliert, während er den Zielmuskel (Musculus abductor digiti minimi) kontinuierlich anspannen sollte, indem der Kleinfinger gegen ein Klebeband abgespreizt wurde.
Die CSP wurde in unserer Studie mit einer Stimulationsstärke von 150 % der RMT bestimmt.

2.5.8 Statistisches Auswertungsverfahren der TMS-Untersuchungsparameter

Um den Einfluss der verschiedenen BDNF-Genpolymorphismen auf die TMS-Variablen intrakortikale Exzitabilität (ICI / ICF), motorische Schwelle (RMT, AMT) und kontralaterale Silent Period (CSP) zu untersuchen, wurde separat für die einzelnen Parameter eine one-way analysis of variance (ANOVA) mit dem between-subjects factor "Genotyp" (Val66Val vs. Met-Allel-Träger) mit und ohne die Kovariate „Geschlecht“ gerechnet. Das Signifikanzniveau betrug p=0.05. Alle Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS 16.0 (Statistical

Product and Service Solution Inc., Chicago, Illinois, USA). Alle Daten wurden als Mittelwerte ± SD angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Genotyp und Allelfrequenz

Es wurden für unsere Studie 27 Met-Allel-Träger identifiziert, von denen 4 bezüglich dieses Allels homozygot waren, entsprechend einer Allelfrequenz von 0.28 (siehe Tabelle 2). Die genotypische Aufteilung folgte sowohl in der Gesamtstichprobe (p=0.88) als auch in der TMS-Substichprobe (p=0.59) der Gleichgewichtsverteilung nach Hardy Weinberg (HWE).

3.2 Einfluss des Val66Met-BDNF-Polymorphismus auf die Morphologie des Gehirns

3.2.1 Gruppenvergleich: Wildtyp-Gruppe vs. Met-Allel-Träger

Wir fanden bei Met-Allel-Trägern im Vergleich zu Probanden mit der Val/Val-Wildtypvariante in der Analyse des Gesamtgehirns eine signifikant reduzierte Konzentration an grauer Substanz sowohl im Bereich des linken superioren, mittleren und inferioren Gyrus als auch im superioren temporalen Gyrus (p<0.001, unkorrigiert) (siehe Tabelle 3, Abbildung 3).
In einer für den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und den Hippokampus gerechneten Region-of-interest-Analyse konnten im Bereich der Hippokampusformation keine Veränderungen gefunden werden. Wir stellten jedoch in der Met-Allel-Träger-Gruppe eine signifikante Konzentrationsreduktion der grauen Substanz im Bereich des linken DLPFC fest (siehe Abbildung 2).

Dabei erwies sich die Konzentrationsreduktion bezogen auf das Gesamtgehirn in folgenden Arealen als statistisch signifikant:

Hemisphere&Region	**Brodmann Area**	**Hemisphere**	**MNI Koordinaten x y z**	**Z-Werte der Maxima (Anzahl der Voxel)**
MFG, SFG	8/9/46	L	-40 37 38	4,05 (825)
MFG, SFG	6/8	L	-45 6 54	3,97 (465)
MFG, SFG	6	L	-23 -2 64	3,96 (508)
STG, IFG	22/38/47	L	-50 13 -8	3,81 (440)

Tabelle 3: Gehirnregionen mit signifikanter Abnahme der grauen Substanz im Gruppenvergleich Val/Met bzw. Met/Met vs. Val/Val (p<0.001, unkorrigiert). Die Montreal Neurological Institute (MNI) Koordinaten der Voxel mit dem höchsten Z-Wert sind für jedes Cluster zusammen mit der Anzahl der Voxel, welche ein Cluster beinhaltet, angegeben.
Abkürzungen: IFG: inferior frontal gyrus, MFG: middle frontal gyrus, SFG: superior frontal gyrus, STG: superior temporal gyrus.

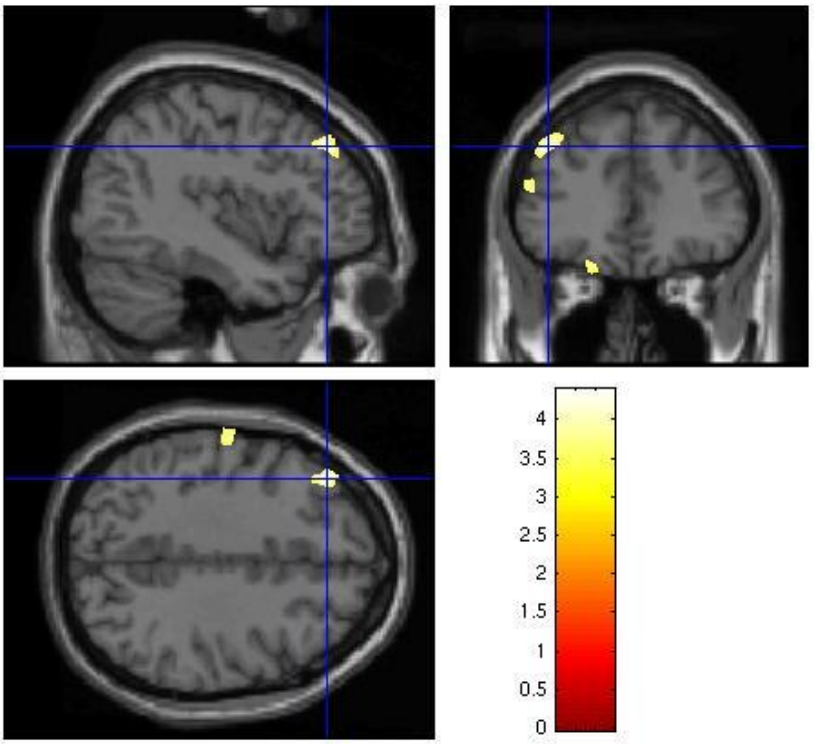


Abbildung 2:
Statistische, t-transformierte Abbildung der Region-of-interest-Rechnung definiert für den dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Die Volumenunterschiede von Met-Allel-Trägern vs. Nicht-Met-Allel-Trägern wurden auf eine T1-gewichtete Abbildung projiziert.
Es zeigt sich eine signifikante Abnahme der grauen Substanz bei Met-Allel-Probanden im Bereich des linken DLPFC in sagitaler, coronarer und axialer Betrachtung. Koordinaten der Peak-Voxel: -40, 37, 38; Z-Wert der Peak-Voxel=4.05; Schwelle bei $p<0.05$, korrigiert auf Voxel- und Cluster-Level innerhalb der Region-of-interest.

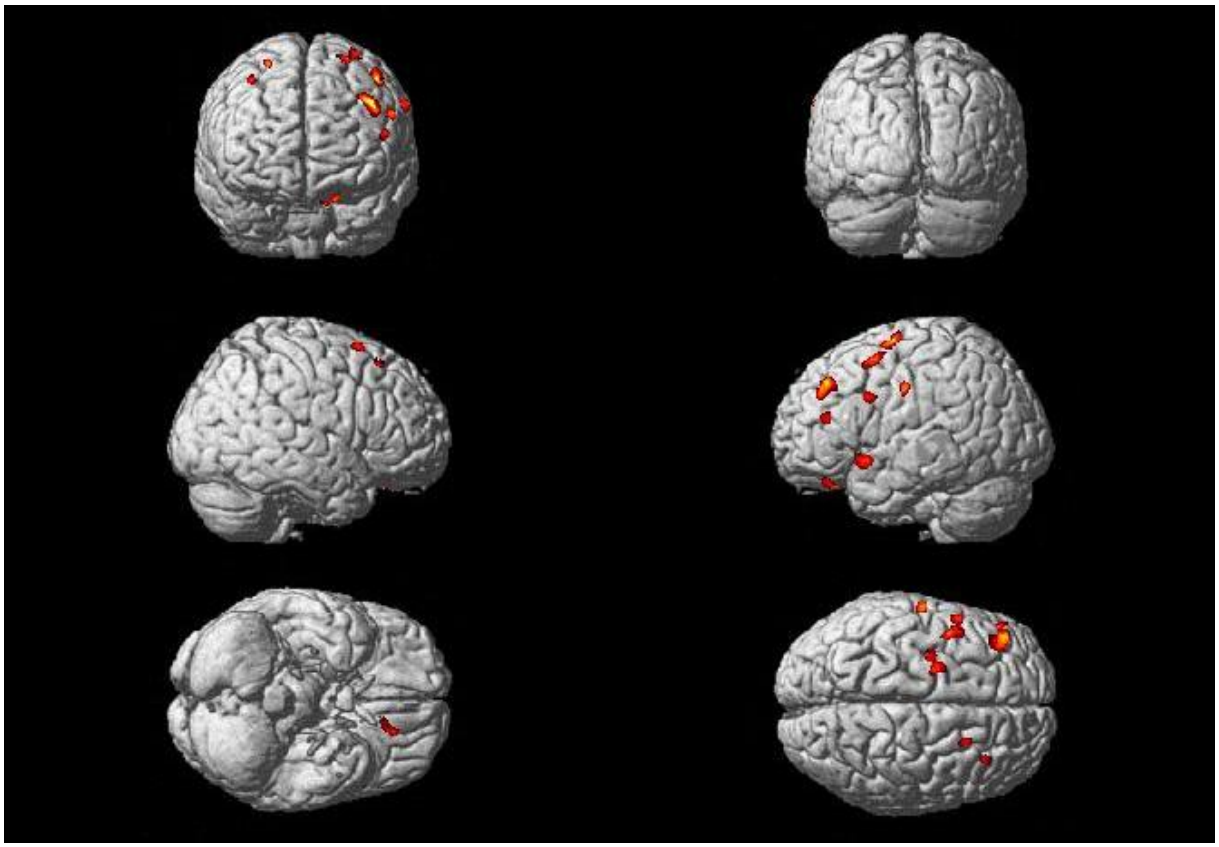


Abbildung 3:
Statistische, dreidimensionale Abbildung des Gesamtgehirns (whole-brain-Analyse). Sie zeigt die Abnahme der grauen Substanz in Form einer Projektion auf die Hirnoberfläche bei Met-Allel-Träger im Vergleich zu Nicht-Met-Allel-Trägern. Unterschiede zeigen sich vorwiegend im Bereich der lateralen Konvexität des linken Präfrontallappens ($p<0.001$, unkorrigiert).

3.3 Einfluss des Val66Met-BDNF-Polymorphismus auf die kortikale Exzitabilität

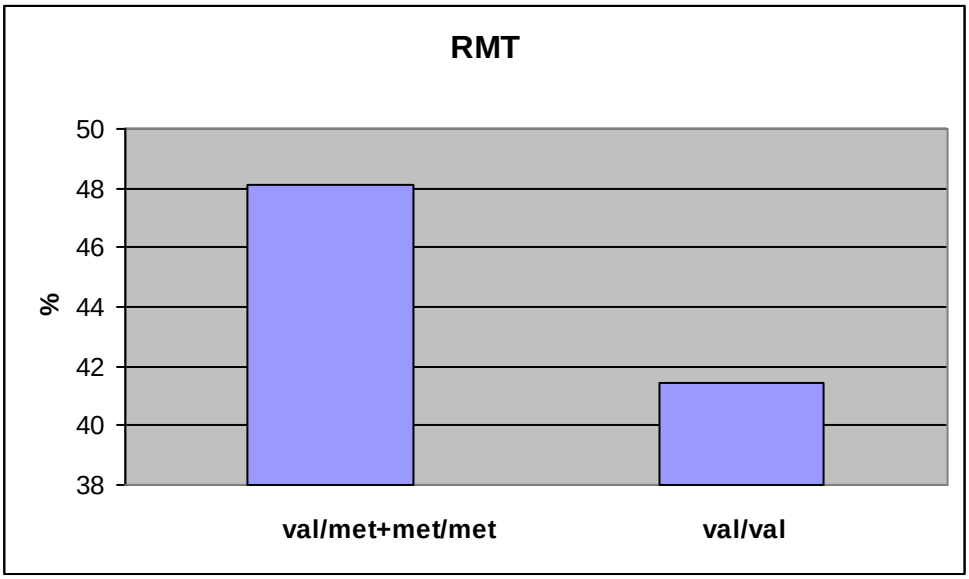
3.3.1 Gruppenvergleich: Wildtyp-Gruppe vs. Met-Allel-Träger

Die Abnahme der grauen Substanz im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex wurde in unserer Studie von signifikanten Veränderungen in der kortikalen Exzitabilität in einer Sub-Stichprobe von 30 Probanden begleitet (Tabelle 2). Verglichen mit der Wildtyp-Gruppe wiesen Met-Allel-Träger eine signifikante Erhöhnung der mittleren RMT auf (p=0.01, Tabelle 4, Graphik 2); diese blieb auch nach Korrektur der Effekte durch das Geschlecht grenzwertig signifikant (p=0.05). Weiterhin zeigte sich eine Tendenz zur Verlängerung der CSP (Graphik 3), wobei sich dieser Effekt jedoch nach Korrektur für das Geschlecht weiter reduzierte (p=0.08).
Die weiteren Parameter der kortikalen Exzitabilität (ICI, ICF) wurden durch den Val/Met-Polymorphismus nicht beeinflusst (ICI: p=0.21, ICF: p=0.61).

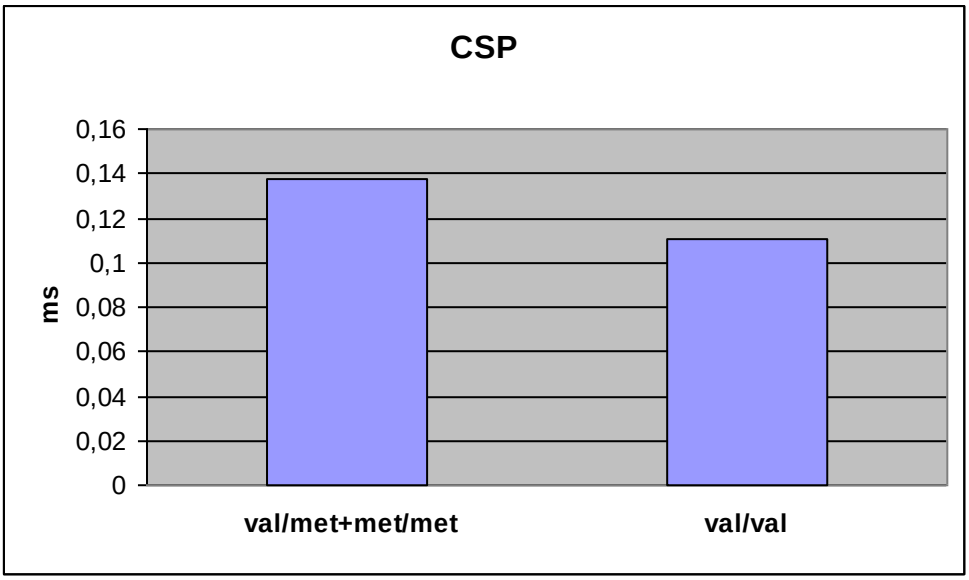
In nachfolgender Tabelle sind die elektrophysiologischen Unterschiede zwischen der Val/Val-Wildtyp-Kontrollgruppe und den Probanden mit mindestens einem Met-Allel aufgeführt.

Genotyp	**Val/Val (N=16)**	**Val/Met Met/Met (N=14)**	**F-Verteilung**	**t-Test**
RMT [% der Stimulations-stärke]	41.4 (±6.4)	48.1 (±7.9)	6.58	p = 0.016
ICI (ISI 2)	0.33 (±0.2)	0.25 (±0.1)	1.61	p = 0.215
ICF (ISI 15)	1.47 (±0.5)	1.58 (±0.7)	0.27	p = 0.611
CSP [ms]	0.11 (±0.03)	0.137 (±0.03)	5.60	p = 0.025

Tabelle 4: Ergebnisse der Parameter kortikaler Exzitabilität in einer ANOVA-Varianzanalyse bei Met-Allel-Trägern und Val/Val-Trägern. Signifikante Unterschiede ergeben sich für RMT und CSP. Nach einer Korrektur bezüglich des Geschlechts stiegen die *p*-Werte auf 0.05 für die RMT und auf 0.08 für die CSP (ICI: *p*=0.09, ICF: *p*=0.87).



Graphik 2: Die RMT der Met-Allel-Träger war im Gruppenvergleich signifikant erhöht (*p*=0.016)



Graphik 3: Die CSP der Met-Allel-Probanden war im Gruppenvergleich verlängert (p= 0.025)

4 Diskussion

Gegenstand dieser Arbeit war die Frage, ob der Val66Met-Polymorphismus des BDNF-Gens einen statistisch signifikanten Einfluss auf die kortikale Morphologie und die neuronale Exzitabilität bei gesunden jungen Probanden hat. Als wesentliche Ergebnisse konnte wir bei Met-Allel-Trägern eine Abnahme der grauen Substanz im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex begleitet von einer Erhöhung der motorischen Ruheschwelle und einer Verlängerung der kortikalen Silent Period als Parameter der kortikalen Erregbarkeit finden.

4.1 Auswirkungen des BDNF-Polymorphismus auf die kortikale Exzitabilität und die Gehirnmorphologie

Viele frühere VBM-Studien haben bereits die Bedeutung der Val66Met-Variante auf das Volumen in der Hippokampusformation (Pezawas et al., 2004; Bueller et al., 2006), dem parahippokampalen Gyrus und der Amygdala (Takahashi et al., 2008; Sublette et al., 2008; Montag et al., 2009), der grauen Substanz im Occipital- und Temporallappen (Ho et al., 2006) und dem DLPFC (Pezawas et al., 2004; Nemoto et al., 2006) hervorgehoben. In den genannten Untersuchungen zeigte sich durchwegs bei Met-Allel-Trägern eine signifikante Abnahme der grauen Substanz in den betreffenden Gehirnstrukturen im Vergleich zu denselben Gehirnarealen bei Kontrollen.
Übereinstimmend damit, konnten auch wir einen signifikanten Einfluss dieses Polymorphismus auf die kortikale Morphologie im Bereich des linken DLPFC bei gesunden jungen Probanden feststellen (Bueller et al., 2006; Ho et al., 2006; Montag et al., 2009; Pezawas et al., 2004; Szeszko et al., 2005). Somit stützen auch unsere Ergebnisse die bedeutende Rolle des Met-Allels bezüglich der strukturellen Beschaffenheit des linken DLPFC und weisen zusätzlich auf eine Relevanz bei den Messungen der kortikalen Exzitabilität hin.
Eine Abnahme der grauen Substanz im DLPFC könnte das neuronale Netzwerk, welches für die Durchführung der N-Back Task benötigt wird, gefährden und über diesen Weg auch Genotyp spezifische Unterschiede in der Gedächtnisleistung, insbesondere im Arbeitsgedächtnis, erklären (Egan et al., 2003). Ebenso kann eine Größenreduktion ebenfalls zu Defiziten in der visoräumlichen Leistung beisteuern (Ho et al., 2006). Frühere Arbeiten weisen auch auf eine verminderte funktionsabhängige Aktivierung des motorischen Kortex bei Met-Allel-Trägern (McHughen et al., 2009) und auf eine reduzierte Neustrukturierungsfähigkeit nach Hirnstimulation durch Magnetfelder (Cheeran et al., 2008) hin. Bei feinmotorischen Leistungen hingegen wurde kein signifikanter BDNF-Genotyp-Effekt nachgewiesen (Kleim et al., 2006), womit sich die Baseline-Exzitabilität und die Hirnmorphologie als wesentlich anfälliger auf genetische Variationen erweisen dürfte, wenn man komplexe, dynamische Messungen der Plastizität durchführt. Der linke DLPFC ist ferner auch der am häufigsten stimulierte Zielbereich bei der TMS-Behandlung von Depressionen (Herbsman et al., 2009). Möglicherweise zeigt sich hier ein differentieller Benefit im Ansprechen auf die TMS-Behandlung bei Trägern und Nicht-Trägern des Met-Variantenallels (Bocchio-Chiavetto et al., 2008).

Im Unterschied zu früheren Untersuchern, wie Nemoto et al. 2006 und Pezawas et al. 2004, konnten wir, wie auch schon andere Forschergruppen (Szeszko et al., 2005; Jessen et al., 2009), bei gesunden jungen Probanden keinen signifikanten genotypischen Einfluss auf die Größe des Hippokampus oder der hippokampalen Region visualisieren. Möglicherweise lässt sich dies auf ethische Unterschiede der Studienteilnehmer und Interaktionen mit anderen genetischen Risikofaktoren (Pezawas et al., 2008) zurückführen. Da Lerntätigkeit ebenfalls

mit der Reorganisation des Gehirns assoziiert ist (Maguire et al., 2000; Golestani et al., 2002; Draganski et al., 2006), kann nicht ausgeschlossen werden, dass geringfügige BDNF-Genotyp-Effekte auf die ZNS-Plastizität durch kognitives Training von Studenten, wie wir sie hauptsächlich für unsere Studie rekrutierten, maskiert wurden.
Schließlich könnten auch nicht-lineare Differenzen in der totalen Hirngröße und das Ausmaß der kortikalen Faltung zu einer Fehlzuordnung von fokalen hirnregionalen Veränderungen in der Vergangenheit geführt haben, speziell in diesen Regionen, wie sie für den Hippokampus beschrieben worden sind (Toro et al., 2009).
Eine weitere mögliche Ursache dafür, dass wir im Hippokampusbereich keine Veränderungen gefunden haben, könnte die zu geringe Fallzahl in unserer Studie mit nur 4 für das Met-Allel homozygoten Probanden gewesen sein (Montag et al., 2009).
Auch das Alter der Versuchsgruppe könnte die Unterschieden erklären, besonders vor dem Hintergrund, dass von Nemoto et al. 2006, das Alter als mögliche Einflussgröße deklariert wurde.

Zusammenfassend konnten wir, trotz gewisser Unterschiede zu anderen Studien, den Effekt des Val66Met-Polymorphismus des BDNF-Gens auf die kortikale Morphologie replizieren.

Das zweite Ziel unserer Studie war den Einfluss des Val66Met-Polymorphismus auf die kortikale Exzitabilität, gemessen durch TMS, zu verifizieren.
Bei der Auswertung der TMS-Exzitabilitätsparameter für unsere Arbeit wiesen Probanden mit einem oder zwei Met-Allelen eine signifikant erhöhte RMT und eine signifikant verlängerte CSP im Vergleich zu homozygoten Val-Allel-Trägern auf, welche auch nach der Geschlechtskorrektur weiter grenzwertig signifikant blieben.
Bereits 1997 wies Rutherford et al. im Tierversuch nach, dass die kortikale Inhibition durch einen BDNF-abhängigen Mechanismus reguliert wird und dass somit dieses Neurotrophin eine bedeutende Rolle in der Kontrolle der kortikalen Exzitabilität spielt.
BDNF reguliert die intrinsische Exzitabilität kortikaler Neurone in vitro (Desai et al., 1999). Die nun in Bezug auf die RMT beobachteten Unterschiede, bestätigen diese auch in vivo existierende genetische Determinante durch den Einsatz einer komplementären Methode zur Exzitabilitätsregistrierung durch EEG-Alpha-Power (Gatt et al., 2008). Eine Abnahme der Exzitabilität und eine höhere RMT bei Met-Allel-Trägern im Vergleich zu homozygoten Val/Val-Probanden suggerieren, dass die Gehirne von Val66Met-Trägern auf elektromagnetische Stimuli weniger ansprechen (Müller-Dahlhaus et al., 2008) und rechtfertigen weitere Untersuchungen bezüglich des Outcomes in der Behandlung mit TMS. Es besteht bei der Mehrheit der klinischen Zielpopulation eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität im Ansprechen (Herrman und Ebermeier, 2006) und valide Marker für eine Disposition zum positiven Outcome fehlen (Fregni et al., 2006). Obwohl die Rolle des Val66Met-Polymorphismus bezüglich der Vorhersage therapieresistenter Depressionen (Anttila et al., 2007) oder dem Nutzen von Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren (Licinio et al., 2009; Dmitrzak-Weglarz et al., 2008) schon zunehmend anerkannt wird, wurden auch noch einige weitere genetische Faktoren im Rahmen von TMS-Interventionen geprüft (Zanardi et al., 2007) und können Unterschiede beim klinischen Ansprechen auf repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) erklären (Bocchio-Chiaveto et al., 2008; Zanardi et al., 2007).

Der exakte Mechanismus durch den die Val66Met-Variante die kortikale Exzitabilität moduliert, bleibt jedoch weiterhin spekulativ. Allerdings beeinflusst das Met-Allel die Weiterverarbeitung des ProBDNF-Polypeptides und verursacht dadurch eine Abnahme der aktivitätsabhängigen BDNF-Freisetzung in kortikalen Neuronen (Chen et al., 2004). Als Konsequenz könnte die Reifung von kortiko-motorischen Projektionen während der

Entwicklung beeinträchtigt werden und somit bei den Betroffenen zu einer Einschränkung der Potenz des motorischen Systems führen. Übereinstimmend damit fand man bei Met-Allel-Trägern in Stimulationsexperimenten kleinere Motorkortex-Landkarten bei Baseline (McHughen et al., 2009).

Es ist davon auszugehen, dass weitere deutliche, über die Messung der RMT hinausgehenden, Effekte der Val66Met-Variante in unserer Studie detektiert worden wären, wenn die Studienpopulation größer gewesen wäre. Daher erreichte auch die bei Met-Allel-Trägern beobachtete Verlängerung der CSP nach Geschlechtskorrektur nicht länger statistische Signifikanz. Ähnlich scheint der fehlende Einfluss des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf die ICI und ICF möglicherweise daran zu liegen, dass in diese Pilotstudie zu wenige Versuchspersonen einbezogen wurden, um geringe Unterschiede zu detektieren. Hierzu sind noch weitere Studien mit einer größeren Versuchsgruppe nötig.
Weiterhin muss noch unklar bleiben, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen der beobachteten Reduktion an grauer Masse im DLPFC und der Erhöhung der kortikalen Exzitabilität gibt.
Explorative Regressionsanalysen, welche die Beziehung zwischen der Gehirnmorphologie und den Parametern der kortikalen Exzitabilität (RMT, ICI, ICF, CSP) erforschen, lassen keine Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen der Struktur des linken DLPFC und den Messungen der kortikalen Exzitabilität erkennen.

Darüber hinaus war unsere Analyse begrenzt auf ein dichotomes Genmodel der Val66Met-Variante, so dass eine mögliche Interaktion des BDNF-Gens mit anderen Genen, die bei der kortikalen Differenzierung und Konnektivität beteiligt sind, außer Acht gelassen wurde. Künftige Verbesserungen dieses Models mit Berücksichtigung regulatorischer Gene zur Beurteilung nachgeschalteter BDNF-Effekte werden erwartet (Dasen et al., 2005; DallaTorre di Sanguinetto et al., 2008). Auch eine mögliche Interferenz des Menstruationszyklus mit elektrophysiologischen Parametern bei weiblichen Studienteilnehmern wurde nicht kontrolliert (Smith et al., 1999).
Vorbehaltlich dieser limitierenden Faktoren bergen VBM- und TMS-basierte Untersuchungen Anhaltspunkte zur Definition und Charakterisierung eines konsistenten phänotypischen Korrelates der BDNF-Effekte auf die Hirnplastizität bei gesunden Probanden in sich.

5 Zusammenfassung

Das *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF)-Gen ist eines von mehreren Genen, welches die kortikale Morphologie und die kortikale Plastizität modulieren kann. So sichert BDNF das Überleben von Nervenzellen und unterstützt ebenso das Wachstum und die Differenzierung von neuen Neuronen und Synapsen im zentralen Nervensystem.
Von großer Bedeutung ist der Val66Met-Polymorphismus des BDNF-Gens, da dieser Einfluss auf kognitive Funktionen bei gesunden Probanden hat, aber auch in Zusammenhang mit der Pathogenese verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen wie etwa der Depression und der Schizophrenie gebracht wird. Trotz teilweise widersprüchlicher bisheriger Studienergebnisse gibt es zunehmend Anhaltspunkte für eine funktionelle Relevanz des Val66Met-Polymorphismus, der Veränderungen der Gehirnfunktion und -morphologie bedingt.
Unklar ist bisher jedoch, ob und wie sich die durch den Val66Met-Polymorphismus bedingten strukturellen Veränderungen des Gehirns auch in Veränderungen der neuronalen Plastizität niederschlagen, da die meisten der bisherigen Studien sich entweder auf Aspekte der strukturellen oder der funktionellen neuronalen Plastizität fokussiert haben.
In dieser Studie kombinierten wir daher Voxel-basierte morphometrische Kernspintomographie (VBM) mit Messparametern der kortikalen Exzitabilität unter Zuhilfenahme der transkraniellen Magnetstimulation (TMS), um die Einflussnahme des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf die kortikale Gehirnfunktion und -morphologie in einer gesunden, jungen Studienpopulation zu untersuchen.
Die VBM-Daten wurden in einer Stichprobe von 57 gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 27.2±6.9 Jahren erhoben. Davon erhielten wiederum 30 Probanden mittels transkranieller Magnetstimulation eine Messung der kortikalen Exzitabilitätsparameter (RMT, CSP, ICI, ICF) im linken primären Motorkortex. Probanden mit einer oder zwei Kopien des Met-Allels im BDNF-Gen (N=27) zeigten im Vergleich zu Versuchspersonen mit der homozygoten Variante mit zwei Val-Allelen (Wildtypvariante) eine signifikante Reduktion der grauen Substanz im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) (p<0.001, unkorrigiert). In Bezug auf die neuronale Exzitabilität zeigte sich eine Erhöhung der RMT (p=0.01) und eine Verlängerungstendenz der CSP (p<0.05) bei den Met-Allel-Trägern im Vergleich zur Wildtypvariante. Nach Korrektur bezüglich des Geschlechts blieben nur die Effekte auf die RMT grenzwertig signifikant mit p=0.05. Auf die intrakortikale Inhibition (ICI) oder die intrakortikale Fazilitation (ICF) konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden. Weiterhin fanden sich weder signifikante Korrelationen zwischen den Parametern der kortikalen Exzitabilität und den gefunden morphologischen Veränderungen, noch ließen sich morphologische Veränderungen im Bereich des primären motorischen Kortex nachweisen.
Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen in unserer Studie ein Einfluss des Val66Met-Polymorphismus auf die Gehirnmorphologie auch bei jungen, gesunden Probanden nachweisen lässt, nämlich eine signifikante Abnahme der grauen Substanz im linken DLPFC bei BDNF-Met-Allel-Trägern. Die in anderen Studien gezeigten Veränderungen im Bereich des Hippocampus fanden sich in diesem Kollektiv jedoch nicht, was sich möglicherweise durch die zu kleine Stichprobengröße erklären lässt. Der Val66Met-Polymorphismus beeinflusst in diesem Studienkollektiv aber nicht nur die Hirnmorphologie, sondern es fanden sich auch signifikante Veränderungen der neuronalen Exzitabilität als Ausdruck einer veränderten Neurotransmission, ohne dass sich ein direkter Zusammenhang zwischen den morphologischen Veränderungen und der kortikalen Exzitabilität nachweisen ließ.
Auch ohne den Nachweis eines direkten Zusammenhangs zwischen den gefundenen funktionellen (Veränderungen der kortikalen Exzitabilität) und morphologischen

Veränderungen kann vermutet werden, dass das Met-Allel im BDNF-Gen eine verringerte BDNF-Produktion im neuronalen System bedingt, was zu einer Modulation der Neurotransmission und gehirnstrukturellen Veränderungen auch bei gesunden Probanden führt, die über eine dadurch bedingte Alteration zentralnervöser Funktionen einen möglichen Risikofaktor für die Entwicklung neuropsychiatrischer Störungen darstellt.

6 Ausblick

Wie in dieser und anderen Studien gezeigt, kann der Val66Met-Polymorphismus Einfluss auf verschiedene zentralnervöse Funktionen (z.B. Gedächtnis) sowie die Morphologie des Gehirns nehmen und stellt somit eine mögliche Disposition zur Entwicklung verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen dar.
Vor diesem Hintergrund könnte in Zukunft eine Bestimmung genetischer Polymorphismen wie beispielsweise des Val66Met-Polymorphismus eine Option sein, um Aussagen über die Schwere oder auch Verlauf bzw. Therapieansprechen treffen zu können.
Die in unserer Studie erhobenen Daten bauen diesbezüglich unser bisheriges Wissen über die Beeinflussung der kortikalen Plastizität durch genetische Faktoren aus und könnten somit eine Rationale zur weiteren Erforschung von Unterschieden im klinischen Ansprechen auf verschiedene Therapiestrategien (z.B. Pharmaka, TMS) sein.

7 Abkürzungsverzeichnis

ADM	M. adductor digiti minimi
AMT	*Active Motor Threshold*, Aktive Schwelle
ANOVA	one-way analysis of variance
BDNF	*Brain derived neurotrophic factor*
CSP	*Cortical Silent Period*, Kortikale Silent Period
DBM	Deformationsbasierte Morphometrie
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
dTMS	Doppelpuls-TMS
EMG	Elektromyographie, Elektromyogramm
FL	frontal lobe
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	*full width at half maximum*
ICF	Intrakortikale Fazilitation
ICI	Intrakortikale Inhibition
IFG	inferior frontal gyrus
ISI	Interstimulationsintervall
LTP	*Long Term Potentiation*, Langzeitpotenzierung
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MFG	middle frontal gyrus
MPRAGE	*magnetization-prepared rapid-acquired gradient echoes*
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	*Motor Threshold*, Motorische Schwelle
NGF	*Nerve growth factor*
PNS	peripheres Nervensystem
RMT	*Resting Motor Threshold*, Motorische Ruheschwelle
rTMS	repetitive TMS
SFG	superior frontal gyrus
SPM	*Statistical Parametric Mapping*
STG	superior temporal gyrus
TBM	Tensorbasierte Morphometrie
TL	temporal lobe
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
ZNS	zentrales Nervensystem
Val66Val	gleichbedeutend mit **Val/Val**
Val66Met	gleichbedeutend mit **Val/Met**
Met66Met	gleichbedeutend mit **Met/Met**

8 Abbildungen, Graphiken und Tabellen

Abbildung 1: Magnetspule bei TMS

Abbildung 2: Statistische, t-transformierte Abbildung der Abnahme der grauen Substanz in der Region-of-interest-Rechnung für den DLPFC. Die Volumenunterschiede von Met-Allel-Trägern vs. Nicht-Met-Allel-Trägern wurden auf eine T1-gewichtete Abbildung projiziert.
Es zeigt sich eine signifikante Abnahme der grauen Substanz bei Met-BDNF-Probanden im Bereich des linken DLPFC in sagitaler, coronarer und axialer Betrachtung; $p<0.05$, korrigiert.

Abbildung 3: Statistische dreidimensionale Abbildung des Gesamtgehirns (whole-brain-Analyse). Sie zeigt die Abnahme der grauen Substanz in Form einer Projektion auf die Hirnoberfläche bei Met-Allel-Träger im Vergleich zu Nicht-Met-Allel-Trägern. Unterschiede zeigen sich vorwiegend im Bereich der lateralen Konvexität des linken Präfrontallappens ($p<0.001$, unkorrigiert).

Graphik 1: Endophänotypisierungskonzept
Graphik 2: RMT im Vergleich Val/Val vs.Val/Met bzw. Met/Met

Graphik 3: CSP im Vergleich Val/Val vs. Val/Met bzw. Met/Met

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Probandendaten bzgl. genetischen Typisierung und VBM-Untersuchung

Tabelle 2: Genetische Gruppenzugehörigkeit der mittels dTMS untersuchten Probanden

Tabelle 3: Gehirnregionen mit signifikanter Abnahme der grauen Substanz im Vergleich Gruppe Val/Met bzw. Met/Met vs. Val/Val ($p<0.001$ unkorrigiert).

Tabelle 4: ANOVA-Varianzanalyse von Parametern der kortikalen Exzitabilität bei Met-Allel-Trägern und Val/Val-Trägern.

9 Literaturverzeichnis

Aguado F, Carmona MA, Pozas E, Aguilo A, Martinez-Guijarro FJ, Alcantara S, Borrell V, Yuste R, Ibanez CF, Soriano E (2003) BDNF regulates spontaneous correlated activity at early developmental stages by increasing synaptogenesis and expression of the K+/Cl-co-transporter KCC2. Development 130, 1267-80.

Angelucci F, Mathe AA, Aloe L (2004) Neurotrophic factors and CNS disorders: findings in rodent models of depression and schizophrenia. Prog Brain Res

Anttila S, Huuhka K, Huuhka M, Rontu R, Hurme M, Leinonen E, Lehtimäki T (2007) Interaction between 5-HT1A and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression. J. Neural Transm 114, 1065-8

Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometrie—the methods. Neuroimage;11(6 Pt 1):805-21

Beste C, Baune BT, Domschke K, Falkenstein M, Konrad C (2009) Paradoxical association of the brain-derived-neurotrophic-factor val66met genotype with response inhibition. Neuroscience [epub ahead of print]

Bocchio-Chiavetto L, Miniussi C, Zanardini R, Gazzoli A, Bignotti S, Specchia C, Genarelli M (2008) 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphism and response to rTMS treatment in drug resistant depression. Neurosci Lett 437:130-134

Bramham CR, Messaoudi E (2005) BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. Prog Neurobiol.;76(2):99-125

Bueller JA, Aftab M, Sen S, Gomez-Hassan D, Burmeister M, Zubieta JK. (2006) BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healty subjects. Biol Psych 59:812-815

Burbridge D. (2001) Francis Galton on twins, heredity and social class. Br J Hist Sci.;34(122 Pt 3):323-40

Cartwright M, Mikheev AM, Heinrich G (1994) Expression of neurotrophin genes in human fibroblasts: differential regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene. Int J Dev Neurosci 12:685-693

Chambers RA, Potenza MN, Hoffman RE, Miranker W (2004) Simulated apoptosis/neurogenesis regulates learning and memory capabilities of adaptive neural networks. Neuropsychopharmacology;29(4):747-58

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

Cheeran BJ, Ritter C, Rothwell JC, Siebner HR (2009) Mapping genetic influences on the corticospinal motor system in humans. Neuroscience

Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS (2004) Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. J Neurosci.;24(18):4401-11

Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM (1997) Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. Muscle Nerve;20(5):535-42

Dalla Torre di Sanguinetto SA, Dasen JS, Arber S (2008) Transcriptional mechanisms controlling motor neuron diversity and connectivity. Curr Opin Neurobiol 18, 36-43

Dasen JS, Tice BC, Brenner-Morton S, Jessell TM (2005) A Hox regulatory network establishes motor neuron pool identity and target-muscle connectivity. Cell 123, 477-491

Dasen JS, De Camilli A, Wang B, Tucker PW, Jessell TM (2008) Hox repertoires for motor neuron diversity and connectivity gated by a single accessory factor, FoxP1. Cell;134(2):304-16.

Desai NS, Rutherford LC, Turrigiano GG (1999) BDNF regulates the intrinsic excitability of cortical neurons. Learn Mem;6(3):284-91

Dmitrzak-Weglarz M, Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Szczepankiewicz A, Hauser J (2008) Association studies of the BDNF and the NTRK2 gene polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. Pharmacogenomics 9, 1595-603

Draganski B, Gaser C, Kempermann G, Kuhn HG, Winkler J, Buchel C, May A (2006) Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. J Neurosci 26, 6314-6317

Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell;112(2):257-69

Eichhammer P, Langguth B, Müller J, Hajak G (2005) [The neuronal level of motor activity: determination of motor cortex excitability by TMS] Psychiatr Prax;32 Suppl 1:S43-6

Eichhammer P, Langguth B, Wiegand R, Kharraz A, Frick U, Hajak G (2003) Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects neuromodulatory effects of a selective serotonin transporter reuptake inhibitor (SSRI). Psychoparmacology (Berl) 166:294-297

Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, Amiaz R, Hasey G, Rumi DO, Rosa M, Rigonatti SP, Camprodon J, Walpoth M, Heaslip J, Grunhaus L, Hausmann A, Pascual-Leone A (2006) Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. Int J Neuropsychopharmacol 9, 641-54

Friston KJ. (1995) Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontologie and current issues. J Cereb Blood Flow Metab.;15(3):361-70

Frodl T, Schüle C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, Bottlender R, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM (2007) Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. Arch Gen Psychiatry; 64:410-6

Frost DO, Tamminga CA, Medoff DR, Caviness V, Innocenti G, Carpenter WT (2004) Neuroplasticity and schizophrenia. Biol Psychiatry 15;56(8):540-3

Fumagalli F, Bedogni F, Perez J et al. (2004) Corticostriatal brain-derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress. Eur J Neurosci 20:1348

Gatt JM, Kuan SA, Dobson-Stone C, Paul RH, Joffe RT, Kemp AH, Gordon E, Schofield PR, Williams LM (2008) Association between BDNF Val66Met polymorphism and trait depression is mediated via resting EEG alpha band activity. Biol Psychol 79, 275-84

Gispen WH (1993) Neuronal plasticity and function. Clin Neuropharmacol.;16 Suppl 1:S 5-11

Golestani N, Paus T, Zatorre RJ (2002) Anatomical correlates of learning novel speech sounds. Neuron 35, 997–1010

Good CD, Ashburner J, Frackowiak Rs (2001) Computational neuroanatomy: new perspectives for neuroradiology. Rev Neurol (Paris);157(8-9 Pt 1):797-806

Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage;14(1 Pt 1):21-36

Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001) Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. Neuroimage;14(3).685-700

Gorski JA, Zeiler SR, Tamowski S, Jones KR (2003) Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. J Neurosci.;23(17):6856-65

Greenberg BD, Ziemann U, Corá-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel CJ, Wassermann EM (2000) Altered cortical excitability in obsessive–compulsive disorder. Neurology;54:142
Hall D, Dhilla A, Charalambous A et al. (2003) Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. Am J Hum Genet 73:370-376

Hallett M, Chen R, Ziemann U, Cohen LG (1999) Reorganisation in motor cortex in amputees and in normal volunteers after ischemic limb deafferentation. Electroencephalogr Clin Neurophysiolog Suppl.;51:183-7

Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR (2003) Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. J Neurosci.;23(17):6690-4

Hariri AR, Weinberger DR (2003) Functional neuroimaging of genetic variation in serotonergic neurotransmission. Genes Brain Behav.;2(6):341-9. Review

He J, Gong H, Luo Q (2005) BDNF acutely modulates synaptic transmission and calcium signalling in developing cortical neurons. Cell Physiol Biochem; 16(1-3):69-76

Herbsman T, Avery D, Ramsey D, Holtzheimer P, Wadjik C, Hardaway F, Haynor D, George MS, Nahas Z (2009) More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. Biol. Psychiatry 66, 509-15

Heston LL. (1966) Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. Br J Psychiatry;112(489):819-25

Ho BC, Milev P, O`Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH. (2006) Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healty volunteers. Arch Gen Psych 63:731-740

Hollmann W, Strüder HK, Tangarakis CVM (2003) Körperliche Aktivität fördert Gehirngesundheit und –leistungsfähigkeit. Übersicht und eigene Befunde. Nervenheilkunde 22:467-474

Hong CJ, Huo SJ, Yen FC, Tung CL, Pan GM, Tsai SJ (2003) Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood-disorders, age of onset and suicidal behavior. Neuropsychobiology;48(4):186-9

Jay TM, Rocher C, Hotte M, Naudon L, Gurden H, Spedding M (2004) Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses is impaired by loss of dopamine and stress: importance for psychiatric diseases. Neurotox Res;6(3):233-44

Jessen F, Schuhmacher A, von Widdern O, Guttenthaler V, Hofels S, Suliman H, Scheef L, Block W, Urbach H, Maier W, Zobel A (2009) No association of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor with hippocampal volume in major depression. Psychiatr. Genet. 19, 99-101

Johnson JE (1999) Neurotrophic Factors. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR (Eds.), Fundamental Neuroscience. Academic Press, San Diego, pp. 611-636

Kandel ER (1989) Genes, nerve cells, and the remembrance of things past. J Neuropsychiatry Clin Neurosci.;1(2):103-25

Kety SS. (1983) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: findings relevant to genetic and environmental factors in etiology. Am J Psychiatry;140(6):720-7

Kleim JA, Chan S, Pringle E, Schallert K, Procaccio V, Jimenez R, Cramer SC (2006) BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. Nat Neurosci 9:735-737

Kramer ER, Knott L, Su F, Dessaud E, Krull CE, Helmbacher F, Klein R (2006) Cooperation between GDNF/Ret and ephrinA/EphA4 signals for motor-axon pathway selecton in the limb. Neuron 50, 35-47

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.;471:501-19

Kunigi H, Ueki A, Otsuka M et al. (2001) A novel polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene associated with late-onset Alzheimer`s disease. Mol Psychiatry 6:83-86

Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT (2000) Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. Hum Brain Mapp.;10(3):120-31

Landgrebe M, Hauser S, Langguth B, Frick U, Hajak G, Eichhammer P (2007) Altered cortical excitability in subjectively electrosensitive patients: Results of a pilot study. J. Psychosom. Res. 62, 283-288

Landgrebe M, Frick U, Hauser S, Langguth B, Rosner R, Hajak G, Eichhammer P (2008) Cognitive and neurobiological alterations in electromagnetic hypersensitive patients: Results of a case-control study. Psychol. Med. 38, 1781-91

Lang UE, Hellweg R, Kalus P, Bajbouj M, Lenzen KP, Sander T, Kunz D, Gallinat J (2005) Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. Psychopharmacology (Berl.);180(1):95-9

Langguth B, Sand P, Marek R, Landgrebe M, Frank E, Hajak G, Eichhammer P (2009) Allelic variation in the serotonin transporter promoter modulates cortical excitability. Biol Psychiatry 66:283-286

Lee R, Kermani P, Teng KK et al. (2001) Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. Science 294:1945-1948

Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A et al. (1989) Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. Nature 341: 149-152

Licinio J, Dong C, Wong ML (2009) Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene an association with major depression an antidepressant treatment response. Arch Gen Psychiatry 66:488-497

Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A et al. (1999) Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. Am J Pathol 155:1183-1193

Lu B (2003) BDNF and activity-dependent synaptic modulation. Learn Mem 10:86-98

Lu B, Gottschalk W (2000) Modulation of hippocampal synaptic transmission and plasticity by neurotrophins. Prog Brain Res.;128:231-41.Review

Lu B (2003) Pro-region of neurotrophins: role in synaptic modulation. Neuron.;39(5):735-8

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD (2000) Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proc Natl Acad Sci USA 97, 4398–4403

Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R 3rd, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, Squinto S, Furth ME, Yancopoulos GD (1991) Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrphin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. Genomics;10(3):558-68

Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003) An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. Neuroimage; 19(3):1233-9

Martin JH, Friel KM, Salimi I, Chakrabarty S (2007)Activity- and use-dependent plasticity of the developing corticospinal system. Neurosci Biobehav Rev 31:1125-1135

Matsuo K, Walss-Bass C, Nery FG, Nicoletti MA, Hatch JP, Frey BN, Monkul ES, Zunta-Soares GB, Bowden CL, Escamilla MA, Soares JC (2009) Neuronal correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and morphometric abnormalities in bipolar disorder

McHughen SA, Rodriguez PF, Kleim JA, Kleim ED, Crespo LM, Procaccio V, Cramer SC (2009) BDNF Val66Met Polymorphism Influences Motor System Function in the Human Brain. Cereb. Cortex [Epub ahead of print]

Mills KR, Nithi KA (1997) Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. Muscle Nerve;20(5):570-6

Moll GH, Heinrich H, Wischer S, Tergau F, Paulus W, Rothenberger A (1999) Motor system excitability in healthy children: developmental aspects from transcranial magnetic stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Supp.;51:243-9

Montag C, Weber B, Fliessbach K, Elger C, Reuter M (2009) The BDNF Val66Me polymorphism impacts parahippocampal and amygdala volume in healty humans: incremental support for a genetic risk factor for depression. Psychol Med:1-9

Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S et al. (2001) Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. J Biol Chem 276:12660-12666

Müller-Dahlhaus JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U (2008) Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. Exp Brain Res 187, 467-75

Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R (2001) Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer´s disease and Parkinson´s disease. Prog 43.Neurobiol.; 63(1):71-124

Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H (2006) The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. Neurosci. Lett. 397, 25-29

Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P et al. (2002) The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. Am J Hum Genet 71:651-655.

O`Leary PD, Hughes RA (2003) Design of potent peptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor. J Biol Chem 278:25738-25744

Park SW, Lee JG, Kong BG, Lee SJ, Lee CH, Kim JI, Kim YH (2009) Genetic association of BDNF val66met and GSK-3beta-50T/C polymorphisms with tardive dyskinesia. Psychiatry Clin. Neurosci. 63, 433-9

Pellicciari MC, Veniero D, Marzano C, Moroni F, Pirulli C, Curcio G, Ferrara M, Miniussi C, Rossini PM, De GL (2009) Heritability of intracortical inhibition and facilitation. J Neurosci 29:8897-8900

Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS et al. (2004) The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. J Neurosci 24: 10099-10102

Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Goldman AL, Verchinski BA, Chen G, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR (2008) Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. Mol. Psychiatry 13, 709-716

Rex CS, Lin CY, Kramar EA, Chen LY, Gall CM, Lynch G (2007) Brain-derived neurotrophic factor promotes long-term potentiation-related cytosceletal changes in adult hippocampus. J. Neurosci. 27, 3017-29

Ribases M, Gratacos M, Armengol L et al. (2003) Met 66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. Mol Psychiatry 8:745-751

Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F et al. (2004) Association of BDNF with anorexia, bulimia and age onset of weight loss in six European populations. Hum Mol Genet 13:1205-1212

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, et al. (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. Electroencephalogr Clin Neurophysiol.;91(2):79-92

Rutherford LC, DeWan A, Lauer HM, Turrigiano GG (1997) Brain- derived neurotrophic factor mediates the activity- dependent regulation of inhibition in neocortical cultures. J Neurosci; 17(12):4527-35

Salmond CH, Ashburner J, Vargha-Khadem F, Connelly A, Gadian DG, Friston KJ (2002) Distributional assuptions in voxel-based morphometry. Neuroimage;17(2):1027-30

Scaccianoce S, Del Bianco P, Caricasole A et al. (2003) Relationship between learning, stress and hippocampal brain-derived neurotrophic factor. Neuroscience 121:825-828

Seidah NG, Benjannet S, Pareek S, Chretien M, Murphy RA (1996) Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT3 and BDNF by the mammalian proprotein convertases. FEBS Lett.;379(3):247-50

Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG et al. (2002) Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. Mol Psychiatry 7:579-593

Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DA Wassermann EM (1999) Menstrual cycle effects on cortical excitability. Neurology 53:2069-2072

Szekeres G, Juhasz A, Rimanoczy A et al. (2003) The C270T polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with schizophrenia. Schizophr Res 65:15-18

Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gundu-Bruce H, Sevy S, Ashtari M, Napolitano B, Bilder RM, Kane JM, Goldman D, Malhotra AK (2005) Brain-derived neurtrophic factor val6met polymorphism and volume of the hippocampal formation. Mol Psych 10: 631-636

Tsai SJ, Cheng CY, Yu YW, Chen TJ, Hong CJ (2003) Association study of a brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.;123(1):19-22

Vargha-Khadem F, Watkins KE, Price CJ, Ashburner J, Alcock KJ, Connelly A, Frackowiak RS, Friston KJ, Pembrey ME, Mishkin M, Gadian DG, Passingham RE (1998) Neural basis of an inherited speech and language disorder. Proc Natl Acad Sci U S A;95(21):12695-700.

Wassermann EM (2002) Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. Clin Neurophy 113:1165-1171

Wassink TH, Nelson JJ, Crowe RR, Andreasen NC (1999) Heritability of BDNF alleles and their effect on brain morphology in schizophrenia. Am J Med Genet.;88(6):724-8

Webster MJ, Weickert CS, Herman MM et al. (2002) BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex. Brain Res Dev Brain Res 139:139-150

Woermann FG, Steiner H, Barker GJ, Bartlett PA, Elger CE, Duncan JS, Symms MR (2001) A fast FLAIR dual-echo technique for hippocampal T2 relaxometry: first experiences in patients with temporal lobe epilepsy. J Magn Reson Imaging; 13(4):547-52
Zanardi R, Magri L, Rossini D, Malaguti A, Giordani S, Lorenzi C, Pirovano A, Smeraldi E, Lucca A (2007) Role of serotonergic gene polymorphisms on response to transcranial magnetic stimulation in depression. Eur Neuropsychopharm 7:651-657

Ziemann U, Bruns D, Paulus W (1996) Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. Neurosci Lett.;208(3):187-90

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996) Effects of antiepileptic drugs on motor corte excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. Ann Neurol.;40(3):367-78

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996) Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex, J Physiol.;496(Pt 3):873-81

Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W (1997) Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. Electroencephalogr Clin Neurophysiol.;105(6):430-7

Zobel A, Maier W (2004) Endophänotypen- ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. Nervenarzt, 75:205-214

10 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Daniela Schreiner
Geburtsdatum	06.09.1980
Geburtsort	Zwiesel
Eltern	Heinz Schreiner; geb. 25.02.1950 Maschinenbaumeister Franziska Schreiner, geb. Schmid; geb. 17.11.1949 Rentnerin
Geschwister	Iris Kuchler; geb. 16.03.1972 Kinderpflegerin
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

September 1987 – Juli 1991	Grundschule Lindberg
September 1991 – Juli 2000	Gymnasium Zwiesel, Abschluss Abitur

Studium

Oktober 2000 – Februar 2003	Vorklinisches Studium an der Universität Regensburg
April 2005 – September 2005	Klinisches Studium am Universitätsklinikum Regensburg
Februar 2006 – Januar 2007	Praktisches Jahr: - Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg (Chirurgie) - Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg, Hedwigsklinik (Gynäkologie und Geburtshilfe) - Klinik für Innere Medizin I und II des Universitätsklinikums Regensburg
Mai 2007 - Juni 2007	Staatsexamen der Humanmedizin
Seit 01.09.2007	Tätigkeit als Assistenzärztin am Bezirksklinikum Regensburg in der Weiterbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie

11 Danksagung

Danken möchte ich meiner Mutter, Franziska Schreiner, und meinem Vater, Heinz Schreiner, sowie meiner Schwester Iris und meinem Partner Elmar Frank, welche mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit stets unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuern Herrn Dr. med. Michael Landgrebe und Herrn PD Dr. med. Berthold Langguth, sowie Herrn Prof. Dr. med. Eichhammer und Herrn Prof. Dr. med. Göran Hajak, von denen ich mich während der Entstehung dieser Arbeit stets bestens betreut fühlte und die mir unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite standen.
Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. H.E. Klein danken, der mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

Weiterhin gilt mein Dank den Damen des TMS-Labors im Bezirksklinikums Regensburg, Frau Helene Niebling und Frau Sandra Pflügl, für ihren Einsatz und ihre Verlässlichkeit beim Versuchsaufbau.