

*Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Regensburg,
Psychiatrische Institutsambulanz und Zentrale Aufnahme,
Prof. Dr. med. Berthold Langguth, Chefarzt*

*Der Fakultät für Medizin
Der Universität Regensburg*

***Neuroplastische Effekte bei Schizophrenie:
Eine kombinierte TMS/EEG Studie***

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

*Der Fakultät für Medizin
Der Universität Regensburg*

Vorgelegt von Berthold Aschenbrenner

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Berthold Langguth
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Berthold Schalke
Tag der mündlichen Prüfung: 12. September 2018

Einleitung	4
<i>Schizophrenie</i>	<i>4</i>
<i>EEG</i>	<i>5</i>
<i>TMS</i>	<i>7</i>
Methodik	8
<i>Stichproben.....</i>	<i>9</i>
<i>Rekrutierung</i>	<i>9</i>
<i>Ablauf der Messtermine</i>	<i>10</i>
<i>Auswertung</i>	<i>12</i>
Ergebnisse	15
Diskussion	25
<i>Ergebnisse der vorliegenden Studie</i>	<i>25</i>
<i>Beurteilung der Ergebnisse</i>	<i>26</i>
<i>Klinische Relevanz</i>	<i>29</i>
Zusammenfassung	30
Literaturverzeichnis	32
Danksagung.....	35
Lebenslauf	37
Anhang.....	39

Einleitung

Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine psychiatrische Erkrankung mit einer Gesamtprävalenz von ca. 1%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 21 Jahren und für Frauen bei 26 Jahren, Männer sind etwa genauso häufig betroffen wie Frauen.

Die Ätiopathogenese der Erkrankung ist nicht abschließend geklärt (Marneros 2006, S. 171). Es wird angenommen, dass erst das Zusammenspiel mehrerer Faktoren zum Ausbruch der Krankheit führt (Möller et al. 2011, S. 217).

„Durch den Einfluss genetischer Faktoren und/oder exogener Einflüsse kommt es pränatal oder perinatal zu hirnstrukturellen Veränderungen bzw. speziellen neurophysiologischen und/oder biochemischen Besonderheiten, die im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität zu der Manifestation der Erkrankung prädisponieren.“ (Möller et al. 2011, S. 217). Im Laufe des Lebens kann es dann dazu kommen, dass ungünstige äußere Einflussfaktoren (Stressoren, belastende Lebensereignisse) zum Ausbruch der Erkrankung führen. In diesem Zusammenhang wird auch die Einnahme von Drogen genannt (Möller et al. 2011, S. 217).

Es wird vermutet, dass die Symptome einer Schizophrenie durch eine Überaktivierung dopaminerger Strukturen des Gehirns ausgelöst werden (Marneros 2006, S. 171). Diese Dopaminhypothese wird dadurch gestützt, dass akute psychotische Episoden durch Dopinantagonisten eingedämmt werden und analog dazu Psychosen durch Dopaminagonisten ausgelöst werden können (Möller et al. 2011, S. 223). Verschiedene zerebrale dopaminerger Systeme wie zum Beispiel das Limbische System (Trepel 2008, 233ff) spielen hierbei eine Rolle. „Dabei wird nach neueren Vorstellungen von einem mesolimbisch-mesokortikalen Ungleichgewicht ausgegangen, bei dem es zu einer frontalen dopaminerger Hypoaktivität und einer mesolimbischen dopaminerger Hyperaktivität kommt. Durch die dopaminerger Hypoaktivität im frontalen Bereich wird die Entstehung negativer Symptomatik erklärt, während die mesolimbische dopaminerger Hyperaktivität mit schizophrener Positivsymptomatik in Zusammenhang gebracht wird.“ (Möller et al. 2011, S. 224).

Neben Auswirkungen des Dopaminsystems auf Krankheitssymptome wird auch eine Dysregulation des glutaminergen und des serotoninergen Systems diskutiert. Modulierende Substanzen wie Ketamin (Glutamatantagonismus über den NMDA-

Rezeptor) oder die Droge Lysergsäurediethylamid (LSD), welches an den 5-HT_{2A}-Serotoninrezeptor bindet (Mutschler et al. 2013, S. 269 und S. 442), sind in der Lage, schizophrene Psychosen auszulösen (Möller et al. 2011, S. 225).

Weiterhin werden als krankheitsursächlich lokale Funktionseinschränkungen sowohl von exzitatorischen als auch von inhibitorischen Neuronen diskutiert. Beispielsweise konnte bei Patienten mit Schizophrenie einerseits eine fehlerhafte Aktivität der Glutamatdecarboxylase gefunden werden, einem Enzym, welches Glutamat zum inhibitorisch wirkenden Neurotransmitter Gammaamino-Buttersäure (GABA) verstoffwechselt (Rogasch et al. 2014). Andererseits wurde auch eine reduzierte Expression von N-Methyl-D-Aspartat Rezeptoren (NMDA Rezeptoren) beschrieben (Rogasch et al. 2014). NMDA-Rezeptoren begünstigen bei Bindung von Glutamat den Ioneneinstrom (Natrium-Ionen) an der Postsynaptischen Membran und erhöhen dadurch die Amplitude des Exzitatorischen Postsynaptischen Potentials (EPSP) (Gekle 2010, S. 804ff).

EEG

„Beim Elektroenzephalogramm (EEG) werden Potenzialschwankungen im Mikrovoltbereich durch aufgeklebte Mikroelektroden von der Kopfoberfläche abgeleitet.“ (Gekle 2010, S. 776). Die Potenzialschwankungen kommen zustande, wenn eine große Anzahl an Neuronen des zerebralen Kortex simultan aktiviert wird und sich das Membranpotential dabei kurzzeitig ändert (Gekle 2010, S. 776).

Während eines Exzitatorischen Postsynaptischen Potenzials (EPSP) verschiebt sich durch die Depolarisation der Nervenzelle das extrazelluläre Membranpotenzial in den negativen Bereich (Behrends 2010, S. 763). „Es sind nicht die Aktionspotenziale der Neuronen selbst, die die EEG-Wellen hervorrufen, sondern die extrazellulären Ausgleichsströme nach einer intrazellulären Depolarisation.“ (Gekle 2010, S. 776). Die sogenannten Pyramidenzellen üben dabei durch ihr zahlreiches Vorkommen und ihre regelmäßige Anordnung im Kortex den größten Effekt auf das abgeleitete Potenzial aus (Gekle 2010, S. 776).

Kortikale Potenzialveränderungen bilden im EEG verschiedene Muster aus, abhängig von der Synchronität der neuronalen Aktivierung. Diese EEG-Muster unterscheiden sich in ihrer Frequenz und spiegeln mentale Erregungszustände wider

(Gekle 2010, S. 778). Während einer entspannten Wachheit mit geschlossenen Augen werden überwiegend EEG-Wellen mit einer Frequenz von 8-13 Hertz gemessen. Diese sogenannten Alpha-Wellen sind am deutlichsten über dem Okzipitalpol zu beobachten und verlieren sich bei Öffnen der Augen (Alpha-Blockade) (Behrends 2010, S. 764). Beta-Wellen mit einer Frequenz von 14-30 Hertz entstehen durch bewusste geistige Aktivität (Nachdenken) und sind Ausdruck einer Desynchronisation der neuronalen Aktivität im Kortex (Gekle 2010, S. 778). Ab einer Frequenz von 35-80 Hertz spricht man von Gamma-Wellen, die ebenfalls im Wachzustand vorkommen (Behrends 2010, S. 764). Langsamere Frequenzbereiche können im Schlaf abgeleitet werden. Indirekt proportional dazu gehen diese Rhythmen mit einer höheren Amplitude einher und zeugen von einer hohen Synchronität der kortikalen Erregung (Behrends 2010, S. 764). Theta-Wellen mit einer Frequenz von 4-7 Hertz kommen während des Schlafstadiums 1 (Non-REM-Schlaf) vor, während Delta-Wellen (1-4 Hertz) in Tiefschlafphasen beobachtet werden können (Behrends 2010, S. 769f.).

Die synchrone Aktivierung der kortikalen Strukturen wird durch den Thalamus gesteuert. „Die thalamischen Neurone erzeugen Schrittmacherpotenziale ähnlich dem Sinuskonten des Herzens, die dann über die thalamokortikalen Projektionsfasern als synaptische Aktivität den Kortex erreichen.“ (Behrends 2010, S. 766). Im Zustand der Wachheit befindet sich der Thalamus im sogenannten Relais-Modus, in welchem er Eindrücke der Sinnesorgane an den Kortex weiterleitet, dies führt hauptsächlich zu Alpha- und Beta-Wellen im EEG. Während des Schlafes findet sich dagegen eine wesentlich langsamere und synchronere Aktivierung des Kortex durch den Thalamus. Der Thalamus befindet sich dann im sogenannten Burst-Modus, in dem er selbst rhythmische Aktionspotenziale ausbildet und an den Kortex weiterleitet (Behrends 2010, S. 766).

Die Erkrankung Schizophrenie zeichnet sich durch Veränderungen im EEG aus. Bei bisherigen Studien wurde unter Ruhebedingungen eine abweichende Aktivität des präfrontalen Kortex verglichen mit gesunden Probanden gefunden (Ferrarelli et al. 2012), außerdem eine erhöhte Theta-Aktivität des frontalen und des rechten temporalen Kortex bei Patienten mit Schizophrenie (Hanslmayr et al. 2013). Darüber hinaus wurde während des Lösen visueller Aufgaben ein verminderter Anstieg der

Power im Theta-Wellenbereich im frontozentralen und parietalen Kortex bei Patienten verglichen mit Kontrollpersonen nachgewiesen (Hanslmayr et al. 2013).

TMS

Das Verfahren der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) bedient sich des Gesetzes von Faraday. „Seine Versuche zeigten, dass ein zeitlich oder räumlich veränderliches Magnetfeld in einer Leiterschleife oder einer Spule einen Stromfluss hervorruft.“ (Siebner und Ziemann 2007, S. 18). Das magnetische Feld durchdringt hierbei fast ungehindert das Gewebe des menschlichen Körpers (Siebner und Ziemann 2007, S. 18) und bewirkt dort eine Aktivierung neuronaler Strukturen. „Bei der TMS handelt es sich um eine induktive (elektromagnetoelektrische) Nervenstimulation, wobei über einen ‚Umweg‘ eines zeitlich veränderlichen Magnetfeldes im Gewebe ein elektrisches Feld induziert wird.“ (Siebner und Ziemann 2007, S. 28). Die Wirkung der Induktion reicht dabei bis in eine Gewebetiefe von 1 bis 6 cm bei maximaler Stimulationsintensität (Siebner und Ziemann 2007, S. 24).

Bei der Stimulation der kortikalen Strukturen werden kurze Stimulationsimpulse durch eine Spule abgegeben, die an die Schädelkalotte tangential angebracht wird. Dabei wird kurzzeitig ein Magnetfeld erzeugt, welches einen Stromfluss generiert, der die neuronalen Strukturen des Kortex erreicht und dort durch eine elektromagnetische Induktion Depolarisationen auslösen kann (Siebner und Ziemann 2007, S. 21). Werden mehrere Stimuli in einer bestimmten Frequenz gegeben, spricht man von repetitiver TMS (rTMS).

Frühere Studien konnten zeigen, dass die Anwendung von repetitiver TMS Auswirkungen auf die kortikale Aktivität hat. In einer Studie wurden die Effekte nach repetitiver TMS des Temporalkortex an fünf aufeinander folgenden Tagen untersucht und dabei eine Zunahme von Alpha- und Beta-Aktivität gemessen (Kim et al. 2012). Bei der Anwendung von repetitiver 1 Hz TMS-Stimulation bei gesunden Probanden wurde ein inhibitorischer Effekt auf kortikale Strukturen beschrieben (Casula et al. 2014; Caparelli et al. 2012). Dieser kann dabei verstanden werden als eine Aktivitätsabnahme im hochfrequenten Wellenbereich bei gleichzeitiger Aktivitätszunahme in niedrigfrequenten Wellenbereichen.

Eine andere Studie, die ebenfalls das Verfahren der TMS nutzte, konnte zeigen, dass Patienten mit Schizophrenie eine verminderte Aktivität inhibitorischer Neurone in allen Krankheitsstadien aufwiesen (Rogasch et al. 2014).

Frühere Arbeiten machten sich das Prinzip der kortikalen Stimulation mittels TMS bereits zunutze, um die Krankheit Schizophrenie zu untersuchen. Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Schizophrenie nach Einzelimpuls-TMS des Prämotorischen Kortex eine geringere induzierte Gamma-Aktivität verglichen mit Kontrollpersonen aufwiesen (Ferrarelli et al. 2008).

Eine andere Studie mit Schizophrenie-Patienten zeigte hingegen eine erhöhte Gammafrequenzaktivität bei Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen nach TMS-Intervention. Die Stimulation erfolgte dabei über dem linken motorischen Kortex, signifikante Unterschiede zeigten sich im Bereich des linkstemporalen Kortex (Frantseva et al. 2014). Die kortikalen Effekte wurden mittels EEG innerhalb einer Sekunde nach Stimulus gemessen, dabei zeigten Schizophrenie-Patienten ein verzögertes Ansprechen auf TMS (400 bis 750 Millisekunden poststimulatorisch) verglichen mit den Kontrollen (bis 200 Millisekunden) (Frantseva et al. 2014).

Inhaltlich beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit den neuroplastischen Effekten nach TMS-Stimulation des Frontalkortex, eine parallele Dissertation stellt neuroplastische Effekte nach Stimulation des Temporalkortex dar.

Methodik

Die TMS-Stimulationen wurden an den Frontalkortizes und Temporalkortizes beider Hemisphären durchgeführt und durch eine Schein-Stimulation über dem Okzipitallappen ergänzt. Im Anschluss an jede Stimulation wurde eine fünfminütige EEG-Aufzeichnung durchgeführt, welche die neuroplastischen Veränderungen der vorherigen Stimulation messen sollte. Alle teilnehmenden Patienten und Kontrollprobanden wurden an zwei Terminen im Abstand von einer Woche untersucht. An jedem der beiden Termine wurden jeweils der Frontalkortex einer Hemisphäre und der Temporalkortex einer Hemisphäre stimuliert, außerdem erfolgte bei jedem Termin eine Shamstimulation.

Stichproben

Vor Beginn der Studie wurden für eine Gruppe bestehend aus Patienten mit der Erkrankung Schizophrenie und für eine gesunde Vergleichsgruppe unterschiedliche randomisierte Reihenfolgen für die Stimulationsorte festgelegt. Randomisiert wurden sowohl die Abfolge von Frontal-, Temporal- und Schein-Stimulation als auch die Abfolge von rechter und linker Hemisphäre. Die Aufeinanderfolge von Frontal-, Temporal- und Scheinstimulation war an beiden Messtagen dieselbe.

Es entstanden auf diese Weise 24 mögliche Abfolgen für die Stimulationsorte. Da in beiden Gruppen je eine Reihenfolge für einen Teilnehmer verwendet werden sollte, entschied man sich für eine Gruppengröße von jeweils 24 Teilnehmern für die Gruppe der Patienten und für die Gruppe der Vergleichspersonen. Aus dem Patientenkollektiv mussten vier Personen aus der Studie ausgeschlossen werden, dadurch verringerte sich die Zahl der Patienten auf 20. Auch die Anzahl der Vergleichspersonen wurde daher auf 20 reduziert.

Eine Vergleichbarkeit zwischen Patienten und Kontrollpersonen wurde dadurch erreicht, dass jedem teilnehmenden Patienten eine gesunde Vergleichsperson direkt gegenüber gestellt wurde, die mit diesem bezüglich Geschlecht, ungefährtem Alter und Bildungsstand (vorhandenes oder nicht vorhandenes Abitur) übereinstimmte.

Rekrutierung

Die teilnehmenden Personen mit Schizophrenie waren Patienten des BKH Regensburg aus dem stationären Bereich und aus der ambulanten Versorgung. Die Rekrutierung erfolgte in Absprache mit den Oberärzten der psychiatrischen Stationen des BKH und mit den ambulant behandelnden Ärzten. Die Teilnahme an der Studie beruhte auf Freiwilligkeit. Die Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie waren ein Alter zwischen 18 und 60 Jahren, die Diagnose F20 aus der ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) der WHO (Dilling 2014), ein stabiler Krankheitsverlauf über mindestens sechs Monate und eine leere Suchtanamnese.

Die Rekrutierung der Vergleichspersonen erfolgte zum größten Teil über einen Zeitungsartikel, der in einer regionalen Tageszeitung (Mittelbayerische Zeitung)

veröffentlicht wurde. Darin wurden mehrere laufende und geplante Studien des BKH beschrieben und eine Teilnahme an den Studien beworben. Interessierte Personen konnten sich im BKH melden und sich als potentielle Teilnehmer registrieren lassen, diese Datenbank konnte für die Studie genutzt werden.

Kontraindikationen für eine Teilnahme an der Studie waren schwere allgemeinkörperliche Erkrankungen, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die Einnahme bestimmter Medikamente und Metallimplantate im Bereich des Kopfes und Halses (Herzschrittmacher, Hirnchirurgie etc.). Ebenso wurden Personen mit bekannter Epilepsie von der Studie ausgeschlossen. Im Falle der gesetzlichen Betreuung eines Patienten der Schizophrenie wurden die Betreuer über die Teilnahme an der Studie informiert und ein Einverständnis eingeholt.

Die Probanden wurden zur Studienteilnahme für die beiden Messstage ins BKH bestellt, die Messungen wurden in Räumen des TMS-Labors der Psychiatrischen Institutsambulanz des BKH durchgeführt. Ein Messtermin erstreckte sich insgesamt über ca. zwei Stunden, es wurde eine geringe Aufwandsentschädigung gezahlt.

Ablauf der Messtermine

Vor Beginn der Messungen erhielten alle Teilnehmer eine ärztliche Aufklärung über die durchgeführten Verfahren EEG-Messung und TMS-Stimulation, diese erfolgte durch Ärzte des BKH.

Außerdem wurden von den Teilnehmern Fragebögen mit Informationen über deren Erkrankungen, die aktuelle Medikation, die Krankheitsdauer, frühere stationäre Aufenthalte in psychiatrischen Einrichtungen, über das Bildungsniveau und Berufsausbildung und über das Konsumverhalten erhoben. Außerdem wurde bei den Teilnehmern der Major Depression Index (MDI) (OLSEN et al. 2003) bestimmt und ein Zahlenverbindungstest (ZVT) (Oswald und Roth 1987) sowie ein Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) (Merz et al. 1975) zur Abschätzung des intellektuellen Leistungsniveaus durchgeführt. Durch diese Tests konnte eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen erzeugt werden. Bei den Schizophrenie-Patienten wurde zusätzlich ein Test zur Erfassung der Positiv- und Negativ-Symptomatik (PANSS) (The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia 1987) angewendet, dieser wurde von einer Mitarbeiterin des TMS-Labors des BKH Regensburg an einem

separaten Termin erhoben. Der Test diente zur Abschätzung des momentanen Krankheitszustandes der Patienten.

Vor Beginn der Messungen wurde bei den Teilnehmern die Motorschwelle bestimmt, damit wurde sichergestellt, dass die bei der Stimulation verwendete Intensität bei allen Probanden ausreichte, um den Kortex zu beeinflussen. Dafür betätigte man die Spule des TMS-Systems per Handauslöser am optimalen Stimulationsort im Bereich der Elektroden C3 und C4 der EEG-Haube zur Stimulation des linken und rechten primär motorischen Kortex. Ließ sich mit anfangs erhöhter Stimulationsintensität (ca. 65% der Maximalintensität des TMS-Systems) eine Muskelkontraktion (meist des kontralateralen Handgelenks) auslösen, so reduzierte man Schritt für Schritt die Intensität, um die genaue Grenze der kortikalen Erregbarkeit zu bestimmen. Diese musste unterhalb der Stimulationsintensität liegen, die bei der TMS-Stimulation verwendet wurde (60% der Maximalintensität des TMS-Systems), um eine Stimulierung der kortikalen Strukturen gewährleisten zu können.

Die erste EEG-Aufzeichnung eines Messtermins war an jedem Messtermin eine Base-Line-Messung ohne vorherige Stimulation, anschließend wurden an beiden Messtagen jeweils drei 62 Kanal-EEG-Aufzeichnungen von fünfminütiger Dauer in direktem Anschluss an die drei rTMS-Stimulations-Serien (Verzögerung durch kurze Umbaumaßnahmen von ca. einer Minute) der verschiedenen Kortexareale aufgezeichnet. Die Probanden sollten während der Aufzeichnungen möglichst ruhig und entspannt auf einem Stuhl sitzen, sie sollten nicht sprechen und die Augen geschlossen halten und nicht bewegen. Auch sonstige Bewegungen, vor allem der Kiefermuskulatur, sollten vermieden werden. Zur Verringerung der akustischen Reize kamen Ohrstöpsel aus Schaumstoff zum Einsatz.

Die Stimulationseinheiten bestanden aus 200 repetitiven Stimuli mit einer Frequenz von 1 Hertz und einer Stimulationsintensität von 60% der maximalen Leistungsfähigkeit des TMS-Systems. Eine Stimulationseinheit dauerte 3 Minuten 20 Sekunden. Die TMS-Spule wurde dazu für die Dauer der Stimulationseinheit an den jeweiligen Stimulationsort positioniert und dabei tangential zur Schädelkalotte des Teilnehmers gehalten. Das TMS-System gab die Anzahl der Stimuli in der richtigen Frequenz nach einem voreingestellten Muster ab.

Der Stimulationsort für die Stimulation des Frontalkortex waren die Elektrodenpositionen F3 und F4 der EEG-Haube für den linken und rechten Frontalkortex, für die Stimulation des Temporalkortex war dies der Bereich zwischen C5 und CP5 und zwischen C6 und CP6 für den linken und rechten Temporalkortex. Zur Scheinstimulation wurde die Spule über der Elektrode CPZ im Bereich der Fissura longitudinalis cerebri platziert und ohne das Wissen des Teilnehmers umgedreht, sodass allenfalls eine deutlich reduzierte Stimulationsintensität in diesem Gebiet wirken konnte. Eigenen Messungen zufolge entstehen durch das Umdrehen der passiv gekühlten Spule an der Kalotte des Teilnehmers Magnetfelder, deren Intensität verglichen mit einer tatsächlichen Stimulation um das sechsfache verringert ist. Die Elektrode CPZ liegt auf der Medianlinie und wurde für die Scheinstimulation an beiden Messtagen herangezogen.

Das Equipment zur Durchführung der EEG-Aufzeichnung bestand aus TMS-kompatiblen 62 Elektroden EEG-Hauben der Firma BrainCap, einem BrainAmp DC 62 Kanal Verstärker und dem BrainVision Recorder in der Software Version 1.20.0401. Die Hauben waren in vier verschiedenen Größen von 54, 58 und 62 cm Umfang vorhanden, bei der EEG-Ableitung handelte es sich um eine unipolare Ableitung gegen eine Referenzelektrode. Für die TMS-Stimulation wurde das Medtronic MagPro System Model X100 mit der Software Version 3.22 in Kombination mit der Medtronic Spule des Modells MCF B-65 (passiv gekühlte, fokale achtförmige Schmetterlingssspule) verwendet.

Auswertung

Zur Aufzeichnung der EEG-Daten wurden unipolare Ableitungen mit dem BrainAmp DC 62 Verstärker und dem BrainVision Recorder (Software Version 1.20.0401) der Firma Brain Products erzeugt. Dabei kamen ein Hochpassfilter von 1 Hz und ein Tiefpassfilter von 45 Hz zum Einsatz.

Für die Auswertung der Datensätze wurde das EEGLAB-Tool (Software Version 13.4.4B) des Programms MATLAB (Delorme und Makeig 2004) und das Programm FieldTrip (Software Version vom 14.07.2014) (Oostenveld et al. 2011) verwendet. Hierfür wurden die kontinuierlichen EEG-Aufzeichnungen von fünfminütiger Dauer in Sequenzen von 2 Sekunden unterteilt (jeweils 150 Sequenzen).

Der erste Verarbeitungsschritt erfolgte in Form einer visuellen Kontrolle, bei der jede Aufzeichnung auf Muskelartefakte und technische Artefakte hin untersucht wurde. Bei diesem Schritt wurden Sequenzen, die derartige Störungen enthielten, entfernt. Auch Netzbrummen und Null-Linien einzelner Ableitungen konnten hierbei detektiert werden und für eine Weiterverarbeitung markiert werden.

Hierauf folgte das Durchlaufen einer Independent Component Analysis (ICA) zur Korrektur von Augenartefakten, die ICA Datensätze wurden dann um diese Augenkomponenten bereinigt. Die markierten Ableitungen, die für eine Weiterverarbeitung unbrauchbar waren, konnten durch benachbarte Ableitungen interpoliert werden.

Danach folgte eine Rereferenzierung aller Ableitungen auf eine berechnete Average-Referenz und eine Rekonstruktion des Signals der vorher verwendeten Referenzelektrode.

Die Elektroden IZ, TP9 und TP10 (im Bereich der Protuberantia occipitalis externa und der Processus mastoidei) wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die Signalqualität in diesen Ableitungen nicht ausreichend war. Danach erfolgte eine erneute visuelle Kontrolle, dabei konnten bei mangelnder Qualität der Datensätze die Verarbeitungsschritte der ICA und der Rereferenzierung wiederholt werden und einzelne Ableitungen erneut interpoliert werden.

Im Anschluss wurde die minimalste Anzahl verwertbarer Segmente (zwei Sekunden) aller EEG-Aufzeichnung bestimmt, diese lag bei 113 Segmenten (3 Minuten 46 Sekunden) von aufgenommenen 150 Segmenten (5 Minuten), dies entspricht 75,3%. Danach mussten alle EEG-Datensätze auf diese Anzahl reduziert werden, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Bei Datensätzen mit mehr als 113 brauchbaren Segmenten nutzte man die ersten 113 Segmente und verwarf die restlichen Aufzeichnungen.

Zur weiteren Auswertung wurden die Daten vom Format EEGLAB auf das Format FieldTrip umgewandelt und eine Fouriertransformation mittels des FieldTrip Moduls MTMFFT durchgeführt. Dabei wurden Default-Einstellungen verwendet und eine Glättung der Daten mit 1 Hz zur Reduktion von Störsignalen angewendet. Eine Normalisierung der einzelnen Messdaten wurde mit Hilfe einer Teilung durch die

mittlere Frequenz erreicht und anschließend das Power-Spektrum der EEG-Daten berechnet.

Die beiden Baseline-Aufzeichnungen und die zwei Scheinmessungen der einzelnen Aufzeichnungstage wurden gegeneinander gemittelt, danach konnte mit der statistischen Auswertung mit dem Programm FieldTrip begonnen werden. Dafür wurden durch Subtraktion der Baseline-Messung von jeder einzelnen Stimulationsmessung Differenzwerte gebildet, von diesen Differenzwerten wurde jeweils die Differenz der Baseline-Messung von der Scheinmessung abgezogen [(Stimulation-Baseline)-(Scheinstimulation-Baseline)]. Für die entstandenen Differenzwerte wurde für jeden Stimulationsort und jede EEG-Bande ein T-Test gerechnet. Der T-Test wurde für unabhängige Stichproben gerechnet, dabei wurde eine non-parametrische Monte-Carlo-Einstellung mit 5000 Iterationen verwendet.

In den dadurch entstandenen Topographien wurden ab drei benachbarten signifikanten Kanälen diese zusammengefasst und in das Programm SPSS der Firma IBM (Wittenberg et al. 2014) exportiert.

Mit dem Statistik-Software SPSS wurden 2x2 Anovas errechnet mit dem Zwischensubjekt-Faktor Gruppe (Faktorstufen Patient versus Kontrollperson) und dem Innersubjekt-Faktor TMS (Faktorstufen Echte versus Scheinstimulation).

Mit dem Programm SPSS wurden ebenfalls die erfassten Parameter von Patienten und Vergleichspersonen ausgewertet. Hierbei wurden Mittelwerte für die Parameter Geschlecht und Alter der Teilnehmer errechnet. Der Ausbildungsstand wurde in die Kategorien „Vorhandenes Abitur“ und „Nicht vorhandenes Abitur“ unterteilt und die jeweiligen Absolutzahlen einander gegenübergestellt. Auch bei dem Parameter Händigkeit wurden die Absolutzahlen gegenüber gestellt. Medikamentenanamnese, Konsum von Alkohol, Nikotin und koffeinhaltigen Getränken wurden anhand eines Bogens zur Selbstauskunft eingeschätzt, hier wurden für beiden Gruppen Mittelwerte gebildet und diese miteinander verglichen. Die intellektuellen Leistungsfähigkeit und das Ausmaß der Depressivität wurden anhand von Tests eruiert. Hierzu dienten der ZVT und der MWT-B zur Bestimmung der intellektuellen Leistungsfähigkeit sowie der MDI zur Bestimmung der Depressivität. Die Mittelwerte der Testergebnisse von beiden Gruppen wurden hier gegenübergestellt.

Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit erörtert neuroplastische Effekte nach 1 Hz rTMS der Frontalhirnrinde. Die Auswirkungen der Stimulationen am Temporalkortex werden in einer parallel verfassten Dissertation diskutiert. Die EEG-Frequenzen wurden hierbei in die Bereiche Delta (2 – 3.5 Hz), Theta (4 – 7.5 Hz), Alpha (8 – 12 Hz), Beta 1 (13 – 18 Hz), Beta 2 (18.5 – 21 Hz), Beta 3 (21.5 – 30 Hz) und Gamma (30.5 – 44 Hz) eingeteilt.

Errechnet wurde die induzierte Aktivität aus der Differenz der EEG-Ableitung nach echter Stimulation und EEG-Ableitung ohne vorhergehende Stimulation abzüglich der Differenz der EEG-Ableitung nach Scheinstimulation (Shambedingung) und der EEG-Messung ohne vorhergehende Stimulation [(Stimulation-Baseline)-(Scheinstimulation-Baseline)]. Signifikante Gruppenunterschiede wurden dabei in der Beta-3-Power und Gamma-Power nach linksfrontaler Stimulation und in der Delta-Power nach links- und rechtsfrontaler Stimulation gefunden. Die Ableitungen, die keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen zeigten, wurden für unsere Arbeit nicht weiter ausgewertet.

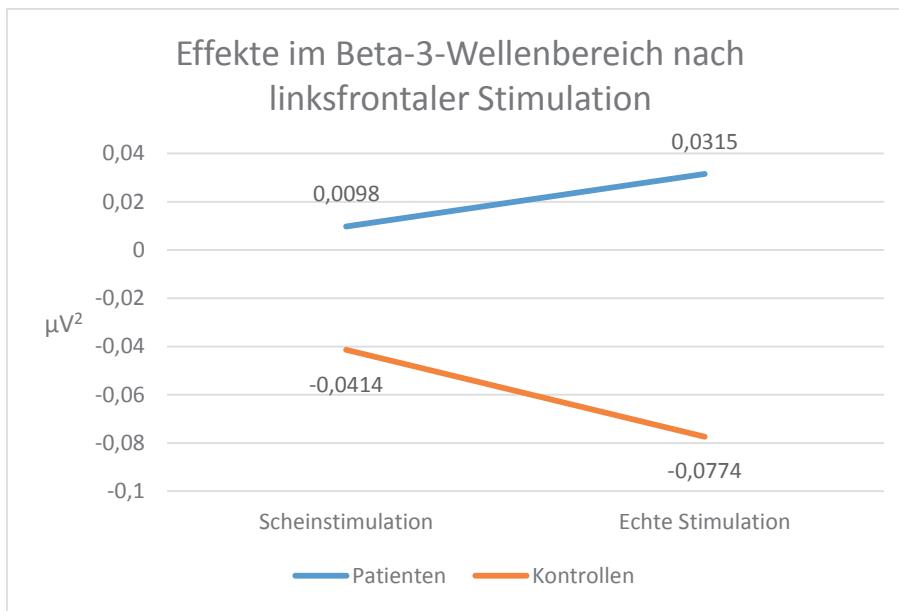
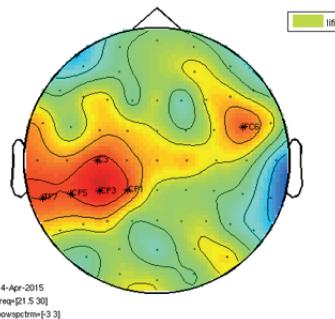
Im Beta-3-Bereich (21.5 bis 30 Hz) fanden sich nach linksfrontaler Stimulation signifikante Gruppenunterschiede in linkstemporalen Elektroden ($F=7.611$; $df=1,38$; $p=0.009$). Die Patienten zeigten dabei eine signifikant erhöhte Power nach der echten im Vergleich zur Scheinstimulation, die Kontrollpersonen eine signifikant erniedrigte Power nach der echten im Vergleich zur Scheinstimulation. Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass Patienten gegenüber den Kontrollen signifikant erhöhte Power nach Scheinstimulation und nach echter Stimulation aufwiesen (Abbildung 1).

Im Gammabereich (30.5 bis 44 Hz) ließen sich nach linksfrontaler Stimulation Gruppenunterschiede in den rechten frontalen und temporalen Elektroden finden ($F=7.995$; $df=1,38$; $p=0.007$). Die Patienten zeigten eine signifikant erhöhte Power nach der echten im Vergleich zur Scheinstimulation, die Kontrollen eine signifikant erniedrigte Power nach der echten im Vergleich zur Scheinstimulation. Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass Patienten gegenüber Kontrollen erhöhte Power nach Scheinstimulation und nach echter Stimulation aufwiesen (Abbildung 2).

Im Deltabereich (2 bis 3.5 Hz) ließen sich nach linksfrontaler Stimulation Gruppenunterschiede in den linken temporalen Elektroden finden ($F=6.380$; $df=1,38$; $p=0.016$). Die Patienten zeigten eine signifikant erniedrigte Power nach der echten im Vergleich zur Scheinstimulation, die Kontrollen eine signifikant erhöhte Power nach der echten im Vergleich zur Scheinstimulation. Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass Patienten gegenüber Kontrollen signifikant erniedrigte Power nach echter Stimulation aufwiesen (Abbildung 3).

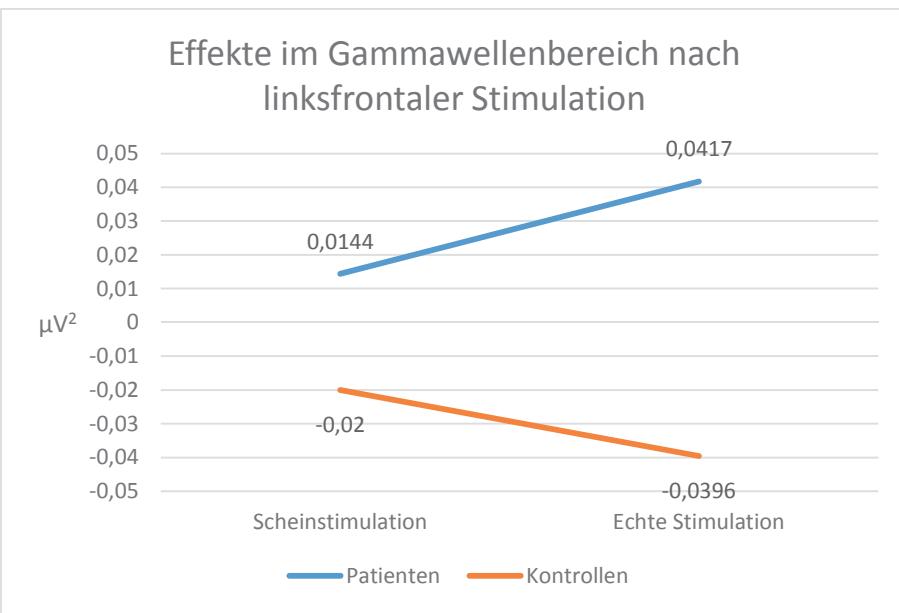
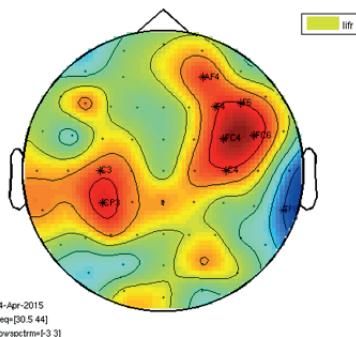
Im Deltabereich nach rechtsfrontaler Stimulation fanden sich Gruppenunterschiede in den linkstemporalen und rechtstemporalen Elektroden ($F=4.903$; $df=1,38$; $p=0.033$). Die Patienten zeigten eine signifikant erniedrigte Power nach der echten im Vergleich zur Scheinstimulation, die Kontrollen eine signifikant erhöhte Power nach der echten im Vergleich zur Scheinstimulation. Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass Patienten gegenüber Kontrollen signifikant erniedrigte Power nach echter Stimulation aufwiesen (Abbildung 4).

Abbildung 1:
Effekte im Beta-3-Wellenbereich nach linksfrontaler Stimulation



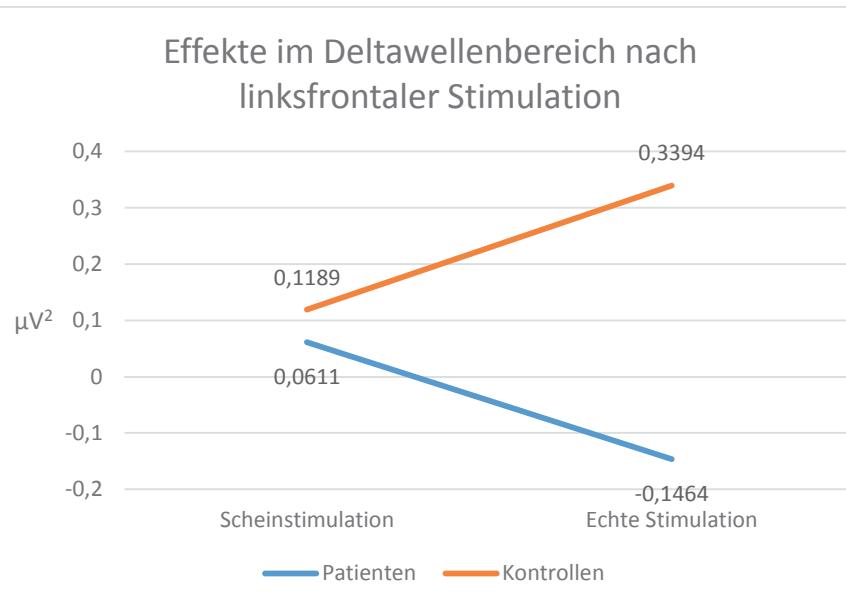
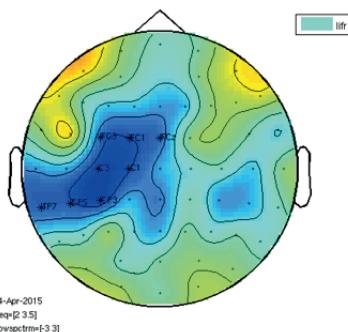
Die obere Abbildung zeigt die Aktivität im Beta-3-Wellenbereich nach Stimulation über dem linksfrontalen Kortex. Die farbliche Kodierung (rot: Aktivitätszunahme; blau: Aktivitätsabnahme) stellt Veränderungen von echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation bzw. Veränderungen bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen dar. Hierbei zeigt sich eine Aktivitätszunahme im Bereich des linken parietotemporalen Kortex bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen nach echter Stimulation verglichen mit Scheinstimulation (roter Bereich). Die Ableitungen, die signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen aufweisen, sind mit einem Stern markiert. Für die Bedingungen, bei denen drei oder mehr als drei zusammenhängende Ableitungen signifikant waren, wurde für diese Ableitungen eine 2x2-Anova berechnet (Grafik). Hier ist die Aktivität bei Patienten und Kontrollen für die Bedingungen Scheinstimulation und echte Stimulation aufgetragen (Einheit: μV^2). Zu erkennen ist eine Aktivitätszunahme bei Patienten nach echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation und eine Aktivitätsabnahme bei den Kontrollen nach echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation.

Abbildung 2:
Effekte im Gammawellenbereich nach linksfrontaler Stimulation



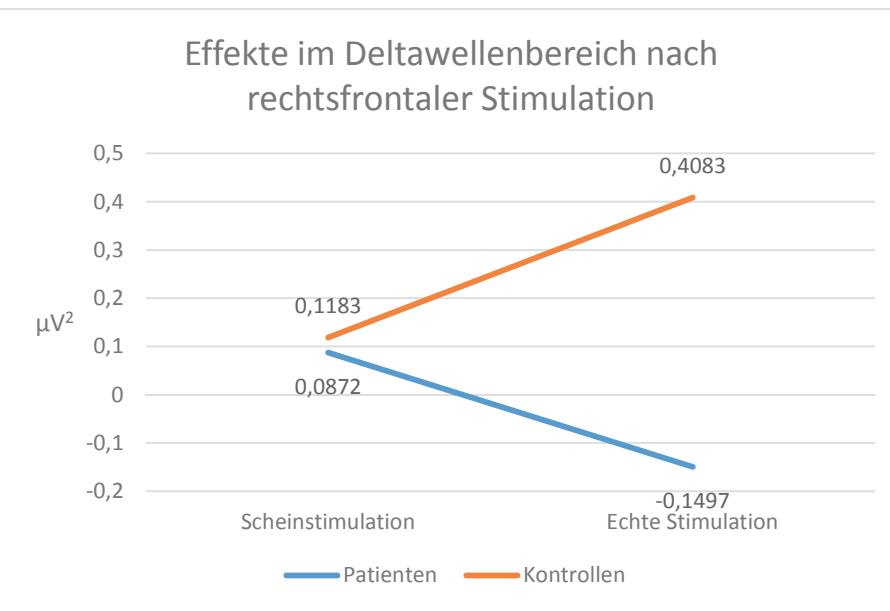
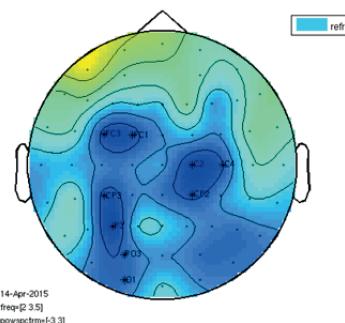
Die obere Abbildung zeigt die Aktivität im Gammawellenbereich nach Stimulation über dem linksfrontalen Kortex. Die farbliche Kodierung (rot: Aktivitätszunahme; blau: Aktivitätsabnahme) stellt Veränderungen von echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation bzw. Veränderungen bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen dar. Hierbei zeigt sich eine Aktivitätszunahme im Bereich des rechten frontotemporalen und des linken parietalen Kortex bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen nach echter Stimulation verglichen mit Scheinstimulation (roter Bereich). Die Ableitungen, die signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen aufweisen, sind mit einem Stern markiert. Für die Bedingungen, bei denen drei oder mehr als drei zusammenhängende Ableitungen signifikant waren, wurde für diese Ableitungen eine 2x2-Anova berechnet (Grafik). Hier ist die Aktivität bei Patienten und Kontrollen für die Bedingungen Scheinstimulation und echte Stimulation aufgetragen (Einheit: μV^2). Zu erkennen ist eine Aktivitätszunahme bei Patienten nach echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation und eine Aktivitätsabnahme bei den Kontrollen nach echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation.

Abbildung 3:
Effekte im Deltawellenbereich nach linksfrontaler Stimulation



Die obere Abbildung zeigt die Aktivität im Deltawellenbereich nach Stimulation über dem linksfrontalen Kortex. Die farbliche Kodierung (rot: Aktivitätszunahme; blau: Aktivitätsabnahme) stellt Veränderungen von echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation bzw. Veränderungen bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen dar. Hierbei zeigt sich eine Aktivitätsabnahme im Bereich des linken parietotemporalen Kortex bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen nach echter Stimulation verglichen mit Scheinstimulation (blauer Bereich). Die Ableitungen, die signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen aufweisen, sind mit einem Stern markiert. Für die Bedingungen, bei denen drei oder mehr als drei zusammenhängende Ableitungen signifikant waren, wurde für diese Ableitungen eine 2x2-Anova berechnet (Grafik). Hier ist die Aktivität bei Patienten und Kontrollen für die Bedingungen Scheinstimulation und echte Stimulation aufgetragen (Einheit: μV^2). Zu erkennen ist eine Aktivitätsabnahme bei Patienten nach echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation und eine Aktivitätszunahme bei den Kontrollen nach echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation.

Abbildung 4:
Effekte im Deltawellenbereich nach rechtsfrontaler Stimulation



Die obere Abbildung zeigt die Aktivität im Deltawellenbereich nach Stimulation über dem rechtsfrontalen Kortex. Die farbliche Kodierung (rot: Aktivitätszunahme; blau: Aktivitätsabnahme) stellt Veränderungen von echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation bzw. Veränderungen bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen dar. Hierbei zeigt sich eine Aktivitätsabnahme im Bereich der beiden parietalen Kortizes und des linken okzipitalen Kortex bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen nach echter Stimulation verglichen mit Scheinstimulation (blaue Bereiche). Die Ableitungen, die signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen aufweisen, sind mit einem Stern markiert. Für die Bedingungen, bei denen drei oder mehr als drei zusammenhängende Ableitungen signifikant waren, wurde für diese Ableitungen eine 2x2-Anova berechnet (Grafik). Hier ist die Aktivität bei Patienten und Kontrollen für die Bedingungen Scheinstimulation und echte Stimulation aufgetragen (Einheit: μV^2). Zu erkennen ist eine Aktivitätsabnahme bei Patienten nach echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation und eine Aktivitätszunahme bei den Kontrollen nach echter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation.

Die Ergebnisse der Vergleiche der demographischen Daten der beiden Gruppen sind in Tabelle 1 gezeigt. Der Vergleich ergab eine Teilnehmerzahl von jeweils 20 in der Gruppe der Patienten und in der Gruppe der Kontrollpersonen, die 20 Personen beider Gruppen bestanden jeweils aus 17 Männern und drei Frauen. Das mittlere Alter lag in der Gruppe der Patienten bei 36.80 Jahren und in der Gruppe der Vergleichspersonen bei 36.95 Jahren.

Das Bildungsniveau wurde in die Kategorien „Vorhandenes Abitur“ und „Nicht vorhandenes Abitur“ unterteilt, dabei ergab sich eine Verteilung von drei Personen mit Abitur und 17 Personen ohne Abitur in der Gruppe der Patienten und eine Verteilung von vier Personen mit Abitur und 16 Personen ohne Abitur in der Gruppe der Vergleichspersonen. Die Zahl der Schul- und Ausbildungsjahre lag in der Gruppe der Patienten bei durchschnittlich 10.15 und in der Gruppe der gesunden Probanden bei 10.95.

Die mittlere Erkrankungsdauer wurde mit 10.03 Jahren ermittelt, das mittlere Erkrankungsalter lag bei 26.75 Jahren. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte wurde zwischen 1 und 25 angegeben.

Bei den anamnestischen Erhebungen bezüglich Suchtverhalten (Konsum von Alkohol, koffein- bzw. teeinhaltigen Getränken und Zigaretten) wurde ein Raucheranteil von 18 Teilnehmern bei den Patienten und von 5 bei den Vergleichspersonen eruiert.

Die Auswertung des Major Depression Index (MDI, (OLSEN et al. 2003)) ergab einen Durchschnittswert von 9.95 in der Gruppe der Patienten und von 3.80 in der Gruppe der Vergleichspersonen.

Der errechnete Intelligenzquotient aus den Ergebnissen des Wortschatztests (MWT-B) (Merz et al. 1975) lag bei durchschnittlich 106.53 bei den Patienten und bei durchschnittlich 108.70 bei Vergleichspersonen, wobei der Test in der Gruppe der Schizophrenen nur bei 17 von 20 Personen durchgeführt werden konnte. Grund hierfür waren mangelnde Sprachkenntnisse, mangelndes Sehvermögen und mangelnde Lesefähigkeit.

Der errechnete Intelligenzquotient aus den Ergebnissen des Zahlenverbindungstests (ZVT) ergab einen Wert von durchschnittlich 78.85 in der Gruppe der Patienten und einen Wert von durchschnittlich 110.00 in der Gruppe der Vergleichspersonen. Der

Intelligenzquotient beim Zahlenverbindungstest ermittelt sich aus der Zeit, die benötigt wird, um die Zahlen 1 bis 90 (in unregelmäßiger Anordnung auf einem Blatt Papier) zu verbinden.

Der Positive and Negative Syndrome Scale Score (PANSS-Score) wurden bei den teilnehmenden Patienten anhand eines Fragebogens erhoben (The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia 1987), eine Teilnehmerin hat die Erhebung des PANSS abgelehnt.

Tabelle 1: TeilnehmerstatistikenGruppenvergleiche

		Patienten	Kontrollen	p-Wert
1	Alter (Jahre)	36.80	36.95	0.965
2	Schule/Ausbildung (Jahre)	10.15	10.95	0.151
3	MDI (Punkte)	9.95	3.80	0.006
4	MWT-B (IQ)	106.53	108.70	0.660
5	ZVT (IQ)	78.85	110.00	
6	Händigkeit (Punkte)	70.50	65.50	0.770

Erkrankung

		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
1	Alter bei Diagnose (Jahre)	15	44	26.75	8.961
2	Dauer der Erkrankung (Jahre)	1	28	10.03	7.767
3	Stationäre Aufenthalte (Anzahl)	1	25	6.80	7.245

PANSS

		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
1	Positiv (Punkte)	11	21	17.00	2.517
2	Negativ (Punkte)	14	24	18.95	2.592
3	Generell (Punkte)	20	42	32.05	4.949
4	Gesamt (Punkte)	55	83	68.00	6.758

Bei der Auswertung der Medikamenteneinnahme ergab sich eine Einnahme von Neuroleptika bei 18 von 20 teilnehmenden Schizophrenie-Patienten, 11 verschiedene Präparate kamen zum Einsatz. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Präparaten zu erzielen, wurden für die verschiedenen Substanzen die jeweils eingenommenen Mengen auf eine Chlorpromazin-Äquivalentdosis umgerechnet, die Dosierung lag bei durchschnittlich 578 Milligramm Chlorpromazin-Äquivalentdosis. Keine der Vergleichspersonen nahm Neuroleptika ein. Darüber hinaus wurde von drei Patienten die Einnahme von Antikonvulsiva und von zwei Patienten die Einnahme von Antidepressiva angegeben. Zudem wurde sowohl von Patienten als auch von Vergleichspersonen die Einnahme weiterer Medikamente angegeben, wie zum Beispiel Antihypertensiva, Statine, NSAR, Antihistaminika oder die Einnahme von Schilddrüsenhormonen.

Um eine mögliche Beeinflussung von Antikonvulsiva zu untersuchen, wurden in unserer Studie die Ergebnisse der Patienten erneut unter Ausschluss der drei Patienten mit antikonvulsiver Therapie berechnet. Diese Daten wurden mit den Daten aller Patienten verglichen, dabei zeigte sich kein relevanter Unterschied durch Ausschluss der Teilnehmer mit Antikonvulsiva-Therapie.

Diskussion

Die Neuronen der menschlichen Hirnrinde oszillieren in unterschiedlichen Rhythmen. „Sie bilden charakteristische Muster, die sich in ihrer Amplitude und Frequenz unterscheiden, und sind ein Maß für die synchrone Entladung der Kortexneurone.“ (Gekle 2010, S. 778). Dabei scheinen die verschiedenen Frequenzbereiche in direkter Korrelation mit unterschiedlichen Funktionen des Gehirns zu stehen, wie zum Beispiel der Wahrnehmung von Sinneseindrücken, Bewegungen oder kognitiven Prozessen (Başar et al. 2001; Gekle 2010, S. 778). Die Verarbeitung von visuellen Informationen ist beispielsweise mit einem Anstieg der Gamma-Aktivität im Bereich des frontalen Kortex vergesellschaftet (Başar et al. 2001).

Die Funktionsweisen des Gehirns sind dabei nicht statisch, sondern passen sich einer veränderten Umgebung oder veränderten Anforderungen an. Unter Neuroplastizität versteht man die Fähigkeit des Gehirns, sich funktionell umzustrukturieren und damit auf veränderte Bedingungen oder veränderte Anforderungen reagieren zu können. Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob es Unterschiede im neuroplastischen Verhalten zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Vergleichspersonen gibt. Hierfür wird im Kortex von Schizophrenie-Patienten und Kontrollpersonen eine neuronale Aktivität induziert, indem der frontale Kortex beider Hemisphären mittels repetitiver Transkranieller Magnetstimulation (rTMS) stimuliert wird.

Ergebnisse der vorliegenden Studie

Im Beta-3-Wellenbereich und Gamma-Wellenbereich wird bei den Patienten vor der echten Stimulation eine höhere Power gemessen als bei den Vergleichspersonen, die Power erhöht sich durch die linksfrontale Stimulation bei den Patienten weiter, während sie sich bei den Vergleichspersonen durch die Stimulation weiter erniedrigt. Dies ist nach Stimulation der linken, nicht aber der rechten Hemisphäre der Fall.

Manche Aufgabenbereiche der Großhirnrinde unterliegen einer Lateralisation, das heißt, sie werden vorwiegend in einer der beiden Hemisphären verarbeitet. „Zum Beispiel konnte der Neuroanatom Paul Broca schon zu Beginn des 19. Jahrhunderts nachweisen, dass eine gestörte Sprachproduktion mit Schädigungen im Frontalbereich der linken Hemisphäre des Kortex einhergeht.“ (Gekle 2010, S. 774).

Bei 96 Prozent der Rechtshänder und bei 70 Prozent der Linkshänder scheint die Sprachfunktion in der linken Hirnhälfte lateralisiert zu sein (Gekle 2010, S. 774). In unserer Studie weisen die Patienten einen Handedness-Score von 70,5 Punkten und die Kontrollen einen Score von 65,5 Punkten auf, das bedeutet, dass sowohl Patienten als auch Kontrollen überwiegend rechtshändig sind.

Fraglich ist, ob die Tatsache, dass die Effekte im Beta- und Gammawellenbereich nur linkshemisphärisch signifikant unterschiedlich sind, in Zusammenhang mit der Rechtshändigkeit der Teilnehmer steht. Wenn dies der Fall ist, stellt sich weiterhin die Frage, ob die Effekte durch unterschiedliches neuroplastisches Verhalten der sprachkodierenden kortikalen Areale bedingt sind. Weitere Studien könnten klären, welche Rolle die Kortexareale, die für sprachliche Aktivität kodieren, bei der Erkrankung Schizophrenie spielen und inwieweit dies mit einem unterschiedlichen Ansprechen dieser Areale auf TMS einhergeht.

Auch im Delta-Aktivitätsbereich werden Gruppenunterschiede gemessen, dies war sowohl nach linksfrontaler als auch nach rechtsfrontaler Stimulation der Fall. Hier ist die Power unter Scheinstimulationsbedingungen bei Schizophrenie-Patienten niedriger als bei Vergleichspersonen und nimmt durch Stimulation weiter ab, während bei Kontrollpersonen unter Scheinstimulation eine höhere Power gemessen wird, die sich durch Stimulation weiter erhöht.

Beurteilung der Ergebnisse

Eine Beeinflussung der Ergebnisse der Studie könnte durch die Einnahme von Medikamenten zustande kommen. Vor allem die Wirkungsweise von Neuroleptika und Antikonvulsiva lässt einen Effekt auf kortikale Strukturen vermuten. Mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin wird ein verändertes Ansprechen auf TMS in Verbindung gebracht (Günther et al. 1993; Rogasch et al. 2014). In einem Versuchsaufbau wurde den Teilnehmern während einer bewusster Muskelkontraktion ein TMS-Impuls über dem Motorkortex gegeben und dabei ein kurzzeitiger Verlust des Muskeltonus gemessen. Diese Zeit des Muskeltonus-Abfalls war bei Einnahme von Clozapin verglichen mit anderen Neuroleptika verlängert (Rogasch et al. 2014). Unter Einnahme der Substanzen Olanzapin und Risperidon sind Veränderungen in der Hemmung des kontralateralen Motorkortex bei

Stimulation des ipsilateralen Motorkortex aufgefallen. Die interhemisphärische Inhibierung des kontralateralen Motorkortex wird unter physiologischen Bedingungen über das Corpus Callosum vermittelt (Trepel 2008, S. 266f). Eine verminderte interhemisphärische Kommunikation kann daher zum einen auf eine medikamentös induzierte Dysfunktion im Bereich des Corpus Callosum hindeuten, zum anderen auf eine verminderte Aktivität lokaler Neurone, die auf entfernte Bereiche projizieren (Rogasch et al. 2014). Da eine signifikante Veränderung der Funktionalität des Corpus Callosum in Assoziation mit der Erkrankung Schizophrenie nicht gefunden wurde (Rogasch et al. 2014), ist eine medikamentöse Ursache für die fehlerhafte Kommunikation naheliegend.

Eine medikamentöse Beeinflussung der Ergebnisse kann im Rahmen der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden, da sich die Patienten für die Teilnahme in einem stabilen Krankheitsstadium befinden müssen und dieses in vielen Fällen nur mithilfe von Neuroleptika erreicht werden kann. Dies äußert sich auch in dem hohen Anteil an Patienten in dieser Studie, die mit Neuroleptika therapiert werden (90 Prozent der Teilnehmer).

Dadurch können aber die TMS-induzierten kortikalen Veränderungen der kortikalen Aktivität durch die medikamentös induzierten Aktivitätsänderungen überlagert werden, sodass die Ergebnisse der Patientengruppe nicht mehr sicher mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe verglichen werden können.

Ein möglicher Ansatz für weitere Studien wäre, nur Patienten in den Versuchsaufbau einzuschließen, die nicht medikamentös mit Neuroleptika therapiert sind. Da nur wenige Patienten mit Schizophrenie auf Neuroleptika verzichten können, die Durchführung dieser Studie aber ein stabiles Krankheitsstadium von den Teilnehmern fordert, war dieser Ansatz für die vorliegende Studie nicht praktikabel.

Auch Medikamente aus der Gruppe der Antikonvulsiva wurden von drei Teilnehmern der Studie aus der Gruppe der Patienten eingenommen. Für diese Medikamentengruppe liegt ähnlich wie für Neuroleptika eine Beeinflussung des Kortex nahe. Um diesen Effekt zu untersuchen, wurde für die vorliegende Studie eine alternative Auswertung der Ergebnisse unter Ausschluss der drei Patienten mit Einnahme von Antikonvulsiva angefertigt. Dabei zeigte sich, dass kein signifikanter

Unterschied zwischen der Auswertung aller Patienten und der Auswertung der Patienten ohne Antikonvulsiva festzustellen war.

Dies legt den Schluss nahe, dass die von den Patienten in dieser Studie eingenommenen Präparate in der eingenommenen Dosierung keinen signifikanten Einfluss auf EEG-Ableitung und TMS-Stimulation ausüben. Zu klären bleibt dabei aber, ob diese Beobachtung auf andere Präparate und andere Dosierungen übertragen werden kann. Interessant wären hierfür Studien, die den generellen Einfluss von Antikonvulsiva auf das EEG untersuchen und dabei verschiedene Präparate in verschiedenen Dosierungen gegenüberstellen. Eine diesbezügliche Untersuchung könnte auch für andere Forschungsbereiche von Nutzen sein.

Weiterhin stellt sich die Frage, inwieweit der Konsum von Nikotin ein Einflussfaktor auf die Ergebnisse der EEG-Ableitungen sein kann. Während in der Gruppe der Kontrollen 25 Prozent der Teilnehmer Raucher sind, liegt der Anteil der Raucher in der Gruppe der Patienten bei 90 Prozent. Dies deutet zum einen darauf hin, dass der Anteil an Rauchern bei Menschen mit Schizophrenie grundsätzlich höher ist als der Anteil an Rauchern in der Allgemeinbevölkerung.

Unklar ist zum anderen aber, inwieweit der Konsum von Zigaretten Einfluss auf die neuronale Aktivität ausübt und ob dieser Einfluss, ähnlich einer medikamentösen Beeinflussung, die TMS-induzierte Stimulation des Kortex überlagert. Eine Vergleichbarkeit der TMS-induzierten neuroplastischen Effekte zwischen den beiden Teilnehmergruppen kann auch dadurch erschwert sein.

Eine verbesserte Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen wäre dann gegeben, wenn beide Gruppen einen ähnlich hohen Raucheranteil aufweisen würden. Dies hätte erreicht werden können, indem bei der Auswahl der Kontrollen als zusätzliches Kriterium die Raucheranamnese berücksichtigt worden wäre. Im Rahmen dieser Studie wurde hierauf aber aus Gründen der Durchführbarkeit verzichtet.

Interessant wäre die Klärung der Frage, in welchen Maß Zigarettenkonsum zum einen Veränderungen im EEG hervorrufen kann und zum anderen mit TMS-induzierter neuronaler Plastizität interagiert. Außerdem könnte in Folgestudien die Raucheranamnese als festes Kriterium für die Auswahl von Patienten und Kontrollen etabliert werden und dadurch eine bessere Gruppenvergleichbarkeit gewährleistet werden.

Klinische Relevanz

Die vorliegende Studie stellt eine Grundlagenforschung zu der Erkrankung Schizophrenie dar, aus der primär kein klinischer Nutzen abzuleiten ist. Sie zeigt aber, dass sich kortikale Aktivität durch repetitive Transkranielle Magnetstimulation beeinflussen lässt und dass sich die kortikale Reaktion auf TMS zwischen Menschen mit Schizophrenie und der Allgemeinbevölkerung unterscheidet. Diese Erkenntnis könnte als Grundlage für neue Forschungsarbeiten dienen, um TMS im Umgang mit schizophrenen Erkrankungen zu etablieren und dazu beizutragen, dass rTMS in Zukunft einen Stellenwert in Diagnostik und Therapie der Erkrankung einnimmt.

Vor allem in Kombination mit EEG könnte TMS als objektivierbares und reproduzierbares Instrument für weiterführende Untersuchungen nützlich sein. Beide Verfahren eignen sich in der praktischen Anwendung, sie sind kostengünstig, erfordern keine aktive Mitarbeit der Patienten und sind daher objektivierbar und reproduzierbar.

Die klinische Relevanz repetitiver Transkranieller Magnetstimulation bei schizophrenen Erkrankungen wurde bereits in früheren Studien untersucht. Eine Arbeit untersuchte den Einfluss von repetitiver 10 Hz TMS über dem linksfrontalen Kortex (Kamp et al. 2016) und kam zu dem Ergebnis, dass Schizophrenie mit einer verminderten metabolischen Aktivität im Bereich des Frontalkortex assoziiert ist und dass diese Hypofrontalität mit einer erhöhten Aktivität im Deltawellenbereich einhergeht. Dies weicht von den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ab, die bei Patienten mit Schizophrenie bereits vor Stimulation eine niedrige Aktivität im Deltawellenbereich verglichen mit den Kontrollen gemessen hat.

Die Studie zeigte außerdem, dass durch die Anwendung der repetitiven 10 Hz TMS Veränderungen im Deltawellenbereich bei den Patienten zu verzeichnen war. Diese Veränderung stand in Zusammenhang mit einem verbesserten Einschätzen emotionaler Regungen (Beurteilung von Gesichtern) (Kamp et al. 2016).

Dass Patienten mit Schizophrenie und gesunde Kontrollen ein unterschiedliches Ansprechen auf 1 Hz rTMS-Stimulation des Frontalkortex im Deltawellenbereich sowie in den hochfrequenten Beta- und Gammawellenbereichen aufwiesen, konnte durch die vorliegende Studie bestätigt werden. Weitere Studien könnten

untersuchen, ob durch die Anwendung der 1 Hz rTMS auch eine Veränderung von Symptomen der Erkrankung oder dem subjektiven Empfinden der Patienten erreicht werden kann.

Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist ein psychiatrisches Krankheitsbild, welches mit einer Vielzahl an Symptomen wie Störungen des Denkens, der Wahrnehmung und des Antriebs sowie motorischen Bewegungsstörungen einhergeht (Möller et al. 2011, S. 231ff).

Die Ätiopathogenese der Erkrankung ist bisher nicht ausreichend verstanden, verschiedene Einflussfaktoren werden diskutiert, wobei hirnstrukturelle und neurophysiologische Faktoren eine wichtige Rolle spielen (Möller et al. 2011, S. 217). Einige Symptome der Erkrankungen stehen mit den integrativen Leistungen des Frontalhirns in Zusammenhang. Dort wird zum einen die Willkürmotorik und die Verankerung individueller Persönlichkeitsmerkmale sowie die sprachliche Verarbeitung (Trepel 2008, S. 243ff) gesteuert.

Das Gehirn funktioniert dabei nicht statisch, sondern passt sich permanent einer veränderten Umgebung oder veränderten Anforderungen an (Neuroplastizität).

Mit der Zielsetzung, genauere Erkenntnisse über die Schizophrenie zu gewinnen, untersucht diese Studie neuroplastische Korrelate der Erkrankung in direktem Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

In der Studie werden hierfür 20 Patienten mit Schizophrenie und 20 gesunde Probanden einer Stimulation des linken und rechten Frontalhirns mit dem Verfahren der repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) unterzogen und die neuroplastischen Effekte mittels EEG in den einzelnen Frequenzbändern (Alpha, Beta, Gamma, Theta und Delta) dargestellt. Außerdem wird zur Beurteilung des Placebo-Effekts eine Scheinstimulation durchgeführt.

Bei Auswertung der EEGs finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Teilnehmergruppen im oberen Beta- und Gammafrequenzbereich nach Stimulation des linksfrontalen Kortex und im Deltafrequenzbereich nach Stimulation beider Frontalhirnhemisphären.

Die Power im oberen Beta- und Gammafrequenzbereich ist bei Schizophrenie-Patienten nach Scheinstimulation verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant erhöht

und erhöht sich weiter nach echter Stimulation, während in der Gruppe der Vergleichspersonen die Power nach echter Stimulation weiter abnimmt.

Im Deltafrequenzbereich erniedrigt sich nach links- und rechtsfrontaler Stimulation die Power bei den Patienten nach echter Stimulation verglichen mit der Scheinstimulation, die Power bei den Kontrollpersonen nimmt hingegen nach echter Stimulation zu.

Der Betafrequenzbereich (21.5 bis 30 Hz) und der Gammafrequenzbereich (30.5 bis 44 Hz) sind durch eine hohe Frequenz mit gleichzeitig niedriger Amplitude gekennzeichnet und deuten auf einen Zustand erhöhter Aufmerksamkeit hin, während sich der Deltafrequenzbereich (2 bis 3.5 Hz) durch eine niedrige Frequenz mit hohen Amplituden auszeichnet und vor allem in Tiefschlafphasen auftritt. (Gekle 2010, S. 778).

Durch die Verwendung von TMS kann in der vorliegenden Studie neuronale Plastizität induziert werden, ohne dass von den Teilnehmern Motivation, Aufmerksamkeit oder Leistungsbereitschaft abverlangt werden muss. Dadurch erreicht die Studie ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit.

Die Transkranielle Magnetstimulation hat in der klinischen Anwendung bei Schizophrenie bisher keine Relevanz. Unsere Arbeit stellt eine Grundlagenforschung dar, um die Erkrankung besser zu verstehen. In einer früheren Studie wurde bereits ein Effekt von rTMS auf schizophrenie-typisch veränderte kortikale Aktivität beschrieben und dabei ein positiver Effekt auf Krankheitssymptome gefunden (Kamp et al. 2016).

Weitere Studien könnten in Zukunft die TMS-Intervention als Diagnostikum oder Therapeutikum bei der Erkrankung Schizophrenie untersuchen.

Literaturverzeichnis

The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia (1987). *Schizophrenia bulletin* 13 (2).

Başar, E.; Başar-Eroglu, C.; Karakaş, S.; Schürmann, M. (2001): Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 39 (2-3), S. 241–248.

Behrends, Jan C. (Hg.) (2010): Physiologie. 93 Tabellen. Stuttgart: Thieme.

Caparelli, Ec; Backus, W.; Telang, F.; Wang, Gj; Maloney, T.; Goldstein, Rz; Henn, F. (2012): Is 1 Hz rTMS Always Inhibitory in Healthy Individuals? In: *The open neuroimaging journal* 6, S. 69–74. DOI: 10.2174/1874440001206010069.

Casula, Elias P.; Tarantino, Vincenza; Basso, Demis; Arcara, Giorgio; Marino, Giuliana; Toffolo, Gianna Maria et al. (2014): Low-frequency rTMS inhibitory effects in the primary motor cortex: Insights from TMS-evoked potentials. In: *NeuroImage* 98, S. 225–232. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.065.

Delorme, Arnaud; Makeig, Scott (2004): EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. In: *Journal of neuroscience methods* 134 (1), S. 9–21. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009.

Dilling, Horst (Hg.) (2014): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien. 9. Aufl., unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2014. Bern: Huber.

Ferrarelli, Fabio; Massimini, Marcello; Peterson, Michael J.; Riedner, Brady A.; Lazar, Mariana; Murphy, Michael J. et al. (2008): Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients: a TMS/EEG study. In: *The American journal of psychiatry* 165 (8), S. 996–1005. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07111733.

Ferrarelli, Fabio; Sarasso, Simone; Guller, Yelena; Riedner, Brady A.; Peterson, Michael J.; Bellesi, Michele et al. (2012): Reduced natural oscillatory frequency of frontal thalamocortical circuits in schizophrenia. In: *Archives of general psychiatry* 69 (8), S. 766–774. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.147.

Frantseva, Marina; Cui, Jie; Farzan, Faranak; Chinta, Lakshminarayan V.; Perez Velazquez, Jose Luis; Daskalakis, Zafiris Jeffrey (2014): Disrupted cortical conductivity in schizophrenia: TMS-EEG study. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 24 (1), S. 211–221. DOI: 10.1093/cercor/bhs304.

- Gekle, Michael (Hg.) (2010): Taschenlehrbuch Physiologie. 70 Tabellen. Stuttgart: Thieme.
- Günther, W.; Baghai, T.; Naber, D.; Spatz, R.; Hippius, H. (1993): EEG alterations and seizures during treatment with clozapine. A retrospective study of 283 patients. In: *Pharmacopsychiatry* 26 (3), S. 69–74. DOI: 10.1055/s-2007-1014345.
- Hanslmayr, Simon; Backes, Heidelore; Straub, Sarah; Popov, Tzvetan; Langguth, Berthold; Hajak, Göran et al. (2013): Enhanced resting-state oscillations in schizophrenia are associated with decreased synchronization during inattentional blindness. In: *Human brain mapping* 34 (9), S. 2266–2275. DOI: 10.1002/hbm.22064.
- Kamp, Daniel; Brinkmeyer, Jürgen; Agelink, Marcus W.; Habakuck, Mareke; Mobsacher, Arian; Wölwer, Wolfgang; Cordes, Joachim (2016): High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) reduces EEG-hypofrontality in patients with schizophrenia. In: *Psychiatry research*. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.01.007.
- Kim, Won Sup; Lee, Mina; Han, Joo Man; Kim, Song E.; Kim, Hee-Jin; Kim, Bom Sahn et al. (2012): Acute and chronic effects of repeated 1 Hz rTMS on the temporal cortex. In: *Neuroreport* 23 (9), S. 540–545. DOI: 10.1097/WNR.0b013e328354036f.
- Marneros, A. (2006): Schizophrene Erkrankungen. In: Hans-Jürgen Möller und Volker Arolt (Hg.): Therapie psychischer Erkrankungen. 424 Tabellen. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 171–174.
- Merz, J.; Lehrl, S.; Galster, V.; Erzigkeit, H. (Hg.) (1975): MWT-B--ein Intelligenzkurztest. *Psychiatrie, Neurologie, und medizinische Psychologie* 27 (7).
- Möller, H.-J.; Schaub, A.; Riedel, M. (2011): Schizophrene Psychosen. In: Hans-Jürgen Möller, Gerd Laux und Hans-Peter Kapfhammer (Hg.): *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. 4., erw. und vollständig neu bearb. Aufl. Berlin: SpringerMedizin, S. 215–324.
- Mutschler, Ernst; Geisslinger, Gerd; Kroemer, Heyo K.; Menzel, Sabine; Ruth, Peter (2013): Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie ; mit 257 Tabellen und 1417 Strukturformeln. 10., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- OLSEN, L. R.; JENSEN, D. V.; NOERHOLM, V.; MARTINY, K.; BECH, P. (Hg.) (2003): The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. *Psychol. Med.* 33 (2).

Oostenveld, Robert; Fries, Pascal; Maris, Eric; Schoffelen, Jan-Mathijs (2011): FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. In: *Computational intelligence and neuroscience* 2011, S. 156869. DOI: 10.1155/2011/156869.

Oswald, W. D.; Roth, E. (Hg.) (1987): Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Ein sprachfreier Intelligenz-Test zur Messung der "kognitiven Leistungsgeschwindigkeit". Göttingen: Hogrefe.

Rogasch, Nigel C.; Daskalakis, Zafiris J.; Fitzgerald, Paul B. (2014): Cortical inhibition, excitation, and connectivity in schizophrenia: a review of insights from transcranial magnetic stimulation. In: *Schizophrenia bulletin* 40 (3), S. 685–696. DOI: 10.1093/schbul/sbt078.

Siebner, Hartwig Roman; Ziemann, Ulf (Hg.) (2007): Das TMS-Buch. Handbuch der transkriennellen Magnetstimulation. Heidelberg: Springer Medizin.

Trepel, Martin (2008): Neuroanatomie. Struktur und Funktion ; [Online-Zugang + interaktive Extras]. 4., neu bearb. Aufl. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer.

Wittenberg, Reinhard; Cramer, Hans; Vicari, Basha (2014): Datenanalyse mit IBM SPSS Statistics. Eine syntaxorientierte Einführung. Konstanz: UVK-Verl.-Ges. (Nr. 4225).

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei allen beteiligten Personen bedanken, die zum Gelingen der Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

Allen voran möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med Berthold Langguth bedanken, der zusammen mit seiner Arbeitsgruppe den Grundstein für die vorliegende Arbeit gelegt hat. Ebenso gilt mein Dank Herrn Privatdozent Dr. phil. Martin Schecklmann für die ausgezeichnete Betreuung unserer Studie und meinem Kollegen Herrn Josef Dachs, mit dem zusammen ich die praktischen Tätigkeiten der Studie durchgeführt habe.

Großer Dank gilt auch allen Ärzten, die bereit waren, für unsere Probanden die ärztliche Aufklärung zu leisten und alle Teilnehmer mit viel Behutsamkeit und Feingefühl auf die Studie vorbereitet haben. In diesem Zusammenhang sind Herr PD Dr. med. Timm Pöppl, Frau Dr. med. Juliette Peytard, Herr Dr. med. Elmar Frank, Herr PD Dr. med. Peter Kreuzer und Frau Dr. med. Victoria Popara zu nennen.

Von den Stationen 1A, 1B und 20A des BKH Regensburg, wo die Rekrutierung der Patienten erfolgte, gebührt ein großer Dank den Oberärzten Herrn Dr. med. Josef-Martin Aigner und Herrn Dr. med. Torsten Brückner, den Stationsärzten der Station 20A Frau Dr. med. Verena Tamme und Herrn Dr. med. Michael Neumann, sowie dem gesamten ärztlichen und pflegerischen Personal der Stationen 1A, 1B und 20A, die jederzeit ein offenes Ohr und eine helfende Hand für uns hatten und uns bei der Rekrutierung eine große Hilfe waren.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des TMS-Labors des BKH, ganz besonders bei Frau Ulrike Stadler, ohne deren Mitarbeit die organisatorische Planung der Messtermine nicht möglich gewesen wäre. Auch für die sehr zeitintensive Durchführung des PANSS-Ratings möchte ich ihr an dieser Stelle sehr herzlich danken.

Ein herzlicher Dank gebührt nicht zuletzt allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern unserer Studie, vor allem all den Patienten, die sich trotz ihrer Erkrankung bereit erklärt haben, unsere Studie zu unterstützen. Mir ist bewusst, dass gerade für unsere Patienten die Entscheidung zur Teilnahme alles andere als einfach war und oft große Überwindung gekostet hat. Aber auch unseren Vergleichspersonen habe ich zu danken. Viele mussten großen organisatorischen Aufwand betreiben, um an unserer

Studie teilnehmen zu können. Ich bin mir darüber im Klaren, dass dies alles andere als selbstverständlich ist.

Ein letzter Dank gebührt aber meiner Frau Tamara, die mich über die gesamte Zeit meiner Dissertation begleitet hat und mich stets ermutigte, weiterzumachen. Ohne sie wäre manches Hindernis nicht zu überwinden gewesen, ihr möchte ich diese Arbeit widmen.

Lebenslauf

Name	Markus Berthold Aschenbrenner
Geboren	23. Mai 1984 in Regen
Familienstand	Verheiratet mit Tamara Aschenbrenner, Apothekerin
Eltern	Erich Aschenbrenner, Postbeamter i.R. Waltraud Aschenbrenner, Lehrerin i.R.
Geschwister	ein Bruder: Christoph Aschenbrenner, Politologe
1991 bis 1995	Grundschule Zwiesel
1995 bis 2004	Gymnasium Zwiesel
2004 bis 2005	Ausbildung zum Rettungsdiensthelfer
2005 bis 2006	Freiwilliges Soziales Jahr im Rettungsdienst, BRK Rosenheim
2005 bis 2006	
2007 bis 2008	Beschäftigter bei der Zwiesel Kristallglas AG
2008 bis 2009	Ehrenamtlich Beschäftigter im Rettungsdienst, BRK Regen
2009 bis 2010	Hauptamtlich Beschäftigter im Rettungsdienst, BRK Regen

2010 bis 2012	Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums, Universität Regensburg
2011	Studentische Hilfskraft im Anatomischen Institut, Universität Regensburg
2012	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität Regensburg
2012 bis 2015	Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums, Universität Regensburg
seit 2012	Promotion zum Thema "Neuroplastische Effekte bei Schizophrenie: Eine kombinierte TMS/EEG Studie" am Bezirksklinikum Regensburg
2013 bis 2014	Famulaturen in den Fachbereichen Neurologie, Anästhesie, Psychosomatische Medizin und Radiologie
2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität Regensburg
2015 bis 2016	Praktisches Jahr am Klinikum Deggendorf, Medizinische Hochschule Hannover
2016	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Medizinische Hochschule Hannover
2017	Facharztweiterbildung Arberlandklinik Viechtach

Patienten-/Probandenaufklärung

Titel der Studie:

Neuroplastische Korrelate der Schizophrenie und Depression: eine kombinierte TMS-EEG-Untersuchung

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

Sie haben Interesse geäußert, an einer wissenschaftlichen Untersuchung zur Erforschung der Schizophrenie und Depression teilzunehmen. Bisher weiß man, dass eine Kombination aus Erblichkeit und lebensgeschichtlichen und akuten Stressoren Schizophrenie oder Depression verursachen kann. Diese Risikofaktoren sind eng mit Veränderungen in bestimmten Bereichen des Gehirns verbunden (neuroplastische Veränderungen).

Wissenschaftlich anerkannte, nebenwirkungsarme, nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren wie die transkranielle Magnetstimulation (TMS) können elektrische Ströme im Gehirn erzeugen, das elektrisch arbeitet. Wiederholt angewendet führt das dazu, dass das Gehirn neue Verbindungen knüpfen und alte verändern kann. Diese Prozesse sind Lernprozessen gleichzusetzen und fallen in den Bereich der sogenannten neuroplastischen Veränderungen.

Hirnstrommessungen (Elektroenzephalographie, EEG) können die elektrische Aktivität im Millisekunden-Bereich messen. EEG-Messungen vor und nach TMS-Stimulationen dienen dazu, durch die TMS erzielte vorübergehende Veränderungen der Aktivität des Gehirns messbar zu machen.

1. Beschreibung/Zweck der Studie

Psychische Erkrankungen gehen mit überdauernden neuroplastischen Veränderungen einher und TMS-EEG-Untersuchungen messen vorübergehende neuroplastische Veränderung. Daher ist es das Ziel dieser Untersuchung herauszufinden, ob TMS in Kombination mit Hirnstrommessungen dazu dienen kann, neuroplastische Veränderungen objektiv abzubilden.

Viele Arbeiten aus dem Bereich der Hirnforschung verlangten bisher von den Probanden die Durchführung von bestimmten Aufgaben während der Messung. Da dies bei dieser Untersuchung nicht nötig ist, können Vorgänge im Gehirn unabhängig von geistigen Leistungen gemessen werden.

Zu diesem Zweck sollen Patienten mit Schizophrenie oder Depression in zwei Sitzungen (jeweils ca. 2 Stunden Dauer) untersucht werden. Durchgeführt werden in einer Sitzung drei verschiedene kurze TMS-Stimulationen (jeweils ca. 3.3 Minuten) und insgesamt vier EEG-Messungen (jeweils ca. 10 Minuten). Die Vorbereitung des EEGs dauert einmalig ca. 30 Minuten. Zudem müssen nach der Untersuchung die Haare gewaschen, verschiedene Fragebögen ausgefüllt, sowie eine Bestimmung des Hörvermögens durchgeführt werden (ca. 30 Minuten).

Die Stimulation mit TMS erfolgt entweder hinter dem linken oder rechten Ohr (Schläfen- oder Scheitellappen), in der Gegend des linken oder rechten Haaransatzes (Stirnlappen) oder im Bereich des Scheitels (motorischer Kortex).

2. Risiken im Zusammenhang mit der Studie

Die **TMS** ist ein nahezu nebenwirkungsfreies Verfahren. In seltenen Fällen (<10%) können während und nach der Stimulation Kopfschmerzen auftreten, die meist spontan verschwinden oder gut mit Medikamenten (z.B. Aspirin) behandelbar sind. Die einzelnen Stimulationspulse können mit Kribbeln auf der Kopfhaut oder Zucken bestimmter Muskeln (z.B. Kiefermuskel) verbunden sein. Die einzelnen Pulse sind mit einem lauten Geräusch verbunden, die durch das Einspielen eines Rauschens über Ohrstöpsel übertönt werden. Es besteht außerdem das Risiko, dass durch die Stimulation mit TMS ein epileptischer Anfall ausgelöst wird. Dieses Risiko wird allerdings als sehr gering eingeschätzt und ist v.a. bei Personen mit neurologischen Grunderkrankungen wie Epilepsie erhöht. Am Bezirksklinikum Regensburg werden seit über 10 Jahren etwa 100-200 Patienten jährlich mit TMS behandelt. Ein epileptischer Anfall ist dabei noch nicht aufgetreten.

Da die TMS mit starken magnetischen Feldern arbeitet, können aus Sicherheitsgründen Patienten mit Herzschrittmachern, Metallimplantaten im Gehirn oder neurologischen Erkrankungen (v.a. bekanntem epileptischen Anfallsleiden) und Schwangere nicht an der Studie teilnehmen.

Das **EEG** ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die routinemäßig in der ärztlichen Diagnostik eingesetzt wird, und bei der keine nachteiligen Wirkungen zu erwarten sind. Es wird Ihnen eine Haube mit Oberflächenelektroden aufgesetzt, welche die Hirnaktivität registrieren. Um die Leitfähigkeit dieser Elektroden zu verbessern, wird der Kontakt der Elektroden mit der Kopfhaut sichergestellt, indem die Haut durch Alkohol örtlich entfettet wird und ein sogenanntes „Elektroden-Gel“ auf die Kopfhaut aufgebracht wird. Dieses Gel kann zu leichten, lokalen Hautreizungen führen, die nach der Untersuchung jedoch rasch wieder abklingen. Weitere Nebenwirkungen der EEG-Untersuchung sind nicht bekannt.

3. Vorteile im Zusammenhang mit der Studie

Bisher gibt es wenige TMS-EEG-Untersuchungen bei Patienten mit Schizophrenie oder Depression. Diese Arbeit ist eine wissenschaftliche Grundlagenarbeit, die Patienten mit Schizophrenie oder Depression keinen persönlichen Nutzen bringen wird. Diese Arbeit soll allerdings helfen, die Ursachen und Veränderungen im Gehirn besser zu verstehen.

4. Datenschutz und Vertraulichkeit

Alle während der Studie erhobenen Daten werden pseudonymisiert für längstens 10 Jahre in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg aufbewahrt. Das bedeutet, dass Ihre Daten im Büro des Studienleiters im Bezirksklinikum verschlüsselt werden und persönliche Daten im Labor nicht zugänglich sind. Im Umgang mit allen Studiendaten werden die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen eingehalten.

5. Das Recht Fragen zu stellen und das Recht die Teilnahme abzubrechen

Sie haben das Recht, jederzeit Fragen zu den möglichen und/oder bekannten Risiken dieser Studie zu stellen. **Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit Ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen irgendwelche Nachteile entstehen.**

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte jederzeit an:

Dr. Berthold Langguth (Oberarzt) Tel. 0941-941-2099 oder
Dr. Martin Scheckmann (Diplom-Psychologe) Tel. 0941-941-2054 oder

Wir geben Ihnen gerne weitere Auskünfte.

Regensburg, den Regensburg, den

.....
Name des aufklärenden Arztes

.....
Name des Studienteilnehmers

.....
Unterschrift des aufklärenden Arztes

.....
Unterschrift des Studienteilnehmers

Patienten-/Probandeneinwilligung

Hiermit willige ich

Name, Vorname: _____ Geburtsdatum: ____.-____.-_____

Adresse: _____

Telefonnummer/Email: _____

in die Teilnahme an der Studie

„Neuroplastische Korrelate der Schizophrenie und Depression: eine kombinierte TMS-EEG-Untersuchung“

ein. Die zwei wissenschaftlichen Untersuchungen, an denen ich teilnehme, finden am Bezirksklinikum Regensburg statt. Pro Termin werden drei kurze Hirnstimulationsmessungen (TMS), vier Elektroenzephalogramm-Messungen (EEG) sowie eine Bestimmung meines Hörvermögens durchgeführt. Ich willige auch ein, verschiedene Fragebögen auszufüllen. Ein Termin dauert ca. zwei Stunden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene Daten/Angaben durch die Studienleiter erhoben, verschlüsselt (pseudonymisiert) auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in nicht rück-entschlüsselbarer (anonymer) Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann.

Ort, Datum Unterschrift des Studienteilnehmers

Das Aufklärungsgespräch hat geführt: _____, Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg

Erklärung des aufklärenden Arztes:

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. Teilnehmer/in am _____._____._____ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Ort, Datum Name und Unterschrift des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Ansprechpartner: Dr. Berthold Langguth (Oberarzt) Tel. 0941-941-2099 oder

Dr. Martin Scheckmann (Diplom-Psychologe) Tel. 0941-941-2054

Personendaten

Kodierung: _____ Alter: _____ Geschlecht: weiblich männlich

Schulabschluss: _____ Aus-/Weiterbildung: _____

Zahl absolvierter Schuljahre: _____ davon wiederholt: _____

Derzeit berufstätig: ja nein berentet

Staatsangehörigkeit: _____

Würden Sie sich als Rechts- oder Linkshänder bezeichnen? _____

Sind sie umgelernter Rechtshänder? _____

Dominanz der Hand durch ein „+“ bzw. bei absoluter Dominanz durch „++“ markieren.

	Linke Hand	Rechte Hand
Schreiben		
Zeichnen		
Werfen		
Schneiden (Schere)		
Zahnbürste		
Messer (ohne Gabel)		
Löffel		
Besen (obere Hand)		
Streichholz anzünden (Streichholz)		
Schachtel öffnen (Deckel)		

Diagnose nach ICD-10: F20._____

Psych. Komorbiditäten: _____

Alter bei Erstdiagnose: _____ Jahre Dauer der Erkrankung: _____

Anzahl stationärer Aufenthalte: _____

Psych. Erkrankungen in der Familie: _____

Körperliche Erkrankungen (z. B. Diabetes, Herz-Kreislauf-Störungen, Operationen, etc.)?

nein ja, und zwar _____

Neurologische Erkrankungen (z. B. Schädel-Hirn-Trauma, Meningitis, etc.)?

nein ja, und zwar _____

Haben Sie in der letzten Woche neben Ihrer regelmäßigen Medikation
Bedarfsmedikamente genommen? Wenn ja, wann, welche und in welcher Dosierung?

nein ja, _____

Rauchen Sie, wenn ja, seit wann, wie viel pro Tag, wann zuletzt?

nein ja, _____

Trinken Sie Kaffee, Cola, schwarzen Tee? Wenn ja, was, wie viel im Schnitt und zuletzt?

nie ja, _____

Trinken Sie Alkohol? Wenn ja, was, wie viel im Schnitt und zuletzt?

nie ja, _____

Medikation

Kodierung: _____

Bitte geben Sie an, welche Medikation Sie regelmäßig einnehmen?

Handelsname	Bitte kreuzen Sie an, wann Sie dieses Medikament einnehmen?	Wieviel mg hat eine Tablette?	Seit wann nehmen Sie es?
	<input type="checkbox"/> morgens <input type="checkbox"/> mittags <input type="checkbox"/> abends		
	<input type="checkbox"/> morgens <input type="checkbox"/> mittags <input type="checkbox"/> abends		
	<input type="checkbox"/> morgens <input type="checkbox"/> mittags <input type="checkbox"/> abends		
	<input type="checkbox"/> morgens <input type="checkbox"/> mittags <input type="checkbox"/> abends		
	<input type="checkbox"/> morgens <input type="checkbox"/> mittags <input type="checkbox"/> abends		

Wird Ihnen auch ein Medikament von einem Arzt (z.B. per Spritze) verabreicht?

Handelsname	In welchen Abständen erhalten Sie dieses Medikament?	Wieviel mg hat eine Dosierung?	Seit wann bekommen Sie es?

Haben Sie irgendwelche Nebenwirkungen durch die Medikamente? Wenn ja, welche, wie oft, wann zuletzt?

O nein O ja, _____

Protokoll Messung 1

Kodierung: _____

Datum: _____._____._____

Uhrzeit: _____.____ Uhr

Papierkram (zur Kontrolle)

- Pseudonymisierung
- Aufklärung + Einwilligung
- Personendaten
- Gesundheitsfragen
- MDI

Motorschwelle: ____ %

Reihenfolge der Stimulationsorte (entsprechend Randomisierung)

1. _____ 2. _____ 3. _____

Anmerkungen

EEG 1: _____

TMS 1: _____

EEG 2: _____

TMS 2: _____

EEG 3: _____

TMS 3: _____

EEG 4: _____

Protokoll Messung 2

Kodierung: _____

Datum: _____._____._____

Uhrzeit: _____.____ Uhr

Papierkram (zur Kontrolle)

- Konsumverhalten MWT-B
 ZVT Aufwandsentschädigung
 PANSS

Motorschwelle: ____ %

Reihenfolge der Stimulationsorte (entsprechend Randomisierung)

1. _____ 2. _____ 3. _____

Anmerkungen Messungen

EEG 1: _____

TMS 1: _____

EEG 2: _____

TMS 2: _____

EEG 3: _____

TMS 3: _____

EEG 4: _____

Major Depression Inventory - MDI

Kodierung: _____

Bei den folgenden Fragen geht es darum,
wie Sie sich in den **letzten zwei Wochen** gefühlt haben.

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

Wenn Sie in einer Reihe kein Wort kennen, raten Sie.

1. Nale - Sahe - Nase - Nesa - Sehma
2. Funktion - Kuntion - Finzahm - Tunction - Tunkion
3. Struk - Streik - Sturk - Strek - Kreik
4. Kulinse - Kulerane - Kulisse - Klubihle - Kubistane
5. Kenekel - Gesonk - Kelume - Gelenk - Gelerge
6. siziol - salzahl - sozihl - sziam - sozial
7. Sympasie - Symmofeltrie - Symmantrie - Symphonie - Symplanie
8. Umma - Pamme - Nelle - Ampe - Amme
9. Krusse - Surke - Krustelle - Kruste - Struke
10. Kirse - Sirke - Krise - Krospe - Serise
11. Tinxur - Kukutur - Fraktan - Tinktur - Rimsuhr
12. Unfusion - Fudision - Infusion - Syntusion - Nuridion
13. Feudasmus - Fonderismus - Föderalismus - Födismus - Föderasmus
14. Redor - Radium - Terion - Dramin - Orakium

15. kentern - knerte - kanzen - kretern - trekern
16. Kantate - Rakante -Kentre - Krutehne - Kallara
17. schalieren - waschieren - wakieren - schackieren - kaschieren
18. Tuhl - Lat - Lest - Dall - Lid
19. Dissonanz - Diskrisanz - Distranz -Dinotanz - Siodenz
20. Ferindo - Inferno - Orfina - Firanetto - Imfindio
21. Rilkiase - Kilister - Riliker -Klistier - Linkure
22. kurinesisch - kulinarisch - kumensisich - kulissarisch - kannastrisch
23. Rosto - Torso - Soro - Torgos - Tosor
24. Kleiber - Beikel - Keibel - Reikler -Biekerl
25. Ralke - Korre - Ruckse - Recke - Ulte
26. Lamone - Talane - Matrone - Tarone - Malonte
27. Tuma - Umat - Maut - Taum - Muta
28. Sorekin - Sarowin - Rosakin - Narosin - Kerosin
29. beralen - gerältet - anälteren - untären - verbrämen
30. Kapaun - Paukan - Naupack - Aupeck - Ankepran
31. Sickaber - Bassiker - Kassiber - Sassiker - Askiber
32. Pucker - Keuper - Eucker - Reuspeck - Urkane
33. Spirine - Saprin - Parsin - Purin - Asprint
34. Kulon - Solgun - Koskan - Soran - Klonus
35. Adept - Padet - Edapt - Epatt - Taped
36. Gindelat - Tingerat - Indigenat - Nitgesaar - Ringelaar
37. Berkizia - Brekzie - Birakize - Brikazie - Bakiria