

Aus dem Institut für Klinische Radiologie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)
bei Schizophreniepatienten mit Negativsymptomatik.
Eine funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT)-Pilotstudie.



Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Josef Kupka

aus Dachau

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Meindl

Mitberichterstatter: PD Dr. Peter Zill
PD Dr. Gerwin Schmidt

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. hum. biol. Daniel Keeser

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 06. Oktober 2016

Meiner Familie gewidmet

Hinweis:

Die im Text genannten Gebrauchsnamen, Handelsnamen und Warenbezeichnungen sind zum Teil patent- und urheberrechtlich geschützt. Aus dem Fehlen eines besonderen Hinweises bzw. des Zeichens ® darf nicht geschlossen werden, dass kein Schutz besteht. Das Gleiche gilt für die zitierten Arbeiten.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	DAS KRANKHEITSBILD DER SCHIZOPHRENIE	1
1.1.1	EPIDEMIOLOGIE	1
1.1.2	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	1
1.1.3	DIAGNOSE	2
1.1.3.1	ICD-Klassifikation	2
1.1.3.2	Ausschluss nicht-organisch bzw. organisch psychotischer Störung	4
1.1.4	THERAPIE	5
1.1.4.1	Pharmakotherapie	5
1.1.4.2	Somatische Verfahren	5
1.1.5	TRANSKRANIALE GLEICHSTROMSTIMULATION (TDCS)	8
1.1.5.1	Tierexperimentelle Voruntersuchungen und Grundlage der tDCS	8
1.1.5.2	Funktionsweise der tDCS	9
1.1.5.3	Sicherheit der Methode	11
1.1.5.4	Klinische Anwendung der tDCS	11
1.1.5.5	DLPFC und die Rolle der TDCS	12
1.2	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)	16
1.2.1	PHYSIKALISCHES PRINZIP	16
1.2.2	GRUNDLAGEN DER FUNKTIONELLEN MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (fMRT)	20
2	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	22
3	PATIENTEN UND METHODEN	23
3.1	ERKLÄRUNG	23
3.2	ALLGEMEINES DESIGN UND STUDIENPOPULATION	23
3.3	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	23
3.4	PATIENTENKOLLEKTIV	25
3.5	VORUNTERSUCHUNGEN	26
3.6	EXPERIMENTELLES PARADIGMA UND DURCHFÜHRUNG	27
3.6.1	ANWENDUNG DER TDCS	27
3.6.2	MRT-UNTERSUCHUNG	27
3.6.3	RESTING-STATE FMRT	28
3.7	BEURTEILUNGSINSTRUMENTE	28
3.8	STUDIENABLAUF	30
4	ERGEBNISSE	31
4.1	DEFAULT MODE NETZWERK (DMN)	32
4.2	FRONTOPARIETALES NETZWERK (FPN)	34
4.3	AUDITORISCHES NETZWERK	36
4.4	SELBSTREFERENTIELLES NETZWERK	37

5	DISKUSSION	40
5.1	DEFAULT MODE NETZWERK (DMN)	41
5.2	FRONTOPARIETALES NETZWERK	42
5.3	AUDITORISCHES NETZWERK	43
5.4	SELBSTREFERENTIELLES NETZWERK	44
6	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	47
7	ANHANG	48
7.1	LITERATURVERZEICHNIS	48
7.2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	61
7.3	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	64
7.4	TABELLENVERZEICHNIS	65
7.5	DANKSAGUNG	66
7.6	VERÖFFENTLICHUNGSLISTE	67
7.7	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	70

1 Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild der Schizophrenie

1.1.1 Epidemiologie

Nach der internationalen Klassifikation psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation (ICD-10 Kapitel V (F)) zählt die Schizophrenie (F20) zur häufigsten und wichtigsten Krankheitserscheinung in der Gruppe Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (F20-F29). Die Lebenszeitprävalenz wird in Abhängigkeit der Enge bzw. Weite der Krankheitsdefinition aber auch der Lebenserwartung der Bevölkerung weltweit mit 0,5 – 1,6% angegeben. Das bedeutet, dass 1 von 100 Personen im Laufe seines Lebens eine schizophrene Episode erlebt (Jablensky 1995). Männer erkranken etwa gleich häufig, jedoch im Durchschnitt etwa 3-4 Jahre früher als Frauen. Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auf, bei ca. 65% der Erkrankten bereits vor dem 30. Lebensjahr.

Die doppelt so hohe altersstandardisierte Mortalität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung und die um 15 Jahre herabgesetzte Lebenserwartung weisen auf die Ernsthaftigkeit der Erkrankung als auch Bedeutung einer adäquaten Therapie hin. Dabei spielen unter anderem eine erhöhte Rate an Suiziden sowie an körperlichen vor allem kardiovaskulären und respiratorischen Erkrankungen eine wichtige Rolle (Brown, et al. 2000; Gaebel and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde 2006).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Als ätiopathogenetisches Grundmodell der Schizophrenie wird derzeit das *Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell* angesehen, welches neurobiologische, psychologische und soziale Faktoren als wesentliche Bestandteile der Krankheitsentstehung berücksichtigt (Engel 1980). Ausgegangen wird dabei von einer Vulnerabilität im Sinne einer Disposition für die Manifestation einer Schizophrenie, deren Ursache in genetischen und/oder nicht genetischen Einflüssen gesehen wird. Hypothetische endogene und exogene Stressoren biologisch und psychosozialer Natur interagieren mit dem in seiner Verarbeitungskapazität reduzierten System und führen bei insuffizienten Bewältigungsstrategien (Coping) zu dessen passageren Funktionsversagen mit der klinischen Konsequenz akuter psychotischer Symptomatik (Nuechterlein and Dawson 1984). Dieser Zustand entspricht dem neurobiochemischen Korrelat einer Überaktivität des mesolimbischen dopaminergen Systems.

Eine genetische Disposition im Sinne eines polygenen Erbgangs scheint verantwortlich zu sein für 50% des Risikos eine Schizophrenie zu entwickeln. Darauf weisen Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien hin (O'Rourke, et al. 1982). 50% der Vulnerabilität sind in umweltbedingten Faktoren wie Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Geburtsort, Geburtsmonat, Drogenkonsum und Virusinfektion der Mutter sowie psychosozialen Faktoren zu sehen.

Dem morphologischen Korrelat der Vulnerabilität entsprechen strukturelle Veränderungen des Gehirns (bspw. Hirnsubstanzminderungen besonders in frontotemporalen Regionen, Erweiterung des Ventrikelsystems) (Bogerts, et al. 1993). Derartige Veränderungen können histologisch, aber auch mithilfe von Bildgebungsverfahren wie der MRT nachgewiesen werden.

Diese strukturellen Veränderung ziehen jedoch auch funktionelle Dysregulationen nach sich, welche der PET aber vor allem auch der funktionellen MRT-Untersuchung zugänglich sind (Schultz and Andreasen 1999) (Gaebel and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde 2006). Genau diese funktionellen Dysregulationen des Gehirns, sowie deren Veränderung unter tDCS-Therapie sind Gegenstand der vorliegenden Studie.

1.1.3 Diagnose

1.1.3.1 ICD-Klassifikation

Die Schizophrenie ist durch eine heterogene klinische Symptomatik gekennzeichnet. In der Regel sind fast alle psychischen Funktionen mit Ausnahme des Bewusstseins und der Orientierung betroffen:

1. Konzentration und Aufmerksamkeit,
2. Inhaltliches und formales Denken,
3. Ich-Funktionen,
4. Wahrnehmung,
5. Intentionalität und Antrieb,
6. Affektivität und Psychomotorik.

Als Positivsymptomatik bezeichnet man Störungen der Funktionen 2-4, als Negativsymptomatik hingegen Störungen der Funktionen 5 und 6. Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen werden uneinheitlich gehandhabt, bei überdauerndem Charakter jedoch im Rahmen einer kognitiven Dysfunktion der Negativsymptomatik zugeordnet. Die Diagnose der Schizophrenie unterliegt operationalisierten Kriterien. In Deutschland ist die ICD-10 Klassifikation auf der Basis international anerkannter diagnostischer Definitionen (neben der DSM-IV-Klassifikation) verbindlich.

Leitsymptome der ICD-10 für Schizophrenie sind:

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

Für die Diagnose der Schizophrenie ist mindestens ein eindeutiges Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) der Gruppen 1-4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5-8 erforderlich. Die Symptome müssen fast ständig während eines Monats oder länger andauern. Bei eindeutiger Gehirnerkrankung, während eines Entzugs oder Intoxikation soll keine Schizophrenie diagnostiziert werden. Einschlusskriterium in unsere Studie waren Patienten mit Negativsymptomatik, was im Gegensatz zur Positivsymptomatik nicht an eine akute Episode gebunden ist, sondern häufig überdauernden Charakter aufweist.

Nach der ICD-10 werden 9 Unterformen der Schizophrenie (F20.0-F20.9) unterschieden, wobei die *paranoide Schizophrenie (F20.0)* mit über 65% der Fälle die häufigste Unterform darstellt. Im Vordergrund der *paranoiden Schizophrenie (F20.0)* stehen Wahnvorstellungen verschiedenster Art und vorwiegend akustische Halluzinationen (Phoneme, Akoasmen), nicht zu finden sind jedoch Störungen des formalen Denkens, der Stimmung, des Antriebs, der Sprache sowie katatone Phänomene.

Die *hebephrene Schizophrenie (F20.1)* zeichnet sich durch Affekt-, Antriebs- und formale Denkstörungen aus. Der Krankheitsbeginn liegt zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr. Sie besitzt eine ungünstige Prognose.

Die Diagnose einer *Schizophrenia simplex (F20.6)* ist bei progredienter Negativsymptomatik, zunehmenden Verhaltensauffälligkeiten und sozialer Desintegration zu stellen. Der Krankheitsverlauf ist eher blande (Gaebel and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde 2006). Am häufigsten in unserem Patientenkollektiv war neben den Diagnosen F20.1 und F20.6 die Diagnose F20.0 zu finden. Zu den Diagnosekriterien der restlichen Unterformen sei auf entsprechende Fachliteratur verwiesen.

1.1.3.2 Ausschluss nicht-organisch bzw. organisch psychotischer Störung

Wichtig für die korrekte Diagnosestellung einer schizophrenen Erkrankung ist vor allem auch die differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen nicht-organisch psychotischen Störungen (z. B. akute psychotische Störung ICD10: F23.0-F23.3) sowie organisch-psychotischen Störungen (bspw. Epilepsien, zerebrale Traumata etc.). Daher empfiehlt sich zum Ausschluss einer organischen Grunderkrankung, welche schizophrenientypische Symptome hervorrufen kann, eine umfassende Zusatzdiagnostik wie in Abb. 1 dargestellt (Gaebel and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde 2006).

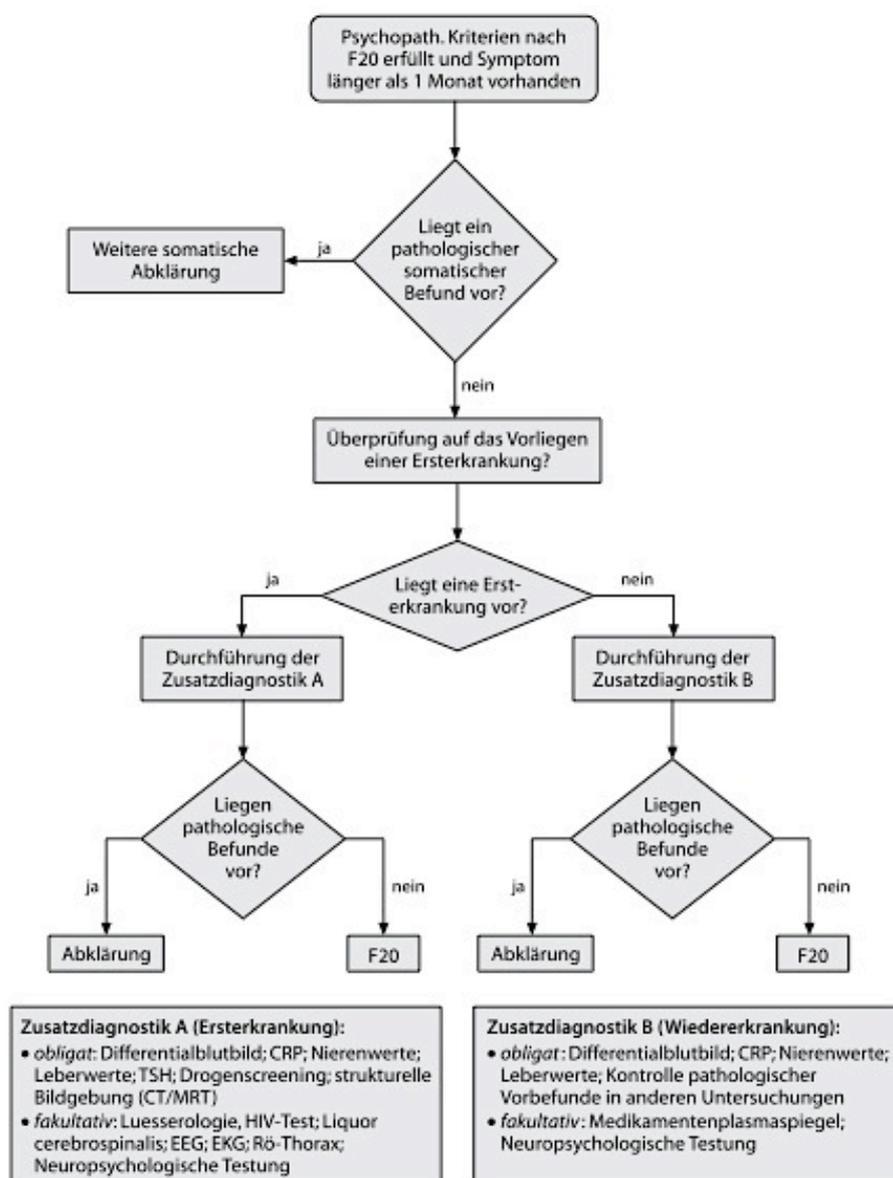


Abb.1: Zusatzdiagnostik bei Schizophrenie aus (Gaebel and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde 2006)

1.1.4 Therapie

1.1.4.1 Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie stellt einen sehr wichtigen Bestandteil in der Behandlung der Schizophrenie dar. Gerade in der Akutphase der Erkrankung ermöglicht sie häufig einen Zugang zu weiteren psycho- und sozialtherapeutischen Behandlungsmaßnahmen. Dabei kommen Medikamente unterschiedlicher Substanzklassen zum Einsatz, teilweise als Monotherapie aber auch im Sinne einer Kombinationstherapie. So stehen typische und atypische Antipsychotika, aber auch andere Psychopharmaka wie Benzodiazepine, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Betarezeptor-Antagonisten, glutamaterg wirkende Substanzen und Omega-3-Fettsäuren zur Verfügung (Gaebel and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde 2006).

1.1.4.2 Somatische Verfahren

Einen großen Stellenwert in der Therapie der Schizophrenie haben jedoch auch nicht-pharmakologische, somatische Behandlungsverfahren. Zu nennen ist hierbei vor allem die *Elektrokonvulsionstherapie (Elektrokrampftherapie, EKT)* als anerkannte Therapieoption. Es existieren jedoch auch weitere Verfahren wie die *repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)* oder die *tDCS-Stimulation (transcranial direct current stimulation)*, welche Gegenstand aktueller Forschung sind und einen wertvollen Therapieansatz darstellen (Gaebel and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde 2006). Im Folgenden werden die oben genannten somatischen Behandlungsverfahren kurz erläutert. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der tDCS-Behandlung, welche Inhalt der vorliegenden Studie ist.

Elektrokrampftherapie (EKT)

Wirkungsweise. Die EKT beruht auf der Auslösung eines generalisierten Krampfanfalls durch kurze elektrische Stimulation des Gehirns. Der Patient befindet sich dabei in Narkose und unter Muskelrelaxation. Der genaue Wirkmechanismus ist nach heutigem Kenntnisstand nicht bekannt, allerdings geht man von neurochemischen Veränderungen verschiedener Neurotransmittersysteme aus. Bereits 1934 fanden pharmakologisch ausgelöste Krampfanfälle klinische Anwendung (Tharyan and Adams 2005).

Wirksamkeit. In der Behandlung akuter schizophrener Episoden zeigte sich in einem systematischen Review die alleinige EKT gegenüber der alleinigen pharmakologischen Therapie unterlegen (Tharyan and Adams 2005). Auf den Vorteil einer Kombination von EKT und antipsychotischer Medikation bezüglich einer kürzeren Wirklatenz und deutlicheren Remission der psychopathologischen Symptome gegenüber einer alleinigen Pharmakotherapie weist ein anderes Review hin (Baghai 2004). Bei chronisch ver-

laufender Schizophrenie hingegen scheint die EKT zu keiner wesentlichen Besserung der Symptomatik beizutragen (Fink and Sackeim 1996). Weitere Fallserien konnten bei Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie eine deutliche Besserung bei Kombination aus EKT und Therapie mit konventionellen oder atypischen Neuroleptika feststellen (Lehman, et al. 2004). Überwiegend gut scheinen Patienten mit katatonen Symptomatik auf die EKT anzusprechen (Hawkins, et al. 1995). Es existieren weitere Kasuistiken, welche den sinnvollen Einsatz der EKT beim malignen neuroleptischen Syndrom beschreiben (Davis, et al. 1991). Auch in der Erhaltungstherapie bei therapieresistenter Schizophrenie scheint die EKT einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf zu haben (Chanpattana, et al. 1999). In diesem Zusammenhang spielt auch die verwendete Stimulusintensität der EKT eine wesentliche Rolle (Chanpattana, et al. 2000).

Indikation. Indiziert ist die EKT bei Vorliegen einer schweren depressiven Verstimmung mit nicht beherrschbarer Suizidalität und wird bei akuter, lebensbedrohlicher perniciöser Katatonie sowie bei schizoaffektiven und schizophrenen Psychosen mit nicht beherrschbarer Positivsymptomatik als Therapie erster Wahl angesehen. Bei therapieresistenten, nicht lebensbedrohlichen Katatonien und anderen akut exarzerbierten schizophrenen Psychosen nach erfolgloser Neuroleptikabehandlung sowie bei Vorliegen eines malignen neuroleptischen Syndroms wird sie als Therapie zweiter Wahl eingestuft.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Wird die EKT nach heutigen Standards lege artis durchgeführt, handelt es sich um ein sicheres Behandlungsverfahren (Folkerts, et al. 2003). Risiken der Behandlung entsprechen vorwiegend den Risiken einer Narkose. Strukturelle Hirnschäden konnten bisher nicht nachgewiesen werden (Devanand, et al. 1994). Es kann zu kognitiven Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, Aufmerksamkeitsstörungen, aber auch passageren anterograden oder retrograden Amnesien kommen (Donahue 2000). 30% der Patienten entwickeln nach EKT-Behandlung Spannungskopfschmerzen, selten auch Migräneattacken und Übelkeit, was symptomatisch behandelt werden sollte (Datto 2000). Als absolute Kontraindikationen gelten ein weniger als 3 Monate zurückliegender Herzinfarkt, schwere kardiopulmonale Funktionseinschränkungen, eine schwerer arterieller Hypertonus, erhöhter Hirndruck, ein weniger als 3 Monate zurückliegender Hirninfarkt, eine mit Begleitödem versehene zerebrale Raumforderung und ein akuter Glaukomanfall. Als relative Kontraindikation sind ein zerebrales Aneurysma oder ein zerebrales Angiom zu nennen (Folkerts, et al. 2003).

Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Wirkungsweise. Die seit Mitte der 80er Jahre bekannte transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt ein Verfahren dar, welches durch Applikation eines Magnetfeldes nicht-invasiv durch die Schädelkalotte kortikale Hirnareale elektrisch stimuliert. Dabei entsteht ein motorisch evoziertes Potential (MEP) mit sichtbarer Muskelzuckung. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) erlaubt es seit Anfang der 90er Jahre

mithilfe hochfrequenter Reizserien über die Dauer der Reizapplikation hinaus therapeutische Effekte zu erzielen (Wassermann and Lisanby 2001).

Wirksamkeit. In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bei 24 schizophrenen Patienten mit therapierefraktären auditorischen Halluzinationen wurde der linke temporoparietale Kortex bei 90% der motorischen Reizschwelle über 9 Tage stimuliert. Es konnte bei 75% der Patienten eine Verbesserung festgestellt werden, bei 52% hielt diese bis zu 15 Wochen an (Hoffman, et al. 2003). In einer weiteren placebo-kontrollierten Crossover-Studie an 16 Patienten bei Stimulation über 4 Tage mit 80% Prozent der motorischen Reizschwelle konnte dieses Ergebnis jedoch nicht repliziert werden (McIntosh, et al. 2004). Eine signifikante Besserung der Psychosymptomatik konnte in einer doppelverblindeten, placebo-kontrollierten Crossover-Studie an 12 Patienten unter 2-wöchiger hochfrequenter Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) gezeigt werden (Rollnik, et al. 2000). Eine hochfrequente Stimulation (10Hz) über dem linken DLPFC führte bei 20 Patienten in einer placebo-kontrollierten Studie zu einer deutlichen Verbesserung der Negativsymptomatik (Hajak, et al. 2004). In einer ähnlichen Studie an 22 chronisch erkrankten Schizophreniepatienten konnte der positive Effekt der rTMS jedoch nicht repliziert werden (Holi, et al. 2004). Eine niederfrequente Stimulation des rechten DLPFC bei 25 Patienten in einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie konnte keine Verbesserung der Symptomatik nachweisen (Klein, et al. 1999).

Indikation. Indiziert ist das Verfahren der rTMS derzeit als individueller Heilversuch bei therapieresistenter Schizophrenie oder therapieresistenten psychotischen Symptomen wie z.B. auditorischen Halluzinationen.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Es sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen der rTMS bekannt. In Einzelfällen kam es bei hochfrequenter Stimulation zum Auslösen eines epileptischen Anfalls. Gelegentlich traten vorübergehende Kopfschmerzen auf. Lokale Reizungen der Kopfhaut wie Kribbeln, Ziehen und Zuckungen sind bekannt. Herzschrittmacher, ferromagnetische Implantate oder Metallinkorporationen gelten bisweilen als absolute Kontraindikationen. Relative Kontraindikationen sind eine bestehende Epilepsie, erhöhter Hirndruck, ein weniger als 3 Monate zurückliegender Hirninfarkt, instabile kardiopulmonale Erkrankungen, intrazerebrale Raumforderungen, ein akuter Glaukomanfall, ein zerebrales Aneurysma oder ein zerebrales Angiom (Eschweiler 2003).

1.1.5 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

1.1.5.1 Tierexperimentelle Voruntersuchungen und physiologische Grundlage der tDCS

Die tierexperimentell durchgeführte Grundlagenforschung zur transkortikalen Gleichstromstimulation fand in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts statt (Bindman, et al. 1964; Purpura and McMurtry 1965). Dazu wurde der Kortex einer anästhesierten Ratte oder Katze freipräpariert und Gleichstrom angelegt. Eine Elektrode wurde dabei an der Kortexoberfläche, eine zweite indifferente Elektrode an der Mark-Rindengrenze, im Bereich des Gesichtsschädels oder an einer anderen Stelle des Körpers angebracht. Untersucht wurden die Auswirkungen des Gleichstroms auf das spontane neuronale Entladungsverhalten mit dem Ergebnis, dass es in Abhängigkeit der Stromrichtung zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials der Neurone kam (Purpura and McMurtry 1965). *Demnach führt die anodale (oberflächenpositive) Stimulation zu einer Membrandepolarisierung und damit einer Aktivitätssteigerung der Neurone. Gegenteiligen Effekt bewirkt eine kathodale (oberflächennegative) Stimulation mit dem Ergebnis einer Hyperpolarisierung des Ruhemembranpotentials und einer Abnahme der neuronalen Spontanaktivität.*

Die Beobachtung bis zu einigen Stunden anhaltender poststimulatorischer Effekte bei einer Stimulationsdauer von über 5 Minuten führte man auf eine gesteigerte synaptische Effizienz der Langzeitpotenzierung (long term potentiation, LTP) zurück (Gartside 1968a; Gartside 1968b). Vor allem eine durch Noradrenalin ausgelöste intrazelluläre Anreicherung von cAMP und Kalzium scheint in diesem Zusammenhang für die Langzeiteffekte verantwortlich zu sein (Hattori, et al. 1990; Islam, et al. 1995). Dass auch der NMDA-Rezeptor im Rahmen der synaptischen Plastizität eine wichtige Rolle spielt, zeigen Studien, die durch medikamentöse Blockade der NMDA-Rezeptoren Nacheffekte unterdrücken konnten (Liebetanz, et al. 2002; Nitsche, et al. 2003a; Siebner 2007).

Pfurtschneller konnte im EEG eine erhöhte Beta- und verminderte Alpha- und Theta- Aktivität bei anodaler tDCS-Stimulation des Hirnstamms nachweisen (Pfurtscheller 1970). Gegenteiliger Effekt zeigte sich für die kathodale Stimulation. Eine erhöhte Delta- und Theta- Aktivität zeigte eine andere Studie nach kathodaler Stimulation des Motorkortex (Ardolino, et al. 2005). Keeser und Kollegen konnten in einer placebo-kontrollierten Crossover-Studie mit zehn gesunden Probanden nach anodaler tDCS-Stimulation des linken DLPFC (2 mA, 20 min) eine signifikante Reduktion der links-frontalen Delta-EEG-Aktivität feststellen, insbesondere im Bereich des linken subgenualen präfrontalen Kortex (PFC), anterioren zingulären Kortex (ACC) sowie des Gyrus frontalis medius links (Keeser, et al. 2011b).

1.1.5.2 Funktionsweise der tDCS

Bei der tDCS handelt es sich um ein nichtinvasives Verfahren, bei dem über zwei Kopfelektroden kontinuierlicher Gleichstrom appliziert wird. Erzeugt wird dieser durch eine Gleichspannungsquelle (z.B. Batterie), wonach die Elektronen ohne Richtungsänderung von der positiv geladenen Anode zur negativ geladenen Kathode fließen. Verwendet man die Anode als Aktivelektrode über der Zielregion und die Kathode als Referenzelektrode spricht man von anodaler Stimulation im umgekehrten Fall entsprechend von kathodaler Stimulation. Zu erwähnen ist hierbei, dass tDCS sowohl am Eintritts- als auch am Austrittsort des Stroms wirkt und somit einen *anodalen* als auch *kathodalen* Effekt zeigt. Es handelt sich um eine bipolare Stimulation. Auch die relative Position der Elektroden zueinander spielt eine wesentliche Rolle für die Effizienz der Stimulation (Miranda, et al. 2006).

Bewährt haben sich nicht-polarisierbare Plattenelektroden aus leitendem Gummi, auch metallische Plättchenelektroden können verwendet werden. Um den Hautwiderstand möglichst gering zu halten, benutzt man mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtete Schwämme oder Elektrodencreme. Vor Platzierung der Elektroden empfiehlt sich gründliches Entfetten bzw. Aufrauen der Haut. Da die Elektroden dem Kortex nicht direkt aufliegen, kommt es zu einer Abschwächung der verabreichten transkraniellen Stromdichte um ca. 50% (Rush and Driscoll 1968; Wagner, et al. 2007). Unter den Elektroden baut sich im optimalen Fall ein homogenes elektrisches Feld auf, dessen Feldstärke exponentiell mit der Distanz zur Elektrode abnimmt. Zu regionalen Inhomogenitäten der Leitfähigkeit und fokal vergrößerten Feldstärken kann es jedoch im Bereich von Fissuren und Foramina kommen. In diesem Bereich ist tDCS zu vermeiden (Miranda, et al. 2006).

Der applizierte Gleichstrom wirkt neuromodulatorisch, indem er zu einer unterschwellig tonischen Auslenkung des Ruhmembranpotenzials kortikaler Neurone führt und infolgedessen eine erhöhte Häufigkeit spontaner Aktionspotenziale bewirkt (Nitsche, et al. 2008). Die drei entscheidenden Stellgrößen der tDCS sind *Stromdichte*, *Stromflussrichtung* und *Stimulationsdauer* (Siebner 2007).

Stromdichte. Die Stromdichte errechnet sich aus dem Verhältnis aus Stromstärke zur Elektrodenfläche. Die in gegenwärtigen Protokollen verwendeten Elektrodenflächen betragen meist 25-35 cm² bei einer Stromstärke von 1-2 mA und daraus resultierender Stromdichte von 0,03-0,08 mA/cm². Sie beeinflusst die Auslenkung des Ruhemembranpotenzials und damit die Spontanaktivität bzw. den Erregungszustand der Neurone (Nitsche and Paulus 2000). Außerdem determiniert sie die Stärke des elektrischen Feldes unterhalb der Elektroden und damit dessen Eindringtiefe (Creutzfeldt, et al. 1962).

Stromflussrichtung. Wie effektiv tDCS auf neuronaler Ebene wirkt, wird maßgeblich auch durch deren Stromflussrichtung bestimmt. Eine Stromflussrichtung quer zum Neuron bewirkt nur in einem begrenzten Bereich der Membranfläche eine Polarisierung. Ein- und Austrittsort des Stroms liegen nebeneinander und heben sich gegenseitig auf. Dementsprechend gering die Effektivität. Eine Stromflussrichtung entlang der Längs-

richtung des Neurons erzeugt eine Potenzialverschiebung der gesamten Längsachse. Ein- und Austrittsort des Stroms liegen weit voneinander entfernt. Es resultiert eine effektivere Modulation der neuronalen Netzwerke (Bikson, et al. 2004).

Stimulationsdauer. Analog zu den Ergebnissen der tierexperimentellen Studien ist die Stimulationsdauer die entscheidende Größe, ob und wie lange Stimulationseffekte in Bezug auf kortikale Erregbarkeit auftreten. Demnach zeigt eine Stimulationsdauer von wenigen Sekunden keine Effekte nach Beendigung der Stimulation. Wird hingegen mehrere Minuten lang stimuliert, kann eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit noch Stunden nach der Stimulation nachgewiesen werden. Es existieren zahlreiche Studien, welche sich genauer mit dem Verhältnis der Stimulationsdauer und der Dauer möglicher Post-Stimulations-Effekte auseinandersetzen (siehe Abb. 2) (Bindman, et al. 1964; Nitsche, et al. 2003b; Nitsche and Paulus 2000; Nitsche and Paulus 2001).

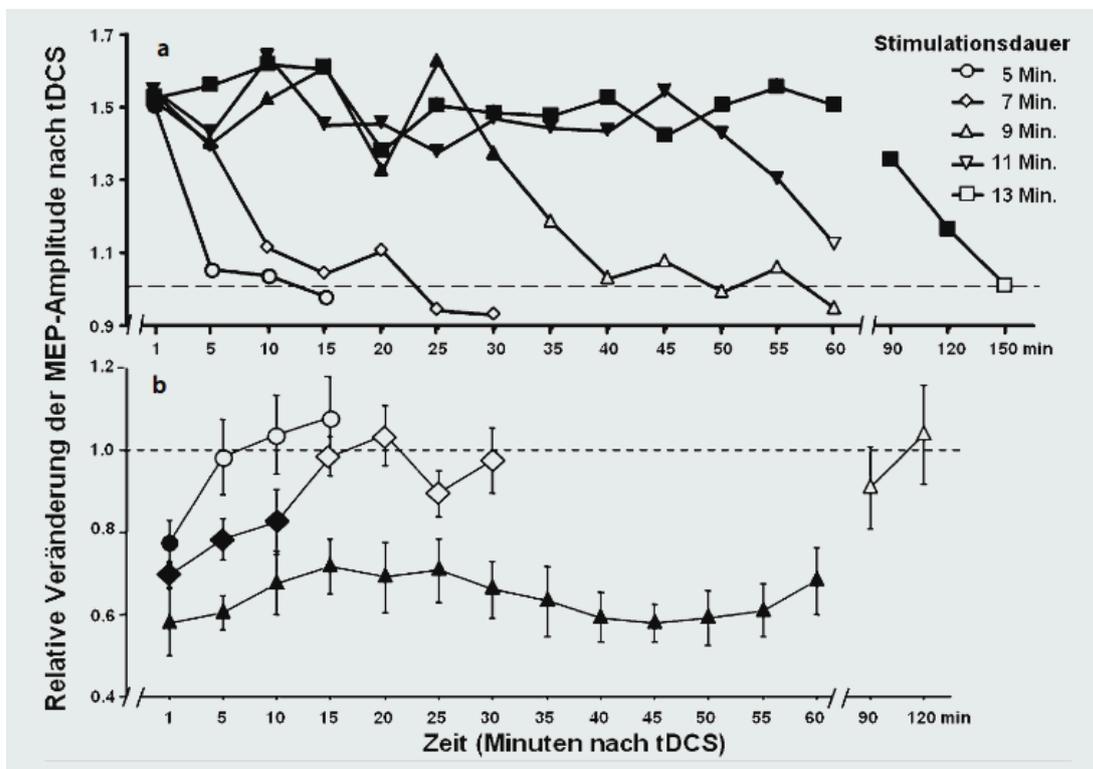


Abb. 2: Auswirkungen einer kontinuierlichen Gleichstromstimulation (1 mA) auf die mittels TMS erhobenen MEP-Amplituden. In dieser Untersuchung folgte auf eine Ausgangsmessung eine mehrminütige Gleichstromstimulation, wobei entweder die Anode (a) oder die Kathode (b) über dem primären motorischen Handareal platziert wurde. Im Anschluss an die Gleichstromstimulation wurden für eine Stunde alle 5 min die MEP-Amplituden gemessen, danach wurde die Messung halbstündlich fortgeführt. Aufgetragen sind die mittleren MEP-Amplituden gegen die Zeitpunkte der Messungen. Die mittleren MEP-Amplituden sind als Quotient der mittleren MEP-Amplitude vor Beginn der Gleichstromstimulation angegeben. Die gefüllten Symbole markieren Messzeitpunkte, welche signifikant vom Ausgangswert abweichen (Fishers PLSD, $p < 0,05$). Eine 5- oder 7 minütige Stimulation führte jeweils zu kurz anhaltenden Nacheffekten, wohingegen eine längere Stimulation zu stabilen Veränderungen der MEP-Amplituden führte, die für 1 h nach Ende der tDCS anhielten. Aus (Nitsche, et al. 2003b; Nitsche and Paulus 2001; Siebner 2007).

1.1.5.3 Sicherheit der Methode

Mehrere Studien, welche die Sicherheit der tDCS-Behandlung untersuchten, führten zu klaren Empfehlungen hinsichtlich der sicheren Anwendung. Unter Beachtung der Richtlinien bezüglich Kontraindikationen und Stimulationsparametern handelt es sich bei der tDCS-Behandlung um eine gut verträgliche und nebenwirkungsarme Methode (Fregni, et al. 2006b; Iyer, et al. 2005; Nitsche, et al. 2003b). Nitsche und Kollegen konnten nachweisen, dass die *neuronenspezifische Enolase (NSE)* als neuronaler Destruktionsmarker nicht erhöht war. Weder im EEG noch im kontrastmittelverstärkten MRT ließen sich pathologische Veränderungen nachweisen (Nitsche, et al. 2003b).

1.1.5.4 Klinische Anwendung der tDCS

Humanphysiologische Studien zur Anwendung der tDCS und dessen Wirkungsprinzip wurden primär für den primär motorischen Kortex angestellt. Es wurden in diesem Zusammenhang vor und nach anodaler sowie kathodaler tDCS mit überschwelligem transkraniellen Einzelreizstimulationen eine motorische Antwort im Sinne motorisch evozierter Potentiale der kontralateralen Handmuskulatur ausgelöst und mittels Oberflächen-EMG abgeleitet. Demnach führte eine anodale Stimulation zu einer erhöhten MEP-Amplitude, eine kathodale Stimulation im Gegensatz hierzu zu einer erniedrigten Amplitude (siehe Abb. 2) (Nitsche and Paulus 2000).

tDCS wurde schließlich auch für nicht-motorische Kortexareale wie der primär visuelle oder dorsolaterale PFC angewandt und dessen therapeutischer Effekt untersucht. Einen schematischen Überblick der Elektrodenpositionen sowie die wesentlichen Komponenten eines Gleichstromstimulators gibt Abb. 3 (Siebner 2007).

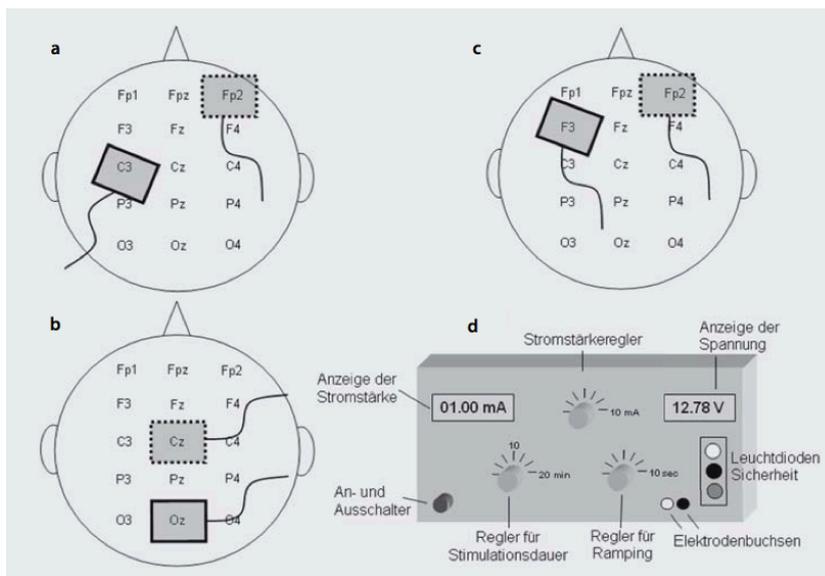


Abb. 3: Schema der Elektrodenpositionen für tDCS des primären motorischen (a), primären visuellen (b) und des dorsolateralen präfrontalen (c) Kortex sowie schematische Darstellung der wesentlichen Komponenten eines Gleichstromstimulators (d). In den Abbildungen a–c ist jeweils die anodale Stimulation des jeweiligen Kortex (kontinuierlich umrandete Elektrode) dargestellt. Beachte, dass die Referenzelektrode

(Kathode, punktierte Umrandung) jeweils ebenfalls auf dem Kopf angebracht ist und funktionell effektiv ist. Die Elektrodenpositionierung entspricht dem internationalen 10–20-System für die Positionierung von EEG-Elektroden. Unter den jeweiligen Referenzpunkten liegen die entsprechenden Rindenareale. Als Stimulationselektroden werden gewöhnlich Gummielektroden, die in einen feuchten Schwamm eingebettet sind, verwendet. Diese werden über die entsprechenden Elektrodenbuchsen mit einem batteriebetriebenen, konstante Stromstärke liefernden Gleichstromstimulator (d) verbunden. Bei diesem sollten sich die Stromstärke, die Stimulationsdauer und die Dauer der »Rampe« manuell einstellen lassen. Die Dauer der »Rampe« (engl. ramping) entspricht dem Zeitintervall, während dessen zu Beginn der Stimulation die Stromstärke linear ansteigend (rampenförmig) der Zielintensität angenähert wird und zum Ende der tDCS die Stromstärke linear abfallend herunterreguliert wird. Während der tDCS können die Konstanz der Stromstärke und die Spannung fortlaufend kontrolliert werden. Dies ermöglicht die Überwachung einer regulären tDCS. Leuchtdioden informieren darüber, ob gegenwärtig eine Stimulation stattfindet, ob eine zu hohe Spannung als Zeichen eines schlechten Elektrodenkontaktes vorliegt und signalisieren gegebenenfalls einen unzureichenden Ladungszustand der Batterien des Stimulators. Aus (Siebner 2007).

Es liegen zahlreiche Studien vor, welche die tDCS-Behandlung für unterschiedlichste Krankheitsbilder wie Schlaganfall (Hummel, et al. 2005), therapierefraktäre Epilepsie (Fregni, et al. 2006e), Schmerzsyndrome (Fregni, et al. 2006a; Fregni, et al. 2006c) sowie Tinnitus (Fregni, et al. 2006d) untersuchten und einen durchaus positiven therapeutischen Effekt feststellen konnten. Auf die tDCS-Stimulation des DLPFC und dessen klinische Bedeutung soll im Rahmen der vorliegenden Studie besonders eingegangen werden (siehe nächster Punkt 1.1.5.5).

1.1.5.5 DLPFC und die Rolle der TDCS

Anatomisch befindet sich der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) als Teil des PFC im vorderen Teil des Frontallappens. Der PFC setzt sich neben dem DLPFC zusätzlich aus dem ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC), dem dorsomedialen (DMPFC) und ventromedialen präfrontalen Kortex (VMPFC), dem frontopolaren Kortex (FP) und dem orbitofrontalen Kortex (OFC) zusammen. Insgesamt lässt sich der PFC durch seine zytoarchitektonischen Merkmale und sein charakteristisches Muster anatomischer Verbindungen von dem hinteren „motorischen“ Teil des Frontallappens (primär motorischer Kortex, prämotorischer und supplementärmotorischer Kortex einschließlich Broca-Areal) abgrenzen (siehe Abb.4).

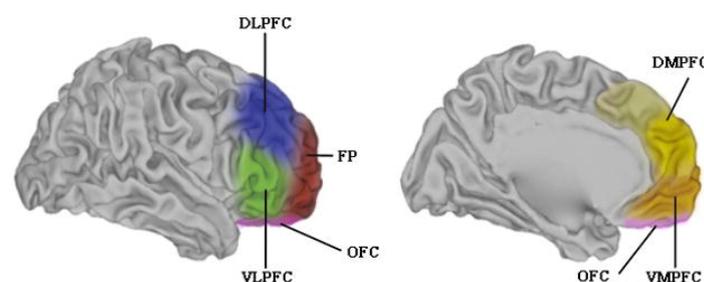


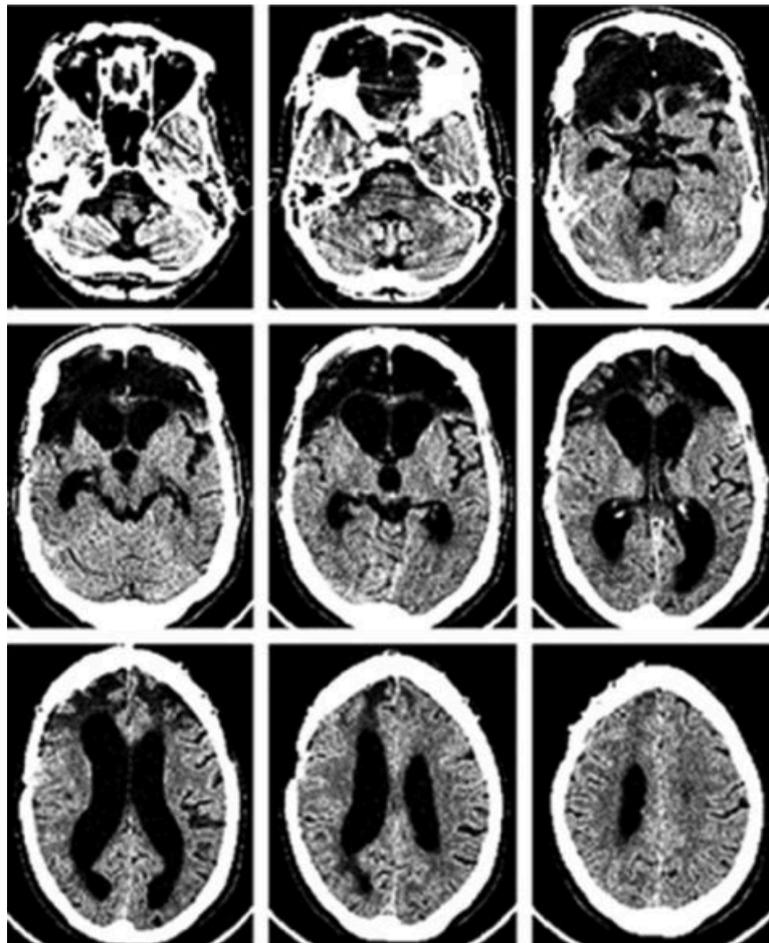
Abb. 4: Präfrontaler Kortex aus (Ray and Zald 2012)

Der PFC wird allgemein als der *menschlichste Teil des Gehirns* angesehen und ist vor allem an integrativen kognitiven und emotionalen Prozessen beteiligt. Er steht in bidirektionalen Informationsaustausch mit dem mediodorsalen Kern des Thalamus und weiten Teilen des Neokortex und ist Ziel dopaminerger Projektionen aus dem Mittelhirn, kontaktiert aber auch seinerseits die Basalganglien (Karnath, et al. 2006).

Zahlreiche Studien kommen zu dem Ergebnis dass der PFC und insbesondere der DLPFC im Rahmen der Depression und dessen Pathogenese eine herausragende Bedeutung haben (Davidson, et al. 2002; Drevets 1998; Drevets 2007). Während bisher der DLPFC vorwiegend mit kognitiv-exekutiven Funktionen wie bspw. Arbeitsgedächtnis, Willensbildung, zielgerichtetes Verhalten, abstraktes Denken und Aufmerksamkeitskontrolle assoziiert wurde (Miller and Cohen 2001), schreiben ihm neuere Studien auch Aufgaben der Unterdrückung von negativen Affekten im Rahmen der Emotionskontrolle zu (Eippert, et al. 2007; Levesque, et al. 2003; Ochsner, et al. 2002; Ochsner, et al. 2004; Phan, et al. 2005).

In diesem Zusammenhang hat vor allem die funktionelle Bildgebung zum Verständnis beigetragen: Einige Studien, welche die Ruheaktivität des Gehirns untersuchten, konnten belegen, dass Depression mit einer deutlich erniedrigten DLPFC-Aktivierung (Baxter, et al. 1989; Biver, et al. 1994; Galynker, et al. 1998), jedoch einer erhöhten VMPFC-Aktivierung (Biver, et al. 1994; Drevets, et al. 1992; Greicius, et al. 2007) assoziiert ist. Passend dazu zeigte sich eine Remission depressiver Symptome unter psychotherapeutischer oder psychopharmakologischer Therapie mit einer vermehrten Aktivierung des DLPFC und entsprechender Aktivierungsabnahme des VMPFC (Brody, et al. 2001; Mayberg, et al. 2000; Mayberg, et al. 1999; Mayberg, et al. 2005). Auch task-related fMRT-Studien konnten in Hinblick auf kognitive Prozesse wie Arbeitsgedächtnis und kognitive Kontrolle bei Depressiven eine *Dysfunktionalität des DLPFC* nachweisen (Harvey, et al. 2005; Wagner, et al. 2006).

Koenigs und Kollegen konnten zeigen, dass Patienten mit bilateralen Läsionen des DLPFC deutlich mehr depressive Symptome aufwiesen, als solche ohne derartige Läsionen (Koenigs, et al. 2008). Gegenteiliger Effekt im Sinne einer geringeren depressiven Symptomatik zeigte sich für Patienten mit bilateralen Läsionen des VMPFC. Diese Beobachtungen stützen die Hypothese, wonach Läsionen des DLPFC mit einer *vulnerability to depression* und Läsionen des VMPFC mit einer *resistance to depression* einhergehen. Eine komplette Remission der Depression illustriert ein eindrucksvoller Einzelfall, der im Rahmen eines Suizidversuchs durch einen Kopfschuss den VMPFC beidseits zerstörte, der DLPFC hingegen blieb größtenteils intakt (siehe Abb. 5).



CT image (axial slices) of patient experiencing depression alleviation following suicide attempt. Ventral PFC is almost entirely destroyed, including vmPFC bilaterally (top row), whereas dorsal PFC is largely intact (bottom row).

Abb. 5 aus (Koenigs and Grafman 2009)

Mit dem Fokus auf den linken DLPFC als Stimulationsort für TMS, konnten zahlreiche Studien eine signifikante Reduktion der Symptomatik bei therapierefraktärer Depression feststellen (Loo and Mitchell 2005; Marangell, et al. 2007).

Eine anodale tDCS-Stimulation des linken DLPFC (F3) als Zielregion und kathodale Stimulation über dem rechten supraorbitalen Kortex führen zu einem signifikanten antidepressiven Effekt:

So beschrieben Fregni und Kollegen als Erste die antidepressiven Eigenschaften, als sie in einer randomisierten, doppelverblindeten und placebo-kontrollierten Pilotstudie 10 Patienten mit leichter bis mittelgradig ausgeprägter Depression ohne medikamentöse Therapie über dem linken DLPFC anodal stimulierten (Fregni, et al. 2006b). 60% der Verum- gegenüber nur 12% der Plazebo-Gruppe zeigten eine signifikante Verbesserung im Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) und Beck Depression Inventory (BDI). Zu einem ähnlich guten Resultat (58.5% Verum vs. 13.1% Pazebo) kommen sie in einer Folgestudie unter Verwendung desselben Studienprotokolls bei 18 depressiven Patienten.

Boggio und Kollegen führten in einer randomisiert plazebokontrollierten Studie bei 40 Patienten mit der Diagnose einer therapierefraktären Major Depression, ebenfalls ohne antidepressive Therapie, eine anodale 10-tägige tDCS Stimulation über dem linken DLPFC sowie dem Okzipitalkortex durch. Es fand sich in Hinblick auf den HDRS eine signifikante Verbesserung in der DLPFC-Gruppe um 40% im Gegensatz zu 20% in der Okzipitalgruppe und 10 % in der Shamgruppe (Boggio, et al. 2008).

Keinen signifikanten antidepressiven Effekt fanden Loo und Kollegen, welche 40 Patienten mit schwerer Major Depression in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie über dem linken DLPFC allerdings nur mit 1 mA und nur an 5 Tagen stimulierten. Interessanterweise konnte jedoch ein signifikanter Effekt bei den Patienten festgestellt werden, die zusätzlich 5 Verumstimulationen in einer open-label phase erhielten (Loo, et al. 2010).

Palm und Kollegen stimulierten in einer randomisierten, placebokontrollierten Crossover-Studie 22 Patienten mit einer Stimulationsintensität von 1 oder 2 mA und einer Stimulationsdauer von 20 min über 2 Wochen, konnten jedoch keine signifikante Besserung der depressiven Symptomatik der Verum- im Vergleich zur Plazebo-Bedingung feststellen. Grund hierfür sei wohl der hohe Grad an Therapierefraktärität der Patienten sowie deren begleitende antidepressive Therapie (Palm, et al. 2012).

In einer erst kürzlich veröffentlichten RCT-Studie an 64 Patienten mit chronischer, therapieresistenter Depression, davon 67% unter antidepressiver medikamentöser Therapie, konnten Loo und Kollegen eine Symptomverbesserung um 28,4% in der Verum- im Vergleich zu 15,9% in der Shamgruppe nachweisen. Es wurde an 3 Wochen über dem linken DLPFC anodal (2 mA/20 min) stimuliert (Loo, et al. 2012).

Die antidepressive Wirksamkeit der tDCS-Stimulation über dem linken DLPFC zeigt eine von Kalu und Kollegen durchgeführte *Metaanalyse* der oben genannten Studien, welche eine Effektgröße von 0,74 bei einem 95%-Konfidenzintervall (0,21-1,27) der Verumbedingung im Vergleich zur Plazebobedingung herausstellt (Kalu, et al. 2012). Vielversprechend scheint auch die Kombination aus tDCS und medikamentöser Behandlung zu sein. Hierzu fanden Brunoni und Kollegen heraus, dass Patienten mit einer Major Depression Disorder (MDD) deutlich von einer Kombinationsbehandlung aus Sertralin (50 mg/d Sertralinhydrochlorid) und tDCS (2 mA) im Vergleich zu alleiniger tDCS bzw. alleiniger pharmakologischer Behandlung profitieren. Die Sicherheit der tDCS-Behandlung wurde auch unter Medikation nicht beeinflusst. Stimuliert wurde anodal links bzw. kathodal rechts über dem PFC innerhalb von 6 Wochen insgesamt 12 mal mit einer Dauer von jeweils 30 Minuten (Brunoni, et al. 2013).

1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

1.2.1 Physikalisches Prinzip

Kernspin und Magnetisierung. Die Atomkerne der meisten Isotope zeichnen sich neben den Eigenschaften der Masse und der positiven elektrischen Ladung auch dadurch aus, sich ständig um ihre eigene Achse zu drehen. Diesen Vorgang bezeichnet man als Kernspin oder Eigendrehimpuls. Durch die Rotation der positiv geladenen Kerne entsteht ein Strom und somit in unmittelbarer Umgebung ein Magnetfeld. Dieses besitzt ein Dipolcharakter mit einer Symmetrieachse entlang der Drehachse der Atomkerne (siehe Abb. 6). Für die medizinische Bildgebung spielt hierbei *Wasserstoff* ^1H die bedeutende Rolle, dessen Kern nur aus einem Proton besteht und im menschlichen Körper in einer so großen Häufigkeit vorkommt.

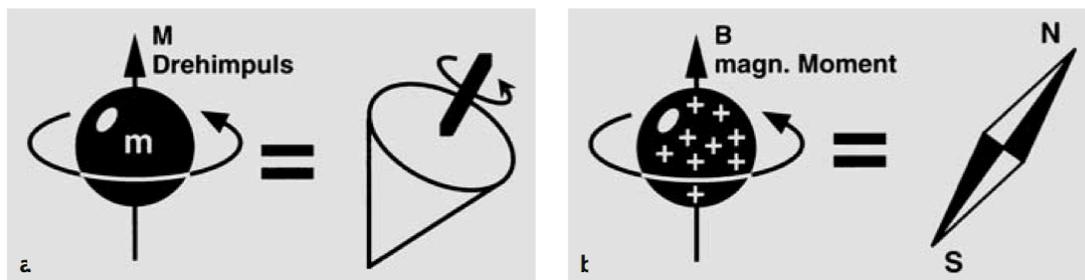


Abb. 6 (Weishaupt, et al. 2009)

Um in Wechselwirkung mit den Magnetfeldern der Atomkerne zu treten, besitzen Magnetresonanztomographen ein sehr starkes und möglichst gleichmäßiges räumlich und zeitlich statisches Magnetfeld B_0 in einer Größenordnung von 0,2 – 3 Tesla (T). Eine Feldstärke von 1T entspricht dabei etwa der 20.000 fachen Stärke des Erdmagnetfeldes (Schick 2007). Unter diesem starken Magnetfeld B_0 kommt das Spin-System in einen stabilen Zustand, indem sich die präzessierenden Spins parallel oder antiparallel zu B_0 ausrichten. Die parallele Ausrichtung ist dabei energiemäßig leicht günstiger und wird somit bevorzugt (Weishaupt, et al. 2009). Bei B_0 von beispielsweise 3 T kommt es dadurch auf 100.000 Spins zu einem Überschuss von einem einzigen parallel ausgerichteten Spin, welches jedoch in der sehr hohen Zahl der ^1H (z. B. mehr als 10^{22} in einem Gramm Parenchymgewebe) eine makroskopische Längsmagnetisierung M_z in z-Richtung erzeugt. Diese stellt eine vektorielle Größe dar und ist parallel zu B_0 (siehe Abb. 7)(Schick 2007).

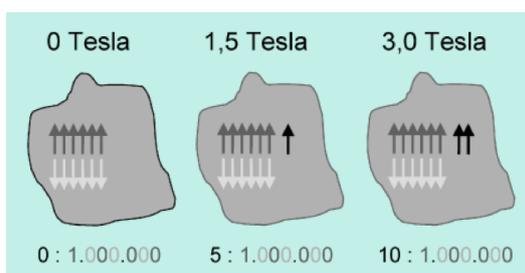


Abb. 7: Anteil der Kernspinmagnetisierung parallel und antiparallel zum äußeren statischen Magnetfeld. Selbst bei einer sehr hohen Feldstärke von 3 T wird nur ein Überschuss in Feldrichtung von 1/100.000 bei ^1H -Kernen erzeugt, der für das messbare Magnetresonanzsignal verantwortlich ist (Schick 2007).

Hochfrequenzanregung. Gedanklich kann man den Magnetisierungsvektor in die beiden zueinander senkrecht stehenden Teilkomponenten Längsmagnetisierung M_l und Quermagnetisierung M_t zerlegen. Unter den genannten Bedingungen liegt ein Gleichgewichtszustand M_0 vor, der ausschließlich Längsmagnetisierung aufweist ($M_t=0$). Eine Möglichkeit, die vorliegende Magnetisierung nachzuweisen gelingt jedoch erst, wenn man den Gleichgewichtszustand M_0 „stört“, d. h. die Magnetisierung aus ihrer Längsausrichtung entlang B_0 in Querrichtung auslenkt. Als „Störquelle“ dient ein von außen angelegter Hoch-Frequenz (HF)-Sender, der ein Hochfrequenz-Magnetfeld B_1 senkrecht zu B_0 aufbaut.

Ein Resonanzeffekt entsteht dann, wenn die Eigenfrequenz der gewünschten Quermagnetisierung M_t (Lamorfrequenz; beträgt für ^1H 42,6 MHz je Tesla Feldstärke) und die eingestrahlte Hochfrequenz sehr ähnlich sind. Hierbei richtet sich der Magnetisierungsvektor M von der Längsrichtung zunehmend in Querrichtung aus, wobei die Querkomponente M_t sofort mit der Lamorfrequenz zu rotieren beginnt. Auf einer gedachten Kugel beschreibt die Spitze des Magnetisierungsvektors somit ein Spiralbahn, welche mit Stärke und Dauer der Hochfrequenz-Einstrahlung (HF-Puls) gesteuert werden kann (siehe Abb. 8) (Schick 2007). Somit gelingt es mithilfe des HF-Pulses (Dauer etwa 0,5-5 ms) „unsichtbare“ Längsmagnetisierung in „signalgebende“ Quermagnetisierung umzuwandeln bei unveränderter Länge des Magnetisierungsvektors M .

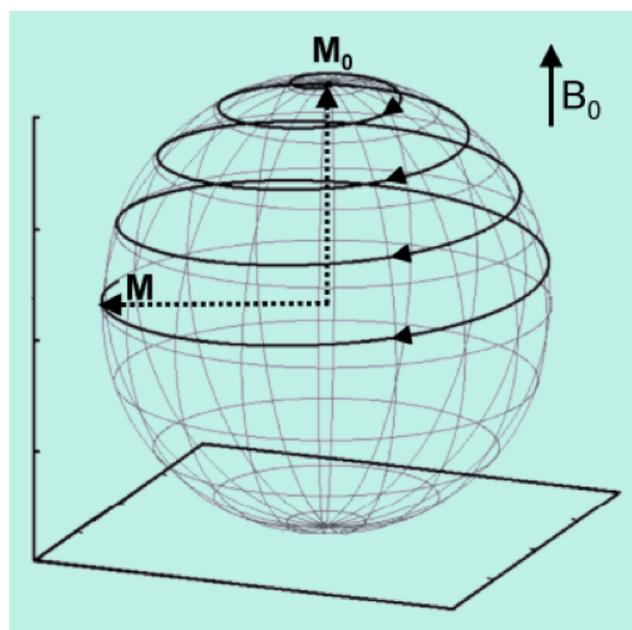


Abb. 8: Durch einen 90°-Hochfrequenzpuls nahe der Lamorfrequenz kann die vorhandene Längsmagnetisierung in Quermagnetisierung überführt werden. Die Spitze des Magnetisierungsvektors M beschreibt dabei eine Spiralbahn auf einer Kugeloberfläche, die schematisch aufgezeigt wird. Der Fußpunkt des Vektors liegt immer im Zentrum der Kugel. Die Länge des Magnetisierungsvektors bleibt während der Hochfrequenzeinstrahlung konstant (Schick 2007).

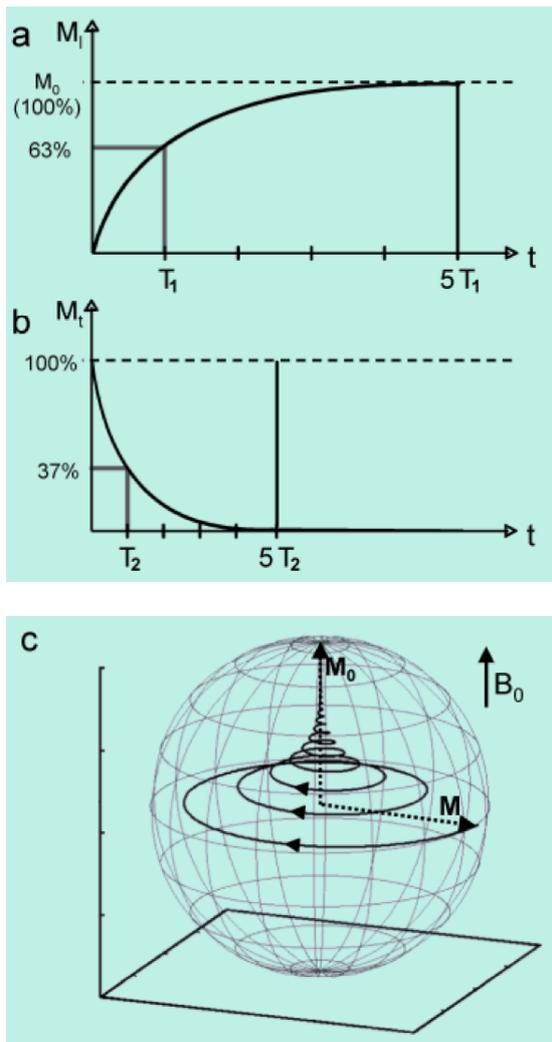


Abb. 9: Änderung der Längs- und Quermagnetisierung durch Relaxation nach einem 90° -Puls: a Die Längsmagnetisierung bewegt sich exponentiell auf die Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 zu. T_1 ist die gewebspezifische Konstante, nach der die Längsmagnetisierung nur noch 37% (des ursprünglichen Abstandes) vom Gleichgewichtswert entfernt ist. b Nach einer Anregung verschwindet die Längsmagnetisierung exponentiell. T_2 ist die gewebspezifische Konstante, nach der die Quermagnetisierung nur noch 37% des ursprünglichen Wertes aufweist. c Die Trajektorie der Spitze des Magnetisierungsvektors während der Relaxation wird schematisch aufgezeigt für $T_1=1\text{s}$ und $T_2=200\text{ms}$. Der Fußpunkt des Vektors liegt immer im Zentrum der Kugel. Es wird deutlich, dass sich die Länge des Magnetisierungsvektors durch Relaxation zwischenzeitlich verkürzt. Durch einen folgenden Hochfrequenzpuls kann meist die gerade vorhandene Längskomponente wieder in Quermagnetisierung verwandelt werden. Aus (Schick 2007).

Relaxation. Als Relaxation bezeichnet man das Bestreben der Magnetisierung nach Störung durch ein HF-Puls wieder in den Gleichgewichtszustand M_0 zurückzukehren. In Abhängigkeit des verwendeten Flipwinkels ($0-180^\circ$) und damit ausgehend vom Startwert der Längs- (M_L : M_0 bis $-M_0$) und Quermagnetisierung (M_T) findet eine exponentielle Annäherung an die Gleichgewichts-Längsmagnetisierung M_0 statt. Dieser Vorgang läuft gewebspezifisch unterschiedlich schnell in Längs- und Querrichtung ab und ist damit als kontrastgebende Gewebeeigenschaft zu werten. Dabei finden longitudinale und transversale Relaxation gleichzeitig statt.

Die Zeitkonstante T_1 beschreibt die Dauer, die ein Gewebe benötigt in Längsrichtung zu relaxieren um nur noch 37% ($1/e$) des ursprünglichen Gleichgewichtswert M_0 (100%) entfernt zu sein (siehe Abb. 9a). T_2 hingegen ist die gewebspezifische Konstante, nach der die Quermagnetisierung nur noch 37% des ursprünglichen Wertes (100%) aufweist (siehe Abb. 9b). T_1 und T_2 sind in Geweben weitgehend unabhängig voneinander, wobei T_2 niemals länger als T_1 ist. Für die meisten Parenchymgewebe gilt, dass T_2 deutlich kürzer als T_1 und kürzer als 150 ms ist. Der Weg der Vektorspitze während der Relaxation nach einem 90° -Puls für $T_1=1\text{s}$ und $T_2=200\text{ms}$ wird in Abb. 9c veranschaulicht. Der Magnetisierungsvektor kann sich während des Relaxationsvorgangs deutlich verkürzen (Schick 2007).

Die Bewegung des Magnetisierungsvektors fungiert hierbei als elektrischer Generator und induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, dessen Frequenz der Larmorfrequenz entspricht: *Das MR-Signal*. Da der magnetische Impuls der Protonen während der Relaxation und somit das Signal sehr klein ist, werden HF-Impulse mehrmals hintereinander eingebracht, man spricht von der HF-Sequenz. Die Repetitionszeit TR bezeichnet die Zeit zwischen zwei Anregungen, die Echozeit TE hingegen die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme. Es folgt die Weiterverarbeitung mit empfindlichen Verstärkern und die computergestützte Rekonstruktion für die Bildgebung in sagittaler, koronarer und axialer Schichtung (Weishaupt, et al. 2009).

1.2.2 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)

BOLD-Effekt. Die fMRT basiert auf dem Phänomen, dass zerebrale Aktivierung durch auditorische, visuelle, motorische oder andere Stimulationen mit einem erhöhten Blutfluss einhergeht. Ogawa und Kollegen entdeckten eher zufällig den sogenannten Blood-oxygenation-level-dependent-Effekt (BOLD-Effekt) bei der Entwicklung der MR-Angiographie, als sie Änderungen der Signalintensität in Abhängigkeit von Hirnaktivität feststellten (Ogawa, et al. 1990). Grundlage des BOLD-Signals ist dabei der Oxygenierungsgrad des Blutes. Für die magnetischen Eigenschaften des Blutes besonders wichtig ist hierbei das Hämoglobinmolekül, welches Sauerstoff an sein zentrales Eisenatom bindet und transportiert. In Sauerstoff-gebundener Form spricht man von Oxyhämoglobin, welches ähnliche magnetische Eigenschaften aufweist wie das umliegende Hirngewebe. Desoxyhämoglobin (ohne gebundenem Sauerstoff) hingegen ist paramagnetisch: Es führt zu einer Verkürzung der Querrelaxationszeit $T2^*$ und damit einer Verminderung des MR-Signals. Als endogenes Kontrastmittel dient es damit als Quelle des fMRT-Signals (Kwong, et al. 1992).

Bei verstärkter Nervenzellaktivität in einer aktivierten Hirnregion steigt der Sauerstoffbedarf und damit der zerebrale Blutfluss. Diese regionale Mehrdurchblutung bewirkt eine erhöhte Konzentration an oxygeniertem relativ zu desoxygeniertem Hämoglobin. Das Magnetfeld wird an dieser Stelle weniger stark verzerrt, homogener und ein erhöhtes MR-Signal ist die Folge (siehe Abb. 10) (Fox and Raichle 1985).

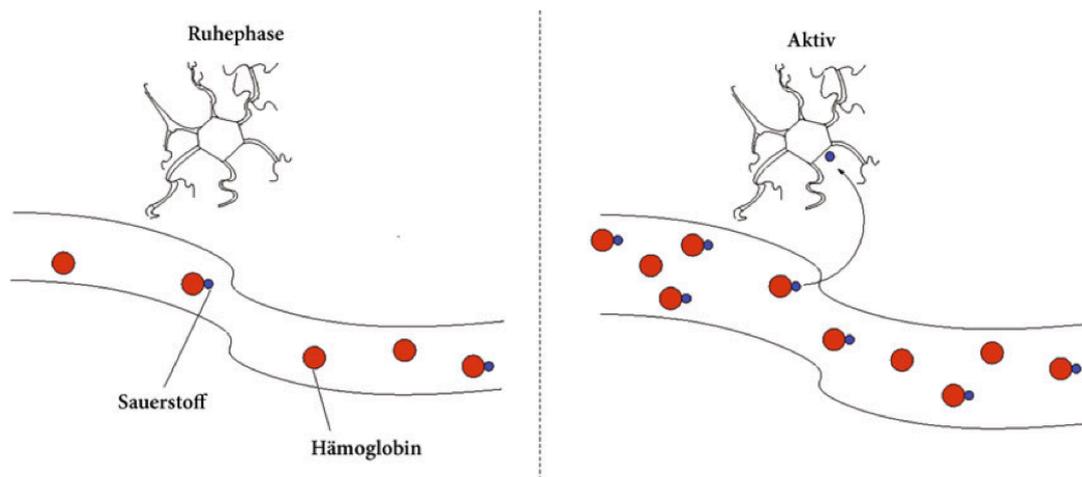


Abb. 10: Physiologie des BOLD-Effekts. Neuronaler Aktivität folgt eine Erhöhung des Anteils von Oxyhämoglobin im regionalen Blutfluss, was zu einer Signaländerung des MR-Signals führt. Aus (Schneider 2013).

Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass die Überkompensation des Sauerstoffgehalts etwa 4s nach der eigentlichen neuronalen Aktivität auftritt. Hier erreicht das MR-Signal sein Maximum. Danach fällt das MR-Signal wieder ab, es folgt eine kurze Phase der Deaktivierung, bis sich schließlich wieder ein Gleichgewicht zwischen Oxy- und Desoxyhämoglobin einstellt und das MR-Signal seinen Ausgangswert erreicht. Diesen Vorgang bezeichnet man als *hämodynamische Antwortfunktion* (*hemodynamic response function, HRF*) (siehe Abb. 11)(Buxton and ebrary Inc 2009; Schneider 2013).

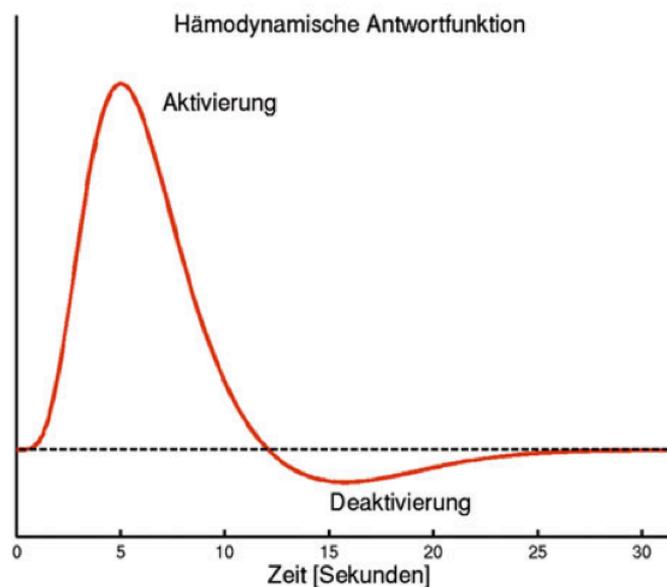


Abb.11: Der BOLD-Effekt führt zu einer Veränderung des MR-Signals, das als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet wird. Diese Signalform konnte bisher experimentell in weiten Teilen des Gehirns bestätigt werden. Aus (Schneider 2013).

Da die Größe des BOLD-Effekts relativ klein ist und nur etwa 0,1-5% der Veränderung des Signals bewirkt, werden mehrere Messungen und oftmalige Wiederholungen des Stimulus benötigt um einen robusten Effekt und eine deutliche Aktivierung zu erreichen. Ausschlaggebend für die Messempfindlichkeit ist vor allem auch die Optimierung der zugrundeliegenden Sequenzen, sodass mittlerweile auch tiefere subkortikale Regionen besser dargestellt werden können (Morawetz, et al. 2008; Robinson, et al. 2004).

EPI-Sequenz. Schnelle MRT-Bildgebung wird durch das sogenannte Echo Planar Imaging (EPI-Sequenz) ermöglicht. Man bezeichnet sie auch als „*single shot*“-Sequenz, da bei ihr im Gegensatz zur Gradienten- oder Spin-Echo-Sequenz nicht für jede Phasenkodierung ein neuer HF-Puls verwendet wird. Nach einer einzigen 90°-Anregung werden mittels sehr schnell geschalteter Gradienten alle Phasen- und Frequenzkodierungsschritte in einer Schicht durchgeführt. Das erlaubt die Aufnahme einer Schicht in weniger als 0,1 s, was man sich bei der Hirnaktivität mit hoher zeitlicher Auflösung zunutze macht. Eine gute räumliche Auflösung lässt sich allerdings nicht erzielen (Schneider 2013).

2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, mögliche Effekte der tDCS-Gleichstrombehandlung bei an Schizophrenie erkrankten Patienten mit Negativsymptomatik genauer zu untersuchen. Im Rahmen einer doppelverblindeten randomisiert-kontrollierten Pilotstudie soll dabei geklärt werden, ob mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie Veränderungen von bekannten Ruhenetzwerken des menschlichen Gehirns im Rahmen einer tDCS indentifizierbar sind.

3 Patienten und Methoden

3.1 Erklärung

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Sie steht in Einklang mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki mit ihren Novellierungen von Tokio, 1975, und Hongkong, 1989, und Somerset West, 1996.

3.2 Allgemeines Design und Studienpopulation

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine prospektive, klinisch-experimentelle RCT-Studie. Es wurden zwei unterschiedliche Stimulationsbedingungen miteinander verglichen, Verumstimulation vs. Plazebostimulation. Die Zuordnung zur jeweiligen Stimulationsgruppe erfolgte randomisiert. Weder Patient noch zuständiger Rater waren über die zugrundliegende Stimulationsbedingung informiert (doppelverblindet). Erst nach Abschluss der Studie erfolgte eine Entblindung. Teilnehmen an der Studie konnten sowohl stationäre als auch teilstationäre (Tagklinik) oder ambulante Patienten der Psychiatrischen Klinik Nußbaumstraße der LMU München. Das Studienprotokoll pro Teilnehmer sah eine Dauer von 4 Wochen vor.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Um an der tDCS-Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen:

Allgemeine Einschlusskriterien

- Patienten (weiblich, männlich) im Alter von 18-75 Jahren
- Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie nach den Diagnosekriterien des DSM-IV, die nach mindestens dreiwöchiger antipsychotischer Therapie noch keine ausreichende Besserung von Konzentration, Aufmerksamkeit und Leistungsfähigkeit zeigten
- SANS-Score von mindestens 10 Punkten als Ausdruck einer Negativ-Symptomatik und einem PANSS-Score von <60 Punkten als Ausdruck von geringer nicht (mehr) vorhandener produktiv-psychotischer Akutsymptomatik mit Ba-

seline-Stabilität der Werte von t_{0-7} zu t_1 (siehe auch Punkt 3.8)(Veränderung um <10%)

- Die Patientin/der Patient muss in der Lage sein, die Patienteninformation zu verstehen, die erforderlichen Untersuchungen bzw. Termine einzuhalten und eine schriftliche Einverständniserklärung geben zu können (Einwilligungsfähigkeit)
- Es soll mindestens drei Wochen vor Studienbeginn keine neue oder geänderte medikamentöse Therapie stattgefunden haben

Allgemeine Ausschlusskriterien

- Akute und floride psychotische Symptome im Rahmen einer Schizophrenie, die mit einem PANSS-Score von mehr als 60 Punkten einhergehen, als Ausdruck einer akuten Erkrankung mit Positiv- und Negativ-Symptomen.
- Bestehen einer Betreuung/ Geschäftsunfähigkeit
- Bestehende Schwangerschaft
- Andere schwere psychiatrische Erkrankungen (mit Ausnahme schizophrener Erkrankungen), Demenz (DSM-IV/ICD-10-Kriterien)
- Akute Suizidalität
- Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch zum Zeitpunkt der Studie
- Schwere Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese
- Hinweise auf strukturelle Schädigung der Basalganglien oder des Hirnstamms
- Schwere neurologische Erkrankungen (wie Diskusprolaps in den letzten 6 Monaten, Polyneuropathien, Parkinson-Syndrom, Epilepsie, Demenz, systemische neurologische Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall in der Anamnese, wiederholt zerebrale Ischämien mit einer stufenweisen Verschlechterung, erhöhter Hirndruck, Normaldruckhydrozephalus)
- Schwere internistische Erkrankungen (wie manifeste arterielle Hypertonie, schwere Herzerkrankungen, Herzschrittmacher, respiratorische Insuffizienz)
- Jegliche elektronische Implantate
- Maligne Erkrankungen jeglicher Art, auch in der Vorgeschichte, schwere aktive Infektionskrankheiten, chronische und systemische Hauterkrankungen
- Knochenerkrankungen (wie M. Paget, Osteoporose mit Spontanfrakturen, frische Frakturen)
- Andere Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes gegen eine Teilnahme des Patienten an der Studie sprechen

3.4 Patientenkollektiv

Es wurden nach oben genannten Kriterien 20 Patienten in die tDCS-Studie aufgenommen. 10 Patienten erhielten Verumstimulation, weitere 10 Patienten wurden plazebo-stimuliert. Die MRT-Untersuchung wurde bei insgesamt 15 der 20 Patienten durchgeführt.

Tabelle 1: Patientenmerkmale im Gesamtkollektiv sowie in der Verum- und Plazebogruppe

	Gesamtkollektiv	V	P
<i>Patienten (Anzahl)</i>	20	10	10
<i>Geschlecht (w/m)</i>	4/16	4/6	0/10
<i>Händigkeit (rechts/links)</i>	19/1	10/0	9/1
<i>Alter (Jahre)</i>	36,4 (11,9)	38,4 (12,9)	34,3 (11,0)
<i>Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre)</i>	25,9 (9,7)	31,3 (11,0)	20,4 (3,3)
<i>Gesamtdauer der Erkrankung (Jahre)</i>	10,4 (9,9)	6,9 (5,9)	13,8 (12,1)
<i>Anzahl der Hospitalisationen</i>	4,8 (4,9)	3,6 (2,6)	6,0 (6,4)
<i>Dauer der gesamten Hospitalisationen (Monate)</i>	16,6 (16,6)	12,2(7,8)	21,0 (21,9)
<i>Dauer der aktuellen Hospitalisation (Monate)</i>	2,1 (1,4)	2,0 (1,4)	2,1 (1,5)
<i>Verlauf (Episodisch/Konstant)</i>	16/4	9/1	7/3
<i>Psychotische Symptome (j/n)</i>	17/3	10/0	7/3
<i>Diagnose nach ICD 10</i>	F20.0/F20.1/F20.6	F.20.0	F20.0/F20.1/F20.6

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 4 Frauen und 16 Männern zusammen, mit einem Durchschnittsalter von $36,4 \pm 11,9$ Jahren. Festzuhalten ist, dass die Plazebogruppe nur aus Männern bestand, während alle Frauen verumstimuliert wurden. Nur ein Teilnehmer war Linkshänder, der Rest Rechtshänder. Das mittlere Alter im Gesamtkollektiv bei Erkrankungsbeginn lag bei $25,9 \pm 9,7$ Jahren mit einer mittleren Gesamtdauer der Erkrankung von $10,4 \pm 9,9$ Jahren. Die durchschnittliche Anzahl der bisherigen Hospitalisationen betrug $4,8 \pm 4,9$ mit einer Gesamtdauer von $16,6 \pm 16,6$ Monaten und einer aktuellen mittleren Dauer der Hospitalisation von $2,1 \pm 1,4$ Monaten. Die Mehrzahl der Pati-

enten wies einen episodischen Krankheitsverlauf mit psychotischen Symptomen auf. In der Verumgruppe zeigten alle Patienten psychotische Symptome. Bis auf einen Patienten mit der Diagnose einer hebephrenen Schizophrenie (F20.1) und einen weiteren Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenia simplex (F20.6)(beide in der Plazebogruppe) litten die restlichen Studienteilnehmer unter paranoider Schizophrenie (F20.0). Tabelle 1 gibt einen Überblick der Patientenmerkmale im Gesamtkollektiv sowie in den jeweiligen Subgruppen.

3.5 Voruntersuchungen

Im Rahmen der regulären stationären Aufnahme und der tagklinischen Behandlung wurden unabhängig von der Studie allgemeine und neurologische körperliche Untersuchungen sowie Routine-Labor (Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter, Schilddrüsenwerte), EKG und EEG durchgeführt. Spezielle Zusatzuntersuchungen für die Studie erfolgten nicht. Bei teilstationären Patienten wurden die oben genannten Untersuchungen in regelmäßigen Routine-Untersuchungen durchgeführt.

Eine Woche vor der ersten tDCS-Stimulation (t_{0-7} laut Studienplan, siehe Punkt 3.8) wurden die Patienten auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Sie mussten einen Aufklärungsbogen ausfüllen und ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie geben. Anschließend fand eine ausführliche Anamnese und die Erhebung des PANSS- und SANS- Tests statt (siehe Punkt 3.7). Kurz vor der ersten Stimulation zum Zeitpunkt t_0 wurde die Händigkeit des Patienten mithilfe des *Edinburgh-Handedness-Inventory (EHT)* bestimmt (Oldfield 1971). Es handelt sich hierbei um ein 10-item Fragebogen, welcher es zum Ziel hat anhand alltäglichen Tätigkeiten wie z.B. Zähneputzen die Händigkeit herauszustellen. Der Patient hat dabei in die entsprechende Spalte *R* (für Rechtshändigkeit) bzw. *L* (für Linkshändigkeit) ein Kreuz zu setzen. Bei Unschlüssigkeit in beide Spalten. Der Lateralitätsquotient (LQ) errechnet sich mithilfe folgender Formel, wobei *R* bzw. *L* die Summe der Kreuze in der jeweiligen Spalte darstellt.

$$LQ = \frac{R - L}{R + L} * 100 \quad -100 \leq LQ \leq 100$$

Ein absoluter Linkshänder liegt bei einem LQ von -100 vor. Bei einem $LQ \geq 80$ ist Linkshändigkeit so gut wie ausgeschlossen, somit handelt es sich um einen Rechtshänder. Die Dokumentation der jeweiligen Händigkeit und somit indirekter Hinweis auf die Hirnasymmetrie ist wichtig für die Beurteilung möglicher Wirksamkeitsunterschiede der tDCS-Stimulation, die bei allen Patienten über dem linken präfrontalen dorsolateralen Kortex durchgeführt wurde (Taylor and Amir 1995). Im Verlauf der 4 Wochen wurde eine Reihe psychologischer Tests zur Beurteilung der klinischen Situation des Patienten herangezogen, bestehend aus PANSS- und SANS- Test, CDSS, SWN, sowie SOPT und TMT (siehe Punkt 3.7 sowie Punkt 3.8).

3.6 Experimentelles Paradigma und Durchführung

3.6.1 Anwendung der tDCS

Auf pathophysiologischer Ebene handelt es sich bei der Negativsymptomatik eines Schizophreniepatienten um eine verminderte Aktivität des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, was klinisch als verminderter Antrieb und geringer kognitiver Leistungsfähigkeit imponiert. Eine anodale Stimulation soll hier eine Steigerung der Aktivität bewirken (siehe Punkt 1.1.5.5). Gleichzeitig versucht man mithilfe der kathodalen Stimulation des temporalen Kortex und der auditorischen Hirnareale eine mögliche Überaktivität zu senken.

Stromquelle. Für die Stimulation wurde in unserer Studie ein Eldith® DC-Stimulator mit CE-Zertifizierung der Firma neuroConn GmbH Ilmenau verwendet. Hierbei handelt es sich um eine mikroprozessorgesteuerte Konstantstromquelle mit einem maximalen Stromoutput von 5 mA und einer integrierten automatischen Impedanzkontrolle.

Elektroden. Anode und Kathode bestanden aus leitend gemachtem Gummi und hatten eine Abmessung von 50x70 mm. Sie wurden in mit 144 mmol/l NaCl-getränkten Schwämmchen auf die Kopfhaut des Patienten platziert um den physiologischen Hautwiderstand zu senken. Die Anode kam hierbei über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex entsprechend F3 gemäß 10-20 EEG System zu liegen, die Kathode kontralateral über dem rechten supraorbitalen Kortex. Zur exakten Positionierung diente eine entsprechende EEG-Haube. Gummibänder halfen die Elektroden am Kopf zu fixieren.

Stromstärke und -dauer. Insgesamt wurde mit einer Intensität von 2 mA konstant 20 Minuten lang stimuliert. Jeweils zu Beginn und Ende der Stimulation fand sowohl bei der Verum- als auch Plazebo-Gruppe eine 15 s andauernde *ramp-in-* und *ramp-out-*Phase statt, in welcher der Strom hoch- bzw. heruntergeregelt wird. Den Probanden war es somit nicht möglich eine Unterscheidung der beiden Stimulationsbedingungen vorzunehmen. Es wurde binnen 2 Wochen 10 mal stimuliert (2x5 Tage).

3.6.2 MRT-Untersuchung

Unmittelbar vor und nach der 1. Stimulation (Messpunkt t_0) sowie vor und nach der 10. Stimulation (Messpunkt t_2) fand die eigentliche Messung im Magnetresonanztomographen statt (siehe auch Punkt 3.8). Zuvor wurden die Patienten anhand standardisierten Aufklärungsbögen über mögliche Kontraindikationen und Risiken der MRT-Untersuchung informiert und aufgeklärt. Es fand eine schriftliche Einwilligung statt. Jeder Proband wurde aufgefordert, während der Untersuchung die Augen geschlossen zu halten, den Kopf nicht zu bewegen und an nichts Besonderes zu denken, ohne jedoch einzuschlafen. Um den Lärmeinfluss zu senken erhielten die Probanden schalldichte Kopfhörer. Für eine bequeme Lagerung sorgten Kopf- und Kniepolster.

3.6.3 Resting-State fMRT

Die Bildgebung wurde mittels eines 3.0 Tesla Magnetresonanztomographen (Philips Achieva) mit einer maximalen Gradienten-Stärke von 45mT/m und einer maximalen slew-Rate von 200 T/m/s und einer 12-Elementen-Kopf-Coil durchgeführt. Die funktionelle Bildgebung wurde mit einer BOLD-sensitiven EPI-Sequenz (echo-planar gradient-echo) mit den folgenden Bildgebungs-Parametern durchgeführt: Wiederholungszeit (TR), 2500 ms, Echo Zeit (TE), 25 ms, Flip-Winkel (FA), 90° , Raumresolution, $3 \times 3 \times 3 \text{mm}^3$, Matrix, 76×77 , Feld der Ansicht (FoV), $230 \times 230 \times 132 \text{mm}$, Zahl der Schnitte, 44, 180 Volumina, Aufzeichnungszeit (TA), 10:00 Minuten. Funktionelle Images wurden in der axialen Orientierung gescannt und umfassen das ganze Gehirn. Für die anatomische Aufzeichnung wurde eine 3D T1 gewichtete Sequenz mit folgenden Spezifizierungen durchgeführt: FoV, $256 \times 240 \text{mm}^2$, Raumresolution, $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$, TR, 14 ms, TE, 7.61 ms, FA, 20° , Zahl der Schnitte, 160, TA, 4:50 Minuten. Vor dem Beginn der funktionellen Bildgebung wurde ein „Feld-shimming“ durchgeführt mit automatisierten „shimming“-Algorithmen des Scanners. Zusätzlich wurde eine fünfminütige Diffusions-Tensor-Imaging (DTI)-Sequenz durchgeführt.

Die fcMRT- Analyse erfolgte im Detail wie vorbeschrieben (Keeser, et al. 2011a; Mueller, et al. 2012; Palm, et al. 2013). Die Aktualisierung der Skripte wurde mittels C-PAC Code durchgeführt (http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/cpac/index.html). Unter Zuhilfenahme der Softwarepakete AFNI (<http://afni.nimh.nih.gov/afni>), FSL Version 5.0.7 und MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) wurde aus dem gesamten Datenvolumen (prä- und post-Messungen) ein single-4D- Datenvolumen bezogen auf die einzelnen Probanden generiert. Anhand dualer Regression konnten für jeden Teilnehmer zeitlich dynamische Matrizen ermittelt werden (Beckmann, et al. 2005; Filippini, et al. 2009). Daraufhin wurde die region of interest (ROI) für gemittelte, statistisch signifikante ($p < 0.005$, unkorrigiert), z-Werte nach der 10. Stimulation festgelegt und mit den klinischen outcome-Parametern PANSS, SANS und CDSS korreliert.

3.7 Beurteilungsinstrumente

Zur Beurteilung des Stimulationseffekts auf die Befindlichkeit und klinische Situation des Patienten wurde eine Reihe psychiatrischer Tests/Beurteilungs-Skalen durchgeführt. Als Teil der Studie, wird im Folgenden zum umfassenden Verständnis kurz darauf eingegangen, wobei der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Bildgebung beruht.

PANSS. Bei dem Positive and Negative Syndrome Scale handelt es sich um ein 45-50 minütiges klinisches Interview zur Beurteilung der Positiv- und Negativsymptomatik eines Patienten mit Schizophrenie. Basierend auf der Befragung des Arztes wird ein Gesamtscore aus den 3 Kategorien Positiv- (7 items bspw. Hyperaktivität), Negativ- (7

items bspw. Spontaneitätsverlust) und allgemein-psychopathologische Symptomatik (16 items bspw. Schuldgefühle) errechnet. Für jedes item wird ein score von 1-7 vergeben, sodass sich ein Minimumgesamtscore von 30 und ein Maximumgesamtscore von 210 ergibt (Kay, et al. 1987).

SANS. Scale for the Assessment of Negative Symptoms. Analog zum PANSS dient er der Evaluation der Negativsymptomatik. Die 5 Domänen Affektverflachung, Alogie, Apathie, Anhedonie und Aufmerksamkeit werden jeweils mit einem score von 0 (keine Symptomausprägung)- 5 (starke Symptomausprägung) gewichtet (Andreasen 1989).

CDSS. Der Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia ist ein psychologischer Test zur Beurteilung der Depression bei Schizophreniepatienten und besteht aus neun items (bspw. morgendliche Depression, Suizidgefahr). Anhand von Fragen, welche sich auf die letzten 2 Wochen beziehen, wird hierbei der Schweregrad der einzelnen items erörtert und bemessen (0=abwesende Ausprägung, 1=leicht, 2=moderat, 3=schwer). Dieser Test scheint relativ sensitiv bzgl. depressiver Stimmungsschwankungen zu sein und gleichzeitig eine starke Korrelation zum Hamilton Depression Scale aufzuweisen (Addington, et al. 1992).

SOPT. Zur Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses dient der Self-ordered pointing task. Hierbei werden den Patienten auf einem Blatt Papier verschieden angeordnete Bilder präsentiert wobei die Aufgabe darin besteht, auf jedes dieser Bilder nacheinander in beliebiger Reihenfolge mit dem Finger zu deuten, ohne jedoch versehentlich ein zweites Mal darauf zu zeigen (Petrides and Milner 1982).

TMT. Trail Making Test. Ursprünglich wurde der Test zur Intelligenzbeurteilung verwendet, später zur Detektion frontaler Hirnläsionen. Heutzutage stellt er ein viel verwendetes diagnostisches Instrument dar im Erkennen zahlreicher kognitiver Störungen. Es wird hierbei die visuelle Aufmerksamkeit getestet. Der Test besteht aus Teil A und Teil B. Bei beiden Tests wird die Zeit gestoppt. Der Proband wird bei Teil A aufgefordert, die Zahlen 1-25 auf einem Din-A4- Blatt mit 1 beginnend in aufsteigender Reihenfolge mit einem Bleistift zu verbinden, wobei es auf die Geschwindigkeit ankommt. Das gleiche Prinzip liegt Teil B zu Grunde mit dem Unterschied, dass hierbei Zahlen und Buchstaben kombiniert werden, welche ebenso in alternierender Reihenfolge verbunden werden müssen (z. B. 1-A-2-B-3 usw.). Es werden hierbei die exekutiven Funktionen beurteilt (Tombaugh 2004).

SWN. Ein weiterer Test ist der Subjective well-being under neuroleptic treatment scale. Er soll das subjektive Empfinden und die Lebensqualität schizophrener Patienten unter medikamentöser Therapie erfassen. Der Test wird in 5 Subkategorien untergliedert: Körperlich und geistige Funktionsfähigkeit, Selbstkontrolle, emotionale Regulation und soziale Integration. Für jedes der insgesamt 20 items bekommt der Patient max. 6 Punkte, sodass er ein Gesamtergebnis von 20 – 120 Punkten erzielen kann (Maurino, et al. 2012)

3.8 Studienablauf

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die zeitliche Abfolge der psychologischen Tests in Bezug auf die durchgeführte tDCS-Stimulation. Die Messung der funktionellen Konnektivitätsmuster im MRT fand unmittelbar vor und nach der 1. sowie der 10. Stimulation statt. Im jeweiligen Anschluss an die Stimulation musste der Studienteilnehmer ein *Comfort Rating Questionnaire (CRS)* ausfüllen. Hierbei handelt es sich um einen ständig aktualisierten Fragebogen, mit dem jegliche Art unangenehmer Wahrnehmungen während und nach der Stimulation erfasst werden soll.

Tabelle 2: Zeitlicher Ablauf der tDCS-Studie

Tag/Woche	Screening t ₀₋₇	Messpunkt t ₀	Woche 1	Messpunkt t ₁	Woche 2	Messpunkt t ₂	Woche 3 und 4	Messpunkt t ₃
<i>Ein-/ Ausschlusskriterien</i>	X							
<i>Aufklärung und Einwilligung</i>	X							
<i>Anamnese</i>	X							
<i>EHT</i>		X						
<i>tDCS (Verum/Plazebo)</i>			5x		5x			
<i>fMRT</i>	<i>Vor und nach 1. und 10. Stimulation</i>							
<i>PANSS</i>	X	X		X		X		X
<i>SANS</i>	X	X		X		X		X
<i>SOPT</i>		X		X		X		
<i>TMT</i>		X		X		X		
<i>CDSS</i>		X		X		X		X
<i>SWN</i>		X		X		X		X
<i>CRS</i>			5x		5x			

Legende:

EHT: Edinburgh Handedness Test; PANSS: Positive and negative symptom scale; SANS: Scale for the assessment of negative syndromes; SOPT: Self-ordered pointing task; TMT: Trail making test; SWN: Subjective well-being under neuroleptic treatment. CDSS: Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia. CRS: Confort Rating Questionnaire.

Screening t₀₋₇: eine Woche vor t₀

Messpunkt t₀: vor erster Stimulation

Messpunkt t₁: nach 5. und vor 6. Stimulation

Messpunkt t₂: nach 10. Stimulation

Messpunkt t₃: 4 Wochen nach Messpunkt t₀

CRS: jeweils direkt nach Stimulation bzw. bis spätestens vor der nächsten Stimulation

4 Ergebnisse

Mit Hilfe der *Independent-Component-Analysis (ICA)* wurden folgende 4 Ruhenetze auf Gruppenebene identifiziert, die im Folgenden hinsichtlich relevanter Kontraste genauer erörtert werden:

- Default Mode Netzwerk (DMN)
- Rechtes Frontoparietales Netzwerk (RFPN)
- Auditorisches Netzwerk (AN)
- Selbstreferentielles Netzwerk (SRN)

4.1 Default Mode Netzwerk (DMN)

Eine deutliche Konnektivitätszunahme (c1, c2) im Bereich des DMN ergab sich in der Placebo-Gruppe nach einmaliger Stimulation im Vergleich zur Baseline-Messung (*Post 1. Stim Placebo > Baseline Placebo*) bei einem threshold von $p < 0.005$ FWE uncorrected (siehe Abb. 12).

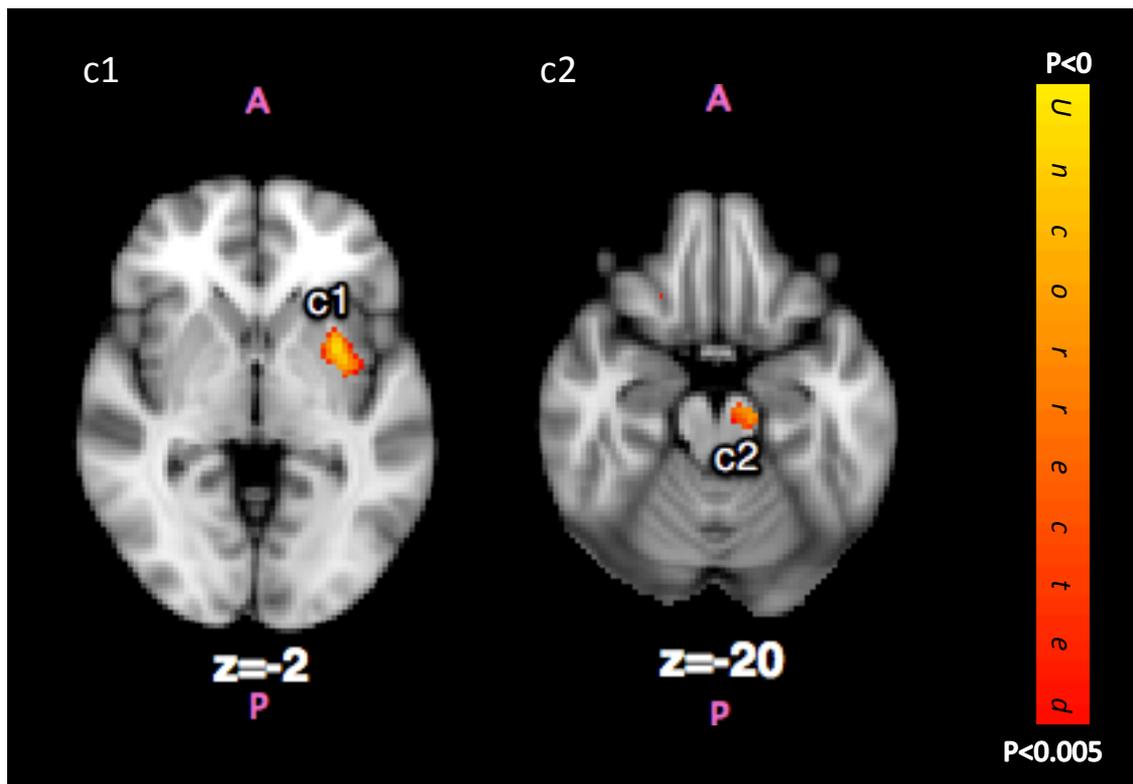


Abb.12: Mehraktivierung für den Kontrast Post 1. Stim Placebo > Baseline Placebo, $p < 0.005$ FWE uncorrected, radiological convention

Tabelle 3

Cluster Index	Voxels	MAX	MAX X (mm)	MAX Y (mm)	MAX Z (mm)	COG X (mm)	COG Y (mm)	COG Z (mm)
1	139	0.999	-30	8	-4	-32.3	2.09	-2.3
2	87	0.998	-12	-20	-22	-11.4	-20.2	-16.5

Legende:

- c1 68% Left Cerebral White Matter, 30% Left Putamen, (Insular Cortex, Left Putamen)
- c2 75% Brain-Stem (Parahippocampal Gyrus, anterior division, Left Hippocampus)

Gleichzeitig fanden sich jedoch für denselben Kontrast auch Hirnregionen, welche eine verminderte Konnektivität aufweisen (*Baseline Plazebo>Post 1. Stim Plazebo*); $p < 0.005$ FWE uncorrected (siehe Abb. 13).

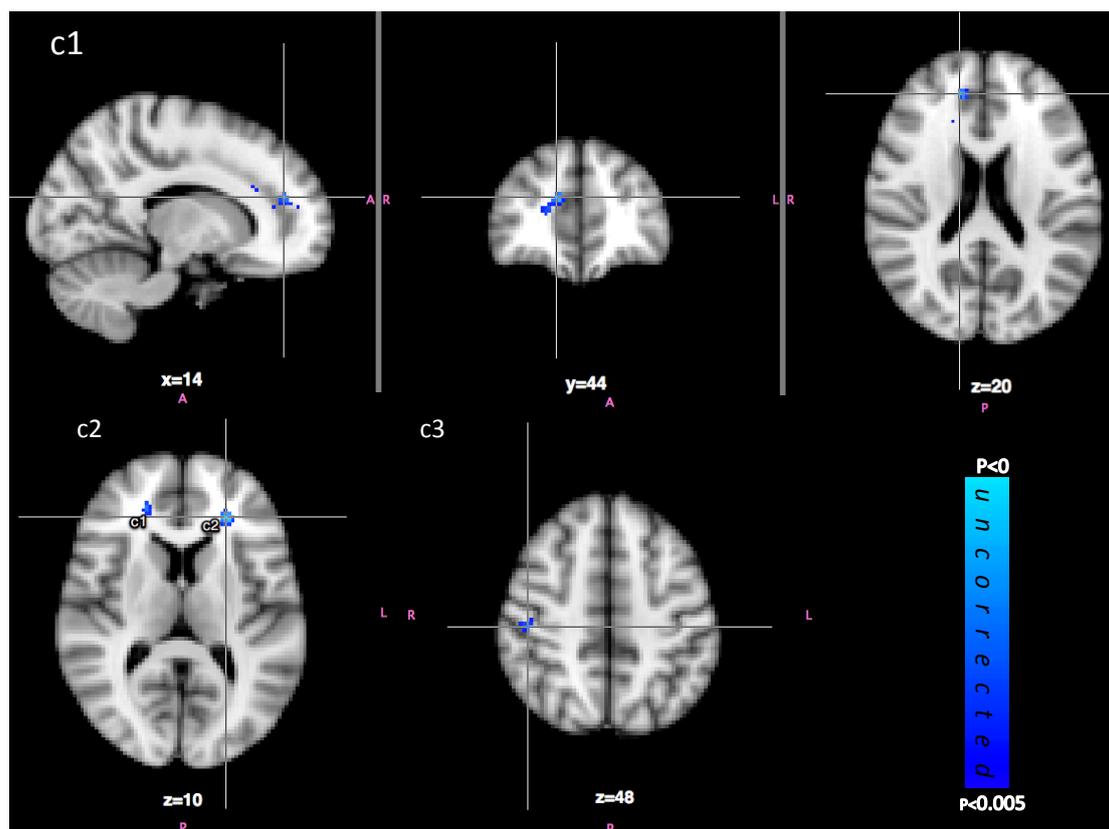


Abb.13: Deaktivierung für den Kontrast *Baseline Plazebo > Post 1. Stim Plazebo*, $p < 0.005$ FWE uncorrected, radiological convention

Tabelle 4

Cluster Index	Voxels	MAX	MAX X (mm)	MAX Y (mm)	MAX Z (mm)	COG X (mm)	COG Y (mm)	COG Z (mm)
1	115	0.999	14	44	20	17.4	41.5	15.3
2	60	0.999	-24	36	10	-24.3	35.1	10.6
3	35	0.998	46	-24	48	47.9	-21.5	46.2

Legende:

- c1 16% Paracingulate Gyrus, 3% Cingulate Gyrus, anterior division, 2% Superior Frontal Gyrus
- c2 99% Left Cerebral White Matter
- c3 52% Postcentral Gyrus, 6% Supramarginal Gyrus, anterior division, 1% Precentral Gyrus

4.2 Frontoparietales Netzwerk (FPN)

Für das Frontoparietale Netzwerk konnte man nach der 10. Stimulation bei der Verum-Gruppe eine im Vergleich zur Plazebogruppe (*Post 10. Stim Verum*>*Post 10. Stim Plazebo*) deutliche Mehraktivierung (c1) mit Projektion auf den linken frontoorbitalen Cortex nachweisen. $P < 0.005$ FWE uncorrected (siehe Abb. 14).

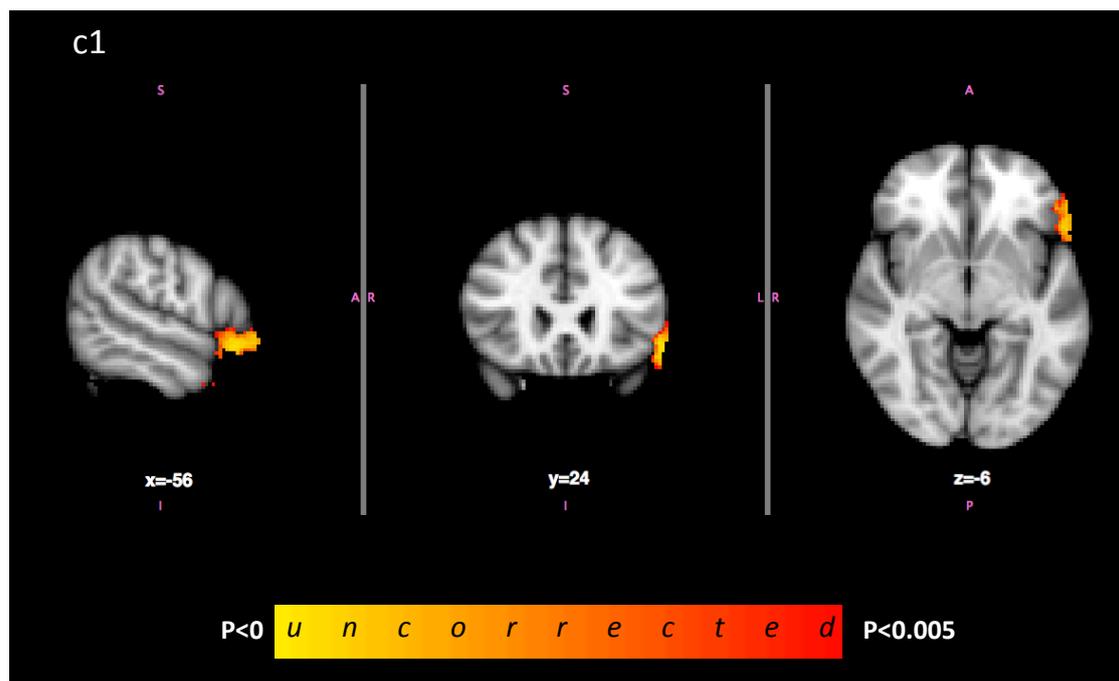


Abb.14: Mehraktivierung für den Kontrast Post 10. Stim Verum>Post 10. Stim Plazebo, $P < 0.005$ FWE uncorrected, radiological convention

Tabelle 5

Cluster Index	Voxels	MAX	MAX X (mm)	MAX Y (mm)	MAX Z (mm)	COG X (mm)	COG Y (mm)	COG Z (mm)
1	296	1	-56	24	-10	-54.6	25.3	-7.14

Legende:

c1 3% Frontal Orbital Cortex, 1% Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis, (Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, Temporal Pole)

Eine verminderte Konnektivität der Verumgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe nach der 10. Stimulation fand sich rechtshemisphärisch für folgende relevante Cluster (*Post 10. Stim Plazebo > Post 10. Stim Verum*) $P < 0.005$ FWE uncorrected (siehe Abb. 15).

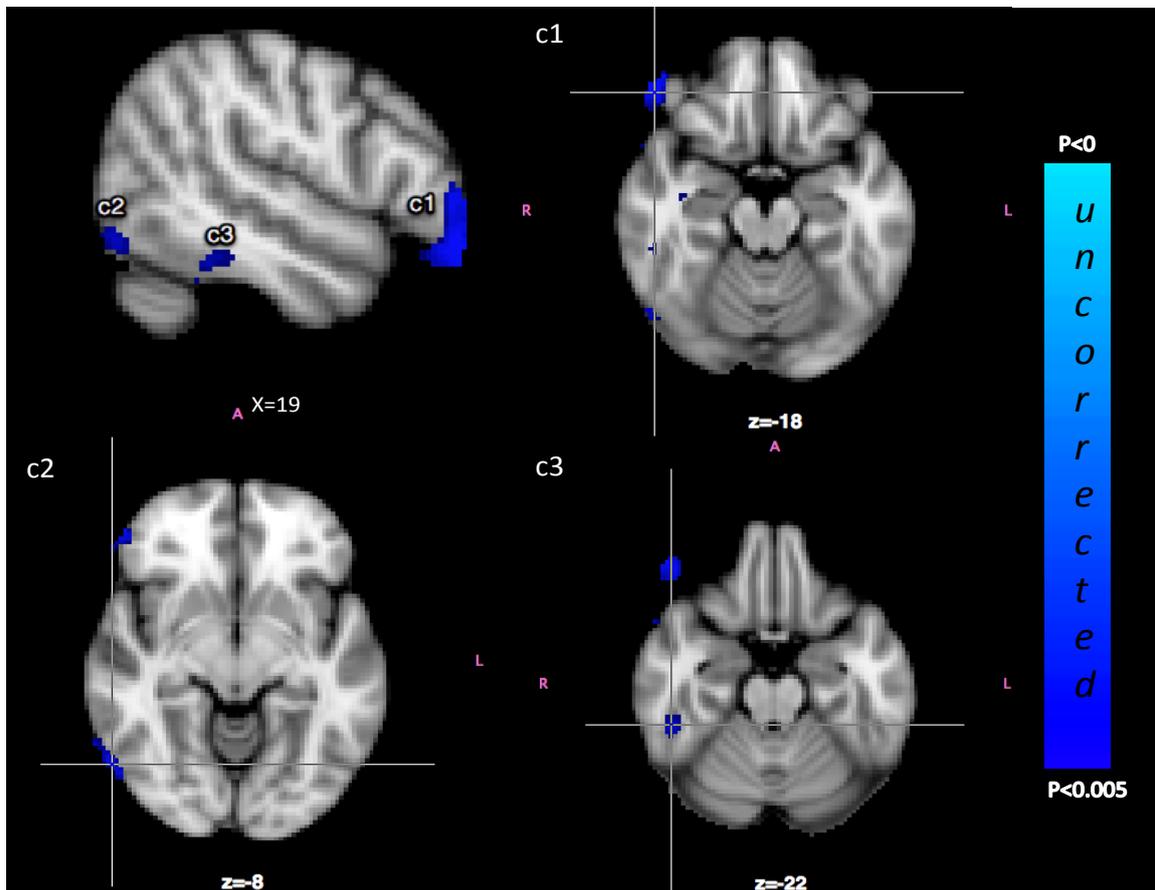


Abb. 15: Deaktivierung für den Kontrast Post 10. Stim Plazebo > Post 10. Stim Verum; $p < 0.005$ FWE uncorrected, radiological convention

Tabelle 6

Cluster Index	Voxels	MAX	MAX X (mm)	MAX Y (mm)	MAX Z (mm)	COG X (mm)	COG Y (mm)	COG Z (mm)
1	257	1	52	40	-18	51.2	41.2	-11.3
2	250	0.999	58	-68	-8	58.9	-66	-5.57
3	71	0.998	50	-38	-22	49.3	-38.4	-22.2

Legende:

- c1 11% Frontal Pole, 3% Frontal Orbital Cortex, (Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis)
- c2 29% Lateral Occipital Cortex, inferior division, 2% Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital part, (Middle Temporal Gyrus, temporooccipital part, Occipital Fusiform Gyrus)
- c3 32% Inferior Temporal Gyrus, posterior division, 26% Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital part

4.3 Auditorisches Netzwerk

Die Analyse des Auditorischen Netzwerks zeigte für unkorrigierte Werte ($P < 0.005$, FWE-uncorrected) eine Konnektivitätszunahme der Verumgruppe nach der 1. Stimulation im Vergleich zur Placebostimulation (*Post 1. Stim Verum* > *Post 1. Stim Plazebo*) vornehmlich im Bereich des Okzipitallappens beidseits (siehe Abb.16).

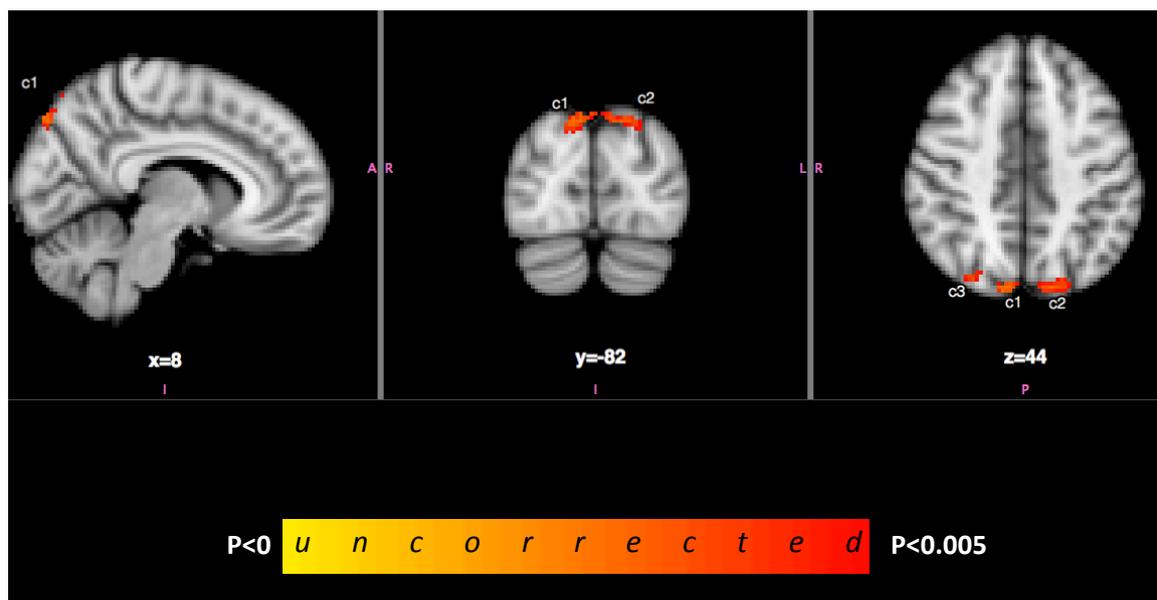


Abb. 16: Mehraktivierung für den Kontrast *Post 1. Stim Verum* > *Post 1. Stim Plazebo*, $p < 0.005$ FWE-uncorrected, radiological convention

Tabelle 7

Cluster Index	Voxels	MAX	MAX X (mm)	MAX Y (mm)	MAX Z (mm)	COG X (mm)	COG Y (mm)	COG Z (mm)
1	90	0.998	14	-84	40	10.4	-81.7	44.2
2	86	0.997	-14	-82	44	-16.6	-81.7	44
3	23	0.997	28	-78	44	29.7	-76.4	42.6

Legende:

- c1 42% Lateral Occipital Cortex, superior division, 9% Cuneal Cortex, 8% Occipital Pole, 4% Precuneus Cortex
- c2 54% Lateral Occipital Cortex, superior division, 5% Precuneus Cortex, 1% Occipital Pole, 1% Cuneal Cortex
- c3 69% Lateral Occipital Cortex, superior division

4.4 Selbstreferentielles Netzwerk

Eine signifikante Konnektivitätsabnahme der Verumgruppe nach der 1. Stimulation im Vergleich zur Baselinemessung (*Baseline Verum > Post 1.Stim Verum*) ergab sich für das Selbstreferentielle Netzwerk, und zwar für sowohl für unkorrigierte ($p < 0.005$, FWE-uncorrected) (siehe Abb. 17 und 18) als auch für korrigierte Werte ($p < 0.05$, FWE-corrected) (siehe Abb. 19) mit Projektion auf die rechte Amygdala (c1). Weitere Cluster mit verminderter Aktivierung für unkorrigierte Werte ($p < 0.005$, FWE-uncorrected) zeigten sich im Bereich des rechten Frontalpol (c2), des linken Putamens (c3) sowie des rechten Gyrus supramarginalis.

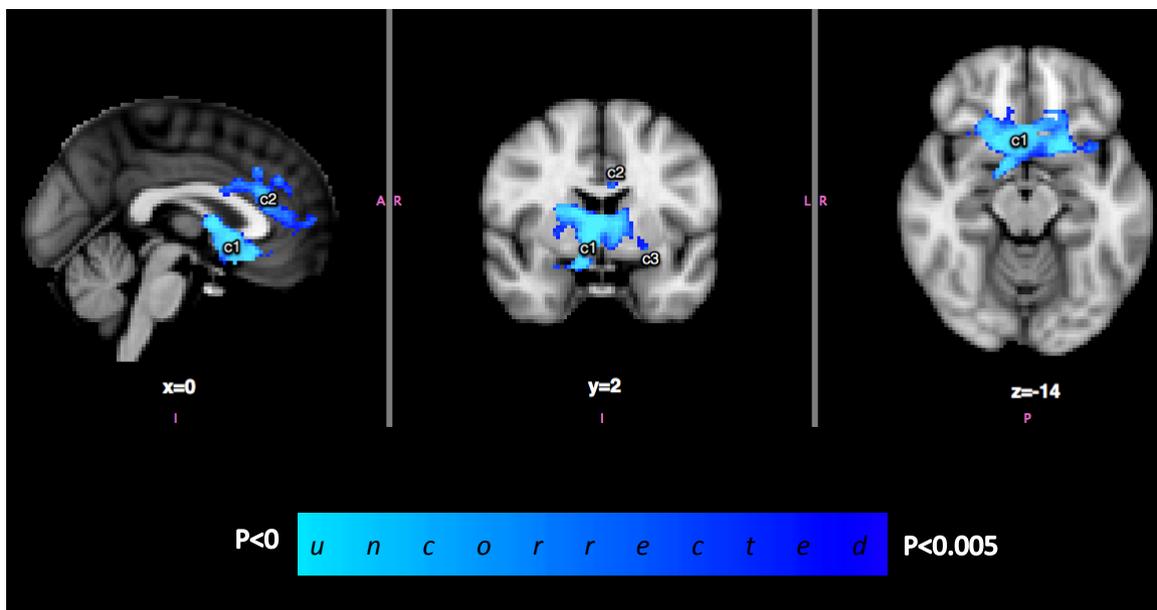


Abb. 17: Deaktivierung für den Kontrast *Baseline Verum > Post 1.Stim Verum*, $P < 0.005$ FWE uncorrected, radiological convention

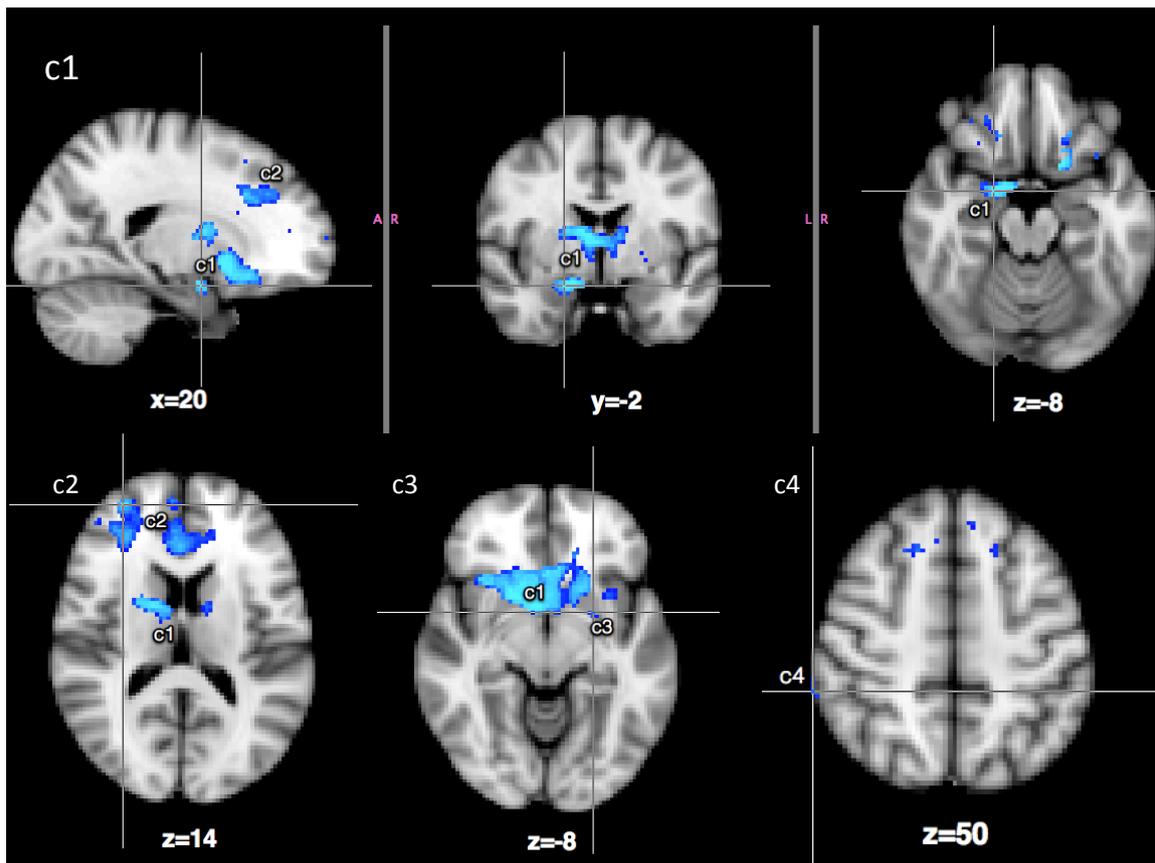


Abb. 18: Deaktivierung für den Kontrast Baseline Verum > Post 1. Stim Verum, $P < 0.005$ FWE uncorrected, radiological convention

Tabelle 8

Cluster Index	Voxels	MAX	MAX X (mm)	MAX Y (mm)	MAX Z (mm)	COG X (mm)	COG Y (mm)	COG Z (mm)
1	3131	1	20	-2	-18	3.16	11.8	-5.14
2	2764	0.999	32	54	14	6.31	35.4	25
3	23	0.997	-24	2	-8	-23.2	0.957	-5.3
4	21	0.997	62	-40	50	58.7	-39.6	52.5

Legende:

- c1 94% Right Amygdala, 3% Right Cerebral Cortex, (Right/Left Parahippocampal Gyrus, anterior division, Right/left Accumbens, Right/Left Putamen, Right/left Caudate, Subcallosal Cortex, Right/Left Frontal Orbital Cortex)
- c2 79% Frontal Pole (Frontal cortex Right>Left), Right Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis, Right Middle Frontal Gyrus, 95% Cingulate Gyrus, anterior division, Paracingulate Gyrus
- c3 71% Left Putamen, 15% Left Cerebral Cortex, 11% Left Cerebral White Matter
- c4 12% Supramarginal Gyrus, posterior division, 2% Angular Gyrus

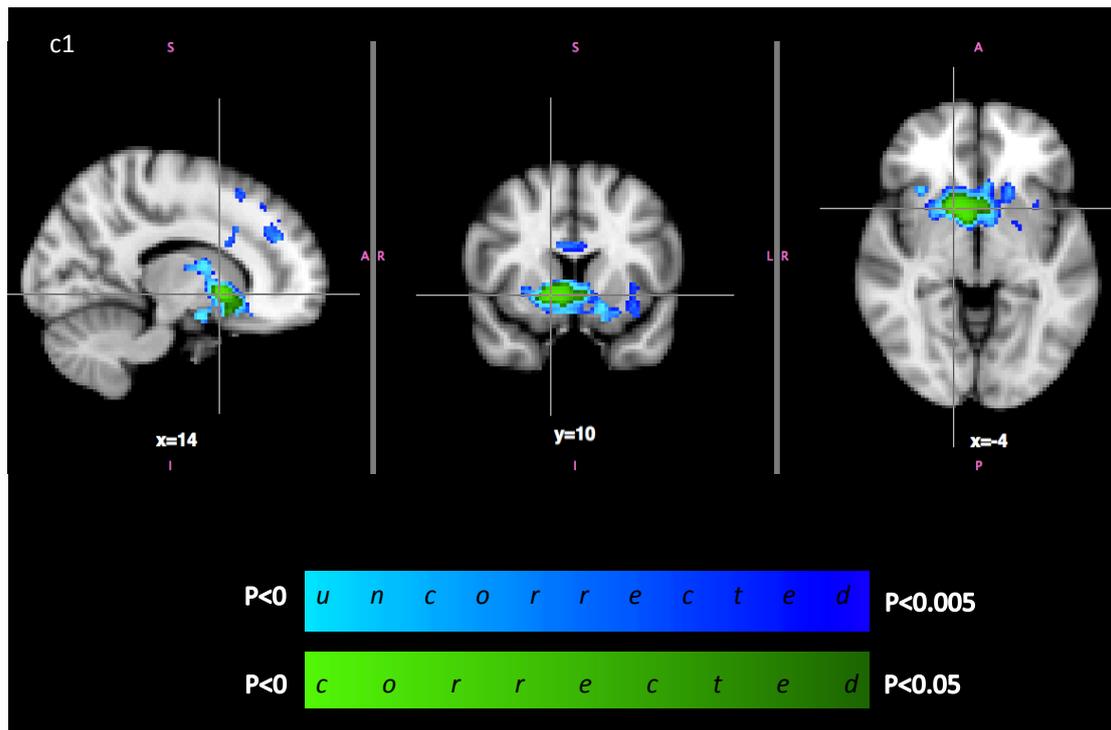


Abb. 19: Deaktivierung für den Kontrast Baseline Verum > Post 1. Stim Verum, $P < 0.005$ FWE uncorrected (blau), $P < 0.05$ FWE corrected (grün), radiological convention

Tabelle 9

Cluster Index	Voxels	MAX	MAX X (mm)	MAX Y (mm)	MAX Z (mm)	COG X (mm)	COG Y (mm)	COG Z (mm)
1	538	0.994	14	10	-4	7.39	10.4	-3.68

Legende:

c1 49% Right Cerebral White Matter, 32% Right Putamen, 11% Right Pallidum, 3% Right Caudate, 2% Right Accumbens (Left Accumbens, Left Caudate)

5 Diskussion

Gerade im Bereich Neurowissenschaften erlangt das Gebiet der funktionellen Magnetresonanztomographie (engl. functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) einen zunehmenden Stellenwert. Hierbei handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, welches aktive Hirnregionen mit hoher räumlicher Auflösung darstellen kann (Schneider and Fink 2007) basierend auf den magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut (Blood oxygen level dependent, BOLD-Signal)(Ogawa, et al. 1990); Ogawa, et al. 1990b), (siehe auch Punkt 1.2.2).

In diesem Zusammenhang ist die Analyse von sogenannten Ruhenetzwerken mithilfe von *resting-state-fMRI* (*rsfMRI*) Gegenstand zahlreicher Studien und gewährleistet immer tiefere Einblicke in das Verständnis physiologischer sowie pathologischer neuronaler Geschehen (Biswal, et al. 1995); (Biswal, et al. 2010); (Fox, et al. 2005). Per definitionem handelt es sich dabei um Hirnregionen, die funktionell miteinander in Verbindung stehen und eine synchrone BOLD-Fluktuation aufweisen, jedoch räumlich von einander getrennt sind und zugleich in Abwesenheit einer externen task-Bedingung, also unter Ruhebedingung auftreten. Biswal und Kollegen gelang es eine Landkarte konsistenter Ruhenetzwerke aufzuzeigen (Biswal, et al. 1995). Diese werden in den folgenden Kapiteln dargestellt.

5.1 Default Mode Netzwerk (DMN)

Das Default Mode Network, auch Default Network, Default State Network oder Task Negative Network genannt, ist das am genauesten untersuchte und einheitlichste Ruhenetzwerk (Buckner 2012). Raichle und Kollegen prägten den Begriff Default Mode Netzwerk (DMN) erstmals, als die Rede von einem *baseline default mode network* ist, welches im Wachzustand mit geschlossenen Augen aktiviert, bei zielgerichteten Verhalten oder externen Task-Bedingungen jedoch deaktiviert ist (Raichle, et al. 2001). Bedeutung hat es vor allem beim Wiederabrufen von autobiographischen Gedächtnisinhalten, Zukunftsgedanken, Tagträumen, *theory of mind* etc., was sich in ganz bestimmten Aktivierungsarealen widerspiegelt.

Anatomisch setzt sich das Default Mode Network aus dem ventromedialen präfrontalen Cortex (vmPFC), posteriores Cingulum/ retrosplenialer Cortex (PCC/Rsp), Lobus parietalis inferior (IPL), lateraler temporaler Cortex (LTC), dorsomedialer präfrontaler Cortex (dmPFC) und der Hippocampusformation (HF) zusammen.

Auch in unserer Studie ließ sich das Default Mode Network auf Gruppenebene nachweisen. Die Verumstimulation führte jedoch zu keinen relevanten Aktivitätsänderungen. Allerdings konnte in der Placebo-Gruppe sowohl eine Aktivitätszunahme (*Post 1. Stim Placebo > Baseline Placebo*, $p < 0.005$ uncorrected) als auch –abnahme (*Baseline Placebo > Post 1. Stim Placebo*, $p < 0.005$ uncorrected) nach der ersten Stimulation nachgewiesen werden. Aktivitätszunahme fand sich linkshemisphärisch vor allem im Bereich des Putamen und der Inselregion (139 Voxel), wie auch im Hirnstamm, im vorderen Bereich des Gyrus parahippocampalis und im Hippocampus (87 Voxel).

Die Relevanz des Putamen im Rahmen der Schizophrenie ist bekannt. So konnten Li und Kollegen in einer Studie mit 42 bisher nicht medizierter Schizophrenieerkrankter und 23 gesunden Kontrollen eine signifikante Volumenzunahme des rechten Putamen nach 6 Wochen antipsychotischer Therapie ausmachen. Diese Volumenzunahme korrelierte mit dem positiven klinischen Outcome, gemessen an einer PANSS-reduction-ratio, und wurde als Biomarker für antipsychotisches Therapieansprechen gewertet (Li, et al. 2012).

Abnahme der Aktivität ließ sich rechtshemisphärisch nachweisen. Das größte Cluster befand sich im Bereich des paracingulären Cortex sowie Gyrus Cinguli (115 Voxel) sowie im Bereich des Gyrus postcentralis (35 Voxel).

Der anteriore cinguläre Cortex wird als funktionell sehr heterogene Region beschrieben, welcher in diversen kognitiven und emotionalen Funktionen involviert ist und gerade auch bei anatomischen Abweichungen zum Erscheinungsbild der Schizophrenie beiträgt (Fornito, et al. 2009). Eine Mehraktivierung des Putamens sowie eine Abnahme der Aktivität im cingulären Cortex dürften nochmal die Bedeutung dieser Hirnregionen für das Krankheitsbild der Schizophrenie unterstreichen. Warum sich allerdings nur in der Placebogruppe, nicht jedoch nach Verumstimulation Aktivitätsunterschiede messen ließen, bleibt weiterhin fraglich.

Ferner weisen Studien, welche Veränderungen der Ruhenetze im Rahmen der Schizophrenie genauer untersuchten, relativ einheitlich auf eine Überaktivierung des

DMN hin. Man geht davon aus, dass zwischen dem DMN und Hirnregionen, welche für fokussierte Aufmerksamkeit zuständig sind, eine Art dynamisch- kompetitive Interaktion besteht (Fox, et al. 2005; Fransson 2005; Golland, et al. 2007; Tian, et al. 2007; Williamson 2007). Kontrolliert wird dieser Wettbewerb vorwiegend von frontoparietalen Hirnregionen (Buckner and Vincent 2007). Bei Schizophrenieerkrankten scheint dieser Kontrollmechanismus gestört zu sein, was in einer *Überaktivierung des DMN* resultiert.

Garrity und Kollegen konnten bei Schizophreniepatienten (n=21) im Bereich des Gyrus frontalis medius, temporalis, ACC sowie im parahippocampalen Cortex signifikante Aktivitätsunterschiede im Vergleich zur gesunden Stichprobe (n=22) während einer passiven Task-Bedingung feststellen. Zusätzlich stellten sie fest, dass diese Überaktivierung in diesen Regionen eindeutig mit der Schwere der Positivsymptomatik korrelierten (Garrity, et al. 2007). Auf eine im Vergleich zu Gesunden deutliche Überaktivierung des DMN bei paranoiden Schizophreniepatienten weist auch eine Studie von Zhou und Kollegen hin (Zhou, et al. 2007).

5.2 Frontoparietales Netzwerk

Dem nach Innen ausgerichteten task- negativen Default Mode Netzwerk steht das task-positive Dorsal Attention Netzwerk (DAN) entgegen, welches anders als das DMN nicht bei Tagträumen, Gedankenschweifern etc. aktiv ist, sondern bei aufgabenorientierten externen Bedingungen. Es existiert ein drittes wichtiges Netzwerk, welches sowohl räumlich als auch funktionell zwischen dem DMN und DAN fungiert: Das Frontoparietale Netzwerk (FN) (Vincent, et al. 2008). Es scheint funktionell in Entscheidungsfindungsprozesse, aber auch Kognition involviert zu sein. Exekutive Kontrolle scheint eines seiner Hauptaufgaben zu sein, sodass es bei externen task-Bedingungen als konsistentes Netzwerk zu finden ist (Dosenbach, et al. 2007; Seeley, et al. 2007).

Anatomisch setzt es sich zusammen aus: Frontalem Pol beidseits, Lobus parietalis inferior (IPL), Insula, dorsomedialer präfrontaler Cortex (dmPFC), dorsolateraler präfrontaler Cortex (dlPFC), mittlerer cingulärer Cortex (mCC), Precuneus, Caudatus, Thalamus und Cerebellum (Tu, et al. 2013).

Auch in unserer Studie ließ sich ein Effekt der tDCS- Stimulation auf frontoparietaler Ebene feststellen. So zeigt die Verumgruppe nach der 10. Stimulation eine deutliche Mehraktivierung mit Projektion vorwiegend auf den frontoorbitalen Cortex links (296 Voxel; *Post 10. Stim Verum*>*Post 10. Stim Plazebo*; $p<0.005$, FWE-uncorrected). Rechtshemisphärisch ließen sich im gleichen Kontrast Deaktivierungsareale feststellen (*Post 10. Stim Plazebo*>*Post 10. Stim Verum*; $p<0.005$, FWE-uncorrected): Das größte Cluster im Bereich des rechten Frontalpol (257 Voxel), desweiteren im Bereich des lateralen Okzipitallappens (250 Voxel), sowie im Gyrus temporalis inferior (71 Voxel).

Tu und Kollegen führten eine Vergleichsstudie mit 36 Schizophreniepatienten und 36 Gesunden durch und konnten mithilfe einer ROI-basierten fMRI-Analyse bei Schizophreniekranken im Vergleich zu Gesunden sowohl eine signifikante *kortiko-subkortikale Dekonnektivität* innerhalb des Frontoparietalen Netzwerks feststellen als auch eine Zunahme der Konnektivität des DMN /primärer senso-motorischer Cortex (Tu, et al. 2013). Insofern würde eine Aktivitätszunahme innerhalb des FPN wie in unserer Verumgruppe vor allem links frontoorbital im Sinne einer Kompensation einer bereits bestehenden Hypoaktivierung durchaus Sinn machen und einen modulatorischen Effekt der tDCS-Stimulation erklären. Weshalb es jedoch gleichzeitig rechts-hemisphärisch zu Deaktivierung kommt bleibt weiterhin zu klären.

Relevante Aktivitätsänderungen subkortikaler Strukturen konnten wir in unserer Studie im FPN nicht ausmachen. Diskutiert wird hier vor allem eine Hypoaktivierung des Nucleus caudatus, welcher vor allem zur kortiko-striatalen Diskonnektivität beiträgt und für die Erkrankung aber auch für die Risikoabschätzung an Schizophrenie zu erkranken einen wichtigen Hinweis liefern könnte (Diwadkar, et al. 2012). Zu gegenteiligen Ergebnissen kommen Salvador und Kollegen, welche allerdings overall-fMRI-basiert eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem medialen PFC und dem Nucleus caudatus nachweisen konnten (Salvador, et al. 2010).

5.3 Auditorisches Netzwerk

Da auditorische Halluzinationen zu den Schlüsselsymptomen der Schizophrenie zählen, untersuchten wir in unserer Studie das Auditorische Netzwerk im Hinblick auf mögliche Veränderungen der funktionellen Konnektivität unter tDCS-Behandlung.

Als anatomisches Korrelat des auditorischen Netzwerks sind folgende Strukturen zu nennen: Gyrus temporalis superior beidseits, primär und sekundär auditorischer Kortex, Gyrus lingualis, ACC, Gyrus frontalis medius (Liemburg, et al. 2012).

Liemburg und Kollegen führten eine Vergleichsstudie mit Schizophreniepatienten (n=45) und einer gesunden Kontrollgruppe (n=30) durch mit dem Ziel mögliche funktionelle Konnektivitätsunterschiede des auditorischen, Sprach- und Aufmerksamkeitsruhenetzwerkes auszumachen, welche funktionell miteinander interagieren und mögliche Hinweise auf den Pathomechanismus geben sollten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Schizophreniepatienten im Vergleich zu Gesunden eine verminderte funktionelle Konnektivität zwischen dem Sprach- und auditorischen Netzwerk aufweisen (Liemburg, et al. 2012). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit bisherigen Studien (Fletcher and Frith 2009; Hubl, et al. 2004; Kubicki, et al. 2002; Shergill, et al. 2002; Vercammen, et al. 2010), welche einheitlich das Konzept einer *reduzierten frontotemporalen Konnektivität* verfolgen. Klinisch scheint dies mit Schwierigkeiten der Sprachprozessierung assoziiert zu sein (Lynall, et al. 2010; van den Heuvel, et al. 2010).

In unserer Studie konnten wir nach der ersten Stimulation in der Verumgruppe eine im Vergleich zur Placebogruppe (*Post 1. Stim Verum > Post 1. Stim Placebo*; $p < 0.005$, FWE uncorrected) deutliche Mehraktivierung vor allem im Bereich des latera-

len Okzipitalkortex beidseits feststellen. Relativ einheitlich beschreiben Vorgänger (Andreasen, et al. 1994; Bilder, et al. 1999; Bilder, et al. 1994), neuerdings auch Onitsuka und Kollegen in einer quantitativen Studie mit 25 an chronischer Schizophrenie erkrankter Männer und 28 gesunden männlichen Kontrollen eine Volumenreduktion der grauen Substanz beidseits okzipital, was sie als Defizit früher visueller Prozessierungsmuster werten (Onitsuka, et al. 2007).

Eine Zunahme der Aktivität beider lateraler Okzipitallappen, wie sie sich uns nach einmaliger Verumstimulation im Vergleich zur Placebogruppe präsentierte, könnte somit im Einklang mit einer möglichen Modulation pathologischer visueller Wahrnehmungsprozesse stehen. Die in unserer Studie attestierte klinische Besserung Schizophrener wäre somit als Resultat verumstimulations-induzierter neuroplastischer Vorgänge zu sehen. Interessanterweise berichten Falkai und Kollegen in einer groß angelegten quantitativen Studie, in welcher sie CCTs 138 schizophrenerkrankter und 158 neuropsychiatrisch gesunder Rechtshänder volumenbasiert verglichen, von einer relativen Vergrößerung des rechten Frontal- sowie linken Okzipitallappens. Diese morphologische Asymmetrie zeigte sich bei Erkrankten einheitlich reduziert. Das pathologische Konzept einer reduzierten bzw. aufgehobenen Asymmetrie deckt sich auch mit unseren Ergebnissen, allerdings auf funktioneller Ebene. Unsere Patienten, der Großteil bestand ebenfalls aus Rechtshändern, wiesen nämlich eine ausgewogene bilaterale Mehraktivierung auf.

5.4 Selbstreferentielles Netzwerk

Für das Verständnis neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, so auch der Schizophrenie, spielt das Default Mode Netzwerk als „das“ Ruhenetzwerk eine außerordentlich wichtige Rolle und wird zunehmend als diagnostisches *tool* verwendet. Immer mehr setzt sich jedoch die Meinung durch, dass selbst innerhalb des DMN Subnetzwerke mit spezifischen Funktionen existieren, die funktionell miteinander kommunizieren (van Buuren, et al. 2010). Hier sei das Selbstreferentielle Netzwerk (SRN) genannt.

Anatomisch besteht es aus dem ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC), medialen orbitalen präfrontalen Cortex (moPFC), Gyrus rectus und dem pregenualen ACC, d.h. Gehirnregionen, welche mehr oder weniger auch Teil des DMN sind (Liao, et al. 2010a; Liao, et al. 2010b; Mantini, et al. 2007).

Gusnard und Kollegen untersuchten den vmPFC als wichtigen Bestandteil des SRN genauer und konnten hier eine besonders *hohe baseline-Aktivität während des Ruhezustands* feststellen. Vor allem sei es im besonderen Maße mit selbstreferentiellem Denken assoziiert. Das eigene Selbstbild sowie die Einsicht in das eigene Krankheitsbild scheinen hier verankert zu sein (Gusnard, et al. 2001). Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis kommen auch D'Argembeau und Kollegen, welche die essenzielle Bedeutung

des vmPFC im Hinblick auf selbstbezogenes Denken und Wissen in Resting-State-Bedingung herausstellten (D'Argembeau, et al. 2005).

Eine gestörte Selbstwahrnehmung zeigt sich insbesondere auch für das Krankheitsbild der Schizophrenie und lenkte unsere Aufmerksamkeit dahingehend mit der Frage möglicher Unterschiede des SRN Schizophrener im Vergleich zu Gesunden bzw. den Einfluss der tDCS-Strombehandlung auf deren funktionelle Konnektivität. Interessanterweise konnten wir nach der ersten Stimulation in der Verumgruppe ein signifikantes Deaktivierungsmuster im Vergleich zur Baseline-Messung feststellen (*Baseline Verum > Post 1. Stim Verum*) und zwar sowohl für unkorrigierte ($p < 0.005$, FWE-uncorrected) als auch für korrigierte Werte ($p < 0.05$, FWE-corrected). Das größte Cluster (c1) projiziert hierbei auf die rechte Amygdala (3131 Voxel für unkorrigierte Werte und 538 Voxel für korrigierte Werte). Weitere Deaktivierungsareale (FWE-uncorrected) finden sich im Bereich des rechten Frontalpol (c2, 2764 Voxel) sowie in geringerem Maße im Bereich des linken Putamens (c3, 23 Voxel) und des rechten Gyrus supramarginalis (c4, 21 Voxel).

Es gibt bereits einige fcMRI-Studien, welche auf dem Boden funktioneller Konnektivitäts-MRT bei Schizophreniepatienten Auffälligkeiten insbesondere der *Amygdala* herausfanden. Sie ist für die Verarbeitung von Emotionen zuständig (Phelps and LeDoux 2005). Hierzu gibt es allerdings unterschiedliche Meinungen. Diskutiert wird zum einen eine Minderaktivierung (Gur, et al. 2002; Li, et al. 2010; Schneider, et al. 1998; Taylor, et al. 2012), eine Mehraktivierung (Kosaka, et al. 2002) oder auch keine Aktivitätsunterschiede im Vergleich zu Gesunden (Holt, et al. 2005; Sachs, et al. 2012). Anticevic und Kollegen kommen in einer Metaanalyse von 30 Studien zu dem Ergebnis einer geringfügigen Minderaktivierung der Amygdala bei Vorliegen eines negativen Stimulus (Anticevic, et al. 2012). Pankow und Kollegen untersuchten kürzlich in einer fcMRI-Studie ($n=35$ Schizophreniepatienten, $n=36$ gesunde Kontrollen) den Einfluss positiv, negativ und neutral konnotierter Bilder (International Affective Picture System, IAPS) auf mögliche Aktivitätsunterschiede der Amygdala. Sie konnten zeigen, dass Schizophreniepatienten bei Präsentation eines negativ-konnotierten Bildes eine im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant *erhöhte Aktivierung* der rechten Amygdala zeigen (Pankow, et al. 2013).

Die Heterogenität der Datenlage lässt sich womöglich anhand unterschiedlicher methodologischer Herangehensweise erklären (unterschiedliches task-design, die Art der präsentierten Stimuli Bilder/Gesichter). So liegen Studien zur unterschiedlich emotionalen Wahrnehmung eines Gesichtsausdrucks bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden vor (Kohler, et al. 2010), was wiederum die Aktivierung der Amygdala maßgeblich beeinflussen kann (Herbener, et al. 2008) und daher bei der Wahl des Stimulus mitbedacht werden sollte.

Dass auch in unserer Verumgruppe nach einmaliger Stimulation ein derart stabiler Effekt selbst für korrigierte Werte im Bereich der rechten Amygdala zu finden ist, legt nahe, dass sich auf emotionaler Ebene ein Prozess abspielt, welcher in Zusammenhang mit der tDCS-Stimulation steht. Zumal man in der Plazebogruppe keine Akti-

vitätsunterschiede ausfindig machen konnte. Inwiefern eine Deaktivierung mit Projektion auf die rechte Amygdala zu interpretieren ist, ist angesichts der heterogenen Datelage auf den ersten Blick rein spekulativ. Erwähnenswert ist jedoch, dass unsere Schizophreniepatienten unter klinisch-objektivem Gesichtspunkt eine deutliche Besserung der Symptome zeigten und über gesteigertes Wohlbefinden berichteten.

Wenn man davon ausgeht, dass Schizophreniekranken ihre Umwelt eher negativ wahrnehmen im Vergleich zu Gesunden (Myin-Germeys, et al. 2000) und auf funktioneller Ebene eine pathologische Mehraktivierung der rechten Amygdala aufweisen, erscheint es durchaus einleuchtend, dass eine Deaktivierung genau in diesem Bereich zur klinischen Besserung beiträgt. Diese Deaktivierung ließe sich im Sinne modulato- risch-kompensatorischer Effekte der tDCS-Stimulation interpretieren. Dass eine pathologische Hyperaktivierung der Amygdala während Emotionsverarbeitung mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist selbst an Schizophrenie zu erkranken, fand die Arbeitsgruppe um van Buuren und Kollegen heraus, als sie in einer Studie 24 gesunde Zwil- lingspartner erkrankter Schizophrener mit 25 gesunden Kontrollpersonen verglichen (van Buuren, et al. 2011).

Aufgrund des komplexen Pathomechanismus und der unterschiedlichen metho- dischen Herangehensweise, ist es nicht verwunderlich, dass Aktivitätsalterationen im Bereich der Amygdala kontrovers diskutiert werden. Dass sie jedoch einen wesentlichen Bestandteil des Pathomechanismus darstellt, lässt sich dank funktioneller Bildgebung belegen und dürfte außer Frage stehen. Gleichzeitig konnten wir bildmorphologisch einen tDCS-Stimulationseffekt sehen, der auch mit einer klinischen Besserung der Pa- tienten korrelierte. Weitere Forschung in diesem Bereich ist nötig um die genauen funk- tionellen Zusammenhänge der Schizophrenieerkrankung besser verstehen zu können.

Ein Kritikpunkt aus methodischer Sichtweise ist, dass die Placebogruppe aus- schließlich aus Männern bestand, wohingegen alle Frauen verumstimuliert wurden. In diesem Kontext sollten die Verumeffekte unserer Studie gesehen werden, da Genderun- terschiede in der Krankheitsentstehung, im Verlauf sowie im Therapieansprechen eine nicht unwesentliche Rolle spielen. Gerade prämenopausale Frauen zeigen aufgrund bes- serer sozialer Verhaltensweisen und –strategien bei besserem Coping einen im Ver- gleich zu gleichaltrigen Männern positiveren Symptomverlauf. Als protektiver Faktor sei hier unter anderem die Rolle des Östrogens genannt (Häfner 2003).

Abschließend ist zu betonen, dass es sich bei unserer Studie um eine erste Pilot- studie mit *explorativem Charakter* handelt. Vor diesem Hintergrund sollten die Ergeb- nisse auch gesehen werden um falsche Schlussfolgerungen oder Verallgemeinerungen zu verhindern. Höhere Fallzahlen sind nötig um valide Aussagen treffen zu können.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die tDCS stellt eine nicht-invasive, innovative und vielversprechende Behandlungsform für den psychiatrischen Formenkreis dar. Präfrontale tDCS hat gerade in der Behandlung der Depression schon einige positive Ergebnisse hervorgebracht. Die vorliegende Studie leistet nun auch einen wertvollen Beitrag in der Behandlung der Schizophrenie. Dank fcMRI konnten wir einen Einblick auf Ebene der Ruhenetze gewinnen und Veränderungen feststellen, die zum Einen Ergebnisse bisheriger Studien bestätigen, zum Anderen aber auch neue Hypothesen generieren und zum Weiterforschen anregen. Die Kombination neuester unterschiedlicher Methoden erlaubte uns angesichts der Symptomheterogenität der Schizophrenie die Pathogenese genauer zu verstehen. Viele Fragen wie beispielsweise die Abhängigkeit von Elektrodenplatzierung, Stromstärke und Stimulationsdauer, bleiben weiterhin zu klären. Neue fMRI-Paradigmen könnten ebenfalls neue Erkenntnisse liefern (Palm, et al. 2014).

Bei der von uns verwendeten Methode werden vergleichsweise viele Neuronen auf Makroebene stimuliert mit unterschiedlichen, zum Teil nicht abschätzbaren Effekten. Der *Trend* geht dahin, mittels intrakranieller Mikrostimulation gezielt lokale Neuronenpopulationen zu erreichen um hierdurch selektiv neuronale Plastizität zu induzieren. Appliziert werden viel kleinere Stromflüsse (6-12 μ A) in relativ kurzer Zeit (200 μ s) bei hoher Stimulationsfrequenz (300 Hz)(2009).

Nicht nur auf zerebraler Ebene macht man sich den therapeutischen Effekt von Stromimpulsen zunutze. Vielversprechend und aktuell Gegenstand intensiver Forschung scheint der Einsatz sogenannter *elethroceuticals* (Reardon 2014). Es handelt sich dabei um bioelektronische Implantate, welche ähnlich wie Schrittmacher oder Cochleaimplantate Stromimpulse setzen um auf Innervationsebene bestimmte Organfunktionen zu generieren bzw. alternieren. Anders als bei Pharmazeutika ist hiermit eine therapeutische Option geschaffen, gezielt in den Pathomechanismus unterschiedlichster, nicht nur neurologischer Erkrankungen einzugreifen ohne systemische Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen. Den elektrischen Impuls so zu setzen, dass nur gewünschte Effekte erreicht werden ohne andere Organe in ihrer Funktion zu stören sei dennoch weiterhin Herausforderung auf diesem Gebiet.

Dass Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie von der innovativen tDCS-Behandlungsform profitieren, ist in der hier vorliegenden Studie dank klinischen Ratings und Assessments deutlich geworden und dürfte motivieren, sich weiterhin diesem spannenden Themengebiet zu widmen.

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

2009 Intracortical Microstimulation (ICMS). *In* Encyclopedia of Neuroscience. M. Binder, N. Hirokawa, and U. Windhorst, eds. Pp. 2027-2027: Springer Berlin Heidelberg.
Addington, D., et al.

1992 Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 6(3):201-8.
Andreasen, N. C.

1989 The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl* (7):49-58.
Andreasen, N. C., et al.

1994 Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *JAMA* 272(22):1763-9.
Anticevic, A., et al.

2012 Amygdala recruitment in schizophrenia in response to aversive emotional material: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Schizophr Bull* 38(3):608-21.
Ardolino, G., et al.

2005 Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 568(Pt 2):653-63.
Baghai, Thomas C.

2004 Elektrokonvulsionstherapie klinische und wissenschaftliche Aspekte. Wien [u.a.]: Springer.
Baxter, L. R., Jr., et al.

1989 Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 46(3):243-50.
Beckmann, C. F., et al.

2005 Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360(1457):1001-13.
Bikson, M., et al.

2004 Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 557(Pt 1):175-90.
Bilder, R. M., et al.

1999 Cerebral volume asymmetries in schizophrenia and mood disorders: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Int J Psychophysiol* 34(3):197-205.
Bilder, R. M., et al.

- 1994 Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151(10):1437-47.
Bindman, L. J., O. C. Lippold, and J. W. Redfean
- 1964 The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol* 172:369-82.
Biswal, B. B., et al.
- 2010 Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(10):4734-9.
Biswal, B., et al.
- 1995 Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34(4):537-41.
Biver, F., et al.
- 1994 Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 36(6):381-8.
Bogerts, B., et al.
- 1993 The neuropathology of schizophrenia: past and present. *J Hirnforsch* 34(2):193-205.
Boggio, P. S., et al.
- 2008 A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11(2):249-54.
Brody, A. L., et al.
- 2001 Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 50(3):171-8.
Brown, S., H. Inskip, and B. Barraclough
- 2000 Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 177:212-7.
Brunoni, A. R., et al.
- 2013 The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 70(4):383-91.
Buckner, R. L.
- 2012 The serendipitous discovery of the brain's default network. *Neuroimage* 62(2):1137-45.
Buckner, R. L., and J. L. Vincent
- 2007 Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage* 37(4):1091-6; discussion 1097-9.
Buxton, Richard B., and ebrary Inc
- 2009 An introduction to functional magnetic resonance imaging principles and techniques. New York ;Cambridge: Cambridge University Press.
Chanpattana, W., et al.

- 2000 Effects of stimulus intensity on the efficacy of bilateral ECT in schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 48(3):222-8.
Chanpattana, W., et al.
- 1999 Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *J ECT* 15(3):178-92.
Creutzfeldt, O. D., G. H. Fromm, and H. Kapp
- 1962 Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* 5:436-52.
D'Argembeau, A., et al.
- 2005 Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage* 25(2):616-24.
Datto, C. J.
- 2000 Side effects of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety* 12(3):130-4.
Davidson, R. J., et al.
- 2002 Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 53:545-74.
Davis, J. M., et al.
- 1991 Electroconvulsive Therapy in the Treatment of the Neuroleptic Malignant Syndrome. *Convuls Ther* 7(2):111-120.
Devanand, D. P., et al.
- 1994 Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry* 151(7):957-70.
Diwadkar, V. A., et al.
- 2012 The neural correlates of performance in adolescents at risk for schizophrenia: inefficiently increased cortico-striatal responses measured with fMRI. *J Psychiatr Res* 46(1):12-21.
Donahue, A. B.
- 2000 Electroconvulsive therapy and memory loss: a personal journey. *J ECT* 16(2):133-43.
Dosenbach, N. U., et al.
- 2007 Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(26):11073-8.
Drevets, W. C.
- 1998 Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 49:341-61.
—
- 2007 Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann N Y Acad Sci* 1121:499-527.
Drevets, W. C., et al.
- 1992 A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12(9):3628-41.
Eippert, F., et al.

- 2007 Regulation of emotional responses elicited by threat-related stimuli. *Hum Brain Mapp* 28(5):409-23.
Engel, G. L.
- 1980 The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry* 137(5):535-44.
Eschweiler, Gerhard Wilhelm
- 2003 Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie Elektrokrampftherapie (EKT), Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren. Darmstadt: Steinkopff.
Filippini, N., et al.
- 2009 Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(17):7209-14.
Fink, M., and H. A. Sackeim
- 1996 Convulsive therapy in schizophrenia? *Schizophr Bull* 22(1):27-39.
Fletcher, P. C., and C. D. Frith
- 2009 Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 10(1):48-58.
Folkerts, H., et al.
- 2003 Bekanntmachungen: Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme. *Dtsch Arztebl International* 100(8):504-.
Fornito, A., et al.
- 2009 Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex in schizophrenia: bridging the gap between neuroimaging and neuropathology. *Schizophr Bull* 35(5):973-93.
Fox, M. D., et al.
- 2005 The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(27):9673-8.
Fox, P. T., and M. E. Raichle
- 1985 Stimulus rate determines regional brain blood flow in striate cortex. *Ann Neurol* 17(3):303-5.
Fransson, P.
- 2005 Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp* 26(1):15-29.
Fregni, F., et al.
- 2006a A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 122(1-2):197-209.
Fregni, F., et al.
- 2006b Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 8(2):203-4.
Fregni, F., et al.

- 2006c A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 54(12):3988-98.
Fregni, F., et al.
- 2006d Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurol* 13(9):996-1001.
Fregni, F., et al.
- 2006e A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 47(2):335-42.
Gaebel, Wolfgang, and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde
- 2006 *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Darmstadt: Steinkopff.
Galynker, II, et al.
- 1998 Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med* 39(4):608-12.
Garrity, A. G., et al.
- 2007 Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164(3):450-7.
Gartside, I. B.
- 1968a Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: role of protein synthesis. *Nature* 220(5165):383-4.
—
- 1968b Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature* 220(5165):382-3.
Golland, Y., et al.
- 2007 Extrinsic and intrinsic systems in the posterior cortex of the human brain revealed during natural sensory stimulation. *Cereb Cortex* 17(4):766-77.
Greicius, M. D., et al.
- 2007 Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 62(5):429-37.
Gur, R. E., et al.
- 2002 An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159(12):1992-9.
Gusnard, D. A., et al.
- 2001 Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(7):4259-64.
Häfner, H.
- 2003 Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28, Supplement 2(0):17-54.

Hajak, G., et al.

2004 High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 34(7):1157-63.

Harvey, P. O., et al.

2005 Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage* 26(3):860-9.

Hattori, Y., A. Moriwaki, and Y. Hori

1990 Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 116(3):320-4.

Hawkins, J. M., et al.

1995 Somatic treatment of catatonia. *Int J Psychiatry Med* 25(4):345-69.

Herbener, E. S., et al.

2008 What aspects of emotional functioning are impaired in schizophrenia? *Schizophr Res* 98(1-3):239-46.

Hoffman, R. E., et al.

2003 Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 60(1):49-56.

Holi, M. M., et al.

2004 Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 30(2):429-34.

Holt, D. J., et al.

2005 Sustained activation of the hippocampus in response to fearful faces in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 57(9):1011-9.

Hubl, D., et al.

2004 Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 61(7):658-68.

Hummel, F., et al.

2005 Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128(Pt 3):490-9.

Islam, N., et al.

1995 Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 684(2):206-8.

Iyer, M. B., et al.

2005 Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64(5):872-5.

Jablensky, A.

1995 Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev* 17(1):10-20.

Kalu, U. G., et al.

2012 Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 42(9):1791-800.

Karnath, Hans-Otto, Peter Thier, and Thier Karnath

2006 Neuropsychologie mit 24 Tabellen ; [Neu: Glossar]. *In* Springer-Lehrbuch. Heidelberg: Springer.

Kay, S. R., A. Fiszbein, and L. A. Opler

1987 The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13(2):261-76.

Keeser, D., et al.

2011a Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci* 31(43):15284-93.

Keeser, D., et al.

2011b Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage* 55(2):644-57.

Klein, E., et al.

1999 Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 46(10):1451-4.

Koenigs, M., and J. Grafman

2009 The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 201(2):239-43.

Kohler, C. G., et al.

2010 Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 36(5):1009-19.

Kosaka, H., et al.

2002 Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr Res* 57(1):87-95.

Kubicki, M., et al.

2002 Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 159(5):813-20.

Kwong, K. K., et al.

1992 Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(12):5675-9.

Lehman, A. F., et al.

2004 Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161(2 Suppl):1-56.

Levesque, J., et al.

2003 Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry* 53(6):502-10.

Li, H., et al.

2010 Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull* 36(5):1029-39.

Li, M., et al.

- 2012 Volume increases in putamen associated with positive symptom reduction in previously drug-naive schizophrenia after 6 weeks antipsychotic treatment. *Psychol Med* 42(7):1475-83.
Liao, W., et al.
- 2010a Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder. *Neuroimage* 52(4):1549-58.
Liao, W., et al.
- 2010b Evaluating the effective connectivity of resting state networks using conditional Granger causality. *Biol Cybern* 102(1):57-69.
Liebetanz, D., et al.
- 2002 Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125(Pt 10):2238-47.
Liemburg, E. J., et al.
- 2012 Abnormal connectivity between attentional, language and auditory networks in schizophrenia. *Schizophr Res* 135(1-3):15-22.
Loo, C. K., et al.
- 2012 Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 200(1):52-9.
Loo, C. K., and P. B. Mitchell
- 2005 A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord* 88(3):255-67.
Loo, C. K., et al.
- 2010 A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 13(1):61-9.
Lynall, M. E., et al.
- 2010 Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci* 30(28):9477-87.
Mantini, D., et al.
- 2007 Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(32):13170-5.
Marangell, L. B., et al.
- 2007 Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand* 116(3):174-81.
Maurino, J., L. Cordero, and J. Ballesteros
- 2012 The subjective well-being under neuroleptic scale - short version (SWN-K) and the SF-36 health survey as quality of life measures in patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 6:83-5.
Mayberg, H. S., et al.
- 2000 Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 48(8):830-43.

Mayberg, H. S., et al.

1999 Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156(5):675-82.

Mayberg, H. S., et al.

2005 Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45(5):651-60.

McIntosh, A. M., et al.

2004 Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 127(1-2):9-17.

Miller, E. K., and J. D. Cohen

2001 An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167-202.

Miranda, P. C., M. Lomarev, and M. Hallett

2006 Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 117(7):1623-9.

Morawetz, C., et al.

2008 Improved functional mapping of the human amygdala using a standard functional magnetic resonance imaging sequence with simple modifications. *Magn Reson Imaging* 26(1):45-53.

Mueller, S., et al.

2012 Functional and structural MR imaging in neuropsychiatric disorders, Part 1: imaging techniques and their application in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 33(10):1845-50.

Myin-Germeys, I., P. A. Delespaul, and M. W. deVries

2000 Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophr Bull* 26(4):847-54.

Nitsche, M. A., et al.

2008 Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 1(3):206-23.

Nitsche, M. A., et al.

2003a Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 553(Pt 1):293-301.

Nitsche, M. A., et al.

2003b Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 56:255-76.

Nitsche, M. A., and W. Paulus

2000 Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 Pt 3:633-9.

—

2001 Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57(10):1899-901.

Nuechterlein, K. H., and M. E. Dawson

- 1984 A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 10(2):300-12.
O'Rourke, D. H., et al.
- 1982 Refutation of the general single-locus model for the etiology of schizophrenia. *Am J Hum Genet* 34(4):630-49.
Ochsner, K. N., et al.
- 2002 Rethinking feelings: an FMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci* 14(8):1215-29.
Ochsner, K. N., et al.
- 2004 For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage* 23(2):483-99.
Ogawa, S., et al.
- 1990 Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(24):9868-72.
Oldfield, R. C.
- 1971 The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1):97-113.
Onitsuka, T., et al.
- 2007 Occipital lobe gray matter volume in male patients with chronic schizophrenia: A quantitative MRI study. *Schizophr Res* 92(1-3):197-206.
Palm, U., et al.
- 2014 Bifrontale transkranielle Gleichstromstimulation zur Behandlung der Schizophrenie. Fallbericht mit Literaturübersicht. *Nervenheilkunde* 33(5):382-386.
Palm, U., et al.
- 2013 Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*.
Palm, U., et al.
- 2012 Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul* 5(3):242-51.
Pankow, A., et al.
- 2013 Altered amygdala activation in schizophrenia patients during emotion processing. *Schizophr Res* 150(1):101-6.
Petrides, M., and B. Milner
- 1982 Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 20(3):249-62.
Pfurtscheller, G.
- 1970 [Changes in the evoked and spontaneous brain activity of man during extracranial polarization]. *Z Gesamte Exp Med* 152(4):284-93.
Phan, K. L., et al.

- 2005 Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 57(3):210-9.
Phelps, E. A., and J. E. LeDoux
- 2005 Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 48(2):175-87.
Purpura, D. P., and J. G. McMurtry
- 1965 Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. *J Neurophysiol* 28:166-85.
Raichle, M. E., et al.
- 2001 A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(2):676-82.
Ray, R. D., and D. H. Zald
- 2012 Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 36(1):479-501.
Reardon, S.
- 2014 Electroceuticals spark interest. *Nature* 511(7507):18.
Robinson, S., et al.
- 2004 Optimized 3 T EPI of the amygdalae. *Neuroimage* 22(1):203-10.
Rollnik, J. D., et al.
- 2000 High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 11(18):4013-5.
Rush, S., and D. A. Driscoll
- 1968 Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg* 47(6):717-23.
Sachs, G., et al.
- 2012 No amygdala attenuation in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics. *Psychiatry Res* 202(2):168-71.
Salvador, R., et al.
- 2010 Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 31(12):2003-14.
Schick, F.
- 2007 [The bases of magnetic resonance tomography]. *Radiologe* 47 Suppl 1:S7-23; quiz S24-5.
Schneider, F., et al.
- 1998 Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr Res* 34(3):133-42.
Schneider, Frank
- 2013 Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Berlin [u.a.]: Springer.
Schneider, Frank, and Gereon R. Fink

- 2007 Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
Schultz, S. K., and N. C. Andreasen
- 1999 Schizophrenia. *Lancet* 353(9162):1425-30.
Seeley, W. W., et al.
- 2007 Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 27(9):2349-56.
Shergill, S. S., et al.
- 2002 Modulation of activity in temporal cortex during generation of inner speech. *Hum Brain Mapp* 16(4):219-27.
Siebner, Hartwig Roman
- 2007 Das TMS-Buch Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation ; mit 40 Tabellen. Heidelberg: Springer Medizin.
Taylor, M. A., and N. Amir
- 1995 Sinister psychotics. Left-handedness in schizophrenia and affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 183(1):3-9.
Taylor, S. F., et al.
- 2012 Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 71(2):136-45.
Tharyan, P., and C. E. Adams
- 2005 Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD000076.
Tian, L., et al.
- 2007 The relationship within and between the extrinsic and intrinsic systems indicated by resting state correlational patterns of sensory cortices. *Neuroimage* 36(3):684-90.
Tombaugh, T. N.
- 2004 Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 19(2):203-14.
Tu, P. C., et al.
- 2013 Schizophrenia and the brain's control network: aberrant within- and between-network connectivity of the frontoparietal network in schizophrenia. *Schizophr Res* 147(2-3):339-47.
van Buuren, M., et al.
- 2010 Reduced functional coupling in the default-mode network during self-referential processing. *Hum Brain Mapp* 31(8):1117-27.
van Buuren, M., et al.
- 2011 Exaggerated brain activation during emotion processing in unaffected siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70(1):81-7.
van den Heuvel, M. P., et al.
- 2010 Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis. *J Neurosci* 30(47):15915-26.

Vercammen, A., et al.

2010 Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biol Psychiatry* 67(10):912-8.

Vincent, J. L., et al.

2008 Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 100(6):3328-42.

Wagner, G., et al.

2006 Cortical inefficiency in patients with unipolar depression: an event-related fMRI study with the Stroop task. *Biol Psychiatry* 59(10):958-65.

Wagner, T., et al.

2007 Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage* 35(3):1113-24.

Wassermann, E. M., and S. H. Lisanby

2001 Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 112(8):1367-77.

Weishaupt, Dominik, Victor D. Koechli, and Borut Marincek

2009 *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* [s.l.]: Springer-Verlag.

Williamson, P.

2007 Are anticorrelated networks in the brain relevant to schizophrenia? *Schizophr Bull* 33(4):994-1003.

Zhou, Y., et al.

2007 Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res* 97(1-3):194-205.

7.2 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
Abb.	Abbildung
ACC	Anterior Cingulate Cortex
AN	Auditorisches Netzwerk
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependant
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CDSS	Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia
CRS	Confort Rating Questionnaire.
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
DMN	Default Mode Network
DMPFC	Dorsomedialer Präfrontaler Kortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EEG	Elektroenzephalographie
EHT	Edinburgh Handedness Inventory
EKG	Elektrokardiographie
EKT	Elektrokrampftherapie
EPI	Echoplanar Imaging
FCMRI	Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging
FMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
FOV	Field of View
FP	Frontopolarer Kortex
FPN	Frontoparietales Netzwerk
FWE	Familywise Error Correction
HC	Healthy Case
HF	Hippocampusformation
HF-Puls	Hochfrequenzpuls
HRF	Hemodynamic Response Function

IAPS	International Affective Picture System
ICA	Independent Component Analysis
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPL	Lobus Parietalis Inferior
LQ	Lateralitätsquotient
LTC	Lateraler Temporaler Kortex
LTP	Long Term Potention
M _l	Längsmagnetisierung
M _t	Quermagnetisierung
mA/cm ²	Milliampère pro Quadratcentimeter
mCC	Mittlerer Cingulärer Kortex
MEP	Motorisch Evoziertes Potenzial
mmol/L	Minimol/Liter
MOPFC	Medialer Orbitaler Präfrontaler Kortex
MRI	Magnetic Resonance Imaging
ms	Millisekunde
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
ROI	Region of Interest
RTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
RCT	Randomized Controlled Trial
Rsp	Retrosplenialer Kortex
s	Sekunde
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SOPT	Self Ordered Pointing Task

SRN	Selfreferential Network
SWN	Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment
SZ	Schizophrenic Case
T	Tesla
TA	Acquisition Time
TDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
TE	Echo Time
TMT	Trail Making Test
TR	Repetition Time
VLPFC	Ventrolateraler Präfrontaler Kortex
VMPFC	Ventromedialer Präfrontaler Kortex

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zusatzdiagnostik bei Schizophrenie aus (Gaebel and Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde 2006)

Abb. 2: Auswirkungen einer kontinuierlichen Gleichstromstimulation (1 mA) auf die mittels TMS erhobenen MEP-Amplituden. Aus (Nitsche, et al. 2003b; Nitsche and Paulus 2001; Siebner 2007).

Abb.3: Schema der Elektrodenpositionen für tDCS des primären motorischen (a), primären visuellen (b) und des dorsolateralen präfrontalen (c) Kortex sowie schematische Darstellung der wesentlichen Komponenten eines Gleichstromstimulators (d). Aus (Siebner 2007).

Abb.4: Präfrontaler Kortex aus (Ray and Zald 2012).

Abb. 5: Aus (Koenigs and Grafman 2009).

Abb. 6 Aus(Weishaupt, et al. 2009)

Abb. 7: Anteil der Kernspinnmagnetisierung parallel und antiparallel zum äußeren statischen Magnetfeld. Aus (Schick 2007).

Abb. 8: Durch einen 90°-Hochfrequenzpuls nahe der Lamorfrequenz kann die vorhandene Längsmagnetisierung in Quermagnetisierung überführt werden. Aus (Schick 2007).

Abb. 9: Änderung der Längs-und Quermagnetisierung durch Relaxation nach einem 90°-Puls. Aus (Schick 2007).

Abb. 10: Physiologie des BOLD-Effekts. Aus (Schneider 2013).

Abb. 11: Der BOLD-Effekt führt zu einer Veränderung des MR-Signals, das als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet wird. Aus (Schneider 2013).

Abb.12: Mehraktivierung für den Kontrast Post 1. Stim Plazebo> Baseline Plazebo, $p<0.005$ FWE uncorrected, radiological convention.

Abb.13: Deaktivierung für den Kontrast Baseline Plazebo>Post 1. Stim Plazebo, $p<0.005$ FWE uncorrected, radiological convention.

Abb.14: Mehraktivierung für den Kontrast Post 10. Stim Verum>Post 10. Stim Plazebo, $P<0.005$ FWE uncorrected, radiological convention.

Abb. 15: Deaktivierung für den Kontrast Post 10. Stim Plazebo>Post 10. Stim Verum; $p<0.005$ FWE uncorrected, radiological convention.

Abb. 16: Mehraktivierung für den Kontrast Post 1. Stim Verum>Post 1. Stim Plazebo, $p < 0.005$ FWE-uncorrected, radiological convention.

Abb. 17 und 18: Deaktivierung für den Kontrast Baseline Verum> Post 1. Stim Verum, $P < 0.005$ FWE uncorrected, radiological convention.

Abb. 19: Deaktivierung für den Kontrast Baseline Verum> Post 1. Stim Verum, $P < 0.005$ FWE uncorrected (blau), $P < 0.05$ FWE corrected (grün), radiological convention.

7.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenmerkmale im Gesamtkollektiv sowie in der Verumgruppe und Plazebogruppe

Tabelle 2: Zeitlicher Ablauf der tDCS-Studie

Tabelle 3: Konnektivitätszunahme (Post 1. Stim Plazebo>Baseline Plazebo)

Tabelle 4: Konnektivitätsabnahme (Baseline Plazebo>Post 1. Stim Plazebo)

Tabelle 5: Konnektivitätszunahme (Post 10. Stim Verum>Post 10. Stim Plazebo)

Tabelle 6: Konnektivitätsabnahme (Post 10. Stim Plazebo>Post 10. Stim Verum)

Tabelle 7: Konnektivitätszunahme (Post 1. Stim Verum>Post 1. Stim Plazebo)

Tabelle 8: Konnektivitätsabnahme (Baseline Verum> Post 1. Stim Verum)

Tabelle 9: Konnektivitätsabnahme (Baseline Verum> Post 1. Stim Verum)

7.5 Danksagung

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Thomas Meindl für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Vergabe des interessanten Themas.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR FRCR sei aufrichtig gedankt, da er es mir ermöglichte am Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität meine Forschungstätigkeiten anzustellen.

Meine ganz besondere Wertschätzung gebührt Dr. hum. biol. Daniel Keeser, der es schaffte mich für das Thema zu begeistern, mir stets hilfreich und unterstützend zur Seite stand und mich von Anfang an hervorragend betreut hat.

Ich möchte mich bei Frau Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner bedanken, deren fachliche Kompetenz ich sehr bewundere. Als Teil ihrer Arbeitsgruppe das Werkzeug für wissenschaftliches Arbeiten zu erlangen und stets ihre persönliche Unterstützung zu erfahren, empfand ich als besonderes Privileg.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen teilnehmenden Patienten für Ihre Geduld und Ihr Vertrauen in die Studie, da ohne deren Mitwirkung die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Mein tiefster Dank gilt meiner Familie, die mir meine Ausbildung ermöglichte und mir in allen Lebenssituationen liebevoll mit Rat und Tat zur Seite steht.

7.6 Veröffentlichungsliste

MANUSCRIPTS

Palm U*, Keeser D*, Blautzik J, Pogarell O, Ertl-Wagner B, *Kupka MJ*, Reiser M, Padberg F.

Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia.

Schizophrenia Research. Nov; 150(2-3):583-5.(Epub 2013 Sep 21).

5-Year Impact Factor: 5.056. Citations: 8.

*equal contribution

MANUSCRIPTS UNDER REVIEW

Susanne Karch, Daniel Keeser¹, Sebastian Hümmer, Marco Paolini, Valerie Kirsch, Temmuz Karali², *Michael Kupka*², Boris-Stephan Rauchmann², Agnieszka Chrobok¹, Janusch Blautzik², Gabi Koller¹, Oliver Pogarell.

Modulation of craving related brain responses using real-time fMRI in patients with alcohol use disorder.

MANUSCRIPTS IN PREPARATION

Ulrich Palm^{1,*}, Daniel Keeser^{1,2,*}, Alkomiet Hasan¹, Michael J. Kupka², Janusch Blautzik², Nina Sarubin¹, Filipa Kaymakanova¹, Ina Unger¹, Peter Falkai¹, Thomas Meindl², Birgit Ertl-Wagner², Frank Padberg¹

Transcranial direct current stimulation (tDCS) improves negative symptoms and changes resting-state functional connectivity MRI in schizophrenia: A double-blind, sham-controlled, clinical trial.

¹ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilian University Munich, Germany

² Institute for Clinical Radiology, Ludwig-Maximilian University Munich, Germany

* both authors contributed equally

ABSTRACTS

Keeser, D, Kirsch, V, Blautzik, J, Karch, S, *Kupka, M*, Rauchmann, B, Paolini, M, Ertl-Wagner, B, Pogarell, O.

The interaction of functional MRI connectivity and resting state EEG in the course of the day.

22nd European Congress of Psychiatry, 2014.

Palm U, Keeser D, Kaymakanova F, Unger I, *Kupka M*, Blautzik J, Hasan A, Sarubin N, Ertl-Wagner B, Padberg F.

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) improves negative symptoms in schizophrenia: A double-blind, randomized trial.

22nd European Congress of Psychiatry, 1.-4. März 2014.

Hümmer S, Karch S, Keeser D, Paolini M, Kirsch V, Koller G, Rauchmann B, *Kupka M*, Blautzik J, Pogarell O.

Neurofeedback using real-time fMRI in patients with alcohol use disorder.

22nd European Congress of Psychiatry, 1.-4. März 2014.

Reidler P, Keeser D, Ruschewey R, Göhmann D, Kirsch V, Straube A, Ertl-Wagner B, Palm U, Blautzik J, *Kupka M*, Unger I, Pogarell O, Karch S, Kirsch V, Hasan A, Ertl-Wagner B, Padberg F.

Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Chronic Back Pain Patients: An fMRI pilot study.

20th Human Brain Mapping Congress, June 2014, Hamburg, Germany.

Keeser D, Palm U, Blautzik J, *Kupka M*, Unger I, Pogarell O, Karch S, Kirsch V, Hasan A, Ertl-Wagner B, Padberg F.

TDCS modulates MRI connectivity and improves negative symptoms in schizophrenia.

20th Human Brain Mapping Congress, June 2014, Hamburg, Germany.

Karch S, Hümmer S, Keeser D, Paolini M, Kirsch V, Koller G, *Kupka M*, Blautzik J, Pogarell O.

Neurofeedback in patients with alcohol use disorder: a real-time fMRI study.

20th Human Brain Mapping Congress, June 2014, Hamburg, Germany.

Hümmer S, Karch S, Keeser D, Paolini M, Kirsch V, Koller G, Rauchmann B, *Kupka M*, Blautzik J, Pogarell O.

Neurofeedback using real-time fMRI in patients with alcohol use disorder.

28. Symposium der AGNP, 18.-21. September 2013, München.

Keeser D, *Kupka M*, Palm U, Blautzik J, Pogarell O, Ertl-Wagner B, Reichard H, N. Müller N, Falkai P, Padberg F.

Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia.

19th Human Brain Mapping Congress, June 2013, Seattle, USA.

Keeser D, *Kupka M*, Palm U, Blautzik J, Pogarell O, Ertl-Wagner B, Reichard H, N. Müller N, Falkai P, Padberg F.

Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia.

5th International Conference on Non-Invasive Brain Stimulation 2013.

M. Kupka, P. Bannas, L. Linsenhoff, G. Adam, F. Henes

Accuracy of magnetic resonance imaging for subglottic stenosis grading in patients with granulomatosis with polyangiitis.

European Congress of Radiology, March 2016, Vienna, Austria.

7.7 Eidesstattliche Versicherung

Kupka, Michael Josef

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*„Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)
bei Schizophreniepatienten mit Negativsymptomatik.
Eine funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT)-Pilotstudie“*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hamburg, 19. Oktober 2016

Ort, Datum

Michael Josef Kupka

Unterschrift Doktorand