

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Präfrontale transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) zur
Behandlung des Negativ-Syndroms bei Schizophrenie
Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie**

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

vorgelegt von
Filipa Kaymakanova
aus
Plovdiv, Bulgarien

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Padberg

Mitberichterstatter: apl. Prof. Dr. Rebecca Schennach

Prof. Dr. Kathrin Koch

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Ulrich Palm

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

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2021

INHALT

1	Einleitung	6
1.1	Hintergrund und Forschungsbedarf	6
1.2	Ziel der Arbeit	7
1.3	Struktur der Arbeit.....	7
2	Grundlagen.....	7
2.1	Grundlagen der Schizophrenie	7
2.1.1	Definition.....	8
2.1.2	Geschichtlicher Hintergrund	8
2.1.3	Epidemiologie.....	9
2.1.4	Klassifikation	11
2.1.5	Ätiopathogenese	13
2.1.5.1	Genetische Faktoren	13
2.1.5.2	Epigenetische und neuroimmunologische Faktoren	13
2.1.5.3	Psychosoziale Faktoren	15
2.1.5.4	Weitere Risikofaktoren.....	16
2.1.6	Pathologie	17
2.1.6.1	Biochemische Alterationen	18
2.1.6.2	Morphologische und funktionelle Hirnveränderungen	22
2.1.6.3	Neurophysiologische Hirnveränderungen	26
2.1.7	Symptomatik und Bedeutung des Negativ-Syndroms.....	27
2.1.8	Therapieansätze und Therapieresistenz	34
2.2	tDCS als neuromodulatorisches Verfahren.....	39
2.2.1	Entwicklung und Wirkprinzip	40
2.2.2	Sicherheit und Anwendung	43
2.2.3	Indikationen	44
2.3	tDCS bei der Schizophrenie	47
2.3.1	Forschungsstand in der Behandlung der Schizophrenie	47
2.3.2	tDCS als Intervention bei Negativsymptomatik	48
3	Methodik.....	49
3.1	Ethische Aspekte	49
3.2	Zielhypothesen	49
3.3	Studiendesign	50
3.4	Ein-und Ausschlusskriterien.....	51
3.5	Patientenkollektiv.....	52
3.6	Studienablauf.....	53
3.7	Hintergrund und technische Instrumente	56

3.8	Rating-Instrumente.....	56
3.9	Statistische Auswertung	59
4	Ergebnisse	60
4.1	Klinische und demographische Daten	60
1.1	Rekrutierung.....	61
1.2	Aufteilung	61
1.3	Follow-Up.....	61
1.4	Auswertungg	61
4.2	Ergebnisse der Testung der Haupthypothese	63
4.3	Ergebnisse der Testung der ersten Nebenhypothese	64
4.4	Ergebnisse der Testung der zweiten Nebenhypothese	66
4.5	Ergebnisse der Untersuchung der Verträglichkeit der tDCS.....	66
5	Diskussion	67
5.1	Diskussion der Methoden.....	67
5.1.1	Studiendesign.....	67
5.1.2	Studienablauf	67
5.1.3	Patientenkollektiv	73
5.1.4	Hintergrund und technische Instrumente.....	73
5.1.5	Rating-Instrumente	75
5.2	Diskussion der Ergebnisse	76
5.2.1	Prüfung der Haupthypothese.....	76
5.2.2	Prüfung der ersten Nebenhypothese.....	78
5.2.3	Prüfung der zweiten Nebenhypothese	80
6	Zusammenfassung	81
7	Anhang	82
7.1	Literaturverzeichnis	82
7.2	Abbildungsverzeichnis	98
7.3	Tabellenverzeichnis	99
7.4	Abkürzungsverzeichnis	99
7.5	Danksagung	102
7.6	Eidesstattliche Versicherung	103
7.7	Publikationsliste.....	104

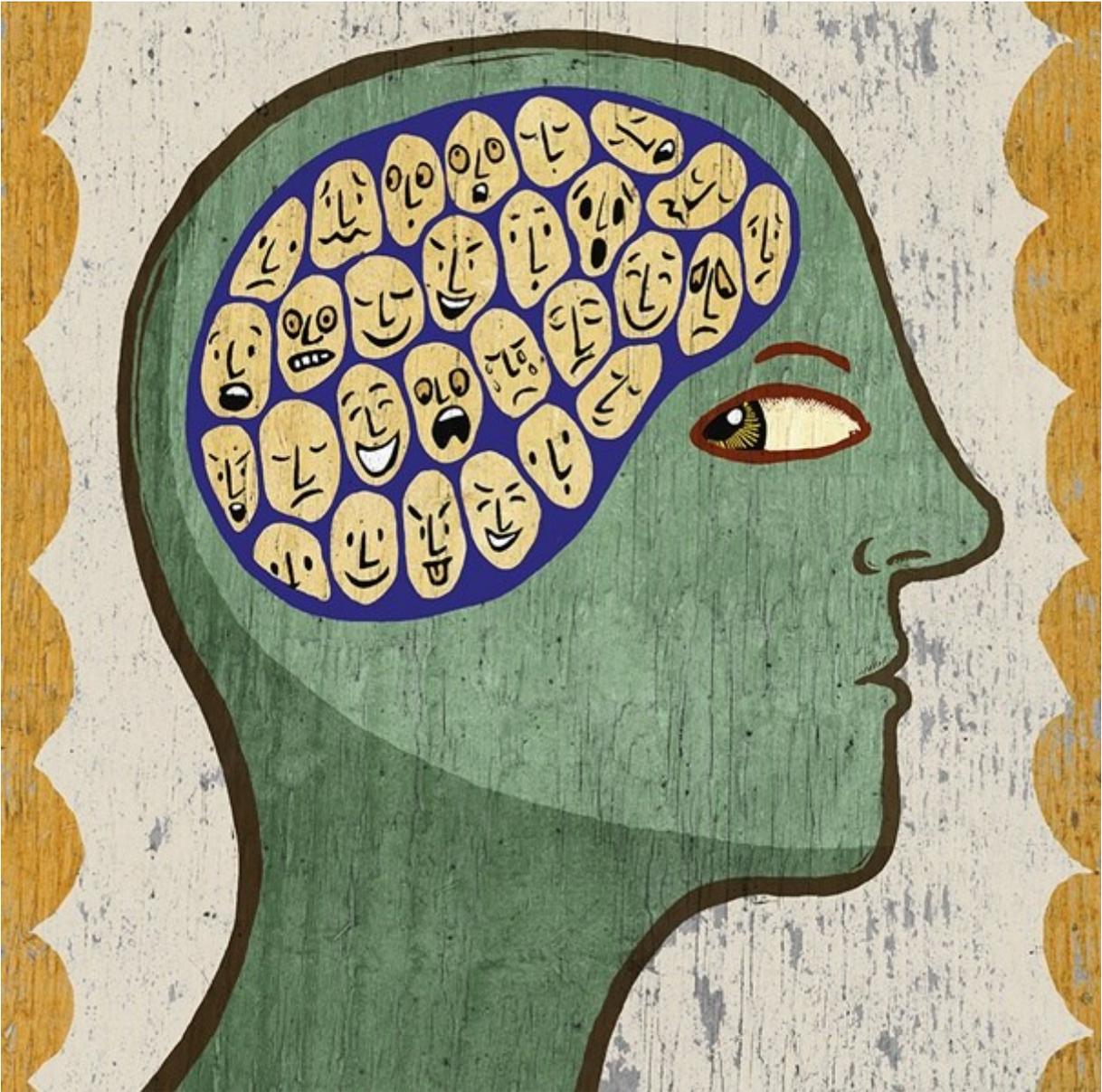


Abbildung 1: Schizophrenie; die Quellen für alle in dieser Arbeit enthaltenen Abbildungen sind im Abbildungsverzeichnis unter 7.2 aufgelistet.

1 EINLEITUNG

1.1 HINTERGRUND UND FORSCHUNGSBEDARF

Die Schizophrenie ist eine neuropsychiatrische Erkrankung, die mit schwerwiegenden Einschränkungen der psychischen Integrität, der geistigen Fähigkeiten und der körperlichen Gesundheit einhergeht. Es existieren gut etablierte Therapieformen, die vor allem die produktiv-psychotischen Krankheitserscheinungen positiv beeinflussen können, jedoch lediglich etwa 20% der Patienten zu einer dauerhaften kompletten Remission verhelfen [1] [2]. Bei den übrigen 80% der Betroffenen kommt es zu einer Teilremission unterschiedlicher Ausprägung oder in bis zu 10% zu einer progredienten Verschlechterung [3] [4].

Gegen die die chronische Phase der Schizophrenie dominierenden Negativ-Symptome und kognitiven Defizite sind die standardisierten Behandlungsansätze oft kaum wirksam. Dadurch erleiden die von diesen Symptomen betroffenen Patienten im Verlauf der Erkrankung häufig einen zunehmenden Verlust an persönlicher und beruflicher Funktionsfähigkeit [4] [5].

Der Negativsymptomatik bei der Schizophrenie liegt nach heutigem Verständnis eine Fehl- bzw. Unterfunktion in vielen anatomischen und funktionellen Arealen des Frontalhirns. Daraus resultieren Einschränkungen in grundlegenden geistigen Fähigkeiten wie der affektiven Steuerung und der selektiven Aufnahme, Planung und Koordination von mentalen Prozessen [6] [7] [8]. Dabei wird insbesondere dem Dorsolateralen Präfrontalen Kortex eine wichtige Rolle bei dieser psychopathologischen Entität zugeschrieben. Dort lässt sich sowohl eine lokale Unterfunktion, als auch eine fehlerhafte neuronale Projektion zu anderen Hirnarealen wie dem Thalamus feststellen [6].

Das Negativsyndrom stellt eine in sich besondere Pathologie dar und ihr limitiertes Ansprechen auf die standardisierten Therapiemethoden der Schizophrenie lenkt den Fokus auf die Entwicklung von neuen und alternativen Behandlungsmöglichkeiten. Die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial Direct Current Stimulation, tDCS) stellt eine davon dar. Die tDCS ist eine sichere, nichtinvasive, leicht transportierbare Technologie, die viele Vorteile bietet: sie ist kosteneffizient, einfach in der Handhabung und hat sich bei der Behandlung einiger neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder, zum Beispiel der Depression als vorteilhaft erwiesen [9].

Ihr Stellenwert in der Therapie der Schizophrenie und auch explizit der Negativsymptomatik gewinnt zunehmend an Aufmerksamkeit, die ersten Forschungsergebnisse sind als positiv zu werten, jedoch noch sehr gering in ihrer Fallzahl, um eine klare evidenzbasierte Behandlungsempfehlung äußern zu können [10].

1.2 ZIEL DER ARBEIT

Die vorliegende Arbeit widmet sich dem Ziel, die vielversprechende Methode tDCS in ihrer Wirksamkeit bei einer Patientenpopulation mit Schizophrenie und im Vordergrund stehender Negativsymptomatik zu untersuchen. Dadurch wird ein bedeutender Beitrag zu der aktuellen Datenlage zu der Behandlung dieser schwerwiegenden Krankheitserscheinungen durch die tDCS geleistet. Damit wird ein weiterer Schritt in der Untersuchung und Etablierung neuer, praktikabler und nebenwirkungsarmer Behandlungsmethoden für die Schizophrenie erzielt werden.

1.3 STRUKTUR DER ARBEIT

Die Arbeit besteht aus sieben Teilen. Den Anfang stellt die Einleitung, in der die Motivation und das Ziel formuliert werden, dar. Im zweiten Kapitel werden die Grundlagen der Schizophrenie mit Schwerpunkt auf die Negativsymptomatik dargestellt; auch das Verfahren der transkraniellen Gleichstromstimulation mit seinen Implementierungs-Möglichkeiten wird beschrieben. Im dritten Kapitel wird auf die Methodik der vorliegenden Studie eingegangen und im vierten werden die Ergebnisse vorgestellt. Das fünfte Kapitel stellt die kritische Diskussion der verwendeten Methoden und der erzielten Ergebnisse dar. Das sechste Kapitel besteht aus dem Ausblick und in Kapitel 7 sind die verwendeten Zitate, Graphiken und Abbildungen aufgeführt.

2 GRUNDLAGEN

In diesem Kapitel wird die theoretische Basis dieser Arbeit vorgestellt. Zunächst wird die Schizophrenie als Krankheitsbild mit ihrer Entwicklung, Einteilung und den therapeutischen Herausforderungen vorgestellt. Anschließend wird auf die relativ neue Therapiemethode der transkraniellen Gleichstromstimulation eingegangen und ihr Stellenwert als neuromodulatorisches Verfahren erläutert. Am Schluss wird detailliert auf die Bedeutung der tDCS für die Behandlung der Schizophrenie eingegangen.

2.1 GRUNDLAGEN DER SCHIZOPHRENIE

Auf den folgenden Seiten wird die im Fokus dieser Arbeit stehende Erkrankung mit ihren wesentlichen Merkmalen und Klassifikationsmöglichkeiten vorgestellt. Die etablierten sowie die aktuell in Erforschung befindlichen Therapiemöglichkeiten werden beleuchtet und ihre Vor- und Nachteile beschrieben. Diese werden besonders in Zusammenhang mit der Symptomatik der Schizophrenie genauer untersucht.

2.1.1 DEFINITION

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende neuropsychiatrische Erkrankung, die zu einer störungsspezifischen Beeinträchtigung der Wahrnehmung, der Ich-Funktionen, des Affekts und des Verhaltens führt. Die Schizophrenie weist eine große Heterogenität auf und geht mit einer erheblichen Reduktion der so genannten «disability adjusted life years», das heißt, der Alltagsfunktion, der Lebensqualität und der Lebenserwartung einher [5, 11, 12]. Die Komplexität dieser Erkrankung wird daran deutlich, dass sie die meisten psychischen Funktionen betrifft; lediglich das quantitative Bewusstsein, die Orientierung und, bei einem Teil der Patienten zu Beginn der Erkrankung, die Kognition, bleiben unversehrt [4].

Die fortschreitende Entwicklung der Methoden in Bildgebung, Genetik und Molekularbiologie erlaubt einen Zugewinn an Erkenntnissen über die Neurobiologie der Schizophrenie. Diese erlauben das Erarbeiten eines multifaktoriellen ätiopathogenetischen Modells dieser Erkrankung, das nach heutigem Wissensstand gültig ist und in Kapitel 2.1.5 und 2.1.6 ausführlich dargestellt wird. Bei diesem werden einerseits morphologische sowie funktionelle Konnektivitätsveränderungen im Gehirn berücksichtigt und mit spektroskopisch ermittelten Funktionsabweichungen unter anderem in glutamatergen und GABA-ergen Rezeptoren sowie mit klinisch beobachtbaren Erscheinungen wie kognitiven Defiziten in Zusammenhang gebracht [13-24]. Andererseits werden eine Vielzahl spezifischer genetischer Veränderungen mit jeweils kleinem Effekt als Korrelat zu der Vererbbarkeit sowie zahlreiche epigenetische und Umweltfaktoren, die zum Krankheitsausbruch beitragen, in das ätiopathogenetische Konzept der Schizophrenie integriert [25-31].

2.1.2 GESCHICHTLICHER HINTERGRUND

Die Schizophrenie ist seit dem Altertum bekannt und fällt durch ihre vielfältigen Erscheinungsbilder auf. Die aktuell gültige Einteilung und Gruppierung der Einzelsymptome wurde erstmals 1899 durch Emil Kraepelin vorgenommen und damals unter dem Namen „dementia praecox“ bekannt. Der von Kraepelin gewählte Name bezog sich auf die klinische Symptomatik mit frühzeitigem Krankheitsbeginn, schwerer Persönlichkeitsveränderung und insgesamt ungünstigem Verlauf mit dem Endzustand eines massiven kognitiven Abbaus; diese sind nach heutigem Wissensstand nicht obligatorische Kennzeichen der schizophrenen Erkrankung [32]. Die heute noch gültige Bezeichnung „Schizophrenie“ (Bewusstseinspaltung, von altgriechisch σχίζειν (schizein) „abspalten“ und φρήν (phrén) „Seele“) wurde 1911 durch Eugen Bleuler eingeführt. Dabei berücksichtigte er auch psychodynamische Aspekte der Erkrankung, für die die „Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens und des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit“ kennzeichnend sind [33].

Eine Weiterentwicklung der Diagnostik erfolgte durch Kurt Schneider durch die Unterscheidung der Symptome 1. und 2. Ranges. Später wurden durch die Einführung der einheitlichen Diagnosesysteme *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*, ICD (mit Berücksichtigung psychischer Erkrankungen seit der 6. Ausgabe im 1948) und *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM (seit 1952) die Diagnosekriterien auch international angeglichen.

2.1.3 EPIDEMIOLOGIE

Bezüglich der Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie sind die Daten uneinheitlich; je nach Quelle wird diese als durchschnittlich 0,4 % - 0,5 % und abhängig von Unterschieden in der untersuchten Region und den angewandten Diagnosekriterien [34] [35] [36] [37] [38] bis hin zu 1,0 % und unabhängig von regionalen, kulturellen oder ethnischen Faktoren [5] [4] [39] angegeben, wobei aktuelle Referenzen tendenziell niedrigere Prävalenzzahlen zeigen als ältere.

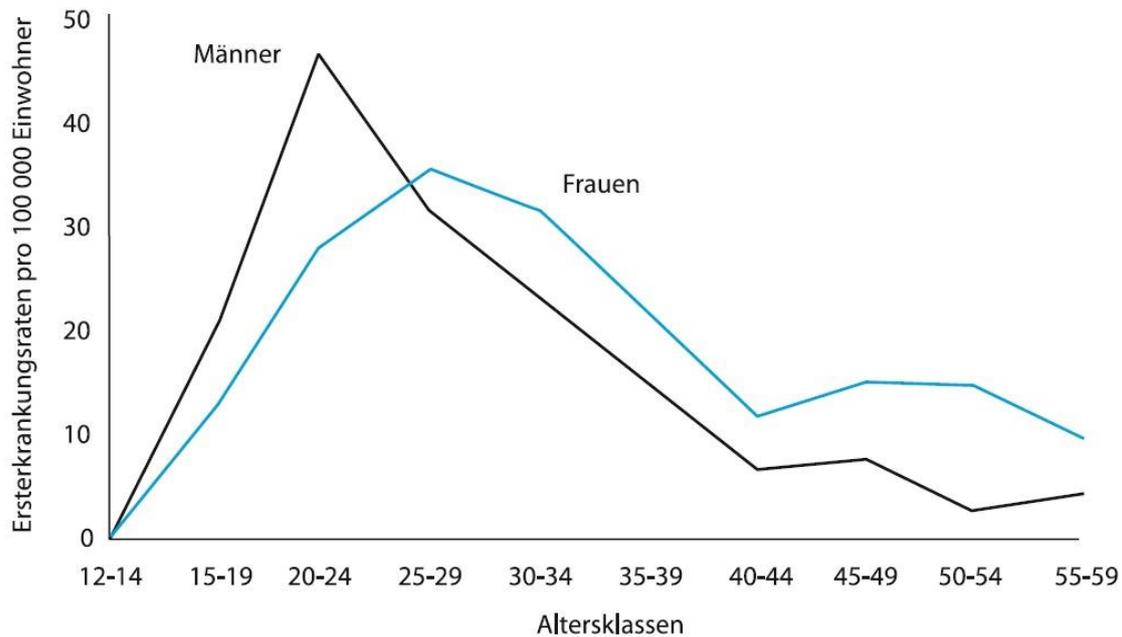
Als unumstritten gilt die immense wirtschaftliche Bedeutung der Schizophrenie: die Gesamtkosten schizophrener Erkrankungen für das Gesundheits- und Sozialsystem in Deutschland betragen schätzungsweise 4,4 bis 9,2 Milliarden Euro jährlich und sind somit vergleichbar mit oder höher als die für Diabetes- und Herz-Kreislaufkrankungen veranschlagten Kosten [40]. Dabei ist der Großteil der Krankheitskosten in wirtschaftlich entwickelten Ländern als indirekt anzusehen und auf Produktivitätsausfall der Betroffenen zurückzuführen [40]. Dieser außerordentliche kausale Zusammenhang hebt die Bedeutung der Krankheitssymptome hervor, die von den aktuell verfügbaren Therapiemethoden wenig beeinflusst werden. Diese führen im chronischen Krankheitsprozess zu einer schwerwiegenden Funktionseinschränkung und somit zu einem ungünstigen Verlauf für die Patienten und die Gesellschaft. Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit sind hiervon die Negativsymptome und ihre Therapieresistenz, auf die in Kapitel 2.1.7 genauer eingegangen wird.

Die Betroffenen haben häufig einen niedrigen sozioökonomischen Status, was sich nach aktuellen Studien am ehesten durch einen krankheitsbedingten sozialen Abstieg, s.g. „social drift“ erklären lässt und nicht mehr als krankheitsbegünstigender oder kausaler Faktor für die Manifestation der Schizophrenie angesehen wird [5].

Die Erkrankung weist eine jährliche Inzidenzrate von 0,015% (0,007 bis 0,043%) mit einem Verhältnis zwischen Männern und Frauen von 1,4:1 [35] [41]. Es werden verschiedene Ursachen für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied zu den Prävalenz-Daten diskutiert [35] [42]. Diese werden in Kapitel 2.1.5 ausführlicher dargestellt.

Männliche Patienten erkranken durchschnittlich 5 Jahre früher als weibliche mit einem Höhepunkt im Alter von 15 bis 24 Jahren, während Frauen einen zweiten Manifestationsgipfel im postmenopausalen Alter aufweisen, im Mittel vom 55. bis zum 64. Lebensjahr [43]. Das durchschnittliche Alter bei der Feststellung der Ersterkrankung beträgt bei Männern 21 Jahre und liegt in 90% der Fälle unter 30 Jahren. Frauen hingegen werden erst mit im Schnitt 26 Jahren manifest krank und sind in einem Drittel der Fälle bei der Diagnosestellung über 30 Jahre alt. Dabei sind die Prodromalphasen der Erkrankung nicht außer Acht zu lassen: bei den meisten Betroffenen präsentieren sich viele Symptome bereits Jahre vor der Erstmanifestation [42]. Abbildung 2 zeigt eine Übersicht über die Inzidenz der Schizophrenie nach Alter und Geschlecht.

Abbildung 2: Ersterkrankungsrate pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht



Die Differenz zwischen den Patientengruppen in dem spezifischen Erkrankungsalter soll auch für die verschiedenen Schizophreniearten nach ICD 10 berücksichtigt werden: während die hebephrene Schizophrenie oft bereits in der Pubertät anfängt, wird die paranoid-halluzinatorische Form gewöhnlich erst nach dem dreißigsten Lebensjahr deutlich erkennbar; die Spätschizophrenie andererseits manifestiert sich erst ab dem 4. Lebensjahrzent. [5]

Die Lebenserwartung der Betroffenen ist im Durchschnitt 10 bis 25 Jahre kürzer als die Gesunder, was auf Suizide (deren Rolle in den ersten zwei Jahren nach Erkrankungsbeginn nicht zu unterschätzen ist [44]), tödliche Unfälle und schwerwiegende körperliche, unter anderem kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen zurückgeführt wird. [4] [3] [45].

Darüber hinaus weisen Schizophrene eine deutlich herabgesetzte Geburtenrate im Vergleich zu gesunden Personen auf [46]. Dies führt jedoch nicht zu einer Abnahme der Prävalenz der Erkrankung, was die multifaktorielle Genese der Schizophrenie unterstreicht. Darüber hinaus wird von manchen Forschern vermutet, dass eine geringe Ausprägung schizophrentypischer Merkmale, wie sie zum Beispiel in Form einer schizotypen Persönlichkeitsakzentuierung bei genetisch „belasteten“ Angehörigen Schizophrener vorkommen kann, sich positiv auf die Lebensqualität [47] und indirekt auf die Geburtenrate auswirken kann [48] [49]. Schizotypie sowie psychosenahe Zustände und die bipolare affektive Störung sind bei Künstlern als gehäuft beschrieben worden [50] [51] [52] [53] [54]. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass sich die für die oben aufgezählten Krankheitsbilder typischen Erlebnismuster und Charaktereigenschaften positiv auf die Kreativität auswirken können und zusammen mit der entsprechenden genetischen Veranlagung an nachkommende Generationen weitergegeben werden [55].

2.1.4 KLASSIFIKATION

Die oben dargestellte historische Entwicklung der Definitionen der Schizophrenie sowie die aktuellen komplexen Einteilungen der typischen Symptomkomplexe machen die Heterogenität dieser Erkrankung deutlich. Um diese trotzdem einheitlich diagnostizieren und behandeln zu können, wurden unterschiedliche Klassifikationssysteme entwickelt, die die Einteilung in bestimmte Subtypen je nach vorherrschender Symptomatik ermöglichen.

Hier werden die von der Weltgesundheitsorganisation herausgegebene Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) mit ihrer aktuell noch gültigen 10. Revision, German Modification, Version 2014 [56] sowie das von der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft herausgegebene Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), Version V dargestellt.

Während die in Deutschland und den meisten anderen Ländern übliche ICD-10-Klassifikation die Schizophrenie in insgesamt 10 Subtypen einteilt, figurierten in der vorigen Version IV der Klassifikation DSM lediglich 5. In der aktuellen Version DSM V wurden auch diese 5 Subtypen eliminiert. Diese Entwicklung in DSM V wird mit der limitierten diagnostischen Beständigkeit, der niedrigen Reliabilität und Validität sowie der geringen Aussagekraft über das Therapieansprechen und den zeitlichen Verlauf der Erkrankung durch eine solche Einteilung begründet [2]. Stattdessen wird bei DSM V der Stellenwert der individuellen Ausprägung der heterogenen Symptomatik stärker berücksichtigt [2].

Die ICD 10 enthält folgende Schizophrenieformen:

- Die paranoide Schizophrenie (F20.0) stellt mit 80-85% die häufigste Schizophrenieform dar. Sie ist hauptsächlich durch beständige Wahnvorstellungen und häufig durch akustische Halluzinationen und Wahrnehmungsstörungen gekennzeichnet. Oft bestehen auch Störungen des formalen Denkens, der Stimmung, des Antriebs sowie der Sprache. Katatone Symptome hingegen werden selten präsentiert. Das typische Manifestationsalter ist um das 20.–25. Lebensjahr, selten um das Klimakterium herum, dann in Form der so genannten Spätschizophrenie bei Frauen [4] S.57, [56].
- Bei der seltenen hebephrenen Schizophrenie (F20.1) sind in erster Linie der Affekt und der Antrieb betroffen, während Halluzinationen und Wahn für das Krankheitsbild nicht bestimmend sind. Diese Unterform der Schizophrenie tritt meist schon im Jugendalter auf (zwischen dem 15. und dem 25. Lebensjahr), oft auf dem Hintergrund einer auffälligen Primärpersönlichkeit. Klinisch imponieren ein verantwortungsloses, sozial unangemessenes, läppisches Verhalten sowie Grimassieren, Manierismen und Reiterationen. Früh im Verlauf entwickeln sich Denk- und Sprachstörungen sowie ein Negativsyndrom mit zumeist ungünstiger Prognose [57] S. 282, [56]. Diese Diagnose wird aufgrund ihrer unklaren Abgrenzung nicht mehr empfohlen.
- Die katatone Schizophrenie (F20.2) stellt ein seltenes und äußerst schweres Krankheitsbild dar und kann sich primär oder aus einer paranoiden Verlaufsform entwickeln. Die bereits niedrige Prävalenz dieser Schizophrenieform scheint seit der Einführung der Neuroleptika weiter abzunehmen.

Typisch ist eine Vielzahl spezifischer psychomotorischer Symptome, die ein breites Spektrum zwischen den Extremen der raptusartigen Erregung und des katatonen Stupors umfassen. Dazu zählen unter anderem folgende: Mutismus, Negativismus, Befehlsautomatismus, Echolalie und –praxie, Verbigeration, Bewegungsstereotypien, Flexibilitas cerea und die Katalepsie. Die Katatonie kann durch lebhaft, traumähnliche Halluzinationen geprägt sein [4].

- Die undifferenzierte Schizophrenie (F20.3) fasst die akuten schizophrenen Zustände zusammen, die keiner der oben genannten Kategorien eindeutig zuzuordnen sind oder die Kriterien für mehrere gleichzeitig erfüllen [57] S. 287. Diese Diagnose wird aufgrund ihrer unklaren Abgrenzung nicht mehr empfohlen.
- Wenn auf eine schizophrene Erkrankung eine Depression in Kombination mit noch vorhandener positiver, jedoch nicht florider schizophrener Symptomatik folgt, so wird diese als postschizophrene Depression (F20.4) definiert. Typisch ist hierfür ein besonders hohes Suizidrisiko [56] [4].
- Das schizophrene Residuum (F20.5) entwickelt sich häufig aus einer jahrelangen, von Positivsymptomatik (die Einzelnen Positiv- und Negativsymptome werden in Kapitel 2.1.7 detailliert beschrieben) geprägten schizophrenen Erkrankung. Charakteristischerweise steht dann die Negativsymptomatik mit Verminderung des Antriebs, des affektiven Erlebens und der Belastungsfähigkeit sowie der Fähigkeit zur verbalen und nonverbalen Kommunikation im Vordergrund. Bei dieser Form der Schizophrenie zeigt sich typischerweise ein chronischer Verlauf, der zwar nicht immer irreversibel ist, jedoch eine Herausforderung für die existierenden therapeutischen Mittel darstellt [5] S. 252; [4] S. 153–154. Auf die typischen Erscheinungen, die damit einhergehen, wird aufgrund von der hohen Relevanz für die vorliegende Arbeit in Kapitel 2.1.7 ausführlich eingegangen.
- Bei der seltenen Schizophrenia simplex (F20.6) geht dem Negativsyndrom (ein Überbegriff für die häufig zeitgleich zu beobachtenden Negativsymptome) keine produktive psychotische Symptomatik voraus. Die Erkrankung entwickelt sich schleichend mit Affektverflachung und Denkverarmung, Minderung der Leistungsfähigkeit und auffälligem Verhalten mit sozialer Desintegration bis hin zur Nichtsesshaftigkeit. Diese Diagnose ist aufgrund der fehlenden spezifisch pathognomonischen Symptome schwer zu stellen [57] S. 287, [5] S. 252 und wird wegen ihrer unklaren Abgrenzung nicht mehr empfohlen.
- Als sonstige Schizophrenie (F20.8) wird die Psychose ohne nähere Angabe und die zönanästhetische (oder zönanästhopathische) Schizophrenie zusammengefasst [56].
- Die akute schizophreniforme psychotische Störung (F23.2) gehört zu den akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (F23.-) und weist stabile psychotische Symptome auf, die lediglich das zeitliche Kriterium für eine Schizophrenie (F20.-) (noch) nicht erfüllen. Halten diese länger als einen Monat an, kann die Diagnose Schizophrenie gestellt werden [56].

2.1.5 ÄTIOPATHOGENESE

Die Ursachen für die Entstehung des komplexen Krankheitsbildes der Schizophrenie gelten nach aktuellem Wissensstand als multifaktoriell und nicht umfassend erforscht.

Als ätiopathogenetischer Erklärungsansatz eignet sich das 1997 von Zubin und Spring eingeführte „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“, welches das Zusammenspiel neurobiologischer, sozialer und psychologischer Faktoren berücksichtigt. Es besagt, dass auch im prä- und subklinischen Krankheitsstadium eine Vulnerabilität vorliegt, die auf genetischen, prä- und perinatalen Faktoren beruht. Diese ist, wie seit längerer Zeit als unumstritten gilt, neuropsychologisch und psychophysiologisch nachweisbar und korreliert mit typischen hirnstrukturellen Veränderungen [58] [59] [60] [61] [39].

Laut dem „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“ entsteht bei ausreichend belastender Einwirkung von intern oder extern eine Überforderung der bereits eingeschränkten Copings-Mechanismen, die in einem passageren Funktionsverlust mit klinisch manifester psychotischer Symptomatik resultiert [3]. Anschließend wird auf die Rolle einzelner Risikofaktoren genauer eingegangen.

2.1.5.1 GENETISCHE FAKTOREN

Die familiäre Häufung der Schizophrenie ist seit langem Objekt der Forschung. Dabei fanden zahlreiche Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien eine Konkordanzrate von ca. 45 bis 50 % für monozygote und lediglich 4 bis 15 % für dizygoten Zwillinge bzw. Verwandte im ersten Grad. Bei Angehörigen zweiten Grades beträgt das Risiko 2 bis 3 % und bei drittgradigen - etwa 2 % bei einer Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von durchschnittlich 0,4% [62] [39].

Weiterhin zeigte eine Metaanalyse von Zwillingsstudien eine Erbllichkeit der Krankheit von 81%, was auf die prädominante Rolle der genetischen Prädisposition schließen lässt [63]. Zahlreiche genomweiten Assoziationsstudien konnten jedoch keine eindeutigen universellen Zusammenhänge zwischen genetischen Mutationen und dem Auftreten einer Schizophrenie nachweisen [64], sodass aktuell von einer komplexen Wechselwirkung mehrerer häufiger sowie seltener genetischer Veränderungen ausgegangen wird [65] [31].

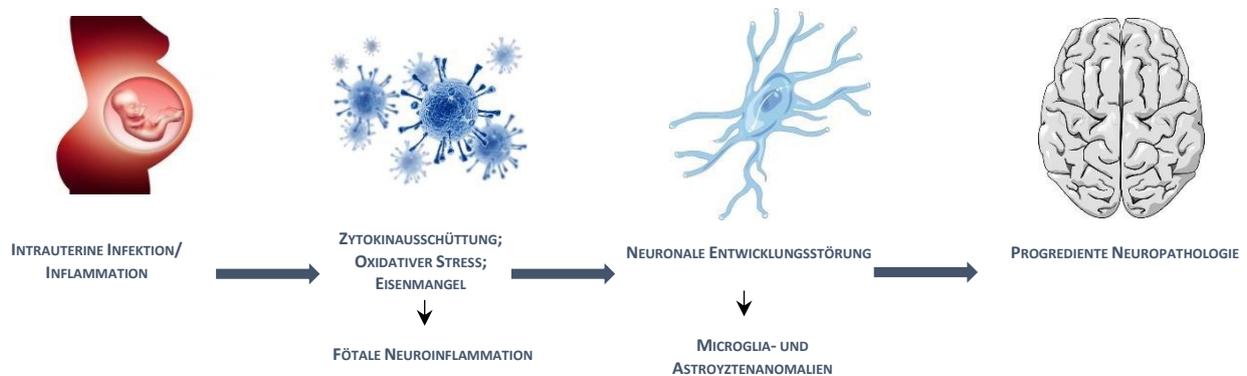
Zu den Suszeptibilitätsgenen gehören nach aktuellem Wissensstand unter anderem Dysbindin, Neuregulin-1; DISC1/2: Disrupted-in-Schizophrenia-1 und -2, COMT: Catechol-O-Methyl-Transferase sowie Zink-Finger-Protein ZNF804A, DAOA/G72: D-amino acid oxydase activator; PRODH: Prolin-Dehydrogenase; Glutamatrezeptor GRM3 [29] [65] [5].

2.1.5.2 EPIGENETISCHE UND NEUROIMMUNOLOGISCHE FAKTOREN

Weitere Erklärungsmodelle für die Entstehung der Schizophrenie berücksichtigen die Ebene der Epigenetik [30] [66]. Auf Abbildung 3 sind Beispiele in diesem Bereich in zeitlicher Reihenfolge schematisch dargestellt. Dazu gehören zahlreiche Umweltfaktoren, die sich unter anderem auf die miRNA-Expression, DNA-Methylierung und Histon-Modifikationen auswirken und so bereits in utero diverse Stressoren auf epigenetischer Ebene widerspiegeln [67] [68] [28].

Zu dieser Kategorie gehören zum Beispiel virale Infektionen (wie zum Beispiel Rubella, Influenza, Herpes Simplex Virus 2) in der prä- und frühen postnatalen Periode [69] [70]. Die Hypothese dahinter besagt einerseits eine durch die Infektionen ausgelöste Dysfunktion von Dopamin-, Serotonin-, Glutamat-, γ -Aminobuttersäure- und Acetylcholin-Rezeptoren, die in Tiermodellen nachgewiesen werden konnte [70] [71, 72]. Andererseits werden im Rahmen der so genannten pränatalen Zytokin-Hypothese immunologische Prozesse im zentralen Nervensystem (ZNS) intensiv erforscht. Es ließen sich deutliche Zusammenhänge zwischen den durch solche Infektionen ausgelösten neuroinflammatorischen und entsprechenden pathophysiologischen Prozessen (wie oxidativer und nitrosativer Stress, Eisen- und Zinkmangel) und den konsequenten kurz- sowie mittel- bis langfristigen Veränderungen in der neuronalen Entwicklung nachweisen.

Abbildung 3: Epigenetische Faktoren bei der Entstehung der Schizophrenie



Ein Beispiel stellen die bei schizophrenen Patienten vermuteten Veränderungen im Komplementsystem, einem Teil der unspezifischen humoralen Immunabwehr. Grundlage für diese Hypothese ist eine erhöhte Aktivität der Komplementfaktoren C1, C3 und C4 bei Schizophrenie, die zur Opsonierung von Synapsen mit konsequenter Phagozytose und verfrühtem synaptischen Untergang führen und mit entsprechenden pathologischen Befunden korrelieren können [73] [74] [75].

Daraus ergeben sich Hinweise auf eine graduelle pathologische Reifung bis hin zur Entwicklung Schizophrenie-typischer hirnstruktureller Veränderungen [76] [71] [77] [78]. Solche Mutationen werden vermutlich nicht nur in utero, sondern auch im Laufe des weiteren Lebens durch Virus- und Parasiten-Infektionen begünstigt. Dieser Zusammengang wird bei dem Protozoon *Toxoplasma Gondii* genauer erforscht: Studienergebnisse sprechen für komplexe, durch die Ansteckung ausgelöste neuroimmunologische Wechselwirkungen. Diese werden sowohl mittels direkter Beeinflussung des Aminosäuren-Stoffwechsels als auch über indirekte inflammatorische und hormonelle Reaktionen und durch die Beeinträchtigung des Tryptophan-Metabolismus vermittelt [79]. Für diese Hypothese der „späten“ Infektion spricht auch eine im Vergleich zu gesunden Personen festgestellte signifikante Erhöhung des IgG-Titers für *Toxoplasma gondii* sowie für Cytomegalievirus bei schizophrenen Patienten sowohl im Serum als auch im Liquor cerebrospinalis [80] [81].

Zusätzlich zu den von extern aufgenommenen Antigenen spielen auch die körpereigenen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen eine Rolle. Das besagt die neuroimmunologische Hypothese für die

Entstehung der Schizophrenie. Ein Beispiel hierfür stellt die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis dar, bei der sich infolge entzündlicher Prozesse Schizophrenie-typische Symptome bis hin zu Katatonie entwickeln; entsprechend profitieren Betroffene von Immunotherapie [42]. [43]. Die Gluten-Unverträglichkeit ist ein weiteres Krankheitsbild, zu dessen Entstehung allergische und autoreaktive Faktoren beitragen. Bereits seit den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts wird ein möglicher neuroimmunologisch vermittelter Zusammenhang zwischen diesen Prozessen und der Pathogenese der Schizophrenie erforscht. Aktuell steht fest, dass manche Biomarker wie zum Beispiel Transglutaminase 6-Antikörper bei Schizophrenen häufig erhöht sind und dass Schizophrene eine spezifische, abnorme Immunreaktion auf Gluten aufweisen, die von der bei der Zöliakie abweicht [82] [83]. Diese Hypothesen eröffnen das Forschungsfeld für die Entwicklung neuer, spezifischer Therapieansätze [84].

Darüber hinaus bestehen Hinweise, dass bei der Pathogenese der Schizophrenie das fortgeschrittene Alter des Vaters eine wichtige Rolle spielt. Ein diesbezüglicher Zusammenhang ließ sich vielfach in epidemiologischen Studien nachweisen [85]: ein väterliches Alter über 35 Jahren bringt nach aktuellen Ergebnissen ein bis zu 4,6-fach erhöhtes Schizophrenie-Risiko für die Nachkommen mit sich [86]. Eine hypothetische Erklärung für diese Befunde stellen zum einen de novo Mutationen durch die lebenslange Teilung der spermatogonischen Stammzellen [87], die auf herabgesetzte DNS-Reparatur-Mechanismen im Alter treffen [88], dar. Zum anderen kann eine epigenetische Dysregulation ein fehlerhaftes Imprinting auslösen, das zu Neuroentwicklungsstörungen führen kann [89].

2.1.5.3 PSYCHOSOZIALE FAKTOREN

Der nicht lineare Zusammenhang zwischen nachweisbaren genetischen, epigenetischen und neuroimmunologischen Risikofaktoren und der Manifestation einer Schizophrenie legt die Rolle zusätzlicher Faktoren nahe. Darunter werden die psychosozialen und emotionalen Belastungssituationen als relevant erachtet. So wurde von Butzlaff et al. der Begriff „Expressed Emotion“ eingeführt als Bezeichnung für Familien, in denen enge, emotional überengagierte, von Feindseligkeit und Kritik geprägte Beziehungen herrschen [90]. Diese Art der Beziehungsgestaltung erhöht das Risiko eines Rezidivs der Schizophrenie, vor allem bei Männern, und scheint zudem auch mit anderen, häufigeren psychischen Erkrankungen wie affektive und Essstörungen zu korrelieren [90] [91].

Bezogen auf das soziale Milieu konnte in vielzähligen Studien nachgewiesen werden, dass das Aufwachsen, insbesondere in den ersten 15 Lebensjahren, in einer städtischen Umgebung im Vergleich zu einer Ländlichen zu einem bis zu 30% höheren Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie führt [92] [93]. Dies wird unter anderem auf die für die Städte typische Exposition gegenüber Toxinen, Abgasen, Vitamin D-Mangel aber auch auf die schwächere soziale Einbindung in die Gemeinde (so genannte „soziale Fragmentierung“) zurückgeführt [94].

Die Bedeutung der sozialen Umgebung manifestiert sich auch daran, dass Emigranten anfälliger für die Erkrankung als native Bewohner sind und diese Prädisposition auch negativ mit dem Anteil von Nachbarn gleicher Abstammung in ihrer Umgebung korreliert [95]. Ein weiterer Risikofaktor ist die erlebte Diskriminierung [96].

2.1.5.4 WEITERE RISIKOFAKTOREN

Es wurde bereits mehrfach wissenschaftlich nachgewiesen, dass der regelmäßige Cannabis-Konsum die Wahrscheinlichkeit, eine Schizophrenie zu entwickeln, deutlich erhöht. Zahlreiche Studien untersuchten die genauen Faktoren des Konsums, die das Erkrankungsrisiko erhöhen. Zu den Wichtigsten gehören: eine hohe Dosis der konsumierten Substanz, der Beginn des Konsums bereits in der Adoleszenz, eine vorbestehende Prädisposition durch die oben aufgezählten Risikofaktoren sowie ein hoher Anteil an $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) und ein niedriger Anteil an Cannabidiol (CBD) (ein Verhältnis, das z.B. bei synthetischem Cannabis häufig ist) in der Substanz [97] [98] [99]. Die entsprechende pathogene Cannabis-Wirkung im ZNS wird unter anderem über Cannabinoid- und Dopaminrezeptoren entfaltet und lässt sich in der Bildgebung in Form von Aktivitätsdefiziten in temporalen und präfrontalen Bereichen sowie als mangelnde Unterdrückung der Default Mode Netzwerke und als indirekte Hinweise auf ein gestörtes Arbeitsgedächtnis nachweisen. Letzteres besteht in ähnlicher Form bei einer manifesten Schizophrenie [100] [101]. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass bei bereits bestehender Psychose oder Schizophrenie die Symptomatik sich nach Cannabis-Konsum frühzeitiger manifestieren kann [102] [103].

Die genaue Auswirkung eines regelmäßigen mütterlichen Cannabis-Konsums während der Schwangerschaft auf das kindliche Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie ist noch nicht genau erforscht. Dennoch gilt es als bewiesen, dass die psychoaktiven Inhaltsstoffe muttermilch- und plazentagängig sind und bei entsprechender Exposition sich im Nabelschnurblut, Urin und Mekonium des Neugeborenen nachweisen lassen [104]. Zu den vielfältigen in der Literatur beschriebenen Auffälligkeiten bei Kindern von Cannabis-konsumierenden Müttern gehören unter anderem einige Schizophrenietypische, zum Beispiel die Alterierung der präfrontalen Exekutivfunktionen wie des Arbeitsgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der kognitiven Flexibilität sowie des Neurotransmitter-Haushaltes (insb. von Dopamin, Serotonin und Acetylcholin) mit Auswirkung auf die kognitiven Funktionen im präfrontalen Kortex [105]. Darüber hinaus bestehen Hinweise auf vermehrte Geburtskomplikationen sowie negative Auswirkungen des mütterlichen Cannabiskonsums während der Schwangerschaft und der Stillzeit auf die kindliche neuronale Entwicklung. Dies kommt insb. in kritischen Wachstumsphasen zum Tragen und kann zu dauerhaften Beeinträchtigungen in den oben aufgezählten Funktionen führen [106] [107] [108] [109]. Ein Zusammenhang zwischen der Manifestation einer Schizophrenie und einem regelmäßigen mütterlichen Konsum von Tabak oder Kokain konnte nicht nachgewiesen werden [105].

Die Sexualhormone stellen einen weiteren wichtigen Einflussfaktor bei der Entstehung der Schizophrenie dar. Dabei ist insbesondere bei den Östrogenen von einer protektiven Auswirkung auszugehen, worauf unter anderem der spätere Ausbruch der Erkrankung bei Frauen in Vergleich zu Männern zurückgeführt wird [110]. Der zugrunde liegende Mechanismus ist sehr komplex und multifaktoriell [111]. Auf dieser Hypothese basierend wurden neue Therapieansätze wie zum Beispiel der selektive Östrogenrezeptor-Modulator Raloxifen entwickelt und mit vielversprechenden Ergebnissen zur Augmentation der antipsychotischen Medikation eingesetzt [112] [113].

Auch Mangelernährung, etwa Hungersnot oder die unzureichende Zufuhr von Folsäure, Eisen und Vitamin D steigern das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, bis zweifach [114] [115]. Grund dafür ist bei der Hungersnot unter anderem eine zu vermutende ZNS-Entwicklungsstörung.

Der Folsäuremangel andererseits führt indirekt zu einer erhöhten Homocystein-Konzentration im ZNS und Homocystein wirkt antagonistisch am N-Methyl-D-Aspartat-Glutamatrezeptor (NMDAR). Ein ähnlicher Antagonismus führt bei perinataler Homocystein-Administration zu Schizophrenie-typischen motorischen und Arbeitsgedächtnis-Auffälligkeiten [116] sowie zu fokalen hirnstrukturellen Veränderungen, etwa der CA1-Region im Hippocampus [117]. Weiterhin lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Mangelversorgung mit Eisen während der pränatalen Entwicklung und der Entstehung einer Schizophrenie vermuten, da das Eisen für zwei Prozesse im entstehenden Nervensystem essenziell ist, die bei dieser Erkrankung betroffen sind: die Myelinisierung [118] und den dopaminerge Haushalt [119].

Eisenmangel kann zum Beispiel durch unzureichende Zufuhr oder durch außergewöhnliche Belastungen, etwa inflammatorische Prozesse im mütterlichen Körper bedingt sein und eine Anämie auslösen. Diese kann unabhängig von den oben erwähnten pathogenen Mechanismen zu einer fötalen Sauerstoffmangelversorgung führen und somit die Anfälligkeit des Fötus für die spätere Entwicklung einer Schizophrenie erhöhen [120]. Der Hypothese eines Zusammenhangs zwischen dem Eisenhaushalt im Körper und der Pathogenese der Schizophrenie wird durch post-mortem Untersuchungen von Gehirngewebe Schizophrener Nachdruck verliehen. Darin zeigen sich zum einen eine Myelin- und Oligodendrozyten-Defizienz [121], zum anderen auch spezifische Transferrin- und Ferritin-Veränderungen [122].

Als weiterer Risikofaktor wurde die pathogene Auswirkung der Vitamin D-Unterversorgung in zahlreichen Studien untersucht; diese führe im Tiermodell zu schizophrenietypischen strukturellen und funktionellen Hirnveränderungen, zum Beispiel zur Erweiterung der Seitenventrikel und Ausdünnen des Neokortex [123], zur verminderten Expression der für den Dopaminhaushalt wichtigen Catechol-O-Methyltransferase [124], zu gestörter Neurogenese [125] und anderen [126]. Die Folgen sind unter anderem Verhaltens- und neurophysiologische Veränderungen. Die Häufung der Schizophrenie unter in den Winter- und ersten Frühlingsmonaten Geborenen [127] lässt auch einen Zusammenhang mit der verminderten Sonnenstrahlung und (bei ausgebliebener Substitution) dem konsequentem Vitamin D-Mangel vermuten.

Weiterhin sind die Geburtskomplikationen zu benennen, die häufig mit einer kindlichen Hypoxie während der Geburt einhergehen und mit einem erhöhten Risiko für Schizophrenie assoziiert sind [128].

2.1.6 PATHOLOGIE

Die Hirnentwicklungsstörung, die als Grundlage für die Entstehung einer Schizophrenie postuliert wird, schlägt sich in vielfältigen pathophysiologischen Veränderungen nieder [24]. In diesem Unterkapitel wird auf die neurophysiologischen, die morphologischen und die funktionellen Hirnveränderungen eingegangen.

2.1.6.1 BIOCHEMISCHE ALTERATIONEN

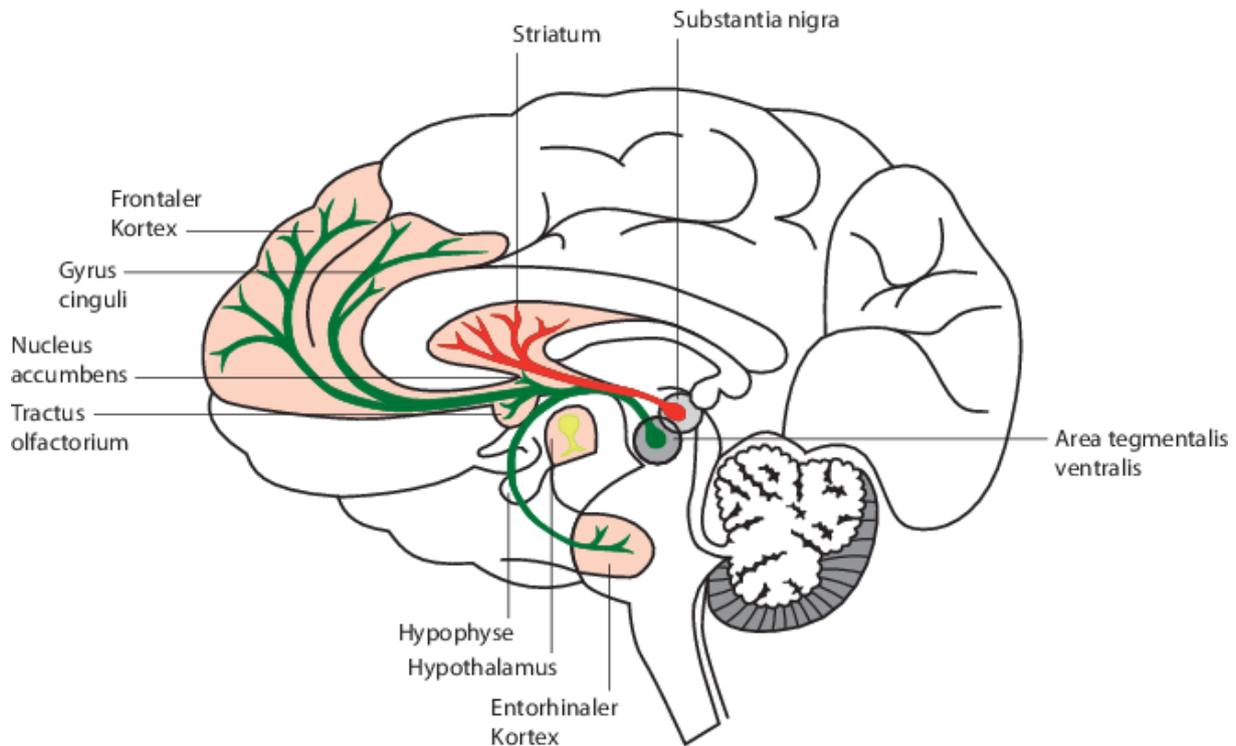
Eine der wohl ältesten Hypothesen bezüglich der Pathophysiologie der Schizophrenie ist die der Störung des Neurotransmitter-Gleichgewichtes. Diese entstand in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts als Erklärungsansatz für die antipsychotische Wirkung von Neuroleptika. Als erstes Neuroleptikum wurde in den 50-er Jahren des 20. Jahrhunderts Promethazin durch den französische Militärarzt Henri Laborit aufgrund von seinen sedierenden, antihistaminergen und anxiolytischen Effekten eingesetzt und erforscht. Durch die Firma Rhône-Poulenc wurde die Substanz zu Chlorpromazin weiterentwickelt, das bald darauf durch seine zusätzliche antipsychotische Wirkung bekannt wurde und dadurch weite Verbreitung in der Therapie psychiatrischer Erkrankungen fand [129] [130].

Bei der Erforschung dieser antipsychotischen Wirkung kamen verschiedene neurophysiologische Hypothesen in Frage, die ein Überangebot an oder defizitäre Wirkung von Neurotransmittern, unter anderem **Dopamin, Serotonin, Glutamat** aber auch **GABA**, besagten.

Dass das **dopaminerge System** eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie spielt, wurde bereits in den 70-er Jahren des letzten Jahrhunderts vermutet. Dabei wurde zuerst ein ubiquitäres Überangebot an Dopamin postuliert; später wurde von einem mesolimbisch-mesokortikalen Ungleichgewicht mit präfrontalem Dopamindefizit (mit Negativsymptomatik korrelierend) und mesolimbischer Dopaminüberschuss (in Zusammenhang mit Positivsymptomatik) ausgegangen [5]. Die Wirkung und Potenz antipsychotischer Substanzen korreliert nachweislich mit der Blockade postsynaptischer Dopamin-, vor allem D2-Rezeptoren [130] [131]. Die Besetzung dieser Rezeptoren führt jedoch in Abhängigkeit von dem prozentuellen Ausmaß und Dauer der Bindung des Wirkstoffs am Rezeptor auch zu unerwünschten Effekten wie extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, Hyperprolaktinämie sowie tardiver Dyskinesie [131]. Neuere Hypothesen besagen eine allgemeine multifaktorielle Dopamin-Überempfindlichkeit bei der Schizophrenie [132]. Ein weiterer Erklärungsansatz ist die Annahme einer präsynaptischen, Striatum-betonten Dysregulation von D2- und D3-Rezeptoren [133] und einer Auswirkung von Neuroleptika auf die Salienz-Fähigkeit [134].

Diese Ansätze innerhalb der Dopamin-Hypothese lassen sich gut anhand der 4 dopaminergen Systeme im Gehirn veranschaulichen, die auf Abbildung 5 abgebildet sind. In Rot ist das nigrostriale System dargestellt; in Grün – die von manchen Autoren als ein System zusammengefassten mesolimbischen und mesokortikalen Bahnen; in Gelb ist der tuberoinfundibuläre Trakt erkennbar. Die einzelnen Systeme werden im Folgenden kurz beschrieben.

Abbildung 5: Dopaminerge Bahnsysteme im ZNS



Das **nigrostriale System** liegt im Mesencephalon und umfasst in der Substantia nigra (pars compacta), in der Area tegmentalis ventralis und der Area tegmentalis lateralis gelegene Neuronenpopulationen, die in streng korrespondierender Topik über die Capsula interna zum Caudatum, Putamen und Nucleus accumbens projizieren. Diese Projektion arbeitet im Rahmen der motorischen Bewegungsinitialisierung und -koordinierung (insbesondere bei der Regulation des Muskeltonus) durch das extrapyramidale System. Eine Beeinträchtigung des nigrostrialen Systems etwa durch verminderten Dopamin-Spiegel zeigt sich zum Beispiel in der Parkinson-Krankheit. Eine Überfunktion dieser neuronalen Projektionen hingegen führt zu hyperkinetisch-hypotonen Bewegungsstörungen, wie sie bei der Chorea Huntington auftreten [45] [135].

Das **mesolimbische System** liegt ebenfalls im Mesencephalon und umfasst aus der Substantia nigra rostralis und der Area tegmentalis ventralis stammende dopaminerge Projektionen zum Bulbus olfactorius, Trigonum olfactorium, Nucleus septi lateralis, zu der Substantia perforata anterior und zur Amygdala. Ein Überangebot an Dopamin dort kann zu positiven Symptomen in der Schizophrenie führen. [130]

Häufig zum mesolimbischen System gerechnet wird das **mesokortikale System**, das Projektionen von der Area tegmentalis ventralis zu Gebieten des limbischen Kortex enthält. Ein verminderter Dopamin-Spiegel dort kann vermutlich zu negativen Symptomen sowie zu kognitiven Defiziten führen. Beide Systeme sind maßgeblich an kognitiven Leistungen wie Gedächtnisbildung und Vermittlung von emotional-motivationalen Prozessen beteiligt [45].

Das **tuberoinfundibuläre System** umfasst dopaminerge Projektionen vom Hypothalamus zur Hypophyse, deren Blockade zu Hyperprolaktinämie und entsprechend zu Galaktorrhoe, Amenorrhoe und Libidoverminderung führt [45].

Die komplexe Dopamin-Hypothese lässt sich hier nur sehr vereinfacht darstellen. Unbestritten bleibt ihre zentrale Bedeutung bei der Entstehung, Manifestation und Therapie der Schizophrenie, die auch als Grundlage für die Entwicklung neuer Therapieansätze dient [133, 136, 137], sowie die Tatsache, dass sie allein als Erklärungsmodell der Komplexität der Schizophrenie nicht gerecht werden kann [84].

Ein weiterer Botenstoff, der eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Therapie der Schizophrenie spielt, ist **Serotonin**. Seine diesbezügliche Bedeutung wurde durch die Entdeckung von LSD durch den Schweizer Chemiker Albert Hoffman 1943 erforscht; die halluzinogene Wirkung von LSD wurde auf die Potenzierung der Serotonin-Wirkung im Gehirn zurückgeführt. Diese ist therapeutisch für das Verständnis des Wirkmechanismus atypischer Antipsychotika wichtig, die unter anderem an 5-HT_{2A}-Rezeptoren antagonistisch wirken und sich von den typischen Neuroleptika darin unterscheiden, dass sie eine partielle Wirkung gegen Negativsymptome haben können, sich auf die Kognition vorteilhaft auswirken können und seltener zu tardiven Dyskinesien führen, wobei letztere multifaktoriell sein können [130] [138]. Diese positiven Auswirkungen auf den Verlauf der Erkrankung haben neuartige Ansätze in der Erforschung der Bedeutung der Serotonin-Rezeptoren angestoßen, die unter anderem die Entwicklung von für 5-HT_{1A}-Agonisten, 5-HT_{2C}-Antagonisten und Agonisten, 5-HT₃-Antagonisten, 5-HT₆- und 5HT₇-Antagonisten umfassen, wobei manche dieser Wirkungen auch bei etablierten Atypika nachzuweisen sind [45] [84] [139].

Ähnlich zu der Entdeckung des serotonergen Erklärungsansatzes für die Entstehung der Schizophrenie wurde die diesbezügliche Bedeutung von Glutamat im ZNS durch die Auswirkung von Ketamin und Phencyclidin (PCP) entdeckt. Die beiden Substanzen wirken antagonistisch am glutamatergen **N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor** und können dadurch Schizophrenie-ähnliche Symptome einschließlich kognitiver Defizite und Negativsymptome verursachen [130].

Glutamat ist ein zentraler exzitatorischer Neurotransmitter, der in den von der Schizophrenie betroffenen Hirnarealen wie Frontalhirn, Entorhinalkortex und Hippocampus stark vertreten ist und dort seine klinisch relevante Wirkung hauptsächlich über NMDA-Rezeptoren entfaltet. Bei der Schizophrenie findet eine kortikale Volumenminderung statt, die sich auf Zellatrophie zurückführen lässt und von einem Untergang glutamaterger Synapsen begleitet wird [140]. Zahlreiche pharmakologische, post-mortem und genomische Assoziationsstudien ergeben Hinweise auf eine zentrale Bedeutung der Unterfunktion des NMDA-Rezeptors in der Schizophrenie [141] [21]. Diese Erkenntnisse sind für die vorliegende Arbeit auch deswegen von besonderer Bedeutung, da die transkranielle Gleichstromstimulation ihre Wirkung unter anderem über NMDA-Rezeptor-Modulierung entfaltet [142].

Genauere Untersuchungen der Rolle des NMDA-Rezeptors bei der Schizophrenie zeigen, dass eine Unterfunktion bei diesen sich besonders auf die Parvalbumin-positiven, schnell feuernenden GABAergen Interneurone auswirkt, die kortiko-limbische Pyramidalneurone rekurrent hemmen, und in der Schizophrenie typischerweise eine Unterregulation präsynaptischer Marker aufweisen. Infolgedessen wirkt sich eine Desinhibition glutamaterger Efferenzen ungünstig auf die kortikale Prozessierung aus,

wodurch kognitive Einschränkungen und negative Symptome sowie eine subkortikale, überschießende Dopamin-Sekretion erklärbar wird [143].

In Post-mortem Untersuchungen wurden Auffälligkeiten in der endogenen Modulation und der postsynaptischen Dichte von NMDA-Rezeptoren bei Schizophrenen festgestellt [130] [130]. Es existieren auch genetische Zusammenhänge zwischen NMDA-Rezeptor- und D-Aminosäureoxidase- sowie Dysbindin- und Neuregulin-kodierenden Genen [143].

Diese Kenntnisse fließen in die Entwicklung neuer Therapieansätze ein, indem eine Reduktion negativer und kognitiver Einschränkungen durch die Modulation der kortiko-limbischen Dysregulation in der glutamatergen Neurotransmission angestrebt wird. Dies wird mittels einer Augmentation der antipsychotischen Medikation mit Substanzen wie Glycin, D-Serin oder Sarkosin erprobt [21] [144] [145].

Manche Forscher postulieren eine fehlerhafte neuromodulierende Interaktion von Transmittern wie Dopamin, Acetylcholin und Serotonin mit den NMDA-Rezeptoren, die infolgedessen zu einer abnormen Neuroplastizität beitragen können. Diese ihrerseits könnte zu Diskonnektivität und in der Folge zu tiefgreifenden Störungen der Selbstüberwachung bis hin zu psychotischen Symptomen führen [146].

Ein weiterer, für die Schizophrenie bedeutungsvoller Neurotransmitter ist **Acetylcholin**, ACh. Es werden muskarinerge und nikotinerge ACh-Rezeptoren unterschieden und beide spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese und Therapie der Schizophrenie. Über diese entfaltet ACh zahlreiche Funktionen, unter anderem solche mit Auswirkung auf die sensorische Wahrnehmung, Motorik, kognitive Prozessierung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis sowie die Motivation. In post-mortem und SPECT-Gehirnuntersuchungen bei Schizophrenen zeigte sich eine deutliche quantitative Reduktion der Zahl von muskarinergen ACh-Rezeptoren. Umgekehrt proportional zu ihrem Vorhandensein im Striatum und Frontalkortex war die gemessene Positivsymptomatik [147]. Auch kognitive Defizite lassen sich in Verbindung mit Pathologien an den muskarinergen Rezeptoren setzen [148]. In der klinischen Praxis werden sowohl allosterische Agonisten als auch Modulatoren an diesem Rezeptor erforscht, die je nach Rezeptortyp eine für die Kognition förderliche (M1) oder antipsychotische (M4) Wirkung entfalten können [149] [150].

Ebenfalls eine wichtige Funktion in der Pathologie der Schizophrenie spielt **das γ -Aminobuttersäure (GABA)-System**. GABA ist der führende inhibierende Neurotransmitter im ZNS und trägt als solcher entscheidend zu komplexen kognitiven Funktionen wie der Informationsübertragung und -integration bei, messbar an den so genannten Gamma- (30-100 Hz) und Theta (4-7 Hz)-Oszillationen im EEG [151] [152]. Dies geschieht unter anderem über die dynamische Regulation des Verhältnisses zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Impulsen im Kortex und Hippocampus. Auf Zellebene sind bei der Schizophrenie besonders Störungen an den axonalen GABA-ergen Synapsen von rekurrent hemmenden Parvalbumin-exprimierenden Interneuronen zwischen so genannten Chandelier-Zellen und dem Initialsegment von Pyramidenzellen zu beobachten, die vermutlich indirekt zu einer Fehlregulation im Präfrontalkortex mit negativen Auswirkungen auf das Arbeitsgedächtnis führen [141] [153] [15, 152]. In diesem Zusammenhang lassen sich durch post-mortem genetische und immunohistochemische Zellanalysen in manchen präfrontalen Kortexschichten Defizite in GABA-ergen Neuronen nachweisen (zum Beispiel in Schicht 3 bei Parvalbumin-haltigen Korbzellen [154]) Dies führt

vermutlich zu kompensatorisch erhöhter postsynaptischer Expression von GABA-Rezeptoren vor allem im Dorsolateralen Präfrontalen Kortex (DLPFC). Diesem Mechanismus wird eine Bedeutung für die Pathogenese kognitiver Defizite in der Schizophrenie beigemessen [15] [155] [156].

Letztere stellen bekanntlich eine große Hürde in der Therapie dar, da sie kaum auf bereits existierende Neuroleptika ansprechen. Die durch die oben geschilderten Erkenntnisse angestoßene Suche nach pharmakologischen Alternativen hat zu der Entwicklung vielfältiger, zum Teil erfolgversprechender Substanzen mit Ansatz am GABA-A und B-Rezeptor und mit epigenetischer Auswirkung auf das GABA-System über Inhibition der Histon-Deacetylase geführt [20]. Zum aktuellen Zeitpunkt sind diese Ansätze nicht ausreichend, um die kognitive Symptomatik befriedigend zu behandeln, was die Notwendigkeit der Entwicklung neuer Methoden deutlich macht.

2.1.6.2 MORPHOLOGISCHE UND FUNKTIONELLE HIRNVERÄNDERUNGEN

Auf morphologischer Ebene lassen sich bei der Schizophrenie zahlreiche typische Veränderungen nachweisen [23], zu denen unter anderem die Erweiterung der äußeren Liquorräume sowie des Ventrikelsystems (der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels), und oft damit assoziierte weit verteilte Minderung in der kortikalen grauen Substanz zählen [14] [157]. Zusätzlich zu diesen aus pathophysiologischer Sicht ausgeprägten Befunden finden sich bei Schizophrenen weitere, subtilere Normabweichungen, die mit enormen funktionalen Einschränkungen assoziiert und dadurch von herausragender Bedeutung für das klinische Bild sind. Dazu zählen zum Beispiel die kortikale Zellatrophie, die vor allem temporale und frontale Bereiche betrifft, sowie pathologische Zellanordnungen unter anderem im limbischen System [157].

Viele Studien untersuchen den zeitlichen Verlauf morphologischer Normabweichungen bei der Schizophrenie und beziehen sich in der Mehrzahl auf die graue Substanz. Bei den Betroffenen ist typischerweise ein Volumenverlust (vor allem in der superioren Temporalregion und in der inferioren Frontalhirnrinde) beim Übergang von prä-klinischen in klinische Stadien der Schizophrenie zu beobachten. Bei der ersten psychotischen Episode präsentieren Erkrankte zusätzlich zur Progression der soeben aufgezählten Befunde eine Volumenminderung in der thalamischen und gesamten präfrontalen grauen Substanz. Bei der Chronifizierung der Erkrankung ist diese Tendenz fortschreitend, bei schweren Verläufen besonders ausgeprägt und umfasst auch den temporalen und cingulären Kortex [158].

Diese Anomalien wurden in vielen Studien mittels magnetresonanztomographischen und neuropathologischen Hirnuntersuchungen erforscht. Sie haben ihren Ursprung vermutlich in der pränatalen Zeit i.S. einer Hirnentwicklungsstörung und sind auch bei Risikopatienten zum Teil nachweisbar [63] [17]. Manche pathologische Veränderungen präsentieren sich nach aktuellem Wissensstand erst nach Ausbruch der Erkrankung, so ist zum Beispiel eine beidseitige hippocampale Verkleinerung erst bei chronisch Schizophrenen zu beobachten, bei einer Erstepisode ist diese nur links beschrieben, bei Hochrisikopatienten hingegen gar nicht [22, 159].

Weitere Studien legen nahe, dass die für Schizophrene typische frontale und temporale kortikale Volumenminderung nach Ausbruch und im Verlauf der Erkrankung progredient ist und nicht auf eine Degeneration, sondern vielmehr auf eine neuronale Atrophie mit Verlust glutamaterger Synapsen zurückzuführen ist. Diese korreliert mit der Negativsymptomatik sowie mit kognitiven Einschränkungen, jedoch nicht mit Positivsymptomen [141] und macht das unterschiedliche

Ansprechen dieser beiden Krankheitsentitäten auf die aktuell verfügbare antipsychotische Medikation erklärbar.

Die Hypothese einer progredienten, mit der Schwere der Erkrankung korrelierenden lokalen Hirnatrophie wird auch durch Studien unterstützt, die Nachweise erbringen konnten, dass manche der bisher beschriebenen morphologischen Hirnveränderungen bei der Schizophrenieform mit Beginn vor dem 13. Lebensjahr („Childhood onset schizophrenia“) besonders ausgeprägt sind. Spezifisch liegt bei diesen Patienten eine Verzögerung in dem Wachstum und der Entwicklung der weißen und ein zunehmender Volumenverlust im Bereich der grauen Substanz und des Cerebellums vor; auch lässt sich eine dauerhafte Volumenminderung des Hippocampus nachweisen. Zum Teil sind diese bei gesunden Verwandten von den betroffenen Patienten vorzufinden, jedoch oft im Laufe des Lebens bei diesen rückläufig [16] [160].

Parallel zur beschriebenen kortikalen Volumenminderung widmen sich viele Studien der Untersuchung der funktionalen Konnektivität. Vielfach zeigt sich dabei eine signifikante Beeinträchtigung der gesamten Architektur von Gehirnnetzwerken [13]. Darüber hinaus lässt sich mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung eine verminderte globale fraktionelle Anisotropie als Hinweis auf verminderte Integrität der weißen Substanz in der Schizophrenie nachweisen. Die fraktionelle Anisotropie ist auch fokal in der thalamo-orbitofrontalen Bahn vermindert, was mit der reduzierten Dicke des rechten frontopolen und des lateralen orbitofrontalen Kortex in Zusammenhang gebracht werden konnte [161]. Diese Befunde können insgesamt als Hinweise auf Verknüpfungen zwischen den Pathologien der weißen und der grauen Substanz betrachtet werden [161].

Pathologien in der neuronalen Verbindung und der Kommunikation zwischen neuronalen Netzwerken sowie in den dynamischen Hirnfunktionen generell in den Gehirnen von Schizophreniepatienten lassen sich u.a. mit Hilfe von funktioneller Bildgebung wie funktioneller und Diffusions-Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissionstomographie und Single-Photon-Emissionscomputertomographie nachweisen. Dadurch lässt sich ein für die Pathologie der Schizophrenie kennzeichnendes Merkmal identifizieren: im Frontalhirn Schizophrener liegt eine global verminderte Durchblutung [6] sowie eine Reduktion des Stoffwechsels [7] [8] vor.

Darüber hinaus lässt die erhöhte mittlere Diffusion von Wassermolekülen im limbischen System, hauptsächlich den bilateralen Insel- und präfrontalen Kortex betreffend, auf mikrostrukturelle Defizite im Sinne der Hypothese einer Hirnreifungsstörung bei der Schizophrenie rückschließen [162].

Zusätzlich konnte eine funktionale Diskonnektion zwischen zahlreichen, für die Kognition relevanten Hirnregionen nachgewiesen werden, etwa dem dorsolateralen und medialen präfrontalen Kortex sowie zwischen den orbitofrontalen Subregionen unter sich [163] und zwischen den lateralen Teilen des Frontalpol (die auch nachweislich von Atrophie betroffen sind) [164]. Diese Befunde werden in zwei Hypothesen bezüglich der Pathologie der Schizophrenie berücksichtigt: der Hypothese der „Diskonnektion“ und der der „Hypofrontalität“, auf die anschließend eingegangen wird.

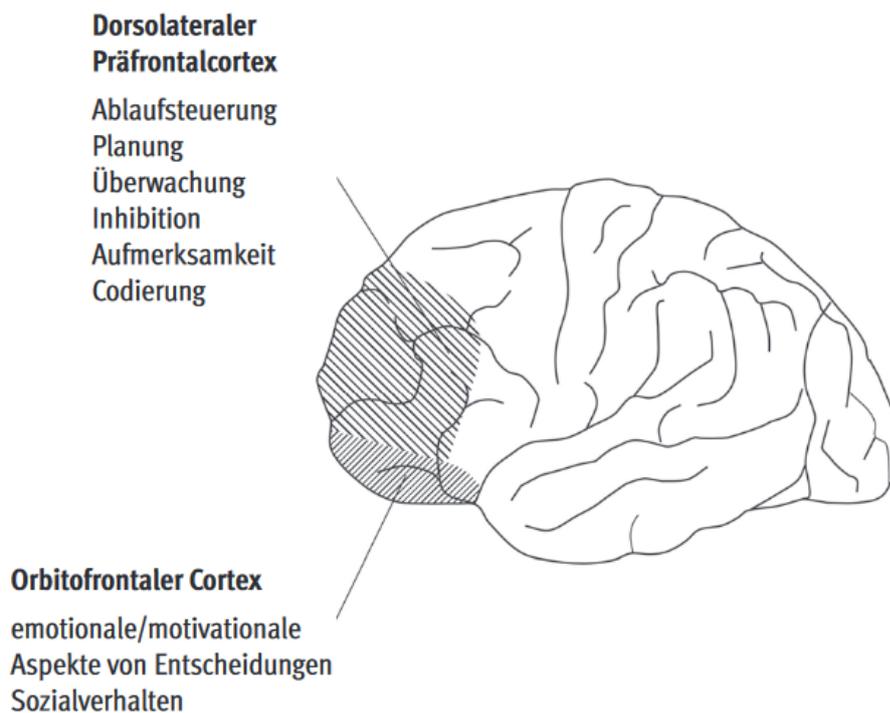
Das Konzept der Diskonnektion wurde bereits von Wernicke als eine vermutete s.g. „sejunction“ zwischen Nervenbahnen entwickelt und von Bleuler in dem Begriff „Schizophrenie“ als Gespaltensein zum Ausdruck gebracht [146]. Es besagt, dass bei der Erkrankung eine funktionelle Desintegration neuronaler Systeme vorliegt mit zum Teil reduzierter (zum Beispiel zwischen der temporalen und präfrontalen Hirnregion), zum Teil pathologisch erhöhter Verbindung zwischen Hirnregionen [165] [18]. Der Ursprung dieser Pathologie kann eine gestörte Reifung der Verbindung zwischen

Assoziationsfasern während der Hirnentwicklung sein. Für diese Hypothese würde die abnorme Entwicklung von Nervenzellfortsätzen sprechen [146]. Auch eine Störung der Gyrfizierung wurde postuliert [166]. Die Hypothese der sich vermutlich u.a. daraus ergebenden Beeinträchtigung der synaptischen Plastizität wurde bereits aufgeführt.

Plastischer lässt sich die Diskonnektion anhand fMRT-Untersuchungen der Konnektivität zwischen Netzwerken in verschiedenen Hirnregionen darlegen. Studien ergeben Hinweise auf verminderte Konnektivität innerhalb des Default Mode Netzwerkes (DN, zuständig für reizunabhängiges oder selbstbezogenes Denken), des Affektiven Netzwerkes (AN, verantwortlich für die Affektverarbeitung), des ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerkes (VAN, beteiligt am Prozessieren von Reizen und an der Salienz), des thalamischen Netzwerkes (TN, zuständig für das Gating von Informationen) und des somatosensorischen Netzwerkes (SS, beteiligt an der sensorischen und auditiven Wahrnehmung). Auch zwischen den Netzwerken lässt sich reduzierte Konnektivität nachweisen, zum Beispiel zwischen dem VAN und jeweils dem TN, DN und dem frontoparietalen Netzwerk (FN, verantwortlich für die Regulation von kognitiven, zielgerichteten Fähigkeiten), und auch zwischen FN und jeweils TN und DN. Hyperkonnektivität lässt sich lediglich zwischen AN und VAN beweisen. Diese Befunde zeigen eindeutig auf, wie umfangreich die pathologische Konnektivität im Gehirn Schizophrener zum Vorschein kommt und bietet Erklärungsansätze für die Schwächen der Betroffenen in der Selbstwahrnehmung und in der Reizfilterung [167].

Das Konzept der Hypofrontalität postuliert einen Zusammenhang zwischen den oben beschriebenen morphologischen Befunden und den klinisch beobachteten Einschränkungen in exekutiven Funktionen (zum Beispiel in der Planung und im zielgerichteten Verhalten) und der Fähigkeit zur Informationsverarbeitung, die man durch neuropsychologische Tests verifizieren kann [24]. Speziell der Dorsolaterale Präfrontale Kortex, dem Planung, Strategieformierung und exekutive Funktionen zugeordnet werden, wie Abbildung 6 zeigt, spielt in der Entstehung und im chronischen Verlauf der schizophrenen Erkrankung eine bedeutende Rolle. So wurden bei Patienten mit Läsionen in diesem Hirnbereich Symptome beobachtet, die auch den chronischen Verlauf der Schizophrenie als Negativsymptomatik begleiten können. Dazu gehören Apathie, Abulie, kognitive Defizite, Persönlichkeitsveränderungen, Schwächen im Arbeitsgedächtnis und in den exekutiven Funktionen [168] [169] [19].

Figur 6: Funktionsbereiche des dorsolateralen präfrontalen und des orbitofrontalen Kortex



Die Negativsymptomatik bei der Schizophrenie wird von manchen Autoren als „psychomotorische Armut“ bezeichnet und mit einer bei diesen Patienten gemessenen verminderten Aktivierung des Präfrontalkortex bei exekutiven Aufgaben in Zusammenhang gebracht. Diese Theorie basiert unter anderem auf einer mangelhaften Funktion zahlreicher Aufgabenbereiche des Frontalhirns wie der Selektion, Planung, Einleitung und Überwachung von mentalen und Verhaltensprozessen, die sich in neuropsychologischen Tests beim klinischen Syndrom der psychomotorischen Armut nachweisen lässt. Darüber hinaus lässt sich auch spezifisch bei der Schizophrenie mit Negativsymptomen eine Fehlfunktion neuronaler Projektion aus dem dorsalen Präfrontalen Kortex zum Thalamus feststellen, die zu Defiziten in der Initiierung geistiger Aktivitäten führen kann [6].

Durch die jahrzehntelange Erfahrung mit antipsychotischer Medikation stellt sich inzwischen oft die Frage nach deren Auswirkung auf die Hirnstrukturen schizophrener Patienten. So wird in vielen Studien erforscht, inwiefern die bisher geschilderten morphologischen Normabweichungen eine Konsequenz der Medikamenteneinnahme sein können.

Die Ergebnisse bezüglich der hirnstrukturellen Veränderungen nach langfristiger Antipsychotika-Einnahme sind heterogen und uneinheitlich [170]. Nach heutigem Wissensstand scheint die reguläre, an die jeweils aktuelle Symptomatik adaptierte und relativ niedrig dosierte Medikamenteneinnahme zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie der Hirnaktivität und -konnektivität im fMRT zu führen [171] [172]. Die Polypharmazie sowie die hochdosierte Medikamenteneinnahme hingegen sind oft mit ungünstigen Verläufen und sogar mit einer generalisierten Volumenminderung in der grauen und weißen Substanz sowie mit einer lokalisierten Reduktion grauer Hirnsubstanz assoziiert [173] [174]. Es lässt sich vermuten, dass diese beiden Vorgehensweisen in der medikamentösen

Therapie häufiger bei therapieresistenten Verläufen anzutreffen sind, wodurch die Notwendigkeit deutlich wird, neue Behandlungsansätze für diese Patienten zu entwickeln.

Bezüglich des kurzfristigen Medikamenten-Einsatzes zeigt eine Studie von Yue et al. eine mittels Voxel-basierter Morphometrie gemessene kortikale Minderung vor allem in temporalen Bereichen bei Antipsychotika - naiven Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Probanden. Nach 8-wöchiger medikamentöser Therapie weisen die Patienten eine quantitative Zunahme der grauen Substanz im Präfrontalen Kortex beidseits, in der Inselregion, im rechten Thalamus, im linken Occipital-Kortex und im Thalamus beidseits. Während die letzte Veränderung mit einer rückläufigen Positivsymptomatik unter Medikation korreliert, ist die Vergrößerung der präfrontalen Kortex eindeutig mit der Reduktion negativer Symptome assoziiert [175]. Dieser Befund unterstreicht erneut die zentrale Rolle, die der Präfrontalen Kortex in der Pathologie der Negativsymptome spielt und stellt uns vor die Frage, inwiefern die Antipsychotika eine ausreichende Wirkung dort entfalten können. Dieses Thema wird in Kapitel 2.1.8 erörtert.

2.1.6.3 NEUROPHYSIOLOGISCHE HIRNVERÄNDERUNGEN

Die bisher beschriebenen biochemischen, morphologischen und funktionellen Hirnveränderungen bei der Schizophrenie haben eine Auswirkung auf die Funktionsfähigkeit, Erregbarkeit und Modulierbarkeit der Nervenzellen im ZNS. Diese können zum Beispiel bei psychologischen Testaufgaben oder nach Applikation von nichtinvasiven Hirnstimulationsverfahren wie transkranieller Magnet- (TMS) oder Gleichstromstimulation (tDCS) mittels Messung physiologischer Reaktion, Elektroenzephalographie (EEG), Magnetenzephalographie (MEG) oder motorisch-evozierter Potentiale sowie durch funktionelle Bildgebung untersucht werden [26] [176] [177].

Die so erhobenen Daten zeigen eine Vielfalt an pathologischen Veränderungen bei der Schizophrenie, wie zum Beispiel eine beeinträchtigte kognitive Kontrolle, die sich unter anderem durch reduzierte Pupillendilatation bei kognitivem Aufwand bemerkbar macht [178]. Darüber hinaus lassen sich bei der Erstepisode einer Schizophrenie mittels TMS Normabweichungen in der neuronalen Exzitabilität wie eine vor allem linkshemisphärisch verminderte kortikale Inhibierung und eine intrakortikale Fazilitation nachweisen [179] [26]. Andere Studien weisen auf eine reduzierte Aktivierung vom DLPFC bei der Durchführung von Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis beanspruchen, hin, was die unter 3.1.6.1 aufgeführten Befunde bekräftigt [180].

Eng mit der Erregbarkeit spezifischer Hirnregionen ist ihre dynamische Anpassungsfähigkeit an Veränderungen in der Umgebung verknüpft. Die Neuroplastizität schließt Modifikationen synaptischer Konnektivität und Aktivität unter anderem mittels Langzeit-Potenzierung ein und ist an kognitive und behaviorale Lernprozesse gekoppelt. Diese Prozesse sind bei der Schizophrenie als eines der Kernsymptome beeinträchtigt, was durch zahlreiche Studien in pathogenetischen Zusammenhang mit Defiziten in der Neuroplastizität bei den betroffenen Patienten gebracht werden konnte [176] [27] [181]. So zeigten Hasan et al. in einer Studie eine deutliche Reduktion der Langzeit-Depression (long-term depression, LTD) -ähnlichen Neuroplastizität nach (inhibierender) kathodaler tDCS-Applikation bei der Schizophrenie; diese kann mit einer Hyperregulation im Glutamat-System [176] sowie mit der Dauer der Erkrankung korrelieren [181]. Bei diesen Untersuchungen werden erneut enge Zusammenhänge zwischen der Plastizität und der Konnektivität im ZNS deutlich, die bei der Schizophrenie intra- [182], sowie interhemisphärisch beeinträchtigt sind [183].

2.1.7 SYMPTOMATIK UND BEDEUTUNG DES NEGATIV-SYNDROMS

In diesem Kapitel wird auf wichtige Merkmale der unterschiedlichen Erscheinungsformen der Schizophrenie eingegangen und deren Bedeutung für die vorliegende Arbeit erläutert.

Die Kernsymptomatik der Schizophrenie ist komplex und mannigfaltig, was die Vielzahl an Versuchen einer einheitlichen Klassifikation in der Geschichte der Erkrankung erklärbar macht. Anschließend werden die wichtigsten Ansätze kurz beschrieben.

Erwähnenswert sind aus historischer Sicht die nicht mehr aktuellen Aufteilungen in Grund- und akzessorische Symptome durch Eugen Bleuler und in Symptome ersten und zweiten Grades nach Kurt Schneider. Von klinischem Interesse sind heutzutage neben der im Kapitel 3.1.4 dargestellten und in der ICD-10 üblichen Unterscheidung zwischen den Schizophrenie-Typen auch die zeitliche Zuordnung von prodromalen, akuten und residualen Symptomen [5]. Prodromale Auffälligkeiten wie attenuierte psychotische Symptome (APS), kurze intermittierende psychotische Symptome (BIPS), kognitive Störungen (KOGDIS), kognitiv-perzeptive Basissymptome (COPER) sind in den letzten drei Jahrzehnten Objekt der Forschung geworden und finden zunehmend klinische Anwendung, etwa in den Empfehlungen der Europäischen Psychiatrischen Assoziation [184] oder in DSM V [185] bei der Identifikation von Hochrisikopatienten mit dem Ziel, bei diesen frühzeitig eingreifen zu können [186-188]. Diese Entwicklung hat gewisse Überschneidungen mit dem Konzept der „substratnahen Basissymptome“ des Bonner Psychiaters Gerd Huber vom Jahr 1983, das eine klinisch messbare somatische Veranlagung postuliert, die die Grundlage für die spätere Manifestation komplexer psychotischer Symptomatik darstellen soll.

Darüber hinaus wurden weitere Klassifikationen entwickelt, die die vieldimensionale Symptomatik der Schizophrenie nach anderen Aspekten einteilen und sich je nach Autor unterscheiden. Anschließend wird auf die klinisch sehr bedeutende und seit den 70er Jahren üblich verwendete dichotome Kategorisierung in positive und negative Symptome ausführlich eingegangen, dabei werden letztere besonders berücksichtigt [189]. Diese Einteilung wurde an ein pathogenetisches Modell von J. H. Jackson vom Jahr 1889 angelehnt und beschreibt die Negativ- oder Minussymptome als Kern der Erkrankung mit Defiziten oder pathologisch verminderter Ausprägung von Erscheinungen im Vergleich zum gesunden Menschen, während die Positiv- oder Plus-Symptome als infolge von gestörter top-down-Regulation sekundär, „zusätzlich“ zum Normalerleben auftretend beschrieben werden [190] [191].

Folgende Symptome werden in diesem dichotomen Grundkonzept aufgeführt [192]:

Positivsymptomatik [5]:

- Halluzinationen – vor allem akustische und Körperhalluzinationen
- Wahnphänomene – Wahnstimmung, -einfall, -idee, -wahrnehmung bis zum systematisierten Wahn, am häufigsten Beeinträchtigungs- oder Beziehungswahn [5]
- (positive) Formale Denkstörungen – assoziative Lockerung und Inkohärenz bis hin zur Zerfahrenheit des Denkens, Gedankendrängen und Neologismen, Sperrung und Gedankenabreißen
- bizarres oder desorganisiertes Verhalten

Negativsymptomatik [193]:

- Alogie – Verarmung von Sprache und Gedanken
- Affektverflachung – reduzierte Schwingungsfähigkeit im Gefühlsleben
- Apathie und Antriebsarmut – schließt motivationale Phänomene ein [194]
- Anhedonie – herabgesetzte Fähigkeit, Interesse oder Genuss bzw. angenehme Emotionen zu erleben
- Aufmerksamkeitsstörungen

Diese Klassifikation wurde in der Form im Jahr 1982 durch Nancy Andreasen eingeführt. Die ihr vorausgegangenen Einteilungen sowie die nach ihr erfolgten theoretischen Überarbeitungen, Anpassungen und Erweiterungen, wurden im Rahmen dieser Arbeit systematisiert und in Tabelle 1 in chronologischer Reihenfolge dargestellt. Als aktuellste und für die vorliegende Arbeit durchaus bedeutsame Anpassung lässt sich die der Initiative „Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)“ des National Institute of Mental Health (NIMH) nennen. Dabei wurde das Kriterium „**Aufmerksamkeitsstörungen**“, das sich als wenig valide erwies, durch „**Asozialität**“ ersetzt [195] [191]. Ein weiterer Verdienst dieser Reevaluation der ursprünglichen Kriterien besteht in der Entdeckung, dass eine **Anhedonie** wie oben dargestellt, bei der Schizophrenie oft nicht in der Form vorhanden ist. Vielmehr scheint eine vielschichte Beeinträchtigung der Fähigkeit zur Antizipation und zum Bedürfnisaufschub, zu wertorientierter Beurteilung sowie zum Belohnungslernen und dadurch zu zielgerichteten angenehmen Handlungen vorzuliegen [196] [191]. Damit hängt auch eine bei den Schizophrenen häufig anzutreffende gering geschätzte Erwartung an die Selbstwirksamkeit vor, die zur Aufrechterhaltung negativer Symptomatik beiträgt [197].

Die Schizophrenie-Symptomatik präsentiert sich unterschiedlich bei Frauen und Männern. Auffällig ist, dass männliche Patienten nicht nur früher erkranken als weibliche, sondern auch bereits in prämorbidem Phasen ausgeprägte Funktionseinschränkung aufweisen und nach Ausbruch der Schizophrenie mehr unter negativen Symptomen und kognitiven Defiziten und weniger unter depressiven Symptomen leiden [91, 198]. Insgesamt ist der kurz- bis mittelfristige Erkrankungsverlauf bei männlichen Patienten ungünstiger, was sich unter anderem auf den bei ihnen häufiger anzutreffenden Substanzabusus und Nikotinkonsum zurückführen lässt. Diese Diskrepanzen zwischen männlichen und weiblichen Patienten lassen sich unter anderem auf die Auswirkung der Sexualhormone sowie auf geschlechtliche Unterschiede in der neuronalen und der psychosozialen Entwicklung zurückzuführen [91, 198].

Für den Erkrankungsverlauf der Schizophrenie ist eine ein- bis mehrjährige Prodromalphase typisch, auf die eine akute psychotische Phase mit vordergründiger positiver Symptomatik folgt, die sich im Verlauf episodisch wiederholen kann. Parallel dazu sind bei chronischen Verläufen überdauernde positive (wie Wahnideen oder Halluzinationen) sowie negative Symptome typisch, die mit kognitiven und sozialen Einschränkungen einhergehen [199]. Dabei sind Negativsymptome oft sowohl bei der Erstepisode (in etwa 15% der Fälle) als auch bei chronifizierten Verläufen (in etwa 25–30%) vorhanden [200]. Ihre Präsenz wird jedoch oft erst nach der Akutphase und mit Abklingen der Positivsymptomatik deutlich, indem sie oft zu langanhaltenden funktionellen Einschränkungen mit Arbeitsunfähigkeit und insgesamt herabgesetzter Lebensqualität führen [3] [4] [194], was ihre enorme klinische Relevanz unterstreicht.

Nach initialer Verwendung einer dichotomen Differenzierung zwischen positiver und negativer Symptomatik wurden inzwischen auf der Basis von faktorenanalytischen Untersuchungen neuere Modelle mit unter anderem 3, 4 und 5 Faktoren entwickelt [201]. Häufig findet das **3-Faktorenmodell** Anwendung, bei dem zwischen Positiv-, Negativ- und Desorganisationssymptomen unterschieden wird. Letztere werden je nach Autor inhaltlich teilweise unterschiedlich definiert und können unter anderem folgende Symptome umfassen: konzeptuelle Desorganisation, Denkstörungen, bizarres Verhalten, Aufmerksamkeitsstörungen und erschwerte soziale Anpassung [202] [203] [204] [205]. Andere Autoren definieren zusätzlich zu den drei beschriebenen ein **viertes Symptomkomplex**, das affektive Symptome wie Depression und Angststörungen einschließt [206].

Eine Weiterentwicklung dieser differenzierteren Einteilung der Schizophrenie-Symptomatik stellt der Ansatz dar, diese mittels des klinischen Interviews mit der Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS (unter Kapitel 3.8 detailliert beschrieben) zu erheben und die Ergebnisse nach **5 Faktoren** auszuwerten [207] [208]. Dafür wurden inzwischen zwei Methoden etabliert: das National Institute of Mental Health (NIMH)-Pentagonale (PM) und das Van der Gaag (VDG) 5-Faktoren-Modell. Während beide die Unterteilung in positive und negative Symptome gemeinsam haben, unterscheiden sich die restlichen 3 Faktoren, die in PANSS unter „allgemeine Psychopathologie“ aufgefasst werden, wie folgt: im PM sind das Aktivierung, dysphorische Stimmung (insb. Depression/Angst) und „autistic preoccupation“ (umfasst kognitive Einschränkungen); im VDG gehören Erregung (umfasst mangelnde Impulskontrolle und Feindseligkeit), emotionaler Disstress und Desorganisation dazu [209] [210]. Andere Autoren empfehlen eine Erweiterung dieser Modelle durch die Ergänzung von motorischen Symptomen (Katatonie) und durch die Trennung von Angst und Depression [211].

Bei der Diskussion um die Definition und die strukturierte Erhebung **negativer Symptome** ist die Frage nach der **Abgrenzung** dieser **von depressiven und kognitiven Symptomen** nicht unerheblich. Während im klinischen Alltag die Unterscheidung durchaus herausfordernd sein kann, weisen zahlreiche Studien darauf hin, dass bei genauer Untersuchung diese drei Symptomdomänen klar voneinander abgegrenzt sind und sich nur minimal und inkonsistent untereinander überlappen [212] [213] [214]. Andere Studien weisen auf eine klare Trennung bei gleichzeitig eindeutigem Zusammenhang zwischen negativen Symptomen und kognitiven Defiziten hin. Diese Verbindung hängt möglicherweise mit anderen Merkmalen der schizophrenen Erkrankung zusammen, die diese zwei Parameter gemeinsam haben, etwa mit dem funktionellen Outcome [215] [216] [217]. Wechselbeziehungen bestehen auch zwischen den unterschiedlichen Unterbereichen der von der Schizophrenie betroffenen Kognition, etwa zwischen der sozialen und der Neurokognition, die auch bei klarer, durch spezifische Tests nachweisbarer inhaltlicher Trennung voneinander auch Zusammenhänge aufweisen [218, 219]. Andere kognitive Domänen wie die exekutiven Funktionen, das Arbeitsgedächtnis, das visuelle Lernen und die Visuomotorik korrelieren bei einmaliger Erhebung mit manchen Negativsymptomen wie den motivationalen Defiziten, es lässt sich jedoch keine langfristige Korrelation nachweisen [220]. Nichtsdestotrotz haben die kognitiven Defizite als Ganzes mit der Negativsymptomatik gemeinsam, dass sie oft bereits im Prodromalstadium sowie während Remissionen bei Patienten und oft auch bei ihren Angehörigen vorhanden sind und mit einer ungünstigen Prognose korrelieren [221]. Keines der hier aufgeführten Symptome ist für die Schizophrenie pathognomonisch, ihre Bedeutung ist aber bei der Diagnostik und besonders in Bezug auf die Limitationen in der Behandlung erheblich [5].

Um die zeitliche Entwicklung der Negativsymptomatik bei ihrer Klassifikation zu berücksichtigen, teilen sie manche Autoren in **primäre**, d.h. der Schizophrenie inhärente [222], und **sekundäre Symptome**

ein, die im Verlauf der Erkrankung entstehen, zum Beispiel iatrogen, als Nebenwirkung der Antipsychotika (z.B. extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen) oder als indirekte Folge von chronischer Institutionalisierung (z.B. soziale Isolation). Sollten die Primärsymptome länger als ein Jahr persistieren, wurde früher nach W. Carpenter von einem **Defizitsyndrom** gesprochen [200] [223]. Dieses historische Konzept wird in neuen Studien aufgegriffen, in denen aktuell eine Subgruppe Schizophrener darunter definiert wird, die eine kontinuierliche Beeinträchtigung in Bezug auf ihre Berufsfähigkeit und ihr Sozialleben aufweisen und durch eine markante Ausprägung von Negativsymptomen sowie wenige Remissionen insgesamt eine deutlich eingeschränkte Langzeitprognose aufweisen [224]. Die Bedeutung dieser Patientenquote für die klinische Arbeit wird an der hohen Prävalenz des Defizitsyndroms deutlich, die bis zu 33 % der Schizophrenen betragen kann [225] [195] [226]. Durch weitere Autoren wird zwischen **temporären** und **persistierenden negativen Symptomen** (PNS) unterschieden. Die PNS halten länger als sechs Monate an und sind mit neurokognitiven sowie strukturellen Defizite assoziiert, die gewisse Überschneidungen mit dem Defizitsyndrom aufweisen [227] [228] [229].

Tabelle 1: Klassifikation der Negativsymptome

Autor, Jahr	Name des Kozepts	Verlauf und Prognose	Merkmale
Emil Kraepelin, 1899 [235]	Dementia Praecox and Paraphrenie	- Früher Beginn - Progrediente Verschlechterung - Ungünstige Prognose	- Sozialer Rückzug - Demenzartiger geistiger Verfall - "Abulie-Syndrom" mit Abschwächung der emotionalen Aktivitäten, die die treibende Kraft der Willensbildung formen - Emotionale Abgestumpftheit, beeinträchtigte geistige Aktivität, Verlust der Kontrolle über den Willen, über die Bestrebungen und die Fähigkeit zu unabhängigem Handeln [235]
Eugen Bleuler, 1911 [236]	Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien	- Chronischer Verlauf mit Möglichkeit der „Sozialisation“ durch Behandlung	- Gespaltensein; Assoziationslockerung - „Grundsymptome“ enthalten Negativsymptome
John Hughlings Jackson, 1958 [237]	Positive und negative Symptome	- Keine diesbezüglichen Angaben durch den Autor	- Negativsymptome als Folge von Auflösung neuronaler Arrangements - Positivsymptome als Konsequenz des Wegfalls inhibitorischer Wirkung übergeordneter neuronaler Systeme
John S. Strauss, 1974 [238]	Drei Arten der Manifestation der Schizophrenie: positive, negative Symptome und Beziehungs-pathologie	- Negativsymptome bereits in prämorbidem Phasen vs. in Folge von Chronifizierung - Häufig mit schlechter Prognose assoziiert	- Graduelle Entwicklung und chronische Manifestation der Negativsymptomatik - Negativsymptome als Repräsentation eines einheitlichen Krankheitsprozesses vs. als voneinander unabhängige Prozesse

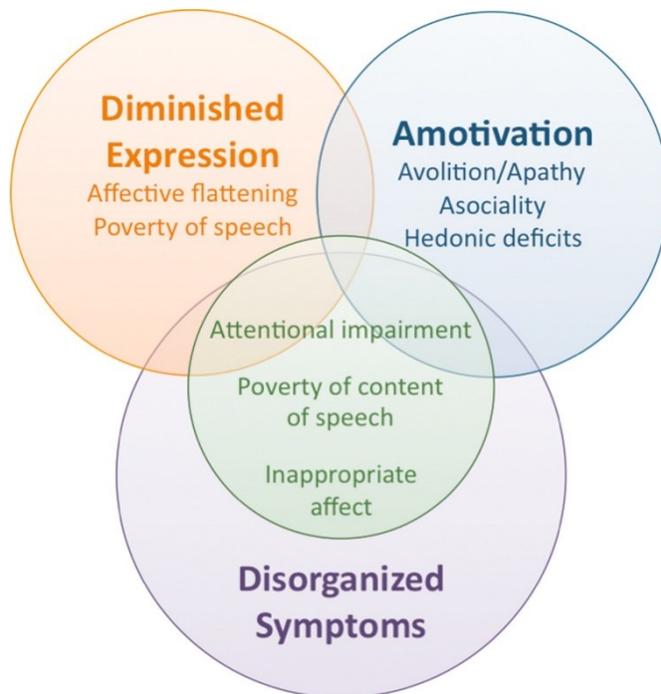
Nancy C. Andreasen, 1982 [239]	Negative versus positive Schizophrenie	- Ungünstige Prognose für die negative Schizophrenie	- Spezifizierung der Definition von positiven und negativen Symptomen - Einteilung der Schizophrenie je nach überwiegender Symptomatik in positive, negative und gemischte (beide oder keine der Symptomarten)
Peter F. Liddle, 1987 [202]	Psychomotorische Armut	- Vordergründige Beeinträchtigung persönlicher Beziehungen	- Fehlfunktion neuronaler Projektionen aus dem DLPFC via Striatum zum Thalamus - Daraus entstehende mangelhafte Initiierung geistiger Aktivitäten - Verarmung der Sprache, Mangel an spontanen Bewegungen, vielschichte Abstumpfung des affektiven Erlebens
William T. Carpenter, Jr. 1988 [223]	Defizitsyndrom	- Persistierende Einschränkung - Ausgeprägte funktionelle Defizite mit ungünstiger Langzeit-Prognose	- Primäre und sekundäre Negativsymptome - Defizitsyndrom bei therapieresistenten primären Negativsymptomen länger als 1 Jahr mit langanhaltenden symptombezogenen, sozialen und beruflichen Limitationen
Brian Kirkpatrick, 2006 [195], R.W. Buchanan 2007 [240]	Persistierende negative Symptome (PNS)	- Langanhaltende, von der restlichen unabhängige negative Symptomatik - Beurteilung des Schweregrades in Abhängigkeit von der klinischen Notwendigkeit an therapeutischen Interventionen	- Mindestens mäßige Ausprägung der Negativsymptomatik über wenigstens 6 Monate in der stabilen Therapiephase der Schizophrenie bei festgelegten Grenzwerten für positive Symptome, Depression und extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen - Duale Aufteilung der Negativsymptome in primär der Krankheit inhärent vs. sekundär, jedoch resistent gegenüber üblichen Therapiemethoden
Keefe R.S., 1991 [241]	State-abhängige vs. State-unabhängige Negativ-symptome	- Schlechtes soziales Funktionsniveau - Negativsymptome teils persistierend	<ul style="list-style-type: none"> • Drei Hauptsymptom-Gruppen: - Herabgesetzte Ausdrucksfähigkeit - Soziale Funktionsstörungen - Desorganisation <ul style="list-style-type: none"> • Aufteilung der Symptome in: <ul style="list-style-type: none"> - Aufmerksamkeitsstörungen und affektive Abflachung als State-abhängige - Anhedonie und Asozialität als State-unabhängige Symptome
NIMH (Brian Kirkpatrick, Stephen R Marder) 2006 [195]	Consensus Statement on Negative Symptoms	- Überdauernde negative Symptomatik	- Asozialität statt Aufmerksamkeits-Defizit - Aufmerksamkeitsstörungen, inhaltliche Verarmung der Sprache und unangemessener Affekt eher der Desorganisation als den Negativsymptomen zugeordnet

Die hohe klinische Relevanz der negativen Symptome begründet die Suche nach spezifischen Ursachen. Die beschriebene Vielfalt spezifischer pathologischer Erscheinungen legt die Hypothese nahe, dass diese mit Fehlfunktionen in unterschiedlichen Hirnregionen zusammenhängen können. Bereits 1987 postulierte Liddle [202] eine den negativen Symptomen zu Grunde liegende „**psychomotorische Armut**“ im Sinne einer gestörten Initiierung mentaler Funktionen durch dysfunktionale neuronale Projektionen aus dem dorsolateralen Präfrontalen Kortex in den Thalamus [6]. Moderne Untersuchungen zeigen, dass zahlreiche anatomische Korrelate zwischen Negativsymptomen und Frontalhirnstrukturen bestehen. Zum Beispiel lässt sich bei der Apathie, die zu deutlichen funktionellen Alltagseinschränkungen führt, eine quantitative Volumenminderung der frontalen grauen Substanz [233] sowie eine Funktionsstörungen in den Netzwerken im Frontalhirn [246] mit spezifischen Konnektivitätsauffälligkeiten in der weißen Substanz (zum Beispiel zwischen Amygdala und Insel-Kortex) nachweisen [234]. Weitere Studien finden Hinweise auf eine Beeinträchtigung im ventralen Striatum, die eine wichtige Rolle bei Defiziten in der Vorhersage und Antizipation von Belohnung spielen kann [242] [243]. Andere Forscher untersuchen den Zusammenhang zwischen den so genannten „expressiven“, d.h. den Ausdruck betreffenden, Negativsymptomen wie zum Beispiel der Affektverflachung und der Alogie und einer Fehlfunktion des frontotemporalen Netzwerkes [244] [245].

Unter dem Aspekt der beschriebenen Zusammenhänge zwischen den klinischen Erscheinungen und anatomischen sowie funktionellen Strukturen wurden weitere Systematisierungsversuche der Negativ-Symptome wie ihre Einteilung in **Domänen** unternommen (Abb. 7). Zwei der so definierten Domänen zeigen sich in zahlreichen Studien als maßgeblich die Klinik des Negativsyndroms bestimmend: die herabgesetzte Ausdrucksfähigkeit (u.a. affektive Abflachung und herabgesetzte Gesprächsfähigkeit) und die Kombination aus Asozialität und Anhedonie [247] [248] [249]. Frühere Einteilungen umfassten klassischerweise ausschließlich zwei Domänen: die reduzierte Ausdrucksfähigkeit und die amotivationale Symptomatik (mit Abulie, Apathie sowie Asozialität und Anhedonie als Subdomänen) [191]. Abbildung 7 zeigt das gegenwärtige Konzept der Multidimensionalität der Negativsymptomatik mit den beiden zentralen Subdomänen der Amotivation und der reduzierten Ausdrucksfähigkeit als getrennt, jedoch miteinander zusammenhängend und mit der separaten, jedoch teilweise mit den beiden überlappenden Domäne der Desorganisation, zu der manche der negativen Symptome gezählt werden.

Die Tatsache, dass die beschriebenen Hauptdomänen jeweils unterschiedliche Zusammenhänge mit der funktionellen Prognose, der klinischen Präsentation und mit Ergebnissen hirnfunktioneller Bildgebung aufweisen, weist erneut auf eine grundlegend unterschiedliche Pathophysiologie dieser hin [250].

Abbildung 7: Dimensionen der Negativsymptomatik



Im Verlauf der schizophrenen Erkrankung sind die Prognose und die Aussicht auf eine symptomatische und funktionelle Remission von herausragender Bedeutung für Patienten und Angehörige. Zahlreiche Studien weisen auf einen engen Zusammenhang der Prognose mit dem Vorhandensein und der Ausprägung negativer Symptomatik hin. Letztere wirkt sich mitunter auch auf viele Lebensbereiche aus, mit der sie nicht direkt zusammenhängt, und ist häufig mit verminderter Lebensqualität, reduzierter alltagsnaher Funktionsfähigkeit und eingeschränkter sozialer und beruflicher Integration assoziiert [229] [224] [251] [252] [253]. Die Effekte der negativen Symptome scheinen insgesamt entscheidender zur Langzeitprognose beizutragen als die der Positivsymptomatik [254]. Unter den einzelnen Negativsymptomen haben sich amotivationale Phänomene als besonders ungünstig für die Prognose erwiesen; sie hängen auch mit eingeschränkter sozialer und Neurokognition zusammen [191, 255-257].

Trotz ihrer unumstrittenen Bedeutung für die Schizophrenie, sind die Negativsymptome jedoch für diese nicht pathognomonisch; dementsprechend ist ihre Einordnung noch Gegenstand der Diskussion. Nach manchen Autoren sind die Negativsymptome unspezifisch und variieren in ihrer Ausprägung auf einem Kontinuums zwischen der eindeutigen Manifestation bei der Schizophrenie und moderaten bis subklinischen Formen, wie sie etwa bei klinisch gesunden Angehörigen Schizophrener und bei anderen Krankheitsbildern anzutreffen sind [230]. Andere Forscher hingegen vertreten die Hypothese, dass Negativsymptome eine gesonderte Domäne darstellen, die kategoriell zu betrachten ist und nur in manchen Fällen von Schizophrenie auftritt [200] [229] [231], während wiederum andere postulieren, dass das Defizitsyndrom eine separate Entität für sich bilden kann [232]. Es gilt als erwiesen, dass die Negativsymptomatik eine wichtige Rolle auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen spielt [191],

auf diese wird jedoch wegen des nur marginalen Zusammenhangs mit dem Thema dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

Trotz wachsender Kenntnisse über die Bedeutung der Negativsymptomatik für die Diagnostik und den Krankheitsverlauf der Schizophrenie ist in der klinischen Arbeit die Sensibilität dafür sowie für die differentialdiagnostische Unterscheidung von der oft komorbid vorkommenden Depression und von kognitiven Einschränkungen oft noch gering. Die in sich heterogene Gruppe der Negativsymptome bedarf weiterer Erforschung und systematischer Evaluation in der klinischen Routine; nur so können effiziente Behandlungsansätze entwickelt und implementiert werden [250].

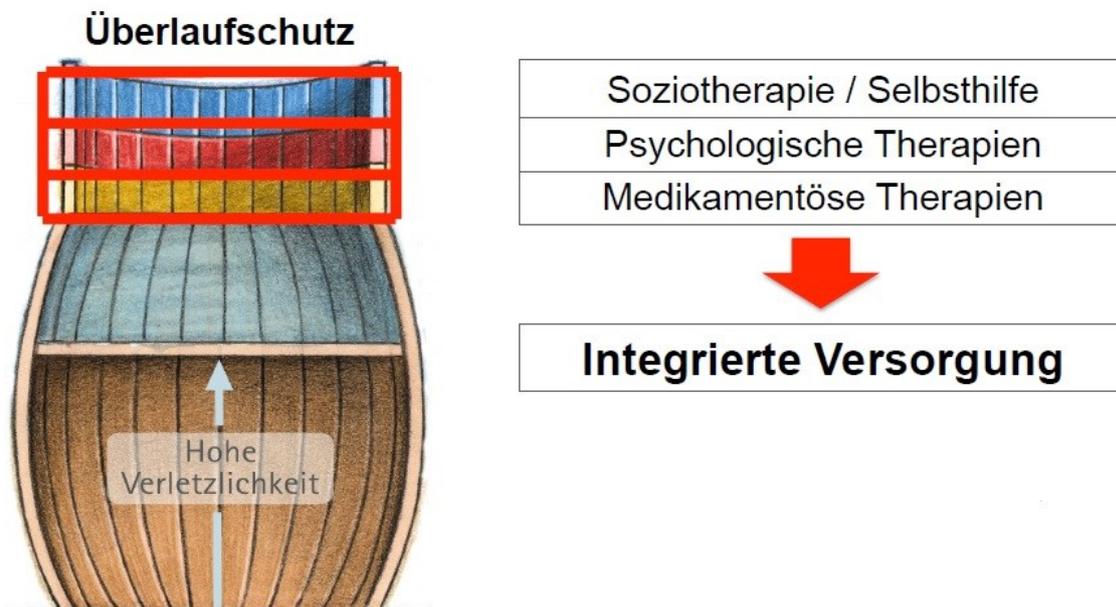
2.1.8 THERAPIEANSÄTZE UND THERAPIERESISTENZ

Die oben geschilderte gravierende Auswirkung der Schizophrenie auf Betroffene, Angehörige und das Gesundheitswesen legt die Bedeutung einer wirksamen Behandlung nahe. Doch die Erfolge der bisher etablierten Therapiemethoden sind sehr limitiert. Dies wird an aktuellen Einschätzungen der Prognose deutlich. Nach Krankheitsbeginn kommt es unter geeigneter Behandlung bei lediglich etwa 20% der Patienten zu einem guten Ansprechen mit Abklingen der Symptomatik und einer dauerhaften völligen Wiederherstellung der psychischen Gesundheit [1] [2]. Bei den übrigen 80% kommt es zu einer Teilremission unterschiedlicher Ausprägung und bis zu 10% von diesen erleiden eine progrediente Verschlechterung [3] [4].

Doch wie gestaltet sich die Behandlung der Schizophrenie? Diese blickt auf eine lange Geschichte zurück, in deren dunklen Kapiteln aus heutiger Sicht unethische, unspezifische und nebenwirkungsträchtige Methoden wie Insulinkoma und Leukotomie erprobt wurden [258]. Die moderne Therapie hat den Anspruch, spezifisch je nach Erkrankungsphase und Patient eingesetzt zu werden und zielt auf Symptomminimierung, Rückfallvermeidung sowie soziale und berufliche Reintegration und Selbstbestimmtheit ab [3] [45].

Um diese Ergebnisse zu erreichen, basiert die Therapie auf drei Säulen: den **somatischen Methoden** (aktuell durch **Medikation** und **Elektrokonvulsionstherapie** vertreten), der **Psychotherapie** sowie der **Sozio- und Ergotherapie** [4] [3] [199]. Diese drei Teile der Therapie, wie schematisch auf Abbildung 8 dargestellt, werden hier kurz beschrieben und in Bezug auf das Thema dieser Arbeit in Perspektive gebracht.

Abbildung 8: Bestandteile der aktuellen Therapie der Schizophrenie



Seit der Einführung der **Antipsychotika** gehören diese zu den zentralen Bausteinen der modernen Therapie der Schizophrenie. Es ist nachgewiesen, dass ihr Einsatz möglichst früh in der Akutphase der Erkrankung und für ausreichend lange Dauer in der postakuten bzw. Remissionsphase erfolgen soll und dadurch den Verlauf positiv beeinflussen und einer Chronifizierung entgegenwirken kann [259] [260].

Auf der anderen Seite häufen sich, wie bereits in Kapitel 2.1.6.2. erwähnt, Hinweise auf Kumulativauswirkungen von Antipsychotika nach langfristiger Einnahme. Einerseits kann es darunter zu einer Volumenzunahme von kortikaler aber auch von weißer Hirnsubstanz in Richtung Normwerte kommen. So zeigen Studien besonders günstige Auswirkungen auf das Volumen frontalen intrakortikalen Myelins bei regelmäßiger Einnahme bestimmter Antipsychotika, wobei langwirksame Depot-Präparate bessere Adhärenz und Pharmakokinetik ausweisen [221]. Andererseits zeigen naturalistische Studien einen Zusammenhang zwischen hochdosierter Einnahme oder hoher Kumulativdosis und kognitiven Einschränkungen [261] [174]. Solche bisher wenig beschriebenen langfristigen Nebenwirkungen legen die Notwendigkeit nahe, alternative, besser verträgliche Therapiemethoden zu entwickeln und zu erforschen.

Ein kurzer Exkurs in die Wirkweise von Antipsychotika hilft, die Problematik der Therapieresistenz grundlegend zu verstehen. Antipsychotika werden zum Teil (und auch in dieser Arbeit) synonym als Neuroleptika bezeichnet, wobei sich dieser Begriff auf die sedierende Wirkung älterer Substanzklassen bezieht. Antipsychotika sind eine heterogene Wirkstoffgruppe und weisen entsprechend unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile auf. Es gibt diverse Kriterien, nach denen die Medikamente eingeteilt werden können; dazu gehören u.a. die Wirkungsstärke in Abhängigkeit von der eingesetzten Dosis (die sog. „neuroleptische Potenz“), die chemische Struktur, die extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) als Nebenwirkung und die „atypischen“ Eigenschaften [262].

Die Wirkung der Antipsychotika ist bis heute nur ansatzweise verstanden worden. Bekannt ist, dass sich diese über unterschiedliche Hirnrezeptoren entfaltet. Dabei scheinen die Dopaminrezeptoren eine zentrale Rolle für die Therapie von Positivsymptomatik zu spielen, deren ausschließliche medikamentöse Beeinflussung ist jedoch oft nicht ausreichend, um eine vollständige Remission der positiven Symptome zu erzielen. Die antipsychotische Wirkung erfolgt zum Teil durch Dämpfung eines vermuteten partiellen dopaminergen Überangebotes im ZNS, vor allem durch die Blockade von den Rezeptoren vom Typ D2. Die unterschiedlichen Subtypen des Dopaminrezeptors weisen eine ungleichmäßige Verteilung im Gehirn und auch Unterschiede auf zellulärer Ebene auf: während D2, D3 und D4 als inhibitorische G-Protein-gekoppelte Rezeptoren zu einer intrazellulären cAMP-Konzentrationsminderung führen, vermitteln D1- und D5-Rezeptoren das Gegenteil. Entsprechend hat eine verschiedene Affinität der Antipsychotika zu diesen Rezeptortypen ein individuelles Wirkungsprofil zur Folge (siehe dazu auch Kapitel 2.1.6.1.) [262].

Die Antipsychotika weisen je nach Substanz typische Nebenwirkungen auf, die häufig die Lebensqualität und die Therapieadhärenz der Patienten reduzieren. Während Atypika durch schnellere Dissoziation von den D2-Rezeptoren („fast-off-D2-Theorie“) seltener zu extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, Hyperprolaktinämie und tardiven Dyskinesien führen, sind sie häufiger mit metabolischen Nebenwirkungen assoziiert, die das bei den behandelten Patienten bekanntlich erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle mitbedingen können [138] [263].

Nach Abklingen der Positivsymptome rückt bei vielen Patienten die Negativsymptomatik in den Vordergrund. Sollte diese sehr ausgeprägt sein, wird der Einsatz von atypischen Antipsychotika bevorzugt, die sie ihre Wirkung zusätzlich über einen Antagonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor entfalten, da dieser besonders gegen Negativsymptome wirksam sein soll. Diese Hypothese wird aber durch die sich anhäufende klinische Praxis nicht oder nur in einem sehr geringen Umfang bestätigt [262] [264]. In der Summe haben Antipsychotika, auch Atypika, oft eine verschwindend geringe Auswirkung auf die Negativsymptomatik und die Kognition. In manchen Fällen stellt Clozapin eine mögliche Ausnahme dar [141] [265]. Dessen Einsatz wird jedoch oft u.a. durch mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen wie Agranulozytose, orthostatische Dysregulation und Krampfanfälle limitiert [265] [266].

Gegen die Negativsymptome werden neue Antipsychotika entwickelt, die im Kapitel 2.1.6.1 exemplarisch aufgegriffen wurden. Mögliche Ansätze für die neuen Medikamente sind an Glutamat-(Glycin-Transporter-Inhibitor wie Bitopertin), Cannabidiol-, Östrogen- (wie der Östrogenrezeptormodulator Raloxifen), nikotinerger und muskarinergem ACh-Rezeptoren; aber auch Antibiotika (wie Minocycline), Hormone (wie Pregnenolon und Oxytocin) und Substanzen mit intrazellulärer Wirkung über Signalproteine werden erprobt; bisher hat sich keine Substanz als eindeutig wirksam bei der Therapie von Negativsymptomen etabliert [129] [84].

Trotz adäquater Versorgung und optimierter Medikation manifestiert sich bei bis zu 30% der Patienten eine therapieresistente Schizophrenie; viele weitere Patienten erreichen nur eine Teilremission und leiden unter für sie inakzeptablen Nebenwirkungen [267]. Dies zeigt die Notwendigkeit einer Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten eindeutig auf. Obschon die Definition der therapieresistenten Schizophrenie heutzutage nicht einheitlich ist, spielt die oft schwer behandelbare kognitive und Negativsymptomatik darin eine zentrale Rolle [268] [260]. Gegen die kognitiven Defizite gibt es aktuell wenige therapeutische Ansätze; es werden Substanzen mit Ansatz am nikotinischen ACh-Rezeptor erprobt [269]. Als Augmentation der antipsychotischen Medikation werden auch

Antidementiva mit diskreten positiven Effekten bei guter Verträglichkeit eingesetzt [270]. Die sich trotz dieser Neuentwicklungen ergebende, oft durch den ganzen Verlauf der Erkrankung hindurch persistierende oder sogar progrediente negative und kognitive Symptomatik hat eine gravierende negative Einwirkung auf die Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit und Integration in der Gesellschaft der Betroffenen ohne die Möglichkeit einer effizienten Therapie [217] [271] [272] [20, 273].

Weitere klinisch relevante und die Behandlung der Schizophrenie mitbestimmende Symptomatik stellt die depressive Verstimmung dar. Als Therapieansatz wurde, auch in der Hoffnung auf partielle Beeinflussung der negativen Symptomatik, die Augmentation der antipsychotischen Medikation mit einem Antidepressivum vielfach untersucht. Die Ergebnisse sind uneinheitlich und zeigen keine bis leichte Verbesserungen der Depressionssymptome bei geringen Nebenwirkungen [274, 275] [276]. Darüber hinaus hat sich zur Milderung akuter psychomotorischer, komorbider chronischer affektiver sowie akuter suizidaler Symptomatik der Einsatz von weiteren Wirkstoffklassen wie Benzodiazepinen und Phasenprophylaktika etabliert, auf diese wird jedoch aufgrund der geringen Relevanz für das Thema dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

Eine weitere wichtige therapeutische Maßnahme in der Behandlung der therapieresistenten Schizophrenie soll an dieser Stelle kurz vorgestellt werden: die **Elektrokonvulsionstherapie**. Die langjährigen klinischen Erfahrungen mit dieser Methode haben eine gründliche Überprüfung ihrer Wirksamkeit ermöglicht. Bei der Schizophrenie wird sie insbesondere als Augmentation unzureichend wirksamer antipsychotischer Medikation oder bei Therapieresistenz (auch unter Clozapin) eingesetzt. Die Ergebnisse zeigen eine Wirksamkeit gegen die allgemeine und Positivsymptomatik, jedoch keine oder nur minimale gegen die Negativsymptome [277] [278].

Trotz ausreichend dosierter und konsequenter Therapie kommt es aufgrund persistierender Krankheitserscheinungen oder überdauernder Defizite in bis zu 70% der Fälle im Verlauf der Erkrankung zu einer Minderung bis hin zu einem Verlust der Erwerbsfähigkeit. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der aktuelle Stand des Wissens keine eindeutige Empfehlung einer wirksamen und nebenwirkungsarmen Therapieoption für die Negativsymptomatik erlaubt, was die Notwendigkeit einer Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten verdeutlicht [279].

Bereits früh in der Behandlung kommt neben der Medikation auch der **Psychotherapie** eine herausragende Bedeutung zu. Nachgewiesen wirksame Therapieformen sind die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und die Familientherapie/-intervention. Diese werden in der klinischen Praxis oft in Therapieprogrammen wie Psychoedukation von Betroffenen und Angehörigen, sozialem Kompetenztraining (SKT), metakognitivem Training (MKT) und kognitiver Remediation integriert [39] [45]. Inhaltlich ist es bei den psychotherapeutischen Maßnahmen von zentraler Bedeutung, den Patienten Verständnis über die multifaktorielle Genese ihrer Erkrankung und Akzeptanz bezüglich der Ausprägung und des meistens chronischen Verlaufs der Schizophrenie zu verschaffen. Darüber hinaus sollen die Betroffenen in ihren eigenen und dem Ausbau der externen Ressourcen gestärkt werden und Umgangsstrategien mit ihrer Erkrankung erarbeiten. Darüber hinaus empfiehlt es sich, die Patienten darin zu unterstützen, Risikofaktoren für eine mögliche Aggravation der Symptomatik oder für einen Rezidiv frühzeitig erkennen und beeinflussen zu lernen; dafür können auch die Ergotherapie und das Sozialkompetenz-Training (s.u.) hilfreich sein. Bei der Psychotherapie mit Schizophrenen stellen die oben beschriebenen kognitiven und Auffassungs-Einschränkungen einen limitierenden Faktor dar, den es bei der Informationsvermittlung zu berücksichtigen gilt [45].

Durch die korrekte Therapieanwendung kann bei den Patienten durch die Erkennung von Frühwarnzeichen und das Verständnis für die eigene Erkrankung die Basis für die Compliance aufgebaut werden. Um diesen Effekt zu verstärken, können bei entsprechender Indikation die Familien der Patienten in Form einer manualisierten psychoedukativen Familienintervention einbezogen werden; dabei kann u.a. das Modell der „High-expressed-emotions“ als nachgewiesenen Risikofaktor für Rückfälle bei den Patienten, vermittelt werden [4].

Weitere psychotherapeutische Maßnahmen schließen das Training sozialer Kompetenzen ein. Dieses ist in verschiedene Module aufgeteilt und fördert spezifische kognitive und soziale Fähigkeiten bei den Patienten. Dazu zählen die emotionale Wahrnehmung, die kommunikativen Fähigkeiten, die sozialen Fertigkeiten, die kognitive Differenzierung (Abstraktions- und Differenzierungsfähigkeit) sowie die interpersonelle Problembewältigung [280].

Die Effekte von speziell auf Negativsymptome zugeschnittene Formen der kognitiven Verhaltenstherapie wurden wissenschaftlich differenziert ausgewertet, die Ergebnisse sind uneinheitlich, aktuelle Studien weisen auf eine moderate positive Auswirkung auf die amotivationale Symptomatik hin [281] [282]. Die Wirksamkeit der beschriebenen psychotherapeutischen Maßnahmen wird aufgrund von der Schwere der Grunderkrankung durch den Einsatz ergänzender Behandlungsmaßnahmen maßgeblich mitbestimmt. Dazu gehören die konsequente Einbeziehung der Patienten, ihrer Angehörigen bzw. Bezugspersonen und des ambulanten Helfernetzwerks in die Therapie sowie die regelmäßige Inanspruchnahme von institutionellen Hilfsangeboten, die den langfristigen Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen können.

Neben der Medikation und den manualisierten Psychotherapieformen spielt die dritte Säule der Therapie eine wichtige Rolle für den langfristigen Krankheitsverlauf: die begleitende nachhaltige Unterstützung der Patienten bei der eigenen Lebensgestaltung, z.B. mit sozialen Aktivitäten und der Förderung ihrer beruflichen Wiedereingliederung. Dies erfolgt u.a. im Rahmen der **Ergotherapie**, bei der die krankheitsbedingt reduzierten Tätigkeitskompetenzen gefördert und in der Gestaltung einer möglichen Arbeitstätigkeit sowie in Freizeitbeschäftigungen eingesetzt werden. Ein weiterer Baustein in dieser Säule der Therapie stellt die **Soziotherapie** dar. Sie ermöglicht eine regelmäßige, auch wohnortnahe Betreuung, die das möglichst selbständige und unabhängige Leben der Patienten fördert und dadurch eine therapeutische Institutionalisierung vermeidbar machen soll, was sie ist angesichts des meistens chronischen Krankheitsverlaufes zu einer essenziellen Therapieform macht [283].

Die geschilderten Behandlungsansätze machen erneut deutlich, welche gravierenden Folgen die den chronischen Verlauf der Erkrankung prägenden Negativ- und kognitive Symptome haben und zugleich, dass diese die Inanspruchnahme der hier möglichen Hilfsangebote durch die Patienten deutlich erschweren. Daraus leitet sich die Notwendigkeit ab, Therapiemethoden zu entwickeln, die auch bei geringerem Funktionsniveau zugänglich sind und spezifisch diese Art von Symptomen positiv beeinflussen können.

Diese Übersicht über die therapeutischen Maßnahmen macht die Bedeutung einer der jeweiligen Erkrankungsphase angepassten Vorgehensweise deutlich. Eine entsprechende Einteilung empfohlener Behandlungsätze ist auf Abbildung 8 schematisch dargestellt.

Abbildung 9: Therapie der Schizophrenie in Abhängigkeit von der Krankheitsphase

Prodromalphase	Akutphase	Langzeitphase
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frühbehandlung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akutbehandlung ▪ Notfalltherapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Langzeitbehandlung
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kognitive Verhaltenstherapie ▪ Medikamentöse Frühbehandlung ▪ Behandlung von komorbiden psychischen Erkrankungen ▪ Familienintervention ▪ Psychoedukation ▪ Therapie Suizidalität 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamentöse Therapie (Akut- und Notfallbehandlung) ▪ Psychoedukation ▪ Familienintervention ▪ Behandlung von komorbiden psychischen und somatischen Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamentöse Therapie / Rezidivprophylaxe / Förderung der Therapieadhärenz ▪ Psychoedukation ▪ Familienintervention ▪ Kognitive Verhaltenstherapie ▪ Behandlung von komorbiden und somatischen psychischen Erkrankungen ▪ Arbeitsrehabilitation ▪ Selbsthilfe ▪ Behandlung der Therapieresistenz ▪ Frühintervention bei drohendem Rückfall

In dieser Tabelle werden auch die Behandlungsoptionen für die Prodromalphase aufgelistet. In den vorigen Kapiteln wurde bereits auf die möglichen diagnostischen Kriterien zur Erkennung von Hochrisikopatienten eingegangen. Das Ziel der frühzeitigen Identifikation dieser Patientenpopulation ist die Entwicklung klinischer Ansätze einer präventiven (pharmakologischen sowie psychotherapeutischen) Intervention zur Reduktion der Konversionsrate zu manifester Psychose. Nach heutigem Wissensstand ist diese Vorgehensweise wirksam, führt jedoch zu keiner signifikanten Veränderung des funktionellen Outcomes; darüber hinaus scheinen Jugendliche wenig davon zu profitieren [188] [284].

Angesichts der Einschränkungen der bisher beschriebenen Therapieansätze werden seit Längerem Alternativen exploriert. Zu diesen neuen Therapierichtungen gehören die nichtinvasiven Hirnstimulationsmethoden wie die transkranielle magnetische Stimulation TMS und die transkranielle elektrische Stimulation (TES), die die hirneigene elektrische Aktivität und dadurch neurophysiologische und biochemische Prozesse modulieren können.

Es liegen Befunde vor, dass therapieresistente akustische Halluzinationen in der Schizophrenie unter TMS nachlassen können. Auch andere Symptombereiche bei der Schizophrenie werden auf ihr Ansprechen auf TMS überprüft und es liegen Hinweise darauf vor, dass kognitive und Negativsymptome positiv beeinflusst werden können; die Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich [285] [286] [287] [288]. Auf die Rolle der TES wird in dem folgenden Kapitel eingegangen.

2.2 TDCS ALS NEUROMODULATORISCHES VERFAHREN

In diesem Kapitel werden die Geschichte der tDCS, die theoretischen Grundlagen, die Entwicklung und die Wirkprinzipien der Methode geschildert. Anschließend wird auf die Krankheitsbilder eingegangen, bei denen diese relativ neue Behandlungsmethode mit Erfolg eingesetzt wird.

2.2.1 ENTWICKLUNG UND WIRKPRINZIP

Die transkranielle elektrische Stimulation TES ist eine neuromodulatorische Methode, bei der schwacher elektrischer Strom (in der Regel zwischen 1 und 2 mA) mittels Elektroden, die auf die Haut angebracht werden, direkt am Kopf für kurze Dauer (normalerweise zwischen 5 und 30 Minuten) appliziert wird. Der Strom wird von einem batteriegetriebenen Gerät erzeugt und das so entstandene elektrische Feld beeinflusst die Hirnaktivität in einer je nach Stimulationsmethode unterschiedlichen Art. Es existieren die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial Direct Current Stimulation, tDCS), transkranielle Random Noise Stimulation (tRNS), die transkranielle alternierende Stimulation (transcranial Alternating Current Stimulation, tACS), die transkranielle Pulsstromstimulation (transcranial pulsed current stimulation, tPCS) und die transkranielle Ultraschallstimulation transcranial ultrasound stimulation (TUS) [289] [290].

Das Konzept hinter der TES-Methode ist eine modulierende Wirkung des erzeugten elektrischen Feldes auf die neuronale Aktivität und die Prozessierung und auf die Hirnnetzwerke. Dadurch soll eine Änderung der neuronalen Plastizität und in der Folge eine mögliche Verbesserung von bestimmten Hirnfunktionen wie Lernfähigkeit bewirkt werden. Daraus ergeben sich die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten dieser Techniken, die nicht nur die Forschung, sondern auch die Erholung und Leistungssteigerung bei Gesunden sowie die Symptomlinderung bei zahlreichen neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern einschließen [289].

Der historische Rückblick zeigt, dass die Anwendung der tDCS bis ins 19. Jahrhundert zurückdatiert. Als Pioniere sind der italienische Psychiater Giovanni Aldini, der im Jahr 1804 melancholische Patienten behandelte und später Wilhelm Erb, der 1886 die Rehabilitation nach Schlaganfall mit tDCS augmentierte, bekannt [291]. Darauf folgte eine längere Zeitspanne, in der die Methode kaum Anwendung fand, was unter anderem auf die Einführung der Elektrokonvulsionstherapie und auf eine längere Phase der Suche nach den optimalen Stimulationsparametern für die tDCS zurückzuführen sein kann [292]. Seit den 1960er Jahren findet die Stimulation verschiedener Hirnregionen durch Gleichstrom eine Renaissance. Initial standen dabei besonders die Auswirkung auf die Aufmerksamkeit und Arbeitsleistung im Vordergrund. Dabei wurde zuerst in Tiermodellen, später an gesunden Probanden und anschließend bei Epilepsie-, Schlaganfall- und depressiven Patienten untersucht, ob die durch die tDCS erzeugte Veränderung der kortikalen Erregbarkeit zu einer spezifischen Symptomverbesserung bei diesen Krankheitsbildern führen kann [293].

Dabei wurde die tDCS anfänglich in ihrer Applikation über dem Motorcortex, später auch über nicht-motorischen Kortex-Arealen wie dem parietalen und dem Präfrontalkortex erforscht. Mittels neurophysiologischer Verfahren konnten auch Änderungen in der Erregbarkeit des visuellen Kortex nach tDCS nachgewiesen werden. Die Studienlage bezüglich der spezifischen Auswirkungen der tDCS zeigt, dass sie eine effiziente Methode ist, mit der reversibel polaritätsspezifische Erregungsveränderungen ausgelöst werden können, was mehrfach in Bezug auf den Motorcortex und den visuellen Kortex nachgewiesen werden konnte [294]. Eine Studie von Antal et al. zeigte eine vorübergehende Beeinflussung der N70-Komponente eines visuell evozierten Potentials (VEP) (die anodale Stimulation führt zur Erhöhung der N70-Amplitude, die kathodale Stimulation - zur Erniedrigung) und der Schwelle zur Auslösung von Phosphenen in einem Paradigma mit transkranieller Magnetstimulation [294]. In einer anderen Studie der gleichen Forschungsgruppe wurde eine

Verbesserung der visuomotorischen Koordination durch Stärkung der Bewegungspertzeption im Kortex nach anodaler Stimulation über V5 nachgewiesen [295].

Dieser vielfältige Einsatz wirft die Frage nach dem genauen Wirkmechanismus der tDCS auf; aktuell ist dieser noch nicht restlos geklärt [296]. Je nach Montage der Elektroden unterscheidet sich die Wirkung. Am weitesten verbreitet ist die in der vorliegenden Studie angewandte bizentrale Stimulation mit einer Kathode, die hemmend und einer Anode, die erregend auf die Areale unter den Elektroden wirkt [297]. Entsprechend können in den betreffenden kortikalen Hirnarealen bidirektionale, von der Polarität abhängige Veränderungen ausgelöst werden. Diese Effekte werden vermutlich durch die Verschiebung des Membranpotentials der Neurone in den stimulierten Hirnregionen durch die Wirkung des applizierten Stroms ausgelöst; dadurch kann die Signalfrequenz (firing rates) der stimulierten Nervenzellen beeinflusst werden. Die so erzeugten Wirkungen überdauern die Stimulation selbst und können in ihrer Haltbarkeit durch eine Modifikation der Intensität und Dauer der tDCS moduliert werden [298].

Der Versuch, die genaue physiologische Grundlage der Wirkung des tDCS zu verstehen, ist auch durch den Vergleich mit der besser erforschten TMS möglich. Beide Verfahren induzieren neuroplastische Veränderungen, bedienen sich dabei jedoch unterschiedlicher Methoden. Die TMS basiert auf dem Wirkprinzip der elektromagnetischen Induktion: durch eine tangential zum Kopf angelegte Magnetspule wird für die Dauer von 200 bis 600 μ s ein im rechten Winkel zur Spule ausgerichtetes Magnetfeld mit der Flussdichte von bis zu 3 Tesla erzeugt, wodurch eine elektrische Potentialänderung in der schädelnahen Hirnrinde zu einer Depolarisation der dort gelegenen Neuronen führt [299]. Bei der TMS mit Impuls-Salven, der sog. repetitiven TMS (rTMS) kann die Wirkung auf die kortikale Exzitabilität in Abhängigkeit von der Frequenz entweder inhibitorisch (bei niedriger Frequenz ≤ 1 Hz) oder exzitatorisch (bei hoher Frequenz ≥ 5 Hz) beeinflusst werden. Auf Weiterentwicklungen der rTMS wie die Theta Burst Stimulation wird hier wegen des limitierten Bezugs zum Thema dieser Arbeit nicht weiter eingegangen. Die Wirkung der tDCS unterscheidet sich dahingehend von der TMS, dass bei der tDCS ein von der Kathode auf die Anode gerichteter Elektronenfluss entsteht. Der so entstandene Gleichstrom von geringer Stärke erzeugt eine Veränderung des Ruhepotentials und dadurch auch der Exzitabilität der stimulierten Neurone, ist jedoch zu schwach, um dort Aktionspotentiale auszulösen [300]. Während die rTMS bei zahlreichen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen therapeutisch eingesetzt werden kann, bietet die tDCS wichtige Vorteile im Vergleich zur rTMS und wird in seiner Anwendung weiterhin erforscht. Das tDCS-Verfahren ist kostengünstiger und einfach in der Handhabung, sodass es die Möglichkeit eröffnet, im häuslichen Umfeld mit Fernüberwachung angewendet zu werden. Obwohl ein Teil der elektrischen Ladung durch die Überwindung von dem Gewebe zwischen Elektrode und Kortex verloren geht, erlaubt die Methode die gezielte Veränderung der Aktivität bestimmter Hirnareale und der mit ihnen verbundenen Bahnstrukturen in Abhängigkeit von der Positionierung der Elektroden am Schädel und von ihrer Polarisierung [301].

Als physiologische Grundlage der Wirkung der tDCS werden zwei wichtige Mechanismen postuliert. Einerseits wird die soeben beschriebene Veränderung der neuronalen Erregbarkeit durch eine Verschiebung des Ruhepotentials der Neurone angenommen, durch die anodale Stimulation soll dieses ins Positive (und dadurch näher an die Depolarisation) und durch die kathodale Stimulation ins Negative (und entsprechend in die Hyperpolarisation) verschoben werden. Entsprechend soll die anodale Stimulation zur Reduktion von intrakortikaler Hemmung sowie zu erleichterter Bahnung führen und umgekehrt die kathodale Stimulation zu verminderter Bahnung und erhöhter Hemmung

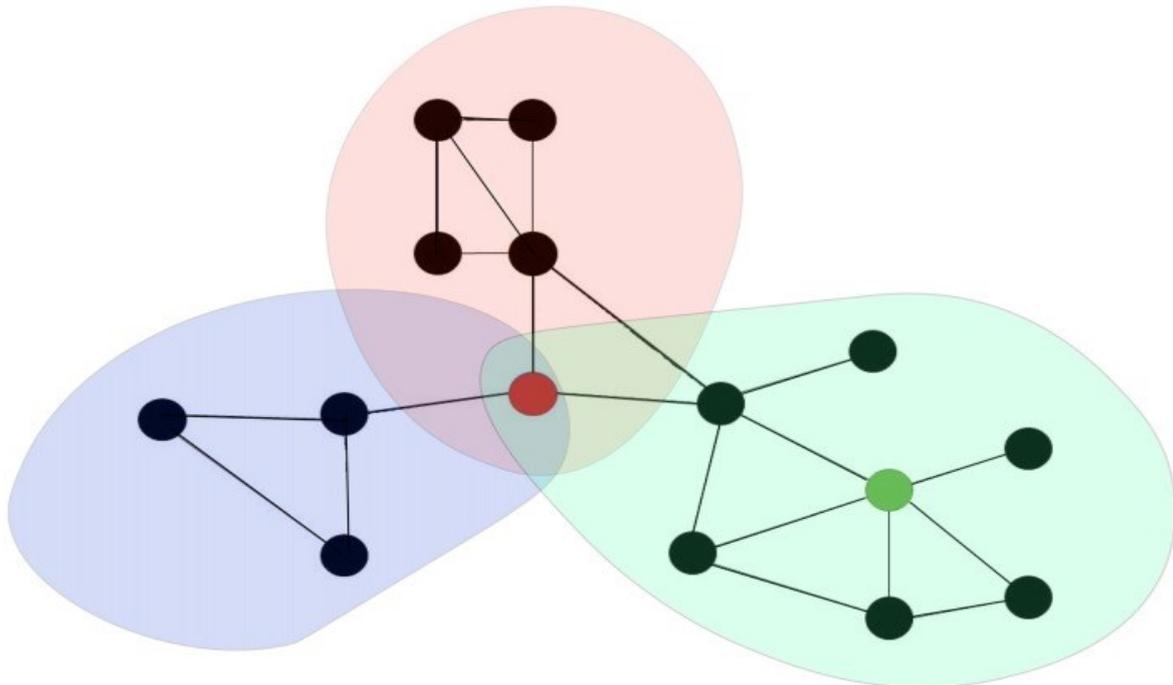
[302]. Diese Theorie erklärt, warum diese Befunde direkt nach Beendigung der tDCS nachweisbar sind. Die länger anhaltenden Wirkungen, die die kurzfristige Verschiebung des Ruhe-Membranpotenzials überdauern, lassen sich demnach unter anderem durch metaplastische Effekte und Gegenregulationsmechanismen erklären [298].

Die zweite Theorie besagt, dass tDCS eine überdauernde Veränderung der Stärke der synaptischen Transmission bewirken kann. Dieser sollen der long-term-potential (LTP) und long-term-depression (LTD) ähnliche Mechanismen zugrunde liegen als Ausdruck der Veränderung der GABA- und NMDA-Rezeptoraktivität [142]. Für diese Theorie spricht die Tatsache, dass die modulierbare Rezeptoraktivität die Möglichkeit zur medikamentösen Beeinflussung der tDCS-Wirkungen bietet; als Beispiel sei an dieser Stelle die durch Benzodiazepin-Einnahme (mit GABA-A-agonistischer Wirkung) vor der tDCS-Applikation bewirkte Veränderung der LTP-ähnlichen tDCS-Wirkung erwähnt. Dieser liegt vermutlich eine GABA-vermittelte Reduktion der durch anodale tDCS bewirkten Erhöhung der Exzitabilität zugrunde. Die Forschungsergebnisse bezüglich der Grundlagen dieses Effektes sind jedoch uneinheitlich und nur begrenzt auf die Schizophrenie übertragbar. Während Nitsche et al. eine initial verminderte, anschließend erhöhte und verlängerte exzitatorische Wirkung der anodalen tDCS über dem Motorcortex nach Lorazepam-Einnahme bei gesunden Probanden beschreiben [303], zeigen Stagg et al. eine lokalisierte Reduktion der GABA-Konzentration nach einer anodalen tDCS und der glutamatergen Aktivität nach kathodaler tDCS in der Magnetresonanztomographie [304]. Diese Ergebnisse wurden bei Gesunden erzielt, im Gegensatz dazu ergab eine Studie von Hasan et al. Hinweise auf multidimensionale Defizite der Neuroplastizität bei Schizophreniepatienten. Die bei diesen festgestellte herabgesetzte Reaktion auf kathodale tDCS kann auf eine mögliche Reduktion der LTD-ähnlichen Plastizität mit kompensatorischer GABA-B-Hyperaktivität zurückgeführt werden [176]. Ein weiterer Faktor, der einen entscheidenden Einfluss auf die Nachwirkungen der tDCS hat, ist der an der LTP maßgeblich beteiligte brain-derived neurotrophic factor, BDNF, der als neuronenspezifischer Wachstumsfaktor einen modulierenden Effekt auf die Zelldifferenzierung und die Netzwerkkonnektivität hat [305].

Korrelierend zu den postulierten langanhaltenden polaritätsspezifischen Effekten auf die kortikale Erregbarkeit weisen Studien eine mittels PET gemessene Erhöhung des zerebralen Blutflusses nach anodaler Stimulation nach; nach kathodaler Stimulation hingegen nimmt der zerebrale Blutfluss ab. Bei den vorliegenden Nachweisen einer Veränderung des Blutflusses ist von einer Modifikation der neuronalen Aktivität in den betroffenen Regionen auszugehen [306].

Bei der Erforschung der Wirkung der tDCS und anderer neuromodulatorischer Verfahren verschiebt sich der Fokus zunehmend von den einzelnen Hirnstrukturen auf die Beeinflussung globalerer Hirnnetzwerke nach fokaler Stimulation [307] [308]. Diese Herangehensweise spiegelt auch die in Kapitel 2.1.6.2 beschriebene funktionelle Pathologie der Schizophrenie wider und kann die vielfältigen Auswirkungen der Stimulation von wichtigen Hirnregionen erklären. So gilt zum Beispiel der DLPFC als ein sog. „Hub“ oder Knotenpunkt zwischen verschiedenen Netzwerken im Gehirn und ist somit in zentralen Prozessen wie die globale kognitive und emotionale Informationsverarbeitung involviert. Auf Abbildung 10 ist ein sehr vereinfachtes Modell solcher Knotenpunkte im Gehirn dargestellt und die funktionelle Verbindung zwischen ihnen verdeutlicht. Anhand dieses Modells lässt sich auch erklären, dass auch bei Studien, bei denen unterschiedliche Hirnareale stimuliert werden, positive Auswirkungen auf ein und dasselbe Krankheitsbild erzielt werden, zum Beispiel bei der Therapie der Depression oder des Tinnitus [300].

Abbildung 10: Hirnnetzwerke (siehe Legende)



Legende: Die hier dargestellten funktionellen Hirnnetzwerke können mit Methoden der Graphentheorie beschrieben werden: Subsysteme werden durch Knoten (schwarze Punkte auf dem Bild) und die Interaktionen zwischen den Subsystemen durch Kanten repräsentiert (schwarze Verbindungslinien). Untergruppen von Knoten, die stärker untereinander kommunizieren als mit anderen Untergruppen, bilden Module (zusammengefasst in farblichen Einheiten). Innerhalb der Module gibt es hochgradig vernetzte Knoten, die als provinzielle Netzknoten („provincial hubs“, wie der grüne Punkt auf der Abbildung) bezeichnet werden. Anschluss-Knoten (connector hubs) hingegen sind solche, die diverse Module untereinander verbinden (auf der Abbildung als roter Punkt dargestellt)

2.2.2 SICHERHEIT UND ANWENDUNG

Es wurden zahlreiche Studien zur Sicherheit der tDCS und zur Evaluation ihrer Nebenwirkungen durchgeführt. Daraus wurden klare Empfehlungen hinsichtlich der tDCS-Anwendung mit minimierten Risiken herausgearbeitet. Es besteht eine Übereinkunft, dass die tDCS bei Beachtung der Richtlinien hinsichtlich Kontraindikationen und Stimulationsparameter eine gut verträgliche und nebenwirkungsarme Methode ist [291] [297] [309]. Bei der Anwendung zu Forschungszwecken werden zertifizierte Gleichstromstimulatoren eingesetzt und mögliche Nebenwirkungen systematisch erfasst. Nachdem in der Initialphase der Anwendung der tDCS niedrige Zeit- und Intensitätsparameter gewählt wurden, zeigt die inzwischen langjährige Erfahrung mit der Methode eine gute Verträglichkeit und bessere Wirksamkeit bei Stromstärken von 2 mA und längerer Stimulationsdauer (20 min), ohne dass es dadurch zu vermehrten Nebenwirkungen oder schwerwiegenden Zwischenfällen kommt [297].

Wie im vorigen Kapitel beschrieben, sind die durch die tDCS erzielten physiologischen Veränderungen eine Konsequenz unter anderem der Modulation von spontaner neuronaler Aktivität durch polaritätsspezifische Verschiebung des Membranpotentials in Richtung De- oder Hyperpolarisierung. Dabei wird die Änderungsrichtung durch die Stromflussrichtung, die Gesamtladung, die räumliche

Ausrichtung und die Art des Neurons beeinflusst. Daraus ergibt sich die theoretisch mögliche (jedoch bei der tDCS bisher nie beschriebene) Komplikation eines induzierten epileptischen Krampfanfalles; für dessen Auslösung wäre jedoch eine Stimulationsladung notwendig, die die für die TDCS übliche weit übersteigt. Darüber hinaus führt selbst eine dauerhafte Stimulation knapp unter der Energieschwelle zur Auslösung eines Anfalls lediglich zu einer nur um 40% erhöhte kortikale Exzitabilität im Vergleich zur Baseline, wodurch verständlich wird, dass tDCS insgesamt und auch bei vulnerablen Patienten gut verträglich ist [310].

Um zu beurteilen, ob infolge der tDCS-Anwendung mögliche neuronale Schädigungen auftreten, wurden Untersuchungen mit kontrastverstärkter MRT und EEG sowie laborchemische Messungen (zum Beispiel der neuronenspezifischen Enolase (NSE) als neuronaler Destruktionsmarker) durchgeführt. Diese ergaben keine Hinweise auf neurale Schäden oder pathologische Veränderungen. Auch konnten keine persistierenden Störungen der motorischen und kognitiven Fähigkeiten nachgewiesen werden [297].

Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen treten durch elektrisch induzierte lokale unangenehme Wahrnehmungen an der Haut unter den Elektroden während der tDCS auf. Diese dauern normalerweise wenige Sekunden an; die häufigsten unerwünschten Begleiterscheinungen sind Juckreiz, Kribbeln, Kopfschmerzen, Brennen und Müdigkeit [310]. Schwere Nebenwirkungen wie etwa kortikale Gewebeschäden wurden auch nach hohen Stimulationsintensitäten und -frequenzen nicht gefunden. Moderate Nebenwirkungen (solche, die eine Intervention notwendig machen), sind ausgesprochen selten. Dazu gehört eine mögliche umschriebene Verbrennung des Hautgewebes infolge eines suboptimalen Kontaktes zwischen der Elektrode und der Haut [311] [312]. Das Risiko für diese Komplikation wird durch die inzwischen übliche Verwendung von salzwassergetränkten Schwammelektroden minimiert [313]. In sehr seltenen Fällen wurde nach tDCS-Applikation das Auftreten einer hypomanischen oder manischen Episode beschrieben; aufgrund der sehr geringen Zahl solcher Fälle ist statistisch keine kausale Verbindung zur Stimulation nachweisbar [314].

Manche Studien weisen darauf hin, dass die Patienten und Probanden nach einer Placebo-Stimulation mehr Nebenwirkungen angeben als nach einer Verum-Stimulation. Es gibt keine Unterschiede in der Schwere, Art oder Häufigkeit der dokumentierten Nebenwirkungen zwischen gesunden Probanden und Patienten, auch nicht bei besonders vulnerablen Patientengruppen wie Kindern, Schwangeren oder Menschen im fortgeschrittenen Alter. Auch die gleichzeitige Anwendung anderer Therapiemethoden wie Medikamente, neuronale Bildgebung und elektrophysiologische Messungen wurde nicht mit zusätzlichen unerwünschten Wirkungen in Zusammenhang gebracht. Insgesamt gilt die tDCS bei konventioneller Anwendung mit einer Intensität unter 4 mA und Dauer der Stimulation unter 1 Stunde am Tag als eine sichere Methode [314].

2.2.3 INDIKATIONEN

Wie in Kapitel 2.2.1 geschildert, sind die Effekte der tDCS nicht nur auf die fokale Stimulation, sondern auch auf die Modulation von Netzwerken im Gehirn zurückzuführen. Dementsprechend zeigt sich die tDCS als eine vielversprechende Methode, die vielfältige klinische Bilder positiv beeinflussen kann, deren Ätiopathogenese unterschiedliche Hirngebiete und die Interaktion zwischen ihnen einschließt [315].

Wie in Kapitel 2.2.1 geschildert, wurde die tDCS initial bei gesunden Probanden eingesetzt, bei denen eine Verbesserung der Arbeitsleistung sowie der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit nachgewiesen werden konnten. Die weitere Erforschung der möglichen Einsatzgebiete der tDCS ergab Hinweise auf Wirksamkeit bei vielen Krankheitsbildern [316], die wichtigsten werden anschließend kurz beschrieben.

Die Anwendung der tDCS zur Behandlung **depressiver Erkrankungen** konnte in mehreren Pilotstudien und Replikationsstudien als vorteilhaft nachgewiesen werden [287]. Dabei konnte insbesondere eine Reduktion depressiver Symptome (gemessen u.a. mit der Hamilton Rating Skala für Depressionen (HRSD) und dem Beck Depressionsinventar (BDI)) und eine Verbesserung kognitiver Leistungen, insbesondere des Arbeitsgedächtnisses, nachgewiesen werden [317].

Eine Metaanalyse von Brunoni et al. zeigt eine Effektstärke für die antidepressive Wirksamkeit der tDCS, die mit der Effektstärke der rTMS und der antidepressiven Medikation in der medizinischen Grundversorgung vergleichbar ist [318]. Die Ausprägung der Wirksamkeit der tDCS ist uneinheitlich wenn heterogene Patientengruppen berücksichtigt werden; insgesamt scheint die Effektstärke mit der Schwere der Depression zu sinken und bei Patienten mit therapieresistenter Depression am geringsten zu sein [319] [320, 321]. Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die tDCS für die Indikation einer Depression eine nebenwirkungsarme Methode ist, die in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung wirksam sein kann und weiterer Erforschung bedarf [322].

Andere Forscher explorieren die Wirkung der tDCS auf Patienten mit Epilepsie. Aktuell liegen noch wenige Studien vor; Pilotdaten weisen auf eine Reduktion epileptiformer Entladungen in interiktalen Phasen ohne zusätzliche neurologische Schäden sowie auf eine mögliche Abnahme der Häufigkeit epileptischer Anfälle im Laufe der tDCS-Applikationen hin [323] [324].

Ein weiteres Anwendungsgebiet der tDCS sind die **Substanzabhängigkeiten**. Bei betroffenen Patienten kann die Methode vorteilhafte Effekte haben; insbesondere kann tDCS nachweislich zu einer Senkung des Cravings nach verschiedenen Substanzen führen [325].

Wie bereits unter 2.2.1 beschrieben, wurde die tDCS bereits im 19. Jahrhundert zur Behandlung neurologischer Ausfälle bei **Schlaganfall**patienten eingesetzt. Diese Indikation wurde weiter erforscht und es konnten positive Auswirkungen auf die motorischen Leistungen sowie bei Aphasie und Spastizität als Folgen des Schlaganfalls beobachtet werden [326].

Weitere Studie befassen sich mit der Wirksamkeit der tDCS zur Schmerzreduktion bei Patienten mit **chronischen Schmerzen** und zentralen Schmerzsyndromen nach Rückenmarksverletzungen. In den Ergebnissen zeigt sich eine signifikante Schmerzreduktionen nach Verum-tDCS-Stimulationen im Vergleich zu Placeboanwendungen gemessen mittels visueller Analogskala, Clinical Global Impression und Patient Global Assessment sowie eine Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen [327] [328].

Auch für Patienten mit einer **multiplen Sklerose** stellt die tDCS eine neue und gut verträgliche potenzielle Therapieoption dar. Manche Studien zeigen bei Betroffenen eine positive Auswirkung einer anodalen Stimulation über dem linken Präfrontalkortex auf die Fatigue [329]. Andere Autoren

berichten von einer Verbesserung der neuronalen Konnektivität [330] sowie der Kognition und der Motorik [331].

Die tDCS findet nicht nur bei erwachsenen Patienten, sondern auch in der **Pädiatrie** eine Anwendung, wo sie aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils besonders vorteilhaft ist. Die möglichen psychiatrischen und neurologischen Indikationen sind zahlreich, die vorliegenden Studien sind jedoch klein und von begrenzter Aussagekraft. Diese zeigen positive Auswirkung der tDCS bei der Zerebralparese, der therapieresistenten Epilepsie sowie bei ADHS und Autismus; für die Behandlung der Dystonie sind die Daten uneinheitlich [332] [333]. Es besteht ein Forschungsbedarf bezüglich der Auswirkung der tDCS auf typische psychiatrische Krankheitsbilder des Kindes- und Jugendalters wie affektive Störungen und frühe Schizophrenien (childhood onset schizophrenia).

Darüber hinaus wird die tDCS in Rahmen von Heilversuchen und offenen Studien mit kleiner Fallzahl bei **Morbus Parkinson** und weiteren Bewegungsstörungen [334] [335], Morbus Alzheimer [336] und andere Demenzformen, Aufmerksamkeitsstörungen, Tinnitus, bei der Bipolaren und bei der Zwangsstörung eingesetzt [316]. Auf die Studien über die tDCS zur Behandlung von Halluzinationen oder Negativsymptomen bei der Schizophrenie wird im folgenden Kapitel eingegangen.

Eine mögliche Weiterentwicklung der tDCS-Therapie stellt ihre Anwendung im häuslichen Umfeld der Patienten unter fachlicher Supervision und Kontrolle aus der Ferne dar. Dieser Ansatz hat zahlreiche Vorteile, vor allem für schwer und chronisch Kranke, die ihre Selbständigkeit bewahren möchten, jedoch keine ambulante Anlaufstelle täglich aufsuchen können. Im nächsten Schritt sollen die Möglichkeiten untersucht werden, die notwendige Sicherheit, technische Überwachung, Wiederholbarkeit der Stimulationen und die Erhebung der Ergebnisse zu gewährleisten [337].

Es gibt Bestrebungen, die nichtinvasiven Verfahren zur Modulation der ZNS-Exzitabilität und spezifisch die tDCS als Routine-Therapiemethoden zu etablieren, was jedoch weiterer Untersuchungen bedarf [296]. In einem Paper von Lefaucheur et al. von 2017 wurde eine durch ein europäisches Expertengremium erarbeitete unverbindliche Leitlinie zum therapeutischen Einsatz von tDCS vorgestellt [9]. In dieser wurde für die tDCS für keines der oben aufgezählten Krankheitsbilder ein Empfehlungsgrad A, jedoch für folgende Indikationen der Empfehlungsgrad B ausgesprochen:

- Anodale tDCS des linken primären Motorcortex (M1) mit der Kathode über der rechten Orbitofrontal-Region als Therapie der Fibromyalgie;
- Anodale tDCS des linken DLPFC mit der Kathode rechts orbitofrontal bei der schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome, vorausgesetzt es liegt keine Resistenz gegen die antidepressive Medikation vor
- anodale tDCS des rechten DLPFC mit der Kathode über der linken DLPFC bei Sucht und Craving

In der gleichen unverbindlichen Leitlinie wurde ein Empfehlungsgrad C (als Hinweis auf mögliche Wirkung) für die anodale tDCS des zur Schmerzlokalisierung kontralateralen M1 mit der Kathode über der orbitofrontalen Region der Gegenseite bei chronischen neuropathischen Schmerzen der unteren Extremität infolge von Rückenmarksläsionen ausgesprochen. Bei den folgenden Krankheitsbildern wurde hingegen von einer wahrscheinlichen Ineffizienz ausgegangen: anodale tDCS des linken temporalen Cortex mit der Kathode rechts orbitofrontal bei Tinnitus und anodale tDCS des linken DLPFC mit der Kathode rechts orbitofrontal bei der therapieresistenten schweren depressiven Episode [9].

2.3 TDCS BEI DER SCHIZOPHRENIE

Angesichts der beschriebenen Limitationen der existierenden standardisierten Therapiemethoden der Schizophrenie wächst das Interesse für alternative Interventionen, zu denen auch die tDCS zählt. Die tDCS ist nichtinvasiv, sicher, kosteneffizient und einfach in der Handhabung. Sie bietet im Vergleich zu etablierten medikamentösen Therapiemethoden große Vorteile in der Behandlung der Schizophrenie-Symptome. Darunter sind die unter der Antipsychotika-Einnahme häufigen Nebenwirkungen zu nennen, die bei der tDCS komplett fehlen: metabolische Symptome mit Gewichtszunahme bis hin zu Adipositas, Dyslipidämie und Diabetes Mellitus II (vor allem bei „atypischen“ Antipsychotika) [338] [339] [340] mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität als möglicher Spätfolge [341], extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (korrelierend mit dem Antagonismus am D2-Rezeptor) [341], Blutbildveränderungen (mit der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen, vor allem bei Clozapin) [342], sexuelle Funktionsstörungen (u. a. aufgrund von Hyperprolaktinämie als Nebenwirkung) [343] [344] sowie Verschlechterung kognitiver Funktionen und negativer Symptomatik (vor allem unter „typischen“ Antipsychotika) [345]. In diesem Kapitel wird auf die aktuellen Forschungsergebnisse betreffend die möglichen tDCS-Implikationen bei der Schizophrenie eingegangen.

2.3.1 FORSCHUNGSSTAND IN DER BEHANDLUNG DER SCHIZOPHRENIE

Im Einklang mit den oben vorgestellten Funktionsprinzipien und Erfahrungswerten sind die aktuellen Forschungsergebnisse bezüglich des Einsatzes der tDCS bei der Schizophrenie. Vielfach wurde die Technik als potenzielle neue Behandlungsmethode für positive, negative Symptome und kognitive Einschränkungen untersucht. In der aktuellen Literatur liegen Hinweise auf eine Reduktion positiver Symptomatik, vor allem Halluzinationen, nach tDCS-Applikation, vor. Darüber hinaus zeigen Studien eine Verbesserung kognitiver Defizite bei Schizophreniepatienten bei weiterhin nicht ausreichenden wissenschaftlichen Daten zur Festlegung der genauen Stimulationsparameter, die für diese Patientengruppe geeignet sind [346].

Die tDCS-induzierte Modulation von neuronalen Oszillationen und mögliche Verbesserung kognitiver Funktionen kann insbesondere in der Prodromalphase der Schizophrenie vorteilhaft sein. Hintergrund sind Beobachtungen, dass Gamma-Wellen, die mit einer Frequenz von 30 bis 80 Hz im EEG messbar sind und bei Gesunden bei hoher Konzentration und integrativen Funktionen abgeleitet werden, während Halluzinationen sowie bei Erstpsychose und Hochrisikopatienten für Psychosen deutlich verstärkt auftreten. Es lässt sich vermuten, dass die pathologisch gesteigerten Gamma-Wellen bereits in den frühen Stadien einer Schizophrenie als Hinweis auf sensomotorische und kognitive Einschränkungen auftreten und somit als bioelektrischen Marker für die Früherkennung von Fehlfunktionen in neuronalen Netzwerken fungieren können. Diese lassen sich von einer frühzeitig eingesetzten tDCS besonders erfolgreich beeinflussen [347].

Andere Studien zeigen eine Verbesserung kognitiver Symptome, insbesondere des Arbeitsgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Vigilanz sowie des Gedächtnisses inklusive der s.g. Quellenüberwachung nach anodalen Verum-tDCS-Stimulationen über dem linken DLPFC (Kathode rechts supraorbital) im Vergleich zu Placebo-tDCS. Die tDCS-Wirkung wurde experimentell auch nach einmaliger Applikation untersucht: Studien ergeben eine positive Auswirkung auch einer einzigen anodalen Verum-tDCS-Stimulationen über dem linken DLPFC auf die soziale Kognition und das

Arbeitsgedächtnis, was hoffen lässt, eine rasche Besserung bei schwer beeinträchtigten Patienten bewirken zu können [288] [348].

Studien zur Auswirkung der tDCS auf die Positivsymptomatik zeigen auch vielversprechende Ergebnisse: die kathodale frontotemporale Stimulation kann bei vielen Patienten zu einer Reduktion akustischer Halluzinationen um bis zu 30% führen. Dieser Wirkung liegt vermutlich unter anderem eine Modifikation der bei der Schizophrenie reduzierten kortikalen Neuroplastizität zugrunde [349, 350] [351].

Oft wird tDCS als Add-On-Therapiemethode eingesetzt und zeigt in viele Fällen Wirksamkeit auch gegen Symptome, die als „therapieresistent“ gelten, die im langfristigen Krankheitsverlauf besonders problematisch und einschränkend sind [349].

2.3.2 TDCS ALS INTERVENTION BEI NEGATIVSYMPTOMATIK

Die Schizophrenie als Krankheitsbild hat langfristig vielfältige negative Auswirkungen auf die meisten Lebensbereiche der Betroffenen, was unter anderem an der enormen sozioökonomischen Bedeutung der Erkrankung erkennbar ist [352]. Einen bedeutenden Anteil daran hat die Negativsymptomatik, die sich in zahlreichen Studien als der wichtigste Prädiktor des funktionellen Outcomes der Erkrankung erweisen konnte. Negativsymptome sind stark mit Einschränkungen in der sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit assoziiert, dies insbesondere bei Patienten, die in jungem Alter erkranken [353]. Daraus ergeben sich nicht nur massive Limitationen im Leben der Patienten als Individuen, sondern auch eine starke Belastung für ihre Umgebung. Hinzu kommt der Mangel an spezifischen Therapieformen und geeigneten Behandlungskonzepten im Gesundheitssystem, der ungeachtet der unumstrittenen klinischen Bedeutung dieses Krankheitsbildes persistiert [354] [195]. Die Negativ-Symptomatik reagiert, wie oben beschrieben, im Gegensatz zu Positiv-Symptomen sehr wenig auf pharmakologische Interventionen. Ähnlich limitiert sind die medikamentösen Möglichkeiten, auf die kognitiven Symptome wirksam einen Einfluss zu nehmen [355] [195].

Für eine zielgerichtete und differenzierte Therapie der Negativsymptome ist die richtige Zuordnung des Auslösers von zentraler Bedeutung. Durch die komplexe Symptomatik der Erkrankung und mögliche Auswirkungen der eingesetzten Therapien besteht mehr als bei anderen Krankheitsbildern die Gefahr, Symptome fehlzuinterpretieren und zum Beispiel den psychotisch bedingten sozialen Rückzug als das Kriterium „Asozialität“ zu verkennen. Die genaue Exploration mit differentialdiagnostischen Untersuchungen ist unentbehrlich; bei Bestätigung einer vermuteten Negativsymptomatik zeigt diese oft trotz optimierter Therapie einen chronischen Verlauf.

In den letzten Jahrzehnten konnten mittels funktioneller Bildgebung des ZNS und biochemischer Untersuchungen neue Erkenntnisse über die Pathophysiologie negativer Symptome gewonnen werden, die zu einer Erarbeitung spezifisch adaptierter und symptomfokussierter Therapiemethoden beitragen können [348]. Dazu gehört die tDCS, die bei der Schizophrenie gegen die dort vermutete „Hypofrontalität“ (ausführlicher in Kapitel 2.1.7 beschrieben) als eine der Ursachen der Negativsymptomatik eingesetzt wird. Zu den präfrontal gemessenen elektrophysiologischen Normabweichungen bei Patienten mit Negativsymptomen zählt u.a. eine Veränderung im Alpha-Band über präfrontalen Hirnregionen in der EEG-Spektralanalyse [356].

Aus diesen Beobachtungen wird die Methode der anodalen tDCS-Applikation über dem präfrontalen Kortex als potenzielle Therapiemethode abgeleitet. In der Folge wurden zahlreiche Studien zur Erforschung der Ergebnisse dieser Anwendung durchgeführt, die Ergebnisse sind uneinheitlich [356] [357]. Während manche Autoren von signifikanter Verbesserung der Negativsymptomatik berichten [10], zeigen die Ergebnisse anderer keine positive Auswirkung der tDCS auf die Schwere der evaluierten Negativsymptome [358]. Dieser Stand der Forschung macht die Notwendigkeit deutlich, weitere, nach Möglichkeit randomisierte, kontrollierte Studien durchzuführen, um genaue Aussagen über die Wirksamkeit dieser neuen und gut verträglichen Methode treffen zu können.

3 METHODIK

In diesem Kapitel werden die für die vorliegende Studie verwendeten Studiendesign sowie Ein- und Ausschlusskriterien zur Überprüfung der Zielhypothesen beschrieben. Anschließend wird auf das Patientenkollektiv und den Ablauf eingegangen, woraufhin die technischen Instrumente vorgestellt werden, die eingesetzt wurden. Zum Schluss wird die statistische Methodik vorgestellt.

3.1 ETHISCHE ASPEKTE

Diese Studie wurde mit Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (EK-Nr. 402-10) entsprechend der Richtlinien der Helsinki-Deklaration von 1989 und ihren Novellierungen von Tokio, 1975, Hongkong, 1989 und Somerset West, 1996 durchgeführt.

Alle teilnehmenden Patienten wurden über den Rahmen, den Ablauf und das Ziel der Studie sowie über die Risiken, die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme mit Widerrufsrecht und ihren Versicherungsschutz aufgeklärt. Sie gaben ihr mündliches und schriftliches Einverständnis. Vor Aufnahme der Untersuchungen wurde die Studie unter www.clinicaltrials.gov mit der Nummer NCT01378078 registriert.

3.2 ZIELHYPOTHESEN

Die These, die zur experimentellen Anwendung der tDCS bei der Schizophrenie führte, ergibt sich aus den in den vorangegangenen Kapiteln dargestellten Einflussmöglichkeiten auf die kognitive Leistungsfähigkeit und den Antrieb bei Probanden und Patienten mit anderen Krankheitsbildern. Wie im Kapitel 2.1.7 beschrieben, sind Schizophrenie-Patienten oft bereits in Prodromalstadien durch kognitive Defizite und Negativ-Symptome eingeschränkt und erleiden dadurch im chronischen Verlauf in vielen Fällen einen progredienten Verlust ihrer sozialen Integration und Erwerbsfähigkeit.

Das Negativsyndrom, gekennzeichnet durch den Verlust von Freude, Antrieb, Interessen, affektiver Schwingungsfähigkeit und sozialer Integration ist auf eine komplexe Fehlfunktion des Zusammenspiels vieler Hirnstrukturen, zurückzuführen [250]. Daran ist nachweislich eine Hypoaktivität der Neuronen in frontalen Hirnarealen maßgeblich beteiligt; besonders der linke dorsolaterale präfrontale Kortex, der bei Rechtshändern eine wesentliche Rolle in Planungs- und Exekutiv-Funktionen spielt, führt bei einer Funktionseinschränkung bei schizophrenen und depressiven Patienten zu einem Mangel an

Entschlussfähigkeit und Schwierigkeiten bei der Umsetzung von Entscheidungen [233]. Darauf basiert die These, dass eine exzitatorische anodale Stimulation über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex bei diesen Patienten zur Verbesserung sowohl negativer Symptome als auch kognitiver Defizite und depressiver Symptomatik führen kann.

Daraus leiten sich die Haupt- und die zwei Neben-Hypothesen der Studie. Diese sind wie folgt:

1. Die Haupthypothese besagt, dass durch die Applikation von Verum-tDCS-Stimulationen im Vergleich zu Placebo-tDCS-Stimulationen eine **Reduktion negativer Symptomatik** bei den Patienten erzielt werden kann. Als Messinstrument für dieses Outcome wurde das Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Beschreibung der Tests unter 3.8) verwendet.
2. Die erste Nebenhypothese postuliert eine Verbesserung der **positiven** und **allgemeinen Schizophreniesymptomatik** und der **Lebensqualität** der teilnehmenden Patienten durch die Applikation von Verum-tDCS-Stimulationen im Vergleich zu den Patienten, die Placebo-tDCS-Stimulationen erhalten. Zur Überprüfung der Hypothese wurden folgende Messinstrumente eingesetzt: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) und Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment Scale (SWN).
3. Als zweite Nebenhypothese wurde eine Verbesserung von **kognitiven Funktionen** in der Gruppe mit Verum-tDCS-Stimulationen im Vergleich zur Gruppe mit Placebo-tDCS-Stimulationen postuliert. Zur Messung der erwünschten Parameter wurden die Instrumente Self-Ordered Pointing Task (SOPT) zur Beurteilung vom Arbeitsgedächtnis, Trail-Making Test Version A (TMT-A) für die Messung der Verarbeitungsgeschwindigkeit und TMT-B für die Bewertung der exekutiven Funktionen eingesetzt.

3.3 STUDIENDESIGN

Die Grundlage dieser Arbeit ist eine prospektive, klinisch-experimentelle, randomisierte kontrollierte Studie. Die teilnehmenden Patienten wurden randomisiert in zwei gleich große Gruppen eingeteilt, wovon die eine Verum- und die andere Placebo-Stimulationen erhielt. Über den Modus der Stimulation wurden weder die Patienten, noch die Anwender oder Rater informiert. Diese Doppelverblindung wurde erst nach Ende der Studie zwecks Auswertung der Daten aufgehoben.

Die Patienten wurden im vollstationären, tagesklinischen und ambulanten Setting in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München rekrutiert. Die Teilnahme an der Studie hatte bei den vollstationär behandelten Patienten keinen Einfluss auf die Dauer der stationären Therapie, da sie auch im ambulanten Setting fortgeführt werden konnte. Von den rekrutierten Patienten nahmen an der gesamten Studie insgesamt 20 teil. Sie waren für jeweils 6 Wochen im Studienprotokoll involviert. Der genaue Ablauf ist unter 3.6 detailliert geschildert.

3.4 EIN-UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Für die Rekrutierung von Patienten, die an der Studie teilnehmen konnten, wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Eingeschlossen wurden Patienten, die:

- zwischen 18 und 75 Jahre alt waren
- an einer Schizophrenie erkrankt waren, die nach ICD 10 diagnostiziert wurde
- klinisch persistierende Negativsymptome präsentierten, die auf eine seit mindestens drei Wochen bestehende antipsychotische Therapie nicht genügend ansprachen. Diese Symptomatik musste von zwei unabhängigen klinisch erfahrenen Psychiatern festgestellt werden.
- vordergründige Negativsymptomatik, gemessen an einem SANS-Score ≥ 8 Punkten, und einem PANSS-Ergebnis > 70 Punkten präsentierten. Diese Werte durften sich um nicht mehr als 10% zwischen den Baseline-Messungen verändern (zum Zeitpunkt t0-7 und t1, genauer Studienablauf unter 3.6)
- die Studie betreffenden Informationen erfassen und auf dieser Basis in die Bestandteile der Studie einwilligen und die regelmäßige Teilnahme an den Terminen verantworten konnten.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die:

- geschäftsunfähig waren
- schwanger waren
- an einer MRT-Untersuchung nicht teilnehmen durften (z.B. aufgrund von Herzschrittmachern oder sonstigen Implantaten)
- elektronische Implantate jeglicher Art trugen
- einer Anpassung (im Sinne einer Umstellung oder Dosisänderung) der antipsychotischen Medikation während der Studie unterworfen wurden
- akute und floride psychotische Symptome im Rahmen der Schizophrenie präsentierten
- schwere somatische Komorbiditäten aufwiesen wie:
 - ausgeprägte Herz-Kreislaufkrankungen wie Herzinsuffizienz
 - onkologische Krankheitsbilder
 - schwerwiegende Lungenerkrankungen wie solche mit respiratorischer Insuffizienz
 - Infektionskrankheiten
 - chronische, systemische oder lokalisierte, den Kopf betreffende Hauterkrankungen
 - Knochenerkrankungen wie Osteoporose und M. Paget, sowie Frakturen
 - weitere ernsthafte psychiatrische Krankheiten oder akute Symptome hatten (wie F1x.xx-Diagnosen oder akute Suizidalität)
 - an neurologischen Krankheiten oder den Folgen relevanter Traumata litten wie:
 - schweren Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese
 - hirnstruktureller Schädigung
 - neurodegenerativen Erkrankungen
 - Epilepsie
 - zerebrovaskulären Krankheiten und Schlaganfall in der Anamnese
 - erhöhtem Hirndruck sowie Normaldruckhydrozephalus
 - Polyneuropathien
- Nach Einschätzung des Prüfarztes nicht geeignet für die Teilnahme an der Studie waren

3.5 PATIENTENKOLLEKTIV

An der Studie nahmen 20 Patienten teil. Davon bekamen jeweils 10 Patienten eine Verum- oder eine Placebostimulationsserie. Dabei wurden 5 Frauen und 5 Männer in die Verum-Gruppe randomisiert eingeteilt, in der Placebo-Gruppe hingegen wurden 10 Männer eingeschlossen. Betreffend die Händigkeit war nur ein Patient in der Placebogruppe Linkshänder, die restlichen 19 Teilnehmer waren Rechtshänder. Das Durchschnittsalter der verumstimulierten Patienten betrug $38.4 \pm 12,9$ Jahre mit Krankheitsbeginn im 31. Lebensjahr, die placebostimulierten Patienten waren im Durchschnitt $34.1 \pm 10,7$ Jahre alt und seit 13,8 Jahren krank. Diagnostisch lag in der Verumgruppe nach ICD10-Kriterien bei allen Patienten eine paranoide Schizophrenie (F20.0) vor, in der Placebogruppe war das bei 8 Patienten der Fall, die restlichen zwei litten jeweils an hebephrener Schizophrenie (F20.1) und an Schizophrenia simplex (F20.6). In der Placebogruppe hatten die Patienten durchschnittlich 6 Hospitalisationen mit einer Gesamtdauer von 21 Wochen hinter sich, die verumstimulierten Patienten waren im Durchschnitt 3,6-mal für insgesamt 12,2 Wochen hospitalisiert gewesen.

Bezüglich der Dosis der Medikation fiel auf, dass Patienten der Verumgruppe mit im Durchschnitt 558,8 CPZ etwas stärker mediziert waren als die der Placebogruppe mit 481,5 CPZ. Die Medikation der teilnehmenden Patienten wurde während der Studie nicht verändert. Diese bestand bei den Teilnehmern aus Antipsychotika verschiedener Klassen, Antidepressiva und Phasenprophylaktika. Darüber hinaus erhielten drei Patienten aus der Verum-Gruppe während der Studie als fest verordnete Medikation Benzodiazepine bis zu einer Dosis von 1.5 mg Lorazepam-Äquivalenten täglich.

Die Verteilung der Charakteristika des Patientenkollektivs im Vergleich zwischen den beiden Gruppen sowie in der Summe lässt sich Tabelle 2 entnehmen.

Tabelle 2: Patientenmerkmale im Gesamtkollektiv sowie in der Verum- und Placebogruppe

Patientengruppe bzgl. Art der Stimulation	Verum (V, n=10)	Placebo (P, n=10)	Gesamt (V+P, N=20)
Patientenmerkmale			
Geschlecht (männlich/weiblich)	5/5	10/0	15/5
Händigkeit (rechts/links)	10/0	9/1	19/1
Alter (in Jahren)	38.4 (12.9)	34.1 (10.7)	36.1 (11.4)
Alter bei Krankheitsbeginn (in Jahren)	31.3 (11.0)	20.4 (3.3)	28.5 (10.6)
Diagnose (nach ICD 10)	F20.0	F20.0/F20.1/F20.6	F20.0/F20.1/F20.6
Dauer der der Schizophrenie (in Jahren)	7.1 (6.1)	13.8 (12.1)	10.5 (9.9)
Anzahl der Krankheitsepisoden	3.9 (2.6)	7.7 (8.2)	5.5 (5.9)
Dauer der Krankheitsepisoden (in Monaten)	4.8 (1.6)	5.4 (1.5)	5.1 (1.5)
Anzahl der bisherigen Hospitalisationen	3.6 (2.6)	6.0 (6.4)	4.8 (4.9)
Dauer der bisherigen Hospitalisationen (in Monaten)	12.2 (7.8)	21.0 (21.9)	16.6 (16.6)
Dauer der aktuellen Hospitalisation (in Wochen)	8.5 (5.2)	8.8 (6.1)	8.6 (5.5)
Antipsychotika-Äquivalenzdosis (in Chlorpromazin-Äquivalent, CPZ, mg/Tag)	558.8 (304.5)	481.5 (226.2)	520.1 (264.1)

3.6 STUDIENABLAUF

Schon vor Beginn und unabhängig von ihrer Teilnahme an der Studie wurde bei den Patienten im Rahmen ihrer (stationären, tagesklinischen oder ambulanten) psychiatrischen Behandlung eine klinische Untersuchung durchgeführt. Diese bestand aus einem Standard-Labor (mit Beurteilung von u.a. Blutbild, Entzündungswerten wie CRP und endokrinologischen Parametern wie TSH), einer somatischen und vertiefenden neurologischen Untersuchung, einem EEG und einem EKG. Auf dieser Basis wurden Patienten mit der passenden Diagnose und dem entsprechenden klinischen Bild auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die geeigneten Patienten, die Interesse an einer Teilnahme an der Studie äußerten, wurden aufgeklärt und willigten schriftlich ein. Ihre für die normale psychiatrische Behandlung erforderlichen Verlaufs- und Routine-Untersuchungen wurden auch während der Studie wie gewohnt durchgeführt.

Wie dem Studienablauf in Tabelle 3 zu entnehmen ist, wurden eine Woche vor dem Beginn der Gleichstromstimulationen (dieser Zeitpunkt wurde t0-7 genannt) zusätzlich zur Erhebung der genauen psychiatrischen Anamnese zwei für die Studie spezifische Untersuchungen durchgeführt: PANSS und SANS. Diese wurden unmittelbar vor der ersten Stimulation wiederholt (Zeitpunkt t0) und aus den beiden wurde jeweils ein PANSS- und SANS- Baseline-Mittelwert gebildet. Dabei wurde eine Abweichung von maximal 10% zwischen den t0-7 und t0-Werten toleriert als Voraussetzung für eine Stabilität der Negativ- und Positivsymptomatik.

Weitere Untersuchungen, die der ersten Stimulation vorausgingen, waren das EHT zur Bestimmung der Händigkeit sowie SOPT, TMT, CDSS und SWN (in Kapitel 4.7 genauer beschrieben). Die kognitiven Funktionen wurden mittels SOPT, TMT-A und TMT-B beurteilt. Um die Sicherheit der durchgeführten Stimulationen zu beurteilen, wurden die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen nach jeder Stimulation mittels des Comfort Rating Questionnaire (CRQ) erhoben; mögliche unerwünschte Ereignisse wurden umgehend dokumentiert.

Unmittelbar vor und nach der 1. Stimulation (Messpunkt t0) sowie vor und nach der 10. Stimulation (Messpunkt t2) fand eine Untersuchung im Magnetresonanztomographen statt. Dabei handelte es sich um eine Resting-State fMRT, deren genaue Grundlage und Auswertung in einer separaten Arbeit beschrieben werden [359].

Die tDCS wurde mit der Stromstärke von 2 mA über jeweils 20 Minuten einmal am Tag durchgeführt. Die Stimulationen erfolgten bei jedem Patienten insgesamt 10 Mal, in zwei Blöcken von jeweils 5 Stimulationen innerhalb von 2 Wochen mit einer 2-tägigen Pause am Wochenende.

In beiden Patientengruppen wurde die Stromstärke am Anfang der Stimulation über 15 Sekunden graduell bis auf 2mA erhöht (im Rahmen einer so genannten „Ramp-Up-Phase“) und am Ende der Stimulation nach dem gleichen Prinzip bis auf 0 mA reduziert („Ramp-Down-Phase“).

Da mögliche sensorische Wahrnehmungen der Stromapplikation bei einer normalen Verum-Stimulation am Ehesten in diesen beiden Phasen auftreten können, wurden sie bei den Placebo-Stimulationen eingebaut, um die Aufrechterhaltung der Verblindung in beiden Gruppen zu gewährleisten. Im Unterschied zur Verum-Gruppe folgte bei den placebostimulierten Patienten auf die Ramp-Up-Phase keine weitere elektrische Stimulation bis zur Ramp-Down-Phase. Der Modus der Stimulation (Verum vs. Placebo) wurde durch die Eingabe eines für die Patienten individuellen Zahlencodes am Stimulator festgelegt, wodurch der Durchführende auch verblindet bleiben konnte. Diese Vorgehensweise gilt als Standard in Studien mit solchem Design [360].

Die Stimulationen wurden durch eine in die Technik der tDCS eingearbeitete Hilfsperson und in Bereitschaft eines neurologisch und psychiatrisch erfahrenen Arztes durchgeführt. Es bestand ständige Interventionsbereitschaft bei eventuellen Komplikationen wie z.B. einem Krampfanfall. Die Patienten saßen während der tDCS entspannt auf einem bequemen, stabilen Stuhl und konnten sich bei Bedarf bewegen. Durch die ständige Anwesenheit des Anwenders während der Stimulation war sowohl der Sprechkontakt, als auch eine Unterbrechung oder sogar ein Abbruch der tDCS auf Wunsch des Patienten jederzeit möglich.

Tabelle 3: Studienablauf „tDCS bei Negativ-Symptomatik“

Mess- und Zeitpunkt	Screening t0-7 1 Woche vor t ₀	Messpunkt t0 Stimulationsbeginn	Erste Woche 5 Stimulationstage	Messpunkt t1 1 Woche nach t ₀	Zweite Woche 5 Stimulationstage	Messpunkt t2 1 Woche nach t1	Messpunkt t3 2 Wochen nach t2
Durchgeführte Studienbestandteile							
Voruntersuchungen und psychiatrische Anamnese	X						
Einschluss in die Studie nach den o.g. Kriterien	X						
Aufklärung der Patineten und Einwilligung	X						
EHT		X					
tDCS (Verum / Placebo)			5x		5x		
PANSS	X	X		X		X	X
SANS	X	X		X		X	X
SOPT		X		X		X	
TMT		X		X		X	
CDSS		X		X		X	X
SWN		X		X		X	X
CRQ			5x		5x		
fMRT	Vor der 1. sowie vor und nach 10. Stimulation						

Legende:

Mess- und Zeitpunkte:

Screening t₀₋₇: eine Woche vor t₀

Messpunkt t₀: unmittelbar vor der ersten Stimulation

Messpunkt t₁: nach der ersten Stimulationswoche, d.h. nach der 5. und vor der 6. Stimulation

Messpunkt t₂: nach der zweiten Stimulationswoche, d.h. nach der 10. Stimulation

Messpunkt t₃: 2 Wochen nach der 10. Stimulation, d.h. 4 Wochen nach Messpunkt t₀

CRS: jeweils direkt nach der Stimulation, allerspätestens unmittelbar vor der nächsten Stimulation.

Messinstrumente:

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

CDSS: Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia

SWN: Subjective Well-Being under Neuroleptic Treatment

CRQ: Comfort Rating Questionnaire.

3.7 HINTERGRUND UND TECHNISCHE INSTRUMENTE

Der Hintergrund für die bei dieser Studie gewählte Vorgehensweise ist die unter Punkt 2.1.7 beschriebene Hypoaktivität im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, die nach heutigem Wissensstand an der Pathogenese des Negativsyndroms bei der Schizophrenie maßgeblich beteiligt ist. Zu den Manifestationen dieser Unterfunktion im DLPFC gehört zusätzlich zu den negativen Symptomen auch eine herabgesetzte kognitive Leistungsfähigkeit in der Informationsverarbeitung und im planerisch-konstruktiven Vermögen. Entsprechend soll durch eine anodale Gleichstromstimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex die Aktivität dort gesteigert werden.

Um diesen Effekt zu erzielen, wurden bei den teilnehmenden Patienten jeweils 10 Gleichstromstimulationen durchgeführt. Dafür wurde der CE-zertifizierte Eldith DC-Stimulator[®], hergestellt von dem deutschen Unternehmen neuroConn GmbH eingesetzt. Dieser Stimulator stellt eine mikroprozessorgesteuerte Konstantstromquelle dar und erzeugt eine Stromstärke von maximal 5 mA. Der Stimulator kann Verum- und Placebo-Stimulationen durchführen und wurde bei gesunden Probanden getestet [361].

Um die Stimulationspunkte richtig zu identifizieren, wurde bei den Patienten vor der jeweiligen Stimulation eine EEG-Kappe aufgesetzt. Mit deren Hilfe wurde die Anode über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (Punkt F3 nach dem 10-20 EEG-System) und die Kathode über dem rechten orbitofrontalen Kortex (Punkt Fp2) positioniert. Dabei wurde auf einen Abstand von mindestens 6 cm zwischen Kathode und Anode geachtet, damit der Strom durch die zu stimulierenden Hirnstrukturen und nicht über oberflächliche Gewebsschichten wie die Haut fließen konnte.

Die Kathode und die Anode bestanden aus Leitgummi von der Größe 50 zu 70 mm. Um die Leitung des Gleichstroms von den Elektroden über die Haut zu erleichtern und mögliche Hautläsionen zu vermeiden, wurden die Elektroden in entsprechend zugeschnittene Schwämmchen eingelegt, die in Kochsalzlösung (144 mmol/l NaCl) getränkt wurden [311] [312]. Die Elektroden wurden während der Stimulation mittels Gummibänder an ihrer Position fixiert, sodass die Patienten sich frei bewegen konnten.

3.8 RATING-INSTRUMENTE

Die Bewertung der Auswirkung der applizierten Stimulationen auf die Symptomatik der teilnehmenden Patienten erfolgte mittels spezifischer Tests, die wie in Tabelle 3 dargestellt, während der Studie wiederholt durchgeführt wurden. Diese werden im Folgenden kurz beschrieben.

PANSS, Positive and Negative Syndroms Scale, ist ein durch Kay et al. 1975 erarbeitetes formalisiertes psychiatrisches Interview, das durch geschulte Bewerter durchgeführt wird und circa 45 Minuten dauert. Es entstand als Weiterentwicklung der aus 18 Items bestehenden Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) von Overall und Gorham und dem aus 12 Items zusammengesetzten Psychopathology Rating Schedule (PRS) von Singh und Kay. Das Ziel der Forscher war, durch eine genauere inhaltliche Definition der Items und Skalierung der Schweregrade mit Zahlenabstufung höhere inhaltliche Validität und

Zuverlässigkeit zu erlangen. PANSS wurde 1999 von M. Gerhold, M. Huss und M. Luecke ins Deutsche übersetzt und kann gegen Lizenzgebühren vom Verlag MHS bezogen werden [362]. Es dient primär der Evaluation der Positiv- und Negativsymptomatik bei der Schizophrenie. PANSS ist heute eine standardisierte, in der Schizophrenieforschung maßgebende Skala mit klar definierten Kriterien von hoher Reliabilität und Validität [363].

PANSS enthält 30 Fragen, die 3 Kategorien von Symptomen erfassen [364]:

Die Positivskala enthält 7 Fragen, die die Themenbereiche Wahn, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Feindseligkeit und Misstrauen/Verfolgungswahn abdecken. Auf der Negativskala finden sich Fragen betreffend die Affektverarmung, den emotionalen Rückzug, die mangelnde Beziehungsfähigkeit, die passiv-apathe soziale Isolation, die Erschwernis des abstrakten Denkens, die herabgesetzte Spontaneität und Gesprächsfähigkeit und das stereotype Denken.

Die Skala der globalen Psychopathologie beinhaltet weitere 16 Fragen zu folgenden Symptomen: Schuldgefühle, Angst, Anspannung, Depression, Manieriertheit, Unkooperativität, Verlangsamung der Motorik, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, Verminderung der Aufmerksamkeit, Mangel an Einsichts- und Urteilsfähigkeit, Störung der Willensbildung, Selbstbezogenheit, herabgesetzte Impulskontrolle, körperliche Befindlichkeitsstörung und aktive Vermeidung sozialer Situationen.

Bei der Durchführung von PANSS wird die Ausprägung der oben aufgezählten Symptome in den letzten 7 Tagen nach Aussage der Patienten und ihrer Angehörigen sowie nach klinischer Beobachtung nach einer siebenstufigen Skala beurteilt (7 entspricht einer maximalen Symptomstärke und 1 bedeutet, dass das Symptom nicht vorhanden ist). Daraus wird für die einzelnen Skalen sowie in der Summe ein Wert berechnet, das Gesamtergebnis variiert zwischen 30 und 210 Punkten [362].

Für PANSS zeigte sich in internationalen Studien durch die Auswahl der Items eine inhaltliche Validität. Für die einzelnen PANSS-Dimensionen nach der oben beschriebenen Einteilung (dreidimensional: Positiv/Negativ/Global) konnte in faktorenanalytischen Untersuchungen keine Konstruktvalidität nachgewiesen werden, sodass heutzutage eine fünf-faktorielle Analyse von PANSS Anwendung findet. Diese enthält die Skalen Positiv, Negativ, kognitive Beeinträchtigung (Denkstörung), Aktivierung (Erregung/ Feindseligkeit) und Dysphorie (Depression/ Angst), für die eine hohe innere Konsistenz nachgewiesen werden konnte [365] [366].

SANS steht für Scale for the Assessment of Negative Symptoms und wurde zur Überprüfung der ersten Zielhypothese dieser Arbeit verwendet. SANS ist eine 1983 von Nancy Andreasen entwickelte Fremdbeurteilungsskala, die die systematische Erfassung der Negativsymptomatik ermöglicht und im klinischen Alltag ein gut etabliertes und umfassendes Instrument darstellt [367] [368].

SANS dient der Erfassung ausschließlich negativer Symptome und bezieht sich auf die letzten 30 Tage. Die erfragten Krankheitszeichen werden in 5 Domänen eingeteilt: Affektverflachung/-starrheit, Paralogie und Alogie, Abulie und Apathie, Anhedonie und Assozialität sowie Aufmerksamkeitsstörung [369]. Diese Einteilung in Domänen und deren Unterscheidung von der Negativskala von PANSS spiegelt die Tatsache wider, dass die klinisch hochrelevanten Negativsymptome in ihrer Vielfalt und Komplexität nur als multidimensional erfasst werden können [249] [217].

CDSS oder Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia ist ein spezifisch für Schizophrenie-Patienten entwickelter psychologischer Fragebogen zur Erfassung der depressiven Symptomatik. Dieser bezieht sich auf die letzten 2 Wochen und enthält 9 Kategorien (bspw. morgendliche Depression, Suizidgefahr), die nach einer vierstufigen Skala gemessen werden (von 0 bis 3 Punkten, entsprechend fehlender bis maximaler Ausprägung).

CDSS ist ein akkurates und sehr gut erprobtes Instrument, das sich durch seinen hohen prädiktiven Wert, seine divergente Validität und seine gute Korrelation mit anderen Verfahren zur Beurteilung depressiver Symptomatik auszeichnet [370] [371].

SOPT steht für self-ordered pointing task. Dieser Test wurde zusammen mit den beiden anderen kognitiven Untersuchungen TMT-A und TMT-B jeweils innert 6 Stunden nach der Stimulation durchgeführt. Der SOPT dient primär der Bewertung des Arbeitsgedächtnisses [372]. Bei diesem Test wurde den Patienten die Aufgabe gestellt, auf jedes der ihnen gleichzeitig vorgelegten unterschiedlichen Bildern jeweils nur einmal mit dem Finger zu zeigen, ohne dabei eine bestimmte Reihenfolge beachten zu müssen. Dadurch wurde Information über exekutive Prozesse wie die Informationsprozessierung und das Arbeitsgedächtnis erworben. Diese sind typischerweise bei frontalen und temporalen Läsionen betroffen, wodurch der Test für die Beurteilung eventueller Veränderungen der Funktion des dorsolateralen Präfrontalkortex besonders geeignet ist [373].

TMT A und B oder Trail Making Test A und B sind sog. Pfadfindertests, die durch Untersuchung der visuellen Aufmerksamkeit und des Aufgabenwechsels zur Beurteilung kognitiver Funktionen eingesetzt werden [374]. Die Durchführung wird durch einen Untersucher geleitet, der die Patienten instruiert und die notwendige Zeit für die Umsetzung der Aufgabe stoppt.

Bei TMT A wird der Patient aufgefordert, die auf einem Din-A4-Blatt gedruckten Zahlen von 1 bis 25 mit einem Stift möglichst schnell in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Der TMT A eignet sich gut zur Untersuchung der Geschwindigkeit kognitiver Prozessierung. Bei TMT B ist die Aufgabe komplexer: die Patienten sollen nach dem gleichen Prinzip in aufsteigender Reihenfolge alternierend Zahlen und Buchstaben (etwa 1-A-2-B usw.) verbinden. TMT B misst konkreter die exekutiven Frontalhirn-Funktionen [375] [376].

SWN ist ein Selbstbeurteilungstest, der, wie der Name subjective well-being under neuroleptic treatment scale sagt, die durch die Patienten subjektiv empfundene Lebensqualität unter antipsychotischer medikamentöser Therapie erfasst. SWN ist ein sehr weit verbreitetes klinisches Instrument von hoher Reliabilität [377].

Die Relevanz von SWN für die Therapie der Schizophrenie wird auch durch weitere Studien hervorgehoben, die einen Zusammenhang zwischen einer Verbesserung des SWN-Score im Laufe der Therapie und der striatalen Besetzung von D2-Rezeptoren durch Antipsychotika ergeben; auch korreliert die Melioration der mit SWN gemessenen Symptomatik mit einer guten Prognose [378]. Die im SWM enthaltenen Fragen sind in 5 Subkategorien untergliedert: körperliche und geistige Funktionsfähigkeit, Selbstkontrolle, emotionale Regulation und soziale Integration. In diesen sind insgesamt 20 Items enthalten, die mit einem Wert zwischen 0 und 6 Punkten quantitativ evaluiert werden, was ein Gesamtergebnis von 20 – 120 Punkten ergibt [379].

Um die Nebenwirkungen der Stimulationen genau zu erfassen, füllten die Studienteilnehmer nach jeder Gleichstromstimulation den Fragebogen **Comfort Rating Questionnaire (CRQ)** aus. CRQ wurde als Weiterentwicklung des Fragebogens von Poreisz et al. spezifisch für die tDCS-Behandlung erarbeitet [380]. Im Fragebogen mussten die Patienten die Ausprägung möglicher unangenehmer Erscheinungen während und nach den Stimulation angeben; inhaltlich wurden die häufigsten Nebenwirkungen repräsentiert wie Schmerzen, Kribbeln, Brennen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Unruhe, visuelle Wahrnehmungsstörungen und Konzentrationsminderungen [310].

Um eine mögliche Rolle der Händigkeit bei der spezifischen Auswirkung der tDCS-Stimulation zu erfassen, füllten die Patienten vor Studienbeginn den **Edinburgh-Handedness-Test** aus. Dieser Selbstrating-Test wurde 1971 von Oldfield eingeführt und besteht aus 14 Items betreffend die bevorzugte Hand zur Ausführung wichtiger und alltäglicher Aktivitäten. Zahlreiche Studien ergeben Hinweise auf eine bei Schizophrenen häufiger vorkommende Links- oder Gemische Händigkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung [381].

3.9 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS (Version 20.0, IBM Corp.) durchgeführt. Bei den Ergebnissen betreffend die erste Zielhypothese wurde die Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests etabliert.

Die Auswertung quantitativer Variablen (wie Alter, Anzahl psychotischer Episoden und Hospitalisationen in der Vorgeschichte, Dosierung der aktuellen Medikation in Chlorpromazin-Äquivalenzen etc.) erfolgte mittels T-Test für unabhängige Stichproben. Die qualitativen Variablen hingegen wurden jeweils mit dem Exakten Test nach Fisher (bei demographischen Daten wie der Geschlechtsverteilung) oder mit dem Pearson Chi-Quadrat Test für Kontingenztafeln (bei klinischen Angaben wie Händigkeit) ermittelt.

Die Ergebnisse der Skalen, mit denen die Haupt- und die erste Nebenhypothese beurteilt wurden (SANS, PANSS, CDSS und SWN), wurden als Summen-Scores zwischen den Verum- und Placebo-Gruppen mittels Mixed Factorial Analysis of Variance for Repeated Measures (rmANOVA verglichen). Entsprechend fungierte die Gruppe (Verum vs. Placebo) als Zwischen-Subjekt-Faktor und die Messpunkte (t0-7, t0, t1, t2 und t3) als Inner-Subjekt-Faktoren.

Wie im Gruppendesign festgelegt, wurden PANSS und SANS zu allen 5 Zeitpunkten erhoben, woraus sich 5 Zeitstufen ergeben, für CDSS hingegen waren es 4 Zeitstufen (zu Zeitpunkt t0, t1, t2, t3). Die 2 Gruppen-Stufen mit Verum- vs. Placebo-Stimulation wurden bei allen 3 Skalen verwendet.

Bei den kognitiven Tests, mit denen die zweite Nebenhypothese überprüft wurde (SOPT, TMT-A, TMT-B), wurde mixed factorial rmANOVA verwendet. Dabei fungierten die drei Zeitpunkte der Erhebung (t0, t1, t2) als Inner-Subjekt-Faktoren und die Art der Stimulation (Verum oder Placebo) als Zwischen-Subjekt-Faktoren. Entsprechend ergaben sich für diese Tests drei Zeit- (t0, t1, t2) und 2 Gruppenstufen (Verum und Placebo).

Um die Ergebnisse betreffend die Haupt- und die erste Nebenhypothese weiter zu differenzieren, wurden auch die Werte der PANSS- und SANS-Subskalen (wie unter Punkt 3.8 beschrieben)

ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mit mixed factorial rmANOVAs verglichen, mit den 5 Zeitstufen (entsprechend den Zeitpunkten der Durchführung t0-7, t0, t1, t2, t3) als Inner-Subjekt-Faktoren; die Gruppe (Verum vs Placebo) fungierte als Zwischen-Subjekt-Faktor.

Die Ergebnisse des CRQ wurden zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe auch mit mixed factorial rmANOVA verglichen. Dabei fungierten die Zeitstufen (der CRQ-Score nach jeder Stimulation) als Inner-Subjekt-Faktoren und die Gruppe (Verum vs. Placebo) als Zwischen-Subjekt-Faktor.

Bei allen signifikanten Gruppenfaktoren wurden Post-hoc-Tests zum Vergleich der einzelnen Zeitpunkte durchgeführt. Die Sphärizität der Daten wurde mit dem Mauchly W-Test überprüft; bei signifikanten Ergebnissen wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur verwendet.

Für die SANS- und PANSS-Testergebnisse wurden die 95% Konfidenzintervalle berechnet; mit dem partiellen Eta-Quadrat wurde die Effektstärke berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei $P = 0.05$ festgelegt.

Sofern nicht anders angegeben, erfolgen alle Angaben mit Standardabweichung.

4 ERGEBNISSE

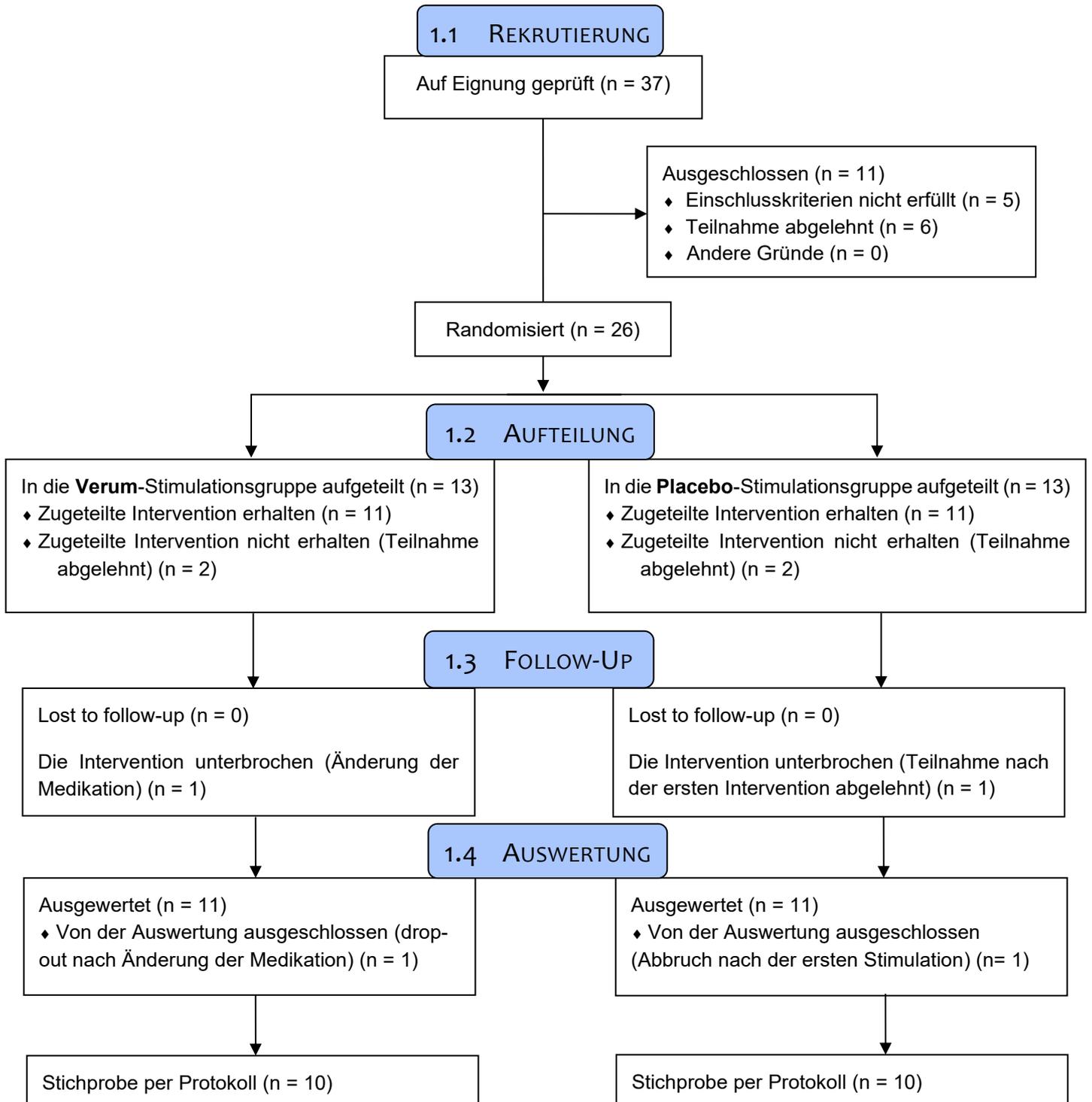
4.1 KLINISCHE UND DEMOGRAPHISCHE DATEN

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 15 Männern und 5 Frauen zusammen. Diese waren zwischen 22 und 57, im Durchschnitt 36 Jahre alt. 19 von ihnen nahmen an allen 10 tDCS-Stimulationen teil, ein Patient, der in der Verum-Gruppe eingeteilt war, verpasste eine einzige Stimulation. Die analysierte Stichprobe per Protokoll umfasste 20 Patienten. Der Ablauf ist auf dem Consort –Diagramm in Abbildung 11 dargestellt.



CONSORT

TRANSPARENT REPORTING of TRIALS



Die demographischen und klinischen Daten unterschieden sich größtenteils nicht signifikant zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe; eine Ausnahme stellten das Alter bei Krankheitsbeginn ($P = .008$), das Geschlecht ($P < .001$) und die Händigkeit ($P < .001$), dar. Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt Tabelle 4. Innerhalb jeder der beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen von SANS, PANSS, CDSS, SOPT, TMT-A und TMT-B zum Zeitpunkt t0-7 und t0; ein Vergleich zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt t0 ergab keine signifikanten Differenzen ($P > .05$; Tabelle 4).

Tabelle 4: Demographische Daten und Ergebnisse der klinischen Testung im Vergleich zwischen der Verum- und der Placebo-Patientengruppe

	Verum tDCS (n = 10)	Placebo tDCS (n = 10)	Gesamt (N =20)	Verum vs Placebo		
				P - Wert	χ^2	df
Geschlecht, männlich/weiblich	5/5	10/0	15/5	.000^a	5.000	1
Händigkeit, rechts/links	10/0	9/1	19/1	.000^b	16.200	1
				P value	F	df
Alter (in Jahren)	38.4 (12.9)	34.1 (10.7)	36.1 (11.4)	.426 ^c	0.420	18
Alter bei Krankheitsbeginn (in Jahren)	31.3 (11.0)	20.4 (3.3)	28.5 (10.6)	.008^c	9.827	18
Dauer der Schizophrenie (in Jahren)	7.1 (6.1)	13.8 (12.1)	10.5 (9.9)	.134 ^c	3.026	18
Anzahl der Krankheitsepisoden	3.6 (2.6)	6.0 (6.4)	4.8 (4.9)	.289 ^c	5.970	18
Dauer der bisherigen Hospitalisationen (in Monaten)	12.2 (7.8)	21.0 (21.9)	16.6 (16.6)	.244 ^c	19.284	18
Dauer der aktuellen Hospitalisation (in Wochen)	8.5 (5.2)	8.8 (6.1)	8.6 (5.5)	.953 ^c	0.008	18
Anzahl der Krankheitsepisoden	3.9 (2.6)	7.7 (8.2)	5.5 (5.9)	.207 ^c	3.944	14
Dauer der Krankheitsepisoden (in Monaten)	4.8 (1.6)	5.4 (1.5)	5.1 (1.5)	.416 ^c	0.793	14
Chlorpromazin-Äquivalente, CPZ (mg/Tag)	558.8 (304.5)	481.5 (226.2)	520.1 (264.1)	.528 ^c	0.938	18
Test-Ergebnisse						
SANS (Zeitpunkt t0)	59.6 (23.0)	64.4 (13.1)	62.0 (18.4)	.574 ^c	4.352	18
SANS (Zeitpunkt t3)	38.1 (21.7)	63.9 (16.4)	51.0 (22.9)	.008^c	1.358	18
PANSS Gesamtscore (Zeitpunkt t0)	79.5 (20.0)	85.6 (6.8)	82.6 (14.9)	.374 ^c	4.570	11.028
PANSS Gesamtscore (Zeitpunkt t3)	60.9 (22.1)	83.7 (8.7)	72.3 (20.1)	.011^c	13.590	11.735
PANSS negative Subskala (Zeitpunkt t0)	24.0 (5.4)	25.1 (4.1)	24.6 (4.7)	.612 ^c	0.262	18
PANSS negative Subskala (Zeitpunkt t3)	16.6 (6.9)	26.6 (4.2)	21.6 (7.6)	.001^c	3.364	18
PANSS positive Subskala (Zeitpunkt t0)	10.0 (3.9)	10.7 (4.1)	10.4 (3.9)	.697 ^c	0.009	18
PANSS positive Subskala (Zeitpunkt t3)	7.5 (2.8)	9.7 (4.5)	8.6 (3.8)	.202 ^c	0.746	18
CDSS (Zeitpunkt t0)	6.0 (4.9)	8.6 (3.6)	7.3 (4.4)	.195 ^c	1.208	18
CDSS (Zeitpunkt t3)	2.6 (2.4)	5.7 (3.8)	4.2 (3.5)	.042^c	1.876	18
SWN (Zeitpunkt t0)	83.1 (10.8)	72.7 (16.3)	77.9 (14.4)	.184 ^c	1.993	12
SWN (Zeitpunkt t3)	94.6 (14.4)	73.0 (18.9)	83.8 (19.7)	.033^c	0.372	12
SOPT (Zeitpunkt t0)	4.7 (4.8)	5.6 (3.8)	5.2 (4.2)	.648 ^c	0.048	18
SOPT (Zeitpunkt t2)	3.4 (3.7)	5.3 (3.7)	4.4 (3.7)	.260 ^c	0.022	18
TMT A (Zeitpunkt t0)	45.7 (26.2)	34.4 (10.3)	40.1 (20.2)	.220 ^c	1.387	18
TMT A (Zeitpunkt t2)	37.9 (27.8)	29.9 (9.1)	33.9 (20.5)	.398 ^c	2.860	18
TMT B (Zeitpunkt t0)	122.8 (96.1)	88.1 (40.4)	104.5 (72.3)	.310 ^c	2.095	17
TMT B (Zeitpunkt t2)	91.7 (82.9)	79.5 (45.0)	85.3 (64.1)	.697 ^c	0.332	17

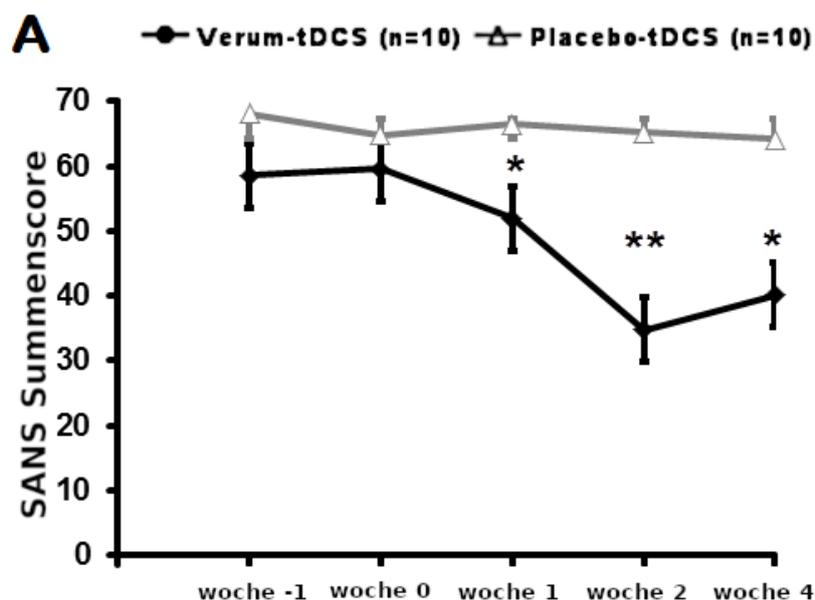
Legende: t0: Baseline (1 Tag vor der ersten Gleichstrom-Stimulation); t2: 2 Wochen nach t0 (nach der 10. Gleichstrom-Stimulation); t3: Follow-up (4 Wochen nach t0); CPZ: Dosis de Antipsychotika in Chlorpromazin-Äquivalenten; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; SWN: Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment Scale; SOPT: Self-Ordered Pointing Task; TMT A: Trail-Making Test, Version A; TMT B: Trail-Making Test, Version B; df: Freiheitsgrade. Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung präsentiert. Signifikante Ergebnisse sind jeweils in Rot dargestellt. ^a Exakter Test nach Fisher. ^b Chi-Quadrat Test. ^c T-test.

4.2 ERGEBNISSE DER TESTUNG DER HAUPHYPOTHESE

Die Überprüfung der Haupthypothese beruhte auf der Beurteilung der Ausprägung der Negativ-Symptomatik im Verlauf der Studie. Die Messung erfolgte mit dem Fragebogen **SANS**, verwendet wurde der Summenwert. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten mittels mixed factorial rmANCOVA (Inner-Subjekt-Effekte: SANS Summenscore: t-7, t0, t1, t2, t3; Zwischen-Subjekt-Faktoren: Gruppe (Verum vs. Placebo); Kovariaten: Geschlecht, Händigkeit, Alter bei Krankheitsbeginn) ergab einen signifikanten Zeit \times Gruppe – Interaktions-Effekt (Greenhouse-Geisser-Korrektur Zeit \times Gruppe: $F = 5.312$, $df = 1.675$, $\epsilon = 0.419$, $P = .016$; PES = 0.262; Verumgruppe: CI = 34.902 – 63.572; Placebogruppe t-7: CI = 51.988 – 80.658). Angesichts der unter 4.1 aufgeführten signifikanten Gruppenunterschiede wurde die Auswirkung der Kovariaten Geschlecht ($F = 0.039$, $df = 1$, $P = .847$), Alter bei Erkrankungsbeginn ($F = 0.111$, $df = 1$, $P = .743$) sowie Händigkeit ($F = 0.076$, $df = 1$, $P = .786$) auf den SANS-Score getestet und es wurden keine diesbezüglichen signifikanten Ergebnisse gefunden.

Die Gruppen-Mittelwerte in SANS wurden im Verlauf der Stimulationen mit den Ausgangswerten der jeweiligen Gruppe sowie zwischen den Gruppen verglichen. Dabei zeigte sich, dass in der Placebo-Gruppe nur eine minimale Verbesserung der Symptomatik um 0,7% zwischen Zeitpunkt t3 und t0 gemessen werden konnte (t0: 64.4 ± 13.1 , t1: 66.4 ± 12.1 ; t2: 65.2 ± 10.3 ; t3: 63.9 ± 16.4). In der Verum-Gruppe hingegen betrug die Reduktion des Summen-Scores in SANS im gleichen Zeitabschnitt 36.1% (t0: 59.6 ± 23.0 resp. t3: 38.1 ± 21.7). Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen ergab signifikante Unterschiede nach 2 Wochen (t2; $P = .005$), und bei der Follow-Up-Untersuchung nach 4 Wochen (t3; $P = .008$). Eine Übersicht über die SANS-Mittelwerte in den zwei Patientengruppen zu den untersuchten Zeitpunkten gibt Abbildung 12.

Abbildung 12: Verlauf der SANS-Mittelwerte im Gruppenvergleich



Legende: Ergebnisse des Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) als Summenscore im Vergleich zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardfehler des Mittelwerts. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind wie folgt markiert: * für $P < .05$ und ** für $P < .01$.

Die Negativsymptomatik, die mit SANS erhoben wurde, wurde zusätzlich in Bezug auf die in **SANS** enthaltenen **Subskalen** ausgewertet. Für die Dimension „Alogie“ konnte eine signifikante Verbesserung des Wertes über die Zeit in der Verum-Stimulations-Gruppe im Unterschied zur Placebo-Gruppe festgestellt werden (Vergleich zwischen den Zeitpunkten t0 und t3; 40.9% vs. 6.7%; $P = .033$; PES = 0.229; Verum-Gruppe: Konfidenzintervall = 6.75 – 12.65; Placebo-Gruppe: Konfidenzintervall = 11.34 – 17.26).

Die übrigen SANS-Skalen wurden auch verglichen und es zeigte sich bei allen 4, wie in Tabelle 5 ersichtlich, eine eindeutige Tendenz zu Verbesserung der Werte in der Verum- im Gegensatz zur Placebo-Gruppe; die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 5: SANS- und PANS-Subskalen-Werte in der Verum- und Placebo-Gruppe vor der Stimulation (Zeitpunkt t0) und 4 Wochen danach (Zeitpunkt t3)

	t0 Verum vs. Placebogruppe	t3 Verum vs. Placebogruppe	F	df	P-Wert
SANS Affektverflachung	18.20 (4.13) / 20.70 (6.52)	11.40 (5.74) / 19.20 (8.43)	3.766	1	0.068 ^a
SANS Alogie	12.20 (6.53) / 14.70 (3.74)	7.20 (4.64) / 13.90 (3.18)	5.346	1	0.033*^a
SANS Abulie/Apathie	9.80 (5.01) / 8.70 (3.37)	6.60 (4.30) / 10.20 (4.29)	0.488	1	0.494 ^a
SANS Anhedonie/Asozialität	12.90 (5.34) / 13.40 (4.88)	8.20 (5.92) / 13.70 (4.06)	2.072	1	0.167 ^a
SANS Aufmerksamkeit	6.50 (3.69) / 6.90 (2.42)	4.70 (2.95) / 6.90 (2.69)	1.200	1	0.288 ^a
PANSS Positivskala	10.00 (3.86) / 10.70 (4.06)	7.50 (2.76) / 9.70 (4.47)	0.840	1	0.371 ^a
PANSS Negativskala	24.00 (5.38) / 25.10 (4.07)	16.60 (6.92) / 26.60 (4.17)	8.527	1	0.009*^a
PANSS kognitive Beeinträchtigung	25.30 (7.76) / 25.70 (3.30)	20.20 (7.69) / 25.90 (3.00)	1.853	1	0.190 ^a
PANSS Erregung/ Feindseligkeit	6.70 (2.71) / 8.20 (4.39)	5.70 (2.45) / 6.80 (3.77)	0.780	1	0.389 ^a
PANSS Depression/ Angst	13.50 (3.17) / 15.90 (3.45)	10.90 (3.67) / 14.70 (3.43)	5.467	1	0.031*^a

Legende: Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung präsentiert. Signifikante Ergebnisse für die Zwischen-Subjekt-Faktoren (Verum- vs. Placebogruppe) sind jeweils in Rot dargestellt. Es wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur durchgeführt.

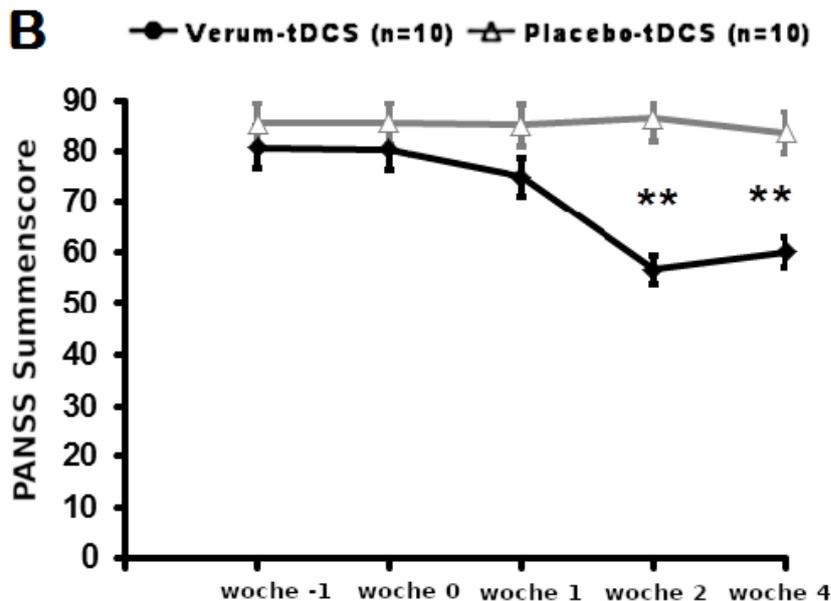
4.3 ERGEBNISSE DER TESTUNG DER ERSTEN NEBENHYPOTHESE

Die mit **PANSS** erhobene Symptomatik wurde als Summenscore mit mixed factorial ANOVA für Messwiederholung mit Greenhouse-Geisser-Korrektur (Inner-Subjekt-Faktoren: PANSS Summenscore bei t-7, t0, t1, t2, t3; Zwischen-Subjekt-Faktoren: Verum- vs. Placebo-Stimulationsgruppe) ausgewertet. Es zeigte sich ein signifikanter Zeiteffekt ($F = 5.608$, $df = 1.607$, $\epsilon = 0.402$, $P = .013$; PES = 0.238; Verum-Gruppe: CI = 63.579 – 81.741; Placebo-Gruppe: t-7: CI = 76.179 – 94.341) sowie ein signifikanter Interaktionseffekt für Zeit und Gruppe ($F = 4.748$, $df = 1.607$, $\epsilon = 0.402$, $P = .022$; PES = 0.209). Der Gruppennschnitts-PANSS-Summenscore sank nach den 10 tDCS-Stimulationen um 23.4% in der Verum- (t0: 79.5 ± 20.0 ; t3: 60.9 ± 22.1) und um 2.2% in der Placebo-Gruppe (t0: 85.6 ± 6.8 ; t3: 83.7 ± 8.7).

Um die Verbesserung im zeitlichen Verlauf differenzierter zu beurteilen, wurde Post-hoc-Test durchgeführt (One Way mixed factorial rmANOVA, Inner-Subjektfaktoren: **PANSS-Summenscore** zum Zeitpunkt t-7, t0, t1, t2, t3; Zwischen-Subjekt-Faktoren: Verum- vs. Placebo-Stimulationsgruppe). In der Verum-Gruppe bestand eine signifikante Tendenz zur deutlichen Reduktion in den PANSS-Werten ab

dem Zeitpunkt t2 (t-7: $F = 0.511$, $df = 1$, $P = .484$; t0: $F = 0.832$, $df = 1$, $P = .374$; t1: $F = 1.418$, $df = 1$, $P = .249$; t2: $F = 7.962$, $df = 1$, $P = .011$, t3: $F = 9.183$, $df = 1$, $P = .007$). Der zeitliche Verlauf im Gruppenvergleich ist auf Abbildung 13 zu sehen.

Abbildung 13: Verlauf der PANSS-Mittelwerte im Gruppenvergleich



*Legende: Ergebnisse des Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) als Summenscore im Vergleich zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardfehler des Mittelwerts. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind wie folgt markiert: * für $P < .05$ und ** für $P < .01$.*

Ein Post-hoc-Test wurde auch in Bezug auf die 5 **PANSS-Unterskalen** wie unter Punkt 3.8 beschrieben durchgeführt. Dieser ergab für die Skala „Negativsymptome“ eine signifikant größere Reduktion der Symptomatik nach Verum- in Vergleich zu Placebo-Stimulationen zu den Zeitpunkten t2 ($F = 7.38$, $df = 1$, $P = .014$) und t3 ($F = 15.34$, $df = 1$, $P = .001$). Im Subskalenvergleich zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe ließen sich signifikante Unterschiede für die Skalen „Negativsymptome“ (–30.8% gegen +5.9%) und „Depression/Angst“ (–19.3% gegen –7.5%) nachweisen. Die Werte sind in Tabelle 4 dargestellt.

Die Depressions-Symptomatik, die mit **CDSS** erhoben wurde, wurde mit Mixed factorial rmANOVA ausgewertet. Es zeigte sich ein signifikanter Zeiteffekt (Greenhouse-Geisser-Korrektur für Zeit: $F=11.048$, $df=3$, $\epsilon=0.678$, $p<0.001$); kein signifikanter Effekt war für die Gruppenzugehörigkeit ($F=2.983$, $df=1$, $p=0.101$) oder für die Zeit-Gruppe-Interaktion (Greenhouse Geisser-Korrektur Zeit x Gruppe: $F=0.543$, $df=3$, $\epsilon=0.678$, $p=0.589$) messbar.

Die subjektiv empfundene Lebensqualität unter der Medikation wurde mit SWN erfasst und auch mit Mixed factorial rmANOVA ausgewertet. Die Mittelwerte unterschieden sich bei der Baseline-Messung nicht signifikant zwischen den Gruppen (Verum-Gruppe zum Zeitpunkt t0: 83.1 ± 10.8 ; Placebo-Gruppe:

72.7±16.3), ein Unterschied zeigte sich aber nach den Stimulationen: in der Verum-Gruppe waren die SWN-Werte bei t3 signifikant höher (94.6±14.4) als in der Placebo-Gruppe (73.0±18.9; p=0.033).

4.4 ERGEBNISSE DER TESTUNG DER ZWEITEN NEBENHYPOTHESE

Die Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses mit **SOPT** zeigte keine signifikanten Ergebnisse für den Zeit- (F=0.854, df=2, p=0.434), Gruppeneffekt (F=0.509, df=1, p=0.485) oder für den Interaktionseffekt Zeit und Gruppe (F=0.615, df=2, p=0.546).

Die **TMT-A** - Ergebnisse verbesserten sich im Sinne einer Verkürzung der Reaktionszeit signifikant über die Zeit (time: F=5.07, df=2, p=0.012), jedoch zeigte sich kein signifikanter Gruppen- (F=1.02, df=1, p=0.326) oder Zeit x Gruppe-Interaktionseffekt (Zeit x Gruppe: F=0.32, df=2, p=0.700).

Im **TMT-B** verhielten sich die Werte ähnlich: es zeigte sich eine signifikante Verbesserung für den Zeiteffekt zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 (time: F=7.21, df=2, p=0.002), jedoch kein signifikanter Gruppen- (F=0.627, df=1, p=0.439) oder Zeit x Gruppe-Interaktionseffekt (Zeit x Gruppe: F=1.61, df=2, p=0.215).

4.5 ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG DER VERTRÄGLICHKEIT DER TDCS

Die Verträglichkeit der Stimulationen wurde mit dem Fragebogen CRQ erhoben und ausgewertet. Statistisch wurden die CRQ-Ergebnisse während und nach der 1., 5. und 10. Stimulation und zwischen der Verum- und der Placebo-Patientengruppe verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf folgende Empfindungen:

- Schmerzen (während: F=0.766, df=1, p=0.396; und nach den Stimulationen: F=0.749, df=1, p=0.382),
- Kribbeln (während: F=0.543, df=1, p=0.473; und nach den Stimulationen: F=0.345, df=1, p=0.567),
- Brennen (während: F=0.701, df=1, p=0.417; und nach den Stimulationen: F=0.021, df=1, p=0.887),
- Müdigkeit (während: F=1.169, df=1, p=0.293; und nach den Stimulationen: F=1.273, df=1, p=0.278),
- Nervosität (während: F=2.479, df=1, p=0.138; und nach den Stimulationen: F=1.911, df=1, p=0.189),
- Konzentrationsstörungen (während: F=4.193, df=1, p=0.060; und nach den Stimulationen: F=0.987, df=1, p=0.337)
- Kopfschmerzen (während: F=0.389, df=1, p=0.543, und nach den Stimulationen: F=0.581, df=1, p=0.459).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die allgemeinen unangenehmen Empfindungen (F=0.786, df=1, p=0.390). Keiner der Patienten gab visuelle Wahrnehmungsstörungen bei den Stimulationen an.

5 DISKUSSION

5.1 DISKUSSION DER METHODEN

In diesem Kapitel wird die Methodik der Studie kritisch überprüft und in Bezug auf ihre Stärken und verbesserungswürdigen Punkte näher beleuchtet.

5.1.1 STUDIENDESIGN

Eine große Stärke der vorliegenden Studie ist das doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Design. Dieses stellt bekanntlich den Goldstandard zur Überprüfung der Wirksamkeit neuartiger Therapiemethoden dar. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeit lagen keine anderen Studien vor, die die Wirksamkeit der tDCS als Therapiemethode für das Negativsyndrom in der Schizophrenie untersuchten. Dadurch kann das Design als besonders geeignet für diese „proof-of-concept“- Studie erachtet werden, die dadurch die Erarbeitung von Arbeitshypothesen für die weitere Erforschung dieses Gebiets ermöglicht. Die in der Zwischenzeit wachsende Zahl von Studien anderer Arbeitsgruppen zum gleichen Thema erlaubt einen Vergleich mit deren Herangehensweisen und Ergebnissen.

Ein Kritikpunkt betreffend die Gültigkeit der hier gewonnenen Daten ist das relativ kleine Patientenkollektiv, das insgesamt 20 Teilnehmende umfasste. Daraus ergibt sich dahingehend ein Nachteil, als die Ergebnisse aus statistischer und epidemiologischer Sicht nur limitiert auf die Gesamtpopulation schizophrener Patienten übertragen werden können. Diese Schwäche soll jedoch auch vor dem Hintergrund des aktuellen Stands der Forschung betrachtet werden: wie ein systematisches Review der Medline- and Cochrane- Datenbanken vom Jahr 2018 zeigt, liegt die Teilnehmer-Anzahl im Vergleich zu anderen Studien mit einer ähnlichen Fragestellung im Durchschnitt [346]. Zukünftige Forschungsprojekte können auf den vorliegenden Ergebnissen aufbauen und den Umfang des Patientenkollektivs erweitern, um dadurch den möglichen Stichprobenfehler zu reduzieren.

5.1.2 STUDIENABLAUF

Das Stimulations- und Messprotokoll dieser Studie wird hier kritisch überprüft und mit anderen klinischen Studien verglichen.

Bezüglich der gewählten **Position der Elektroden** lässt sich sagen, dass die Position der Anode in allen aktuell publizierten Studien, die die Verbesserung negativer Symptomatik als primäres oder sekundäres Outcome haben, mit der in der vorliegenden Arbeit übereinstimmt, während für die Position der Kathode in der Literatur unterschiedliche Möglichkeiten beschrieben werden. So verwenden Gomes et al. in einer Studie vom Jahr 2015, bei der sie primär das Ansprechen der Negativsymptomatik bei Schizophreniepatienten auf die tDCS überprüfen, ein Design mit Anode über dem linken DLPFC, die Kathode hingegen platzierten sie über dem kontralateralen DLPFC (EEG-Punkt F4) [382]. Die gleiche Elektrodenposition wurde von Shiozawa et al. verwendet, um die Wirkung von der Kombination aus tDCS und kognitivem Training auf die mit PANSS gemessene Symptomatik bei der

Schizophrenie zu beurteilen [383]. Brunelin et al. entschieden sich 2012 in einer Studie, die primär die Auswirkung der tDCS auf therapieresistente akustische Halluzinationen untersuchte und die Entwicklung der Negativsymptomatik darunter miterfasste, für die Positionierung der Anode über dem linken DLPFC und der Kathode über dem ipsilateralen temporoparietalen Kortex (EEG-Punkt Tp3) [384]. Die gleiche Elektrodenposition wählten Fitzgerald et al. und untersuchten diese mit uni- und bilateralen Stimulationen für die Behandlung von therapieresistenten Halluzinationen und negativen Symptomen bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung [385]. In einer Studie von Kurimori et al. von 2015, die den Einfluss der tDCS auf die Negativsymptomatik untersuchte, wurde die Kathode extrazephalisch positioniert: über dem kontralateralen Musculus deltoideus.

Die Wahl der Kathodenposition in der vorliegenden Arbeit erfolgte in Anlehnung an zahlreiche Studien sowohl mit gesunden Probanden, als auch mit Patienten mit unterschiedlichen psychiatrischen Krankheitsbildern, u.a. mit schwerer Depression und Schizophrenie. Darin wurde die auch hier gewählte Lage der Kathode über dem rechten orbitofrontalen Kortex (Punkt Fp2) untersucht und erwies sich als sicher [9] [288] [341] [314]. Gepaart mit der Anode über dem DLPFC stellt diese Elektrodenposition eine sehr häufig untersuchte und für viele Indikationen nachweislich wirksame Kombination dar [386].

Der linke DLPFC mit seinen spezifischen Funktionsbeeinträchtigungen bei den Schizophreniepatienten mit Negativsymptomen kann als das primär zu stimulierende Hirnareal in der vorliegenden Arbeit betrachtet werden. Die gewählte Lage der Anode über dem Punkt F3 nach dem 10-20 EEG-System stellt einen Standard für die Modulation von Emotionsregulation und kognitiven Prozessen dar [387]. Auch zeigt die aktuelle Literatur, dass diese die häufigste Position der Anode ist, mit der eine positive Beeinflussung der Negativsymptomatik bei der Schizophrenie erzielt werden kann [10].

Eine Herausforderung stellt die Festlegung der genauen Elektrodenposition, mit der der linke DLPFC spezifisch und effizient stimuliert werden kann, dar. Eine Studie von Seibt et al. vom Jahr 2015 geht der Frage nach, wie sich die unterschiedlichen Elektroden-Positionen und die inter-individuelle anatomische Variabilität auf die DLPFC-tDCS auswirken. Kostspielige Methoden, die zu einer genauen Positionierung führen können, schließen funktionelles Mapping und Neuro-Navigation mit TMS oder MRT ein [388]. De Witte et al. zeigen in einer Studie von 2018, dass die manuelle Festlegung der Elektrodenlage nach dem EEG-System für das DLPFC anteromedialer ausfällt als die MRT-navigierte, was auch zu unterschiedlichen elektrischen Feldern innerhalb von dem stimulierten Gewebe führt [387]. Für die konventionelle Anwendung bedarf es weiterer Studien, um die optimale Methode für die möglichst anatomisch korrekte und dennoch praktikable Platzierung der Elektroden zu etablieren. Ein Versuch der Optimierung stellt die High-definition tDCS dar, bei der durch kleinere Elektroden in spezieller Anordnung der Stromfluss durch das Gehirn besser gesteuert werden kann [389]. Ein weiterer Schritt in dieser Richtung ist die Entwicklung von sog. regionalen personalisierten Elektroden (Regional Personalized Electrode, RePE), die individuell angepasst werden können. Für diese werden aktuell Methoden der genauen Lokalisierung der Stimulationsstellen ohne Neuro-Navigation und im häuslichen Setting entwickelt [390].

In der vorliegenden Studie wurde die **Stromstärke** von 2mA benutzt. Die Wahl dieses Parameters basierte auf den Daten einiger klinischer Studien. In Reviews von Antal et al., Woods et al. und Bikson et al. von 2016 wird als übliche Stromintensität 1 bis 2 mA angegeben, mit Hinweisen auf eine länger anhaltende Wirkung nach der Applikation von 2 mA und vermehrte Nebenwirkungen ab einer

Stromstärke von 4 mA. Durch die Komplexität der Wirkung der tDCS im Gehirn kann keine lineare Korrelation zwischen Stromintensität, Wirkungsstärke und Risiko für Nebenwirkungen hergestellt werden, sodass die üblichen Stimulationsparameter nicht kalkulatorisch, sondern vielmehr empirisch festgelegt wurden [310] [296] [314]. Wenn die Literatur betreffend den Einsatz der tDCS spezifisch zur Behandlung der Schizophrenie betrachtet wird, überwiegen die Studien mit einer Stromstärke von 2mA eindeutig, insbesondere was die Behandlung von Negativsymptomen angeht [10]. Zwei Beispiele sind die Studie Gomes et al. von 2015, bei der die tDCS-Stimulationen mit einer Dauer von jeweils 20 Minuten an 10 Tagen mit einer Pause am Wochenende, mit der Stromstärke von 2 mA appliziert wurden [382], und diese von Brunelin et al., die bei den teilnehmenden Patienten jeweils zweimal täglich eine 20-minütige Stimulation für insgesamt 5 aufeinander folgende Tage durchführen [384]. In Bezug auf Stromstärke, Stimulationsdauer- und Frequenz ist das in unserer Studie gewählte Setting vergleichbar mit den in der aktuellen Literatur üblichen [10].

Ein möglicher Nachteil im Studienablauf stellt die Tatsache dar, dass im Protokoll keine Massnahmen vorgesehen wurden, um für die zahlreichen Faktoren zu kontrollieren, die die **Aktivität** unterschiedlicher **Hirnareale und –netzwerke** beeinflussen können. Dazu gehört zum Beispiel die Tageszeit, die bei den von uns durchgeführten Stimulationen nicht fix festgelegt wurde. Infolgedessen kann es durch zeitabhängige Schwankungen der neuronalen Aktivität zu nicht abschätzbaren Auswirkungen auf den Effekt des Verfahrens kommen [391]. Auch die geistige Aktivität direkt vor und während der Stimulation kann mit der Wirkung der tDCS interagieren [392], gleiches betrifft den Konsum von Substanzen wie Nikotin und Alkohol [393]. Thirugnanasambandam et al. beschreiben eine Unterdrückung von tDCS-induzierter LTD- sowie von LTD-ähnlicher Plastizität nach Applikation von Nikotin, die von Grundey et al. bestätigt wurde und hypothetisch durch eine über die nikotinergen ACh-Rezeptoren vermittelte Beeinflussung der intrazellulären Calcium-Konzentration erklärt werden kann [394]. Solche Einflüsse auf die LTP- und LTD-ähnlich vermittelte Reaktionsfähigkeit auf die tDCS werden in der Literatur als Metaplastizität bezeichnet [395] [396] und sollten in zukünftigen Studien stärker berücksichtigt werden, entweder durch ihre Minimierung im Vorfeld oder durch Einbezug bei der Auswertung der Ergebnisse.

Bei den Teilnehmern der vorliegenden Studie wurde eine stabil eingestellte medikamentöse Therapie für die Aufnahme in das Studienprotokoll vorausgesetzt. Ein möglicher Kritikpunkt bei den eingeschlossenen Patienten ist die Heterogenität der verabreichten **Medikation** mit Vertretern der Wirkstoffklassen der Antipsychotika, Antidepressiva, Phasenprophylaktika sowie bei drei Patienten aus der Verum-Gruppe Benzodiazepine. Diese Substanzklassen können unterschiedliche Effekte auf die tDCS-Wirkung ausüben, auf die an dieser Stelle eingegangen wird.

Die möglichen Auswirkungen von **Antipsychotika** auf die tDCS sind aufgrund von deren Stellenwert bei der Behandlung der Schizophrenie und deren Rezeptor-vermittelter Wirkung im ZNS von hoher Relevanz für die vorliegende Studie. Diese Effekte genau zu beurteilen wird dadurch erschwert, dass die bei der Schizophrenie veränderte Neuroplastizität und –konnektivität sowie die Normabweichungen auf Rezeptorebene auch einen Einfluss auf die tDCS-Wirkung ausüben können [397]. Eine reduzierte LTP-ähnliche Plastizität nach anodaler tDCS sowie herabgesetzte LTD-ähnliche Plastizität nach kathodaler tDCS wurde für den motorischen Kortex bei der Schizophrenie vielfach beschrieben, wurde jedoch bisher überwiegend bei antipsychotisch medizierten Patienten untersucht [181] [398] [176] [399] [400]. Die Auswirkung dieser Medikation wird u.a. über Dopamin-Rezeptoren vermittelt und Dopamin beeinflusst nicht-linear die über Glutamat vermittelte neuronale Plastizität.

So hebt die Blockade von D2-Rezeptoren (wie sie zum Beispiel unter Haloperidol sehr deutlich entsteht) die Plastizitäts-Induktion durch tDCS auf, was die Bedeutung des D2-Rezeptors für die Wirkung von tDCS hervorhebt [397]. Auch das Verhältnis zwischen D1- und D2-Aktivität beeinflusst die Effekte der tDCS [401] [402]. Entsprechend hat das Rezeptorprofil, insbesondere die D2-Rezeptoraffinität der Antipsychotika eine bedeutende Auswirkung auf die tDCS-Effekte: Medikamente mit niedriger Affinität, transienter Bindung oder mit partiellem Antagonismus an D2-Rezeptoren wie Clozapin, Aripiprazol, Quetiapin und Olanzapin sind weniger limitierend für die tDCS-Wirkung [403]. Diese wurden auch bei der Großzahl unserer Studienteilnehmer eingesetzt; hochaffine D2-Antagonisten, die die tDCS-Effekte deutlicher abschwächen, wurden insgesamt seltener verwendet und waren ähnlich zwischen den Gruppen verteilt: 3 Patienten aus der Placebo- und 4 aus der Verum-Gruppe wurden mit Risperidon bzw. Paliperidon und 2 aus der Placebo-Gruppe mit Amisulprid behandelt.

Ein großer Vorteil dieser Arbeit ist die bereits vor Einschluss in das Studienprotokoll stabil eingestellte und während der gesamten Studie beibehaltene antipsychotische Medikation. Auch in der Studie von Brunelin et al. wurde auf eine unveränderte Antipsychotika-Gabe geachtet, was einen Einfluss auf die erzielten positiven Effekte der Verum-tDCS in beiden Studien haben kann [384]. Shiozawa et al. untersuchten Patienten unter Medikation mit Antipsychotika mit sehr unterschiedlichen Rezeptoraffinitäten und konnten keine signifikanten tDCS-Effekte auf die Schizophrenie-Symptomatik feststellen [383]. Die aktuelle Studienlage legt eine wichtige Rolle der Art, Dosis und Dauer der antipsychotischen Medikation für die Entfaltung und Beurteilung der tDCS-Effekte nahe und macht die dringende Notwendigkeit weiterer Erforschung dieser Zusammenhänge deutlich.

Die potenziellen Auswirkungen der Unterschiede zwischen der antipsychotischen Medikation in den beiden Patientengruppen in unserer Studie auf die tDCS-Effekte werden möglicherweise durch die Ungleichverteilung der Geschlechter teilweise relativiert. Dies geht aus einer Studie von Agarwal et al. hervor, in der sich die Auswirkung der Antipsychotika auf das Ansprechen auf tDCS nur bei Frauen zeigte, was mit der Östrogen-Wirkung auf die Dopamin-Rezeptoren zusammenhängen kann [357]. Darüber hinaus weist eine Untersuchung von Waters et al. an Mäusen auf eine Verstärkung der LTP-Induktion durch Östrogen hin [404]. In unserer Studie wurde das Geschlecht bei der Einteilung in die beiden Patientengruppen nicht berücksichtigt, was zu einer ungleichen Verteilung mit einer geschlechtlich ausgeglichenen Verum-Gruppe und einer ausschließlich männlichen Placebo-Gruppe führte. Letzteres kann zu einer Verminderung des Einflusses der leicht vermehrten Verwendung hochaffiner D2-Antagonisten in der Placebogruppe im Vergleich zur Verumgruppe und so zur besseren Verwertbarkeit der vorliegenden Ergebnisse beigetragen haben; die geringe Studienlage lässt jedoch keine eindeutigen Rückschlüsse bezüglich des genauen Einflusses des Geschlechts auf die tDCS ziehen. In zukünftigen Forschungsprojekten sollte stärker auf eine Gleichverteilung zwischen Männern und Frauen geachtet werden, um für Wechselwirkungen zwischen Geschlecht, Medikation und tDCS zu kontrollieren.

In Bezug auf die Medikation mit **Antidepressiva** bestanden folgende Unterschiede zwischen unseren Patientengruppen: zwei Patienten aus der Verum-Gruppe nahmen jeweils einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI) ein, während ein Patient aus der Placebo-Gruppe mit Bupropion mediziert wurde. Diese Psychopharmaka können einen Effekt auf unsere Studienergebnisse haben. Nietzsche et al. beschreiben eine Verstärkung der LTP-ähnlichen Plastizität nach anodaler tDCS sowie eine Umwandlung der LTD-

in LTP-ähnliche Plastizität nach kathodaler tDCS nach einer einmaligen Einnahme des SSRI Citalopram [405]. Die gleiche Auswirkung konnten Kuo et al. für die längerfristige Einnahme von Citalopram sowie von dem SNRI Reboxetin nachweisen [406] [407]. Brunoni et al. zeigen eine ähnliche Auswirkung von SSRI und SSNRI auf die antidepressive Wirkung von tDCS [408]. Die Wirkung von Bupropion wird unter anderem auf eine Hemmung der Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme zurückgeführt; erstere beeinflusst, wie bereits geschildert, die tDCS-Wirkung ähnlich wie SSRI. Basierend auf diesen Daten lässt sich eine mögliche Potenzierung der Wirkung anodaler und eine Veränderung der kathodalen Wirkung der tDCS in der Verum-Gruppe vermuten, während die genaue Auswirkung der Bupropion-Einnahme in der Placebo-Gruppe nur limitiert beurteilt werden kann.

Phasenprophylaktika entfalten ihre Wirkung unter anderem über die Blockade und/oder Modulation von spannungsgesteuerten Ionenkanälen, die ihrerseits die neuronale Membran-Exzitabilität beeinflussen und eine wichtige Rolle bei der Induktion von Neuroplastizität spielen. Entsprechend kann ihre Blockade die Induktion von LTP-ähnlicher Plastizität nach NIBS-Stimulation aufheben, wie das Nitsche et al. [397] und Heidegger et al. [409] für die Behandlung mit Lamotrigin und Carbamazepin zeigen konnten. In unserer Studie wurden zwei Patienten in der Verum-Gruppe jeweils mit Lithium oder Valproat behandelt. Die inhibitorische Wirkung von Lithium auf die Glykogensynthase-Kinase 3, die eine wichtige Rolle in der NMDA-Rezeptor-abhängigen LTD und LTP spielt, lässt vermuten, dass die Lithium-Einnahme die tDCS-Effekte beeinflussen kann [410]. Erwähnenswert ist auch eine Studie von Voytovich et al., die eine Tendenz zu Wechsel von LTD- zu LTP-ähnlicher Plastizität unter gepaarter assoziativer Stimulation nach einmaliger Lithium-Einnahme zeigt [411]; Hübers et al. berichten von einer dosisabhängigen Beeinflussung der kortikospinalen Exzitabilität ohne Auswirkung auf die intrakortikale Inhibition oder Fazilitation unter Lithium, die mit TMS gemessen wurde [412]. Diese Ergebnisse weisen auf eine mögliche Auswirkung der Phasenprophylaktika Lithium und Valproat auf die tDCS-Effekte hin. Um diese genau beurteilen zu können, besteht ein dringender Bedarf an weiteren Studien, die sich damit befassen.

Der Medikamentenplan von 3 Patienten ausschließlich aus der Verum-Gruppe enthielt **Benzodiazepine**. Ihre GABA-A-agonistische Wirkung kann bei diesen Patienten zu einer Reduktion der tDCS-induzierten LTP-ähnlichen Plastizität beigetragen haben [408]. Die diesbezüglichen Forschungsergebnisse sind jedoch nicht einheitlich und können nur begrenzt auf die vorliegende Studie übertragen werden. Sie werden in den Kapiteln 2.2.1, 5.2.2 und 5.2.3 genauer erläutert und vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Studie beleuchtet.

Bezüglich des Einsatzes von Psychopharmaka lässt sich festhalten, dass alle in der vorliegenden Studie verwendeten Substanzklassen eine Auswirkung auf die Reaktionsfähigkeit des Gehirns auf die tDCS haben können. Da diese zum jetzigen Zeitpunkt größtenteils unzureichend geklärt ist, sollte in zukünftigen Studien auf eine möglichst gleich verteilte Medikation zwischen den eingeschlossenen Patientengruppen geachtet werden. Darüber hinaus ist die weitere Erforschung der Wechselwirkungen zwischen Medikamenten, insbesondere Psychopharmaka, und der tDCS dringend notwendig.

Ein weiterer wichtiger Aspekt des Studiendesigns dieser Arbeit ist ihre **Dauer** und die Zeitabstände zwischen den durchgeführten Untersuchungen und Stimulationen. Als Zeitpunkt für die letzte klinische Kontrolle der Patienten wurde ein Abstand von 2 Wochen nach der letzten tDCS-Applikation gewählt. Dieses Zeitfenster wurde aus zweierlei Gründen so festgelegt. Einerseits wurde der zeitlich verzögerten

Nachkontrolle eine herausragende Bedeutung beigemessen. Es ist bekannt, dass sich manche Effekte der tDCS erst nach der Stimulation entfalten, jedoch ist die Frage nach deren Dauer noch offen. Eine Studie von Brunelin et al. von 2012 zeigte eine Reduktion akustischer Halluzinationen bis 3 Monate nach Verum-tDCS-Applikation [384]. Besonders bei der Behandlung negativer Symptome, die sich durch einen chronischen Verlauf und eine sehr reduzierte Ansprechrate auf konventionelle Therapiemethoden auszeichnen, ist gerade die Frage von zentraler Bedeutung, wie lange die profitablen Effekte der tDCS anhalten. Die diesbezüglich vorliegenden Daten sollen durch zukünftige Studien erweitert werden, um eine Grundlage für standardisierte Empfehlungen für die klinische Anwendung bei dieser Patientengruppe zu erarbeiten. Darüber hinaus soll die Möglichkeit erforscht werden, die erzielten positiven Effekte durch eine zeitlich angepasste Erhaltungstherapie zu prolongieren.

Der zweite Faktor, der die Entscheidung für den Zeitpunkt der letzten Follow-up Untersuchung prägte, ist die wirtschaftliche Realität der Gesundheitsversorgung: die durchschnittliche Dauer einer stationären Therapie im Krankenhaus betrug für Patienten in Deutschland nach Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2007 35 Tage, im Jahr 1994 noch 57 Tage, die aktuelle Entwicklung ist hin zu einer weiteren Verkürzung dieser Zeiten [40]. Daraus lässt sich das Risiko einer Entlassung der Patienten aus der stationären Therapie vor Abschluss der Follow-Up Messung ableiten. Die Möglichkeit, die letzte Messung auch bei bereits entlassenen und nur ambulant vorstelligen Patienten durchzuführen, ist naheliegend. Jedoch besteht angesichts der Entität des Negativsyndroms ein hohes Risiko, dass die Betroffenen durch Symptome wie Antriebsverlust, Asozialität und Anhedonie daran gehindert werden, die letzte Untersuchung wahrzunehmen. Dadurch verbirgt sich in einem Protokoll mit längeren Follow-Up Zeiten die Gefahr einer Verzerrung der gesammelten Daten durch Auswertung von vollständigen Datensätzen eher bei Patienten, die u.a. durch gutes Ansprechen auf die tDCS mehr Compliance gewährleisten können.

Bezüglich der Dauer von Studien, die die Behandlung von Schizophreniepatienten mit Negativsymptomen untersuchen, wurden durch die in Kapitel 2.1.7 zitierte Initiative „MATRICS“ des National Institute of Mental Health (NIMH) differenzierte Empfehlungen herausgearbeitet. Für Proof-of-Concept-Studien wie die vorliegende wird eine kurze Dauer; für Studien der Phase II wird ein zeitlicher Rahmen von 4 bis 12 Wochen und für Zulassungsstudien der Phase III wird eine Dauer von 6 Monaten empfohlen [195]. Marder et al. betrachten in ihrem Review von 2013 eine ähnliche Dauer als ratsam: 12 Wochen für Phase II und 6 Monate für Phase III Studien [413]. Der für die vorliegende Studie festgelegte 6-wöchige Zeitrahmen entspricht diesen Empfehlungen und übertrifft sie teilweise leicht, was eine ausreichend lange Beobachtungsdauer für die zentrale Fragestellung und die Bewertung der gemessenen Parameter erlaubt.

Wie eingangs geschildert, wurden die Patienten verblindet entweder zu Verum- oder zu Placebostimulationen zugeteilt. Während diese Vorgehensweise bei anderen Therapiemethoden leichter anzuwenden ist, stellt sich bei der tDCS die Frage, inwiefern die Scheinstimulationen ausreichend den „echten“ gleichen, um die **Verblindung** von Patienten und den Forschungsteam-Mitgliedern, die die Geräte anwenden und denjenigen, die die Untersuchungen durchführen, aufrechtzuerhalten. Forschungsergebnisse, die die Effizienz der Verblindung beurteilen, zeigen uneinheitliche Resultate. Wallace et al. berichten von leicht erhöhter Wahrscheinlichkeit für Patienten und Rater, bei Stimulationen über 30 Minuten mit 2 mA, den Stimulationsmodus zu erkennen [414]. Eine Studie von Palm et al. hingegen zeigte lediglich bei den die Stimulation durchführenden

Mitarbeitern eine höhere Wahrscheinlichkeit, den Stimulationsmodus richtig zu identifizieren, was auf eine mögliche Hautrötung nach der Verum-tDCS zurückzuführen war. Bei der vorliegenden Arbeit wurde die Ramp-In Ramp-Out Methode als Goldstandard für die Verblindung bei der tDCS verwendet [415]. Es wurde jedoch nicht explizit untersucht, ob die Verblindung aufrechterhalten wurde, was als Nachteil dieser Studie betrachtet werden kann. Dieser Mangel wird in einem Review von Horwath et al. als einen häufigen bei tDCS-Studien beschrieben [416].

Zum Design der vorliegenden Studie lässt sich sagen, dass es dem der meisten auf dem Gebiet tätigen Forschungsgruppen nahekommt und daraus konkrete Weiterentwicklungsmöglichkeiten direkt abgeleitet werden konnten.

5.1.3 PATIENTENKOLLEKTIV

An dieser Studie nahmen 20 Patienten teil, die randomisiert in jeweils eine Verum- und Placebo-Gruppe eingeteilt wurden. In der Auswertungs-Phase der Studie wurden die Gruppen nach den in Tabelle 4 in Kapitel 4.1 aufgelisteten Kriterien miteinander verglichen. Trotz der randomisierten Einteilung zeigte die statistische Analyse signifikante Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit des vertretenen Geschlechtes, der Händigkeit und der Medikation zwischen den beiden Gruppen. Dies kann zu unausgeglichene Grundvoraussetzungen in beiden Gruppen geführt haben. Weiter sind folgende, nicht signifikante, jedoch potenziell relevante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu benennen: die Patienten, die Verum-stimuliert wurden, wiesen eine kürzere Erkrankungsdauer mit späterem Beginn (was mit dem Geschlecht der Patienten zusammenhängen kann, s.u.), weniger Hospitalisationen sowie weniger und kürzeren Krankheitsepisoden in der Vorgeschichte auf im Vergleich zur Verumgruppe. Eine Studie von Hasan et al. vom Jahr 2011 zeigt, dass die Erkrankungsdauer und die oft dadurch bedingte Dauer der medikamentösen Behandlung mit reduzierter tDCS-induzierter Exzitabilität nach anodaler Stimulation korreliert [181]. Diese Tendenz kann sich auf das Ansprechen auf die tDCS in der vorliegenden Studie ausgewirkt haben.

Der signifikante Unterschied in der Geschlechtsverteilung kann auch einen Einfluss auf die erhobenen Daten haben: während in der Verum-Gruppe 5 Frauen und 5 Männer eingeteilt wurden, fanden sich in der Placebo-Gruppe ausschließlich Männer und es gibt, wie in Kapitel 2.1.7 dargestellt, Unterschiede in der Schizophrenie-Symptomatik zwischen den beiden Geschlechtern. So zeigen Männer mehr Einschränkungen durch negative Symptome und kognitive Defizite sowohl prodromal als auch nach dem (bei ihnen früheren) Ausbruch der Erkrankung. Damit kann auch eine nicht signifikante Tendenz in den Patientendaten zusammenhängen: die SANS- und PANSS-Gesamtscores sind zum Zeitpunkt t0 höher in der Placebo- als in der Verum-Gruppe.

Eine weitere Beobachtung ist, dass die Studienteilnehmer, die eine Placebo-Stimulation bekamen, bei t0 höhere Werte im Test SWN aufwiesen, was wiederum nicht erklärbar ist durch die bekanntlich höhere Depressivität bei Frauen mit Schizophrenie. Zukünftige Untersuchungen können durch Vergrößerung der Stichprobe die Aussagefähigkeit diesbezüglich weiter erhöhen.

5.1.4 HINTERGRUND UND TECHNISCHE INSTRUMENTE

Eine große Stärke dieser Studie liegt in dem Einsatz bereits gut untersuchter technischer Instrumente und Bedingungen für die Gleichstromstimulationen. Das verwendete Gerät ermöglichte durch den

Placebo-Stimulationsmodus die Bildung zweier Patienten-Gruppen. Dadurch konnte der sehr wertvolle Vergleich zwischen den beiden Stimulationsmodi durchgeführt werden, was die bessere Untersuchung einer neuen Therapiemethode ermöglicht, jedoch die Frage nach einer möglichen Placebo-Wirkung aufwirft. Zurzeit liegen keine Studien vor, die die Auswirkung von Placebo-tDCS auf die Negativsymptomatik bei der Schizophrenie systematisch untersuchen; bezüglich der medikamentösen Behandlung dieser Erkrankung sind jedoch solche Effekte gut bekannt und die Wirkung nimmt bei langfristiger Placebo-Einnahme über die Zeit zu [417] [418]. Bei der Behandlung anderer psychischer Erkrankungen wie der Depression sind die Placebo-Effekte auch unumstritten und sind in Zusammenhang mit tDCS untersucht worden: eine Studie von Brunoni et al. zeigte eine Verbesserung der depressiven Symptomatik der Patienten nach Applikation von Placebo-tDCS und noch deutlicher nach der kombinierten Behandlung mit einem Placebo-Medikament und Placebo-tDCS im Vergleich zur Baseline [419]. Wie ein Review von Bennabi und Haffen von Jahr 2018 zeigte, erzielten viele Forschungsgruppen ähnliche Ergebnisse mit einer Verbesserung der depressiven Beschwerden um 10% bis 21% nach Placebo-tDCS im Vergleich zur Baseline [420].

Für solche Placebo-Effekte gibt es viele Erklärungs-Ansätze, zum Beispiel eine Antizipation therapeutischer Effekte, die mit einer metabolischen Aktivitätserhöhung im lateralen Präfrontalkortex, posterioren Gyrus cinguli und in der Inselregion einhergeht [421]. Es lässt sich die Hypothese ableiten, dass diese Antizipation durch die Applikation von Verum-tDCS zusätzlich verstärkt werden kann, denn tDCS modifiziert nicht nur die Aktivität in unmittelbar unter den Elektroden liegenden Hirnstrukturen (wie dem DLPFC) sondern auch in den Hirnnetzwerken, die auch tiefer liegende Hirnregionen wie den oben erwähnten Gyrus Cinguli und die Inselregion einschließen [422]. Da Antizipations-Effekte in beiden Gruppen auftreten können, ermöglicht der duale Stimulationsmodus des tDCS-Geräts in der Summe eine objektivere Messung der Auswirkungen der tDCS. Darüber hinaus stellt sich die Frage, inwiefern bei der hier untersuchten Patientengruppe eine ausgeprägte Placebo-Wirkung möglich ist, denn die Negativsymptomatik beinhaltet, wie im Kapitel 2.1.7 geschildert, die reduzierte Fähigkeit zu Antizipation, Bedürfnisaufschub und Belohnungslernen. So ist auch bei anderen Patientengruppen mit Funktionsbeeinträchtigung des Präfrontallhirns wie etwa bei an Alzheimer-Demenz Erkrankten eine reduzierte Placebo-Reaktion zu erwarten [423].

Eine weitere wichtige Frage ist, wie spezifisch die in dieser Studie gewählten Stimulationsparameter für die Therapie dieses Krankheitsbildes sind. Die hier benutzte Positionierung der Elektroden ist für die Erforschung der Behandlung von Schizophreniepatienten häufig ist, jedoch auch für die Therapie der Depression als Standard mit der Anode über dem DLPFC und der Kathode auf der kontralateralen Seite supraorbital, entsprechend jeweils den Punkten F3 und FP2 nach dem Internationalen 10–20 EEG-System [420], üblich. Eine mögliche Hypothese ist, dass die tDCS-Effekte in Abhängigkeit von dem jeweiligen Krankheitsbild und Aktivitätszustand der stimulierten Hirnareale auch unter der gleichen tDCS-Art variieren können. Weiterhin ist zu bedenken, dass viele Bereiche des Gehirns für zahlreiche unterschiedliche Funktionen gleichzeitig zuständig sind, was auch das simultane Auftreten verschiedener (zum Beispiel negativer) Symptome ohne einen kausalen Zusammenhang zwischen diesen erklären kann. Hypothesen betreffend die spezifische Wirkung der tDCS umfassen funktionelle Mechanismen, die nicht direkt an anatomische Strukturen gekoppelt sind (sog. „funktionelles Targeting“ vs. „anatomisches Targeting“). Dazu gehört zum Beispiel das Konzept der funktionellen Selektivität, die eine unterschwellige („sub-threshold“) Beeinflussung spezifisch gegenwärtig aktiver Hirnstrukturen durch den Gleichstrom postuliert, oder die Hypothese der Input-Selektivität mit einem tDCS-gesteuerten Wechsel zwischen einigen verfügbaren Funktionszuständen eines neuronalen

Netzwerkes [424]. Durch diese Hypothesen lässt sich die „unspezifische“ Lage der Elektroden in Zusammenhang mit den in dieser Studie gesuchten spezifischen klinischen Auswirkungen bringen. Die weitere Erforschung der genauen Wirkmechanismen der tDCS könnte die Planbarkeit und Steuerbarkeit derer Effekte weiter verbessern.

5.1.5 RATING-INSTRUMENTE

Als Stärke der Studie lässt sich die Verwendung von bereits seit Langem etablierten, klinisch gut überprüften und validen Instrumente für die Auswertung der Ergebnisse anführen. Eine Einschränkung bei deren Auswahl ergibt sich aus der Definition der Negativsymptome, die, wie unter 2.1.7 geschildert, äußerst komplex, von neueren und älteren, sich teilweise überlappenden Konzepten geprägt und dadurch recht uneinheitlich ist. Entsprechend sahen wir uns vor die Herausforderung gestellt, die Vielschichtigkeit dieser Symptomatik auf eine praktikable Art zu erfassen, und setzten für die zentralen Fragestellungen möglichst spezifische Instrumente ein. Ein nennenswertes Defizit der Studie besteht darin, dass bei der Datenerhebung nicht erfragt wurde, seit wann die geschilderten und beobachteten Krankheitserscheinungen, insbesondere die Negativsymptome, bestanden. Infolgedessen konnte keine genaue Trennung oder Identifikation von primären vs. sekundären Negativsymptomen und einem Defizitsyndrom nach William T. Carpenter, Jr. beziehungsweise persistierenden negativen Symptomen (PNS) nach Brian Kirkpatrick vorgenommen werden. Die genaue Untersuchung dieser Dimension der Negativsymptome ist von großer klinischer Bedeutung und sollte in zukünftigen Studien stärker vertreten werden.

Zwei für diese Studie sehr wichtige Fragebögen sind PANSS und SANS. Diese gelten als Standard-Messinstrumente und sind als klinische Interviews anderen Testinstrumenten wie zum Beispiel Selbstbeurteilungsbögen deutlich überlegen, sie weisen jedoch auch relevante Schwächen auf. Eine davon ist die Unempfindlichkeit auf kurzfristige Symptomänderungen, die sich aus dem für die Testung berücksichtigten zurückliegenden Zeitraum von 7 Tagen (PANSS) bzw. 30 Tagen (SANS) ergibt. Angesichts der insgesamt relativ kurzen Dauer dieser Studie mit 6 Wochen kann diese Einschränkung die Ergebnisse vor allem bei SANS verzerren. Darüber hinaus umfassen die in PANSS und SANS enthaltenen Fragen solche, die die Negativsymptome nicht ausreichend abbilden oder die sich auf kognitive Funktionen beziehen, wodurch die Validität dieser Instrumente limitiert wird [363] [367].

Als nachteilig kann auch die Tatsache betrachtet werden, dass die PANSS- und SANS-Ergebnisse die klinische Beurteilung der Symptomatik durch eine ausgebildete Person widerspiegeln und nicht genügend objektive Merkmale berücksichtigen. Besonders die oben erwähnte und enorm wichtige zeitliche Achse der Negativsymptome mit möglicher Chronizität fließt bei PANSS und SANS kaum in das Ergebnis mit ein. Diese Faktoren sollte bei der Konzeptentwicklung für weitere Arbeiten zu diesem Thema eine größere Rolle spielen.

5.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen in Zusammenhang mit der applizierten Therapiemethode diskutiert und vor dem Hintergrund aktueller Forschungsergebnisse kritisch beurteilt.

Um unabhängig von den Studienhypothesen die Sicherheit der eingeschlossenen Patienten zu gewährleisten, wurde die Verträglichkeit der Gleichstromstimulationen fortlaufend überprüft und die Ergebnisse der entsprechenden Fragebögen ausgewertet. Erfreulicherweise lässt sich berichten, dass die tDCS-Applikation von allen Patienten gut vertragen wurde. Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen waren vorübergehender Kopfschmerz und leichtes Kribbeln. Der Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen ergab keine signifikanten Unterschiede in den erfragten Kategorien an Nebenwirkungen. Wie unter 5.1.2 geschildert, wurde nicht explizit erfragt, ob Patienten und Rater den Stimulationsmodus „erraten“ konnten.

5.2.1 PRÜFUNG DER HAUPTHYPOTHESE

In der Auswertung der mittels **SANS** bestimmten klinischen Negativsymptomatik zeigte sich eine signifikante Besserung über die Zeit in der Verum- im Vergleich zur Placebo-Gruppe (36.1% Unterschied zwischen t0 und t3 in der ersten gegen 0,7% in der zweiten Gruppe). Die Wirkung war bereits nach 2 Wochen und blieb nach 4 Wochen signifikant. In der differenzierten Auswertung der SANS-Subskalen ließen die unter **Alogie** subsumierten Symptome signifikant nach.

Diese Ergebnisse sind dahingehend sehr bedeutend, als diese Arbeit aktuell immer noch eine der wenigen ist, die die tDCS als Behandlungsmethode für Patienten mit vordergründiger Negativsymptomatik untersucht, und diese als primäres Outcome hat. Die Mehrzahl der aktuell veröffentlichten Studien mit ähnlichem Design gehen dieser Frage sekundär nach. Im Folgenden wird auf die durch andere Forschungsgruppen auf diesem Feld erzielten Ergebnisse unter Berücksichtigung der von ihnen verwendeten Modalitäten der tDCS und der jeweils untersuchten Patientengruppen im Vergleich zu der vorliegenden Studie eingegangen. Ein Blick in die aktuelle Literatur zeigt, dass für die deutlich häufiger untersuchte primäre Behandlung von positiven Symptomen die Anode über dem DLPFC (entsprechend dem EEG-Punkt F3 oder der Stelle zwischen FP1 und F3) und die Kathode oft über der temporoparietalen Übergangsregion (Elektrodenposition über TP3, TP4 oder zwischen T3 und P3) platziert wird, wo eine inhibierende Wirkung angestrebt wird. Letztere Region ist bekannt für ihre Rolle bei der Aufmerksamkeit, der sozialen Kognition (inklusive Theory of Mind) und der Differenzierung und Prozessierung von selbst- und fremdbezogenen Informationen [425], entsprechend sind die klinischen Implikationen umfangreich und schließen je nach Seite (links oder rechts) Tinnitus, Depersonalisationserleben und auditorische Halluzinationen ein [426]. So wählten Brunelin et al. 2012 ein RCT-Design mit anodaler Stimulation über dem DLPFC und mit Kathode über der linken temporoparietalen Übergangsregion zur Therapie von therapieresistenten akustischen Halluzinationen, als sekundäres Outcome werteten sie auch die Auswirkung auf die Negativsymptomatik aus. Damit konnten sie eine Verbesserung sowohl der Halluzinationen, als auch der Negativsymptome erzielen. Letztere wurden nur mit der Negativskala der PANSS bewertet, standen nicht im Vordergrund des klinischen Bildes der eingeschlossenen Patienten und zeigten eine

im Vergleich zu der vorliegenden Studie geringere Verbesserung [384]. Das kann unter anderem mit der von uns gewählten bifrontalen Lage der Elektroden und der dadurch erzielten stärkeren Auswirkung des elektrischen Feldes auf den DLPFC zusammenhängen [427].

Die gleiche Elektrodenposition wie in der Arbeit von Brunelin et al. wurde auch von Fitzgerald et al. 2014 und von Fröhlich et al. 2016 gewählt, während Gomes et al. 2015 die Kathode über dem rechten DLPFC platzierten. In all diesen Studien konnte eine Verbesserung der Negativ-Symptomatik als primäres oder sekundäres Outcome unter tDCS nachgewiesen werden. Smith et al. 2015 hatten bei ihrer Studie die gleiche Elektrodenposition gewählt wie diese in der vorliegenden Arbeit, jedoch wurden die Patienten dieser Arbeitsgruppe nur fünf 20-minütigen 2-mA-Stimulationen unterzogen und primär in Bezug auf ihre kognitive Symptomatik untersucht; die allgemeine (inklusive negative) Symptomatik wurde mit PANSS erhoben und zeigte keine Besserung. Dieser Unterschied zu den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit kann mit der hier längeren kumulativen Dauer der tDCS bzw. mit der höheren Gesamtzahl der Stimulationen zusammenhängen [348]. Anders wurde von Kurimori et al. in einer Open-Label-Studie zur Behandlung der Negativsymptomatik 2015 vorgegangen: die Kathode wurde extrazephalisch platziert - über dem kontralateralen Musculus deltoideus. Davon abgesehen war der Ablauf der Stimulationen vergleichbar mit dem in der vorliegenden Arbeit: es wurde mit 2.0 mA für 20 min. an insgesamt 10 Tagen innerhalb von 2 Wochen stimuliert. Es wurden lediglich 9 Patienten eingeschlossen, die Mehrzahl war mit 6 männlich, was auch eine Ähnlichkeit mit der Geschlechterverteilung in dieser Studie darstellt. Das Patientenkollektiv von Kurimori et al. war in den PANSS-Dimensionen bei Baseline vergleichbar mit dem in dieser Studie bei geringgradig stärker ausgeprägter Positivsymptomatik, die erzielte Besserung der Negativsymptomatik war jedoch deutlich schwächer als die in dieser Arbeit gemessene. Dies kann mit der Distanz zwischen den Elektroden zusammenhängen, denn eine Vergrößerung dieser kann zu einer Abschwächung des erzeugten elektrischen Feldes führen [142] [427].

Die lediglich sekundäre bis marginale Rolle der Positivsymptomatik in der klinischen Präsentation der in dieser Studie untersuchten Patienten unterstützt die Entscheidung, die Kathode nicht über der temporoparietalen Übergangsregion, sondern rechts supraorbital zu positionieren. Die kathodale Stimulation letzterer Region wurde in einer Studie von Nejati et al. von 2018 in Zusammenhang mit der anodalen Stimulation des DLPFC bezüglich ihres Einflusses auf die exekutive und die affektive Kognition und deren Wechselwirkungen untereinander untersucht; dabei zeigte sich eine Besserung bestimmter exekutiver Funktionen, insbesondere der sog. „response inhibition“ und ein Einfluss der Stimulation auf die Fähigkeit zur Planung und Problemlösung, wobei diese auch bei umgekehrter Elektrodenpositionierung teilweise auftrat. Als Limitation dieser Studie kann die mit 5 min. sehr kurze Stimulationsdauer betrachtet haben [428].

Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass die vorliegende Studie durch den Nachweis einer Verbesserung der Negativsymptomatik unter tDCS einen wichtigen Beitrag zu der Etablierung dieser Behandlungsmethode für die gewählte Indikation und zu der Erforschung der dafür geeigneten Stimulationsparameter leistet.

5.2.2 PRÜFUNG DER ERSTEN NEBENHYPOTHESE

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Verbesserung der mit **PANSS** gemessenen Schizophrenie-Symptome nach Verum-tDCS und im Vergleich zur Placebo-tDCS erreicht werden. Die Verminderung der Summen-Scores war in der Verum-Gruppe bereits ab dem Zeitpunkt t2 signifikant im Vergleich zu t0 und war bei t3 mit 23.4% sehr deutlich und signifikant besser im Vergleich zu der 2.2%-Verbesserung in der Placebo-Gruppe in dem gleichen Zeitraum.

Um diese Ergebnisse differenziert zu untersuchen, wurden die 5 **PANSS-Unterskalen** wie unter Punkt 3.8 beschrieben, separat ausgewertet. Dabei zeigte sich in der **Subskala für die Negativ-Symptomatik** eine ab t2 signifikante Besserung in der Verum-Gruppe mit einer Verbesserung von 30.8% nach 10 Verum-tDCS gegen 5.9% nach 10 Placebo-tDCS. Diese Ergebnisse sind wie im vorigen Kapitel geschildert als eine deutliche Wirkung der tDCS zu werten. Sie können jedoch teilweise mit der tendenziell, jedoch nicht signifikant schwerer ausgeprägten Negativsymptomatik bei Baseline in der Placebo-Gruppe zusammenhängen.

In der **PANSS-Subskala Depression/Angst** zeigte sich auch mit 19.3% gegen 7.5% bei t3 eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu t0 in der Verum- im Vergleich zu der Placebo-Gruppe.

Die **Positiv-Subskala** wies in dem gleichen Zeitraum auch eine Symptomreduktion um 25 % in der Verum-Gruppe im Vergleich zu 9 % in der Placebo-Gruppe auf. Dieses Ergebnis war zwar nicht statistisch signifikant, weist jedoch auf eine mögliche positive Auswirkung der von uns gewählten Stimulationsparameter auch auf diese Symptomgruppe hin. Diese kann mit einer verbesserten präfrontalen Funktion mit indirekter Auswirkung auf die Positivsymptome durch die anodale Stimulation zusammenhängen. So zeigten Bose et al. in einer Studie vom Jahr 2014 eine Verbesserung der Einsichtsfähigkeit und dadurch der Ausprägung therapieresistenter akustischer Halluzinationen bei Schizophreniepatienten nach einer anodalen Stimulation über dem linken DLPFC und kathodal über der temporoparietalen Übergangsregion [429]. In der in Kapitel 5.2.1 beschriebene Studie von Kurimori et al. konnte keine Verbesserung der Positiven Subskala in PANSS erreicht werden, wozu wie bereits erwähnt, die unterschiedliche Elektrodenlage mit extrazephalischer Kathode beigetragen haben kann.

Die hier gemessene nicht signifikante Besserung kann auch darauf zurückzuführen sein, dass in der vorliegenden Studie Patienten mit ausgeprägter Positivsymptomatik explizit ausgeschlossen wurden und somit auch die Kathode nicht links temporoparietal positioniert wurde. Andere Forschungsgruppen, die diese Elektrodenlage vorzogen und Patienten mit stärker vorhandener Positivsymptomatik untersuchten, erzielten diesbezüglich eine deutlichere Verbesserung [384] [430]. Auch in der **PANSS-Subskala kognitive Beeinträchtigung** wurde eine nicht signifikante Tendenz zu Verbesserung in der Verum-Gruppe gemessen.

Auf die Unterschiede in der Medikation zwischen den Patientengruppen wurde bereits eingegangen. Die bei einem Teil der Patienten bestehende Polypharmazie kann mit der Schwere der Grunderkrankung zusammenhängen und als Ausdruck der dadurch ausgelösten klinischen Bemühungen um die Behandlung der oft therapieresistenten Krankheitserscheinungen interpretiert werden. Besonders der Einnahme von Benzodiazepinen soll an dieser Stelle Aufmerksamkeit geschenkt werden. Trotz randomisierter Einteilung in die beiden Patientengruppen zeigte die

Datenauswertung, dass drei der Patienten, die Verum-tDCS bekamen, und keiner der Patienten in der Placebo-Gruppe Benzodiazepine einnahmen. Dies kann dahingehend Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben, als die GABA-erge Neurotransmission eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie spielt und ihre Modulation zu den zentralen Wirkmechanismen der tDCS gehört [176] [304].

Die genauen Auswirkungen der Benzodiazepin-Einnahme auf die Wirkung der Gleichstromstimulationen bei Schizophreniepatienten sind bis dato nur in Bezug auf die kathodale Stimulation über dem Motorcortex gut untersucht worden und bestanden in einer Reduktion der inhibitorische tDCS-Wirkung dort. Wenn diese Befunde auf die vorliegende Studie übertragen werden, stellt sich die Frage, inwiefern die möglichen Effekte der supraorbitalen Kathode auf die Positivsymptomatik bei der Verum-Gruppe durch die ungleiche Verteilung der Benzodiazepin-Einnahme zwischen den Gruppen herabgesetzt wurden.

Weiterhin soll zwischen der kurz- und langfristigen Benzodiazepin-Einnahme unterschieden werden: letztere ist mit einer erhöhten glutamatergen Aktivität assoziiert; diese Stoffwechsellage kommt typischerweise bei einem Entzug vor und wird von manchen Forschern auch bei der Schizophrenie vermutet [181] [408]. In zukünftigen Studien sollte genauer auf die Indikation, die Dosis und die Dauer der Benzodiazepin-Einnahme geachtet werden, um mögliche Auswirkungen dieser Medikation auf die tDCS-Effekte besser untersuchen und berücksichtigen zu können.

Der mögliche Einfluss der von den Patienten eingenommenen Medikation kann auch die Ergebnisse der Testung der **depressiven Symptomatik** beeinflussen. Eine naturalistische Studie von Brunoni et al. von 2013 untersuchte die Auswirkungen unterschiedlicher Psychopharmaka auf die tDCS-Wirkung bei depressiven Patienten bei einer Elektrodenposition mit der Anode über dem linken DLPFC und der Kathode über dem kontralateralen DLPFC. Dabei zeigte sich ein reduziertes Ansprechen auf die Gleichstromstimulationen in Bezug auf die depressiven Symptomatik bei Patienten, die mit Benzodiazepinen komediziert waren und eine hingegen erhöhte tDCS-Wirksamkeit bei Studienteilnehmern, die auf Antidepressiva (SSRI, SSNRI, Trizyklika) eingestellt waren [408]. Letzteres Phänomen wurde auch durch Nitsche et al. in Bezug auf SSRI beschrieben [405] und lässt sich auch im Rahmen der im Kapitel 2.2.1 aufgeführte Hypothese eines Zusammenhangs zwischen der tDCS-Wirkung und dem Aktivitätszustand bzw. einer möglichen spezifischen Voraktivierung von Synapsen verstehen.

Daraus lässt sich ableiten, dass die Gruppenunterschiede in Bezug auf die Einnahme von Antidepressiva und Benzodiazepinen sich sowohl positiv, als auch negativ auf die antidepressive Wirkung der tDCS ausgewirkt haben können. Aufgrund der kleinen Fallzahl lassen sich jedoch keine eindeutigen Effekte für die vorliegenden Studie ableiten. Daraus ergibt sich die naheliegende Empfehlung, dass bei zukünftigen Studien für solche Effekte kontrolliert werden sollte. Es sei jedoch angemerkt, dass aufgrund der Schwere der Symptomatik schizophrener Patienten mit chronischer Negativsymptomatik dies am ehesten durch eine größere Fallzahl als durch die Elimination von Komedikation erzielt werden kann.

Die Entwicklung der depressiven Symptomatik, gemessen in **CDSS**, war in beiden Gruppen in unserer Studie positiv, was in Zusammenhang mit den soeben aufgeführten Limitationen der Studie betrachtet werden soll und auch als mögliche Placebo-Wirkung, auf die in Kapitel 5.1.4 eingegangen wurde,

gewertet werden kann. Die Verbesserung in der Verum-Gruppe war deutlicher, jedoch in der statistischen Auswertung nicht auf die Stimulationsart zurückzuführen. Angesichts der bereits beschriebenen Wirksamkeit der tDCS mit der gleichen Elektrodenposition wie die in der vorliegenden Studie für die Behandlung der Depression [9] können diese Ergebnisse auch für ein schwaches Ansprechen der depressiven Symptomatik bei Schizophreniepatienten sprechen. Die in Kapitel 5.2.1 beschriebene Studie von Kurimori et al. zeigte keine Besserung der dort gemessenen Ergebnisse in CDSS, auf die Rolle der von diesen Forschern gewählten Position der Elektroden wurde bereits eingegangen.

Die **subjektiv empfundene Lebensqualität unter Neuroleptika** wurde mit **SWN** erfasst und war in der Verum-Gruppe nach den Stimulationen bei t3 signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Dieser Selbstbeurteilungsbogen umfasst die Kategorien körperliche und geistige Funktionsfähigkeit, Selbstkontrolle, emotionale Regulation und soziale Integration, die zugleich mit präfrontalen Hirnfunktionen assoziiert sind. Die Verbesserung dieser durch die exzitatorische Wirkung der tDCS auf den linken DLPFC kann zum im SWN gemessenen Ergebnis beigetragen haben.

5.2.3 PRÜFUNG DER ZWEITEN NEBENHYPOTHESE

Die kognitiven Fähigkeiten der Patienten wurden in dieser Studie mit SOPT sowie TMT-A und -B gemessen und zeigten keine signifikante Verbesserung im Laufe der Therapie. Dabei war in TMT-A und -B eine Verkürzung der Reaktionszeit in beiden Gruppen über die Zeit festzustellen. An dem hier ausgebliebenen Effekt können unter anderem die im vorigen Kapitel beschriebenen Wirkungen der Benzodiazepine in der Verumgruppe beteiligt sein. Auch die in Kapitel 2.1.6 beschriebene frontale und temporale kortikale Volumenminderung bei der Schizophrenie mit Verlust glutamaterger Synapsen kann sich limitierend auf die Möglichkeit einer tDCS-induzierten (und zum Teil Glutamat-vermittelten) Verbesserung der Kognition auswirken.

Bei der Bewertung der Bedeutung der vorliegenden Ergebnisse soll das mit 36,1 Jahren junge Durchschnittsalter des Patientenkollektivs berücksichtigt werden. Eine Studie von Antonenko et al. von 2017 weist darauf hin, dass besonders die GABA-vermittelten tDCS-Wirkungen altersabhängig sich ändern können und diese Tatsache bei der Auswertung von klinischen Studien mehr berücksichtigt werden soll [431]. Diese Zusammenhänge sind bisher relativ wenig erforscht worden und angesichts der kleinen Fallzahl lässt unsere Studie keine diesbezüglichen Rückschlüsse zu; die erzielten Ergebnisse sollten jedoch mit Vorsicht auf andere Altersgruppen übertragen werden.

In Bezug auf die tDCS-Auswirkung auf die Kognition zeigt ein Review von Gupta et al. von 2018 Hinweise auf mögliche positive Effekte, unterstreicht jedoch den dringenden Forschungsbedarf [346]. Hasan et al. berichten in einem Review von 2016 über die Auswirkung nichtinvasiver Hirnstimulationstechniken, inklusive tDCS, auf die Kognition von mangelnden Hinweisen auf Wirksamkeit nach Stimulation der Frontalhirns [288]. In Einklang mit unseren Ergebnissen (inklusive möglicher Placebo-Effekte) zeigt ein Review von Brunoni et al. von 2014 über die NIBS-Applikation über dem DLPFC in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis, dass TMS zu einer Verbesserung verhilft, während tDCS lediglich zu einer schnelleren, jedoch nicht korrekteren Bearbeitung von Testaufgaben führt [432]. Bezüglich der vorliegenden Ergebnisse lässt sich sagen, dass diese Indikation für die tDCS bei der Schizophrenie und die spezifische Rolle des DLPFC darin sowie die genauen Trennung zwischen der kognitiven, negativen und depressiven Symptomatik weiterer Erforschung bedarf [433] [215] [229].

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die tDCS ist eine effiziente, sichere und innovative Methode nicht-invasiver Hirnstimulation, die sich bereits in der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie der Depression als wirksam erwiesen hat und aktuell für die Therapie der Schizophrenie erforscht wird. Nach heutigem Wissensstand liegt bei Schizophreniepatienten mit chronischen Negativ-Symptomen eine Hypoaktivität im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex vor, die sich auch an kognitiven Defiziten manifestiert und zu schwerwiegenden, therapieresistenten Einschränkungen führt. Im Verlauf der Schizophrenie zeigt sich weiterhin eine progrediente frontale und temporale kortikale Volumenminderung mit neuronaler Atrophie und Verlust glutamaterger Synapsen, die mit Negativsymptomatik sowie kognitiven Einschränkungen, jedoch nicht mit Positivsymptomen korreliert. Die tDCS entfaltet ihre Wirkung unter anderem über eine Modulation am NMDA-Rezeptor, dessen Fehlregulation an der Pathologie der Schizophrenie maßgeblich beteiligt ist. Auch zeigt sich bei Schizophreniepatienten eine deutliche Beeinträchtigung der gesamten Architektur von Gehirnetzwerken sowie eine abnorme Neuroplastizität, die auch mittels tDCS moduliert werden können.

Die vorliegende prospektive, klinisch-experimentelle, randomisierte kontrollierte Studie untersucht die anodale tDCS-Applikation über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex als potenzielle Therapiemethode bei prädominantem Negativsyndrom bei Schizophrenen. 20 Patienten wurden randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt. In der Verum-Gruppe wurden insg. 10 je 20-minütige Stimulationen mit einer Stromstärke von 2 mA einmal täglich durchgeführt, in der Placebogruppe wurden vom tDCS-Gerät identische Bedingungen simuliert. Primärer Endpunkt war die Reduktion der Negativsymptomatik (gemessen in SANS), sekundärer die der positiven und allgemeinen Schizophreniesymptome sowie die Verbesserung der Lebensqualität (PANSS, CDSS, SWN), als drittes wurde das Ansprechen der kognitiven Funktionen (SOPT, TMT-A und TMT-B) untersucht. Eine signifikante Reduktion des SANS-Scores in der Verum-Gruppe über die Zeit und im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde gemessen. Auch in PANSS zeigte eine signifikante Besserung in der Verumgruppe nach der 10. Stimulation (t2) sowie 2 Wochen später (t3). Die subjektiv empfundene Lebensqualität (SWN) in der Verumgruppe war bei t3 signifikant gebessert, die Depressions-Symptomatik (CDSS) blieb ohne signifikante Veränderungen. Die kognitiven Fähigkeiten verbesserten sich nicht signifikant, wobei eine Verkürzung der Reaktionszeit in beiden Gruppen über die Zeit in TMT-A (Bearbeitungsgeschwindigkeit) und -B (Exekutivfunktionen) festzustellen war.

Zusammenfassend lässt sich von den Ergebnissen dieser Studie ableiten, dass die transkranielle Gleichstromstimulation mit Anode über F3 und Kathode über Fp2 als Add-On Therapiemethode neben einer geeigneten und störungsspezifischen Pharmako-, Psycho- und Soziotherapie zu einer deutlichen Besserung negativer Symptome bei schwer betroffenen Schizophreniepatienten verhelfen kann. Um die optimalen Stimulationsparameter für diese Indikation zu etablieren und die tDCS zielgerichtet und krankheitsspezifisch einsetzen zu können, bedarf es weiterer prä-klinischer und klinischer Studien.

Eine wichtige Weiterentwicklung in den Perspektiven für die tDCS-Therapie stellt ihre häusliche Anwendung dar. Diese kann die Implementierung der tDCS deutlich verändern, soll jedoch in Bezug auf ihre Sicherheit, die Überwachungsmöglichkeiten und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in größeren Feldstudien genauer untersucht werden [434, 435]. Eine Studie von Riggs et al. von 2018 zeigt vielversprechende erste Ergebnisse bei schwer kranken Patienten [436]. Dadurch kann eine Behandlungsform, die im Gegensatz zu der Pharmakotherapie anatomisch spezifisch, zeitlich kontrolliert und nebenwirkungsarm ist, breitere Anwendung finden [301].

7 ANHANG

7.1 LITERATURVERZEICHNIS

1. American Psychiatric Association Washington, D., *Schizophrenia and other psychotic disorders*. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. , 2013: p. 89–122.
2. Association, A.P., *Highlights of Changes From DSM-IV-TR to DSM-5*. Psychiatry Online 2013.
3. DGPPN, *S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie* DGPPN Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, 2006.
4. Borwin Bandelow, O.G., Peter Falkai, *Kurzlehrbuch Psychiatrie*. SpringerMedizin © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013, 2012.
5. H.-J. Möller, G.L., H.-P. Kapfhammer, *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011, 2010.
6. Semkowska, M., M.A. Bedard, and E. Stip, *[Hypofrontality and negative symptoms in schizophrenia: synthesis of anatomic and neuropsychological knowledge and ecological perspectives]*. Encephale, 2001. **27**(5): p. 405-15.
7. Maurer, I., S. Zierz, and H. Moller, *Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia*. Schizophr Res, 2001. **48**(1): p. 125-36.
8. Sullivan, C.R., et al., *Defects in Bioenergetic Coupling in Schizophrenia*. Biol Psychiatry, 2018. **83**(9): p. 739-750.
9. Lefaucheur, J.P., et al., *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)*. Clin Neurophysiol, 2017. **128**(1): p. 56-92.
10. Osoegawa, C., et al., *Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis*. Schizophr Res, 2018.
11. Tölle, R. and K. Windgassen, *Psychiatrieeinschließlich Psychotherapie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2011.
12. Prof. Dr. med. Stefan Kaiser, D.m.G.B., Prof. Dr. med. Philippe Conus, Prof. Dr. med. Wolfram Kawohl, Prof. Dr. med. Thomas J. Müllerf,g, Prof. Dr. med. Benno G. Schimmelmannh,i, Dr. med. Rafael Traberj, Dr. med. Nathalie Trächselk, Prof. Dr. med. Roland Vauthl, Prof. Dr. med. Erich Seifritz, *Die SGPP (Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie)-Behandlungsempfehlungen zur Schizophrenie*. Swiss Med Forum. 2018;18(25):532-539 2018: p. 532-539
13. Kambeitz, J., et al., *Aberrant Functional Whole-Brain Network Architecture in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis*. Schizophr Bull, 2016. **42 Suppl 1**: p. S13-21.
14. Steen, R.G., et al., *Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies*. Br J Psychiatry, 2006. **188**: p. 510-8.
15. Lewis, D.A., *The chandelier neuron in schizophrenia*. Dev Neurobiol, 2011. **71**(1): p. 118-27.
16. Rapoport, J.L. and N. Gogtay, *Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder*. Int J Dev Neurosci, 2011. **29**(3): p. 251-8.
17. Horga, G., et al., *Correlations between ventricular enlargement and gray and white matter volumes of cortex, thalamus, striatum, and internal capsule in schizophrenia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2011. **261**(7): p. 467-76.
18. Galindo, L., et al., *Default Mode Network Aberrant Connectivity Associated with Neurological Soft Signs in Schizophrenia Patients and Unaffected Relatives*. Front Psychiatry, 2017. **8**: p. 298.
19. Joseph, R., *Frontal lobe psychopathology: mania, depression, confabulation, catatonia, perseveration, obsessive compulsions, and schizophrenia*. Psychiatry, 1999. **62**(2): p. 138-72.
20. Xu, M.Y. and A.H.C. Wong, *GABAergic inhibitory neurons as therapeutic targets for cognitive impairment in schizophrenia*. Acta Pharmacol Sin, 2018. **39**(5): p. 733-753.
21. Lin, C.H., H.Y. Lane, and G.E. Tsai, *Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia*. Pharmacol Biochem Behav, 2012. **100**(4): p. 665-77.
22. Velakoulis, D., et al., *Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(2): p. 139-49.
23. Shenton, M.E., et al., *A review of MRI findings in schizophrenia*. Schizophr Res, 2001. **49**(1-2): p. 1-52.
24. Da Fonseca, D., et al., *[Schizophrenia and cognition: a neurodevelopmental approach]*. Encephale, 2011. **37 Suppl 2**: p. S133-6.
25. Feigensohn, K.A., A.W. Kusnecov, and S.M. Silverstein, *Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia*. Neurosci Biobehav Rev, 2014. **38**: p. 72-93.

26. Bunse, T., et al., *Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review*. Brain Stimul, 2014. **7**(2): p. 158-69.
27. Voineskos, D., et al., *A review of evidence linking disrupted neural plasticity to schizophrenia*. Can J Psychiatry, 2013. **58**(2): p. 86-92.
28. Kundakovic, M. and I. Jaric, *The Epigenetic Link between Prenatal Adverse Environments and Neurodevelopmental Disorders*. Genes (Basel), 2017. **8**(3).
29. Mössner, R., Maier, W. & Rujescu, D., *Neue Erkenntnisse zur Genetik der Schizophrenie*. Nervenarzt 2009. **80**(6).
30. Petronis, A., *The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis*. Biol Psychiatry, 2004. **55**(10): p. 965-70.
31. Gejman, P.V., A.R. Sanders, and J. Duan, *The role of genetics in the etiology of schizophrenia*. Psychiatr Clin North Am, 2010. **33**(1): p. 35-66.
32. Fusar-Poli, P. and P. Politi, *Paul Eugen Bleuler and the birth of schizophrenia (1908)*. Am J Psychiatry, 2008. **165**(11): p. 1407.
33. Bleuler, E., *Die Prognose der Dementia praecox (Schizophreniegruppe)*. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, 1908: p. 436–464.
34. McGrath, J.J. and E.S. Susser, *New directions in the epidemiology of schizophrenia*. Med J Aust, 2009. **190**(4 Suppl): p. S7-9.
35. Saha, S., et al., *A systematic review of the prevalence of schizophrenia*. PLoS Med, 2005. **2**(5): p. e141.
36. Torrey, E.F., *Prevalence studies in schizophrenia*. Br J Psychiatry, 1987. **150**: p. 598-608.
37. Goldner, E.M., et al., *Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature*. Can J Psychiatry, 2002. **47**(9): p. 833-43.
38. Simeone, J.C., et al., *An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990 horizontal line 2013: a systematic literature review*. BMC Psychiatry, 2015. **15**: p. 193.
39. Mueser, K.T. and S.R. McGurk, *Schizophrenia*. Lancet, 2004. **363**(9426): p. 2063-72.
40. Robert Koch Institut, S.B., *Schizophrenie - Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. <http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc abr test logon?p aid=76556792&p uid=gast&p sprache=D&p knot en=FID&p suchstring=13064#fid13061>, 2010.
41. Aleman, A., R.S. Kahn, and J.P. Selten, *Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(6): p. 565-71.
42. Hambrecht, M., K. Maurer, and H. Hafner, *Evidence for a gender bias in epidemiological studies of schizophrenia*. Schizophr Res, 1993. **8**(3): p. 223-31.
43. Messias, E.L., C.Y. Chen, and W.W. Eaton, *Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths*. Psychiatr Clin North Am, 2007. **30**(3): p. 323-38.
44. Simon, G.E., et al., *Mortality Rates After the First Diagnosis of Psychotic Disorder in Adolescents and Young Adults*. JAMA Psychiatry, 2018. **75**(3): p. 254-260.
45. Patel, K.R., et al., *Schizophrenia: overview and treatment options*. P T, 2014. **39**(9): p. 638-45.
46. Avila, M., G. Thaker, and H. Adami, *Genetic epidemiology and schizophrenia: a study of reproductive fitness*. Schizophr Res, 2001. **47**(2-3): p. 233-41.
47. Mohr, C. and G. Claridge, *Schizotypy—Do Not Worry, It Is Not All Worrisome*. Schizophrenia Bulletin, 2015. **41**(Suppl 2): p. S436-S443.
48. Karksson, J.L., *Genetic association of giftedness and creativity with schizophrenia*. Hereditas, 1970. **66**(2): p. 177-82.
49. Thomas, E.H., et al., *Do schizotypy dimensions reflect the symptoms of schizophrenia?* Aust N Z J Psychiatry, 2018: p. 4867418769746.
50. Schuldberg, D., *Six Subclinical Spectrum Traits in Normal Creativity*. Creativity Research Journal, 2001. **13**(1): p. 5-16.
51. Rybakowski, J., et al., *[Psychopathology and creativity]*. Psychiatr Pol, 2006. **40**(6): p. 1033-49.
52. Thys, E., B. Sabbe, and M. de Hert, *[Creativity and psychiatric disorders: recent neuroscientific insights]*. Tijdschr Psychiatr, 2011. **53**(12): p. 905-15.
53. Nelson, B. and D. Rawlings, *Relating Schizotypy and Personality to the Phenomenology of Creativity*. Schizophrenia Bulletin, 2010. **36**(2): p. 388-399.
54. Zabelina, D.L., et al., *Dopamine and the Creative Mind: Individual Differences in Creativity Are Predicted by Interactions between Dopamine Genes DAT and COMT*. PLoS ONE, 2016. **11**(1): p. e0146768.
55. Nettle, D. and H. Clegg, *Schizotypy, creativity and mating success in humans*. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 2006. **273**(1586): p. 611-615.
56. DIMDI, D.I.f.M.D.u.l., *ICD-10-GM Version 2014, Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99), Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (F20-F29)*.

<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/block-f20-f29.htm>, 2014.

57. Hans-Bernd Rothenhäusler, K.-L.T., *Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie*. © Springer-Verlag Wien 2007, 2013, 2012.
58. Murray, R.M. and S.W. Lewis, *Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?* British Medical Journal (Clinical research ed.), 1987. **295**(6600): p. 681-682.
59. Fatemi, S.H. and T.D. Folsom, *The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited*. Schizophr Bull, 2009. **35**(3): p. 528-48.
60. Kelly, J. and R.M. Murray, *What risk factors tell us about the causes of schizophrenia and related psychoses*. Curr Psychiatry Rep, 2000. **2**(5): p. 378-85.
61. Maki, P., et al., *Predictors of schizophrenia--a review*. Br Med Bull, 2005. **73-74**: p. 1-15.
62. Robert Koch Institut, S.B., *Schizophrenie - Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Robert Koch Institut, 2010.
63. Moran, M.E., H. Hulshoff Pol, and N. Gogtay, *A family affair: brain abnormalities in siblings of patients with schizophrenia*. Brain, 2013. **136**(11): p. 3215-3226.
64. Ng, M.Y., et al., *Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia*. Mol Psychiatry, 2009. **14**(8): p. 774-85.
65. Vieland, V.J., et al., *Revisiting Schizophrenia Linkage Data in the NIMH Repository: Reanalysis of Regularized Data Across Multiple Studies*. The American journal of psychiatry, 2014. **171**(3): p. 350-359.
66. Roth, T.L., et al., *Epigenetic mechanisms in schizophrenia*. Biochim Biophys Acta, 2009. **1790**(9): p. 869-77.
67. Karl, T. and J.C. Arnold, *Schizophrenia: a consequence of gene-environment interactions?* Frontiers in Behavioral Neuroscience, 2014. **8**: p. 435.
68. Babenko, O., I. Kovalchuk, and G.A. Metz, *Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health*. Neurosci Biobehav Rev, 2015. **48**: p. 70-91.
69. Kneeland, R.E. and S.H. Fatemi, *Viral infection, inflammation and schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013. **42**: p. 35-48.
70. Anderson, G. and M. Maes, *Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013. **42**: p. 5-19.
71. Brown, A.S. and E.J. Derkits, *Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies*. Am J Psychiatry, 2010. **167**(3): p. 261-80.
72. Yolken RH, T.E., *INFECTIOUS AGENTS AND SCHIZOPHRENIA*. Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats, 2004.
73. Mayilyan, K.R., D.R. Weinberger, and R.B. Sim, *The complement system in schizophrenia*. Drug News Perspect, 2008. **21**(4): p. 200-10.
74. Nimgaonkar, V.L., et al., *The complement system: a gateway to gene-environment interactions in schizophrenia pathogenesis*. Mol Psychiatry, 2017. **22**(11): p. 1554-1561.
75. Presumey, J., A.R. Bialas, and M.C. Carroll, *Complement System in Neural Synapse Elimination in Development and Disease*. Adv Immunol, 2017. **135**: p. 53-79.
76. Brown, A.S., *The environment and susceptibility to schizophrenia*. Prog Neurobiol, 2011. **93**(1): p. 23-58.
77. Meyer, U., *Developmental neuroinflammation and schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013. **42**: p. 20-34.
78. Khandaker, G.M., et al., *Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies*. Psychol Med, 2013. **43**(2): p. 239-57.
79. Henriquez, S.A., et al., *Neuropsychiatric disease and Toxoplasma gondii infection*. Neuroimmunomodulation, 2009. **16**(2): p. 122-33.
80. Leweke, F.M., et al., *Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2004. **254**(1): p. 4-8.
81. Tedla, Y., et al., *Serum antibodies to Toxoplasma gondii and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study*. Ethiop Med J, 2011. **49**(3): p. 211-20.
82. Lachance, L.R. and K. McKenzie, *Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: a meta-analysis*. Schizophr Res, 2014. **152**(2-3): p. 521-7.
83. Cascella, N.G., et al., *Increased prevalence of transglutaminase 6 antibodies in sera from schizophrenia patients*. Schizophr Bull, 2013. **39**(4): p. 867-71.
84. Yang, A.C. and S.J. Tsai, *New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(8).

85. Miller, B., et al., *Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring*. Schizophr Bull, 2011. **37**(5): p. 1039-47.
86. Hubert, A., et al., [*Influence of paternal age in schizophrenia*]. Encephale, 2011. **37**(3): p. 199-206.
87. Kuhnert, B. and E. Nieschlag, *Reproductive functions of the ageing male*. Hum Reprod Update, 2004. **10**(4): p. 327-39.
88. Crow, J.F., *The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation*. Nat Rev Genet, 2000. **1**(1): p. 40-7.
89. Janecka, M., et al., *Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders-review of potential underlying mechanisms*. Transl Psychiatry, 2017. **7**(1): p. e1019.
90. Cheng, A.T., *Expressed emotion: a cross-culturally valid concept?* Br J Psychiatry, 2002. **181**: p. 466-7.
91. Leung, A. and P. Chue, *Sex differences in schizophrenia, a review of the literature*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2000. **401**: p. 3-38.
92. McGrath, J., et al., *A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology*. BMC Med, 2004. **2**: p. 13.
93. McGrath, J. and J. Scott, *Urban birth and risk of schizophrenia: a worrying example of epidemiology where the data are stronger than the hypotheses*. Epidemiol Psychiatr Soc, 2006. **15**(4): p. 243-6.
94. March, D., et al., *Psychosis and place*. Epidemiol Rev, 2008. **30**: p. 84-100.
95. Veling, W., et al., *Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants*. Am J Psychiatry, 2008. **165**(1): p. 66-73.
96. Veling, W., et al., *Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands*. Int J Epidemiol, 2007. **36**(4): p. 761-8.
97. Manseau, M.W. and D.C. Goff, *Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential*. Neurotherapeutics, 2015. **12**(4): p. 816-24.
98. van Amsterdam, J., T. Brunt, and W. van den Brink, *The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects*. J Psychopharmacol, 2015. **29**(3): p. 254-63.
99. Murray, R.M., et al., *Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact*. Neuropharmacology, 2017. **124**: p. 89-104.
100. Hamilton, I., *Cannabis, psychosis and schizophrenia: unravelling a complex interaction*. Addiction, 2017. **112**(9): p. 1653-1657.
101. Bossong, M.G., et al., *Role of the endocannabinoid system in brain functions relevant for schizophrenia: an overview of human challenge studies with cannabis or 9-tetrahydrocannabinol (THC)*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014. **52**: p. 53-69.
102. Le Bec, P.Y., et al., [*Cannabis and psychosis: search of a causal link through a critical and systematic review*]. Encephale, 2009. **35**(4): p. 377-85.
103. Burns, J.K., *Pathways from cannabis to psychosis: a review of the evidence*. Front Psychiatry, 2013. **4**: p. 128.
104. Warner, T.D., D. Roussos-Ross, and M. Behnke, *It's Not Your Mother's Marijuana: Effects on Maternal-Fetal Health and the Developing Child*. Clin Perinatol, 2014. **41**(4): p. 877-94.
105. Lamy, S., X. Laqueille, and F. Thibaut, [*Consequences of tobacco, cocaine and cannabis consumption during pregnancy on the pregnancy itself, on the newborn and on child development: A review*]. Encephale, 2015. **41 Suppl 1**: p. S13-20.
106. Grewen, K., A.P. Salzwedel, and W. Gao, *Functional Connectivity Disruption in Neonates with Prenatal Marijuana Exposure*. Front Hum Neurosci, 2015. **9**.
107. Gunn, J.K., et al., *Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open, 2016. **6**(4): p. e009986.
108. Jaques, S.C., et al., *Cannabis, the pregnant woman and her child: weeding out the myths*. J Perinatol, 2014. **34**(6): p. 417-24.
109. Metz, T.D. and E.H. Stickrath, *Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **213**(6): p. 761-78.
110. Kulkarni, J., E. Hayes, and E. Gavrilidis, *Hormones and schizophrenia*. Curr Opin Psychiatry, 2012. **25**(2): p. 89-95.
111. Boerma, M.A., et al., [*Women, schizophrenia and oestrogen; neurobiological hypotheses and hormonotherapy studies*]. Tijdschr Psychiatr, 2010. **52**(4): p. 235-44.
112. Khan, M.M., *Neurocognitive, Neuroprotective, and Cardiometabolic Effects of Raloxifene: Potential for Improving Therapeutic Outcomes in Schizophrenia*. CNS Drugs, 2016. **30**(7): p. 589-601.
113. Kulkarni, J., *Oestrogen--a new treatment approach for schizophrenia?* Med J Aust, 2009. **190**(4 Suppl): p. S37-8.

114. Xu, M.Q., et al., *Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine*. Schizophr Bull, 2009. **35**(3): p. 568-76.
115. Susser, E., et al., *Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence*. Arch Gen Psychiatry, 1996. **53**(1): p. 25-31.
116. Baschat, A.A., *Fetal responses to placental insufficiency: an update*. Bjog, 2004. **111**(10): p. 1031-41.
117. Olney, J.W., *Fetal alcohol syndrome at the cellular level*. Addict Biol, 2004. **9**(2): p. 137-49; discussion 151.
118. Connor, J.R. and S.L. Menzies, *Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination*. Glia, 1996. **17**(2): p. 83-93.
119. Ben-Shachar, D., R. Ashkenazi, and M.B. Youdim, *Long-term consequence of early iron-deficiency on dopaminergic neurotransmission in rats*. Int J Dev Neurosci, 1986. **4**(1): p. 81-8.
120. Cannon, T.D., et al., *A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia*. Schizophr Bull, 2000. **26**(2): p. 351-66.
121. Davis, K.L., et al., *White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(5): p. 443-56.
122. English, J.A., et al., *2-D DIGE analysis implicates cytoskeletal abnormalities in psychiatric disease*. Proteomics, 2009. **9**(12): p. 3368-82.
123. Eyles, D., et al., *Vitamin D3 and brain development*. Neuroscience, 2003. **118**(3): p. 641-53.
124. Kesby, J.P., et al., *Developmental vitamin D deficiency alters dopamine turnover in neonatal rat forebrain*. Neurosci Lett, 2009. **461**(2): p. 155-8.
125. Cui, X., et al., *Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain*. Int J Dev Neurosci, 2007. **25**(4): p. 227-32.
126. McGrath, J., *Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia?* Schizophr Res, 1999. **40**(3): p. 173-7.
127. Davies, G., et al., *A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia*. Schizophr Bull, 2003. **29**(3): p. 587-93.
128. Mittal, V.A., L.M. Ellman, and T.D. Cannon, *Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications*. Schizophr Bull, 2008. **34**(6): p. 1083-94.
129. Maric, N.P., et al., *Improving Current Treatments for Schizophrenia*. Drug Dev Res, 2016. **77**(7): p. 357-367.
130. HELEN LAVRETSKY, e.b.K.T.M.a.D.V.J., *History of Schizophrenia as a Psychiatric Disorder*. Guilford Publications, 2008. **Clinical Handbook of Schizophrenia**: p. 3-12.
131. Seeman, P., *Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia*. Clin Schizophr Relat Psychoses, 2010. **4**(1): p. 56-73.
132. Seeman, P., *Schizophrenia and dopamine receptors*. Eur Neuropsychopharmacol, 2013. **23**(9): p. 999-1009.
133. Howes, O.D. and S. Kapur, *The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway*. Schizophr Bull, 2009. **35**(3): p. 549-62.
134. de Bartolomeis, A., et al., *Immediate-Early Genes Modulation by Antipsychotics: Translational Implications for a Putative Gateway to Drug-Induced Long-Term Brain Changes*. Front Behav Neurosci, 2017. **11**: p. 240.
135. McCutcheon, R., et al., *Defining the Locus of Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: A Meta-analysis and Test of the Mesolimbic Hypothesis*. Schizophr Bull, 2017.
136. Moritz, A.E., R.B. Free, and D.R. Sibley, *Advances and challenges in the search for D2 and D3 dopamine receptor-selective compounds*. Cell Signal, 2018. **41**: p. 75-81.
137. Vyas, N.S., et al., *Insights into schizophrenia using positron emission tomography: building the evidence and refining the focus*. Br J Psychiatry, 2010. **197**(1): p. 3-4.
138. Seeman, P., *Atypical antipsychotics: mechanism of action*. Can J Psychiatry, 2002. **47**(1): p. 27-38.
139. Garay, R.P., et al., *Potential serotonergic agents for the treatment of schizophrenia*. Expert Opin Investig Drugs, 2016. **25**(2): p. 159-70.
140. Datta, D. and A.F.T. Arnsten, *Unique Molecular Regulation of Higher-Order Prefrontal Cortical Circuits: Insights into the Neurobiology of Schizophrenia*. ACS Chem Neurosci, 2018.
141. Coyle, J.T., *Schizophrenia: Basic and Clinical*. Adv Neurobiol, 2017. **15**: p. 255-280.
142. Stagg, C.J. and M.A. Nitsche, *Physiological basis of transcranial direct current stimulation*. Neuroscientist, 2011. **17**(1): p. 37-53.
143. Coyle, J.T., et al., *Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: therapeutic implications*. Handb Exp Pharmacol, 2012(213): p. 267-95.

144. Tsai, G.E. and P.Y. Lin, *Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis*. *Curr Pharm Des*, 2010. **16**(5): p. 522-37.
145. Javitt, D.C., et al., *Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia*. *Schizophr Bull*, 2012. **38**(5): p. 958-66.
146. Stephan, K.E., K.J. Friston, and C.D. Frith, *Dysconnection in Schizophrenia: From Abnormal Synaptic Plasticity to Failures of Self-monitoring*. *Schizophrenia Bulletin*, 2009. **35**(3): p. 509-527.
147. Raedler, T.J., et al., *In vivo determination of muscarinic acetylcholine receptor availability in schizophrenia*. *Am J Psychiatry*, 2003. **160**(1): p. 118-27.
148. Carruthers, S.P., C.T. Gurvich, and S.L. Rossell, *The muscarinic system, cognition and schizophrenia*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015. **55**: p. 393-402.
149. McKinzie, D.L. and F.P. Bymaster, *Muscarinic mechanisms in psychotic disorders*. *Handb Exp Pharmacol*, 2012(213): p. 233-65.
150. Dean, B., *Selective activation of muscarinic acetylcholine receptors for the treatment of schizophrenia*. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012. **13**(8): p. 1563-71.
151. Hashimoto, T., T. Matsubara, and D.A. Lewis, *[Schizophrenia and cortical GABA neurotransmission]*. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2010. **112**(5): p. 439-52.
152. Volk, D.W. and D.A. Lewis, *GABA Targets for the Treatment of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia*. *Curr Neuropharmacol*, 2005. **3**(1): p. 45-62.
153. Lewis, D.A., D.W. Volk, and T. Hashimoto, *Selective alterations in prefrontal cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: a novel target for the treatment of working memory dysfunction*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004. **174**(1): p. 143-50.
154. Hoftman, G.D., D. Datta, and D.A. Lewis, *Layer 3 Excitatory and Inhibitory Circuitry in the Prefrontal Cortex: Developmental Trajectories and Alterations in Schizophrenia*. *Biol Psychiatry*, 2017. **81**(10): p. 862-873.
155. Volk, D.W. and D.A. Lewis, *Impaired prefrontal inhibition in schizophrenia: relevance for cognitive dysfunction*. *Physiol Behav*, 2002. **77**(4-5): p. 501-5.
156. Beneyto, M., et al., *Lamina-specific alterations in cortical GABA(A) receptor subunit expression in schizophrenia*. *Cereb Cortex*, 2011. **21**(5): p. 999-1011.
157. Beckmann, H. and D. Senitz, *Developmental malformations in cerebral structures in "endogenous psychoses"*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2002. **109**(3): p. 421-31.
158. Dietsche, B., T. Kircher, and I. Falkenberg, *Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies*. *Aust N Z J Psychiatry*, 2017. **51**(5): p. 500-508.
159. Velakoulis, D., et al., *Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study*. *Arch Gen Psychiatry*, 1999. **56**(2): p. 133-41.
160. Ordonez, A.E., Z.I. Luscher, and N. Gogtay, *Neuroimaging findings from childhood onset schizophrenia patients and their non-psychotic siblings*. *Schizophr Res*, 2016. **173**(3): p. 124-131.
161. Sasamoto, A., et al., *[Connectivity analyses of white matters in schizophrenia]*. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2013. **115**(8): p. 880-6.
162. Li, Y., et al., *Diffusion magnetic resonance imaging study of schizophrenia in the context of abnormal neurodevelopment using multiple site data in a Chinese Han population*. *Transl Psychiatry*, 2016. **6**: p. e715.
163. Xu, Y., et al., *Selective functional disconnection of the orbitofrontal subregions in schizophrenia*. *Psychol Med*, 2017. **47**(9): p. 1637-1646.
164. Zhou, Y., et al., *The selective impairment of resting-state functional connectivity of the lateral subregion of the frontal pole in schizophrenia*. *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0119176.
165. Bullmore, E.T., S. Frangou, and R.M. Murray, *The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia*. *Schizophr Res*, 1997. **28**(2-3): p. 143-56.
166. White, T. and C.C. Hilgetag, *Gyrification and neural connectivity in schizophrenia*. *Dev Psychopathol*, 2011. **23**(1): p. 339-52.
167. Dong, D., et al., *Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity*. *Schizophr Bull*, 2018. **44**(1): p. 168-181.
168. Levin, H. and M.F. Kraus, *The frontal lobes and traumatic brain injury*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1994. **6**(4): p. 443-54.
169. Trimble, M.R., *Psychopathology of frontal lobe syndromes*. *Semin Neurol*, 1990. **10**(3): p. 287-94.
170. Huhtaniska, S., et al., *Long-term antipsychotic use and brain changes in schizophrenia - a systematic review and meta-analysis*. *Hum Psychopharmacol*, 2017. **32**(2).

171. Moilanen, J.M., et al., *Long-term antipsychotic use and its association with outcomes in schizophrenia - the Northern Finland Birth Cohort 1966*. Eur Psychiatry, 2016. **36**: p. 7-14.
172. Abbott, C.C., et al., *Antipsychotic drug effects in schizophrenia: a review of longitudinal FMRI investigations and neural interpretations*. Curr Med Chem, 2013. **20**(3): p. 428-37.
173. Ho, B.-C., et al., *Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes: A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia*. Archives of general psychiatry, 2011. **68**(2): p. 128-137.
174. Husa, A.P., et al., *Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort*. Psychiatry Research, 2017. **247**: p. 130-138.
175. Yue, Y., et al., *Regional Abnormality of Grey Matter in Schizophrenia: Effect from the Illness or Treatment?* PLoS ONE, 2016. **11**(1): p. e0147204.
176. Hasan, A., et al., *Impaired long-term depression in schizophrenia: a cathodal tDCS pilot study*. Brain Stimul, 2012. **5**(4): p. 475-83.
177. Hasan, A., et al., *Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2013. **263**(8): p. 621-31.
178. Thakkar, K.N., et al., *Reduced pupil dilation during action preparation in schizophrenia*. Int J Psychophysiol, 2018. **128**: p. 111-118.
179. Hasan, A., et al., *A similar but distinctive pattern of impaired cortical excitability in first-episode schizophrenia and ADHD*. Neuropsychobiology, 2013. **67**(2): p. 74-83.
180. Glausier, J.R. and D.A. Lewis, *Mapping pathologic circuitry in schizophrenia*. Handb Clin Neurol, 2018. **150**: p. 389-417.
181. Hasan, A., et al., *Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation*. Behav Brain Res, 2011. **224**(1): p. 15-22.
182. Hasan, A., et al., *Impairments of motor-cortex responses to unilateral and bilateral direct current stimulation in schizophrenia*. Front Psychiatry, 2013. **4**: p. 121.
183. Hasan, A., et al., *Abnormal bihemispheric responses in schizophrenia patients following cathodal transcranial direct stimulation*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2012. **262**(5): p. 415-23.
184. Schultze-Lutter, F., et al., *EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses*. Eur Psychiatry, 2015. **30**(3): p. 405-16.
185. Tsuang, M., et al., *Attenuated Psychosis Syndrome in DSM-5*. Schizophrenia research, 2013. **150**(1): p. 31-35.
186. Schultze-Lutter, F., et al., *Basic symptoms and the prediction of first-episode psychosis*. Curr Pharm Des, 2012. **18**(4): p. 351-7.
187. Schultze-Lutter, F., et al., *Psychosis-risk criteria in the general population: frequent misinterpretations and current evidence*. World Psychiatry, 2018. **17**(1): p. 107-108.
188. De Herdt, A., et al., *Neurocognition in clinical high risk young adults who did or did not convert to a first schizophrenic psychosis: a meta-analysis*. Schizophr Res, 2013. **149**(1-3): p. 48-55.
189. Peralta, V. and M.J. Cuesta, *How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment*. Schizophrenia Research, 2001. **49**(3): p. 269-285.
190. Zubin, J., *Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia?* Schizophr Bull, 1985. **11**(3): p. 461-70.
191. Foussias, G., et al., *Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders*. Eur Neuropsychopharmacol, 2014. **24**(5): p. 693-709.
192. Andreasen, N.C. and S. Olsen, *Negative v positive schizophrenia. Definition and validation*. Arch Gen Psychiatry, 1982. **39**(7): p. 789-94.
193. Andreasen, N.C., *Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability*. Archives of General Psychiatry, 1982. **39**(7): p. 784-788.
194. Del-Monte, J., et al., *[Evolution of the concept of apathy: the need for a multifactorial approach in schizophrenia]*. Encephale, 2013. **39 Suppl 1**: p. S57-63.
195. Kirkpatrick, B., et al., *The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms*. Schizophrenia Bulletin, 2006. **32**(2): p. 214-219.
196. Gard, D.E., et al., *Anhedonia in Schizophrenia: Distinctions between Anticipatory and Consummatory Pleasure*. Schizophrenia research, 2007. **93**(1-3): p. 253-260.
197. Grant, P.M. and A.T. Beck, *Defeatist Beliefs as a Mediator of Cognitive Impairment, Negative Symptoms, and Functioning in Schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin, 2009. **35**(4): p. 798-806.
198. Abel, K.M., R. Drake, and J.M. Goldstein, *Sex differences in schizophrenia*. Int Rev Psychiatry, 2010. **22**(5): p. 417-28.

199. Health, N.C.C.f.M., C.b. the, and N.I.f.H.a.C. Excellence, *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management THE NICE GUIDELINE ON TREATMENT AND MANAGEMENT – UPDATED EDITION 2014*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014. **National Clinical Guideline Number 178**.
200. Kirkpatrick, B., et al., *A separate disease within the syndrome of schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 2001. **58**(2): p. 165-71.
201. Arndt, S., R.J. Alliger, and N.C. Andreasen, *The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model*. Br J Psychiatry, 1991. **158**: p. 317-22.
202. Liddle, P.F., *The Symptoms of Chronic Schizophrenia: A Re-examination of the Positive-Negative Dichotomy*. British Journal of Psychiatry, 1987. **151**(2): p. 145-151.
203. Bilder, R.M., et al., *Symptomatic and Neuropsychological Components of Defect States*. Schizophrenia Bulletin, 1985. **11**(3): p. 409-419.
204. Malla, A.K., et al., *Three syndrome concept of schizophrenia: A factor analytic study*. Schizophrenia Research, 1993. **10**(2): p. 143-150.
205. Thompson, P.A. and H.Y. Meltzer, *Positive, Negative, and Disorganisation Factors from the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia and the Present State Examination: A Three-Factor Solution*. British Journal of Psychiatry, 2018. **163**(3): p. 344-351.
206. Long, J.D. and J.S. Brekke, *Longitudinal factor structure of the Brief Psychiatric Rating Scale in schizophrenia*. Psychological Assessment, 1999. **11**(4): p. 498.
207. Levine, S.Z. and J. Rabinowitz, *Revisiting the 5 dimensions of the Positive and Negative Syndrome Scale*. J Clin Psychopharmacol, 2007. **27**(5): p. 431-6.
208. White, L., et al., *Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia. A multisite, multimodel evaluation of the factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale. The PANSS Study Group*. Psychopathology, 1997. **30**(5): p. 263-74.
209. Jerrell, J.M. and S. Hrisko, *A comparison of the PANSS pentagonal and Van Der Gaag 5-factor models for assessing change over time*. Psychiatry Res, 2013. **207**(1-2): p. 134-9.
210. Stefanovics, E.A., et al., *A cross-national factor analytic comparison of three models of PANSS symptoms in schizophrenia*. Psychiatry Res, 2014. **219**(2): p. 283-9.
211. Emsley, R., J. Rabinowitz, and M. Torremans, *The factor structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in recent-onset psychosis*. Schizophr Res, 2003. **61**(1): p. 47-57.
212. Emsley, R., J. Rabinowitz, and M. Torremans, *The factor structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in recent-onset psychosis*. Schizophrenia research, 2003. **61**(1): p. 47-57.
213. Addington, D., J. Addington, and M. Atkinson, *A psychometric comparison of the Calgary depression scale for schizophrenia and the Hamilton depression rating scale*. Schizophrenia Research, 1996. **19**(2): p. 205-212.
214. Addington, J. and D. Addington, *Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study*. Schizophr Res, 2000. **44**(1): p. 47-56.
215. Harvey, P.D., et al., *Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship?* Schizophrenia Bulletin, 2006. **32**(2): p. 250-258.
216. Bell, M.D. and A.L. Mishara, *Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments*. Schizophrenia Research, 2006. **81**(1): p. 17-27.
217. Li, Y., et al., *Grey matter reduction in the caudate nucleus in patients with persistent negative symptoms: An ALE meta-analysis*. Schizophrenia Research, 2018. **192**: p. 9-15.
218. Green, M.F., et al., *Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities*. Schizophrenia Bulletin, 2008. **34**(6): p. 1211-1220.
219. Konstantakopoulos, G., et al., *Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia*. Schizophrenia Research, 2011. **133**(1): p. 193-198.
220. Nakagami, E., M. Hoe, and J.S. Brekke, *The Prospective Relationships Among Intrinsic Motivation, Neurocognition, and Psychosocial Functioning in Schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin, 2010. **36**(5): p. 935-948.
221. Nuechterlein, K.H., et al., *The early longitudinal course of cognitive deficits in schizophrenia*. J Clin Psychiatry, 2014. **75 Suppl 2**: p. 25-9.
222. Carpenter, W.T., Jr., D.W. Heinrichs, and A.M. Wagman, *Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept*. Am J Psychiatry, 1988. **145**(5): p. 578-83.
223. W.T. Carpenter Jr., D.W.H., A.M. Wagman, *Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept*. American Journal of Psychiatry, 1988. **145**: p. pp. 578-583.
224. Strauss, G.P., et al., *Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: a 20-year multi-follow-up longitudinal study*. Schizophr Bull, 2010. **36**(4): p. 788-99.

225. Carpenter, W.T. and B. Kirkpatrick, *Concepts and methods when considering negative symptom course*. Psychol Med, 2015. **45**(10): p. 2135-6.
226. Lopez-Diaz, A., I. Lara, and G. Lahera, *Is the Prevalence of the Deficit Syndrome in Schizophrenia Higher than Estimated? Results of a Meta-Analysis*. Psychiatry Investig, 2018. **15**(1): p. 94-98.
227. Hovington, C.L., et al., *Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis*. BMC Psychiatry, 2012. **12**: p. 224.
228. Mucci, A., et al., *Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases*. Schizophr Res, 2017. **186**: p. 19-28.
229. Hovington, C.L. and M. Lepage, *Neurocognition and neuroimaging of persistent negative symptoms of schizophrenia*. Expert Rev Neurother, 2012. **12**(1): p. 53-69.
230. Kaiser, S., K. Heekeren, and J.J. Simon, *The Negative Symptoms of Schizophrenia: Category or Continuum?* Psychopathology, 2011. **44**(6): p. 345-353.
231. Blanchard, J.J., W.P. Horan, and L.M. Collins, *Examining the latent structure of negative symptoms: is there a distinct subtype of negative symptom schizophrenia?* Schizophr Res, 2005. **77**(2-3): p. 151-65.
232. Boutros, N.N., et al., *Negative Symptoms in Schizophrenia*. Clinical Schizophrenia & Related Psychoses, 2013. **8**(1): p. 28-35B.
233. Caravaggio, F., et al., *The neural correlates of apathy in schizophrenia: An exploratory investigation*. Neuropsychologia, 2017.
234. Amodio, A., et al., *Avolition-Apathy and White Matter Connectivity in Schizophrenia: Reduced Fractional Anisotropy Between Amygdala and Insular Cortex*. Clin EEG Neurosci, 2018. **49**(1): p. 55-65.
235. Kraepelin, E., *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Robert E. Krieger Publishing Co. Inc., Huntington, New York, 1919.
236. Bleuler, E., *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. International Universities Press, New York 1950.
237. Jackson, J.H., *Selected Writings*. Basic Books, New York, 1958.
238. Strauss, J.S., J.W.T. Carpenter, and J.J. Bartko, *Part III. Speculations on the Processes That Underlie Schizophrenic Symptoms and Signs*. Schizophrenia Bulletin, 1974. **1**(11): p. 61-69.
239. Andreasen, N.C. and S. Olsen, *Negative v positive schizophrenia: Definition and validation*. Archives of General Psychiatry, 1982. **39**(7): p. 789-794.
240. Buchanan, R.W., *Persistent Negative Symptoms in Schizophrenia: An Overview*. Schizophrenia Bulletin, 2007. **33**(4): p. 1013-1022.
241. Keefe, R.S., et al., *Diagnostic issues in chronic schizophrenia: kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, and state-independent negative symptoms*. Schizophr Res, 1991. **4**(2): p. 71-9.
242. Simon, J.J., et al., *Neural correlates of reward processing in schizophrenia--relationship to apathy and depression*. Schizophr Res, 2010. **118**(1-3): p. 154-61.
243. Waltz, J.A., et al., *Patients with schizophrenia have a reduced neural response to both unpredictable and predictable primary reinforcers*. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(6): p. 1567-77.
244. Ballmaier, M., et al., *Regional patterns and clinical correlates of basal ganglia morphology in non-medicated schizophrenia*. Schizophr Res, 2008. **106**(2-3): p. 140-7.
245. Makris, N., et al., *White matter volume abnormalities and associations with symptomatology in schizophrenia*. Psychiatry Res, 2010. **183**(1): p. 21-9.
246. Moretti, R. and R. Signori, *Neural Correlates for Apathy: Frontal-Prefrontal and Parietal Cortical-Subcortical Circuits*. Front Aging Neurosci, 2016. **8**: p. 289.
247. Peralta, V. and M.J. Cuesta, *Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(10): p. 1450-7.
248. Sayers, S.L., P.J. Curran, and K.T. Mueser, *Factor structure and construct validity of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms*. Psychological Assessment, 1996. **8**(3): p. 269.
249. Blanchard, J.J. and A.S. Cohen, *The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment*. Schizophr Bull, 2006. **32**(2): p. 238-45.
250. Galderisi, S., A. Farden, and S. Kaiser, *Dissecting negative symptoms of schizophrenia: History, assessment, pathophysiological mechanisms and treatment*. Schizophr Res, 2017. **186**: p. 1-2.
251. Verma, S., et al., *Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2012. **126**(4): p. 282-289.
252. Hunter, R. and S. Barry, *Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: Neglected but important targets for treatment*. European Psychiatry, 2012. **27**(6): p. 432-436.

253. Leifker, F.R., C.R. Bowie, and P.D. Harvey, *Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: The influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms*. Schizophrenia Research, 2009. **115**(1): p. 82-87.
254. Rabinowitz, J., et al., *Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of CATIE data*. Schizophrenia Research, 2012. **137**(1): p. 147-150.
255. Evensen, J., et al., *Apathy in first episode psychosis patients: A ten year longitudinal follow-up study*. Schizophrenia Research, 2012. **136**(1): p. 19-24.
256. Blanchard, J.J., K.T. Mueser, and A.S. Bellack, *Anhedonia, Positive and Negative Affect, and Social Functioning in Schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin, 1998. **24**(3): p. 413-424.
257. Gard, D.E., et al., *Motivation and its Relationship to Neurocognition, Social Cognition, and Functional Outcome in Schizophrenia*. Schizophrenia Research, 2009. **115**(1): p. 74-81.
258. Palmer, D.M. and E.S. Garrett, Jr., *Schizophrenia treated with insulin shock followed by electroshock therapy*. Ohio State Med J, 1951. **47**(5): p. 435-7.
259. Karson, C., et al., *Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: a systematic review*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016. **12**: p. 57-67.
260. Catts, S.V. and B.I. O'Toole, *The treatment of schizophrenia: Can we raise the standard of care?* Aust N Z J Psychiatry, 2016. **50**(12): p. 1128-1138.
261. Husa, A.P., et al., *Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia - An observational 9-year follow-up study*. Schizophr Res, 2014. **158**(1-3): p. 134-41.
262. Hippus, O.B.H., *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie - 10., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage* © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
263. Raedler, T.J., *Cardiovascular aspects of antipsychotics*. Curr Opin Psychiatry, 2010. **23**(6): p. 574-81.
264. Buckley, P.F. and S.M. Stahl, *Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac?* Acta Psychiatr Scand, 2007. **115**(2): p. 93-100.
265. Asenjo Lobos, C., et al., *Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(11): p. Cd006633.
266. Kane, J., et al., *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine*. Arch Gen Psychiatry, 1988. **45**(9): p. 789-96.
267. Sinclair, D. and C.E. Adams, *Treatment resistant schizophrenia: a comprehensive survey of randomised controlled trials*. BMC Psychiatry, 2014. **14**: p. 253.
268. Howes, O.D., et al., *Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology*. Am J Psychiatry, 2017. **174**(3): p. 216-229.
269. Rowe, A.R., et al., *Dementia praecox redux: a systematic review of the nicotinic receptor as a target for cognitive symptoms of schizophrenia*. J Psychopharmacol, 2015. **29**(2): p. 197-211.
270. Kishi, T., et al., *Anti-dementia Drugs for Psychopathology and Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis*. Int J Neuropsychopharmacol, 2018.
271. Tandon, R., H.A. Nasrallah, and M.S. Keshavan, *Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future*. Schizophr Res, 2010. **122**(1-3): p. 1-23.
272. Stahl, S.M. and P.F. Buckley, *Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away*. Acta Psychiatr Scand, 2007. **115**(1): p. 4-11.
273. Green, M.F., *Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder*. J Clin Psychiatry, 2006. **67 Suppl 9**: p. 3-8; discussion 36-42.
274. Helfer, B., et al., *Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Am J Psychiatry, 2016. **173**(9): p. 876-86.
275. Rummel, C., W. Kissling, and S. Leucht, *Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. Cd005581.
276. Palomba, A., et al., *[Use of antidepressants in the treatment of negative symptoms of schizophrenia]*. Encephale, 2015. **41**(6 Suppl 1): p. 6s36-40.
277. Pawelczyk, T., et al., *Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms*. Psychiatry Res, 2014. **220**(1-2): p. 175-80.
278. Pawelczyk, T., et al., *Augmentation of antipsychotics with electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia patients with dominant negative symptoms: a pilot study of effectiveness*. Neuropsychobiology, 2014. **70**(3): p. 158-64.
279. Remington, G., et al., *Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: an Update*. Curr Treat Options Psychiatry, 2016. **3**: p. 133-150.

280. Kopelowicz, A., R.P. Liberman, and R. Zarate, *Recent Advances in Social Skills Training for Schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin, 2006. **32**(Suppl 1): p. S12-S23.
281. Rector, N.A. and A.T. Beck, *Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review*. J Nerv Ment Dis, 2001. **189**(5): p. 278-87.
282. Grant, P.M., et al., *Randomized trial to evaluate the efficacy of cognitive therapy for low-functioning patients with schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 2012. **69**(2): p. 121-7.
283. Mueser, K.T., et al., *Psychosocial treatments for schizophrenia*. Annu Rev Clin Psychol, 2013. **9**: p. 465-97.
284. Michel, C., et al., *[Detection and early treatment of subjects at high risk of clinical psychosis: Definitions and recommendations]*. Encephale, 2017. **43**(3): p. 292-297.
285. Hasan, A., et al., *Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial*. Schizophr Bull, 2016. **42**(3): p. 608-18.
286. Hansbauer, M., et al., *Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on PANSS factors in schizophrenia with predominant negative symptoms - Results from an exploratory re-analysis*. Psychiatry Res, 2018. **263**: p. 22-29.
287. Shiozawa, P., et al., *Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis*. Int J Neuropsychopharmacol, 2014. **17**(9): p. 1443-52.
288. Hasan, A., et al., *Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes*. Schizophr Bull, 2016. **42** Suppl 1: p. S95-s109.
289. Bestmann, S. and V. Walsh, *Transcranial electrical stimulation*. Curr Biol, 2017. **27**(23): p. R1258-r1262.
290. Jaberzadeh, S., A. Bastani, and M. Zoghi, *Anodal transcranial pulsed current stimulation: A novel technique to enhance corticospinal excitability*. Clin Neurophysiol, 2014. **125**(2): p. 344-51.
291. Zhao, H., et al., *Modulation of Brain Activity with Noninvasive Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Clinical Applications and Safety Concerns*. Front Psychol, 2017. **8**: p. 685.
292. Utz, K.S., et al., *Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology--a review of current data and future implications*. Neuropsychologia, 2010. **48**(10): p. 2789-810.
293. Fregni, F. and A. Pascual-Leone, *Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology--perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS*. Nat Clin Pract Neurol, 2007. **3**(7): p. 383-93.
294. Antal, A., et al., *Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human*. Neuropsychologia, 2003. **41**(13): p. 1802-7.
295. Antal, A., et al., *Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans*. J Cogn Neurosci, 2004. **16**(4): p. 521-7.
296. Woods, A.J., et al., *A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools*. Clin Neurophysiol, 2016. **127**(2): p. 1031-1048.
297. Nitsche, M.A., et al., *Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects*. Suppl Clin Neurophysiol, 2003. **56**: p. 255-76.
298. Nitsche, M.A. and W. Paulus, *Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans*. Neurology, 2001. **57**(10): p. 1899-901.
299. Terao, Y. and Y. Ugawa, *Basic mechanisms of TMS*. J Clin Neurophysiol, 2002. **19**(4): p. 322-43.
300. To, W.T., et al., *Changing Brain Networks Through Non-invasive Neuromodulation*. Front Hum Neurosci, 2018. **12**: p. 128.
301. Bikson, M., A. Rahman, and A. Datta, *Computational Models of Transcranial Direct Current Stimulation*. Clinical EEG and Neuroscience, 2012. **43**(3): p. 176-183.
302. Arul-Anandam, A.P. and C. Loo, *Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of depression?* J Affect Disord, 2009. **117**(3): p. 137-45.
303. Nitsche, M.A., et al., *GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans*. Eur J Neurosci, 2004. **19**(10): p. 2720-6.
304. Stagg, C.J., et al., *Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation*. The Journal of Neuroscience, 2009. **29**(16): p. 5202.
305. Fritsch, B., et al., *Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning*. Neuron, 2010. **66**(2): p. 198-204.
306. Zheng, X., D.C. Alsop, and G. Schlaug, *Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow*. Neuroimage, 2011. **58**(1): p. 26-33.
307. Sale, M.V., et al., *Imaging human brain networks to improve the clinical efficacy of non-invasive brain stimulation*. Neurosci Biobehav Rev, 2015. **57**: p. 187-98.

308. Fox, M.D., et al., *Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS)*. Neuroimage, 2012. **62**(4): p. 2232-43.
309. Brunoni, A.R., et al., *A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation*. Int J Neuropsychopharmacol, 2011. **14**(8): p. 1133-45.
310. Bikson, M., et al., *Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016*. Brain Stimul, 2016. **9**(5): p. 641-661.
311. Palm, U., et al., *Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS)*. Brain Stimul, 2008. **1**(4): p. 386-7.
312. Frank, E., et al., *Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation*. Brain Stimul, 2010. **3**(1): p. 58-9.
313. Dundas, J.E., G.W. Thickbroom, and F.L. Mastaglia, *Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes*. Clin Neurophysiol, 2007. **118**(5): p. 1166-70.
314. Antal, A., et al., *Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines*. Clin Neurophysiol, 2017. **128**(9): p. 1774-1809.
315. Kunze, T., et al., *Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: A large-scale brain network modeling study*. Neuroimage, 2016. **140**: p. 174-87.
316. Lefaucheur, J.P., *A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005-2016)*. Neurophysiol Clin, 2016. **46**(6): p. 319-398.
317. Murphy, D.N., P. Boggio, and F. Fregni, *Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for the treatment of major depression: insights from past and recent clinical studies*. Curr Opin Psychiatry, 2009. **22**(3): p. 306-11.
318. Brunoni, A.R., et al., *Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data*. Br J Psychiatry, 2016. **208**(6): p. 522-31.
319. Palm, U., et al., *[Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression: Results of nearly a decade of clinical research]*. Encephale, 2016. **42**(1): p. 39-47.
320. Berlim, M.T., F. Van den Eynde, and Z.J. Daskalakis, *Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials*. J Psychiatr Res, 2013. **47**(1): p. 1-7.
321. Palm, U., et al., *tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2016. **266**(8): p. 681-694.
322. Bennabi, D. and E. Haffen, *Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Promising Treatment for Major Depressive Disorder?* Brain Sci, 2018. **8**(5).
323. Fregni, F., et al., *A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy*. Epilepsia, 2006. **47**(2): p. 335-42.
324. San-Juan, D., et al., *Transcranial Direct Current Stimulation in Epilepsy*. Brain Stimul, 2015. **8**(3): p. 455-64.
325. Lupi, M., et al., *Transcranial Direct Current Stimulation in Substance Use Disorders: A Systematic Review of Scientific Literature*. J ect, 2017. **33**(3): p. 203-209.
326. Elsner, B., et al., *Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **3**: p. Cd009645.
327. O'Connell, N.E., et al., *Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis*. Eur J Phys Rehabil Med, 2011. **47**(2): p. 309-26.
328. O'Connell, N.E., et al., *Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **4**: p. Cd008208.
329. Chalah, M.A., et al., *Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue*. J Neurol Sci, 2017. **372**: p. 131-137.
330. Ayache, S.S., et al., *[Multiple sclerosis fatigue, its neural correlates, and its modulation with tDCS]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2017. **85**(5): p. 260-269.
331. Iodice, R., F. Manganelli, and R. Dubbioso, *The therapeutic use of non-invasive brain stimulation in multiple sclerosis - a review*. Restor Neurol Neurosci, 2017. **35**(5): p. 497-509.
332. Palm, U., et al., *Transcranial direct current stimulation in children and adolescents: a comprehensive review*. J Neural Transm (Vienna), 2016. **123**(10): p. 1219-34.
333. Hameed, M.Q., et al., *Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation in Children*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017. **17**(2): p. 11.

334. Fregni, F., et al., *Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2006. **21**(10): p. 1693-702.
335. Rektorova, I. and L. Anderkova, *Noninvasive Brain Stimulation and Implications for Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease*. *Int Rev Neurobiol*, 2017. **134**: p. 1091-1110.
336. Hsu, W.Y., et al., *Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis*. *Neurobiol Aging*, 2015. **36**(8): p. 2348-59.
337. Palm, U., et al., *Home Use, Remotely Supervised, and Remotely Controlled Transcranial Direct Current Stimulation: A Systematic Review of the Available Evidence*. *Neuromodulation*, 2017.
338. Siafis, S., et al., *Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects*. *Curr Neuropharmacol*, 2018. **16**(8): p. 1210-1223.
339. Ballon, J.S., et al., *Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications*. *Trends Endocrinol Metab*, 2014. **25**(11): p. 593-600.
340. Jeon, S.W. and Y.K. Kim, *Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome*. 2017. **18**(10).
341. Lally, J. and J.H. MacCabe, *Antipsychotic medication in schizophrenia: a review*. *Br Med Bull*, 2015. **114**(1): p. 169-79.
342. Werner, F.M. and R. Covenas, *Safety of antipsychotic drugs: focus on therapeutic and adverse effects*. *Expert Opin Drug Saf*, 2014. **13**(8): p. 1031-42.
343. Montejo, A.L., L. Montejo, and F. Navarro-Cremades, *Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs*. *Curr Opin Psychiatry*, 2015. **28**(6): p. 418-23.
344. de Boer, M.K., et al., *The facts about sexual (Dys)function in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings*. *Schizophr Bull*, 2015. **41**(3): p. 674-86.
345. Leucht, S., et al., *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis*. *Lancet*, 2013. **382**(9896): p. 951-62.
346. Gupta, T., et al., *Transcranial Direct Current Stimulation, Symptomatology, and Cognition in Psychosis: A Qualitative Review*. *Front Behav Neurosci*, 2018. **12**: p. 94.
347. Pinault, D., *A Neurophysiological Perspective on a Preventive Treatment against Schizophrenia Using Transcranial Electric Stimulation of the Corticothalamic Pathway*. *Brain Sciences*, 2017. **7**(4): p. 34.
348. Smith, R.C., et al., *Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study*. *Schizophr Res*, 2015. **168**(1-2): p. 260-6.
349. Mondino, M., et al., *Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Refractory Symptoms of Schizophrenia. Current Evidence and Future Directions*. *Curr Pharm Des*, 2015. **21**(23): p. 3373-83.
350. Agarwal, S.M., et al., *Transcranial direct current stimulation in schizophrenia*. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2013. **11**(3): p. 118-25.
351. Hasan, A., et al., *[Non-invasive brain stimulation for treatment of schizophrenic psychoses]*. *Nervenarzt*, 2015. **86**(12): p. 1481-91.
352. Knapp, M., R. Mangalore, and J. Simon, *The global costs of schizophrenia*. *Schizophr Bull*, 2004. **30**(2): p. 279-93.
353. Immonen, J., et al., *Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis*. *Early Interv Psychiatry*, 2017. **11**(6): p. 453-460.
354. Magliano, L., et al., *Family burden and coping strategies in schizophrenia: 1-year follow-up data from the BIOMED I study*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2000. **35**(3): p. 109-15.
355. Green, M.F. and P.D. Harvey, *Cognition in schizophrenia: Past, present, and future*. *Schizophrenia research. Cognition*, 2014. **1**(1): p. e1-e9.
356. Micoulaud Franchi, J.A., et al., *[Negative symptoms of schizophrenia: from electrophysiology to electrotherapy]*. *Encephale*, 2015. **41**(6 Suppl 1): p. 6s50-6.
357. Pontillo, M., et al., *Use of Transcranial Direct Stimulation in the Treatment of Negative Symptoms of Schizophrenia*. 2018. **49**(1): p. 18-26.
358. Fusar-Poli, P., et al., *Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials*. *Schizophrenia Bulletin*, 2015. **41**(4): p. 892-899.
359. Kupka, M.J., „*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*“. 2016.
360. Gandiga, P.C., F.C. Hummel, and L.G. Cohen, *Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation*. *Clin Neurophysiol*, 2006. **117**(4): p. 845-50.
361. Palm, U., et al., *Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials*. *Brain Stimul*, 2013. **6**(4): p. 690-5.

362. Kay, S.R., A. Fiszbein, and L.A. Opler, *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr Bull, 1987. **13**(2): p. 261-76.
363. Aboraya, A. and H.A. Nasrallah, *Perspectives on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): Use, misuse, drawbacks, and a new alternative for schizophrenia research*. Ann Clin Psychiatry, 2016. **28**(2): p. 125-31.
364. Guelfi, J.D., [*The PANSS (Positive And Negative Symptom) Scale*]. Encephale, 1997. **23 Spec No 2**: p. 35-8.
365. Van den Oord, E.J., et al., *Factor structure and external validity of the PANSS revisited*. Schizophr Res, 2006. **82**(2-3): p. 213-23.
366. Bunk, D., *BUNK, D. (2010) PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale*. In: Claus Barkmann, Michael Schulte-Markwort & Elmar Brähler (Hrsg.) *Klinisch-psychiatrische Ratingskalen für das Kindes- und Jugendalter*. Göttingen: Hogrefe (ISBN: 978-3-8017-2349-1). 2010. 373.
367. Mach, C. and S. Dollfus, [*Scale for assessing negative symptoms in schizophrenia: A systematic review*]. Encephale, 2016. **42**(2): p. 165-71.
368. Preda, A., et al., *A positive take on schizophrenia negative symptom scales: Converting scores between the SANS, NSA and SDS*. Schizophr Res, 2018.
369. Andreasen, N.C., *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations*. Br J Psychiatry Suppl, 1989(7): p. 49-58.
370. Lako, I.M., et al., *A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia*. J Affect Disord, 2012. **140**(1): p. 38-47.
371. Muller, M.J., et al., *The Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia: development and interrater reliability of a German version (CDSS-G)*. J Psychiatr Res, 1999. **33**(5): p. 433-43.
372. Ross, T.P., et al., *The reliability and validity of the self-ordered pointing task*. Arch Clin Neuropsychol, 2007. **22**(4): p. 449-58.
373. Petrides, M. and B. Milner, *Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man*. Neuropsychologia, 1982. **20**(3): p. 249-62.
374. Plotek, W., et al., *Evaluation of the Trail Making Test and interval timing as measures of cognition in healthy adults: comparisons by age, education, and gender*. Med Sci Monit, 2014. **20**: p. 173-81.
375. Chan, E., et al., *Limitations of the trail making test part-B in assessing frontal executive dysfunction*. J Int Neuropsychol Soc, 2015. **21**(2): p. 169-74.
376. Gaudino, E.A., M.W. Geisler, and N.K. Squires, *Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder?* J Clin Exp Neuropsychol, 1995. **17**(4): p. 529-35.
377. Vothknecht, S., et al., *Psychometric evaluation of the Subjective Well-being Under Neuroleptic Treatment Scale (SWN) in patients with schizophrenia, their relatives and controls*. Psychiatry Res, 2013. **206**(1): p. 62-7.
378. Vothknecht, S., R.A. Schoevers, and L. de Haan, *Subjective well-being in schizophrenia as measured with the Subjective Well-Being under Neuroleptic Treatment scale: a review*. Aust N Z J Psychiatry, 2011. **45**(3): p. 182-92.
379. Maurino, J., et al., *Impact of depressive symptoms on subjective well-being: the importance of patient-reported outcomes in schizophrenia*. Patient Prefer Adherence, 2011. **5**: p. 471-4.
380. Poreisz, C., et al., *Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients*. Brain Res Bull, 2007. **72**(4-6): p. 208-14.
381. Dragovic, M. and G. Hammond, *Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence*. Acta Psychiatr Scand, 2005. **111**(6): p. 410-9.
382. Gomes, J.S., et al., *Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Anodal tDCS Effects on Negative Symptoms in Schizophrenia*. Brain Stimulation, 2015. **8**(5): p. 989-991.
383. Shiozawa, P., et al., *Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the prefrontal cortex combined with cognitive training for treating schizophrenia: a sham-controlled randomized clinical trial*. Trends Psychiatry Psychother, 2016. **38**(3): p. 175-177.
384. Brunelin, J., et al., *Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2012. **169**(7): p. 719-24.
385. Fitzgerald, P.B., et al., *A negative pilot study of daily bimodal transcranial direct current stimulation in schizophrenia*. Brain Stimul, 2014. **7**(6): p. 813-6.
386. Dedoncker, J., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters*. Brain Stimulation, 2016. **9**(4): p. 501-517.
387. De Witte, S., et al., *Left prefrontal neuronavigated electrode localization in tDCS: 10–20 EEG system versus MRI-guided neuronavigation*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2018. **274**: p. 1-6.

388. Seibt, O., et al., *The Pursuit of DLPFC: Non-neuronavigated Methods to Target the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex With Symmetric Bicephalic Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)*. Brain Stimulation, 2015. **8**(3): p. 590-602.
389. Truong, D.Q. and M. Bikson, *Physics of Transcranial Direct Current Stimulation Devices and Their History*. J ect, 2018. **34**(3): p. 137-143.
390. Cancelli, A., et al., *MRI-Guided Regional Personalized Electrical Stimulation in Multisession and Home Treatments*. Front Neurosci, 2018. **12**: p. 284.
391. Sale, M.V., M.C. Ridding, and M.A. Nordstrom, *Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation*. Exp Brain Res, 2007. **181**(4): p. 615-26.
392. Filmer, H.L., P.E. Dux, and J.B. Mattingley, *Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function*. Trends Neurosci, 2014. **37**(12): p. 742-53.
393. Thirugnanasambandam, N., et al., *Nicotinic impact on focal and non-focal neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation in non-smoking humans*. Neuropsychopharmacology, 2011. **36**(4): p. 879-86.
394. Grundey, J., et al., *Rapid effect of nicotine intake on neuroplasticity in non-smoking humans*. Frontiers in pharmacology, 2012. **3**: p. 186-186.
395. Abraham, W.C., *Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity*. Nat Rev Neurosci, 2008. **9**(5): p. 387.
396. Bocci, T., et al., *Evidence for metaplasticity in the human visual cortex*. J Neural Transm (Vienna), 2014. **121**(3): p. 221-31.
397. Nitsche, M., et al., *The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: Building models for the clinical use of CNS active drugs*. Vol. 590. 2012. 4641-62.
398. Frantseva, M.V., et al., *Evidence for impaired long-term potentiation in schizophrenia and its relationship to motor skill learning*. Cereb Cortex, 2008. **18**(5): p. 990-6.
399. Hasan, A., P. Falkai, and T. Wobrock, *Transcranial brain stimulation in schizophrenia: targeting cortical excitability, connectivity and plasticity*. Curr Med Chem, 2013. **20**(3): p. 405-13.
400. Mehta, U.M., et al., *Motor cortical plasticity in schizophrenia: A meta-analysis of Transcranial Magnetic Stimulation - Electromyography studies*. Schizophr Res, 2018.
401. Nitsche, M.A., et al., *D1-receptor impact on neuroplasticity in humans*. J Neurosci, 2009. **29**(8): p. 2648-53.
402. Fresnoza, S., et al., *Nonlinear dose-dependent impact of D1 receptor activation on motor cortex plasticity in humans*. J Neurosci, 2014. **34**(7): p. 2744-53.
403. Agarwal, S.M., et al., *Impact of antipsychotic medication on transcranial direct current stimulation (tDCS) effects in schizophrenia patients*. Psychiatry Res, 2016. **235**: p. 97-103.
404. Waters, E.M., L.I. Thompson, and P. Patel, *G-protein-coupled estrogen receptor 1 is anatomically positioned to modulate synaptic plasticity in the mouse hippocampus*. 2015. **35**(6): p. 2384-97.
405. Nitsche, M.A., et al., *Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans*. Biological Psychiatry, 2009. **66**(5): p. 503-508.
406. Kuo, H.I., et al., *Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity*. Neuropsychopharmacology, 2016. **41**(5): p. 1223-30.
407. Kuo, H.I., et al., *Acute and chronic effects of noradrenergic enhancement on transcranial direct current stimulation-induced neuroplasticity in humans*. 2017. **595**(4): p. 1305-1314.
408. Brunoni, A.R., et al., *Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: findings from a naturalistic study*. Eur Psychiatry, 2013. **28**(6): p. 356-61.
409. Heidegger, T., K. Krakow, and U. Ziemann, *Effects of antiepileptic drugs on associative LTP-like plasticity in human motor cortex*. Eur J Neurosci, 2010. **32**(7): p. 1215-22.
410. Peineau, S., et al., *The role of GSK-3 in synaptic plasticity*. Br J Pharmacol, 2008. **153** Suppl 1: p. S428-37.
411. Voytovych, H., L. Kriváneková, and U. Ziemann, *Lithium: A switch from LTD- to LTP-like plasticity in human cortex*. Neuropharmacology, 2012. **63**(2): p. 274-279.
412. Hubers, A., et al., *Acute effects of lithium on excitability of human motor cortex*. Clin Neurophysiol, 2014. **125**(11): p. 2240-2246.
413. Marder, S.R., et al., *Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia*. Schizophr Res, 2013. **150**(2-3): p. 328-33.
414. Wallace, D., et al., *Perceived Comfort and Blinding Efficacy in Randomised Sham-Controlled Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Trials at 2 mA in Young and Older Healthy Adults*. PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0149703.

415. Ambrus, G.G., et al., *The fade-in--short stimulation--fade out approach to sham tDCS--reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators*. *Brain Stimul*, 2012. **5**(4): p. 499-504.
416. Horvath, J.C., O. Carter, and J.D. Forte, *Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be)*. *Front Syst Neurosci*, 2014. **8**: p. 2.
417. Leucht, S., et al., *Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors*. *Am J Psychiatry*, 2017. **174**(10): p. 927-942.
418. Rutherford, B.R., et al., *Placebo response in antipsychotic clinical trials: a meta-analysis*. *JAMA Psychiatry*, 2014. **71**(12): p. 1409-21.
419. Brunoni, A.R., et al., *The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial*. *JAMA Psychiatry*, 2013. **70**(4): p. 383-91.
420. Bennabi, D. and E. Haffen, *Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Promising Treatment for Major Depressive Disorder?* *Brain Sciences*, 2018. **8**(5): p. 81.
421. Mayberg, H.S., et al., *The functional neuroanatomy of the placebo effect*. *Am J Psychiatry*, 2002. **159**(5): p. 728-37.
422. Datta, A., et al., *Inter-Individual Variation during Transcranial Direct Current Stimulation and Normalization of Dose Using MRI-Derived Computational Models*. *Front Psychiatry*, 2012. **3**: p. 91.
423. Benedetti, F., E. Carlino, and A. Pollo, *How placebos change the patient's brain*. *Neuropsychopharmacology*, 2011. **36**(1): p. 339-54.
424. Bikson, M., A. name, and A. Rahman, *Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms*. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2013. **7**: p. 688.
425. Krall, S.C., et al., *The role of the right temporoparietal junction in attention and social interaction as revealed by ALE meta-analysis*. *Brain structure & function*, 2015. **220**(2): p. 587-604.
426. Donaldson, P.H., N.J. Rinehart, and P.G. Enticott, *Noninvasive stimulation of the temporoparietal junction: A systematic review*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2015. **55**: p. 547-572.
427. Parazzini, M., S. Fiocchi, and P. Ravazzani, *Electric field and current density distribution in an anatomical head model during transcranial direct current stimulation for tinnitus treatment*. *Bioelectromagnetics*, 2012. **33**(6): p. 476-87.
428. Nejati, V., M.A. Salehinejad, and M.A. Nitsche, *Interaction of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex (l-DLPFC) and Right Orbitofrontal Cortex (OFC) in Hot and Cold Executive Functions: Evidence from Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)*. *Neuroscience*, 2018. **369**: p. 109-123.
429. Bose, A., et al., *Insight facilitation with add-on tDCS in schizophrenia*. *Schizophrenia Research*, 2014. **156**(1): p. 63-65.
430. Brunoni, A.R., et al., *Understanding tDCS effects in schizophrenia: a systematic review of clinical data and an integrated computation modeling analysis*. *Expert Rev Med Devices*, 2014. **11**(4): p. 383-94.
431. Antonenko, D., F. Schubert, and F. Bohm, *tDCS-Induced Modulation of GABA Levels and Resting-State Functional Connectivity in Older Adults*. 2017. **37**(15): p. 4065-4073.
432. Brunoni, A.R. and M.A. Vanderhasselt, *Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis*. *Brain Cogn*, 2014. **86**: p. 1-9.
433. Mondino, M., et al., *Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders?* *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2014. **15**(4): p. 261-275.
434. Palm, U., et al., *Home Use, Remotely Supervised, and Remotely Controlled Transcranial Direct Current Stimulation: A Systematic Review of the Available Evidence*. *Neuromodulation*, 2018. **21**(4): p. 323-333.
435. Hordacre, B., *The Role of Telehealth to Assist In-Home tDCS: Opportunities, Promising Results and Acceptability*. *Brain Sci*, 2018. **8**(6).
436. Riggs, A., et al., *At-Home Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) With Telehealth Support for Symptom Control in Chronically-Ill Patients With Multiple Symptoms*. *Front Behav Neurosci*, 2018. **12**: p. 93.
437. Palm, U., et al., *Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Schizophrenia With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-Concept Study*. *Schizophr Bull*, 2016. **42**(5): p. 1253-61.

7.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schizophrenie. Quelle: Discover Magazine, Top 100 Stories of 2014, #11, Schizophrenia Study Finds New Genetic Links. <http://discovermagazine.com/2015/jan-feb/11-schizophrenia-study-finds-new-genetic-links>

Abbildung 2: Ersterkrankungsrate pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Quelle: [5] S. 217

Abbildung 3: Epigenetische Faktoren bei der Entstehung der Schizophrenie, Quelle der verwendeten Bilder:

<https://www.istockphoto.com/ch/foto/virus-gm477424398-66665213>;

https://de.123rf.com/photo_14923142_schwangere-frau-und-ihr-f%C3%B6tus.html?fromid=ZGdTNHYxZTNiVTN1N2d5Y2x5RVQrQT09;

https://smart.servier.com/smart_image/microglia-3/;

<http://finotti.info/menschliches-gehirn-anatomie-video>;

Abbildung 5: Dopaminerge Bahnsysteme im ZNS, Quelle: Kapitel 1. Grundlagen der Neuro-/Psychopharmakologie, „Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Grundlagen und Therapie.“ Herausgeber: Manfred Gerlach, Claudia Mehler-Wex, Susanne Walitza, Andreas Warnke, Christoph Wewetzer. Verlag: Springer Berlin Heidelberg. Print ISBN: 978-3-662-48623-8. Electronic ISBN: 978-3-662-48624-5.

Abbildung 6: Funktionsbereiche des Dorsolateralen Präfrontal- und des Orbitofrontalen Kortex, Quelle: „Frontalhirn und Gedächtnis im Alter“, M. Brand, H. J. Markowitsch. NeuroGer 2004; 1 (1): 9-20. http://www.hippocampus.de/media/316/cms_4a94eba9ce48f.pdf;

Abbildung 7: Dimensionen der Negativsymptomatik; Quelle:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X1300326X?via%3Dihub#bib116>

Abbildung 8: Bestandteile der aktuellen Therapie der Schizophrenie; Quelle: Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf (UKE), „Vorlesung, Seminar, PoL, UaK (G2, G3), Diagnostik und Therapie schizophrener Störungen (ICD-10: F2)“, Erstellung des Inhalts: Prof. Dr. Martin Lambert

Abbildung 9: Therapie der Schizophrenie in Abhängigkeit von der Krankheitsphase, Quelle: Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf (UKE), „Vorlesung, Seminar, PoL, UaK (G2, G3), Diagnostik und Therapie schizophrener Störungen (ICD-10: F2)“, Erstellung des Inhalts: Prof. Dr. Martin Lambert

Abbildung 10: Hirnnetzwerke; Quelle: [300]

Abbildung 11: Consort Diagramm; Quelle: [437]

Abbildung 12: Verlauf der SANS-Mittelwerte im Gruppenvergleich, Quelle: [437]

Abbildung 13: Verlauf der PANSS-Mittelwerte im Gruppenvergleich, Quelle: [439]

7.3 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klassifikation der Negativsymptome

Tabelle 2: Patientenmerkmale im Gesamtkollektiv sowie in der Verum- und Placebogruppe

Tabelle 3: Studienablauf „tDCS bei Negativ-Symptomatik“

Tabelle 4: Demographische Daten und Ergebnisse der klinischen Testung im Vergleich zwischen der Verum- und der Placebo-Patientengruppe, Quelle: [437]

Tabelle 5: SANS- und PANS-Subskalen-Werte in der Verum- und Placebo-Gruppe vor der Stimulation (Zeitpunkt t0) und 4 Wochen danach (Zeitpunkt t3)

7.4 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
AN	Affektives Netzwerk
ANOVA	Analysis of Variance
bzw.	beziehungsweise
CDSS	Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia
CGI	Clinical Global Impressions
cm	Zentimeter
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRQ	Comfort rating Questionnaire
DC-Stimulator	Direct current stimulator (Gleichstromstimulator)
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex
DN	Default Mode Netzwerkes
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual – Revision 4
DSM V	Diagnostic and Statistical Manual – Revision 5
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EEG	Elektroenzephalographie
EHT	Edinburgh Handedness Inventory
EKG	Elektrokardiographie

EMG	Elektromyogramm
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FN	frontoparietales Netzwerk
GABA	γ -Aminobuttersäure
ICD 10	International classification of diseases – Revision 10
LDLPFC	Linker Dorsolateraler Präfrontaler Cortex
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
mA	Milliampere
max.	Maximal
mg	Milligramm
min	Minute
ms	Millisekunde
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
MRT	Magnetresonanztomographie
NIBS	Nicht-invasive Hirnstimulation
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
rmANCOVA	Repeated Measures Analysis of Covariance
rmANOVA	Repeated Measures Analysis of Variance
RTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
s	Sekunde
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SNRI	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
sog., s.g.	Sogenannte
SOPT	Self Ordered Pointing Task
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer

SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
SPECT	Single-Photon-Emission-Computer-Tomography
SS	somatosensorisches Netzwerk
SWN	Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment
tDCS	transcranial direct current stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TMT	Trail Making Test
TN	thalamisches Netzwerk
u.a.	unter anderem
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

7.5 DANKSAGUNG

Sehr herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Frank Padberg für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die Vergabe des wichtigen und interessanten Themas und die fachliche Betreuung bedanken.

Meine ganz besondere Wertschätzung gebührt meinem Doktorarbeitsbetreuer Herrn PD Dr. Ulrich Palm. Durch seine Begeisterung für die Forschung und die klinische Arbeit mit schwer kranken Patienten galt er mir bei diesem Projekt als Vorbild und förderte mein Interesse für das Fachgebiet. Seine Hilfsbereitschaft, fachliche Kompetenz und Geduld ermöglichten es mir, diese Doktorarbeit als eine bereichernde Erfahrung zu erleben und sie erfolgreich zu vollenden.

Sehr herzlich möchte ich mich auch bei meinen Kollegen Ina Unger und Michael Kupka für die angenehme, zuverlässige und produktive Zusammenarbeit bedanken, durch die die Durchführung dieser Studie möglich wurde.

Ganz besonders danke ich allen Patientinnen und Patienten, die trotz ihrer schweren Erkrankung an unserer Studie teilnahmen und dadurch einen wichtigen Beitrag zur Weiterentwicklung der tDCS als Therapiemethode leisteten.

Vom Herzen danke ich meinen Freunden und meiner Familie, die mich tatkräftig und verständnisvoll unterstützten.

7.6 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Kaymakanova, Filipa

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

*„Präfrontale transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) zur Behandlung des Negativ-Syndroms bei Schizophrenie.
Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie“*

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.

München, 18.02.2022

Ort, Datum

Filipa Kaymakanova

Unterschrift Doktorandin

7.7 PUBLIKATIONSLISTE

Palm, U., Keeser, D., Hasan, A., Kupka, M. J., Blautzik, J., Sarubin, N., Kaymakanova, F., Unger, I., Falkai, P., Meindl, T., Ertl-Wagner, B., & Padberg, F. (2016). *Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Schizophrenia With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-Concept Study*. *Schizophrenia bulletin*, 42(5), 1253–1261. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw041>.