

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

**Multiparadigmatische Untersuchung exzitatorischer und
inhibitorischer Modellsysteme bei Menschen mit einer Schizophrenie**

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von
Dr. Wolfgang Strube
(2022)

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Zusammenfassung und Bedeutung für das Fachgebiet	5
3	Hintergrund und Ziele des Habilitationsprojekts	9
3.1	Symptomdomänen der Schizophrenie	9
3.2	Kortikale Exzitabilität und die Exzitations-Inhibitions-Hypothese	10
3.3	Neuroplastizität und die Dyskonnektions-Hypothese.....	11
3.4	Computationale Modelle zur Bedeutung von Dopamin und Glutamat	12
3.5	Ziele des vorliegenden Habilitationsprojektes	15
4	Methoden der habilitationsrelevanten Arbeiten und Kollektive.....	16
4.1	Neurophysiologische Methoden – Verfahren zur Bestimmung kortikaler Exzitabilität	17
4.1.1	Transkranielle Magnetstimulation	17
4.1.2	Doppelpuls-Protokolle zur Testung inhibierender und fazilitatorischer Interaktionen	19
4.2	Neurophysiologische Methoden – Verfahren zur Induktion von Neuroplastizität.....	21
4.2.1	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	22
4.2.2	Hochfrequente transkranielle Random-Noise Stimulation.....	24
4.2.3	Gepaarte Assoziative Stimulation (PAS).....	25
4.3	Neuropsychologische Methoden & Verhaltenstests.....	27
4.3.1	Untersuchungen der Aufmerksamkeit – Theory of visual attention (TVA)	28
4.3.2	Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses – n-back Task	29
4.3.3	Untersuchung von Wahrnehmungs- und Entscheidungsprozessen – Beads Task	30
4.3.4	Untersuchung der individuellen Reaktionszeiten – Comprehension Reaction Time Test (CRT)	33
4.4	Neuropharmakologische Untersuchungen	34
4.5	Patienten- und Probandenkollektive.....	37
5	Ausführliche Darstellung der habilitationsrelevanten Arbeiten	38
5.1	Einflussfaktoren auf beeinträchtigte kortikale Exzitabilität und Plastizität: Neurophysiologische Arbeiten zur GABA-ergen und NMDA-ergen Neurotransmission und zu nicht-invasiven Neuroplastizitätsparadigmen bei Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden	38

5.1.1	Querschnittsstudie zur Bestimmung von Beeinträchtigungen motorkortikaler inhibitorischer Netzwerke bei ersterkrankten und chronisch erkrankten Menschen mit einer Schizophrenie	38
5.1.2	Untersuchung von Einflussfaktoren auf die unterschiedliche Wirksamkeit von fokalen und nicht-fokalen motorkortikalen Plastizitätsparadigmen: Etablierung und Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Ansprechraten einer fokalen Plastizitätsmethode	41
5.1.3	Untersuchung von Einflussfaktoren auf die unterschiedliche Wirksamkeit von fokalen und nicht-fokalen motorkortikalen Plastizitätsparadigmen: Untersuchung von Einflussfaktoren der Ansprechraten einer nicht-fokalen Plastizitätsmethode	48
5.1.4	Untersuchung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses (signal-to-noise ratio) am Modellsystem des motorischen Kortex durch fokale und nicht-fokale neuroplastische nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren bei Menschen mit einer Schizophrenie	54
5.2	Anwendung der neurophysiologischen Techniken zur Modulation kognitiver Beeinträchtigungen bei Menschen mit einer Schizophrenie	59
5.2.1	Untersuchung der Auswirkungen beeinträchtigter Exzitabilität und Neuroplastizität auf die kognitiven Funktionen und auf klinische Symptome bei Menschen mit einer Schizophrenie: Modulation der Aufmerksamkeitsleistung durch anodale tDCS	60
5.2.2	Untersuchung der Auswirkungen beeinträchtigter Exzitabilität und Neuroplastizität auf die kognitiven Funktionen und auf klinische Symptome bei Menschen mit einer Schizophrenie: Modulation der Arbeitsgedächtnisleistung durch anodale tDCS	63
5.3	Untersuchung des Einflusses von Beeinträchtigungen der Exzitabilität und Neuroplastizität auf fronto-kortikale exekutive Funktionen bei Menschen mit einer Schizophrenie.	67
5.3.1	Untersuchung wahrscheinlichkeitsbasierter Wahrnehmungs- und Entscheidungsprozesse bei Menschen mit einer Schizophrenie: eine neuropharmakologische Interventionsstudie mittels eigens entwickelter computer-gestützter Testverfahren	69
5.3.2	Untersuchung wahrscheinlichkeitsbasierter Wahrnehmungs- und Entscheidungsprozesse bei Menschen mit einer Schizophrenie II: Bestätigende Befunde für eine instabile Überzeugungsbildung und verlangsamte Entscheidungsfindung mittels eigens entwickelter computer-gestützter Testverfahren.	74
5.4	Neuere Arbeiten zur Weiterentwicklung von nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren zur Modifikation kognitiver Beeinträchtigungen bei Menschen mit einer Schizophrenie	79

5.4.1	Untersuchung individualisierter Neuroplastizitätstechniken im Vergleich zu nicht-individualisierten Protokollen	79
5.4.2	Vergleichende Untersuchung der Effektivität von zwei Paradigmen der transkraniellen Gleichstromstimulation: anodale tDCS und hochfrequente transkranielle Random-Noise Stimulation	83
6	Diskussion und Ausblick	88
6.1.1	Neurophysiologische Arbeiten zu Exzitabilität, Inhibition und zu Determinanten von Neuroplastizität nach nicht-invasiver Hirnstimulation	89
6.1.2	Neuropsychologische Arbeiten	91
6.1.3	Neuropharmakologische Arbeiten in Kombination mit neuropsychologischen Testverfahren	93
6.1.4	Ausblick	96
7	Literaturverzeichnis	98
8	Erklärung zur eigenständigen Anfertigung	110
9	Anhang	111
9.1.1	Anlage 1: Wissenschaftlicher Lebenslauf und Publikationen	111
9.1.2	Anlage 2: Danksagung	119
9.1.3	Anlage 3: Abbildungsverzeichnis	120
9.1.4	Anlage 5: Angang der relevanten Originalarbeiten	121

2 Zusammenfassung und Bedeutung für das Fachgebiet

Die Schizophrenien gehören zu den schwersten psychischen Erkrankungen und sind im Allgemeinen durch ein charakteristisches Störungsmuster verschiedener psychischer Bereiche wie Wahrnehmung, Kognition, Gefühlswelt, Antrieb und Psychomotorik gekennzeichnet. Insbesondere die bei der Erkrankung häufig fortschreitenden kognitiven Störungen führen bei vielen Betroffenen ¹ zu Beeinträchtigungen der Teilhabe am Berufsleben, zu Einschränkungen in der sozialen Interaktion und in der Gestaltung von Beziehungen und folglich zu erheblichen psychischen Belastungen. Trotz moderner psychopharmakologischer Ansätze, psychotherapeutischer Verfahren und psycho-sozialer Therapien können aktuelle therapeutische Ansätze bislang nur sehr begrenzt zu signifikanten Besserungen der Beschwerden beitragen [218]. In diesem Kontext wurden in den letzten Jahren multi-ätiologische Erklärungsmodelle entwickelt, um die neurobiologischen Korrelate kognitiver Beeinträchtigungen bei der Schizophrenie zu beschreiben und gestützt darauf neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Dabei stellen insbesondere die Exzitations-Inhibitions-Hypothese [125], die Dyskonnektions-Hypothese [204] und die ‚Predictive Coding Theorie‘ [2, 206] miteinander eng assoziierte Ansätze dar, um Befunde der gestörten kortikalen Inhibitionsfähigkeit, der beeinträchtigten Neuroplastizität und des komplexen Zusammenspiels aus dopaminerger, glutamaterger und GABA-erger Neurotransmission als mögliche Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen bei Betroffenen mit einer Schizophrenie zu beschreiben (GABA engl. Akronym für Gamma-Amino-Buttersäure). Ziel dieser Habilitation war in diesem Kontext die aufeinander aufbauende systematische und multiparadigmatische Untersuchung dieser Hypothesen und theoretischen Überlegungen durchzuführen. Dabei wurden neben Betroffenen mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis auch Vergleichsgruppen von Menschen mit einer schweren depressiven Erkrankung und gesunde Kontrollprobanden untersucht. Daneben erfolgte die Weiterentwicklung kognitiver Testverfahren und experimenteller Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation.

¹ Wo im Folgenden neutrale, weibliche oder männliche statt gender-sensibler Endungen verwendet werden, sind gleichermaßen weibliche, diverse wie männliche Personen gemeint. Aus Gründen der Lesbarkeit wird auf die Nennung aller drei Formen verzichtet oder es werden gender-neutrale Formulierungen verwendet.

Durch die Untersuchungen während meiner wissenschaftlichen Tätigkeit seit 2012 konnten dabei Defizite in inhibitorischen GABA-vermittelten intrakortikaler Funktionen gezeigt werden [215]. Daneben konnten mit dem Val66Met-Polymorphismus des BDNF (engl. brain derived neurotrophic factor) [214] und in Form cholinерger Stimulation durch Tabakkonsum [211] wichtige Mediatoren motorkortikaler Exzitabilität und Neuroplastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie identifiziert werden. Diese ersten Arbeiten erlaubten mir einen ersten Einblick in die Methodik und bildeten die Grundlage für die dann durchgeführten Arbeiten meiner Habilitation. Konkret konnten verschiedene kortikale Exzitabilitätsparameter als mögliche Einflussfaktoren auf die Variabilität der gepaarten assoziativen Stimulation (engl. paired associative stimulation, PAS) sowie anodaler und kathodaler Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS) identifiziert werden [208, 209]. Anschließend konnten diese Plastizitätsverfahren zur Untersuchung bei Menschen mit einer Schizophrenie eingesetzt werden, wobei sich zeigte, dass die Integration fokaler Stimuli nach PAS Stimulation beeinträchtigt war und keine neuroplastischen Nacheffekten induzierbar waren. Dagegen führte die nicht-fokale anodale tDCS zu signifikanten Veränderungen der motorkortikalen Erregbarkeit [210]. Hierdurch wurde bestätigende Evidenz für Annahmen zur Einschränkung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses (engl. signal to noise ratio, SNR) als Konsequenz der Beeinträchtigungen im Gleichgewicht von Exzitabilität und Inhibition bei Menschen mit einer Schizophrenie generiert [190, 231]. Bedeutend für das Fachgebiet konnten so nicht-fokale Hirnstimulationsverfahren als geeigneter für den Einsatz bei Menschen mit einer Schizophrenie identifiziert werden und zugleich Einflussfaktoren auf deren Effektivität bei den Betroffenen mit dieser Erkrankung identifiziert werden.

Darauf aufbauend wurde in Kooperationsprojekten die Effektivität der anodalen tDCS untersucht, neuropsychologisch messbare kognitive Defizite in der Aufmerksamkeitsleistung und im Arbeitsgedächtnis bei Menschen mit einer Schizophrenie zu modulieren. Hier zeigte sich die anodale tDCS als nicht effektiv, um Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeitsleistung bei Betroffenen mit einer Schizophrenie zu modulieren [74]. Dabei fielen die Effekte der tDCS jedoch möglicherweise aufgrund einer in unseren und anderen Arbeiten festgestellten erhöhten inter-individuellen Ansprechens-Variabilität [37, 76, 129, 150, 209, 229] anders aus als erwartet.

Bedeutend für das Fachgebiet war in diesem Zusammenhang, dass im Rahmen dieses Habilitationsprojektes in mehreren aufeinander aufbauenden Schritten geeignete Verfahren zur Induktion von Neuroplastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie identifiziert werden konnten. Dabei zeigte sich das fokale Plastizitätsverfahren am ehesten aufgrund der festgestellten Beeinträchtigungen in der Regulation von Exzitabilität zu Inhibition keine signifikanten Nacheffekte induzieren konnten [210]. Zudem führte auch ein Ansatz zur Individualisierung von Reizleitungszeiten nicht zu einer Verbesserung der Effektivität der PAS Stimulation [31]. Demgegenüber konnten nicht-fokale Plastizitätsparadigmen, in Form der anodalen tDCS sowie in einem Anschlussprojekt in Form der hochfrequenten random noise Stimulation (hf-tRNS), als geeignetere Verfahren zur Induktion von LTP-artigen Nacheffekten im Sinne einer Zunahme der kortikalen Erregbarkeit bei Menschen mit einer Schizophrenie identifiziert und erfolgreich etabliert werden [79, 208, 209].

In einem nächsten Schritt konnte diese Methodenkompetenz zur neuropsychologischen Untersuchung und Modulation der kognitiven Funktionen von Menschen mit einer Schizophrenie in die Weiterentwicklung einer neuropsychologischen Untersuchungsmethode (dem Beads Task) für bestimmte kognitive Störungen der Wahrnehmungsverarbeitung und wahrscheinlichkeitsbasierter Entscheidungsprozesse (engl. probabilistic reasoning und jumping to conclusions bias, kurz JTC Bias) bei Menschen mit einer Schizophrenie eingebracht werden. Dabei wurden die vorweg genannten neurophysiologischen Erkenntnisse bezüglich exzitatorischer und inhibitorischer – und damit NMDA-erger und GABA-erger – Netzwerke mit aktuellen theoretischen Modellen der Predictive Coding Theorie zu neurokognitiven Prozessen von Wahrnehmungsverarbeitung und Entscheidungsverhalten bei Menschen mit einer Schizophrenie verbunden. Damit gelang eine Weiterentwicklung der Methodik von theoretischen Überlegungen und indirekten neurophysiologischen Bestimmungen von Störungen des Exzitations/Inhibitions-Gleichgewichts hin zu direkteren neuropsychopharmakologischen Untersuchungen. Konkret wurden neuropharmakologische Interventionstechniken im Kontext des Beads Task angewendet und der Einfluss der so modulierten Neurotransmission auf die Performanz in der neuropsychologischen Beads Task Testung untersucht.

Dabei konnte gezeigt werden, dass der JTC Bias und Beeinträchtigungen im probabilistic reasoning bei Menschen mit einer Schizophrenie am ehesten mit einer verminderten glutamatergen Neurotransmission assoziiert zu sein scheinen [213]. Zudem wurden diese individuellen Muster in Entscheidungsmechanismen in einem Kooperationsprojekt mit dem Max-Planck Institut für Psychiatrie in München störungsübergreifend mittels computationaler Modellierung von Verhaltensdaten gesunder Teilnehmender und von Betroffenen mit einer Depression, Betroffenen mit einer Schizophrenie und Betroffenen mit einer Borderline-Erkrankung untersucht [89]. Hierbei zeigte sich bei Menschen mit einer Schizophrenie ein übermäßiges Vertrauen auf Vorhersagen über wahrscheinliche Bedeutungen sozialer Informationskomponenten. Zudem deuteten die Ergebnisse eines eigenen Anschlussprojekts, das wiederum den im Rahmen meiner DFG Förderung entwickelten Beads Task verwendete, darauf hin, dass die beobachteten Störungen im probabilistic reasoning weniger als zuvor angenommen [57, 61-63, 71, 124, 137, 147, 173] mit psychopathologischen Auffälligkeiten, in Form von wahnhaftem Erleben oder Impulsivität, zusammenzuhängen scheinen [212], was auch durch neuere Untersuchungen mit ähnlichen neuropsychologischen Messverfahren unterstützt wird [7, 10, 179]. Die Klärung dieser unterschiedlichen Auffassungen ist insofern von Bedeutung für das Fachgebiet, als der JTC Bias für verhaltenstherapeutische Interventionen maßgeblich an Bedeutung gewonnen hat, die darauf abzielen Zuschreibungsstile, voreiliges Schlussfolgern und die Korrigierbarkeit von getroffenen Interpretationen und Entscheidungen zu modifizieren [146, 149]. Die neuen Ergebnisse zum JTC Bias können daher dazu genutzt werden, psychotherapeutische Angebote zur Bewältigung kognitiver Störungen für Menschen mit einer Schizophrenie gezielter für die Bearbeitung von Einschränkungen im probabilistic reasoning weiterzuentwickeln. Zudem sind die Ergebnisse zum Einfluss der NMDA-ergen Neurotransmission auf den JTC Bias von Bedeutung für das Fachgebiet, weil sie dazu herangezogen werden können, die in dieser Habilitationsschrift verwendeten Methoden im Sinne eines multiparadigmatischen Ansatzes weiter zu verbinden: so konnten die Hirnstimulationsverfahren tDCS und hf-tRNS als nicht-fokale Stimulationsverfahren als geeignet für den Einsatz bei Menschen mit einer Schizophrenie im Rahmen dieser Habilitation identifiziert werden.

Wegen ihrer Beziehung zur NMDA-ergen Neurotransmission [46, 154, 156, 200] könnten diese Stimulationsverfahren nun dazu genutzt werden, die neuropsychologische Beads Task Testung zu modulieren. In einem entsprechenden Anschlussprojekt, das sich derzeit bereits in Auswertung befindet, wird dieser Fragestellung im Anschluss an die Habilitation weiter nachgegangen werden. In der Zusammenschau wurden somit durch einen neuen multiparadigmatischen Ansatz erstmals Verknüpfungen zwischen neurophysiologischen Befunden (beeinträchtigte E/I Regulation und gestörte Neuroplastizität), beeinträchtigter glutamaterger Neurotransmission und kognitiven Defiziten und Verhaltensstörungen bei der Schizophrenie in-vivo und am wachen Menschen ermöglicht. Bedeutend für das Fachgebiet ist hierdurch ein Framework aufgebaut worden, welches das Verständnis um die Ursachen bestimmter kognitiver Beeinträchtigungen bei der Schizophrenie verbessert und neu zu parametrisieren vermag. Dies kann künftig als Grundlage für Weiterentwicklungen nicht-invasiver plastizitätsinduzierender Stimulationsverfahren und psychotherapeutischer Interventionen dienen.

3 Hintergrund und Ziele des Habilitationsprojekts

3.1 Symptomdomänen der Schizophrenie

Die Schizophrenie und die assoziierten Spektrumserkrankungen stellen äußerst schwerwiegende und komplexe Krankheitsbilder dar, welche durch das episodische Auftreten von sogenannten Positivsymptomen (Wahn, Wahrnehmungsstörungen, Ich-Störungen) sowie durch eine meist progrediente Entwicklung von Negativsymptomen (Apathie, Sprachverarmung, sozialem Rückzug, Anhedonie) und ausgeprägten kognitiven Beeinträchtigungen gekennzeichnet sind. Durch den häufig frühen Beginn der Erkrankung, bereits in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter, entsteht in vielen Fällen bereits in jungen Jahren Chronizität [8, 84]. Insbesondere Einschränkungen kognitiver Funktionen stellen hierbei für die Betroffenen und ihre Behandler eine enorme Herausforderung dar, da diese einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität haben [136, 191]. Denn sie führen häufig zu Einschränkungen der Teilhabe am Erwerbsleben und zu Beeinträchtigungen der sozialen Interaktion.

Zudem weisen bisher existierende pharmakologische Ansätze und psychotherapeutische Bemühungen keine ausreichende Effektivität auf, um eine wesentliche Besserung kognitiver Beeinträchtigungen bei der Schizophrenie zu bewirken [218], weshalb diese Symptomdomäne bei der Schizophrenie in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus wissenschaftlichen Interesses rückte [50, 151]. Vor diesem Hintergrund ergibt sich die Motivation des vorliegenden Habilitationsprojektes zur weiteren Charakterisierung der neurobiologischen Ursachen kognitiver Defizite im Kontext verschiedener Krankheitsstadien bei der Schizophrenie beizutragen, um durch ein verbessertes pathophysiologisches Verständnis zur Entwicklung diagnostische Marker und therapeutischer Strategien beizutragen. Für die Bearbeitung von Forschungsfragen hinsichtlich kognitiver Einschränkungen bei Betroffenen mit einer Schizophrenie im Rahmen der akuten Krankheitsphase (in der auch Positivsymptome vorliegen) und im Stadium der Chronizität (in der vorwiegend auch Negativsymptome bestehen) lassen sich dabei folgende drei häufige Symptom-Domänen abgrenzen [50, 51]: (I) Störungen des Arbeitsgedächtnisses, (II) Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und (III) Störungen der Exekutivfunktionen, wobei letztere Domäne insbesondere Einschränkungen in der Wahrnehmungsverarbeitung und der darauf gründenden wahrscheinlichkeitsbasierten Entscheidungsfindung betrifft.

3.2 Kortikale Exzitabilität und die Exzitations-Inhibitions-Hypothese

In der letzten Dekade wurden verstärkte Anstrengungen unternommen pathophysiologische Erklärungsmodelle zu entwickeln, welche auf den bislang vorliegenden neurobiologischen Befunden für die Schizophrenie basieren und Defizite in den bezeichneten Symptom-Domänen zu erklären vermögen. Wenngleich mittlerweile hinsichtlich der Neurobiologie der Schizophrenie allgemein anerkannt ist, dass keine alleinige Hypothese die Pathophysiologie aller Symptomdomänen der Schizophrenie und ihre heterogene Phänomenologie erklären kann, stellen hinsichtlich der genannten kognitiven Defizite die sogenannte Exzitations-Inhibitions-Hypothese (engl. excitation-inhibition (E/I) imbalance hypothesis) [125] sowie die Dyskonnektions-Hypothese (engl. cortical dysconnectivity hypothesis) [204] wesentliche Erklärungsmodelle dar, um verschiedene pathophysiologische Befunde bei der Schizophrenie zu vereinen und ihre Auswirkungen auf die Entstehung kognitiver Defizite zu erklären [185].

Gemeinsam ist diesen beiden theoretischen Modellen, dass sie die Rolle der GABA-ergen (vermittelt über Gamma-Amino-Buttersäure Rezeptoren) und glutamatergen Neurotransmission, letztere insbesondere vermittelt durch eine Unterfunktion von NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptoren, als von zentraler Bedeutung für die Generierung eines Gleichgewichtes zwischen Exzitation und Inhibition ansehen – wobei letzteres von entscheidender Bedeutung dafür zu sein scheint, dass Neuroplastizität (und damit assoziiert höhere kognitive Funktionen) physiologisch vermittelt werden [92]. Ursächlich hierfür ist einerseits, dass es bei der Schizophrenie zur Reduktion GABA-erger parvalbumin-positiver Interneurone, des GABA synthetisierenden Enzyms GAD-67 (GAD engl. Akronym für Glutamat-Decarboxylase) und des GABA-Transportes in verschiedenen kortikalen Arealen kommt [16-19, 87, 88]. Dies führt zu einem Mangel inhibitorisch wirksamer Neurotransmission, was mittels verschiedener klinisch-neurophysiologischer Untersuchungen bereits bei Menschen mit einer Schizophrenie nachgewiesen werden konnte [47, 83, 185, 232]. Hinsichtlich der NMDA-vermittelten Neurotransmission gehen einige Autoren zudem von einer Abnahme von exzitatorischen glutamatergen Synapsen bei Menschen mit einer Schizophrenie aus [102, 120, 134, 175]. Zudem wurden Hinweise für die Relevanz glutamaterger Netzwerke in experimentellen pharmakologischen Studien beschrieben, in welchen funktionell messbare kognitive Defizite und die Auslösung von Positivsymptomen durch Verabreichung von Glutamat-Antagonisten (beispielsweise Ketamin oder Phencyclidin) induziert werden konnten [43, 44, 92, 107, 111].

3.3 Neuroplastizität und die Dyskonnektions-Hypothese

Hinsichtlich der zweiten genannten Hypothese, wonach bei der Schizophrenie eine funktionelle Dyskonnektion von kortikalen und subkortikalen neuronalen Zentren vorliegt, spielt das Gleichgewicht zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmission zudem eine weitere zentrale Rolle. Aufgrund des Ungleichgewichts zwischen GABA und NMDA kommt es nach dieser Hypothese zu einem Ungleichgewicht zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmission, was wiederum die Ausbildung sogenannter neuronaler Plastizität erschwert, welche für die Vermittlung und Aufrechterhaltung höherer kognitiver Funktionen von wesentlicher Bedeutung ist.

Neuronale Plastizität bezeichnet dabei die Eigenschaft von Nervenzellen dynamisch auf Stimuli und Anforderungen durch Umwelteinflüsse und neuronale Veränderungen zu reagieren [25, 108]. Dies geschieht durch Veränderungen zellulärer Signaltransduktionskaskaden und synaptischer Interaktionen, der Neurogenese, Dendritenlänge und des Arborisationsgrades sowie auch innerhalb neuronaler Verbände mittels Ausbildung neuer Konnektivitäten und aktivitätsabhängiger Funktionsveränderungen [35, 113, 117, 119, 135]. Auf diese Weise wird angenommen dass die funktionelle kortikale Organisation verschiedener neuronaler Netzwerke sowie das Signal-zu-Rausch-Verhältnis kortikaler Aktivitätsmuster reguliert werden [187, 230]. Auf molekularer Ebene werden eine Reihe von Genen (z.B. brain derived neurotrophic factor (BDNF), Reelin, Dysbindin, Neuroregulin), sowie die GABA-erge und insbesondere die NMDA-Rezeptor-vermittelte Neurotransmission als von zentraler Bedeutung für neuronale Plastizitätsveränderungen diskutiert [27, 65, 75, 154, 202, 228]. Sowohl NMDA-Rezeptoren als auch GABA-Rezeptoren sind dabei demnach vornehmlich an der Regulation der intrazellulären Calciumhomöostase beteiligt, die von wesentlicher Bedeutung für die Vermittlung von langfristig andauernden Änderungen der synaptischen Aktivität (und damit von Neuroplastizität) und Konnektivität zwischen vernetzten Hirnarealen zu sein scheint [125, 128, 239]. Die große Bedeutung dieses genannten neurochemischen Zusammenspiels für die Pathophysiologie der Schizophrenie [20] wird nicht zuletzt durch aktuelle genetische Daten gestützt, welche mit CACNA1c (assoziiert mit der Vermittlung der intrazellulären Calciumhomöostase) und MIR-137 (assoziiert mit GABA-ergen Funktionsstörungen) zentrale Risiko-Gene der Erkrankung identifizieren konnten [192]. Aus dem Ungleichgewicht zwischen GABA und NMDA lässt sich somit eine Beeinträchtigung von Exzitation und Inhibition sowie von Neuroplastizität und funktioneller Konnektivität von Hirnarealen bei Menschen mit einer Schizophrenie ableiten.

3.4 Computationale Modelle zur Bedeutung von Dopamin und Glutamat

Die aus diesen Befunden entwickelten Hypothesen zum E/I Ungleichgewicht und zur Dyskonnektion sind in den letzten Jahren durch das neue Forschungsfeld der sogenannten ‚computationalen Neurowissenschaft‘ (in diesem Fall noch spezifischer der computationalen Psychiatrie) weiterentwickelt worden.

Die von diesem Forschungsfeld aufgestellten theoretischen Erklärungsmodelle stellen hierbei einen neuartigen Ansatzpunkt dar, um die klinische Symptom- und Verhaltensebene – und damit die eingangs aufgeführten kognitiven Beeinträchtigungen bei Menschen mit einer Schizophrenie – im Kontext verschiedener Krankheitsstadien (vor allem des Akutstadiums in dem auch Positivsymptome auftreten) in Modelle zu integrieren und in experimentellen Studien schrittweise zu untersuchen. Hierbei konnte insbesondere mittels der sogenannten ‚Predictive Coding Theorie‘ [2, 206] eine weitere wichtige Ebene von Befunden für die Schizophrenie integriert werden, nämlich die sogenannte Dopamin-Hypothese der Schizophrenie. Diese postuliert eine erhöhte dopaminerge Aktivität im Gehirn Menschen mit einer Schizophrenie und wurde aus der klinischen Beobachtung abgeleitet, dass Dopamin-Rezeptor-Antagonisten die Positivsymptome der Schizophrenie deutlich verbessern können. Der Predictive Coding Theorie nach ziehen Menschen mit einer Schizophrenie immer wieder – und im Sinne eines Teufelskreises sie sukzessive beeinträchtigend – falsche Rückschlüsse auf den aktuellen Zustand ihrer Umwelt, weil sie Fehlinterpretationen über die Bedeutung sensorischer Stimuli (sog. predictions errors) vornehmen. An dem nachfolgenden Beispiel soll dies etwas illustriert werden: Ohne eine psychische Erkrankung würde die Person vielleicht morgens aufstehen, sich auf den Weg zur Arbeit machen und anstehende Aufgaben im beruflichen und privaten Bereich erledigen. Im Fall einer psychotischen Erkrankung mit bereits wachsenden wahnhaften Überzeugungen dagegen würde diese Person beispielsweise eines morgens aufwachen und sie hätte das Gefühl, dass heute etwas Ungewöhnliches oder Unheimliches im Gange sei; dass sie womöglich selbst oder nahestehende Menschen in Gefahr sind. Sie bemerkt „Anzeichen“ in ihrer Umgebung – zum Beispiel dass die Internetverbindung auf einmal etwas langsamer ist sonst. In der Arbeit spricht einer der Kollegen außerdem einen Gedanken aus, den die Person aus unserem Beispiel selbst gerade denkt. Alle diese und ähnliche Eindrücke aus der Umwelt ergeben schließlich einen Gesamtzusammenhang, der mit unkorrigierbarer Überzeugung geglaubt wird: dass nämlich irgendjemand hinter der Person in unserem Beispiel her ist, ihr Surfverhalten im Internet beobachtet und sogar ihre Gedanken liest. In den nächsten Tagen steigt die Aufmerksamkeit auf derartige ungewöhnliche Ereignisse immer mehr an. Die körperliche Anspannung wächst, es kommt zu Schlafstörungen. Die Person in unserem Beispiel hat das Gefühl, sie müsse stets auf der Hut sein. In der Arbeit fällt es ihr immer schwerer, sich zu konzentrieren.

Sie ist immer mehr vereinnahmt von ihren Ängsten und verlässt schließlich kaum mehr das Haus. Im Kontext einer derartigen Entwicklung geht die Predictive Coding Theorie als theoretisches Modell, das auf neurobiologischen Befunden über die Schizophrenie basiert, davon aus, dass es bei Menschen mit einer Schizophrenie zu unangemessenen Schlussfolgerungen kommt. Dabei wurde die Predictive Coding Theorie in den letzten Jahren dahingehend weiterentwickelt, dass sie die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie mit den dargestellten Befunden von Veränderungen der GABA-ergen und glutamatergen Neurotransmission in Bezug zu setzen vermag. Entscheidend wurde dabei die Theorie der regionalen Dopamin-Spezifität, welche die Überaktivität der dopaminergen Neurotransmission vor allem in mesolimbischen Strukturen verortet [34, 68, 93]. Demgegenüber wird die Störung GABA-erg und NMDA-erg vermittelter Funktionalität mehr auf kortikaler Ebene und insbesondere im Frontalhirn eingeordnet [5, 204]. In den letzten Jahren gelang es dabei erstmals anhand retrospektiver Daten von Menschen mit einer Schizophrenie (wenngleich in gepoolten und daher sehr heterogenen Sampeln), computationale Modelle der Predictive Coding Theorie erfolgreich zu testen und in Teilen zu bestätigen [4, 100, 205]. Hieraus wurden weitere Hypothesen zu den Zusammenhängen der klinischen Symptomebene mit kognitiven Beeinträchtigungen, Störungen der Konnektivität von kortikalen und subkortikalen Hirnarealen und Beeinträchtigungen der Neurotransmissionsebene (hier vor allem NMDA und Dopamin) abgeleitet [4, 100]. Bislang erfolgte jedoch keine prospektive Untersuchung dieser Modelle an dafür rekrutierten Patientenkollektiven. Auch fehlen mechanistische Untersuchungen (beispielsweise unter Anwendung von nicht-invasiver Neurostimulation oder neuropharmakologischer Interventionen), die spezifisch bestimmte Transmittersysteme testen und modulieren, welche den Hypothesen zur Bedeutung von Dopamin und NMDA zugrunde liegen. Insbesondere fehlten bis dato Untersuchungen der Hypothesen der Predictive Coding Theorie hinsichtlich spezifischer postulierter Veränderungen der glutamatergen und dopaminergen Neurotransmission: nämlich einer fronto-kortikalen glutamatergen Hypoaktivität bei zugleich bestehender verstärkter subkortikaler dopaminerger Aktivität.

3.5 Ziele des vorliegenden Habilitationsprojektes

Ziel des vorliegenden Habilitationsprojektes war es vor diesem Hintergrund, die dargestellten Hypothesen zu exzitatorischen und inhibitorischen Modellsystemen, zur beeinträchtigten Neuroplastizität sowie zur dopaminergen und glutamatergen Neurotransmission bei Menschen mit einer Schizophrenie mittels eines multiparadigmatischen Ansatzes, welcher verschiedene Forschungsmethoden verbindet, zu untersuchen. Betrachtet man die dargestellten Modelle, so ergeben sich in Form nicht-invasiver neurophysiologischer Untersuchungsmethoden und Stimulationsparadigmen, welche die Messung und Modulation von kortikaler Erregbarkeit (E/I Balance) und Neuroplastizität ermöglichen, sowie in Form pharmakologischer Interventionsstudien zur Modulation glutamaterger und dopaminerger Neurotransmission geeignete Ansatzpunkte zur Untersuchung neurobiologischer Korrelate kognitiver Beeinträchtigungen bei Menschen mit einer Schizophrenie im Kontext der einleitend dargestellten Theorien. Die Initiierung des vorliegenden Habilitationsprojektes hatte in diesem Kontext zum Ziel, Untersuchungen der kortikalen Erregbarkeit, Neuroplastizität und Konnektivität bei Menschen mit einer Schizophrenie mittels Methoden der experimentellen klinischen Neurophysiologie mit neuropsychologischen Verfahren sowie mit experimentellen neuropharmakologischen Verfahren (Provokationssubstanzen) zu verbinden. Dabei wurden in verschiedenen aufeinander aufbauenden Projekten Menschen mit einer Schizophrenie sowie gesunde Kontrollprobanden untersucht. Durch diesen multiparadigmatischen Ansatz wurden erstmals Verknüpfungen zwischen neurophysiologischen Befunden (beeinträchtigte E/I Regulation und gestörte Neuroplastizität), beeinträchtigter glutamaterger und dopaminerger Neurotransmission und kognitiven Defiziten und Verhaltensstörungen bei der Schizophrenie *in-vivo* und bei Menschen mit einer Schizophrenie ermöglicht. Ein zentrales Anliegen des vorliegenden Habilitationsprojektes war es daneben, aus diesen multiparadigmatisch erhobenen Daten therapeutische Ansätze für die nicht-invasive Hirnstimulation und die Psychotherapie von Betroffenen mit einer Schizophrenie abzuleiten. Wie abschließend in dieser Habilschrift skizziert, sollen die im Rahmen dieser Habilitation entwickelten neuropsychologischen Testverfahren nun als Ergänzung zum bestehenden Diagnostikprozess in den klinischen Alltag integriert und zur Weiterentwicklung psychotherapeutischer Verfahren in Kombination mit Hirnstimulationsverfahren eingesetzt werden.

4 Methoden der habilitationsrelevanten Arbeiten und Kollektive

Nachfolgend sollen zunächst die dafür verwendeten Methoden und anschließend die einzelnen wissenschaftlichen Arbeiten dargestellt werden. Die Schwerpunkte der für die Habilitation relevanten wissenschaftlichen Arbeiten lassen sich methodisch in drei Bereiche untergliedern: Erstens in neurophysiologische Techniken zur Messung und Modulation der kortikalen Exzitabilität sowie zur Induktion von Neuroplastizität am Modellsystem des humanen Motorkortex. Zweitens beschäftigten sich die Arbeiten in einem zweiten Schwerpunkt mit neuropsychologischen Messmethoden und der Modulation kognitiver Defizite und von für die Schizophrenie spezifischen Verhaltensauffälligkeiten durch nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren. Drittens wurden neuropharmakologische Interventionen verwendet, um bestimmte neuropsychologisch messbare kognitive Störungen und Verhaltensauffälligkeiten von Menschen mit einer Schizophrenie bei gesunden Kontrollprobanden modellhaft nachzubilden und so Evidenz für die neurobiologische Basis dieser Defizite zu generieren.

Mit diesen Methoden wurden sowohl gesunde Kontrollprobanden als auch Betroffene mit einer Schizophrenie und als Vergleichsgruppe Menschen mit der Diagnose einer schweren depressiven Episode untersucht. Dabei wurde besonderer Wert darauf gelegt, dass Menschen mit einer Schizophrenie über den Krankheitsverlauf hinweg untersucht wurden. Dies umfasste sowohl Betroffene mit einer Ersterkrankung als auch chronisch erkrankte Betroffene. Insgesamt war Ziel dieser Arbeiten, neue Methoden zur Messung kortikaler Exzitabilität und zur Bestimmung neuropsychologisch messbarer kognitiver Defizite sowie zur Induktion von Neuroplastizität für Menschen mit einer Schizophrenie zu entwickeln. Letztlich sollen diese Arbeiten die Grundlage dafür darstellen, zukünftig mittels nicht-invasiver Hirnstimulationstechniken und weiterentwickelter psychotherapeutischer Verfahren bestimmte kognitive Defizite und Verhaltensauffälligkeiten neurophysiologisch und neuropsychologisch zu messen und zu modulieren. Im Folgenden sollen die verwendeten Methoden der Reihe nach vorgestellt werden.

4.1 Neurophysiologische Methoden – Verfahren zur Bestimmung kortikaler Exzitabilität

4.1.1 Transkranielle Magnetstimulation

Als übergreifende neurophysiologische Messmethode kam die transkranielle Magnetstimulation (engl. transcranial magnetic stimulation, TMS) zum Einsatz. Diese Technik der humanen Neurophysiologie wurde erstmals 1985 entwickelt [14] und ermöglicht, durch nicht-invasive transkranielle Applikation von Magnetimpulsen nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion elektrische Potentiale in bestimmten Interneuronen-Verbänden des humanen Kortex hervorzurufen [24]. Als Modellsystem der evozierten Potentiale dient in der humanen Neurophysiologie der Motorkortex (Brodmann Area 4 oder in der Literatur oft kurz mit M1 bezeichnet) [186]. Die durch die TMS Pulse hervorgerufene Depolarisation der Interneuronen-Verbände ruft wiederum nach dem Prinzip der trans-synaptischen Aktivierung Summen-Aktionspotentiale in der Pyramidenbahn des durch die TMS Pulse stimulierten Motorkortex hervor. Diese können dann abhängig vom Stimulationsort am Motorkortex peripher mittels Oberflächen-Elektromyographie (EMG) abgeleitet und als sogenannte motorisch-evozierte Potentiale (MEP) quantifiziert werden (siehe Abbildung 1). Die gewählte Intensivität der TMS Pulse bestimmt dabei, welche Größe die messbaren Amplituden der MEPs annehmen. Dabei stellen die ableitbaren MEP-Amplituden stets eine Kombination aus dem Verhältnis von kortikaler sog. inhibitorischer und facilitatorischer synaptischer Aktivität dar [112]. Für den Einsatz in der experimentellen und klinischen humanen Neurophysiologie ist die Einzel-Puls TMS neben den sogenannten Doppelpuls-Protokollen etabliert worden. Bei der Einzel-Puls TMS (engl. single pulse TMS) können nach dem soeben dargestellten Prinzip MEP Amplituden bestimmt werden. Dies ermöglicht es (wie nachfolgend dargestellt) Modulationen – in Form einer induzierten Zunahme oder Abnahme – der MEPs zu messen. Dadurch können neuroplastische Effekte, wie sie in dieser Habilschrift untersucht wurden, quantifiziert werden.

Abbildung 1

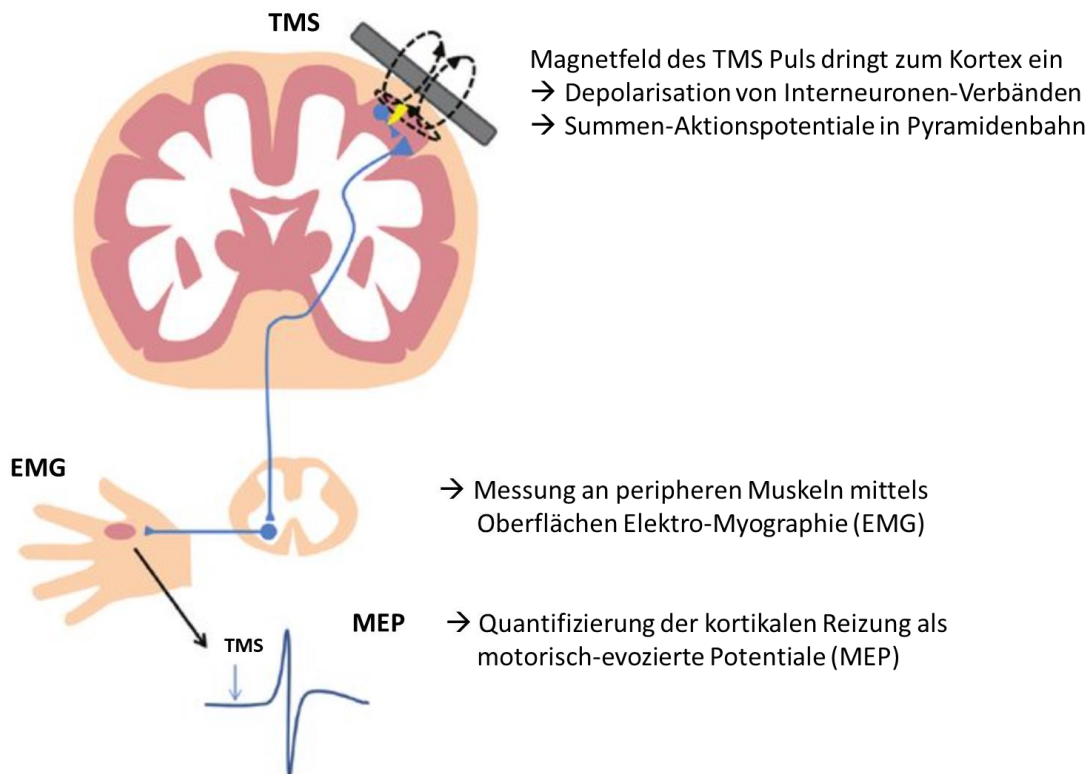


Abbildung 1 modifiziert nach Rogasch et al. 2014 [186] zeigt das Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) über dem motorischen Kortex. Die TMS erzeugt dort zeitlich kurz anhaltende Magnetfelder, die den Schädel schmerzfrei durchdringen können (Prinzip der nicht-invasiven Hirnstimulation). Dort induzieren die TMS Pulse ein elektrisches Feld im darunter liegenden Gewebe und depolarisieren dadurch Interneuronen-Verbände im Bereich des motorischen Kortex. Bei ausreichend hoher Intensität der TMS Pulse werden durch sog. trans-synaptische Aktivierung hierdurch indirekt Summen-Aktionspotentiale in Pyramidenneuronen hervorgerufen. Diese sind mittels Oberflächen-Elektromyographie (EMG) an peripheren Muskeln als motorisch evozierte Potentiale (MEP, blaue Kurve in der Abbildung) messbar und quantifizierbar.

Daneben wurde die Einzel-Puls TMS in den nachfolgend dargestellten Arbeiten zur Bestimmung der motorischen Ruhe-Schwellen (engl. resting motor-threshold, RMT) und der individuellen Stimulationsintensität zur Hervorrufung von MEP Amplituden mit einer Größe von durchschnittlich 1 Millivolt (sog. S1mV Intensität) verwendet.

Ferner wurde mittels Einzel-Puls TMS in einigen Arbeiten die sog. kortikale Innervationsstille (cortical silent period, CSP) bestimmt, die bei Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden als ein generelles Maß der zu Teilen GABA_B vermittelten inhibitorischen Aktivität gilt [85, 236, 237].

4.1.2 Doppelpuls-Protokolle zur Testung inhibierender und fazilitatorischer Interaktionen

Neben der Einzel-Puls TMS ist die Doppel-Puls TMS (engl. paired-pulse TMS) als Möglichkeit zur Untersuchung der kortikalen Erregbarkeit von inhibierenden und fazilitatorischen (also hemmenden und erregenden) Interaktionen zwischen Interneuronen im humanen Motorkortex etabliert worden, wobei die am häufigsten verwendeten Paradigmen dabei auf den Konditionierungstests nach Kujirai basieren [82, 112, 196]. Dabei wird ein sogenannter konditionierender Stimulus (engl. conditioning stimulus, CS) der TMS Messung (engl. test stimulus, TS) vorangestellt. Somit werden zwei TMS-Pulse nacheinander appliziert. Dabei bestimmt der zeitliche Abstand zwischen den Pulsen, das sog. Interstimulus-Intervall (ISI), ob inhibitorische Exzitabilitätsparameter (1-4ms ISI) oder fazilitatorische Exzitabilitätsparameter (7-15ms ISI) bestimmt werden (siehe Abbildung 2). Die PP-TMS Protokolle wurden in den Arbeiten für diese Habilschrift dazu verwendet, um in Form der sog. short-interval-intracortical inhibition (SICI) und der intracortical facilitation (ICF) ² exzitatorische und inhibitorische Parameter der kortikalen Exzitabilität bei Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden zu bestimmen. Dabei dienen diese Messungen auch als Methoden zur indirekten Bestimmung inhibitorischer und fazilitatorischer Neurotransmission, da SICI als ein GABA_A vermitteltes Maß kortikaler Inhibition und ICF als NMDA vermitteltes Maß kortikaler Fazilitation gelten [83, 236, 237].

² Im Folgenden werden für SICI, ICF und SCP sowie für andere neurophysiologische Abkürzungen die englischen Begriffe dort verwendet, wo es für den deutschen Sprachgebrauch keine etablierten wissenschaftlichen Sprachäquivalente gibt.

Abbildung 2

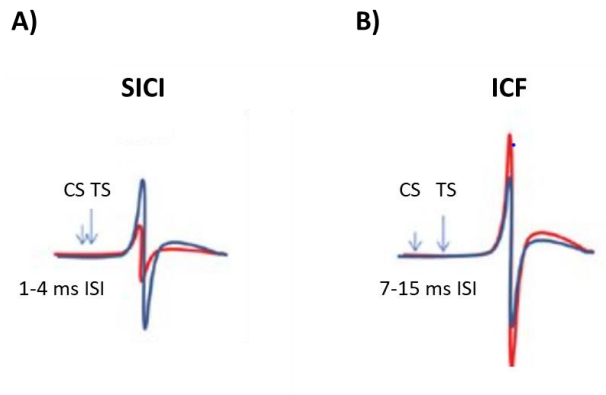


Abbildung 2 modifiziert nach Rogasch et al. 2014 [186] zeigt im Teil **A)** die sog. short-interval intracortical Inhibition (SICI) und im Teil **B)** die sog. intracortical facilitation (ICF), die durch Doppel-Puls TMS (paired-pulse TMS, PP) bestimmt werden können. Bei der PP-TMS wird ein sogenannter konditionierender Stimulus (engl. conditioning stimulus, CS) der TMS Messung (engl. test stimulus, TS) vorangestellt. Somit werden zwei TMS-Pulse nacheinander appliziert, die in einem bestimmten zeitlichen Abstand zueinander stehen. Dieser Abstand (das Inter-Stimulus-Intervall, ISI) bestimmt hierbei, ob inhibitorische Exzitabilitätsparameter (SICI bei 1-4ms ISI, rote MEP Kurve in der Abbildung nimmt ab) oder fazilitatorische Exzitabilitätsparameter (ICF bei 7-12ms ISI, rote MEP Kurve in der Abbildung nimmt zu) bestimmt werden können.

Für die Untersuchungen, die im Rahmen meiner Habilitation durchgeführt wurden, wurden die Teilnehmenden im Sitzen in halb zurückgelehnter Position untersucht. Die EMG-Aufzeichnungen wurden im Bereich des rechten ersten dorsalen interossären Muskels (engl. first dorsal interosseus, FDI) durchgeführt. Die so erhobenen EMG-Signale wurden in ihrer Bandbreite gefiltert (Messbereich zwischen 2 Hz und 3 kHz) und mittels eines Digitimer D-360 Verstärkers (Digitimer Ltd, UK) verstärkt. Die Aufzeichnungen wurden mit einer Datenerfassungsschnittstelle 1401 digitalisiert (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge UK), die mit der Signal Software kontrolliert wurde (Version 5, Cambridge Electronic Design, Cambridge UK). Motorisch evozierte Potenziale (MEP) wurden mittels motorkortikaler TMS im Bereich des linken primären motorischen Kortex (Brodmann Area 4, M1) unter Verwendung einer flachen achterförmigen Magnetspule mit einem Außendurchmesser von 70 mm induziert. Die Spule war mit einem Magstim Bistim2 Stimulator (The Magstim Company Ltd, UK) verbunden und wurde während des gesamten Experiments über M1 positioniert gehalten. Der optimale Stimulationspunkt wurde mit einem Filzstift auf der Kopfhaut markiert, um eine reproduzierbare Positionierung der Spule zwischen den Experimenten im Fall mehrerer aufeinanderfolgender Sitzungen zu gewährleisten.

Die motorische Ruheschwelle (engl. resting motor threshold, RMT) wurde definiert als die minimale Stimulator-Intensität am TMS Gerät, die zu einer MEP Amplitude von ≥ 50 Mikrovolt (μV) in mindestens fünf von zehn Messungen führte (nach Rothwell et al. 1999 [188]). Die Stimulationsintensität, die zu durchschnittlichen MEP-Amplituden von 1,0 Millivolt (mV) führte (sog. S1 mV Intensität), wurde bei jeder Sitzung bei Baseline gemessen und für die Dauer der Experimente unverändert beibehalten. Zur Bestimmung der durch Plastizitäts-Protokolle induzierten Nacheffekte wurden anschließend Einzelimpuls-MEP-Messungen unter Verwendung der S1mV-Stimulationsintensität durchgeführt und zwischen Baseline und den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten verglichen.

4.2 Neurophysiologische Methoden – Verfahren zur Induktion von Neuroplastizität

Neuronale Plastizität bezeichnet eine Eigenschaft von Nervenzellen dynamisch auf Stimuli und Anforderungen durch Umwelteinflüsse und neuronale Veränderungen zu reagieren [25, 108]. Dies geschieht durch Veränderungen zellulärer Signaltransduktionskaskaden und synaptischer Interaktionen, der Neurogenese, Dendritenlänge und des Arborisationsgrades sowie auch innerhalb neuronaler Verbände mittels Ausbildung neuer Konnektivitäten und aktivitätsabhängiger Funktionsveränderungen [35, 113, 117, 119, 135]. Auf diese Weise werden die funktionelle kortikale Organisation verschiedener neuronaler Netzwerke sowie das Signal-zu-Rausch-Verhältnis kortikaler Aktivitätsmuster reguliert [187, 230]. Auf molekularer Ebene sind eine Reihe von Genen (z.B. der brain derived neurotrophic factor, BDNF), sowie die N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor vermittelte Neurotransmission von zentraler Bedeutung für neuronale Plastizitätsveränderungen [27, 65, 75, 154, 202, 228]. Durch Evidenz aus verschiedenen Forschungsrichtungen wurde die Störung neuronaler Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie aufgezeigt. Dabei stellt die Dysregulation in der NMDA-Rezeptor vermittelten glutamatergen Neurotransmission einen wesentlichen Befund zur Erklärung der neurophysiologischen Plastizitätsalterationen dar [11]. Hierbei ist anzuführen, dass NMDA-Rezeptoren und Veränderungen der Calciumhomöostase als wesentlich für die Vermittlung langandauernder Plastizitätsveränderungen angesehen werden.

Damit sind die sog. Langzeitpotenzierung (engl. long-term potentiation-like plasticity, kurz LTP) und die sog. Langzeitdepression (engl. long-term depression-like plasticity, kurz LTD) gemeint, welche die molekulare Grundlage von Lern- und Gedächtnisprozessen darstellen [142, 238]. Um die hochdynamischen Prozesse neuronaler Plastizität und Konnektivität experimentell abzubilden, sind die unter 3.1.1 genannten elektrophysiologischen Methoden der Einzel- und Doppel-Puls TMS als reliable Nachweismethoden etabliert. Zur experimentellen Induktion und Untersuchung von Neuroplastizität sind verschiedene nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren in den letzten Jahrzehnten beschrieben und sukzessive weiterentwickelt worden. Hierzu zählen die transkranielle Gleichstrom-Stimulation (engl. direct current stimulation, tDCS), die gepaarte assoziative Stimulation (engl. paired associative stimulation, PAS), die nachfolgend näher dargestellt werden sollen.

4.2.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) stellt eine etablierte Technik zur Induktion von Neuroplastizität am humanen Motorkortex dar, die sowohl LTP-artige (engl. long-term potentiation-like) als auch LTD-artige Neuroplastizität (engl. long-term depression-like) hervorrufen kann [153, 171]. In Abgrenzung zur im vorherigen Abschnitt dargestellten TMS, die auf der Induktion von Aktionspotentialen durch TMS Pulse basiert, bewirkt die tDCS eine Modulation des Ruhemembranpotentials, wodurch die neuronale Erregbarkeit und Grundaktivität verschoben werden kann hin zu einer vermehrten Wahrscheinlichkeit zur Depolarisation (im Fall der anodalen tDCS) bzw. zur Hyperpolarisation (im Fall der kathodalen tDCS) [46, 114, 153, 154, 158, 159, 178]. Neurophysiologische Arbeiten am Tiermodell und am humanen Motorkortex konnten zeigen, dass die neuroplastischen Effekte der tDCS, in Form lang anhaltender Zunahme (LTP) und Abnahme (LTD), sowohl auf Veränderungen der synaptischen Calcium-Homöostase als auch auf Aktivitätsänderungen von NMDA-Rezeptoren und des Neurotrophins BDNF zurückzuführen zu sein scheinen [46, 58, 70, 154, 156]. Beim Menschen ergeben sich durch tDCS Experimente somit Möglichkeiten, mittels TMS messbare Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit als neuroplastische Effekte der tDCS Stimulation zu bestimmen.

Wie in der Einleitung und nachfolgend für die einzelnen Arbeiten dieser Habilschrift dargestellt ergaben sich hieraus und aus den neurobiologischen Assoziationen der tDCS (insbesondere aufgrund der angenommenen Assoziation zur NMDA-Rezeptor vermittelten Neurotransmission) jeweils Verbindungen zum Krankheitsbild und den pathophysiologischen Veränderungen bei der Schizophrenie, weshalb die tDCS ein wesentlicher methodischer Baustein der Arbeiten war.

Für die jeweiligen Anwendungen der tDCS applizierten wir tDCS mit Intensitäten von 1 oder 2 Milliampere (mA) über einen akkubetriebenen Simulator der Firma NeuroConn (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland) gemäß der dafür veröffentlichten Protokolle [153, 171]. Die Stimulationselektroden wurden vor der Applikation in Kochsalzlösung getränkt und die Kopfhaut durch abrasives Hautgel und Reduktion des Hautfettanteils durch alkoholische Desinfektionslösung so vorbereitet, dass möglichst niedrige Impedanzen erreicht werden konnten. Dies sollte möglichen Nebenwirkungen, in Form von Hauterwärmung- und -rötungen, vorbeugen. Die Stimulationselektroden hatten in der Regel eine Größe von 35cm². Im Fall der anodalen tDCS wurde die stromzuführende Elektrode über dem durch TMS ermittelten optimalen Stimulationspunkt des motorischen Handareals platziert. Die stromabführende Gegenelektrode wurde kontralateral hierzu über der rechten Augenhöhle positioniert. Für die kathodale Stimulation wurde eine gegengleiche Montage der Elektroden gewählt (siehe Abbildung 3). Als Stimulationsdauern (sofern in den jeweiligen Arbeiten nicht noch weitere oder davon abweichende Stimulationsdauern spezifiziert sind) wurden für die anodale tDCS 13 Minuten und für die kathodale tDCS 9 Minuten entsprechend der dafür etablierten Standards gewählt [153]. Zu Beginn und am Ende der tDCS Stimulation wurde der Gleichstrom gleichmäßig über je 15 Sekunden aufgebaut bzw. abgebaut (sog. ramp-up und ramp-down Phasen). Dies sollte Unbehagen durch zu schnelle Strom Applikation minimieren.

Abbildung 3

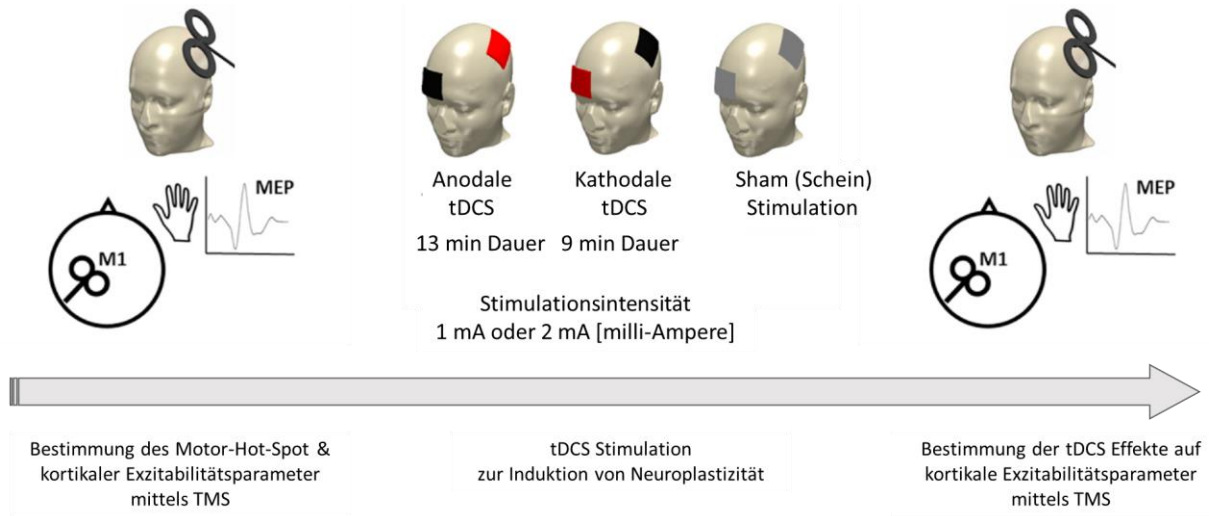


Abbildung 3 modifiziert nach Ghasemian-Shirvan et al. 2020 [73] zeigt den typischen Ablauf eines TMS-tDCS Experiments. Bei Baseline (also vor der Stimulation mit transkranieller Gleichstromstimulation, tDCS) werden motorisch evozierte Potentiale (MEP) sowie weitere Maße für die kortikale Exzitabilität am dafür vorher bestimmten Reizantwortpunkt (sog. Motor-Hot-Spot) des Motorkortex (M1) mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) gemessen. Danach erfolgt die tDCS Stimulation, die entweder in anodaler Montage (Anode über dem Motor-Hot-Spot, Kathode über der rechten Orbita) oder in kathodaler Montage (umgekehrte Anbringung zur anodalen Montage) oder als Schein-Stimulation (engl. sham stimulation) durchgeführt wird. Die Lage der Elektroden bei der Sham-Stimulation ist dabei irrelevant, da keine dauerhafte Gleichstromapplikation erfolgt (daher farblich nicht kodiert in der Abbildung). Nach der tDCS Stimulation erfolgt eine Bestimmung der Nacheffekte auf die Exzitabilität. Dafür werden erneut MEP sowie weitere Maße für die kortikale Exzitabilität am Motor-Hot-Spot mit TMS gemessen und mit den Werten bei Baseline verglichen. In der Abbildung ist auch ein Beispiel für die weiteren tDCS Parameter (Stimulationsdauer und –Intensität) angegeben, das bei anodaler Montage zur Anwendung kommen kann. Diese sind im Methodenteil weiter spezifiziert.

4.2.2 Hochfrequente transkranielle Random-Noise Stimulation

Neben der tDCS wurde auch die hochfrequente transkranielle Random-Noise Stimulation (engl. high-frequency transcranial random noise stimulation, hf-tRNS) hinsichtlich ihrer Effektivität untersucht, LTP-artige neuroplastische Nacheffekte zu induzieren. Dabei war diese Stimulationsform neben der tDCS von Interesse, weil die Effekte der hf-tRNS ebenfalls durch N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor vermittelte Neurotransmission in gewissem Umfang vermittelt zu werden scheinen [200].

Gegenüber der tDCS stellt die hf-tRNS ein relativ neues Verfahren dar, welches sowohl in den ersten experimentellen Studien als auch in einer größeren Vergleichsstudie zu signifikanten und lang anhaltenden Anstiegen der motorisch evozierten Potentiale (MEP) im Vergleich zur Scheinstimulation (sham stimulation) geführt hatte [99, 221]. Wie bei der tDCS kommt der oben genannte Stimulator zum Einsatz, die Elektroden werden hier ebenso in Kochsalzlösung getränkt und an den in Abbildung 3 genannten Stimulationsorten montiert. Im Gegensatz zur tDCS verwendet die tRNS allerdings zufällige Stromstärken mit wechselnder Amplitude und Frequenz in einem Spektrum von 0,1 Hz bis 640 Hz, wobei ebenfalls zur Vermeidung von Unbehagen eine ramping-up und eine ramping-down Phase erfolgen. Neurophysiologische Experimente in der Entwicklung der tRNS hatten gezeigt, dass höhere Frequenzbänder zwischen 100 und 640 Hz, daher die Bezeichnung als hochfrequente oder hf-tRNS, effektiver bei der Erzeugung von MEP Anstiegen sind als Frequenzen unter 100 Hz oder über 640 Hz [171, 221]. Neuere Arbeiten hatten diskutiert, dass die Nacheffekte der hf-tRNS möglicherweise weniger anfällig für das Problem der Ansprechensvariabilität (engl. response variability) sein könnten [99, 145]. Gemeint ist damit, dass eine wachsende Anzahl von Arbeiten in den letzten Jahren gezeigt hatte, dass verschiedene Formen der nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren nicht immer die erwarteten Nacheffekte (z.B. Anstieg der MEP Amplituden nach anodaler tDCS) zeigten. Vielmehr wurde in etlichen Studien ein hoher Prozentsatz an Teilnehmenden berichtet, die entweder keine oder sogar entgegengesetzte Nacheffekte nach erfolgter Hirnstimulation gezeigt hatten [31, 76, 81, 129, 130, 150, 209, 229]. Ziel des vorliegenden Habilitationsprojektes war es auch (wie nachfolgend dargestellt), neurophysiologische Ursachen und Möglichkeiten zur Überwindung dieser inter-individuellen Variabilität im Ansprechen auf nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren zu finden.

4.2.3 Gepaarte Assoziative Stimulation (PAS)

In diesem Zusammenhang der Untersuchung der Effektivität und Variabilität von nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren wurde neben der tDCS und der hf-tRNS auch die sog. gepaarte assoziative Stimulation (engl. paired associative stimulation, PAS) als weiteres Verfahren untersucht. PAS bezeichnet eine Methode, bei der ein somato-sensorischer Stimulus (in Form einer sensiblen Reizung durch periphere Neurostimulation) mit einem wenige Millisekunden

später applizierten TMS Stimulus am Kortex ‚assoziert‘ wird. Die Bezeichnung ‚assoziative‘ Stimulation meint dabei, dass beide Stimuli zeitgleich auf die synaptische Neurotransmission wirken sollen, um so eine Langzeit-Potenzierung (engl. long-term potentiation (LTP)-like plasticity) hervorzurufen. Dies wird dadurch zu erreichen versucht, indem die Reizleitungszeit für den somato-sensiblen Reiz, der auf Höhe des Handgelenks appliziert wird, bis zu seinem Eintreffen im Kortex abgeschätzt und einbezogen wird. Abhängig von dieser Reizleitungszeit (beispielsweise 25ms) wird nachfolgend der TMS Stimulus so programmiert, dass er exakt dann appliziert wird, wenn das periphere Signal am Kortex eintrifft. Die Idee LTP-ähnliche neuroplastische Effekte durch Paarung zweier Stimuli zu induzieren basiert dabei auf neurophysiologischen Untersuchungen im Tiermodell und an Nervenzellen, wo gemeinsam eintreffende Signale eine LTP-artige Plastizität hervorriefen [36, 40, 203]. Die PAS Stimulation wurde in den unten aufgeführten Arbeiten entweder in ihrer etabliertesten Version als PAS-25 durchgeführt [31, 36, 150, 202, 203, 210], wobei die Ziffer 25 das Inter-Stimulus-Intervall (ISI) bezeichnet, in welchem der periphere Stimulus und der TMS Puls appliziert wurden. In einer anderen Arbeit wurden zudem wie unten näher bezeichnet individuelle bzw. davon abweichende ISI verwendet. Gemäß vorangegangener Veröffentlichungen bestanden alle PAS-Protokolle aus 180 Paaren peripherer Nervenstimuli, gefolgt von jeweils einem TMS-Stimulus, der nach einem Inter-Stimulus-Intervall (ISI) von 25 ms auf den peripheren Reiz hin folgte. Die periphere Nervenstimulation wurde mit einem CE-zertifizierten peripheren Nervenstimulator DS7A (Digitimer Ltd., UK) am rechten Nervus ulnaris in Höhe des Handgelenks durchgeführt. Die Stimulationsintensität wurde auf 300 % der individuellen Wahrnehmungsschwelle eingestellt, um eine Plastizitätsantwort zu induzieren. Die TMS-Stimuli wurden auf die motorisch-kortikale Repräsentation der rechten FDI appliziert, die bei den Erregbarkeitsmessungen mittels TMS zuvor identifiziert worden war (siehe Abbildung 4). Um ein konstantes Aufmerksamkeitsniveau während der Stimulation aufrechtzuerhalten, wurden die Probanden gebeten, ihre rechte Hand zu beobachten, die Anzahl der verabreichten Stimuli leise zu zählen und die addierte Anzahl auf Aufforderung des Prüfers alle 20-30 Stimuli zu melden (zufällige Auswahl durch den Prüfer). Dieses Vorgehen war in vorausgegangenen Arbeiten als zielführend beschrieben worden, um stabilere Nacheffekte der PAS Stimulation zu erreichen [202].

Abbildung 4

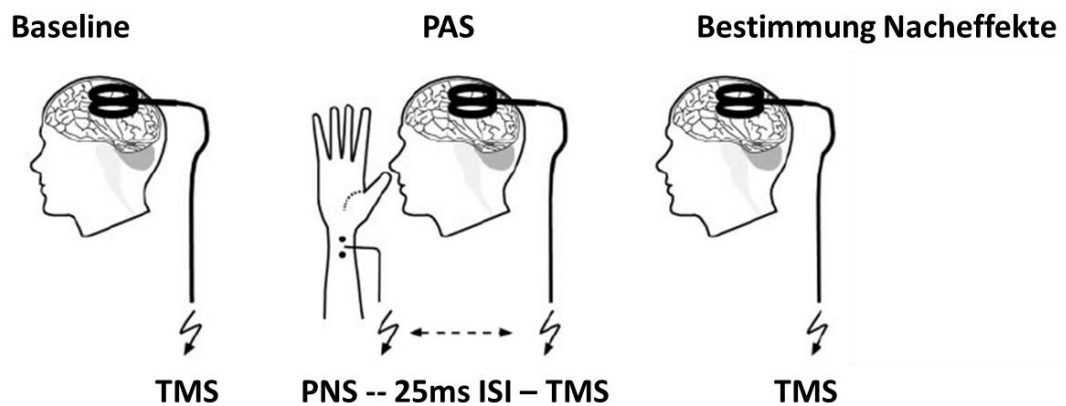


Abbildung 4 modifiziert nach Cooke et al. 2006 [40] zeigt den klassischen Aufbau einer gepaarten assoziativen Stimulation (engl. paired associative stimulation, PAS), wie sie in dem vorliegenden Rehabilitationsprojekt verwendet wurde. Vor PAS Stimulation (bei Baseline) werden hier analog zum Aufbau eines tDCS Experiments (siehe Abbildung 3) zunächst motorisch evozierte Potentiale (MEP) sowie weitere Maße für die kortikale Exzitabilität am dafür vorher bestimmten Reizantwortpunkt (sog. Motor-Hot-Spot) des Motorkortex (M1) mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) gemessen. Danach erfolgt die PAS Stimulation (hier gezeigt als PAS-25 Stimulation mit Inter-Stimulus-Intervallen zwischen der peripheren Nervenstimulation (PNS) und der TMS Stimulation von 25ms. Nach der PAS Stimulation erfolgt wieder eine Bestimmung der Nacheffekte auf die Exzitabilität. Dafür werden erneut MEP sowie weitere Maße für die kortikale Exzitabilität am Motor-Hot-Spot mit TMS gemessen und mit den Werten bei Baseline verglichen.

4.3 Neuropsychologische Methoden & Verhaltenstests

Neben den dargestellten neurophysiologischen Methoden zur Bestimmung von Parametern der kortikalen Exzitabilität und der Bestimmung von Nacheffekten von nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren wurden neuropsychologische Tests angewendet, um kognitive Beeinträchtigungen bei Menschen mit einer Schizophrenie zu untersuchen. Dabei wurden Tests teils neu entwickelt (CRT Test), weiterentwickelt (Beads Task) oder erstmals bei Menschen mit einer Schizophrenie eingesetzt (TVA). Durch Kombination mit neurophysiologischen Methoden, die Neuroplastizität induzieren sollten, sowie durch Einsatz von neuropharmakologischen Interventionen (siehe Punkt 4.4) war es Ziel der einzelnen Arbeiten, neurobiologische Evidenz für die zugrunde liegenden Prozesse von bestimmten kognitiven Störungen und deren

Modifizierbarkeit bei Menschen mit einer Schizophrenie zu generieren. Im Folgenden sollen die neuropsychologischen Methoden und Verhaltenstests kurz dargestellt werden, die im Rahmen des Habilitationsprojekts zur Anwendung kamen:

4.3.1 Untersuchungen der Aufmerksamkeit – Theory of visual attention (TVA)

Die Theorie der visuellen Aufmerksamkeit (TVA) bezeichnet ein computationales Modell zur Bestimmung von Parametern der selektiven visuellen Aufmerksamkeit [28, 41]. Der auf dieser Theorie aufbauende computergestützte Test dient der Bestimmung der Verarbeitungsgenauigkeit und -geschwindigkeit visueller Stimuli und deren Repräsentation in einem kapazitätsbegrenzten visuellen Kurzzeitgedächtnisspeicher (engl. visual short-term memory, vSTM). Nur diejenigen visuellen Stimuli, die auch am schnellsten verarbeitet werden können, erhalten hierbei eine ausreichende visuelle Aufmerksamkeitsgewichtung (engl. salience), werden für die Kodierung im vSTM-Speicher ausgewählt und stehen für einen späteren Abruf aus dem visuellen Kurzzeitgedächtnisspeicher zur Verfügung. Dementsprechend wird nur ein Teil der visuellen Stimuli im vSTM abgelegt. Die Bearbeitung der TVA Testaufgabe nahm etwa eine Stunde in Anspruch. In jeder Sitzung wurden den Teilnehmenden visuelle Stimuli auf einem Standard-Computerbildschirm präsentiert. Jeder Testdurchgang begann mit der Darstellung eines weißen zentralen Fixationspunktes (1s). Nach 250 ms wurden rote und/oder blaue Buchstaben kurz auf dem Display eingeblendet, wobei die Belichtungsdauer individuell nach den Kriterien eines zuvor erfolgten Vortests zur visuellen Reaktionszeit eingestellt wurde. Die Buchstaben wurden zufällig aus einer vordefinierten Liste (ABCDEFGHJKLMNOPRSTUVWXZ) vom Computer ausgewählt, wobei ein Buchstabe nie wiederholt in einem Versuch auftauchte. Auf die Anzeige der Stimuli folgte entweder ein leerer schwarzer Bildschirm oder eine Mustermaske, bestehend aus einem blau-rot gestreuten Quadrat (500 ms). Aufgabe der Teilnehmer war es, die angesehenen Buchstaben (Reihenfolge beliebig) nach dem Testdurchgang zu benennen. Die Antworten wurden vom Versuchsleiter auf einer Tastatur eingegeben, wonach der nächste Testdurchgang startete. Nach jedem Block von Testdurchgängen erhielten die Teilnehmenden eine visuelle Leistungsrückmeldung über die Anzahl der korrekt benannten Buchstaben in %. Zur Vermeidung von zu konservativem und zu liberalem Antwortverhalten sollten die Teilnehmenden dabei

gemäß vorheriger Erklärung des Tests eine Korrektheit zwischen 70 und 90% anstreben. Die Schätzung der Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses wurde im TVA Test als Parameter K und die Verarbeitungsgeschwindigkeit als Parameter C bestimmt. Daneben wurde die Effizienz der Top-Down-Kontrolle (α) erfasst. Siehe Gögler et al. 2017 [74] für entsprechende Abbildungen und weitere methodische Ausführungen.

4.3.2 Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses – n-back Task

Der n-back-Test gilt als Standardtest für die Bestimmung verschiedener Parameter der Arbeitsgedächtnisleistung entwickelt [106],[54]. Der n-back Test ist für die Forschung bei Menschen mit einer Schizophrenie im besonderen Maß geeignet, weil er zum einen reliable Aktivierungsmuster in frontalen und parietalen Kortexarealen [167], welche wichtige Bestandteile in den Prozessen des Arbeitsgedächtnisses darstellen [30, 80], induziert und dies auch die Gehirnareale sind, die bei Menschen mit einer Schizophrenie als in ihrer Funktion angesehen werden [13, 177]. Beim n-back Test werden den Teilnehmenden Reihen von aufeinander folgenden visuellen Stimuli präsentiert. Aufgabe der Teilnehmenden ist dann, so korrekt und so schnell wie möglich auf diese Stimuli mittels eines Knopfdrucks zu reagieren. Für jede Schwierigkeitsstufe soll dabei immer dann ein Knopfdruck abgegeben werden, sobald der angezeigte Stimulus einem vorausgegangenen Stimulus vor „n“ Stationen entspricht (beim 1-back Test also vor einer Station und beim 3-back Test von vor 3 Stationen). Ein Beispiel könnte ein n-back mit Buchstaben sein. Das „n“ der Stationen bzw. Test-Schwierigkeitsstufen variiert dabei üblicherweise zwischen 0, 1, 2 und 3 (für eine Übersicht siehe [167]). Für die hier dargestellten Arbeiten kam ein verbaler n-back Test zum Einsatz, der mit PsychoPy (Version 1.83.01, Peirce, 2009) programmiert wurde. Auf einem Standard-Computerbildschirm wurde ein Buchstabensatz von 8 Buchstaben, die zufällig aus dem Alphabet ausgewählt waren, mit einem Inter-Stimulus-Intervall von 2,5 Sekunden für jeweils 500ms präsentiert. Wenn der aktuelle Buchstabe derselbe war wie derjenige Buchstabe, der einen Buchstaben zurück gezeigt worden war (im Fall des 1-back Tests), zwei Buchstaben zurücklag (im Fall des 2-back Tests) oder drei Buchstaben (beim 3-back Test), mussten die Teilnehmenden diese Wiederholungen als korrekte targets erkennen und so schnell wie möglich eine dafür definierte Antwort-Taste drücken. Jede Schwierigkeitsstufe

enthielt 30 korrekt zu erkennende Targets. Die Teststufen wurden dabei in aufsteigender Reihenfolge präsentiert, um die kognitive Belastung allmählich zu erhöhen. Die Auswertung der Performanz erfolgte mittels der Signal-Detektionstheorie, wobei die korrekte Trefferquote, die Fehlantworten und der sich daraus ergebende Diskriminationsindex (d') bestimmt wurden. Daneben wurden die Tendenzen im Antwortverhalten (konservativer – liberaler) durch das Antwortkriterium c parametrisiert [78, 201].

4.3.3 Untersuchung von Wahrnehmungs- und Entscheidungsprozessen – Beads Task

Neben den beiden dargestellten Tests zur Bestimmung der Arbeitsgedächtnisleistung und der visuellen Aufmerksamkeitsleistung erfolgten neuropsychologische Untersuchungen zu bestimmten Veränderungen von Wahrnehmungs- und wahrscheinlichkeitsbasierten Entscheidungsprozessen bei Menschen mit einer Schizophrenie. Die Betroffenen zeigen (wie in der Einleitung dargestellt) mit Hinblick auf diese kognitive Domäne regelhaft sog. voreiliges Schlussfolgern (engl. jumping to conclusions, JTC), was sich mit dem sog. Beads Task als dafür etabliertem Test bestimmen lässt. Bei diesem computerbasierten Testverfahren wird den Teilnehmenden erklärt, dass für den Test vom Computer zwei sogenannte Herkunftsurnen verwendet werden, die jeweils farbige Kugeln (engl. beads) in einem bestimmten gegengleichen Verhältnis enthalten. Um ein Beispiel zu machen, könnte eine der beiden Urnen 80 grüne Kugeln und 20 blaue Kugeln enthalten. Die andere Herkunftsurne würde dann gegengleich 80 blaue Kugeln und 20 grüne Kugeln enthalten (siehe Abbildung 5). Die Teilnehmenden erhalten weiter die Instruktion, dass der Computer für jeden neuen Testdurchlauf versteckt eine der beiden Herkunftsurnen auswählt und daraus 20 Kugeln zieht (mit jeweiligem Zurücklegen nach einem Zug). Diese Kugelserie wird vom Computer zwischengespeichert (ebenfalls versteckt) und für den Testdurchlauf anschließend verwendet. Aufgabe der Teilnehmenden ist es nun, der Reihe nach die Kugelserie (min. 1 bis max. 20 Kugeln können angesehen werden) abzurufen, wobei immer nach jeder neuen Kugel eine Entscheidung getroffen werden kann: entweder weiter zu sammeln oder sich für eine Herkunftsurne zu entscheiden. Die Teilnehmenden starten in jedem Testdurchgang mit einer Kugel und können mit einer „weiter Sammeln“ Taste (sampling Taste) weitere Kugeln in einer Serie bis maximal 20 Kugeln ansehen. Aufgabe der Teilnehmenden ist es,

bei derjenigen Anzahl an Kugeln sich für eine der beiden Herkunftsturne als Ursprung der angesehenen Serie zu entscheiden, wenn sie subjektiv dafür genug visuelle Information gesammelt haben (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5

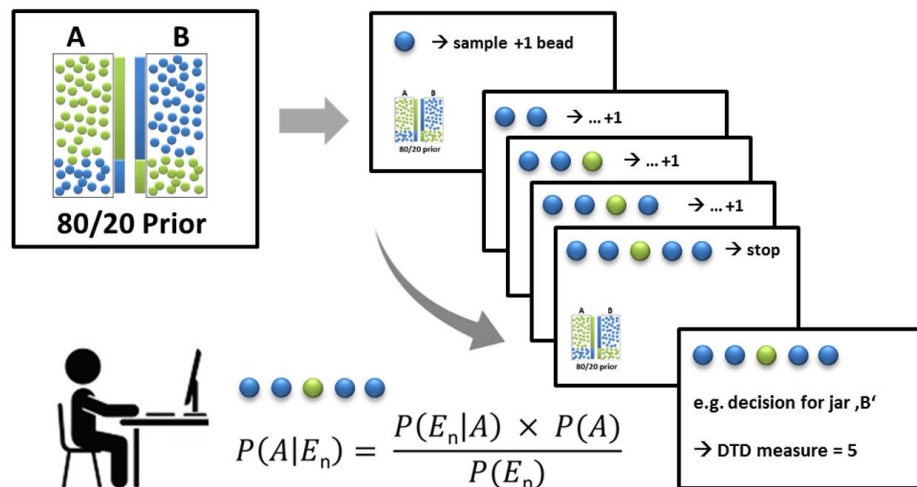


Abbildung 5 nach Strube et al. 2020 [213] zeigt den Aufbau einer Beads Task Testung. Die Teilnehmenden sitzen vor einem Computerbildschirm, auf dem Kugelserien aus verschiedenen farbigen Kugeln (in diesem Beispiel grün und blau) der Reihe nach präsentiert werden. Die Teilnehmenden erhalten zusätzlich die Information, dass diese Kugelserien aus einer von zwei möglichen Herkunftsturnen vom Computer ausgewählt wurden: in diesem Beispiel entweder einer Herkunftsturne, die 80% grüne Kugeln und 20% blaue Kugeln enthält. Oder aus der anderen Herkunftsturne, die 80% blaue und nur 20% grüne Kugeln enthält. Die Teilnehmenden starten in jedem Testdurchgang mit einer Kugel und können mit einer „weiter Sammeln“ Taste (sampling Taste) weitere Kugeln in einer Serie bis maximal 20 Kugeln ansehen. Die Aufgabe der Teilnehmenden ist es dann, bei der Anzahl an Kugeln sich für eine der beiden Herkunftsturne als Ursprung der angesehenen Serie zu entscheiden, wenn sie subjektiv dafür genug visuelle Information gesammelt haben. So entscheidet die teilnehmende Person im Beispiel der Abbildung nach der 5. Kugel für die Herkunftsturne mit 80% blauen Kugeln, weil sie dafür subjektiv nach 5 Kugeln ausreichend visuelle Information gesammelt hat.

Den Teilnehmern wird dabei mitgeteilt, dass die Kugelserien zufällig aus den Herkunftsturnen gezogen werden. Dies ist eine gezielte Fehlinformation. Stattdessen werden vorher Kugelserien festgelegt, die bestimmten Wahrscheinlichkeitszusammensetzungen entsprechen (z.B. 80% grüne Kugeln, 20% blaue Kugeln, Beginn mit 3 grünen Kugeln etc.). Dadurch kann der Schweregrad der Testläufe beeinflusst werden und so das Antwortverhalten bei leichten, schwierigen und unlösbaren Testläufen (engl. easy, difficult, ambiguous trial types) untersucht

werden. Daneben kann die Zusammensetzung der Herkunftsurnen verändert werden (z.B. 60/40% Mischverhältnis), um den Schweregrad des Abschätzens der korrekten Herkunftsurne zu erhöhen. Diese Version des Beads Task wird als draws-to-decision Version (DTD) bezeichnet.

Daneben kann mit der sog. graded-estimates Version (GE) untersucht werden, welche expliziten Wahrscheinlichkeiten die Teilnehmenden für präsentierte Kugelserien abschätzen. Hier werden der Reihe nach 10 Kugeln aus einer Serie gezeigt und die Teilnehmenden werden dazu aufgefordert, nach jeder neuen Kugel auf einer Likert Skala eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit abzugeben, dass die angesehene Kugelserie aus einer bestimmten Herkunftsurne stammt (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6

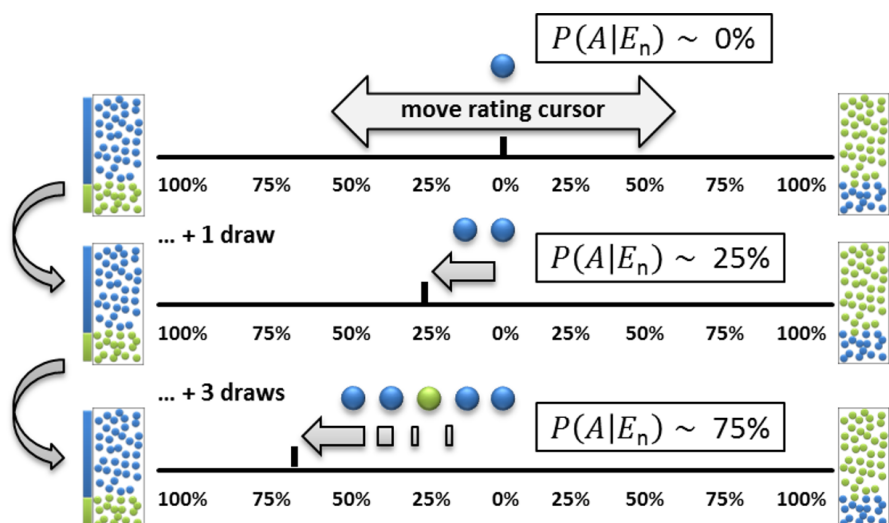


Abbildung 6 nach Strube et al. 2020 [213] zeigt in Beispiel für die graded-estimates Version (GE) des Beadstask. In jedem Testdurchgang sehen die Teilnehmenden dabei 10 Kugeln einer Kugelserie an, die vorher in der draws-to-decision (DTD) Version gezeigt worden war. Für jede neue Kugel sollen die Teilnehmenden dabei auf einer Likert Skala eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit abgeben, dass die angesehene Kugelserie aus einer bestimmten Herkunftsurne stammt. In dem Beispiel wurde erneut die gleiche Kugelserie verwendet wie in Abbildung 5.

Daneben können mit der GE Version des Beads Task sog. Disconfirmatory-Evidence-Scores berechnet werden (DES) [4]. Diese DES Scores quantifizieren dabei, wie oft und in welchem Ausmaß Teilnehmende ihre Einschätzung auf der Likert Skala ändern, wenn eine Änderung der Kugelfarbe stattfinden (vorher z.B. drei grüne Kugeln, dann Wechsel auf eine blaue Kugel).

Menschen mit einer Schizophrenie zeigen im Beads Task typischerweise jumping-to-conclusions (JTC Bias) [57, 137, 198]. Das bedeutet, dass sie voreilige Schlussfolgerungen über die korrekte Herkunftsurne ziehen. Definiert ist der JTC Bias als vorliegend, wenn die Teilnehmenden bei weniger als 3 angesehenen Kugeln bereits eine Entscheidung treffen, wobei diese Definition nicht datenbasiert, sondern a priori von einigen Arbeitsgruppen definiert wurde [57, 61, 198]. Darüber hinaus neigen Betroffene mit einer Schizophrenie dazu, die Bedeutung neuer sensorischer Informationen (hier den Wechsel einer Kugelfarbe in einer Kugelseerie) zu überschätzen und dabei den Gesamtkontext (die gesamte bisherige Kugelseerie) zu übersehen [4, 199].

4.3.4 Untersuchung der individuellen Reaktionszeiten – Comprehension Reaction Time Test (CRT)

Der Verständnis-Reaktionszeit Test (engl. comprehension reaction time Test, CRT) wurde eigens neben dem Beadstask von uns dafür entwickelt, um individuelle Reaktionszeiten (RT_{CRT}) zu bestimmen. Gemäß der Überlegungen von Cisek et al. können diese individuellen Reaktionszeiten als Aggregate aus Verzögerungen betrachtet werden, die auf individuelle Unterschiede in der Aufmerksamkeitsspanne und der sensorischen Verarbeitung, der muskulären Reaktionsauslösung und einer allgemeinen kognitiven Verlangsamung zurückzuführen sind [38]. Da Menschen mit einer Schizophrenie erhebliche Antwortlatenzen allgemein in kognitiven Tests aufweisen [64], war es bislang nur möglich gewesen, dies auch für den Beads Task zu replizieren. Da wir jedoch darauf abzielten, die kognitiven Latenzen zu Wahrnehmungs- und Entscheidungsprozessen bei Menschen mit einer Schizophrenie zu bestimmen, verwendeten wir mit dem CRT einen neuartigen Ansatz. Konkreter gefasst verwendeten wir die im CRT Test bestimmten individuellen Reaktionszeiten (RT_{CRT}), um die Reaktionszeiten im Beads Task ($RT_{\text{Beadstask}}$) für diese Aggregate an individuellen Antwortlatenzen für alle Teilnehmenden jeweils individuell zu korrigieren ($\text{Korrektur} = RT_{\text{Beadstask}} - RT_{\text{CRT}}$). Dadurch wurde es erstmalig möglich, die tatsächlichen individuellen Entscheidungszeiten (engl. decision times, DT) abzuschätzen, die stellvertretend für die Zeit stehen, die die Teilnehmer für die kognitive Verarbeitung der Beads Task Kugelsequenzen und ihre Entscheidungsfindung benötigten, wodurch eine wesentliche Fragestellung zum JTC Bias bei Menschen mit einer Schizophrenie erstmals bearbeitet werden konnte.

Die Aufgabe beim CRT Test bestand für die Teilnehmenden darin, so schnell wie möglich mit dafür definierten Reaktionstasten auf visuelle Stimuli zu reagieren, die auf einem Standard-Computerbildschirm nach dem Zufallsprinzip auf der linken oder rechten Seite präsentiert wurden. Die mittleren Reaktionszeiten (RTs) wurden für jeden Teilnehmer aufgezeichnet, und die Aufgabe wurde erst dann als erfolgreich abgeschlossen betrachtet, wenn ein Leistungskriterium von mindestens 90 % korrekter Antworten erreicht wurde. Der CRT Test machte die Teilnehmenden im korrekten Umgang mit den für den CRT Test und den Beads Task definierten Reaktionsknöpfen vertraut. Zusätzlich diente der CRT Test dazu, für potenzielle Verzerrungen im Antwortverhalten, wie z. B. ein falsches Verständnis der Aufgabeninstruktionen und mangelnde Motivation, zu kontrollieren, die sich auf die Ergebnisse des Beads Task auswirken können [9, 56, 72, 123, 138].

4.4 Neuropharmakologische Untersuchungen

Einen wesentlichen dritten methodischen Bereich stellten daneben die neuropharmakologischen Untersuchungen mittels Einzelgaben von neuroaktiv wirksamen Substanzen im Sinne von Provokationssubstanzen an gesunden Kontrollprobanden dar. Diese Interventionen wurden im Rahmen des Forschungsaufenthalts an der UCL (London, UK) durchgeführt und zielten darauf ab, im Kontext mit Beads Task und CRT Tests neurobiologische Evidenz für die zugrundeliegenden Prozesse auf der Transmitterebene zu generieren. Insgesamt wurden vier neuropharmakologische Einzelinterventionen für das vorliegende Habilprojekt durchgeführt. Dabei wurde stets ein randomisiertes, doppelblindes und Placebo-kontrolliertes Design verwendet. Alle Teilnehmenden erhielten nur je einmalig und nur je einen der vier Wirkstoffe oder Placebo im Sinne eines between subjects Designs. Der Versuchsleiter blieb bis zum Abschluss der gesamten Studie verblindet. Am Ende jeder Sitzung berichteten sowohl die einzelnen Teilnehmenden als auch der Versuchsleiter, ob sie glaubten, dass eine neuroaktive Substanz oder ein Placebo verabreicht worden sei, um die Qualität der Verblindung zu monitoren. Vor der Verabreichung des Medikaments wurden alle Teilnehmenden einer Ganzkörperuntersuchung, einer umfassenden neurologischen Untersuchung und einem vollständigen psychiatrischen Diagnosegespräch unterzogen, um mögliche Kontraindikationen sowie neurologische und psychiatrische Erkrankungen auszuschließen.

Weitere Ausschlusskriterien waren ein BMI unter 18 oder über 25, eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung in der Vorgeschichte, die derzeitige Einnahme von Medikamenten mit Ausnahme von Verhütungsmitteln, Rauchen und/oder Alkoholkonsum innerhalb der letzten 24 Stunden, Freizeitdrogenkonsum innerhalb der letzten 24 Monate und die Teilnahme an anderen pharmakologischen Studien innerhalb der letzten sechs Monate. Nach der Aufnahme in die Studie teilten zwei unabhängige Kliniker die Teilnehmenden nach dem Zufallsprinzip in sechs ausgewogene Untergruppen (je 32 Teilnehmende) ein, wobei sie auf eine gleichmäßige Verteilung von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht achteten. Alle Teilnehmenden erhielten je eine Einzeldosis eines der folgenden Wirkstoffe: entweder 120mg Dextromethorphan (NMDA-Rezeptor-Antagonist, DXM) oder 250mg D-Cycloserin (NMDA-Rezeptor-Agonist, DCS) oder 2,5mg Haloperidol (D1/D2-Rezeptor-Antagonist, HAL) oder 2,5mg Bromocriptin (D2-Rezeptor-Agonist, BRO) oder Placebo (PLC). Die Dosierung der Medikamente wurde in Anlehnung an vorangegangene Studien gewählt, in denen eindeutige neuropharmakologische und verhaltensbezogene Wirkungen festgestellt worden waren [21, 77, 132, 162, 164, 194, 202, 220, 234, 235]. Um sicherzustellen, dass die Teilnehmer die Versuchsaufgaben zu dem Zeitpunkt durchführten, zu dem die neuroaktiven Substanzen am aktivsten waren, wurden die Spitzenplasmakonzentrationen aus dem Apothekenverzeichnis, der gelben Liste und den oben zitierten Studien entnommen. Alle neuroaktiven Substanzen wurden dann in dafür bestimmten Zeitabständen vor den Verhaltenstests verabreicht (siehe Abbildung 7). Das Kriterium eines BMI Bereichs zwischen 18 und 25 sollte eine Über- bzw. Unterdosierung unserer Teilnehmenden verhindern. Um das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern, wurden die Medikamentendosen in zwei Dosen geteilt und im Abstand von 20 Minuten verabreicht. Die Verabreichung des Placebos erfolgte auf die gleiche Weise, um eine ausreichende Verblindung zu gewährleisten. Da die Spitzenplasmakonzentrationen der einzelnen neuroaktiven Wirkstoffe unterschiedlich waren, wurden für die Verabreichung der Tabletten/Kapseln je zwei separate Zeitpunkte (t0 und t1) festgelegt (siehe Abbildung 7). Um zu verhindern, dass sowohl die Teilnehmenden als auch der Versuchsleiter erkennen könnten, welcher Interventionsgruppe die Teilnehmer zugewiesen worden waren, wurden zu beiden Zeitpunkten Placebotabletten/-kapseln verabreicht, falls kein neuroaktiver Wirkstoff zu t0 oder t1 benötigt wurde.

Um Verzerrungseffekte durch das Aussehen der Tabletten zu vermeiden, wurden Medikamente und Placebos in undurchsichtigen Behältern verabreicht, die sowohl für die Teilnehmer als auch für den Versuchsleiter nicht einsehbar waren. Die Teilnehmer wurden gebeten, mindestens 2 Stunden vor der ersten Medikamentengabe nichts mehr zu essen. Vor der ersten Verabreichung der Tabletten wurden die Grundwerte der Herzfrequenz (HR) und des Blutdrucks (BP) der Teilnehmer ermittelt. Um etwaige subjektive und/oder physiologische Wirkungen des Medikaments sowie potenzielle Nebenwirkungen zu erfassen, wurden Herzfrequenz und Blutdruck vor Beginn der Hauptversuchsaufgaben und erneut in den Pausen zwischen den Versuchsaufgaben sowie nach deren Beendigung gemessen.

Abbildung 7

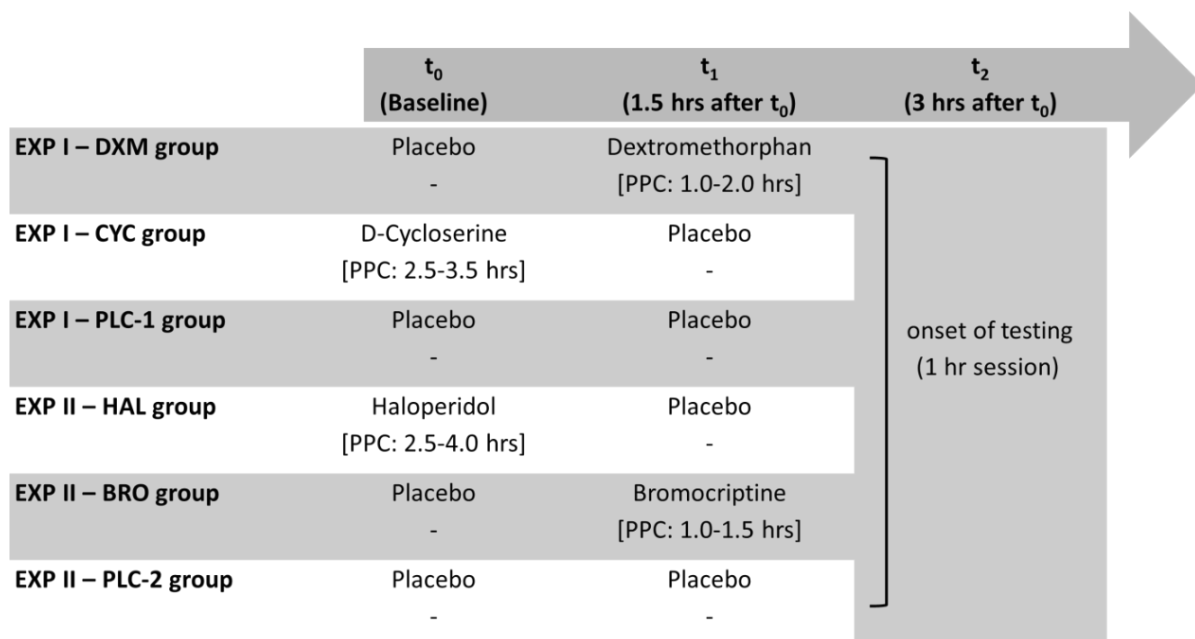


Abbildung 7 aus Strube et al. 2020 [213] zeigt einen Überblick über das Applikations-Schema für die neuroaktiven Substanzen und die Placebotabletten/-kapseln. Die beiden Experimenten-Arme sind mit Experiment 1 (EXP I) und Experiment 2 (EXP II) gekennzeichnet. Die Plasmaspitzenkonzentrationen (engl. peak plasma concentrations, PPC) sind unter jedem Neuromodulator jeweils in Stunden (engl. hrs) aufgeführt. Sowohl die neuroaktiven Wirkstoffe als auch die Placebotabletten/-kapseln wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten im Abstand von 20 Minuten verabreicht, um das Risiko von Nebenwirkungen im Falle der aktiven Medikamente zu verringern: (1. Zeitraum) t_0 -10min und t_0 +10min sowie (2. Zeitraum) t_1 -10min und t_1 +10min). Um eine ausreichende Verblindung zu gewährleisten, wurden alle Tabletten in undurchsichtigen Behältern verabreicht, die sowohl für die Teilnehmenden als auch für den Versuchsleiter nicht einsehbar waren.

4.5 Patienten- und Probandenkollektive

Für diese Habilitation wurden Datensätze von Betroffenen mit der Diagnose einer Schizophrenie, Betroffenen mit der Diagnose einer schweren depressiven Störung und gesunden Kontrollprobanden prospektiv zwischen 2015 und 2020 erhoben und untersucht. Dabei erfolgte die Rekrutierung an zwei Standorten: der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) und am University College London (UCL). Einerseits wurden dabei gesunde Kontrollprobanden für die neuropharmakologischen Interventionsstudien am Standort der UCL in London im Jahr 2016 rekrutiert. Daneben wurden an der LMU nach Alter, IQ und Geschlecht gematchte Kontrollen für die Patientengruppen im Jahr 2016 rekrutiert [212, 213]. Für die neurophysiologischen Vorarbeiten wurden zu Determinanten von kortikaler Exzitabilität initial zwei vorhandene Datensätze neu ausgewertet, die zwischen 2009 und 2012 durch Herrn Prof. Dr. med. A. Hasan an der psychiatrischen Universitätsklinik Göttingen erhoben worden waren [215]. Ab 2015 wurden parallel zu dieser Datenauswertung gesunde Kontrollprobanden, die für die Interventionsmethoden noch naiv waren (also bislang keine nicht-invasive Hirnstimulation erhalten hatten), sowie Betroffene mit einer Schizophrenie an der LMU München für neurophysiologische Arbeiten in den Jahren von 2015 bis 2020 rekrutiert [31, 74, 79, 170, 208-210].

5 Ausführliche Darstellung der habilitationsrelevanten Arbeiten

5.1 Einflussfaktoren auf beeinträchtigte kortikale Exzitabilität und Plastizität: Neurophysiologische Arbeiten zur GABA-ergen und NMDA-ergen Neurotransmission und zu nicht-invasiven Neuroplastizitätsparadigmen bei Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden

Die hier dargestellten Arbeiten des ersten Abschnitts der Habilitationsleistung zielten darauf ab, einen Beitrag zum Verständnis von NMDA-vermittelter glutamaterger und GABA-vermittelter Neurotransmission bei Menschen mit einer Schizophrenie zu leisten. Hierfür wurden neurophysiologische Methoden verwendet, wie dies im Methodenteil der Habilschrift unter 4.1 und 4.2 genauer spezifiziert ist, und Einflussfaktoren für Beeinträchtigung der kortikalen Exzitabilität und Neuroplastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie untersucht.

5.1.1 Querschnittsstudie zur Bestimmung von Beeinträchtigungen motorkortikaler inhibitorischer Netzwerke bei ersterkrankten und chronisch erkrankten Menschen mit einer Schizophrenie

Strube W et al. (2014): Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: a cross-sectional TMS Study. Behavioural brain research, 264:17-25.
Originalpublikationen im Anhang ab Seite 122 ff..

Einleitung: Beeinträchtigungen der GABA-ergen Neurotransmission (GABA: gamma-amino-Butyrat) [19, 88] und eine daraus resultierende reduzierte kortikale Inhibitionsfunktion stellen etablierte pathophysiologische Befunde bei Menschen mit einer Schizophrenie dar [83, 186]. Spezifische Protokolle der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) – sogenannte Doppelpulsprotokolle – wurden dazu entwickelt, Parameter am humanen Motorkortex nicht-invasiv zu messen, die mit dieser inhibitorischen GABA-ergen sowie facilitatorischen NMDA-ergen Neurotransmission eng assoziiert werden [55, 196]. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei dieser Doppelpuls-Protokolle bei Menschen mit einer Schizophrenie vergleichend angewandt: (I) die short-interval cortical inhibition (SICI), welche mit der GABA_A-Rezeptor vermittelten Inhibition assoziiert wird, und (II) die intra-cortical facilitation (ICF), welche mit glutamaterg-vermittelter Facilitation assoziiert wird.

Daneben wurde als weiterer Parameter die cortical silent period (CSP), welche mit der GABA_B-Rezeptor vermittelten Inhibition assoziiert wird, erhoben [33, 112, 236, 237]. Bei Menschen mit einer Schizophrenie waren im Vorfeld der Arbeit heterogene Befunde für die Anwendung dieser drei Doppelpulsprotokolle berichtet worden [29, 186]. Als ursächlich hierfür wurden einerseits Medikamenteneffekte als auch der mögliche Einfluss des Krankheitsverlaufs postuliert [48, 127]. Letzteres vor dem Hintergrund neuropathologischer Befunden, die eine Abnahme GABA-erger Interneurone über den Krankheitsverlauf zeigen [98, 126, 181]. Ziel dieser Arbeit war deshalb die Untersuchung des Einflusses des Krankheitsverlaufs auf die kortikale Exzitabilität in einer Stichprobe von ersterkrankten und chronisch erkrankten Menschen mit einer Schizophrenie.

Methodik: Es wurden 41 ersterkrankte und 42 chronisch erkrankte Betroffene mit einer Schizophrenie mit 59 gesunden Kontrollprobanden verglichen. Dabei wurde ‚ersterkrankt‘ definiert als bislang 1 Krankheitsepisode und ≤ 2 Jahre Gesamtdauer der Erkrankung. Die untersuchten Gruppen wurden dabei aus zwei Datensätzen gepoolt gebildet (siehe 4.5 Patienten- und Probandenkollektive) zur Evaluation eines Querschnitts-Samples über den Erkrankungsverlauf hinweg. Zur Messung der kortikalen Exzitabilität wurde der linke motorische Kortex mittels Einfach- und Doppelpuls-TMS-Protokollen stimuliert. Durch Oberflächen-Elektromyographie an dem kontralateralen Handmuskel FDI (Musculus interosus dorsalis I; engl. first dorsal interosseus) wurden die durch TMS hervorgerufenen Antworten als Muskel-Summenpotentiale (engl. motor-evoked potentials, MEP) aufgezeichnet. Als Maße für die kortikale Exzitabilität wurden die motorischen Ruheschwellen (RMT) sowie die oben genannten Doppelpuls-parameter SICI, ICF und CSP verwendet.

Ergebnisse: Im Gruppenvergleich zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Dauer der CSP über die drei Untersuchungsgruppen hinweg. Daneben erstellten wir aus den beiden Gruppen der Betroffenen mit einer Schizophrenie sowie den gesunden Kontrollprobanden jeweils Vergleichsgruppen, die nach Alter und Händigkeit gematcht waren, um Unterschiede in der kortikalen Exzitabilität unabhängig vom Krankheitsverlauf zu analysieren.

Im Gruppenvergleich der beiden gematchten Datensample zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der CSP Dauer. Für die SICI zeigte sich im Drei-Gruppen-Vergleich ein Trend zu einem Gruppenunterschied und im Zwei-Gruppen-Vergleich ein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 8).³

Abbildung 8

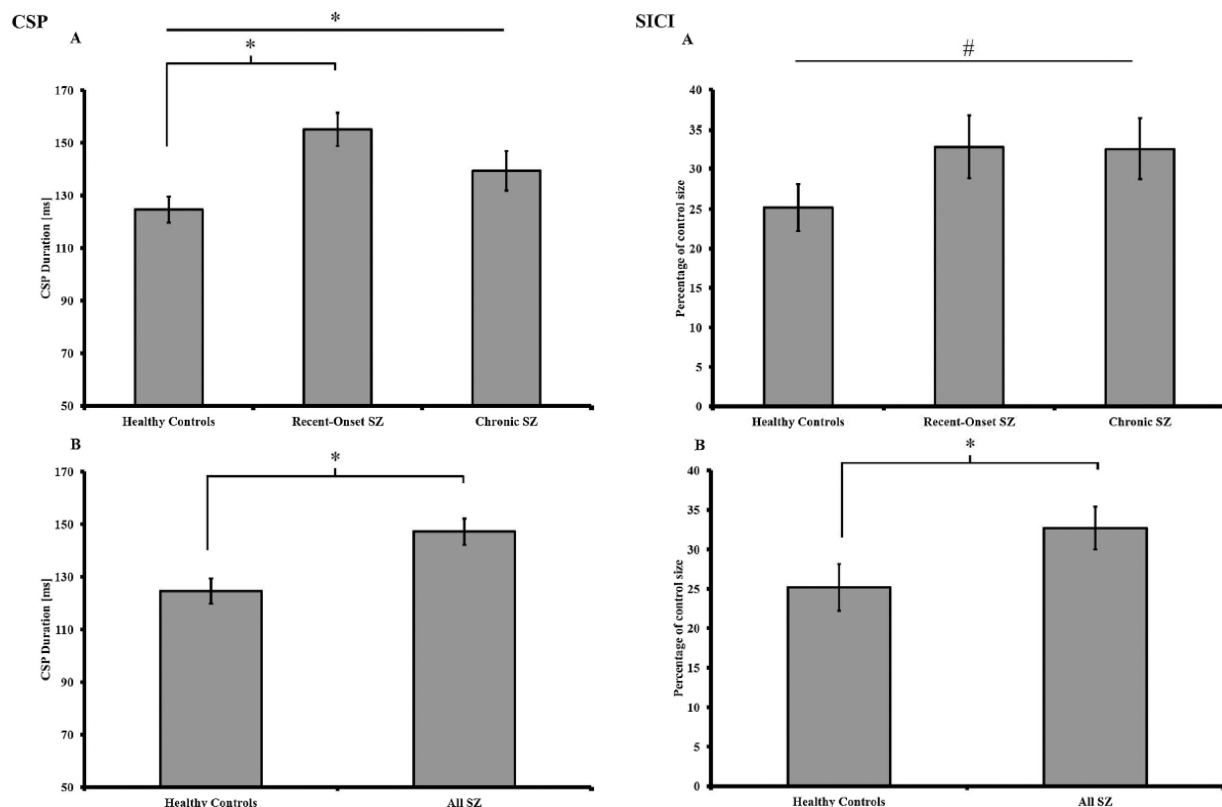


Abbildung 8 aus [215] zeigt auf der linken Seite die Dauer der CSP (cortical silent period) (A) über alle drei Gruppen hinweg: gesunde Kontrollprobanden (healthy controls), Ersterkrankte (RO-SZ: recent-onset schizophrenia, SZ) und chronisch Erkrankte (chronic schizophrenia, SZ) und (B) im Vergleich zwischen den gematchten Gruppen. Auf der rechten Seite finden sich die Ergebnisse für die prozentuale Ausprägung der SICI (short-interval cortical inhibition) (A) über alle drei Gruppen hinweg und (B) im Vergleich zwischen den gematchten Gruppen. (Asteriks *: signifikanter Befund mit $\alpha \leq 0,05$; n.s.: nicht signifikant; # statistischer Trend). Balkendiagramme repräsentieren Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts.

³ Alle hier und nachfolgend gezeigten Abbildungen sind, sofern nicht anders bezeichnet, den jeweiligen Originalarbeiten entnommen, die am Ende der Habilschrift in das Textdokument eingefügt sind. Die redundante Einbettung in den Textfluss soll der Vereinfachung der Lesbarkeit der präsentierten Ergebnisse dienen.

Diskussion: Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen Beeinträchtigungen der kortikalen Exzitabilität und insbesondere der GABA-erg vermittelten Inhibition bei Menschen mit einer Schizophrenie. Anhand des Verlaufs der CSP Veränderungen kann zudem diskutiert werden, dass hier ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Krankheitsverlauf und GABA_B-vermittelten kortikalen Inhibition besteht. Dies ist in Übereinstimmung mit neuropathologischen Studien, die Veränderungen der GABA-erg vermittelten Neurotransmission über den Krankheitsverlauf hinweg nahelegen [87, 119, 121].

5.1.2 Untersuchung von Einflussfaktoren auf die unterschiedliche Wirksamkeit von fokalen und nicht-fokalen motorkortikalen Plastizitätsparadigmen: Etablierung und Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Ansprechraten einer fokalen Plastizitätsmethode.

Strube W et al. (2015): Efficacy and interindividual variability in motor-cortex plasticity following anodal tDCS and paired-associative stimulation. Neural Plasticity 2015:53042.

Originalpublikationen im Anhang ab Seite 122 ff..

Einleitung: Nachdem in der vorausgegangenen Arbeit der Krankheitsverlauf als wichtige Determinante für Neuroplastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie untersucht worden war [215], beschäftigten sich diese und die nachfolgenden Untersuchungen darauf aufbauend mit der Theorie eines möglichen weiteren Einflussfaktors auf Neuroplastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie: einer beeinträchtigten ‚signal to noise ratio‘ (SNR). Dabei handelt es sich um eine Hypothese, dass durch ein beeinträchtigtes Gleichgewicht zwischen Exzitabilität und Inhibition ein vermehrtes kortikales ‚Rauschen‘ (engl. noise) bei Menschen mit einer Schizophrenie vorliegt [190, 231]. Eingehende sensorische Signale (engl. sensory inputs) können unabhängig von ihrer Ausprägung und Relevanz demnach dann nicht mehr aus dem vermehrten kortikalen Rauschen aufgrund einer gestörten Inhibitionsfähigkeit korrekt herausgefiltert werden [110]. Mit Bezug auf die Fähigkeit zur Ausbildung von Neuroplastizität bedeutet dies wiederum, dass eingehende sensorische Signale nicht mehr stark genug auf die Neurotransmission wirken können, um anhaltend Effekte aufzubauen [23]. In der hier beschriebenen ersten Arbeit, wurde für die Untersuchung dieser Fragestellung, für die es bis dahin keinen experimentellen Nachweis gab, zunächst eine neue nicht-invasive Hirnstimulations-Methode zusätzlich zur tDCS an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München etabliert.

Dabei handelte es sich um die gepaarte assoziative Stimulation (engl. paired associative stimulation, PAS) (siehe hierzu auch die Ausführung im Methodenteil). Dies ist eine Methode, bei der ein somato-sensorischer Stimulus (in Form einer sensiblen Reizung durch periphere Neurostimulation) mit einem wenig später applizierten TMS Stimulus am Kortex Millisekunden-genau verknüpft wird. Daher stellt die PAS Stimulation mit Hinblick auf die Überlegungen zur beeinträchtigten signal-to-noise ratio bei Menschen mit einer Schizophrenie eine Möglichkeit dar, fokale Neuroplastizität zu testen. Denn bei der PAS Stimulation muss ein peripherer somato-sensorischer Reiz vom Gehirn aus dem bestehenden kortikalen Rauschen anderer Inputs herausgefiltert werden, um LTP-ähnliche neuroplastische Effekte zu induzieren. Im Vergleich dazu wird bei der tDCS durch ein flächiges elektrisches Feld eine Anhebung des Ruhemembranpotenzials bewirkt (siehe Methodenteil). Somit könnte hier theoretisch eher das kortikale Rauschen noch weiter zunehmen, weil global die Erregbarkeit verstärkt wird. Somit war Ziel der Etablierung der PAS Methode, in Folgeprojekten zwei Stimulationsformen hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Induktion von LTP-ähnlicher Neuroplastizität zu untersuchen, um Evidenz für einen Einfluss der beeinträchtigten signal-to-noise ratio auf die Induktionsfähigkeit von Neuroplastizität zu generieren.

Bevor wir eine Untersuchung an Menschen mit einer Schizophrenie durchführen konnten, mussten wir diese nicht-invasive Hirnstimulations-Methode zunächst im Labor unserer Arbeitsgruppe bei gesunden Kontrollprobanden etablieren. Dabei ergab sich als wesentliche Herausforderung, dass vorausgegangene Arbeiten über eine erhöhte inter-individuelle Variabilität hinsichtlich der Effektivität verschiedener nicht-invasiver Stimulationsprotokolle des motorischen Kortex berichtet hatten [76, 129, 150]. Mit Effektivität ist dabei jeweils gemeint, ob erwartete Nacheffekte (z.B. eine Zunahme der motorisch evozierten Potentiale (MEP) nach anodaler tDCS oder nach PAS Stimulation) bei ausreichend vielen Probanden beobachtet werden konnten oder nicht. Bei der Sichtung der vorliegenden Studienlage zur PAS Stimulation fiel auf, dass eine systematische Übersichtsarbeit signifikante Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit auf Gruppenebene für diese Stimulationsform berichtet hatte [36]. Demgegenüber hatte eine neuere Arbeit, in der PAS mit anodaler tDCS verglichen wurde, keine Änderung der Erregbarkeit des motorischen Kortex auf Gruppenebene mehr gefunden und dies nur bei einzelnen Teilnehmenden nachvollziehen können [129].

Diese Ergebnisse standen ebenfalls im Gegensatz zu früheren Berichten, in denen für anodale tDCS signifikante Zunahmen motorkortikaler Erregbarkeit auf Gruppenebene gezeigt worden waren [153]. Da jedoch unterschiedliche Konfigurationen bei der Durchführung der genannten Stimulationsverfahren tDCS und PAS zur Anwendung kommen können – beispielsweise durch Änderungen, wo die Elektroden bei der tDCS platziert werden, oder durch Änderungen des Millisekunden-Abstands der beiden assoziierten Stimuli bei der PAS Stimulation – war bis dahin unklar, ob methodische Faktoren oder bislang unbekannte Einflussfaktoren auf die inter-individuelle Variabilität zu der diskrepanten Studienlage beitrugen. Unser Ziel war es deshalb, die beiden am häufigsten verwendeten und verlässlichsten Paradigmen für die anodale tDCS und die PAS Stimulation zu verwenden, um damit die PAS Stimulation an unserem neurophysiologischen Labor zu etablieren und die Wirksamkeit und Ansprechvariabilität der beiden genannten LTP-artige Neuroplastizität induzierenden Stimulationsprotokolle im menschlichen motorischen Kortex zu vergleichen.

Methodik: In zwei aufeinanderfolgenden Experimenten (within-subject Design) erhielten 30 Probanden anodale tDCS (mit einer Intensität von 1 mA und über eine Zeitdauer von 13 Minuten) [153] und PAS (mit einem Interstimulus-intervall von 25ms) [36]. Die Stimulationen erfolgten an zwei verschiedenen Tagen, wobei die Sitzungen für jeden Probanden 7 bis 8 Tage auseinander lagen, um sog. carry-over Effekte der induzierten Plastizität zu vermeiden. Die Stimulationen erfolgten jeweils um die gleiche Tageszeit (mit einer Toleranz von +/- 1 Stunde zur vorherigen Testung), um für diesen bekannten Einflussfaktor auf Neuroplastizität [183] zu kontrollieren. Die Probanden erhielten jeweils am ersten Studientag anodale tDCS und am zweiten Studientag PAS, da die Methoden nicht verblindet appliziert werden können und die PAS Stimulation etwas weniger gut toleriert wird (aufgrund der bisweilen als unangenehm empfundenen peripheren Nervenstimulation). Die Konfigurationen der beiden Stimulationsformen entsprachen denjenigen, die gemäß Literatur die stabilsten neuroplastischen Nacheffekte induzieren konnten und die am häufigsten verwendet wurden [36, 153]. Die Datenanalyse konzentrierte sich im Wesentlichen darauf, die Veränderung der Erregbarkeit des motorischen Kortex (gemessen an Zunahmen der motorisch-evozierten Potentiale, MEP) zu messen.

Daneben wurde untersucht, inwieweit Parameter der kortikalen Erregbarkeit, wie die short-interval cortical inhibition (SICI), welche mit der GABA_A-Rezeptor vermittelten Inhibition assoziiert ist, und die intra-cortical facilitation (ICF), welche mit glutamaterg-vermittelter Fazilitation assoziiert ist, als Ausgangsmerkmale das Ansprechen auf die anodale tDCS und PAS jeweils beeinflussen würden. Abbildung 9 gibt den experimentellen Aufbau wieder.

Abbildung 9

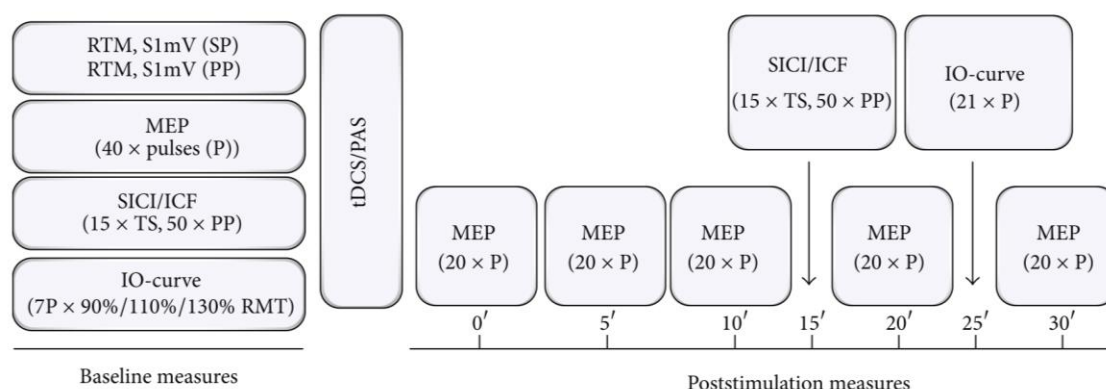


Abbildung 9 aus [208] zeigt den Versuchsablauf und Design. Zu Beginn wurden die Ruhemembranschwelle (RMT) und die sog. S1mV (siehe Methodenteil) für Einzelpuls- und Doppelpuls TMS-Messungen aufgezeichnet. Danach wurden 40 motorisch evozierte Potentiale (MEP) mit Teststimulus-Intensität sowie nachfolgend SICI und ICF (15 Teststimuli und 10 gepaarte Stimuli für jeden ISI) und input-output Kurven (IO-curve) bestimmt. Im Anschluss wurden die jeweiligen Stimulation durchgeführt: zuerst anodale tDCS und nach 7-8 Tagen PAS. Nach der jeweiligen Stimulation wurden erneut MEP zu fünf verschiedenen Zeitpunkten sowie SICI/ICF und IO-Kurven bestimmt.

Ergebnisse: Die Ergebnisse unserer experimentellen Studie zeigten unterschiedliche Reaktionsmuster nach Applikation der beiden Stimations-Protokolle in einer für diese Art von Fragestellung relativ großen Stichprobe gesunder Kontrollen. Beide LTP-Protokolle (anodale tDCS und PAS25) induzierten einen signifikanten Anstieg an motorisch-evozierten Potentialen (MEP) über den Beobachtungszeitraum von 30 Minuten hinweg. In den PAS25-Experimenten konnte dieser MEP-Anstieg jedoch für fast alle Zeitpunkte nach der Stimulation beobachtet werden, während in den anodalen tDCS-Experimenten ein signifikanter MEP Anstieg nur bei Mittelung aller Messzeitpunkte nach erfolgter Stimulation gezeigt werden konnte (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10

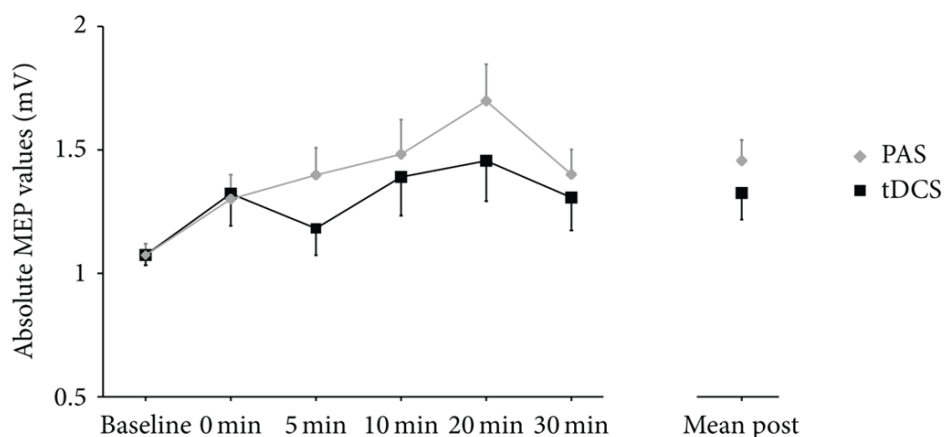


Abbildung 10 aus [208] zeigt den Anstieg der motorisch evozierten Potentiale (MEP) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline). Gezeigt sind alle Messzeitpunkte nach Applikation von anodaler tDCS (hellgraue Linienführung) und PAS (schwarze Linienführung) sowie der Mittelwert über alle Messzeitpunkte nach der Stimulation hin (Mean post). Die MEP-Werte sind als Absolutwerte dargestellt und in mV skaliert. Fehlerbalken stellen die Standardfehler des Mittelwerts dar.

Um einen Überblick über die individuellen Ansprechraten aller Probanden zu erhalten, wurden drei verschiedene Cut-off-Bereiche definiert nach denen ein Ansprechen auf anodale tDCS und PAS jeweils definiert wurde: >100%, >110% und >150% MEP Anstieg relativ zur individuellen Baseline. Diese Cut-Offs waren dabei dem Vorgehen vorausgegangener Arbeiten angelehnt [129, 229], waren aber in dieser Systematik bislang nicht einander gegenüberstellend untersucht worden. Die Analyse dieser Cut-off-Bereiche ergab, dass die Wahrscheinlichkeit eine LTP-artige neuroplastische Antwort auf die Stimulation hin zu entwickeln für die PAS-Stimulation höher war, als für die tDCS Stimulation (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11

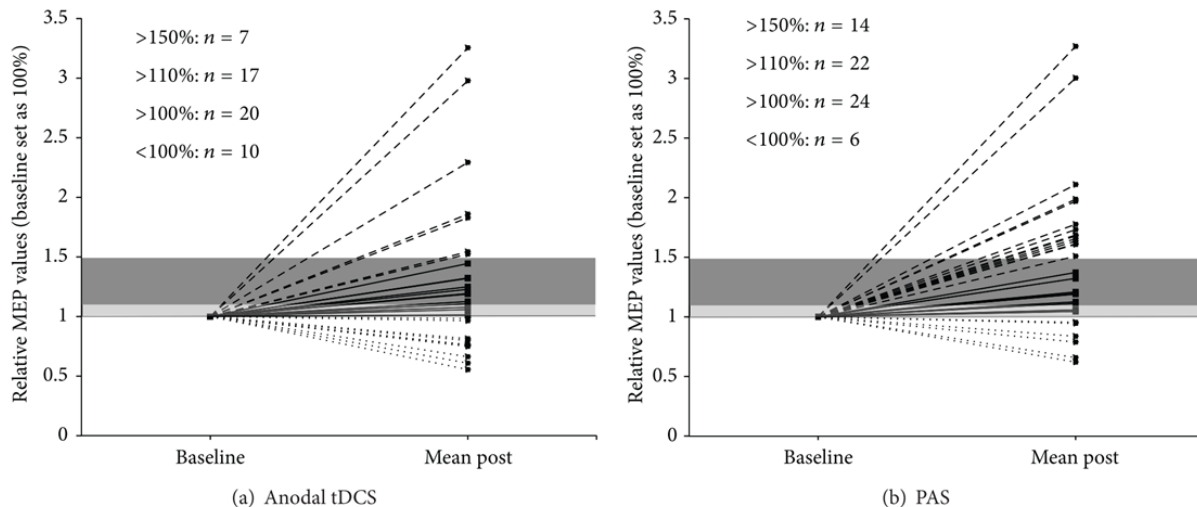


Abbildung 11 aus [208] stellt deskriptiv die Anzahl an Respondern auf a) anodale tDCS und b) PAS innerhalb der drei verschiedenen für die Analyse definierten Cut-Off Bereiche dar, wobei Relativwerte betrachtet wurden. Dabei entspricht somit der MEP Wert 1 (Ordinate) 100% der MEP-Basisgröße bei Baseline. Der erste Cut-off-Bereich >100% ist hellgrau eingefärbt, der zweite Cut-off-Bereich >110% ist dunkelgrau dargestellt und alle Responder im Cut-off-Bereich >150% sind oberhalb des dunkelgrauen Balkens abgebildet. Non-Responder sind unterhalb der schwarzen Linie, die 100 % des Ausgangs-MEP Wertes bei Baseline repräsentiert, dargestellt. Die Gesamtzahl An Respondern ist für jeden der einzelnen Cut-off-Bereiche im Diagramm aufgeführt.

Mittels Pearson-Korrelationskoeffizienten wurde zudem die Beziehung zwischen den relativen Ausgangswerten der kortikalen Erregbarkeitsparameter (SICI, ICF, I/O-Kurven) und dem erwartete Anstieg der MEPs nach jeweiliger Stimulation analysiert. Diese Auswertung ergab für anodale tDCS eine positive Korrelation zwischen den relativen ICF-Werten bei Baseline (12ms ICF) und den relativen gemittelten MEP-Werten nach der Stimulation. Für alle anderen Variablen wurden keine signifikanten Korrelationen beobachtet. Um unseren Befund besser zu verstehen, verglichen wir in einem nächsten Schritt die relativen ICF-Ausgangswerte (12ms) zwischen Respondern und Non-Respondern bei anodaler Stimulation. Diese Analyse ergab einen Unterschied auf Trendniveau für den >100% Cut-off-Bereich, aber signifikant höhere relative 12 ms ICF-Baseline Werte bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern für die Cut-off-Bereiche beide >110% ($p = 0,041$) und >150% ($p = 0,0014$).

Diskussion: Wie in der bis dato heterogenen Datenlage zu beiden Stimulationsverfahren fanden auch wir eine signifikante Wirksamkeit auf Gruppenebene und zugleich eine signifikante Anzahl von Non-Respondern. Unsere Ergebnisse waren im Hinblick auf die Feststellung von erwartetem Response abhängig davon, welcher Cut-off für die Definition eines Ansprechens auf die Hirnstimulation gewählt wurde. So waren beim >150% Cut-off-Bereich (für die erwartete MEP Zunahme nach Stimulation) nur 23% der Teilnehmenden nach anodaler tDCS Responder, während 47% der Teilnehmenden nach PAS diesen Cut-off-Bereich noch erfüllten. Dagegen waren beim Cut-off von >100% (der auch in vielen Vorarbeiten verwendet wurde) 67% der Teilnehmenden nach anodaler tDCS Responder und 80% nach PAS Stimulation. Dadurch unterstreichen unsere Ergebnisse die Notwendigkeit, Normwerte für die Bestimmung des Ansprechens auf Plastizitätsprotokolle zu definieren. Als weiteren Befund konnten wir zum ersten Mal einen neuen Baseline-Parameter (ICF bei 12ms) identifizieren, der mit dem Ansprechen auf anodale tDCS korrelierte: Responder hatten im Vergleich zu den Non-Respondern bei anodaler tDCS signifikant höhere ICF-Baselinewerte. Hierzu ist anzumerken, dass vorausgegangene Arbeiten eine Abnahme des SICI und eine Zunahme der ICF nach anodaler tDCS gefunden hatten [157]. Wenngleich diese Befunde somit noch eine heterogene Datenlage bezüglich einer Assoziation von Exzitabilitätsparametern und der Induktion von Neuroplastizität zeigen, könnten zukünftige prospektive Studien diese Parameter weiter bestätigen. Dabei deutet sich an, dass das Ansprechen auf anodale tDCS möglicherweise von Parametern mitbestimmt wird, die das Gleichgewicht zwischen kortikaler Exzitation und Inhibition steuern. Interessanterweise war in bislang keiner Studie - und auch nicht in unserem Experiment – ein Zusammenhang zwischen Baseline-Exzitabilitätsparametern und dem Ansprechen auf PAS gefunden worden (für eine Übersicht siehe [36]). Daher scheint PAS möglicherweise unabhängiger als tDCS vom Gleichgewicht zwischen Exzitation und Inhibition zu sein.

5.1.3 Untersuchung von Einflussfaktoren auf die unterschiedliche Wirksamkeit von fokalen und nicht-fokalen motorkortikalen Plastizitätsparadigmen: Untersuchung von Einflussfaktoren der Ansprechraten einer nicht-fokalen Plastizitätsmethode.

Strube W et al. (2016): Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiological reports* 2016;4(15).
Originalpublikationen im Anhang ab Seite 122 ff..

Einleitung: Wie in der Einleitung zur vorherigen Arbeit erwähnt, war die Untersuchung von Beeinträchtigungen der signal-to-noise ratio bei Menschen mit einer Schizophrenie das Ziel dieses Abschnitts des Habilitationsprojektes. Dafür wollten wir eine nicht-invasive Hirnstimulationsmethode, die fokal stimuliert, mit einer Stimulationsform vergleichen, die nicht-fokal stimuliert. Zugleich wollten wir zu diesem Zweck Hirnstimulationsparadigmen an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU etablieren, die eine möglichst geringe inter-individuelle Variabilität aufweisen, um möglichst reliable Ergebnisse bei der Anwendung bei Menschen mit einer Schizophrenie zu erreichen. Aufgrund des zweiten damals im Feld aufkommenden Aspektes der inter-individuellen Variabilität erfolgte zunächst eine weitere Untersuchung an gesunden Kontrollprobanden bevor Untersuchungen an Menschen mit einer Schizophrenie durchgeführt wurden. Diese Arbeit war Teil der Dissertation von Dr. Alexandra Nikolaeva (Ko-Autorin).

Für die vorliegende Arbeit war dabei von Bedeutung, dass damals aktuelle vorausgegangene Studien über eine erhebliche inter-individuelle Variabilität der Effekte von tDCS berichtet hatten. Im Durchschnitt reagierten demnach 30-50% der Teilnehmenden nicht in der so genannten ‚erwarteten Richtung‘ [37, 129, 150, 229]. Bei der tDCS ist diese erwartete Richtung definiert als entweder Zunahme der Erregbarkeit des stimulierten Hirnareals nach anodaler tDCS oder als entgegengesetzter Effekt nach kathodaler tDCS [153]. Gemessen werden können diese Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit dabei wieder am Modellsystem des motorischen Kortex, weil dieses Hirnareal dafür Messungen mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) zugänglich ist. Nach anodaler tDCS werden hier Zunahmen motorisch evozierten Potenziale (MEP) erwartet sowie entsprechend nach kathodaler tDCS *vice versa* Abnahmen der MEP Amplituden. Diese Definition von polaritätsabhängigen bidirektionalen Veränderungen nach

anodaler und kathodaler wurden aus einer Vielzahl von experimentellen Studien abgeleitet, in denen tDCS mit einer Stromstärke von 1 mA und einer Stimulationsdauer von 13 Minuten (im Fall anodaler tDCS) bzw. 9 Minuten (im Fall kathodaler Simulation) angewendet wurde [153, 160]. In vielen neueren klinischen und Verhaltensstudien wurden jedoch höhere Stromstärken (beispielsweise 2 mA) und längere Stimulationsdauern (z.B. 20-30 Minuten) statt der etablierten Konfigurationen verwendet – in der Annahme, dass diese Parameter wirksamer sein könnten. Dabei zeigte sich in diesen Untersuchungen, dass neuromodulatorische tDCS-Effekte im Hinblick auf Stimulationsdauer und Stimulationsintensität eine Nichtlinearität aufweisen: und zwar in der Form, dass höhere Intensitäten und längere Applikationen zumeist variabelere Nacheffekte auf Änderungen der kortikalen Erregbarkeit zu induzieren vermögen [15, 129, 130, 144]. Gegenüber dieser zunehmenden Anzahl an Berichten über Variabilität der Effekte von tDCS waren bislang die beiden etablierten Standardprotokolle (1 mA anodale tDCS für 13 Minuten und 1 mA kathodale tDCS für 9 Minuten) nicht auf inter-individuelle Variabilität vergleichend untersucht worden, wenngleich für diese beiden Konfigurationen bisher stabile polaritätsspezifische Nacheffekte auf die kortikale Erregbarkeit berichtet worden waren [160]. Weil wir für die Untersuchung der Fragestellung zur signal-to-noise ratio bei Menschen mit einer Schizophrenie (wie in der vorausgegangenen Arbeit zur PAS Stimulation) eine möglichst stabile Form der tDCS Stimulation als nicht-fokale Stimulationsform (siehe hierzu auch Ausführungen weiter oben) verwenden wollten, war es Ziel der hier vorliegenden Studie, die erste eingehende Untersuchung der inter-individuellen Variabilität von anodaler und kathodaler tDCS unter Verwendung etablierter Standardparameter durchzuführen. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Anwendung von Standardparametern (1 mA Stimulationsintensität; 13 Minuten Stimulationsdauer für anodale tDCS, 9 Minuten für kathodale tDCS) zu ausreichend robusten Effekten führen würde. Zweitens nahmen wir an, dass unsere Ergebnisse auch einer signifikanten Variabilität zwischen den Probanden unterliegen würden.

Methodik: Um die Vergleichbarkeit mit früheren Publikationen zur Untersuchung der Response-Variabilität zu gewährleisten, verwendeten wir erneut ein Cross-Over Design mit zwei Sitzungen und an einer entsprechend großen Stichprobe von 59 Teilnehmenden. Alle Teilnehmenden hatte

zuvor keine Erfahrung mit der Methode tDCS. Die beiden Stimulations-Sitzungen (anodale und kathodale tDCS) erfolgten an zwei verschiedenen Tagen in einer randomisierten Reihenfolge. Um sog. carry-over Effekte der induzierten Neuroplastizität zu vermeiden erfolgten die Sitzungen erneut in einem zeitlichen Abstand von 7 bis 8 Tagen. Beide Sitzungen wurden zudem zur gleichen Tageszeit und vom selben Untersucher durchgeführt. Die Effekte der anodalen und kathodalen tDCS wurden mittels motorkortikaler TMS bestimmt. Ansprechen (Response) auf die jeweilige tDCS Stimulationsform (anodal / kathodal) wurde mittels der sog. grand-average (GA) Methode definiert [81, 229]. Dabei werden die MEP Amplituden nach der durchgeführten Stimulation in Relation zu den MEP Werten in Ruhe vor der Stimulation (bei Baseline) gesetzt und somit zur individuellen Grunderregbarkeit normalisiert. Weil diese GA-Methode zur Kategorisierung der kontinuierlichen Post-Stimulationsdaten in kategoriale Variablen zwar praktische Vorteile hat, aber hypothesengeleitet ist und daher die individuelle Dynamik der Poststimulationsveränderungen der kortikalen Erregbarkeit möglicherweise nicht ausreichend berücksichtigt, führten wir in einem zweiten Schritt eine hierarchische Clusteranalyse der nicht-normalisierten MEP-Daten vor und nach der Stimulation durch. Der Vorteil der Clustermethode bestand dabei aus unserer Sicht darin, dass keine a priori Informationen über die erforderlichen Variablen benötigt wurden und somit eine Daten-basierte Kategorisierung von Respondern und Non-Respondern erfolgen konnte.

Ergebnisse: Unter Verwendung der Response-Kriterien aus vorausgegangenen Arbeiten, die ein Ansprechen auf tDCS und andere nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren mittels der grand-average (GA) Methode definierten (Hamada et al. 2013; Wiethoff et al. 2014), beobachteten wir im Fall der anodalen tDCS Stimulation 61% Responder und im Fall der kathodalen tDCS nur 53%. Anschließend führten wir wie methodisch festgelegt eine hierarchische Cluster-Analyse durch, um Untergruppen innerhalb der oben erwähnten Stichprobe zu ermitteln. Wir konnten damit zwei Cluster für anodale tDCS und zwei Cluster für kathodale tDCS identifizieren (siehe Abbildung 12). Abgesehen von einem geringen Unterschied in den Bildungsjahren zwischen den Clustern für die kathodale tDCS stellten wir dabei keine signifikanten soziodemographischen Unterschiede oder Unterschiede der Baseline-Exzitabilitätsparameter zwischen den beiden jeweiligen Clustern für anodale bzw. kathodale tDCS fest. Im Fall der anodalen Stimulation war ein Cluster durch eine

konstante Beibehaltung der kortikalen Erregbarkeit gekennzeichnet, die nach 30 und 40 Minuten in eine subtile Abnahme überging (n=35).

Dagegen zeigte sich im zweiten Cluster ein erwarteter Anstieg der kortikalen Erregbarkeit innerhalb der ersten 10 Minuten nach der tDCS und über den Nachbeobachtungszeitraum hinweg (n=24). Für die kathodale tDCS wurden ebenfalls zwei Cluster festgestellt: einer zeigte die erwartete signifikante MEP-Reduktion, die über den gesamten Zeitraum nach der Stimulation stabil blieb (n=30), während der zweite Cluster einen signifikanten MEP-Anstieg über die Zeit zeigte (n=29) im Sinne eines unerwarteten bzw. gegenteiligen Effektes.

Abbildung 12

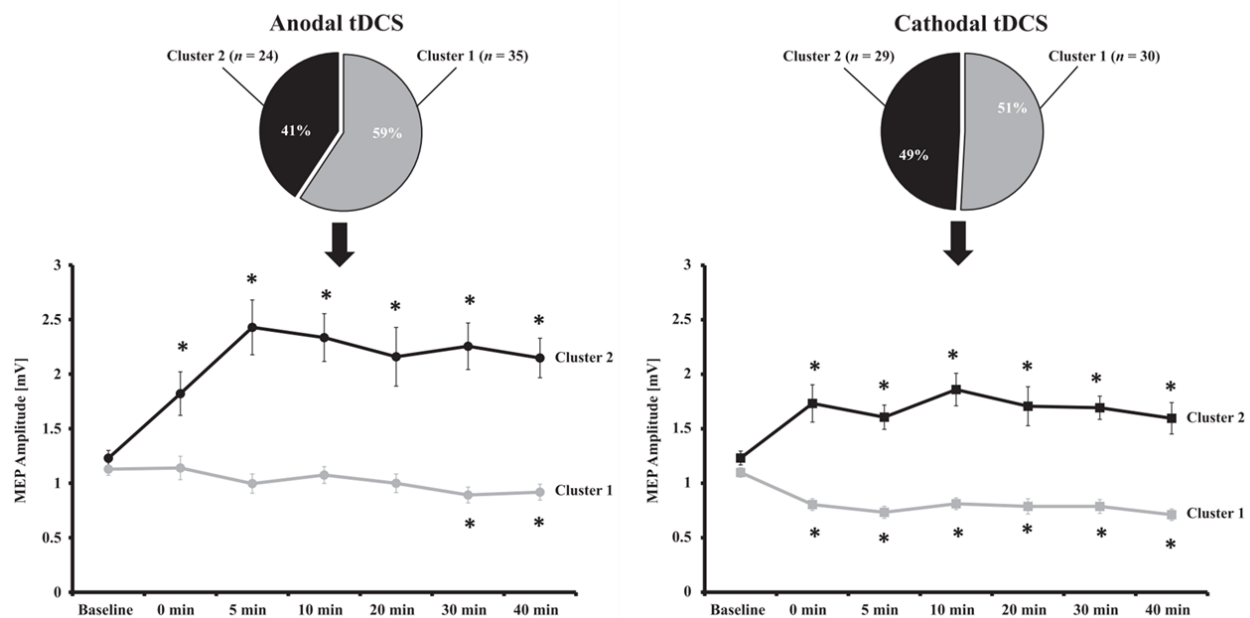


Abbildung 12 aus [209] zeigt die Verteilung der Responder und Non-Responder nach hierarchischer Cluster-Analyse. Die Veränderungen der motorisch evozierten Potentiale (MEP) sind bei Baseline und über den Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums von 40 Minuten dargestellt. Bei anodaler tDCS (Anodal tDCS) konnten ein Cluster ohne Erregbarkeitsänderung bzw. einer leichten Abnahme der MEP Amplituden (Cluster 1) und ein Cluster mit einer Zunahme der kortikalen Erregbarkeit nach der Stimulation (Cluster 2) festgestellt werden. Bei der kathodalen tDCS (Kathodal tDCS) zeigte ein Cluster eine erwartete Abnahme der kortikalen Erregbarkeit (Cluster 1), wobei sich im anderen Cluster ein nicht erwarteter Anstieg der kortikalen Erregbarkeit nach der Intervention zeigte (Cluster 2) (Asteriks *: signifikanter Befund mit $\alpha \leq 0,05$; übrige Werte: nicht signifikant unterschiedlich zur Baseline). Wert-Indikatoren repräsentieren Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts.

Unabhängig von der Stimulationsart (anodal oder kathodal) wiesen die Teilnehmenden, die in ein Cluster mit einer Zunahme der kortikalen Erregbarkeit nach Stimulation eingruppiert waren, steilere sogenannte Input-Output-Kurven auf. Dabei handelt es sich um Messparameter der kortikalen Erregbarkeit (siehe Methodenteil), die vor und nach der Stimulation bestimmt wurden. Dem gegenüber zeigten die Teilnehmenden aus den beiden Clustern, die eine Abnahme der kortikalen Erregbarkeit aufwiesen, niedrigere Input-Output-Kurven (siehe Abbildung 13).

Abbildung 13

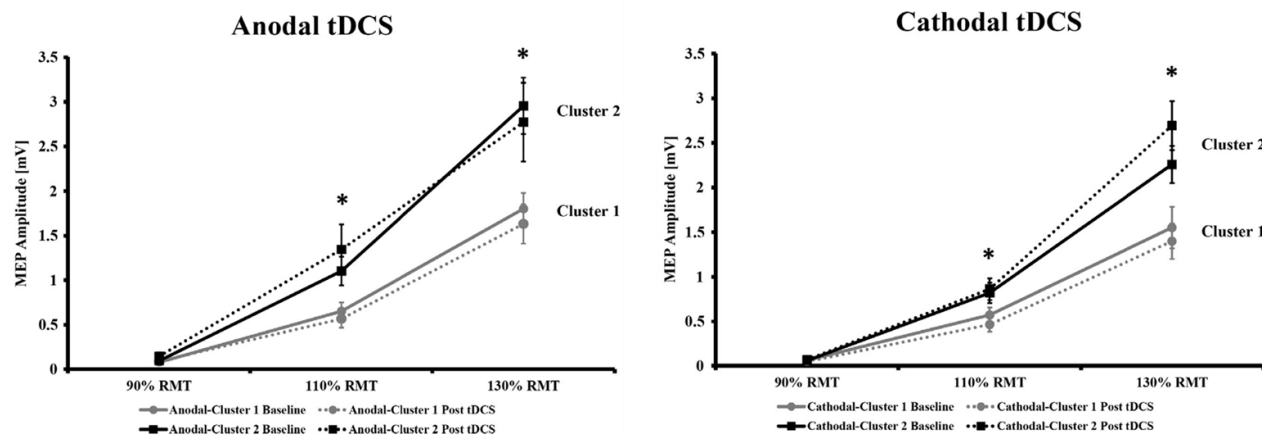


Abbildung 13 aus [209] zeigt die Input-Output (I/O) Kurven der sog. kortikalen Rekrutierung vor und nach anodaler tDCS (linke Abbildung) sowie vor und nach kathodaler tDCS (rechte Abbildung). Gezeigt sind die Rekrutierungskurven bei Baseline (durchgezogenen Linien) und nach jeweiliger Stimulation (gepunktete Linien) sowie getrennt nach Clusterzugehörigkeit (Asteriks *: signifikante Unterschiede (unabhängiger t-Test) zwischen Cluster 1 und 2 bei einer bestimmten Intensität mit $\alpha \leq 0,05$). Wert-Indikatoren repräsentieren Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts.

Diskussion: In unserer experimentellen Untersuchung verglichen wir erstmals die beiden bislang hinsichtlich ihrer Effektivität etabliertesten Konfigurationen für tDCS, indem wir anodale tDCS über eine Zeit von 13 Minuten und kathodale tDCS über einen Zeitraum von 9 Minuten mit 1 mA Stimulationsintensität applizierten. Für die anodale tDCS konnten wir dabei einen erwarteten signifikanten Anstieg der kortikalen Erregbarkeit nachweisen, der während der gesamten

Poststimulationsperiode von 40 Minuten anhielt. Unsere Ergebnisse stehen damit in Bezug zu vorausgegangenen motorkortikalen tDCS-Studien [157, 159, 160].

Entgegen unserer Hypothese, die durch die hier genannten Studien ebenfalls gestützt war, veränderte hingegen die kathodale tDCS die kortikale Erregbarkeit in der Gesamtgruppenanalyse nicht. Die Verteilung von Respondern und Non-Respondern definiert nach der grand-average (GA) Methode (anodale tDCS: 61%/39%; kathodale tDCS 53%/47%) bestätigte damit erneut die Beobachtung einer hohen inter-individuellen Variabilität nach nicht-invasiver Hirnstimulation. Durch eine unabhängige hierarchische Cluster-Analyse konnten wir jedoch zusätzlich zur GA-Methode zeigen, dass robuste Untergruppen, die eine bidirektionale Modulation der kortikalen Erregbarkeit nach 1 mA tDCS zeigen, basierend auf einer Clustermethode unterscheidbar sind. Durch nachfolgende Analysen konnten wir für diese unterschiedlichen Cluster unabhängig von der applizierten Stimulationsart zeigen, dass Teilnehmende in den Clustern mit konsekutiver Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit nach Stimulation (hier als fazilitatorische Cluster bezeichnet) steilere Input-Output-Kurven vor und nach der Stimulation aufwiesen. Dies ist von Relevanz, da Input-Output-Kurven als Index der globalen kortikospinalen Erregbarkeit betrachtet werden können. Eine Steigung der Input-Output-Kurve wurde zudem mit der Rekrutierung größerer Neuronenpopulationen in Verbindung gebracht [1, 161]. Diese Ergebnisse legen damit einen Zusammenhang zwischen der Steilheit der Input-Output-Kurve und der Wahrscheinlichkeit einer Zunahme der kortikalen Erregbarkeit nach tDCS nahe. Durch diese Untersuchung konnten Einflussfaktoren für die Variabilität anodaler und kathodaler tDCS identifiziert werden. Zudem konnte (wie zuvor für die PAS Stimulation) die anodale tDCS mit einer Intensität von 1 mA und eine Stimulationsdauer von 13 Minuten an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München als Methode zur Erhöhung der kortikalen Exzitabilität im Sinne LTP-artiger nicht-fokaler Plastizität etabliert werden. Beide Arbeiten führten damit (wie in den jeweiligen Einleitungen dargestellt) auf eine Untersuchung bei Menschen mit einer Schizophrenie hin, die nachfolgend dargestellt werden soll.

5.1.4 *Untersuchung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses (signal-to-noise ratio) am Modellsystem des motorischen Kortex durch fokale und nicht-fokale neuroplastische nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren bei Menschen mit einer Schizophrenie*

Strube W et al. (2016): Differential response to anodal tDCS and PAS is indicative of impaired focal LTP-like plasticity in schizophrenia. Behavioral Brain Research, 311:46-53.

Originalpublikationen im Anhang ab Seite 122 ff..

Einleitung: Wie einleitend in den beiden vorausgegangenen Arbeiten dargestellt, konnte für Menschen mit einer Schizophrenie wiederholt durch postmortem-Studien, neurophysiologische sowie funktionelle Neuroimaging Arbeiten aufgezeigt werden, dass Beeinträchtigungen der kortikalen Exzitabilität und Inhibition und damit assoziiert Störungen der fokalen Signalintegration bei den Betroffenen vorliegen [45, 48, 67, 83, 86, 226]. Bedingt durch diese Beeinträchtigungen wird angenommen, dass es auf Netzwerkebene zu einer Verringerung der inhibitorischen Filterfunktion und damit zu einer Zunahme der Signalvarianz neuronaler Repräsentationen von Informationen kommt (im Sinne einer Zunahme des sogenannten kortikalen ‚Rauschens‘). Dadurch werden kognitive Prozesse durch ständiges Vorliegen von Disktraktoren erheblich erschwert [110]. Zusammengefasst wird dies unter den Begriffen einer gestörten Exzitations-Inhibitions-Balance (engl. Excitation-Inhibition Balance, E/I Balance) bei Menschen mit einer Schizophrenie, von der angenommen wird, dass sie zu einem beeinträchtigten Signal-zu-Rausch Verhältnis (engl. signal-to-noise ratio, SNR) führt [190, 231]. Die beeinträchtigte SNR wiederum wird als mitursächlich dafür angenommen, dass Betroffene mit einer Schizophrenie erhebliche Defizite in der Ausbildung von Neuroplastizität auf nicht-invasive Gehirnstimulation hin aufweisen. Demnach führt die veränderte E/I Balance dazu, dass Eingehende sensorische Signale (engl. sensory inputs) nicht mehr nach Ihrer Relevanz hin gewichtete werden können, da dafür die inhibitorische Aktivität zur Unterdrückung unwichtigerer Stimuli fehlt. Dadurch gehen wichtige sensorische Signale in einem vermehrten kortikalen Rauschen der Vielzahl umliegender und gleichzeitig eintreffender Stimuli unter und können hieraus nicht mehr herausgefiltert werden [110]. Mit Bezug auf die Fähigkeit zur Ausbildung von Neuroplastizität bedeutet dies wiederum, dass eingehende sensorische Signale nicht mehr stark genug auf die Neurotransmission wirken können, um anhaltende Effekte aufzubauen [23].

Zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit war bis dato nicht geklärt, ob die Beeinträchtigungen zur Ausbildung von Neuroplastizität auf ein allgemeines Defizit der Exzitabilität zurückzuführen wären oder ob vorwiegend fokale plastische Mechanismen bei Menschen mit einer Schizophrenie eingeschränkt wären. In diesem Kontext war es relevant, dass mit den vorausgegangenen Arbeiten wir in Form der PAS Stimulation und der tDCS Stimulation zwei Verfahren für fokale und nicht-fokale Plastizitätsinduktion an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU etabliert worden waren. Bei der PAS Stimulation kann in diesem Zusammenhang von einer fokalen Stimulation gesprochen werden, weil hier zwei assoziierte Stimuli (peripherer Nervenreiz und kortikaler TMS Puls) miteinander assoziiert und dafür aus dem übrigen kortikalen Rauschen herausgefiltert werden müssen, um Plastizität hervorzurufen. Dem gegenüber kann die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS) als nicht-fokale Stimulationsform angesehen werden. Denn anders als bei der PAS, bei der Reize gezielt gefiltert werden müssen, kommt es bei der tDCS dazu, dass das Ruhemembranpotenzial verschoben wird, so dass es wahrscheinlicher wird, dass Aktionspotentiale ausgelöst werden können (im Fall der anodalen tDCS Konfiguration), oder das Gegenteil bewirkt wird (im Fall der kathodalen tDCS). Basierend auf den oben genannten Vorarbeiten zur fokalen Plastizitätsinduktion mittels PAS Stimulation und zur nicht-fokalen Plastizitätsinduktion mittels anodaler tDCS stellten wir für die hier vorliegende Untersuchung die Hypothese auf, dass eine kombinierte Untersuchung von LTP-ähnlichen neuroplastischen Effekten nach anodaler tDCS und PAS eine Bewertung der fokalen und nicht-fokalen Plastizitätsregulation bei Schizophrenie ermöglichen würde. Hierbei erwarteten wir aufgrund der feststellbaren Beeinträchtigungen in der E/I Balance bei Menschen mit einer Schizophrenie eine Störung der fokalen Signalintegration und daher reduzierte Effekte für die PAS Stimulation, wohingegen wir eine relativ ungestörte Plastizitätsinduktion durch anodale tDCS erwarteten.

Methodik: Zur Beantwortung der Fragestellung verwendeten wir die beiden genannten nicht-invasiven Stimulationstechniken, die sich im Mechanismus und in der Fokalität zur Induktion von LTP-ähnlicher Plastizität unterscheiden: fokale gepaarte assoziative Stimulation (PAS) und nicht-fokale anodale transkranielle Gleichstromstimulation (anodale tDCS).

Insgesamt erhielten 20 Teilnehmende mit einer Schizophrenie und 20 nach Alter, Händigkeit und Geschlecht gematchte gesunde Kontrollpersonen in zwei getrennten Sitzungen PAS und anodale tDCS. Die Sitzungen wurden 4-8 Tage nacheinander durchgeführt (within-subject Design), um für sogenannte carry-over Effekte der induzierten Plastizität bis zur nächsten Messung zu kontrollieren. Die Sitzungsreihenfolge wurde für alle Teilnehmenden so festgelegt, dass immer zuerst anodale tDCS und erst in der zweiten Sitzung PAS erfolgte, da die PAS-Stimulation mit ungewohnten und als unangenehm erlebten Missempfindungen durch die periphere Nervenstimulation einhergehen kann. So wurde versucht, eine sonst als erhöht angenommene Abbruchrate in der Patientengruppe zu vermeiden. Die kortikale Erregbarkeit bei Baseline (vor der Stimulation) und jeweils nach PAS und anodaler tDCS wurde erneut mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) am Modellsystem des humanen Motorkortex untersucht. Die Erregbarkeitsänderungen wurden dabei als Änderungen der Amplituden motorisch evozierter Potenzialen (MEP) gemessen.

Ergebnisse: In beiden Studiengruppen führte die nicht-fokale anodale tDCS zu einem signifikanten Anstieg der mittleren MEP-Amplituden. Im Gegensatz dazu wurde eine Zunahme der mittleren MEP-Größe nach PAS nur in der Kontrollgruppe der gesunden Probanden beobachtet (siehe Abbildung 14). Darüber hinaus beobachteten wir in der Gruppe der Betroffenen mit einer Schizophrenie eine signifikante Beeinträchtigung der intrakortikalen Inhibition (SICI) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden bei Baseline (siehe Abbildung 15). Dieser Befund unterstützte unsere vorausgegangenen Beobachtungen und die anderer Arbeitsgruppen, dass bei Menschen mit einer Schizophrenie Beeinträchtigungen der GABA-ergen Neurotransmission vorliegen [29, 180, 215].

Abbildung 14

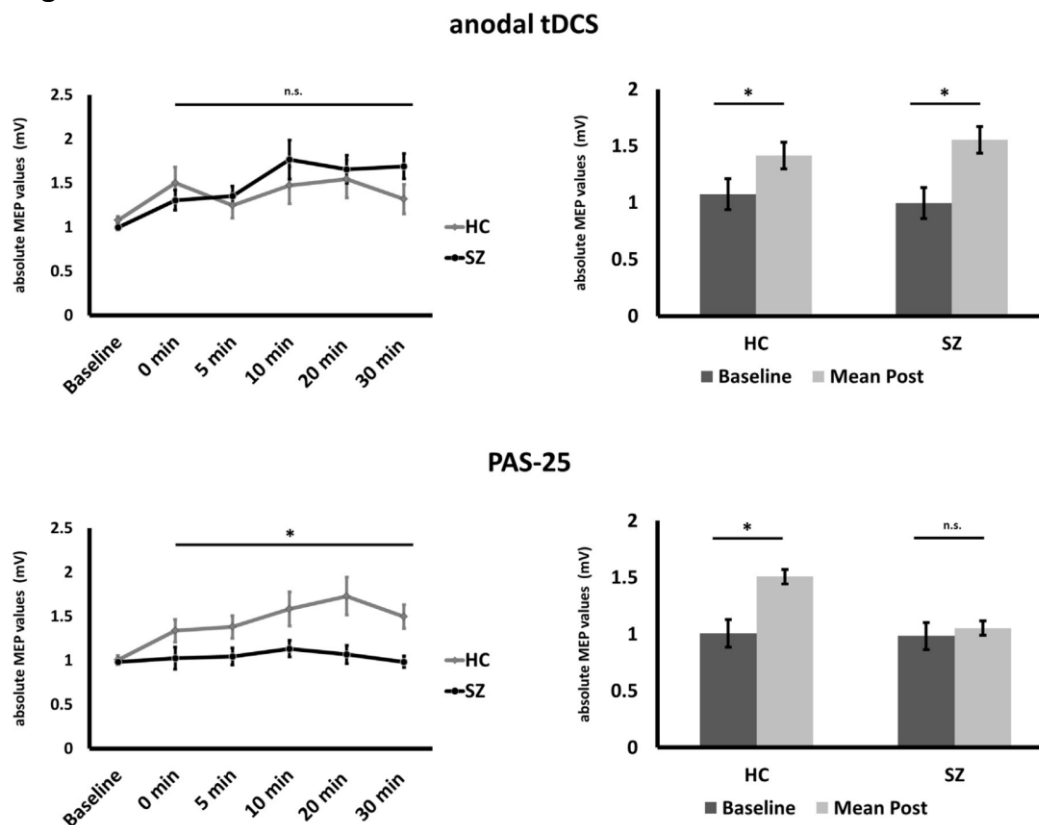


Abbildung 14 aus [210] zeigt den Verlauf der motorisch-evozierten Potentiale (MEP) vor (Baseline) und über den Zeitverlauf von 30 Minuten nach Stimulation mit nicht-fokaler anodaler tDCS (oben) und fokaler PAS (unten). PAS-25 bezeichnet das Interstimulus Intervall von 25ms zwischen dem peripheren Nervenreiz und dem TMS Puls. Die MEP-Werte sind in mV skaliert (Asteriks *: signifikante Unterschiede mit $\alpha \leq 0,05$). Wert-Indikatoren repräsentieren Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts.

Diskussion: Unsere Untersuchung stellte die erste Studie dar, in welcher neurophysiologisch nicht-fokale und fokale Plastizitätsmechanismen bei Menschen mit einer Schizophrenie vergleichend untersucht wurden. Damit knüpften wir an eine Reihe von vorausgegangenen Arbeiten an, in denen eine beeinträchtigte LTP-ähnliche Plastizität am motorischen Kortex bei Menschen mit einem chronischen Krankheitsverlauf einer Schizophrenie festgestellt worden war [23]. Konkreter gefasst führte anodale tDCS in unserer Studie in beiden Gruppen (Menschen mit einer Schizophrenie und gesunde Kontrollprobanden) zu einem signifikanten Anstieg der mittleren MEP-Amplituden nach Stimulation.

Im Gegensatz dazu wurde nur bei gesunden Kontrollprobanden auf PAS Stimulation hin ein signifikanter Anstieg der MEP-Amplituden beobachtet, nicht jedoch bei den Betroffenen mit einer Schizophrenie. In der Zusammenschau mit den genannten Vorarbeiten deuteten unsere Ergebnisse unterschiedlicher Muster von LTP-ähnlichen Plastizitätsreaktionen darauf hin, dass bei Menschen mit einer Schizophrenie eine Beeinträchtigung der fokalen Integration von Stimuli (in diesem Fall die Integration eines peripheren Nervenreizes mit einem kortikalen TMS Puls bei der PAS Stimulation) zu den feststellbaren Defiziten bei der Ausbildung LTP-ähnlicher Plastizitätsreaktionen beiträgt. Zudem stellten wir erneut eine Beeinträchtigung der intrakortikalen Inhibition bei der Gruppe an Teilnehmenden mit einer Schizophrenie fest. Hieraus ließe sich auch eine Bestätigung für Beeinträchtigung der inhibitorischen Neurotransmission auf Netzwerkebene ableiten, welche wiederum – im Sinne einer beeinträchtigten E/I Balance – zu Beeinträchtigungen bei der Koordinierung und Integration fokaler Signale beitragen könnte.

Abbildung 15

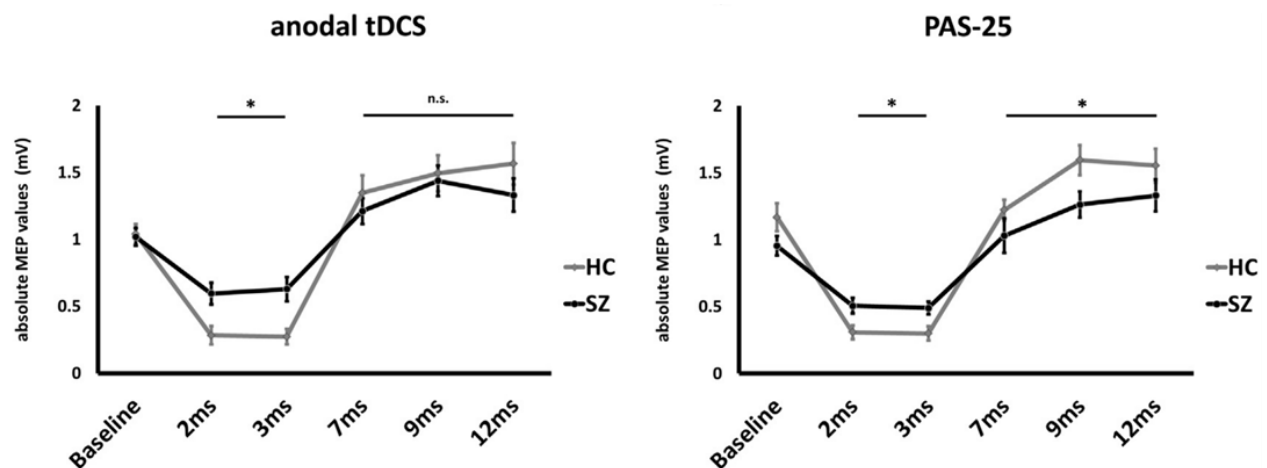


Abbildung 15 aus [210] zeigt eine kombinierte Darstellung der short-interval cortical inhibition (SICI)-Werte und der intra-cortical facilitation (ICF)-Werte bei Studienbeginn, getrennt für die beiden jeweiligen Stimulationsarten (anodale tDCS, PAS). PAS-25 bezeichnet das Interstimulus Intervall von 25ms zwischen dem peripheren Nervenreiz und dem TMS Puls. Die MEP-Werte sind in mV skaliert (Asteriks *: signifikante Unterschiede mit $\alpha \leq 0,05$). Wert-Indikatoren repräsentieren Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts.

5.2 Anwendung der neurophysiologischen Techniken zur Modulation kognitiver Beeinträchtigungen bei Menschen mit einer Schizophrenie.

In den bis hier zusammengefassten neurophysiologischen Arbeiten hatten wir immer wieder festgestellt, dass Beeinträchtigungen der Exzitabilität und Inhibitionsfähigkeit (E/I Balance) und Störungen der Neuroplastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie wiederholt zu beobachten sind. Neben intrinsischen Faktoren (beispielsweise dem genetischen Val66Met BDNF Polymorphismus) stellten wir extrinsische Faktoren (z.B. Rauchen) fest, die Einfluss auf die Ausbildung von Neuroplastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie nehmen. Daneben stellten wir eine erhöhte inter-individuelle Variabilität in den Ansprechraten auf nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren fest und konnten fokale Plastizitätsparadigmen von nicht-fokalen hinsichtlich ihrer Effektivität hier genauer abgrenzen. Dabei zeigte sich, dass die tDCS Stimulation für die Untersuchung neuroplastischer Nacheffekte bei Menschen mit einer Schizophrenie geeigneter zu sein scheint als fokale Plastizitätsparadigmen. Da nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren vermehrt für die klinisch-therapeutische Applikation untersucht werden, stellte sich in einem nächsten Schritt des Habilitationsprojektes die Frage, inwieweit sich die neurophysiologischen Erkenntnisse auf klinische Fragestellungen übertragen ließen. Diese Überlegungen basierten hierbei auf vorausgegangenen Arbeiten, die eine Verbindung zwischen Beeinträchtigungen der Neuroplastizität sowie Negativsymptomen bei Menschen mit einer Schizophrenie aufgezeigt hatten [23, 109]. Auf diesen Überlegungen bauten unsere nun folgenden Arbeiten auf und zielten darauf ab, die von uns als relativ reliabel identifizierte tDCS Stimulation auf Ihre Effektivität hin zu untersuchen, kognitive Beeinträchtigungen durch induzierte neuroplastische Nacheffekte positiv zu beeinflussen. Hierfür wurden, wie nachfolgend ausgeführt, die Modulation der Aufmerksamkeitsleistung [74] und des Arbeitsgedächtnisses [170] untersucht.

5.2.1 *Untersuchung der Auswirkungen beeinträchtigter Exzitabilität und Neuroplastizität auf die kognitiven Funktionen und auf klinische Symptome bei Menschen mit einer Schizophrenie: Modulation der Aufmerksamkeitsleistung durch anodale tDCS*

Gögler N, Strube W et al. (2017): Parameter-based evaluation of attentional impairments in schizophrenia and their modulation by prefrontal transcranial direct current stimulation. *Frontiers in psychiatry*, 8, 259. *Originalpublikationen im Anhang ab Seite 122 ff..*

Einleitung: Im Rahmen der ersten Arbeit zu nicht-invasiver Hirnstimulation und kognitiven Defiziten bei Menschen mit einer Schizophrenie wurden Störungen der Aufmerksamkeitsleistung in Kooperation (General and Experimental Psychology (AEP), LMU) untersucht, da diese ein wichtiges kognitives Defizit bei der Erkrankung der Schizophrenie darstellen. Diese Arbeit war auch Teil der Dissertation von Dr. Nadine Gögler (Erstautorin) Insbesondere wurde wiederholt ein Zusammenhang zwischen Beeinträchtigungen der visuellen Aufmerksamkeit, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses (visual short term memory, vSTM) berichtet, wobei bislang noch unklar ist, inwieweit grundlegende Aufmerksamkeitsstörungen mit Funktionsbeeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses (engl. working memory, WM) bei Betroffenen mit einer Schizophrenie assoziiert sind [52, 101, 116, 184]. Bundesens Theorie der visuellen Aufmerksamkeit (TVA[28]) stellt in diesem Zusammenhang einen theoretisch fundierten Modellansatz zur Bearbeitung dieser Fragestellung dar, da die TVA beeinträchtigte Kernfunktionen von Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistung quantifizieren kann. Zudem war es Ziel dieser Studie zu untersuchen, inwieweit eine beeinträchtigte Aufmerksamkeitsleistung bei Menschen mit einer Schizophrenie mit Hilfe der präfrontalen transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) moduliert werden kann [96]. Dabei orientierte sich die Auswahl der nicht-invasiven Hirnstimulation daran, dass auf neuronaler Ebene abnorme Aktivierungsmuster in den Aufmerksamkeitsnetzwerken des dorsolateralen präfrontalen Kortex (engl. dorso lateral prefrontal cortex, DLPFC) als (mit-)ursächlich für Aufmerksamkeitsstörungen bei Betroffenen mit einer Schizophrenie diskutiert werden [12, 32, 182]. Dementsprechend wird eine Modulation intrinsischer präfrontaler Netzwerke durch tDCS als potenzielle Interventionsmöglichkeit zur Modulation der kognitiven Performanz bei Betroffenen mit einer Schizophrenie diskutiert [96, 143].

Methodik: Wir verwendeten ein randomisiertes, doppelblindes, kontrolliertes Studiendesign mit Anwendung einer Verum-Stimulation und einer Schein-Stimulation (engl. Sham Stimulation). Zur Bestimmung der Aufmerksamkeitsleistung wurde der Modellierungsansatz von Bundesens Theorie der visuellen Aufmerksamkeit (engl. theory of visual attention, TVA; siehe Methodenteil) verwendet. Durch eine Einzelsitzung anodaler transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS; Dauer: 20 min; Intensität: 2 mA) am linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) wurde versucht, spezifische visuelle Aufmerksamkeitsparameter bei Menschen mit einer Schizophrenie positiv zu modifizieren. Bei Baseline wurden die Aufmerksamkeitsparameter bestimmt sowie 24 Stunden nach erfolgter anodaler tDCS Stimulation. Insgesamt nahmen 20 Betroffene mit einer Schizophrenie und 20 gesunde Kontrollprobanden an der Studie teil.

Ergebnisse: Die Analysen ergaben, dass bei den Betroffenen mit einer Schizophrenie die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Speicherkapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses bei Baseline im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant eingeschränkt waren. In der Gruppe von Menschen mit einer Schizophrenie zeigten sich über die drei Messzeitpunkte hinweg keine positiv modulierenden Effekte der Verum-Stimulation mit anodaler tDCS (siehe Abbildung 16). Nach Schein Stimulation zeigten sich unspezifische Verbesserungen, die wir als Übungseffekte werteten. Bei den gesunden Kontrollprobanden führte die anodale tDCS zu keiner signifikanten Veränderung in der Aufmerksamkeitsleistung und es fielen auch keine Übungseffekte auf.

Diskussion: In Bezug auf unsere Fragestellung zum Einfluss anodaler tDCS auf die Aufmerksamkeitsleistung von Menschen mit einer Schizophrenie zeigten unsere Ergebnisse keine positiven modulierenden Einfluss auf die festgestellten Defizite in der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Kurzzeitgedächtnisleistung parametrisiert nach Bundesens Theory of Visual Attention (TVA). Dieses Negativergebnis könnte darauf hindeuten, dass die Anwendbarkeit der anodalen tDCS zur Einflussnahme auf kognitive Defizite (zumindest in der Parameter-Konfiguration, die von uns verwendet wurde) möglicherweise weniger geeignet sein könnte als erhofft.

Da die anodale tDCS neben anderen nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren als mögliche therapeutische Interventionsmöglichkeit für Negativsymptome und kognitive Defizite bei der Erkrankung der Schizophrenie diskutiert wird, erachten wir weitere Untersuchungen als erforderlich, um die Ursache ausbleibender Effekte der tDCS weiter zu beforschen und mögliche Verbesserungsoptionen der Konfigurations-Parameter zu definieren.

Abbildung 16

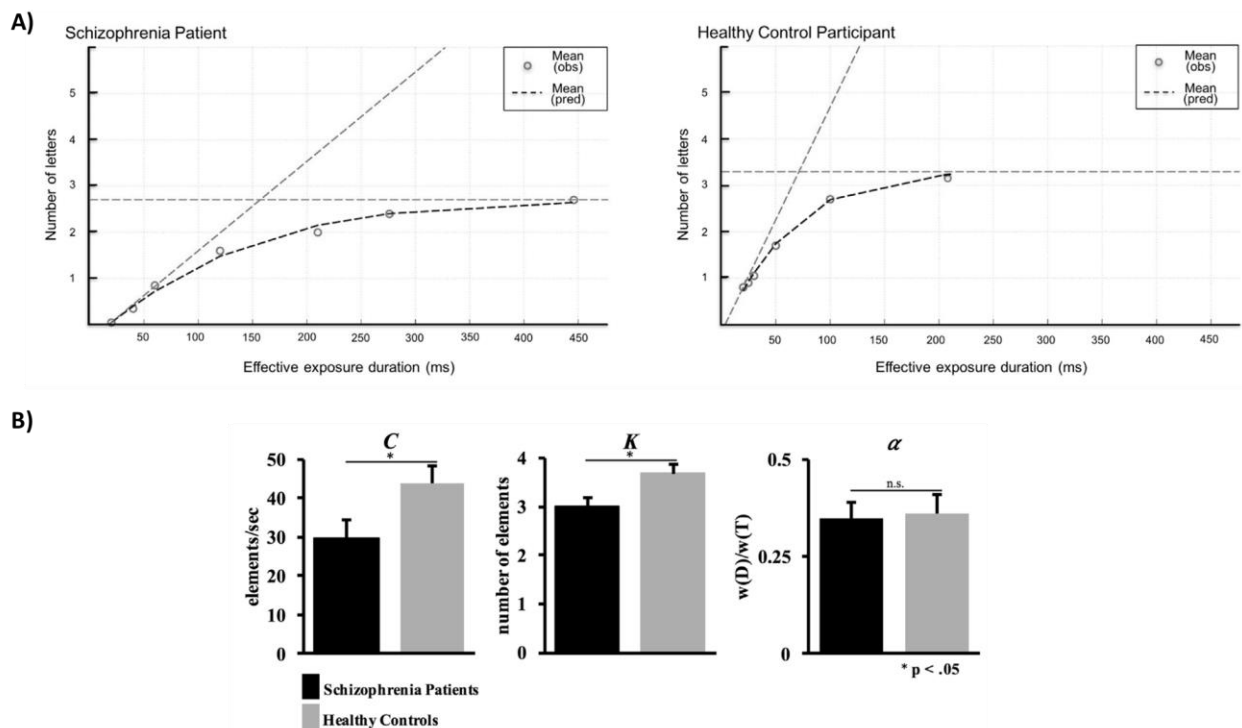


Abbildung 16 aus [74] zeigt in **Teil A)** zeigt exemplarisch die Aufmerksamkeitsleistung eines repräsentativen Betroffenen mit einer Schizophrenie (links) und eines gesunden Kontrollteilnehmers (rechts). Der Graph repräsentiert die mittlere Anzahl korrekter Buchstabenmeldungen als Funktion der Expositionsdauer. Kreise repräsentieren beobachtete Werte (engl. observations), gestrichelte Linien stellen die beste Anpassung der beobachteten Werte durch das angewandte Modell dar (predictions). Die Schätzung der Kapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses K und der Verarbeitungsgeschwindigkeit C wird durch die horizontalen bzw. diagonalen gestrichelten Linien angezeigt. **Teil B)** zeigt die Schätzwerte der Parameter gemittelt über alle Teilnehmenden in den jeweiligen Gruppen. Gezeigt sind somit die Ergebnisse für die Parameter Verarbeitungsgeschwindigkeit (C), Kurzzeitgedächtniskapazität (K) und Effizienz der Top-Down-Kontrolle (α) parametrisiert nach Bundesens Theory of Visual Attention (TVA). Balkendiagramme repräsentieren Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts (Asteriks *: signifikanter Befund mit $\alpha \leq 0,05$; n.s.: nicht signifikant).

5.2.2 *Untersuchung der Auswirkungen beeinträchtigter Exzitabilität und Neuroplastizität auf die kognitiven Funktionen und auf klinische Symptome bei Menschen mit einer Schizophrenie: Modulation der Arbeitsgedächtnisleistung durch anodale tDCS*

Papazova I, Strube W et al. (2018): Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. *Schizophrenia Research*, 202, 203-209.
Originalpublikationen im Anhang ab Seite 122 ff..

Einleitung: In einer weiteren Arbeit untersuchten wir die Möglichkeit durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) die Arbeitsgedächtnisleistung von Menschen mit einer Schizophrenie positiv zu beeinflussen. Das Arbeitsgedächtnis wurde hierbei als Domäne gewählt, weil Beeinträchtigungen der Arbeitsgedächtnisleistung mit Beeinträchtigungen der Neuroplastizität bei Betroffenen mit einer Schizophrenie miteinander in Zusammenhang gebracht werden [118, 140, 226]. Die Methode der tDCS wurde hierbei als nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren erneut verwendet, weil entsprechende Forschungsergebnisse nahelegen, dass eine tDCS Stimulation im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) mögliche positive Auswirkungen auf Defizite im Arbeitsgedächtnis von Menschen mit einer Schizophrenie haben könnte [26, 90, 95, 139]. Bislang war jedoch für Menschen mit einer Schizophrenie weder systematisch untersucht worden, welche Stimulationsintensitäten (1 mA oder 2 mA) eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung bewirken könnten; noch war bisher untersucht worden, inwieweit eine Zunahme der kognitiven Belastung während der Arbeitsgedächtnis-Testung mit den tDCS Effekten in Wechselwirkung tritt. In Anlehnung an vorausgegangene Untersuchungen stellten wir vor diesem Hintergrund die Hypothese auf, dass durch tDCS Simulation genauere und schnellere Reaktionen bei der Arbeitsgedächtnis-Testung bewirkt würden und dass eine Intensität von 2 mA einer Intensität von 1 mA überlegen sein würde. Zudem nahmen wir an, dass eine Zunahme der kognitiven Belastung zu einer schlechteren Aufgabenleistung führen würde und dass tDCS diesen Effekt konterkarieren könnte. Diese Arbeit war auch Teil der Dissertationen von Dr. Benedikt Becker und Dr. Bettina Henning (jeweils Ko-Autoren).

Methodik: Insgesamt wurden 40 Betroffene mit einer Schizophrenie in zwei separaten Experimenten und innerhalb eines doppelblinden, kontrollierten cross-over Designs untersucht. Alle Teilnehmenden erhielten in randomisierter Reihenfolge je eine Sitzung mit aktiver Stimulation (Gruppe 1: n=20 mit 1 mA anodaler tDCS; Gruppe 2: n=20 mit 2 mA anodaler tDCS) und eine Sitzung mit Schein-tDCS (engl. Sham-tDCS). Analog zu der im Methodenteil beschriebenen Technik erfolgte eine anodale tDCS Stimulation mit Platzierung der Anode über dem Bereich des linken DLPFC (als Bezugsrahmen wurde hier der EEG 10-20 Punkt F3 gewählt) in Anlehnung an entsprechende theoretische Überlegungen [189]. Anders als bei den vorher beschriebenen neurophysiologischen tDCS Interventionen am humanen Motorkortex wurde eine Stimulationsdauer von 21 Minuten aufgrund der dafür vorliegenden Studienlage gewählt [95, 166, 189]. Die Kathode wurde nicht supraorbital rechts sondern über dem rechten Deltamuskel platziert, um für Effekte der kathodalen Elektrode zu kontrollieren. Die Schein-Stimulation (engl. Sham-tDCS) wurde mit dem vom Hersteller dafür eingebauten ‚Sham-Mode‘ durchgeführt [169] und die Integrität der Verblindung wurde nach jeder Sitzung durch die Teilnehmenden und das Studienteam abgefragt. Die Verträglichkeit der tDCS wurde während und nach der Stimulation mit dem Comfort Rating Questionnaire (CRQ) bestimmt [168]. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Arbeitsgedächtnis-Leistung (engl. working memory, WM) definiert, die mit einem verbalen n-back-Paradigma in drei unterschiedlichen Schwierigkeitsstufen (1-back, 2-back und 3-back) gemessen wurde. Anders als vorausgegangene Arbeiten untersuchten wir Arbeitsgedächtnis-Leistung somit nicht nur auf einer Schwierigkeitsstufe, sondern steigerten die kognitive Belastung im Verlauf von drei Testblöcken.

Für das Assessment der Arbeitsgedächtnis-Performanz wurden die sog. *hit rate*, die *false alarm rate*, *d prime* und das *Kriterium c* bestimmt. Bei der *hit rate* handelt es sich um die Wahrscheinlichkeit, dass die visuell präsentierten Stimuli, die als *targets* vorher definiert wurden, richtig erkannt werden; dagegen bezeichnet die *false alarm rate* die Wahrscheinlichkeit, dass Stimuli fälschlicherweise als *targets* eingeordnet werden. Der Abstand zwischen beiden Parametern wird als *d prime* bezeichnet und parametrisiert, wie gut die Teilnehmenden mit einer Schizophrenie zwischen korrekten *targets* und irrelevanten Reizen unterscheiden können. Das *Kriterium c* dient als Maß für das generelle Antwortverhalten, wobei hoher c-Wert ein konservatives Antwortverhalten wiedergibt.

Die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen der Effektivität der tDCS und einer ansteigenden Aufgabenkomplexität war dabei von Relevanz, weil bildgebende Studien eine nicht-lineare einer Hyper- oder Hypoaktivierung der DLPFC-Aktivität als Reaktion auf eine Erhöhung der kognitiven Belastung gezeigt hatten [131, 177, 224].

Ergebnisse: Unabhängig von der Stimulationsintensität (1 mA / 2 mA) zeigte sich eine signifikant höhere Genauigkeit in der Arbeitsgedächtnis-Performanz während aktiver tDCS im Vergleich zur Schein-Stimulation. Ein unterschiedlicher Effekt der Stimulationsintensitäten ließ sich dabei in der übergreifenden Hauptanalyse nicht nachweisen (siehe Abbildung 17). Erst nachfolgende explorative Analysen zeigten eine signifikant verbesserte Arbeitsgedächtnisleistung im Fall der 1 mA Intensität und ähnliche, allerdings nur numerisch bessere Effekte bei 2 mA Intensität. In beiden Experimenten (1 mA / 2 mA) führte eine zunehmende kognitive Belastung zu einer Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit (siehe Abbildung 17, rechtes Panel) und zu einer geringeren Arbeitsgedächtnis-Performanz. Insgesamt traten keine relevanten unerwünschten Ereignisse auf und es gab nur numerische Gruppenunterschiede in den CRQ Bewertungen, im Sinne eines etwas größeren Unbehagens während aktiver Stimulation. Mutmaßlich im Zusammenhang damit erkannte die Mehrheit der Teilnehmenden (70%) die aktive Stimulationssitzung korrekt als aktive tDCS Intervention.

Diskussion: In unserer Studie wurden erstmals zwei Stimulationsintensitäten, drei Schwierigkeitsstufen und die Auswirkung einer *online* Stimulation mit anodaler präfrontaler tDCS auf die Arbeitsgedächtnisleistung untersucht. Wir stellten dabei eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnis-Performanz im Fall der aktiven tDCS Stimulation für beide Intensitäten fest. Konkreter gefasst, waren die Teilnehmenden nach aktiver tDCS dazu besser in der Lage, relevante Stimuli korrekt zu erkennen. Dies steht zunächst in Einklang mit vorausgegangenen Untersuchungen, die eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnis-Leistung bei Menschen mit einer Schizophrenie nach wiederholter *offline* Stimulation mit anodaler tDCS berichtet hatten [95, 139, 166, 197].

Abbildung 17

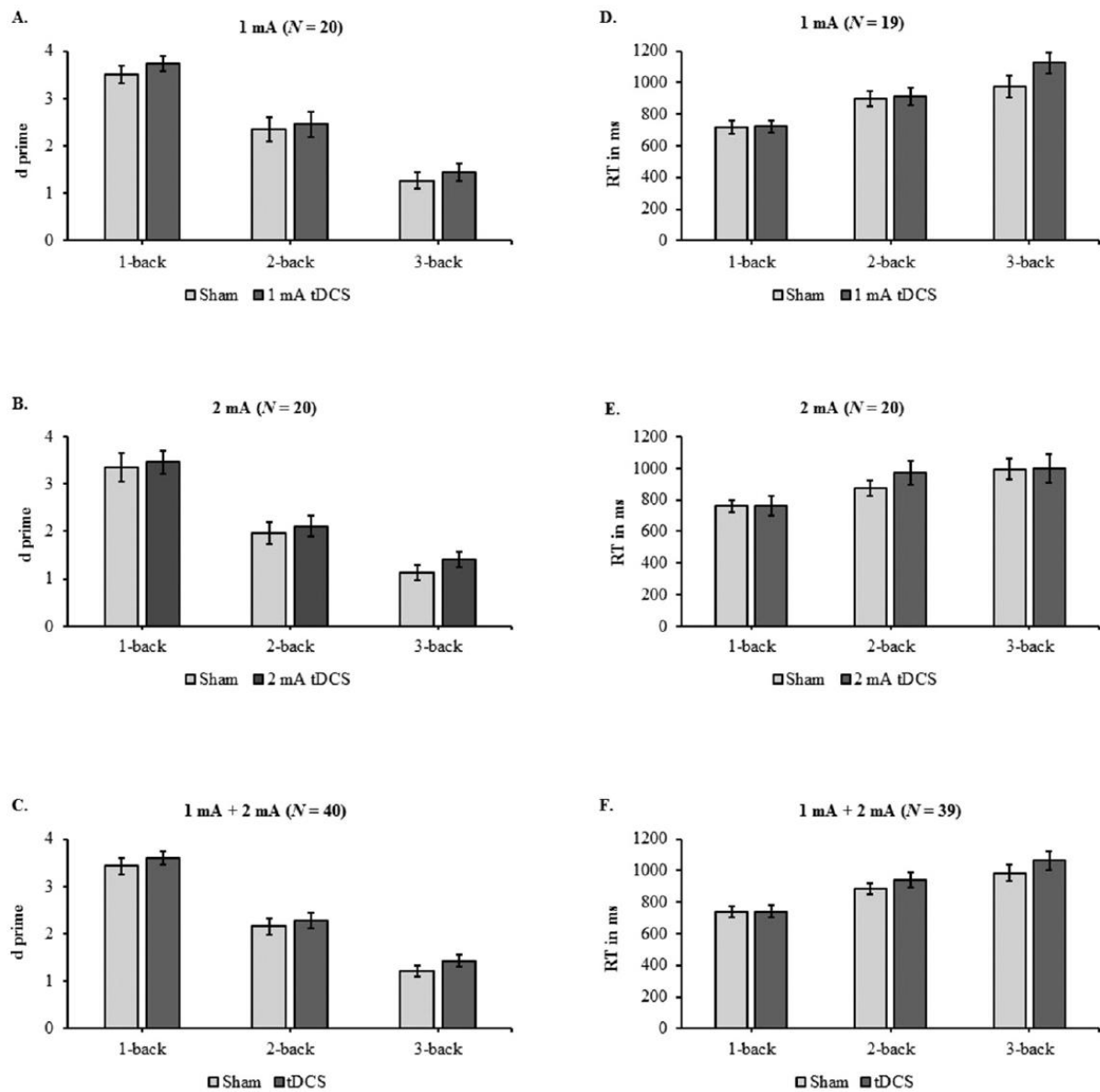


Abbildung 17 aus [170] zeigt die Arbeitsgedächtnis-Performanz während aktiver anodaler tDCS und Schein-Stimulation (engl. Sham tDCS). Dargestellt sind die *d prime* Werte (siehe Methodenteil) als Maß für die Diskriminationsfähigkeit, zwischen korrekten n-back *targets* und nicht relevanten Stimuli zu unterscheiden, über die drei verschiedenen kognitiven Belastungen (engl. loads) hinweg (1-back, 2-back, 3-back). Im rechten Panel sind die Reaktionszeiten (engl. reaction times, RT) wiedergegeben. Jeweils oben sind die Ergebnisse für die 1mA-Intensität, in der Mitte für die 2mA-Intensität und unten

für die beiden Intensitäten gepoolt gezeigt. Balkendiagramme repräsentieren Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts.

Im Gegensatz zu anderen Arbeiten (z.B. Hoy et al. 2015 [95]) konnten wir jedoch nicht bestätigen, dass eine höhere Stimulationsintensität im Sinne eines linearen Zusammenhangs auch mit positiveren Effekten vergesellschaftet war. Vielmehr zeigte eine explorative Analyse eine ausgeprägtere Wirkung der 1 mA Intensität. Dies könnte darauf hindeuten, dass tDCS-Effekte weniger Intensitätsabhängig sein könnten als bisher angenommen. Allerdings könnte es sich hierbei auch um methodische Unterschiede zwischen der in unserer Studie verwendeten *online* Stimulation und der *offline* tDCS (tDCS erfolgt hier vor der Arbeitsgedächtnistestung) aus anderen Studien handeln. Für unsere zweite Hypothese stellten wir – entgegen unserer Annahme – keine signifikante Wechselwirkung zwischen aktiver tDCS Intervention und kognitiver Belastung fest. Die Analyse der tDCS Verträglichkeit und der Qualität der Verblindung zeigte in diesem Kontext, dass die 2 mA tDCS ein etwas größeres Unbehagen bei den Teilnehmenden hervorrief. Daher erscheint es möglich, dass die höhere Stromdosis gegenüber der 1 mA Intensität die Konzentration der Teilnehmenden beeinträchtigt haben könnte, so dass die Effekte der 2 mA Intensität auf die Arbeitsgedächtnis-Performanz eventuell durch Ablenkung etwas geringer ausfielen. Daher könnte man mutmaßen, dass die Applikation einer 2 mA Intensität möglicherweise für eine *offline* Anwendung besser geeigneter sein könnte.

5.3 Untersuchung des Einflusses von Beeinträchtigungen der Exzitabilität und Neuroplastizität auf fronto-kortikale exekutive Funktionen bei Menschen mit einer Schizophrenie.

Parallel zur Erstellung der bisher genannten Arbeiten, die den Einfluss nicht-fokaler Hirnstimulation auf unterschiedliche Sub-Domänen kognitiver Defizite bei Menschen mit einer Schizophrenie untersuchten, erfolgten rehabilitationsrelevante Arbeiten im Rahmen eines DFG Auslandsforschungsstipendiums (Projektnummer 281721952), das im Jahr 2016 am Sobell Department der UCL in London in der Arbeitsgruppe von Prof. Sven Bestmann durchgeführt wurde. Grundlage der dortigen Forschungsvorhabens war, dass neben Beeinträchtigungen des

Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeitsleistung auch Exekutivfunktionen bei Menschen mit einer Schizophrenie erheblich beeinträchtigt sind und diese ebenfalls auf Beeinträchtigungen der Funktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) zurückgeführt werden [39, 69, 217, 219, 223]. Hier werden insbesondere auch Störungen des ‚probabilistic reasoning‘ und ‚decision making‘ (näherungsweise übersetzt: wahrscheinlichkeitsbasierte Bewertungsprozesse sensorischer Wahrnehmung und darauf basierender Entscheidungsfindung) als beeinträchtigt diskutiert [49, 59, 115, 207]. Für all diese kognitiven Symptomdomänen existieren jedoch einschließlich pharmakologischer Interventionen bislang keine oder nur sehr unzureichende Behandlungsansätze [91]. Wie von entsprechenden Übersichtsarbeiten zusammengefasst wird hierbei vermutet, dass dies dadurch mitbedingt ist, dass nicht nur dopaminerge Mechanismen sondern auch Beeinträchtigungen der NMDA-ergen und GABA-ergen Neurotransmission und daraus resultierende Störungen der synaptischen Plastizität und Konnektivität bei den Betroffenen vorliegen [193, 204, 226]. Hierin ergaben sich somit Anknüpfungspunkte zu den bisherigen Vorarbeiten, in denen mittels motorkortikaler TMS Veränderungen der NMDA-ergen und GABA-ergen Signalübertragung indirekt bestimmt wurden: dies in Form der short-interval cortical inhibition (SICI), welche mit der GABA_A-Rezeptor vermittelten Inhibition assoziiert ist, sowie in Form der die intra-cortical facilitation (ICF), welche mit glutamaterg-vermittelter Fazilitation assoziiert ist. Allerdings konnten hierbei nur indirekte Aussagen über die synaptische Transmission im Bereich des Motorkortex und nicht des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) getroffen werden. Zudem lässt sich die dopaminerge Neurotransmission nicht mittels der bis dahin verwendeten Methode der motorkortikalen TMS bestimmen. Vor diesem Hintergrund wählten wir einen direkteren methodischen Ansatz, in Form einer neuropharmakologischen Interventionsstudie, die im Folgenden näher erläutert werden soll.

5.3.1 *Untersuchung wahrscheinlichkeitsbasierter Wahrnehmungs- und Entscheidungsprozesse bei Menschen mit einer Schizophrenie: eine neuropharmakologische Interventionsstudie mittels eigens entwickelter computer-gestützter Testverfahren*

Strube W et al. (2020): Glutamatergic contribution to probabilistic reasoning and jumping to conclusions in schizophrenia: A double-blind, randomized experimental trial. *Biological Psychiatry*, 88(9), 687-697. *Originalpublikationen im Anhang ab Seite 122 ff..*

Einleitung: Wie einleitend für diesen Abschnitt dargestellt stellen kognitive Funktionsstörungen einen zentralen Bereich der Symptomdomänen bei Menschen mit einer Schizophrenie dar [216]. Dabei lassen sich diese Beeinträchtigungen in verschiedene Unterbereiche untergliedern, wie beispielsweise die Arbeitsgedächtnisleistung, die Aufmerksamkeitsleistung und die exekutiven Funktionen. Hierbei nehmen wahrscheinlichkeitsbasierte Wahrnehmungs- und Entscheidungsprozesse (in der englischen Terminologie: ‚probabilistic reasoning‘ und ‚decision making‘) eine besondere Stellung ein, da sie im Zentrum theoretischer Überlegungen stehen, die neurobiologische Befunde, klinische Psychopathologie und neuropsychologische Auffälligkeiten im Rahmen der sog. Predictive Coding Theorie zu vereinen versuchen. Dieser Theorie nach ziehen Menschen mit einer Schizophrenie immer wieder und im Sinne eines Teufelskreises sukzessive sie beeinträchtigend voreilige und falsche Schlussfolgerungen über Sinneseindrücke in Ihrer Umgebung. Diese Fehlinterpretationen (sog. predictions errors) sollen dabei auf bestimmte Störungen in der Neurotransmission und auf Netzwerkebene im Bereich des Frontalkortex zurückgehen (siehe hierzu auch die in der Einleitung ausführlicher dargestellte Beschreibung unter 3.4). Dabei werden Beeinträchtigungen von wahrscheinlichkeitsbasierte Wahrnehmungs- und Entscheidungsprozesse nach der Predictive Coding Theorie insbesondere mit Störungen in zwei Neurotransmittersystemen bei Betroffenen mit einer Schizophrenie in Verbindung gebracht: erstens eine Hypoaktivität der NMDA-Rezeptor vermittelten und zweitens eine Hyperaktivität der Dopamin-Typ-2-Rezeptor (D2D-R) vermittelten Neurotransmission [3, 42, 61, 68, 206]. Diese Annahmen stützen sich dabei auf neurobiologische Vorarbeiten, wobei bislang keine prospektive Studie diese theoretischen Zusammenhänge untersucht hatte. Deshalb war es Ziel dieser Untersuchung neurobiologische Evidenz für diese Annahmen zu generieren.

Um die Beeinträchtigungen des probabilistic reasoning und decision making dabei zu bestimmen, verwendetet wir den dafür etablierten Beads Task [97, 174]. Dieser Test misst voreiliges Schlussfolgern (engl. ‚jumping to conclusions‘, JTC), was eine immer wieder belegte Verzerrung des wahrscheinlichkeits-abwägenden Antwortverhaltens (engl. ‚reasoning bias‘) bei Menschen mit einer Schizophrenie darstellt, die auf Störungen der wahrscheinlichkeitsbasierten Entscheidungsfindung zurückgeführt wird [57, 61, 198]. Die Rolle der oben genannten Neurotransmitter-Systeme auf probabilistic reasoning, decision making und jumping to conclusions (JTC) haben wir dabei in einem ersten Schritt durch neuropharmakologischen Manipulationen der glutamatergen und dopaminergen Neurotransmission bei gesunden Teilnehmern untersucht. Die Ergebnisse wurden anschließend mit zusätzlich getesteten Menschen mit einer Schizophrenie verglichen. Dabei stellten wir die Hypothese auf, dass eine verringerte glutamaterge und eine erhöhte dopaminerge Neurotransmission bei gesunden Probanden jeweils zum Auftreten von JTC-ähnlichem Verhalten beitragen würde und dass dies die Auffälligkeiten bei Betroffenen mit einer Schizophrenie (teilweise) entsprechen würde. Dagegen nahmen wir an, dass eine erhöhte glutamaterge und eine verringerte dopaminerge Neurotransmission entgegengesetzte Effekte hervorrufen würden.

Methodik: Unsere Studie bestand aus drei Experimenten an zwei verschiedenen Standorten (UCL London / LMU München) und umfasste insgesamt 256 Teilnehmende. Davon erhielten insgesamt 192 Teilnehmende im Rahmen eines randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studiendesigns Einzeldosen dopaminerg wirksamer oder glutamaterg wirksamer neuropharmakologischer Wirkstoffe zur Modifikation der jeweiligen Neurotransmission. Alle Teilnehmenden wurden mit dem Peter's Delusional Inventory (PDI [172]) auf wahnhafte Vorstellungen untersucht. In Experiment I (glutamaterge Intervention) verabreichten wir entweder 120mg Dextromethorphan (NMDA-Rezeptor Antagonist, DXM) oder 250mg D-Cycloserin (NMDA-Rezeptor Agonist, DCS) oder Placebo (PLC-1). In Experiment II (dopaminerge Intervention) wurden entweder 2,5mg Haloperidol (Dopamin-2-Rezeptor Antagonist; HAL) oder 2,5mg Bromocriptin (Dopamin-2-Rezeptor Agonist; BRO) oder Placebo verwendet (PLC-2).

Die Dosierung der Medikamente wurde in Anlehnung an frühere Studien gewählt, in denen über deutlich messbare neuropharmakologische und verhaltensbezogene Wirkungen berichtet worden war [22, 133, 163, 195]. In Experiment III wurden 32 psychotische stationäre Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (SCZ) und 32 gesunde Kontrollteilnehmer (HC) getestet. Alle Patienten erhielten ein PANSS Rating [104] zur Abklärung des Schweregrades ihrer Symptome. Wir untersuchten in unserer Studie wahnhaft Betroffene mit einer Schizophrenie und klärten wahnhaftes Erleben mit dem PDI bei den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe ab, weil wahnhaftes Erleben mit Beeinträchtigungen im probabilistic reasoning und einer verminderten glutamatergen Neurotransmission assoziiert wird [57, 137, 205, 206]. In diesem Kontext nahmen wir als weitere Hypothese an, dass das gemessene Verhalten bei psychotischen Betroffenen mit einer Schizophrenie sich auch bei gesunden Teilnehmern mit pharmakologisch verminderter glutamaterger und erhöhter dopaminerger Neurotransmission wiederfinden würde. Die Untersuchung von probabilistic reasoning, decision making und jumping to conclusions (JTC) erfolgte mittels eines dafür eigens entwickelten computer-gestützten Beads-Task. Basierend auf den Überlegungen von vorausgegangenen Arbeiten [97, 148, 174] stellte unser Beads Task eine Erweiterung bisheriger Tests dar, indem hier eine vielfache Anzahl an Testdurchläufen und unterschiedliche Schwierigkeitsgrade verwendet wurden (siehe Methodenteil). Der Beads Task untergliederte sich dabei in zwei Hauptabschnitte: die sog. draws-to-decision Version (DTD), bei der die Anzahl an Zügen gemessen wurde, die die Teilnehmenden brauchten, um zu einer Entscheidung zu gelangen; und die graded-estimates Version (GE), bei der Teilnehmenden auf einer Likert-Skala angaben, wie wahrscheinlich eine angesehene Kugelserie aus einer bestimmten Herkunftsurne stammte. Insgesamt wurden 48 Testdurchläufe pro Proband durchgeführt, wobei dies leichte, schwierige und unlösbare Testdurchläufe umfasste und wobei zwei Verteilungen der Herkunftsurnen verwendet wurden (einfache Kondition: 80/20% Verteilungen; schwierige Kondition: 60/40% Verteilungen) (siehe Methodenteil für weitere Informationen).

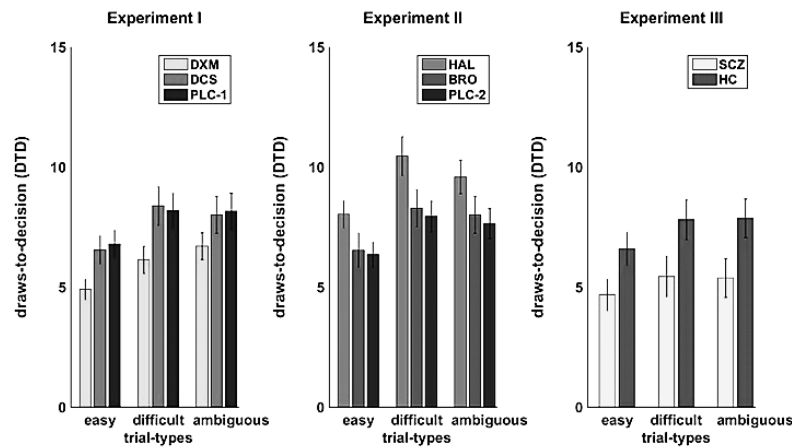
Ergebnisse: Gesunde Probanden zeigten nach Verabreichung von D-Cycloserin (DCS), Haloperidol (HAL) und Bromocriptin (BRO) ein erwartetes Verhalten wie Teilnehmende aus den Placebo-Gruppen in allen verwendeten Aufgabenbedingungen und Schwierigkeitsgraden.

Allerdings beobachteten wir bei gesunden Teilnehmern, die Dextromethorphan (DXM) erhielten, jumping to conclusions (JTC) gemessen als signifikant weniger draws-to-decision, (DTD). Daneben zeigten die gesunden Teilnehmenden nach einmaliger Einnahme von DXM auch eine Übergewichtung der sensorischen Informationen beim Wechsel der Kugelfarbe (gemessen als erhöhte disconfirmatory evidence scores, DES). Diese Effekte fanden sich sonst nur in der Gruppe an Betroffenen mit einer Schizophrenie (siehe Abbildung 18). Interessanterweise schienen die von uns festgestellte Beeinträchtigungen im probabilistic reasoning und decision making kein stabiles Verhaltensmerkmal (engl. trait) der Betroffenen mit einer Schizophrenie zu sein. Entgegen früherer Annahmen, dass JTC stets von bestimmten Betroffenen gezeigt würde [63, 148, 225], fanden wir, dass signifikante Beeinträchtigungen der Entscheidungsfindung in Form von JTC nur in einem Kontext mit einer leicht unterscheidbaren Verteilung der Kugeln in der Herkunftsurne (80/20 Verteilung) einherging. Im Vergleich dazu wurden unter der Bedingung einer schwierigen 60/40 Verteilung in allen Versuchsgruppen, einschließlich der Teilnehmenden mit einer Schizophrenie, entsprechend höhere draws to decision (DTD) bis zur Entscheidung und deutlich geringere JTC-Raten beobachtet, obwohl die gleichen Versuchsschwierigkeitsstufen (leicht/schwierig/eindeutig) angewandt wurden.

Diskussion: Zusammenfassend war es uns in der vorliegenden Arbeit erstmals möglich, bestätigende neuropharmakologische Evidenz für einen bis dahin nur theoretisch vermuteten Zusammenhang zwischen einer reduzierten glutamatergen Neurotransmission und Störungen im probabilistic reasoning und decision making zu generieren. Dies wurde einerseits durch den Einsatz eines eigens dafür entwickelten, viel umfassenderen Beads Task, ermöglicht. Zum anderen wurde dies erreicht durch gezielte neuropharmakologische Interventionen, welche direkte Aussagen über zugrunde liegende Assoziationen zwischen Verhalten und Neurotransmission ermöglichen.

Abbildung 18

[A] Reduced information sampling in DXM & SCZ



[B] Overweighting of sensory information in DXM & SCZ

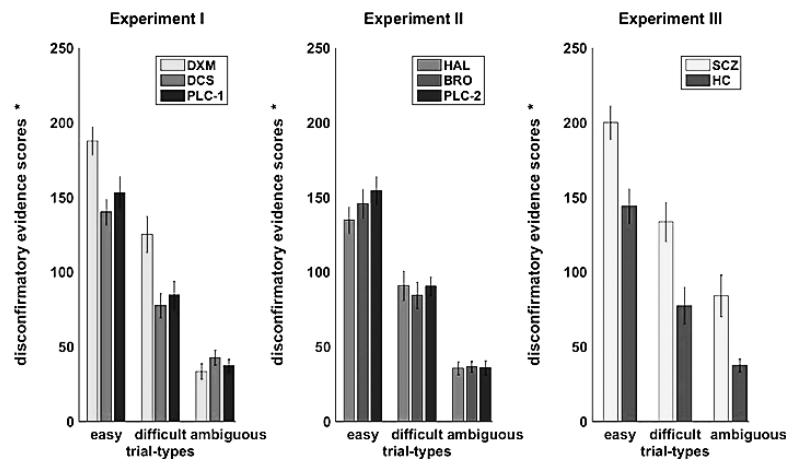


Abbildung 18 aus [213] zeigt im Teil **[A]** die Ergebnisse der Draws-to-decision (DTD) Kondition unterteilt nach Schwierigkeit der Testdurchläufe (leicht/schwierig/unlösbar; easy/difficult/ambiguous trial-types). Teilnehmer, die eine einmalige Dosis Dextromethorphan (DXM) erhielten, sammelten signifikant weniger sensorische Evidenz im Vergleich zu ihren jeweiligen Kontrollgruppen und unterschieden sich nicht von den Teilnehmenden mit einer Schizophrenie (SCZ) bei leichten und schwierigen trial-types. SCZ zeigten reduzierte DTD Werte im Vergleich zu gematchten gesunden Kontrollprobanden (HC). Teil **[B]** zeigt die Ergebnisse der disconfirmatory evidence scores (DES), die quantifizierten, wie stark die Teilnehmenden Änderungen der sog. sensorischen Evidenz gewichteten (siehe Methodenteil). Im Vergleich zeigten SCZ und DXM signifikant höhere DES-Werte bei leichten und schwierigen Versuchen als Teilnehmer in allen anderen Gruppen. Fehlerbalken stellen Standardfehler des Mittelwerts dar. Die Legenden beziehen sich auf die Versuchsgruppen: DXM: Dextromethorphan; DCS: D-Cycloserin; PLC-1: Placebogruppe 1; HAL: Haloperidol; BRO: Bromocriptin; PLC-2: Placebogruppe 2; SCZ: Betroffene mit einer Schizophrenie; HC: gematchte gesunde Kontrollen.

Fortsetzung Diskussion: Dabei ist hervorzuheben, dass die angewandten neuropharmakologischen Interventionen nicht selektiv auf bestimmte neuromodulatorische Systeme abzielen. Dennoch bieten der neue methodische Ansatz sowie die daraus entstandenen Ergebnisse neue und direktere Einblicke in den komplexen Zusammenhang zwischen glutamaterger Neurotransmission und kognitiven Beeinträchtigungen bei der Erkrankung Schizophrenie. So konnte ein möglicher Zusammenhang zwischen reduzierter NMDA-Rezeptor vermittelter glutamaterger Neurotransmission und dem JTC Verhalten sowie der Übergewichtung sensorischer Informationen bei Menschen mit einer Schizophrenie erstmals gezeigt werden.

5.3.2 Untersuchung wahrscheinlichkeitsbasierter Wahrnehmungs- und Entscheidungsprozesse bei Menschen mit einer Schizophrenie II: Bestätigende Befunde für eine instabile Überzeugungsbildung und verlangsamte Entscheidungsfindung mittels eigens entwickelter computer-gestützter Testverfahren.

Strube W et al. (2021): Unstable Belief Formation and Slowed Decision-making: Evidence That the Jumping-to-Conclusions Bias in Schizophrenia Is Not Linked to Impulsive Decision-making. Schizophrenia Bulletin. sbab108. doi: 10.1093/schbul/sbab108. Online ahead of print.

Originalpublikationen im Anhang ab Seite 122 ff..

Einleitung: In einer weiteren Arbeit, die sich an die oben dargestellte anschloss, gingen wir zudem der Fragestellung nach, inwieweit die festgestellten Beeinträchtigungen bei Menschen mit einer Schizophrenie – i.e. vermehrtes JTC Verhalten und Übergewichtung sensorischer Informationen – mit psychopathologischen Veränderungen zusammenhängen. Dabei basierte diese Fragestellung auf dem Umstand, dass Menschen mit einer Schizophrenie zwar belegtermaßen vermehrt den in der vorherigen Arbeit erklärten JTC Bias zeigen und die Wahrscheinlichkeiten im Beads Task überschätzen, aus welcher Herkunftsurne eine Kugelserie stammt [57, 61, 198]. Allerdings werden diese feststellbaren kognitiven Beeinträchtigungen und Verhaltensauffälligkeiten von einigen Autoren auf Wahnvorstellungen und Impulsivität zurückgeführt [57, 61-63, 71, 124, 137, 147, 173].

Dagegen zeigt eine wachsende Zahl von neueren Studien demgegenüber, dass Menschen mit einer Schizophrenie auch ohne Wahnvorstellungen JTC zeigen können und dass JTC auch auf eine Beeinträchtigung der wahrscheinlichkeitsbasierten Wahrnehmungsverarbeitung und Entscheidungsfindung zurückführen sein könnte [4, 7, 10, 61, 179, 206]. Die Klärung dieser unterschiedlichen Auffassungen ist insofern von Bedeutung, als der JTC Bias für verhaltenstherapeutische Interventionen wichtig geworden ist [146, 149]. Diese zielen darauf ab, durch metakognitive Übungen eine Modifikation voreiliger Schlussfolgerungen zu bewirken. Dabei versuchen einige Interventionen auch eine Verbesserung impulsiver Entscheidungsfindung zu bewirken und das Festhalten an unangemessen starren Überzeugungen zu modifizieren – dies unter der Vorstellung, dass der JTC Bias auf Impulsivität und durch wahnhaftes Denken hervorgebrachte starre Überzeugungen zurückzuführen ist. Vor diesem Hintergrund wurden in dieser Arbeit erstmals im direkten Vergleich die Zusammenhänge zwischen dem JTC Bias und Wahnvorstellungen, impulsiver Entscheidungsfindung und probabilistic reasoning untersucht. Wir stellten die Hypothese auf, dass (a) der JTC Bias bei Menschen mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gematchten klinischen und gesunden Kontrollpersonen stärker ausgeprägt sein würde. Außerdem gingen wir davon aus, dass JTC (b) nicht stark mit Wahnvorstellungen oder (c) impulsiven Entscheidungen verbunden sein würde, sondern (d) mit spezifischen Veränderungen des probabilistic reasoning.

Methodik: Für die Bearbeitung der Fragestellung wurde erneut der dafür eigens entwickelte probabilistische Beads Task eingesetzt (siehe Methodenteil). Insgesamt wurden 45 Betroffene mit einer Schizophrenie mit 45 Patienten mit der Diagnose einer schweren depressiven Störung (engl. major depressive disorder, MDD) und mit 45 gesunden Kontrollpersonen (engl. healthy controls, HC) verglichen, da Wahnvorstellungen auch bei anderen psychischen Störungen und in der Allgemeinbevölkerung auftreten. Alle Teilnehmenden waren nach Alter, Geschlecht, Bildungsgrad und IQ gematcht, da diese Faktoren als wesentliche Einflussfaktoren für die Performanz im Beads Task in anderen Vorarbeiten identifiziert worden waren [124, 222]. Dabei wurde unsere Stichprobe aus der vorausgegangenen Arbeit um eine klinische Vergleichsgruppe der Betroffenen mit einer depressiven Erkrankung erweitert.

Zudem wurden zu den bestehenden Stichproben von jeweils 32 Teilnehmenden aus den anderen Gruppen noch je 13 Probanden mit einer Schizophrenie bzw. gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. Dabei orientierten wir uns an einer vorausgegangenen Power Analyse, die Gruppengrößen von je 45 erforderlich gemacht hatte. Um den Zusammenhang zwischen dem JTC Bias und Wahnvorstellungen zu testen, wurden lineare Bayes-Regressionen für die Variablen der Positivsymptome auf der PANSS Skala (engl. positive and negative symptom scale), des PANSS positiv Faktors von Wallwork et al. und des Peter delusions inventory (PDI) berechnet [104, 172, 227]. Darüber hinaus wurden die Züge bis zu einer Entscheidung (draws-to-decision, DTD), der Zeitaufwand für eine Entscheidung (engl. decision times, DT) und die Gewichtungen von widersprüchlicher sensorische Evidenz (engl. disconfirmatory evidence scores, DES) erhoben und verglichen. Eine Besonderheit stellte dabei die Bestimmung der decision times dar. Diese wurden erstmals von der Bestimmung von Reaktionszeiten abgegrenzt. Denn Menschen mit einer Schizophrenie weisen bekanntermaßen langsamere Reaktionszeiten in kognitiven Tests auf, als Menschen mit anderen psychischen Störungen oder gesunde Kontrollprobanden [103, 152]. Daher verwendeten wir die Ergebnisse eines zweiten Tests, den wir der Durchführung des Beads Task voranstellten: den sog. Comprehension-Reaction-Time Test (CRT). Der CRT wurde verwendet, um individuelle Reaktionszeiten (engl. reaction times, RT_{CRT}) zu erhalten, die als Surrogatmarker für die Summe aus allen Verzögerungen Aufmerksamkeitsspanne, der sensorischen Verarbeitung, der muskulären Reaktionsauslösung und der kognitiven Verlangsamung angesehen werden [38]. Wie von diesen Vorarbeiten vorgeschlagen, korrigierten wir die Reaktionszeiten im Beads Task um diese Aggregate an Verzögerungen individuell für alle Teilnehmenden ($Korrektur = RT_{Beadstask} - RT_{CRT}$), um die individuellen Entscheidungszeiten (decision times, DT) abzuschätzen, als Annäherung für die Zeit, die die Teilnehmer für die tatsächliche Entscheidungsfindung benötigten.

Ergebnisse: Erneut fanden wir den JTC Bias signifikant häufiger bei Menschen mit einer Schizophrenie als in den beiden Vergleichsgruppen. Dabei ergaben unsere Regressionsanalysen keinen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen für den JTC Bias und den Skalen-Items für wahnhaftes Erleben.

Darüber hinaus fanden wir keine Hinweise auf Impulsivität. Denn die Betroffenen mit einer Schizophrenie sahen sich im Vergleich zu MDD und HC signifikant weniger Kugeln in einer Serie an (weniger draws-to-decision, DTD) bevor sie eine Entscheidung trafen; sie benötigten dafür aber signifikant mehr Zeit (und dies nach Durchführung der ausführlich dargestellten erstmals so durchgeführten Korrektur für die verlangsamten Reaktionszeiten bei Menschen mit einer Schizophrenie (siehe Abbildung 19). Erneut bestätigte sich zudem, dass die Gruppe der Betroffenen mit einer Schizophrenie bei Wechseln der Kugelfarbe unsicherer wurden, welche die korrekte Herkunftsurne sein könnte, als die beiden Vergleichsgruppen (gemessen als höhere disconfirmatory evidence scores, DES).

Diskussion: Unsere Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen dem JTC Bias und instabilen Überzeugungen sowie beeinträchtigten probabilistischen Entscheidungen hin. Sie unterstützen jedoch weder die Annahme, dass JTC mit wahnhaftem Erleben assoziiert ist, noch erlauben sie die Schlussfolgerung, dass JTC mit impulsiver Entscheidungsfindung verbunden ist. Im Gegenteil - erstmals war es durch Bestimmung der decision times möglich zu zeigen, dass Menschen mit einer Schizophrenie signifikant mehr Zeit benötigten, um zu einer Entscheidung im Beads Task zu gelangen, obwohl sie sich signifikant weniger Kugeln in einer Serie für eine Entscheidung ansahen. Da die derzeitigen psychotherapeutischen und psychosozialen Maßnahmen für Betroffene mit einer Schizophrenie auch darauf abzielen, impulsive Entscheidungsfindungen zu modifizieren [146, 149], haben die Ergebnisse unserer Arbeit auch Bedeutung für weitere Entwicklungen in der psychotherapeutischen Behandlung von Betroffenen mit einer Schizophrenie. Durch die Verwendung unserer neuartigen Version des Beads Task, welches explizite Wahrscheinlichkeitsschätzungen und Reaktion auf plötzliche Wechsel der sensorischen Evidenz auswertet, konnten wir erstmals in der vorausgegangenen Arbeit und dieser Arbeit beobachten, dass Betroffene mit einer Schizophrenie dazu neigen, instabile Überzeugungen auszubilden. Dies scheint – viel mehr als die Psychopathologie (i.e. Wahn, Impulsivität) – Einfluss auf den JTC Bias zu nehmen als bisher angenommen.

Abbildung 19

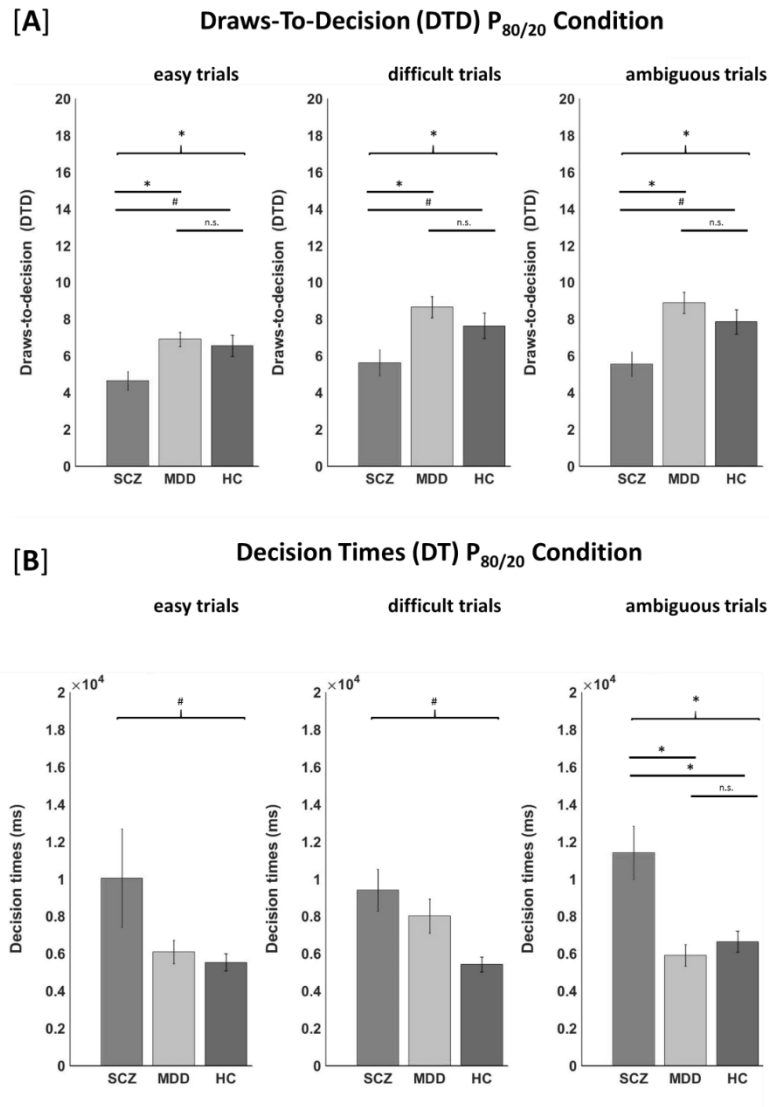


Abbildung 19 aus [212] zeigt in Teil **A** den gruppenweisen Vergleich der Züge bis zur Entscheidung (draws-to-decision, DTD) in der Kondition der 80/20% Verteilung von Kugelfarben in den Herkunftsturnen ($P_{80/20}$ -Condition) und unterteilt für die drei Versuchsschwierigkeits-Stufen (easy – difficult – ambiguous trial types). Teil **B** zeigt daneben den gruppenweisen Vergleich der Entscheidungszeiten (decision times, DT) gemessen in Millisekunden (ms). Im Vergleich zeigten Betroffene mit einer Schizophrenie (SCZ) signifikant weniger DTD als ihre Vergleichsgruppen und benötigten zugleich wesentlich mehr als Zeit als diese, um eine Entscheidung zu treffen – nachdem für die bei Menschen mit einer Schizophrenie bekannte kognitive Verlangsamung bereits korrigiert worden war. Fehlerbalken stellen Standardfehler des Mittelwerts dar. Die Legenden beziehen sich auf die Versuchsgruppen: SCZ: Betroffene mit einer Schizophrenie; MDD: Betroffene mit einer Depression (engl. major depressive disorder, MDD); HC: gematchte gesunde Kontrollen.

5.4 Neuere Arbeiten zur Weiterentwicklung von nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren zur Modifikation kognitiver Beeinträchtigungen bei Menschen mit einer Schizophrenie

Parallel zu den hier dargestellten Arbeiten erfolgten weitere neurophysiologische Untersuchungen. Diese untersuchten erneut nicht-invasive Hirnstimulationstechniken mit dem Ziel der Weiterentwicklung neuer Verfahren für die Anwendung bei Menschen mit einer Schizophrenie und Etablierung von Techniken, um kognitive Beeinträchtigungen, wie das Arbeitsgedächtnis und den JTC Bias, bei Menschen mit einer Schizophrenie durch nicht-invasive Hirnstimulation zu modifizieren. Da etliche nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren in ihren neurobiologischen Ursachen (z.B. Verschiebung des Ruhemembranpotenzials versus Calcium- und NMDA-abhängige Integration neuroplastischer Signale) divergieren, wollten wir so weitere Evidenz dafür schaffen, ob beispielsweise die Veränderungen im Beads Task, die beständig bei Menschen mit einer Schizophrenie festgestellt werden können, durch nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren modifizierbar sind.

5.4.1 Untersuchung individualisierter Neuroplastizitätstechniken im Vergleich zu nicht-individualisierten Protokollen

Campana M, [...] Strube W* (2019): Motor-cortex excitability and response variability following paired-associative stimulation: a proof-of-concept study comparing individualized and fixed inter-stimulus intervals. *Experimental Brain Research* 237(7):1727-1734. * Letztautor

Originalpublikationen im Anhang ab Seite 122 ff..

Einleitung: Wie in den neurophysiologischen Vorarbeiten zuvor, beschäftigte sich diese Arbeit erneut mit der gepaarten assoziativen Stimulation (engl. paired associative Stimulation, PAS). Denn wenngleich für die PAS Stimulation wiederholt über unterschiedliche Wirksamkeit und inter-individuelle Reaktionsvariabilität berichtet wurde, fehlen bislang Ansätze zur Überwindung dieser Probleme. Dies war Ziel dieser und weiterer neurophysiologischer Arbeiten, um letztlich eine Modulation der parallel beforschten kognitiven und behavioralen Auffälligkeiten bei Menschen mit einer Schizophrenie zu ermöglichen.

Ein wesentliches Merkmal der PAS-Stimulationstechnik, die sie von anderen nicht-invasiven Hirnstimulationstechniken unterscheidet, ist, die ihr zugeschriebene Abhängigkeit ihrer Effektivität von der Synchronisation zweier Stimuli, die miteinander vom Gehirn kortikal assoziiert werden und dadurch synaptische Plastizität auslösen [203]. Dieses Prinzip der Auslösung von Neuroplastizität durch wiederholte Synaptische Assoziation und konsekutive Integration zweier zeitlich synchron eingehender Stimuli (engl. ‚what fires together, wires together‘) wird auch als Hebb'sches Prinzip der Neuroplastizität bezeichnet. Da bei der PAS Stimulation ein peripherer Nervenstimulus mit einem kortikalen transkraniellen Magnetpuls (TMS Puls) gepaart appliziert wird (siehe hierzu auch Methodenteil) ist für die wiederholte, nahezu synchrone Paarungen der beiden Stimuli entscheidend, wie lange der periphere Stimulus braucht, um zeitgleich zum kortikalen TMS Puls am Kortex einzutreffen. Diese Zeit wird als Inter-Stimulus-Intervall (ISI) bezeichnet. Während der Entwicklung der PAS Stimulation innerhalb der experimentellen Neurophysiologie wurde eine Vielzahl von Stimulationsorten und unterschiedlichen ISI als wirkungsvoll berichtet [36]. Gleichzeitig waren neuere Studien mit größeren Stichproben nicht dazu in der Lage, die ursprünglichen Ergebnisse in gleichem Maße zu replizieren [129, 150]. Stattdessen besteht derzeit ein heterogenes Bild von Ergebnissen, was wiederum auf eine erhöhte inter-individuelle Variabilität hinsichtlich der Effektivität der PAS Stimulation hindeutet. Angesichts dieser Problematik war Ziel dieser Arbeit, den Einfluss individualisierter ISI auf die Effektivität der PAS Stimulation zu untersuchen [36]. Diese Arbeit war Teil der Dissertation von Dr. Mattia Campana (Erstautor).

Methodik: Die Veränderungen der durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) ausgelösten motorisch evozierten Potenziale (MEP) nach verschiedenen PAS-Paradigmen wurden in drei Versuchsbedingungen untersucht. Im Rahmen eines Corss-Over-Designs erhielten 21 Teilnehmer drei aufeinanderfolgende PAS-Paradigmen, die sich im Hinblick auf die angewandten Inter-Stimulus-Intervalle (ISI) zwischen der peripheren Nervenstimulation (PNS) und der TMS unterschieden.

Ausgehend von den vorangegangenen Überlegungen verglichen wir feste ISI von 25 ms (PAS 25) und 22 ms (PAS 22) mit einem individualisierten PAS-Paradigma, das Leitungszeitunterschiede auf der Ebene der einzelnen Versuchspersonen berücksichtigt (iPAS). PAS 25 und PAS 22 wurden dabei als Vergleichsparadigmen ausgewählt, da es sich dabei um die beiden am häufigsten verwendeten ISI (22ms und 25ms) handelt [36].

Ergebnisse: Insgesamt konnten wir in keinem der drei experimentellen Paradigmen signifikante Ansteige der MEP-Amplituden nach der Stimulation über die Gesamtanzahl der Teilnehmenden hinweg beobachten (siehe Abbildung 20). Nachfolgende explorative Analysen ergaben eine erhöhte inter-individuelle Reaktionsvariabilität im Falle von PAS 25 und PAS 22 im Vergleich zum individuellen iPAS Paradigma, was möglicherweise dahingehend zu werten ist, dass unser gewähltes methodisches Vorgehen die Variabilität zu vermindern vermag, jedoch technisch noch nicht ausgereift ist.

Diskussion: Die Ergebnisse unserer proof-of-concept Studie deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer geringeren inter-individuellen Variabilität und einer individuell gewählten ISI hin, die Unterschiede in der Reizleitungszeit berücksichtigt. Da unsere Ergebnisse jedoch die Signifikanzschwelle nicht erreichten, unterstreicht unsere Studie das Problem der intraindividuellen Variabilität in PAS-Paradigmen. Darüber hinaus wählten wir bei der Bestimmung unserer individuellen ISI ein Vorgehen, bei dem die Übertragungszeit zwischen dem Eingehen des peripheren somatosensiblen Stimulus und dessen Weiterleitung an den Motorkortex mit 6ms gemittelt abgeschätzt wird [233]. Weitere Replikationsstudien mit größeren Stichprobengrößen und wiederholten Designs sowie eine genauere Bestimmung der individuellen Reizleitungszeiten für das Eintreffen des peripheren Stimulus am Motorkortex erscheinen daher erforderlich, um unsere Ergebnisse zu bestätigen und unsere Fragestellung hinsichtlich der Effekte individueller ISI auf die Variabilität der Effektivität der PAS Stimulation weiter zu entwickeln.

Abbildung 20

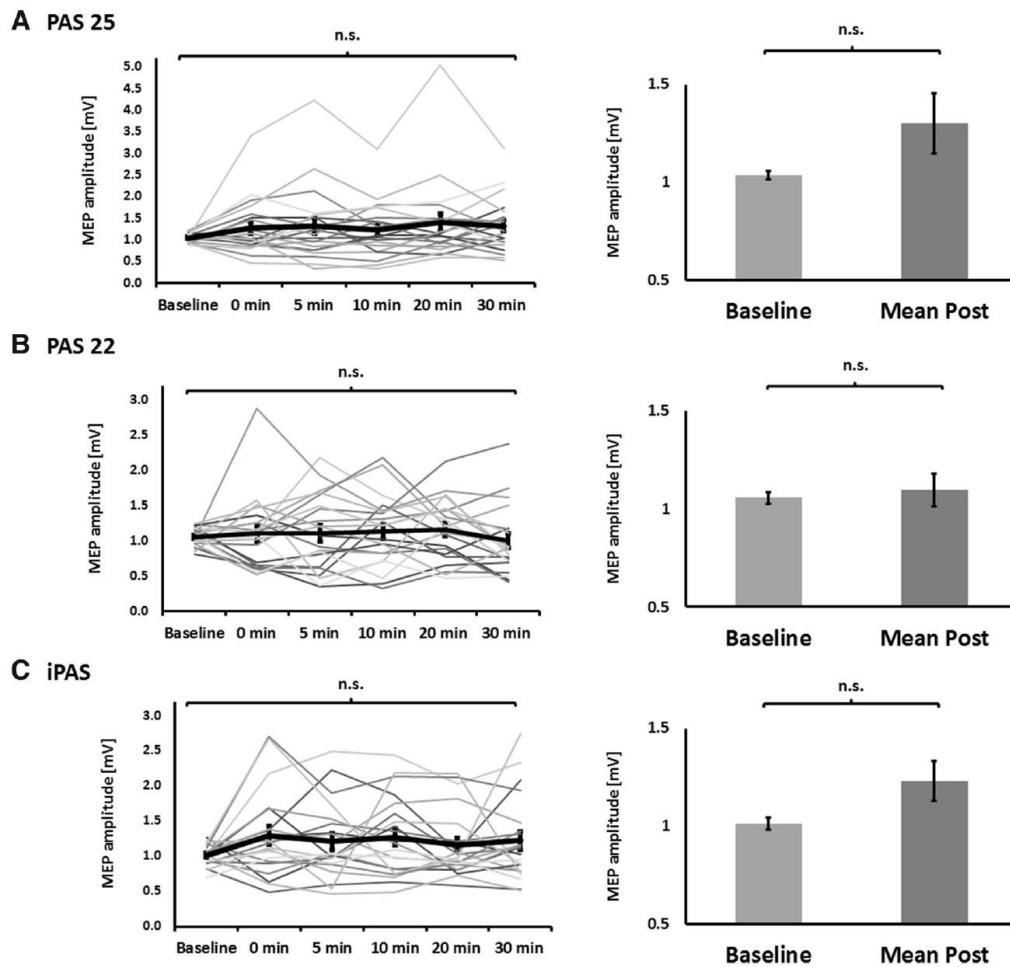


Abbildung 20 aus [31] stellt die motorisch evozierten Potentiale (MEP) vor der PAS Stimulation (Baseline) und über die verschiedenen Messzeitpunkte nach der Stimulation hinweg (0-30min) dar. Zudem sind die mittleren MEP-Werte nach der Stimulation gezeigt. Die Diagramme sind jeweils dargestellt für die PAS 25 (a), die PAS 22 (b) und die individuelle iPAS Stimulation (c). Die mittleren MEP-Werte waren im Vergleich zum Ausgangswert nach iPAS Stimulation zwar signifikant erhöht ($p = 0,034$), wobei dieses Ergebnis nach Korrektur für Mehrfachvergleiche nicht mehr signifikant blieb ($p = 0,098$). Die MEP-Werte stellen Rohwerte dar und sind in Millivolt (mV) angegeben. Dicke schwarze Linien zeigen die jeweiligen Gruppenmittelwerte an (Asteriks *: signifikanter Befund mit $\alpha \leq 0,05$; n.s.: nicht signifikant). Balkendiagramme repräsentieren Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts.

Fortsetzung Diskussion: Als Schwierigkeit zur Translation mit Hinblick auf unser Ziel kognitive und behaviorale Beeinträchtigungen bei Betroffenen mit einer Schizophrenie zu modulieren ergab sich hierbei zudem, dass eine Anwendung individualisierter Protokolle sich sehr aufwändig gestaltet und dass – anders als beim Motorkortex – für eine Anwendung im Bereich des dorso-

lateralen präfrontalen Kortex (engl. DLPFC) keine direkten Read-Out Möglichkeiten im Bereich frontaler Kortexareale bestehen, die eine Individualisierung der Synchronisation zweier Stimuli ermöglichen würde. Daher wandten wir uns im Folgenden wieder der tDCS Stimulation zu.

5.4.2 *Vergleichende Untersuchung der Effektivität von zwei Paradigmen der transkraniellen Gleichstromstimulation: anodale tDCS und hochfrequente transkranielle Random-Noise Stimulation*

Haeckert J, [...] Strube W* (2020): Comparative study of motor cortical excitability changes following anodal tDCS or high-frequency tRNS in relation to stimulation duration. *Physiological Reports*, 8(19), e14595. * Letztautor *Originalpublikationen im Anhang ab Seite 122 ff..*

Einleitung: In der zweiten hier aufgeführten Studie untersuchen wir die Effektivität von zwei anderen nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren in Bezug auf die Beziehung zwischen Stimulationsdauer und Effektivität bei der Induktion neuronaler Plastizität. Da die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) sich in den vorausgegangenen Arbeiten und aktuellen Meta-Analysen [53] hinsichtlich ihrer Effektivität als stabiler gezeigt hatte als beispielsweise die PAS Stimulation und zudem sehr einfach einsetzbar ist, wurde die tDCS in der hier vorliegenden Arbeit erneut als Methode untersucht. Dabei wurde die anodale tDCS mit der hochfrequenten transkraniellen Random-Noise Stimulation (engl. high-frequency transcranial random noise stimulation, hf-tRNS) hinsichtlich ihrer Effektivität verglichen. Dabei waren diese beiden Stimulationsformen von besonderem Interesse, weil ergänzende Ergebnisse aus humanen neurophysiologischen Studien und im Tiermodell darauf hindeuten, dass Veränderungen der glutamatergen Neurotransmission und insbesondere der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor vermittelten Neurotransmission in gewissem Umfang die durch Gleichstromstimulation induzierte Plastizität zu vermitteln scheinen [155, 171, 200]. Mit Hinblick auf unsere Erkenntnisse zu den kognitiven und Verhaltensauffälligkeiten bei Menschen mit einer Schizophrenie (JTC Bias) und den dort durch neuropharmakologische Intervention festgestellten Defiziten in der NMDA-Rezeptor vermittelten Neurotransmission (NMDA-Rezeptor Hemmung löst JTC bei gesunden Kontrollprobanden aus [213]) ergab sich hier eine Verbindung, die wir durch weitere Untersuchungen der anodalen tDCS vertiefen wollten. Letztlich zielten wir darauf ab, eine

Möglichkeit zu identifizieren, um die NMDA-Rezeptor vermittelte Neurotransmission im Kontext von JTC Bias Untersuchungen zu modulieren. Gleichzeitig standen wir weiterhin vor dem Problem der hohen Rate an individueller Response-Variabilität nach anodaler tDCS. In diesem Kontext stellte die hochfrequenten transkraniellen Random-Noise Stimulation (hf-tRNS) ein neues Verfahren dar, welches sowohl in den ersten experimentellen Studien als auch in einer größeren Vergleichsstudie zu signifikanten und lang anhaltenden Anstiegen der motorisch evozierten Potentiale (MEP) im Vergleich zur Scheinstimulation (sham stimulation) geführt hatte [99, 221]. Im Gegensatz zur tDCS verwendet die tRNS zufällige Stromstärken mit wechselnder Amplitude und Frequenz in einem Spektrum von 0,1 Hz bis 640 Hz. Neurophysiologische Experimente in der Entwicklung der tRNS hatten dabei gezeigt, dass höhere Frequenzbänder zwischen 100 und 640 Hz, sogenannte hf-tRNS, effektiver bei der Erzeugung von MEP Anstiegen sind als Frequenzen unter 100 Hz oder über 640 Hz [171, 221]. Im Vergleich zur tDCS wird daher hf-tRNS als ein mögliches Mittel zur Überwindung des Problems der erhöhten Variabilität angesehen [99, 145]. Da jedoch für alle nicht-invasiven Hirnstimulationsmethoden – insbesondere beim Einsatz in der klinischen Neurophysiologie - biologische und methodische Faktoren diskutiert werden, welche die Effektivität beeinflussen können, zielte die vorliegende Arbeit darauf ab, in einem kontrollierten Design diejenigen Protokolle vergleichend gegenüberzustellen, die zum damaligen Zeitpunkt und auch noch derzeit als am stabilsten diskutiert werden. Unsere Hypothesen waren, dass für beide Stimulationstechniken (a) jeweils optimale Stimulationsdauern definiert werden könnten und dass (b) hf-tRNS insgesamt effektiver sein würde als tDCS, um anhaltend Nacheffekte auf die motorkortikale Erregbarkeit zu induzieren.

Methodik: Für die anodale tDCS verwendeten wir aufgrund der mehrfach hierfür replizierten Ergebnisse zu robusten und signifikanten Zunahmen der motorisch evozierten Potentiale (MEP) zum einen eine Stimulationsdauer von 13 Minuten [53, 159]. Basierend auf Arbeiten derselben Arbeitsgruppe und im Kontext der vorangegangenen hf-tRNS Experimenten wählten wir zudem eine deutlich kürzere Stimulationsdauer von 7 Minuten, die wir für die anodale tDCS als Scheinbedingung (sham stimulation), aber für die hf-tRNS als mittlere Stimulationsdauer definieren konnten, da tRNS bislang mit Stimulationsdauern zwischen 5 und 10 Minuten durchgeführt worden war. Zuletzt wählten wir eine Stimulationsdauer von 20 Minuten, da die

meisten klinischen Anwendungen der tDCS diese längere Stimulationsdauer verwenden. Insgesamt nahmen 15 Teilnehmende an sechs experimentellen Sitzungen teil, die mindestens 24 Stunden auseinander lagen, um sogenannte carry-over Effekte zu vermeiden. Alle Teilnehmenden erhielten dabei entweder anodale tDCS oder hf-tRNS mit einer Dauer von entweder 7, 13 oder 20 Minuten (insgesamt sechs experimentelle Sitzungen pro Teilnehmer). Die Stimulationsintensität wurde für alle Experimente auf 1 mA festgelegt, die Vorarbeiten dies als Intensität für die stabilsten Nacheffekte der anodalen tDCS identifiziert hatten [153, 171]. Ziel war es, die Effektivität dieser Kombinationen aus Stimulationsdauer, Frequenzbändern und Stimulationsintensität vergleichend für die tDCS und die hf-tRNS zu untersuchen.

Ergebnisse: Für die hf-tRNS Stimulation beobachteten wir einen signifikanten Anstieg der motorisch evozierten Potentiale (MEP) als Maß für eine Zunahme der motorkortikalen Erregbarkeit. Dies stellten wir dabei jedoch nur für die Stimulationsdauern von 7 Minuten bzw. 20 Minuten fest. Dabei war der MEP Anstieg nach 7 Minuten Stimulation länger anhaltend und signifikanter ausgeprägt, wobei die MEP Amplituden 20 Minuten nach erfolgter tRNS Stimulation zunahmen und dieser Effekt bis zum 60 Minuten Zeitintervall unserer Messungen anhielt. Dagegen beobachteten wir bei der hf-tRNS mit einer Stimulationsdauer von 20 Minuten erst 50 Minuten nach erfolgter Stimulation signifikante Nacheffekte und nur für diesen einzelnen Messzeitpunkt. Für alle drei Stimulationsdauern der anodalen Stimulation beobachteten wir keine signifikanten MEP Zunahmen (siehe Abbildung 21).

Diskussion: Zusammenfassend entsprachen die Gesamteffekte der tRNS Stimulation in gewisser Weise unseren Erwartungen und bestätigten die derzeitige Ansicht, dass hf-tRNS wirksamer sein könnte als anodale tDCS hinsichtlich der Induktion signifikanter und lang anhaltender Veränderungen in der motorischen kortikalen Erregbarkeit. Außerdem deuteten unsere Ergebnisse darauf hin, dass kürzere Stimulationsdauern besser dazu geeignet sein könnten, neuroplastische Nacheffekte zu induzieren, als längere Stimulationsdauern. Im Gegensatz dazu konnten wir in allen anodalen tDCS-Sitzungen (insbesondere auch noch 13 Minuten Stimulationsdauer) keine lang anhaltenden Nachwirkungen auf Gruppenebene beobachten.

Damit stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit einigen vorangegangenen tDCS- und tRNS-Arbeiten, die eine verminderte Effektivität auf der Gruppenebene nach anodaler tDCS berichtet hatten [66, 76, 122, 129, 130, 209, 229]. Dies könnte zum einen durch die zuvor diskutierte interindividuelle Variabilität zwischen den Versuchspersonen bedingt sein. Andererseits könnte dies aber auch Folge unserer relativ geringen Stichprobengröße sein. Zudem hatten wir keine Sham-Bedingung verwendet, die es uns ermöglicht hätte subtilere Effekte der anodalen Stimulation zu differenzieren. Erneut zeigten unsere Ergebnisse damit auf, dass zur weiteren Bewertung dieser und anderer Ergebnisse einer gesteigerten Variabilität von tDCS Effekten weitere randomisierte Studien erforderlich sind und dass systematische Untersuchungen benötigt werden, um die idealen Stimulationsparameter (Stimulationsdauer in Kombination mit Stromstärke und Stromintensität) zu identifizieren. Zuletzt erscheinen diese Befunde auch für die zunehmenden klinischen Anwendungsgebiete der tDCS wichtig, um mögliche dortige negative Ergebnisse in ihren möglichen Ursachen zu beleuchten.

Abbildung 21

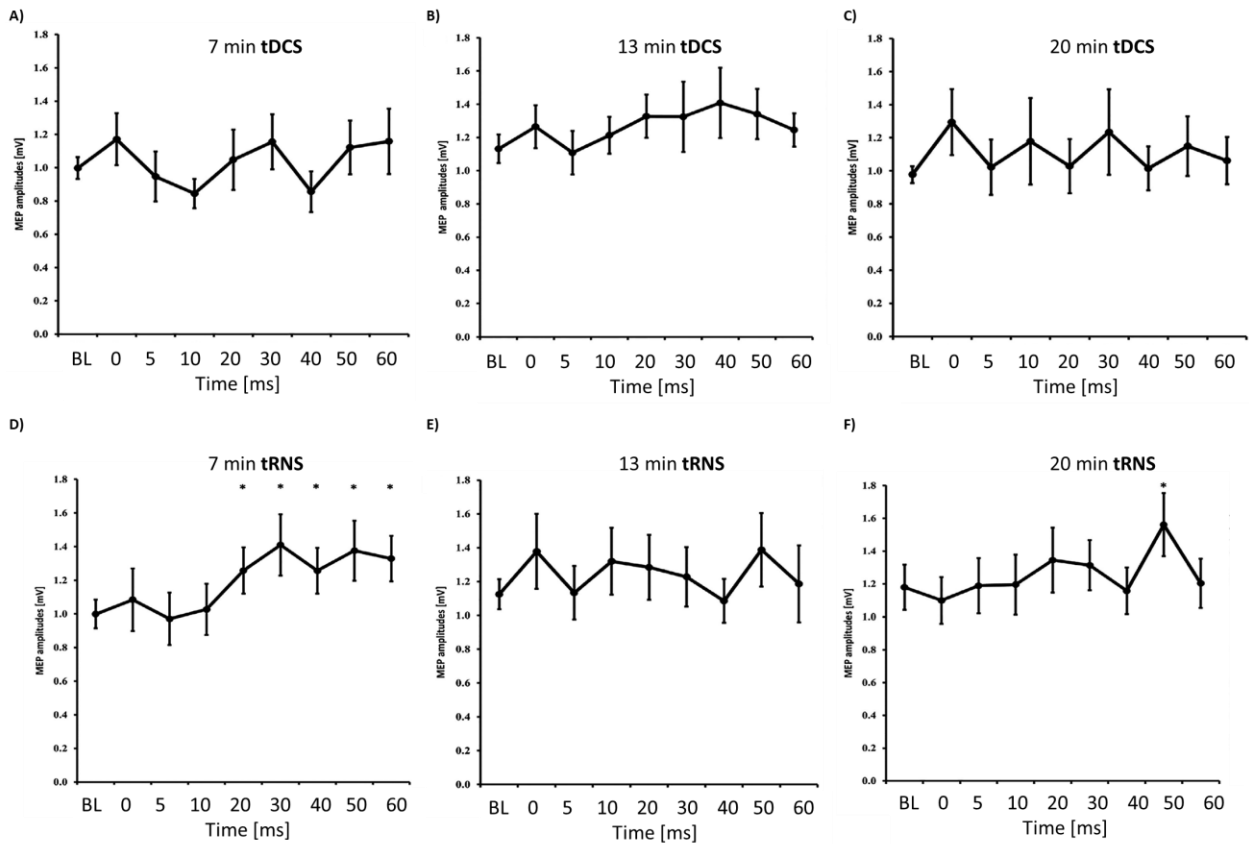


Abbildung 21 aus [79] zeigt die Verlaufskurven der motorisch evozierten Potentiale (MEP) als quantifizierendes Maß für die Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit. Dabei sind in der oberen Reihe (A-C) die Ergebnisse für die anodale Stimulation nach 7 Minuten (A), nach 13 Minuten (B) und nach 20 Minuten (C) Stimulationsdauer dargestellt. Unten sind in Panel D-F die Ergebnisse der hf-tRNS für dieselben Stimulationsdauern aufsteigend dargestellt. Dabei zeigte sich für die hf-tRNS eine signifikante Zunahme der MEP Amplituden vor allem nach 7 Minuten Stimulationsdauer und nach 13 Minuten (hier jedoch nur zu einem Messzeitpunkt). Die MEP-Werte sind in mV skaliert (Asteriks *: signifikante Unterschiede zwischen den MEP Amplituden bei Baseline und nach Stimulation mit $\alpha \leq 0,05$). Wert-Indikatoren repräsentieren Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts.

6 Diskussion und Ausblick

Menschen mit einer Schizophrenie sind von einer Reihe schwerwiegender Symptome durch ihre Erkrankung betroffen. Dabei sind insbesondere neurokognitive Defizite für die Betroffenen mit erheblichen Beeinträchtigungen der Teilhabe am Lebensalltag und am Erwerbsleben verbunden und können unabhängig vom Krankheitsverlauf der Schizophrenie mitunter lebenslang persistieren [141]. Zugleich stellen die kognitiven Beeinträchtigungen bei der Schizophrenie Behandler vor große Herausforderungen, da bisherige pharmakologische, psychotherapeutische und soziotherapeutische Strategien nur sehr begrenzt zu Besserungen der Beschwerden beitragen können [218]. In diesem Kontext wurden in den letzten Jahren multi-ätiologische Erklärungsmodelle entwickelt, um die neurobiologischen Korrelate kognitiver Beeinträchtigungen bei der Schizophrenie zu beschreiben und gestützt darauf neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Wie einleitend beschrieben stellen dabei insbesondere die Exzitations-Inhibitions-Hypothese, die Dyskonnektions-Hypothese und die Predictive Coding Theorie miteinander eng assoziierte Ansätze dar, um Befunde der gestörten kortikalen Inhibitionsfähigkeit, der beeinträchtigten Neuroplastizität und des komplexen Zusammenspiels aus dopaminerger, glutamaterger und GABA-erger Neurotransmission zu beschreiben. Diese theoretischen Ansätze führten in den letzten Jahren zu einer Reihe an abgeleiteten wissenschaftlichen Fragestellungen bezüglich der Ursachen und möglicher neuen Therapieansätze für kognitive Beeinträchtigungen bei der Schizophrenie. Dabei werden insbesondere nicht-invasive transkranielle Hirnstimulationsverfahren sowie die Weiterentwicklung psychotherapeutischer Verfahren als mögliche Strategien diskutiert, um die Betroffenen bei der Überwindung kognitiver Beeinträchtigungen zu unterstützen [105, 176]. Ziel dieser Habilitation war es daher, mit einem multiparadigmatischen Ansatz eine Reihe von kognitiven Symptomdomänen zu untersuchen, Evidenz für deren neurobiologische Korrelate zu sammeln und mögliche Verfahren zur Modulation von kognitiven Defiziten bei Menschen mit einer Schizophrenie zu untersuchen.

6.1.1 Neurophysiologische Arbeiten zu Exzitabilität, Inhibition und zu Determinanten von Neuroplastizität nach nicht-invasiver Hirnstimulation

Im ersten Abschnitt des Habilitationsprojekts standen initial Fragestellungen der humanen Neurophysiologie im Fokus. Dabei beschäftigten sich die Forschungsarbeiten einerseits mit einem besseren Verständnis des Verhältnisses von facilitatorischer NMDA-erg vermittelter und inhibitorischer GABA-erg vermittelter Neurotransmission sowie darauf aufbauend mit dem Exzitabilitäts-Inhibitions-Verhältnis (E/I Balance) bei Menschen mit einer Schizophrenie und gesunden Probanden. Andererseits war die Modulierbarkeit dieses Verhältnisses durch neuroplastizitätsinduzierende nicht-invasive transkranielle Stimulationsverfahren (tDCS, hf-tRNS und PAS) von zentralem Forschungsinteresse. In diesem Kontext wurden im Rahmen dieser Habilitation aufeinander aufbauen unterschiedliche Aspekte zu diesen Fragestellungen untersucht. Über verschiedene Stadien des Krankheitsverlaufs der Schizophrenie konnten zunächst Defizite inhibitorischer GABA-vermittelter intrakortikaler Funktionen gezeigt werden [215]. Daneben konnten während der methodischen Einarbeitung Analysen vorhandener Datensätze durchgeführt werden, der Val66Met-BDNF-Polymorphismus [214] und Tabakkonsum [211] als wichtigen Mediatoren motorkortikaler Exzitabilität, Inhibitionsfähigkeit und induzierbarer Neuroplastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie identifiziert werden. Darüber hinaus beschäftigten sich die Arbeiten des Habilitationsprojektes parallel zur damals aufkommenden wissenschaftlichen Diskussion im Feld der nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren mit der systematischen Evaluation inter-individueller Variabilität verschiedener humanphysiologischer Plastizitätsparadigmen. Hier konnten verschiedene kortikale Exzitabilitätsparameter als mögliche Einflussfaktoren auf die Variabilität der gepaarten assoziativen Stimulation (engl. paired associative stimulation, PAS) sowie anodaler und kathodaler Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS) identifiziert werden [208, 209]. Nachdem hierdurch fokale und nicht-fokale Plastizitätsverfahren an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München erfolgreich etabliert worden waren, konnten diese Techniken zur Untersuchung bei Menschen mit einer Schizophrenie eingesetzt werden.

Hier zeigte sich, dass bei den Betroffenen die Integration fokaler Stimuli nach PAS Stimulation nicht zu neuroplastischen Nacheffekten führte wie bei gesunden Vergleichsprobanden, wohingegen die nicht-fokale anodale tDCS Veränderungen der motorkortikalen Erregbarkeit induzieren konnte [210]. Dies unterstützt Überlegungen zu Einschränkungen des Signal-zu-Rausch Verhältnisses (engl. signal to noise ratio, SNR) als Konsequenz der Beeinträchtigungen im Gleichgewicht von Exzitabilität und Inhibition bei Menschen mit einer Schizophrenie [190, 231].

Bei der Diskussion der hier dargestellten Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass (wie im Methodenteil ausführlicher dargestellt) jeweils neurophysiologische Untersuchungen am dafür etablierten Modellsystem des humanen Motorkortex erfolgten. Zwar gilt dieses Gehirnareal aufgrund der dort – ähnlich wie in anderen Bereichen des Gehirns festgestellten – neuropathologischen Befunde innerhalb der experimentellen Neurophysiologie als etabliertes Modellsystem zur Untersuchungen von Fragestellungen zur kortikalen Exzitabilität und induzierbaren Neuroplastizität von Menschen mit einer Schizophrenie [83, 88]. Allerdings lassen sich die Ergebnisse dieser Untersuchungen nur begrenzt auf andere Gehirnareale übertragen, da jeweils Unterschiede in der Vernetzung mit anderen Hirnarealen, der (Inter-) Neuronenverteilung und der synaptischen Aktivität und Rezeptordichte bestehen. Zugleich bietet das Modellsystem des humanen Motorkortex die einzigartige Möglichkeit, durch neuropharmakologische Intervention und die Anwendung von TMS-Doppelpulsprotokollen indirekte Untersuchungen der inhibitorischen und fazilitatorischen Neurotransmission durchzuführen (siehe Methodenteil). Denn basierend auf neuropharmakologisch-neurophysiologischen Interventionen gelang hier Vorarbeiten eine entsprechende Assoziation zur GABA-ergen und NMDA-Rezeptor vermittelten glutamatergen Neurotransmission sowie anderen Neurotransmittersystemen [183, 236, 237]. Dies war für die Interpretation der Beobachtungen im Rahmen dieser Habilitation sowie die Übertragung und Weiterentwicklung der Ergebnisse hin zur Anwendung im Bereich neurophysiologischer Untersuchungen und der Durchführung neuropharmakologischer Interventionsstudien von wesentlicher Bedeutung. Zudem konnte die anodale tDCS als effektiveres, weil nicht-fokales, Neuroplastizitätsparadigma für Betroffene mit einer Schizophrenie erfolgreich etabliert werden.

In einem weiteren Schritt war dies für die Untersuchung zur Modulation kognitiver Defizite in entsprechenden experimentellen Studien von Relevanz.

6.1.2 Neuropsychologische Arbeiten

In diesem Zusammenhang konnten im Rahmen dieser Habilitation (im Rahmen von Koautorenschaften im Rahmen von Kooperationsprojekten) zwei Interventionsstudien durchgeführt werden, die zum Ziel hatten bestimmte kognitive Defizite von Menschen mit einer Schizophrenie durch anodale tDCS zu modulieren. Hierbei erwies sich die anodale tDCS nicht als effektiv, um Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeitsleistung parametrisiert nach Bundesens Theory of Visual Attention (kurz TVA) bei Betroffenen mit einer Schizophrenie zu modulieren [74]. Hierbei lässt sich diskutieren, dass eine zunehmende Anzahl an Studien letztlich für alle nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren ein wesentliches Problem in deren Effektivität beschreibt: dass nämlich durch eine gesteigerte inter-individuelle Ansprechens-Variabilität die erwarteten Effekte auf der Gruppenebene sich nicht nach erfolgter Stimulation nachweisen lassen [37, 66, 76, 122, 129, 130, 150, 208, 209, 229]. Wie in den Zusammenfassungen der einzelnen Arbeiten dargestellt, zeigte sich dieses Problem auch in den anderen Arbeiten dieser Habilitation. Vor diesem Hintergrund bestand ein Teil der Leistung dieses Habilitationsprojektes darin, in mehreren aufeinander aufbauenden Schritten geeignete Verfahren zur Induktion von Neuroplastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie zu identifizieren. Dabei zeigten sich insgesamt nicht-fokale Plastizitätsparadigmen, in Form der anodalen tDCS sowie in einem Anschlussprojekt in Form des neuen Verfahrens der hochfrequenten random noise Stimulation (hf-tRNS), als geeignetere Verfahren zur Induktion von LTP-artigen Nacheffekten im Sinne einer Zunahme der kortikalen Erregbarkeit [79, 208, 209]. Demgegenüber zeigte sich, dass bei Menschen mit einer Schizophrenie die PAS Stimulation am ehesten aufgrund einer veränderten SNR (signal to noise ratio) keine stabilen Erregbarkeitsänderungen hervorrufen konnte [210]. Zudem zeigte sich in einem Projekt zur Individualisierung der PAS Stimulation (mit Bestimmung individueller Reizleitungszeiten), dass hier bisherige Ansätze nicht zu einer Verbesserung der Effektivität beitragen konnten [31].

Da die anodale tDCS zudem als angenehmer empfunden wird als die PAS Stimulation und zudem sehr einfach anzuwenden ist, wurde sie für die neuropsychologischen Untersuchungen als Verfahren zur Modulation kognitiver Beeinträchtigungen ausgewählt. Allerdings ist dabei anzuführen, dass für die anodale tDCS zahlreiche Möglichkeiten der Durchführung bestehen, die ebenfalls Einfluss auf ihre Effektivität nehmen können. So induzieren unterschiedliche Intensitäten und Lokalisationen sowie verschiedene Stimulationsdauern voneinander abweichende Nacheffekte, die keinen linearen Charakter aufweisen [6, 60, 94, 165]. Daher besteht insgesamt die Notwendigkeit, nicht nur die Effektivität verschiedener Formen nicht-invasiver Hirnstimulation vergleichend zu untersuchen; sondern auch die Effektivität der unterschiedlichen Konfigurationen innerhalb eines Stimulationsverfahrens. Im Zusammenhang mit einem derartigen Vorgehen, das auf diesen Überlegungen aufbaute, zeigte sich in einer weiteren Arbeit dieses Habilitationsprojektes, dass eine geringere Stimulationsintensität von 1 mA gegenüber einer Intensität von 2 mA zu größeren Verbesserungen der Arbeitsgedächtnis-Performanz führte [170]. Dies könnte darauf hindeuten, dass tDCS-Effekte weniger Intensitätsabhängig sein könnten als bisher angenommen. Allerdings könnte es sich hierbei auch um methodische Unterschiede zwischen der in unserer Studie verwendeten *online* Stimulation und der *offline* tDCS (tDCS erfolgt hier vor der Arbeitsgedächtnistestung) aus anderen Studien handeln. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse jedoch weiter die Vorstellung, dass tDCS eine mögliche Behandlung für kognitive Defizite von Menschen mit einer Schizophrenie sein könnte und unterstreichen die Notwendigkeit zukünftiger Forschung zu den spezifischen Stimulationsparametern. Aktuelle Übersichtsarbeiten fassen hierzu zusammen, dass bislang noch kein Goldstandard für die einzelnen tDCS Stimulations-Parameter etabliert werden konnte (Elektrodenanordnung, Stimulationsprotokoll, Dauer und Intensität), mit dem die besten Auswirkungen auf kognitive Defizite bei Menschen mit einer Schizophrenie erreicht werden können [109]. Die Etablierung idealer Standardparameter bleibt derzeit noch Ziel weiterer Forschungsbemühungen.

6.1.3 Neuropharmakologische Arbeiten in Kombination mit neuropsychologischen Testverfahren

Durch die genannten Arbeiten zur Modulation kognitiver Beeinträchtigungen bei Menschen mit einer Schizophrenie konnten wichtige Kompetenzen zur Planung und Durchführung von neuropsychologischen Testungen bei Menschen mit einer Schizophrenie und zur Modulation der Performanz durch gezielte Interventionen – in diesem Fall nicht-invasive Hirnstimulationstechniken – verstetigt werden. In einem nächsten Schritt konnte diese Methodenkompetenz in die Weiterentwicklung einer neuropsychologischen Untersuchungsmethode (dem Beads Task) für bestimmte kognitive Störungen der Wahrnehmungsverarbeitung und wahrscheinlichkeitsbasierter Entscheidungsprozesse (dem sog. jumping to conclusions bias, kurz JTC Bias) bei Menschen mit einer Schizophrenie eingebracht werden. Da jedoch bei neuropsychologischen Testungen von Funktionen des Frontalkortex anders als bei der motorkortikalen TMS keine Möglichkeiten für neurophysiologische Messungen der Nacheffekte mittels TMS und EMG mehr bestehen, wurde die Methodik des Habilitationsvorhabens um neuropharmakologische Interventionstechniken erweitert. Aufbauend auf den bis dahin erfolgten Vorarbeiten erfolgte hier eine Verknüpfung der neurophysiologischen Erkenntnisse bezüglich exzitatorischer und inhibitorischer – und damit glutamaterger und GABA-erger – Netzwerke mit aktuellen theoretischen Modellen zu neurokognitiven Prozessen von Wahrnehmungsverarbeitung und Entscheidungsverhalten bei Menschen mit einer Schizophrenie (siehe Ausführungen zur Predictive Coding Theorie in der Einleitung). Wie oben ausführlicher dargestellt konnte in zwei Untersuchungen das weltweit größte klinisch homogene Kollektiv von Menschen im akuten Erkrankungsstadium mit einer paranoiden Schizophrenie im Vergleich zu klinischen (Menschen mit einer depressiven Erkrankung) und gesunden nach Alter, Geschlecht und Intelligenz gematchten Kontrollprobanden untersucht werden. Durch neuropharmakologische Intervention der NMDA-Rezeptor vermittelten und der vor allem Dopamin-2-Rezeptor vermittelten Neurotransmission konnte hier einerseits gezeigt werden, dass der JTC Bias und Beeinträchtigungen in Wahrnehmungs- und wahrscheinlichkeitsbasierten Entscheidungsprozessen (probabilistic reasoning) bei Menschen mit einer Schizophrenie am ehesten mit einer verminderten glutamatergen Neurotransmission assoziiert zu sein scheinen [212].

Zudem deuteten die Ergebnisse eines Anschlussprojekts darauf hin, dass die beobachteten Störungen im probabilistic reasoning weniger als zuvor angenommen [57, 61-63, 71, 124, 137, 147, 173] mit psychopathologischen Auffälligkeiten, in Form von wahnhaftem Erleben oder Impulsivität, zusammenzuhängen scheinen [212], was auch durch weitere Untersuchungen mit ähnlichen neuropsychologischen Messverfahren unterstützt wird [4, 7, 10, 61, 179, 206]. Die Klärung dieser unterschiedlichen Auffassungen ist insofern von Bedeutung, als der JTC Bias für verhaltenstherapeutische Interventionen wichtig geworden ist [146, 149]. Insofern könnten unsere Ergebnisse dazu dienen, psychotherapeutische Angebote zur Bewältigung kognitiver Störungen für Menschen mit einer Schizophrenie gezielter weiterzuentwickeln. Im Rahmen eines Anschlussprojekts das von der Medizinischen Fakultät der Universität Augsburg gefördert wird (Projektnummer 89000101, Titel ‚Wahrnehmungs- und Entscheidungsprozesse bei Menschen mit einer Schizophrenie‘) wurde dieser Schritt nun unternommen. Ziel des Projektes ist es dabei, erstmals mit dem Beads Task und klinischen Skalen die Ausprägung der kognitiven Symptome und der Symptomlast sowie der Lebensqualität zu erfassen und longitudinal im Kontext etablierter metakognitiv arbeitender psychotherapeutischer Gruppentherapie und im Kontext der erfolgenden Psychopharmakotherapie Veränderungen der kognitiven Störungen zu erfassen. Durch entsprechende Kognitionsbatterien sollen Subgruppen identifiziert werden, die unterschiedlich auf die Interventionen ansprechen. Mit Hilfe einer vereinfachten Gruppentherapieintervention namens „Cognitive Insight Training“ (CIT) sollen zudem Betroffene mit Sprachbarriere oder schweren kognitiven Beeinträchtigungen vermehrt Zugang zu Psychotherapie erhalten und mittels Beadstask als Vergleichsgruppe untersucht werden. Ziel ist im Anschluss die Weiterentwicklung der Gruppentherapieverfahren basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeiten.

Einschränkend zu meinen Ergebnissen ist als weiterer Aspekt anzuführen, dass die angewandten neuropharmakologischen Interventionen nicht selektiv auf bestimmte neuromodulatorische Systeme abzielen, sondern vielfach interagieren. Dennoch bieten der neue methodische Ansatz sowie die daraus entstandenen Ergebnisse neue und direktere Einblicke in den komplexen Zusammenhang zwischen glutamaterger Neurotransmission und kognitiven Beeinträchtigungen bei der Erkrankung Schizophrenie.

Zudem kann eine Kombination beider Ansätze dahingehend weiter gedacht werden, dass die neurobiologischen Korrelate der Effekte nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren im Bereich des Frontalkortex mittels neuropharmakologischer Einzel-Interventionen weiter untersucht werden könnten. So könnten Verfahren wie tDCS und hf-tRNS wegen ihrer Durchführbarkeit bei Betroffenen mit einer Schizophrenie und ihrer Beziehung zur NMDA-ergen Neurotransmission [46, 154, 156, 200] – letzteres insbesondere im Kontext der oben dargestellten Ergebnisse zur verminderten glutamatergen Neurotransmission – dazu herangezogen werden, neuropsychologische Testungen, wie den Beads Task, zu modulieren. Im Rahmen eines Anschlussprojekts an diese Habilitation wurde hiermit bereits begonnen und anodale sowie kathodale tDCS bei gesunden Kontrollprobanden im Kontext der im Rahmen dieses Habilitationsprojektes entwickelten Beads Task Testung angewendet, wobei die Auswertung der Daten derzeit noch ausstehend ist.

Als weitere Limitation ist anzuführen, dass bislang die hier dargestellten neuropharmakologischen Experimente und Beads Task Ergebnisse nicht durch andere Arbeitsgruppen wiederholt und repliziert wurden. Dies begründet sich unter anderem darin, dass das Messinstrument des Beads Task zwar seit mehreren Jahrzehnten verwendet wird [57, 198], aber bislang kein einheitlicher Standard besteht, wie das Testinstrument als computerbasiertes Verfahren programmiert sein sollte und welche Parameter genau bestimmt werden sollten. Als Beispiel lässt sich hierbei anführen, dass derzeit diskutiert wird, inwieweit die bisherige Definition von jumping to conclusions (JTC) das Entscheidungsverhalten von Teilnehmenden im Beads Task korrekt abbildet. Während einige Autoren JTC definieren bei weniger als drei draws-to-decision (DTD) weisen computationale Ansätze darauf hin, dass diese Definition die zugrunde liegenden wahrscheinlichkeitsbasierten Prozesse nicht hinreichend abzubilden vermag [4, 7, 10, 100, 206]. Zudem schienen Betroffene mit einer Schizophrenie JTC nicht konsistent, sondern abhängig von sensorischen Kontext zu zeigen [212, 213]. Um dazu beizutragen, den Beads Task im Sinne dieser fortschreitenden Diskussion für Weiterentwicklungen besser zugänglich zu machen, wurde in unseren Beads Task Arbeiten ein Open Science Ansatz verfolgt.

Dabei wurden sowohl der Programm-Code des Testinstruments als auch die anonymisierten Daten für Wissenschaftler öffentlich zugänglich gemacht. Ziel war es hier, die Möglichkeit zur Kooperationen mit Neurowissenschaftlern zu schaffen, um neue computationale und maschinelle Verfahren der Auswertung der Testdaten zu ermöglichen. Da die bislang verwendete Beads Task Version allerdings an eine lizenzpflichtige Software gebunden war, wurde im Verlauf des letzten halben Jahres eine neue Version in deutscher und englischer Sprache erstellt, die komplett frei im Internet zugänglich ist und nach Download einer Freeware Software direkt zur Anwendung zur Verfügung steht. In einem nächsten Schritt soll der Beads Task nun in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen, die dieses Testinstrument ebenfalls in eigenen Projekten einsetzen, gemeinsam weiterentwickelt werden. So soll ein gemeinsamer Standard entwickelt werden, der eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse des Beads Task erstmals ermöglicht.

6.1.4 Ausblick

Basierend auf meinen bisherigen Arbeiten werde ich den in meiner Habilitation entwickelten multiparadigmatischen Ansatz dazu nutzen, das Therapieansprechen auf antipsychotische Pharmakotherapie und psychotherapeutische Interventionen zu untersuchen. Dabei soll der JTC Bias longitudinal über verschiedene Krankheitsstadien hinweg und im Kontext verschiedener leitliniengerechter Therapieoptionen untersucht werden. Außerdem habe ich damit begonnen, weitere Arbeiten zur Klärung der Ursachen und Spezifität des JTC Bias durchzuführen. Dies ist insofern von Bedeutung für das Fachgebiet, als der JTC Bias maßgeblich an Bedeutung für verhaltenstherapeutische Interventionen gewonnen hat, die darauf abzielen Zuschreibungsstile, voreiliges Schlussfolgern und die Korrigierbarkeit von getroffenen Interpretationen und Entscheidungen zu modifizieren. Die neuen Ergebnisse zum JTC Bias können daher dazu genutzt werden, psychotherapeutische Angebote zur Bewältigung kognitiver Störungen für Menschen mit einer Schizophrenie gezielter für die Bearbeitung von Einschränkungen im probabilistic reasoning weiterzuentwickeln.

Zudem sind die Ergebnisse zum Einfluss der NMDA-ergen Neurotransmission auf den JTC Bias von Bedeutung für das Fachgebiet, weil sie dazu herangezogen werden können, die in dieser Habilitationsschrift verwendeten Methoden im Sinne eines multiparadigmatischen Ansatzes weiter zu verbinden: so konnten die Hirnstimulationsverfahren tDCS und hf-tRNS als nicht-fokale Stimulationsverfahren als geeignet für den Einsatz bei Menschen mit einer Schizophrenie im Rahmen dieser Habilitation identifiziert werden. Wegen ihrer Beziehung zur NMDA-ergen Neurotransmission können diese Stimulationsverfahren nun in einem nächsten Schritt dazu genutzt werden, die NMDA-vermittelte Performanz von Betroffenen mit einer Schizophrenie in der Beads Task zu modulieren. In einem entsprechenden Anschlussprojekt, das sich derzeit bereits in Auswertung befindet, wird dieser Fragestellung im Anschluss an die Habilitation weiter nachgegangen.

7 Literaturverzeichnis

1. Abbruzzese, G. and C.J.J.o.C.N. Trompetto, *Clinical and research methods for evaluating cortical excitability*. 2002. **19**(4): p. 307-321.
2. Adams, R.A., Q.J. Huys, and J.P. Roiser, *Computational psychiatry: towards a mathematically informed understanding of mental illness*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(1): p. 53-63.
3. Adams, R.A., et al., *Computational psychiatry: towards a mathematically informed understanding of mental illness*. 2016. **87**(1): p. 53-63.
4. Adams, R.A., et al., *Attractor-like Dynamics in Belief Updating in Schizophrenia*. J Neurosci, 2018. **38**(44): p. 9471-9485.
5. Adams, R.A., et al., *The computational anatomy of psychosis*. Front Psychiatry, 2013. **4**: p. 47.
6. Albizu, A., et al., *Machine learning and individual variability in electric field characteristics predict tDCS treatment response*. 2020. **13**(6): p. 1753-1764.
7. Ashinoff, B.K., et al., *Rethinking delusions: A selective review of delusion research through a computational lens*. 2021.
8. AWMF, *S3 Leitlinie Schizophrenie (Konsultationsfassung)*. 2019.
9. Baker, S.C., et al., *A distinct inferential mechanism for delusions in schizophrenia*. Brain, 2019. **142**(6): p. 1797-1812.
10. Baker, S.C., et al., *A distinct inferential mechanism for delusions in schizophrenia*. 2019. **142**(6): p. 1797-1812.
11. Balu, D.T. and J.T. Coyle, *Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia*. Neurosci Biobehav Rev, 2011. **35**(3): p. 848-70.
12. Barch, D.M., et al., *Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia*. 2001. **58**(3): p. 280-288.
13. Barch, D.M., et al., *Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression*. 2003. **53**(5): p. 376-384.
14. Barker, A.T., R. Jalinous, and I.L.J.T.L. Freeston, *Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex*. 1985. **325**(8437): p. 1106-1107.
15. Batsikadze, G., et al., *Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans*. 2013. **591**(7): p. 1987-2000.
16. Benes, F.M., *Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain*. Schizophr Bull, 1998. **24**(2): p. 219-30.
17. Benes, F.M., *Regulation of cell cycle and DNA repair in post-mitotic GABA neurons in psychotic disorders*. Neuropharmacology, 2011. **60**(7-8): p. 1232-42.
18. Benes, F.M., et al., *Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(24): p. 10164-9.
19. Benes, F.M., et al., *Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients*. Arch Gen Psychiatry, 1991. **48**(11): p. 996-1001.
20. Berridge, M.J., *Calcium signalling and psychiatric disease: bipolar disorder and schizophrenia*. Cell Tissue Res, 2014. **357**(2): p. 477-92.
21. Bestmann, S., et al., *The role of dopamine in motor flexibility*. J Cogn Neurosci, 2015. **27**(2): p. 365-76.

22. Bestmann, S., et al., *The role of dopamine in motor flexibility*. 2014. **27**(2): p. 365-376.
23. Bhandari, A., et al., *A review of impaired neuroplasticity in schizophrenia investigated with non-invasive brain stimulation*. 2016. **7**: p. 45.
24. Bijsterbosch, J.D., et al., *Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets*. 2012. **50**(7): p. 671-681.
25. Bliss, T.V. and T. Lomo, *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path*. J Physiol, 1973. **232**(2): p. 331-56.
26. Brunoni, A.R., M.-A.J.B. Vanderhasselt, and cognition, *Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis*. 2014. **86**: p. 1-9.
27. Buckley, P.F., A. Pillai, and K.R. Howell, *Brain-derived neurotrophic factor: findings in schizophrenia*. Curr Opin Psychiatry, 2011. **24**(2): p. 122-7.
28. Bundesen, C., T. Habekost, and S.J.P.r. Kyllingsbæk, *A neural theory of visual attention: bridging cognition and neurophysiology*. 2005. **112**(2): p. 291.
29. Bunse, T., et al., *Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review*. 2014. **7**(2): p. 158-169.
30. Cabeza, R. and L. Nyberg, *Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies*. J Cogn Neurosci, 2000. **12**(1): p. 1-47.
31. Campana, M., et al., *Motor-cortex excitability and response variability following paired-associative stimulation: A proof-of-concept study comparing individualized and fixed inter-stimulus intervals*. 2019. **237**(7): p. 1727-1734.
32. Cannon, T.D., et al., *Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia*. 2005. **62**(10): p. 1071-1080.
33. Cantello, R., et al., *Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential*. 1992. **42**(10): p. 1951-1951.
34. Carlsson, A., *Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia*. American Journal of Psychiatry, 1978. **135**(2): p. 164-173.
35. Caroni, P., F. Donato, and D. Muller, *Structural plasticity upon learning: regulation and functions*. Nat Rev Neurosci, 2012. **13**(7): p. 478-90.
36. Carson, R.G. and N.C.J.F.i.h.n. Kennedy, *Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation*. 2013. **7**: p. 823.
37. Chew, T., K.-A. Ho, and C.K.J.B.s. Loo, *Inter-and intra-individual variability in response to transcranial direct current stimulation (tDCS) at varying current intensities*. 2015. **8**(6): p. 1130-1137.
38. Cisek, P., G.A. Puskas, and S. El-Murr, *Decisions in changing conditions: the urgency-gating model*. J Neurosci, 2009. **29**(37): p. 11560-71.
39. Colombo, B., et al., *The influence of the dorsolateral prefrontal cortex on attentional behavior and decision making. A t-DCS study on emotionally vs. functionally designed objects*. 2016. **104**: p. 7-14.
40. Cooke, S.F. and T.V.J.B. Bliss, *Plasticity in the human central nervous system*. 2006. **129**(7): p. 1659-1673.
41. Copenhagen, U.J.P.R., *A theory of visual attention*. 1990. **97**(4): p. 523-547.
42. Corlett, P.R., C.D. Frith, and P.C.J.P. Fletcher, *From drugs to deprivation: a Bayesian framework for understanding models of psychosis*. 2009. **206**(4): p. 515-530.

43. Coyle, J.T., *Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis*. Cell Mol Neurobiol, 2006. **26**(4-6): p. 365-84.
44. Coyle, J.T., G. Tsai, and D. Goff, *Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia*. Ann N Y Acad Sci, 2003. **1003**: p. 318-27.
45. Crabtree, G.W. and J.A.J.F.i.s.n. Gogos, *Synaptic plasticity, neural circuits, and the emerging role of altered short-term information processing in schizophrenia*. 2014. **6**: p. 28.
46. Creutzfeldt, O.D., G.H. Fromm, and H.J.E.n. Kapp, *Influence of transcortical dc currents on cortical neuronal activity*. 1962. **5**(6): p. 436-452.
47. Daskalakis, Z.J., et al., *Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation*. Arch Gen Psychiatry, 2002. **59**(4): p. 347-54.
48. Daskalakis, Z.J., et al., *Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine*. 2008. **22**(2): p. 203-209.
49. Demanuele, C., et al., *Area-specific information processing in prefrontal cortex during a probabilistic inference task: a multivariate fMRI BOLD time series analysis*. 2015. **10**(8): p. e0135424.
50. Dickinson, D., et al., *General and specific cognitive deficits in schizophrenia*. Biological psychiatry, 2004. **55**(8): p. 826-833.
51. Dickinson, D., et al., *General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David?* Biological psychiatry, 2008. **64**(9): p. 823-827.
52. Dickinson, D., M.E. Ramsey, and J.M.J.A.o.g.p. Gold, *Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia*. 2007. **64**(5): p. 532-542.
53. Dissanayaka, T., et al., *Does transcranial electrical stimulation enhance corticospinal excitability of the motor cortex in healthy individuals? A systematic review and meta-analysis*. 2017. **46**(4): p. 1968-1990.
54. Drobyshevsky, A., S.B. Baumann, and W. Schneider, *A rapid fMRI task battery for mapping of visual, motor, cognitive, and emotional function*. Neuroimage, 2006. **31**(2): p. 732-744.
55. Du, X., et al., *Individualized brain inhibition and excitation profile in response to paired-pulse TMS*. J Mot Behav, 2014. **46**(1): p. 39-48.
56. Dudley, R., et al., *Psychosis, Delusions and the "Jumping to Conclusions" Reasoning Bias: A Systematic Review and Meta-analysis*. Schizophr Bull, 2016. **42**(3): p. 652-65.
57. Dudley, R., et al., *Psychosis, delusions and the "jumping to conclusions" reasoning bias: a systematic review and meta-analysis*. 2016. **42**(3): p. 652-665.
58. Egan, M.F., et al., *The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function*. 2003. **112**(2): p. 257-269.
59. Esslinger, C., et al., *Activation of midbrain and ventral striatal regions implicates salience processing during a modified beads task*. 2013. **8**(3): p. e58536.
60. Evans, C., et al., *Dose-controlled tDCS reduces electric field intensity variability at a cortical target site*. 2020. **13**(1): p. 125-136.
61. Evans, S.L., et al., *Jumping to conclusions in schizophrenia*. 2015. **11**: p. 1615.
62. Falcone, M.A., et al., *Jumping to conclusions and the persistence of delusional beliefs in first episode psychosis*. 2015. **165**(2-3): p. 243-246.
63. Fine, C., et al., *Hopping, skipping or jumping to conclusions? Clarifying the role of the JTC bias in delusions*. 2007. **12**(1): p. 46-77.

64. Fioravanti, M., et al., *A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia*. 2005. **15**(2): p. 73-95.
65. Folsom, T.D. and S.H. Fatemi, *The involvement of Reelin in neurodevelopmental disorders*. Neuropharmacology, 2013. **68**: p. 122-35.
66. Fonteneau, C., et al., *Sham tDCS: A hidden source of variability? Reflections for further blinded, controlled trials*. 2019. **12**(3): p. 668-673.
67. Frantseva, M.V., et al., *Evidence for impaired long-term potentiation in schizophrenia and its relationship to motor skill learning*. 2008. **18**(5): p. 990-996.
68. Friston, K.J., et al., *Dopamine, affordance and active inference*. PLoS computational biology, 2012. **8**(1): p. e1002327.
69. Frith, C.D., *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. 2014: Psychology press.
70. Fritsch, B., et al., *Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning*. 2010. **66**(2): p. 198-204.
71. Garety, P. and D.J.T.B.J.o.P. Freeman, *The past and future of delusions research: from the inexplicable to the treatable*. 2013. **203**(5): p. 327-333.
72. Garety, P.A., et al., *Neuropsychological functioning and jumping to conclusions in delusions*. Schizophr Res, 2013. **150**(2-3): p. 570-4.
73. Ghasemian-Shirvan, E., et al., *Age-related differences of motor cortex plasticity in adults: a transcranial direct current stimulation study*. 2020. **13**(6): p. 1588-1599.
74. Gögler, N., et al., *Parameter-based evaluation of attentional impairments in schizophrenia and their modulation by prefrontal transcranial direct current stimulation*. Frontiers in psychiatry, 2017. **8**: p. 259.
75. Green, M.J., et al., *Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis*. Mol Psychiatry, 2011. **16**(9): p. 960-72.
76. Guerra, A., et al., *Variability in non-invasive brain stimulation studies: reasons and results*. 2020. **719**: p. 133330.
77. Günthner, J., et al., *The NMDA receptor partial agonist d-cycloserine does not enhance motor learning*. Journal of Psychopharmacology, 2016. **30**(10): p. 994-999.
78. Haatveit, B.C., et al., *The validity of d prime as a working memory index: results from the "Bergen n-back task"*. 2010. **32**(8): p. 871-880.
79. Haeckert, J., et al., *Comparative study of motor cortical excitability changes following anodal tDCS or high-frequency tRNS in relation to stimulation duration*. 2020. **8**(19): p. e14595.
80. Hahn, B., et al., *Posterior Parietal Cortex Dysfunction Is Central to Working Memory Storage and Broad Cognitive Deficits in Schizophrenia*. J Neurosci, 2018. **38**(39): p. 8378-8387.
81. Hamada, M., et al., *The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity*. 2013. **23**(7): p. 1593-1605.
82. Hanajima, R. and Y. Ugawa, *Paired-pulse measures*, in *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. 2008, OUP Oxford, Oxford. p. 103-117.
83. 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.
84. Hasan, A., et al., *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance*. World J Biol Psychiatry, 2012. **13**(5): p. 318-78.

85. Hasan, A., P. Falkai, and T.J.C.m.c. Wobrock, *Transcranial brain stimulation in schizophrenia: targeting cortical excitability, connectivity and plasticity*. 2013. **20**(3): p. 405-413.
86. Hasan, A., et al., *Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation*. 2011. **224**(1): p. 15-22.
87. Hashimoto, T., et al., *Alterations in GABA-related transcriptome in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia*. *Molecular psychiatry*, 2008. **13**(2): p. 147.
88. Hashimoto, T., et al., *Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia*. *Am J Psychiatry*, 2008. **165**(4): p. 479-89.
89. Henco, L., et al., *Aberrant computational mechanisms of social learning and decision-making in schizophrenia and borderline personality disorder*. 2020. **16**(9): p. e1008162.
90. Hill, A.T., P.B. Fitzgerald, and K.E.J.B.s. Hoy, *Effects of anodal transcranial direct current stimulation on working memory: a systematic review and meta-analysis of findings from healthy and neuropsychiatric populations*. 2016. **9**(2): p. 197-208.
91. Hill, S.K., et al., *Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges*. 2010. **10**(1): p. 43-57.
92. Howes, O., R. McCutcheon, and J. Stone, *Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century*. *J Psychopharmacol*, 2015. **29**(2): p. 97-115.
93. Howes, O.D. and S. Kapur, *The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway*. *Schizophrenia bulletin*, 2009. **35**(3): p. 549-562.
94. Hoy, K.E., et al., *An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia*. 2014. **155**(1-3): p. 96-100.
95. Hoy, K.E., et al., *The effect of transcranial direct current stimulation on gamma activity and working memory in schizophrenia*. 2015. **228**(2): p. 191-196.
96. Hoy, K.E. and P.B.J.N.R.N. Fitzgerald, *Brain stimulation in psychiatry and its effects on cognition*. 2010. **6**(5): p. 267-275.
97. Huq, S., P.A. Garety, and D.R.J.T.Q.J.o.E.P.S.A. Hemsley, *Probabilistic judgements in deluded and non-deluded subjects*. 1988. **40**(4): p. 801-812.
98. Insel, T.R.J.N., *Rethinking schizophrenia*. 2010. **468**(7321): p. 187-193.
99. Inukai, Y., et al., *Comparison of three non-invasive transcranial electrical stimulation methods for increasing cortical excitability*. 2016. **10**: p. 668.
100. Jardri, R., et al., *Experimental evidence for circular inference in schizophrenia*. *Nat Commun*, 2017. **8**: p. 14218.
101. Johnson, M.K., et al., *The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia*. 2013. **27**(2): p. 220.
102. Kantrowitz, J.T. and D.C. Javitt, *N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia?* *Brain research bulletin*, 2010. **83**(3-4): p. 108-121.
103. Karantinos, T., et al., *Increased intra-subject reaction time variability in the volitional control of movement in schizophrenia*. 2014. **215**(1): p. 26-32.
104. Kay, S.R., A. Fiszbein, and L.A.J.S.b. Opler, *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. 1987. **13**(2): p. 261-276.
105. Kennedy, N.I., W.H. Lee, and S.J.E.P. Frangou, *Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials*. 2018. **49**: p. 69-77.

106. Kirchner, W.K., *Age differences in short-term retention of rapidly changing information*. J Exp Psychol, 1958. **55**(4): p. 352-8.
107. Kokkinou, M., A.H. Ashok, and O.D. Howes, *The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders*. Mol Psychiatry, 2018. **23**(1): p. 59-69.
108. Kolb, B. and I.Q. Whishaw, *Brain plasticity and behavior*. Annu Rev Psychol, 1998. **49**: p. 43-64.
109. Kostova, R., et al., *Targeting cognition in schizophrenia through transcranial direct current stimulation: a systematic review and perspective*. 2020. **220**: p. 300-310.
110. Krystal, J.H., et al., *Impaired tuning of neural ensembles and the pathophysiology of schizophrenia: a translational and computational neuroscience perspective*. 2017. **81**(10): p. 874-885.
111. Krystal, J.H., et al., *NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development*. Psychopharmacology, 2003. **169**(3-4): p. 215-233.
112. Kujirai, T., et al., *Corticocortical inhibition in human motor cortex*. 1993. **471**(1): p. 501-519.
113. Kullmann, D.M. and K.P. Lamsa, *LTP and LTD in cortical GABAergic interneurons: emerging rules and roles*. Neuropharmacology, 2011. **60**(5): p. 712-9.
114. Lang, N., et al., *How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?* 2005. **22**(2): p. 495-504.
115. Langdon, R., P.B. Ward, and M.J.S.b. Coltheart, *Reasoning anomalies associated with delusions in schizophrenia*. 2010. **36**(2): p. 321-330.
116. Lee, J. and S.J.J.o.a.p. Park, *Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis*. 2005. **114**(4): p. 599.
117. Lee, K.F., C. Soares, and J.C. Beique, *Examining form and function of dendritic spines*. Neural Plast, 2012. **2012**: p. 704103.
118. Lett, T.A., et al., *Treating working memory deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology*. 2014. **75**(5): p. 361-370.
119. Lewis, D.A., *Neuroplasticity of excitatory and inhibitory cortical circuits in schizophrenia*. Dialogues Clin Neurosci, 2009. **11**(3): p. 269-80.
120. Lewis, D.A., et al., *Altered cortical glutamate neurotransmission in schizophrenia: evidence from morphological studies of pyramidal neurons*. Ann N Y Acad Sci, 2003. **1003**: p. 102-12.
121. Lewis, D.A., T. Hashimoto, and D.W.J.N.R.N. Volk, *Cortical inhibitory neurons and schizophrenia*. 2005. **6**(4): p. 312-324.
122. Li, L.M., K. Uehara, and T.J.F.i.c.n. Hanakawa, *The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies*. 2015. **9**: p. 181.
123. Lincoln, T.M., et al., *The jumping to conclusions bias in delusions: specificity and changeability*. J Abnorm Psychol, 2010. **119**(1): p. 40-9.
124. Lincoln, T.M., et al., *The jumping to conclusions bias in delusions: specificity and changeability*. 2010. **119**(1): p. 40.
125. Lisman, J.E., *Three Ca²⁺ levels affect plasticity differently: the LTP zone, the LTD zone and no man's land*. J Physiol, 2001. **532**(Pt 2): p. 285.
126. Lisman, J.J.C.o.i.n., *Excitation, inhibition, local oscillations, or large-scale loops: what causes the symptoms of schizophrenia?* 2012. **22**(3): p. 537-544.

127. Liu, S.-K., et al., *The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia*. 2009. **65**(6): p. 503-509.
128. Llano, I., N. Leresche, and A. Marty, *Calcium entry increases the sensitivity of cerebellar Purkinje cells to applied GABA and decreases inhibitory synaptic currents*. *Neuron*, 1991. **6**(4): p. 565-74.
129. Lopez-Alonso, V., et al., *Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms*. *Brain Stimul*, 2014. **7**(3): p. 372-80.
130. López-Alonso, V., et al., *Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation*. 2015. **126**(12): p. 2342-2347.
131. Manoach, D.S.J.S.r., *Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings*. 2003. **60**(2-3): p. 285-298.
132. Marshall, L., et al., *Pharmacological Fingerprints of Contextual Uncertainty*. *PLoS Biol*, 2016. **14**(11): p. e1002575.
133. Marshall, L., et al., *Pharmacological fingerprints of contextual uncertainty*. 2016. **14**(11): p. e1002575.
134. Marsman, A., et al., *Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of (1)H-MRS studies*. *Schizophr Bull*, 2013. **39**(1): p. 120-9.
135. Massey, P.V. and Z.I. Bashir, *Long-term depression: multiple forms and implications for brain function*. *Trends Neurosci*, 2007. **30**(4): p. 176-84.
136. Matsui, M., et al., *Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia*. 2008. **32**(1): p. 280-287.
137. McLean, B.F., J.K. Mattiske, and R.P.J.S.b. Balzan, *Association of the jumping to conclusions and evidence integration biases with delusions in psychosis: a detailed meta-analysis*. 2017. **43**(2): p. 344-354.
138. Menon, M., R. Mizrahi, and S. Kapur, *'Jumping to conclusions' and delusions in psychosis: relationship and response to treatment*. *Schizophr Res*, 2008. **98**(1-3): p. 225-31.
139. Mervis, J.E., et al., *Transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: a quantitative review of cognitive outcomes*. 2017. **11**: p. 44.
140. Meyer-Lindenberg, A., et al., *Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia*. 2001. **158**(11): p. 1809-1817.
141. Mihaljević-Peleš, A., et al., *Cognitive deficit in schizophrenia: an overview*. 2019. **31**(suppl 2): p. 139-142.
142. Miyamoto, E., *Molecular mechanism of neuronal plasticity: induction and maintenance of long-term potentiation in the hippocampus*. *J Pharmacol Sci*, 2006. **100**(5): p. 433-42.
143. Mondino, M., et al., *Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders?* 2014. **15**(4): p. 261-275.
144. Monte-Silva, K., et al., *Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation*. 2013. **6**(3): p. 424-432.
145. Moret, B., et al., *Transcranial random noise stimulation (tRNS): a wide range of frequencies is needed for increasing cortical excitability*. 2019. **9**(1): p. 1-8.
146. Moritz, S., et al., *Complementary group Metacognitive Training (MCT) reduces delusional ideation in schizophrenia*. 2013. **151**(1-3): p. 61-69.
147. Moritz, S., T.S. Woodward, and D.J.S.B. Hausmann, *Incautious reasoning as a pathogenetic factor for the development of psychotic symptoms in schizophrenia*. 2006. **32**(2): p. 327-331.

148. Moritz, S. and T.S.J.B.J.o.C.P. Woodward, *Jumping to conclusions in delusional and non-delusional schizophrenic patients*. 2005. **44**(2): p. 193-207.
149. Morrison, A., et al., *Cognitive therapy for psychosis: A formulation-based approach*. 2004: Routledge.
150. Müller-Dahlhaus, J.F.M., et al., *Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation*. 2008. **187**(3): p. 467-475.
151. Nasrallah, H., R. Tandon, and M. Keshavan, *Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment*. Epidemiol Psychiatr Sci, 2011. **20**(4): p. 317-27.
152. Ngan, E.T. and P.F.J.S.r. Liddle, *Reaction time, symptom profiles and course of illness in schizophrenia*. 2000. **46**(2-3): p. 195-201.
153. Nitsche, M.A., et al., *Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008*. 2008. **1**(3): p. 206-223.
154. Nitsche, M.A., et al., *Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans*. J Physiol, 2003. **553**(Pt 1): p. 293-301.
155. Nitsche, M.A., et al., *Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans*. 2003. **553**(1): p. 293-301.
156. Nitsche, M.A., et al., *Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine*. 2004. **29**(8): p. 1573-1578.
157. Nitsche, M.A., et al., *Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects*. 2003. **56**: p. 255-276.
158. Nitsche, M.A., et al., *Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex*. 2003. **114**(4): p. 600-604.
159. Nitsche, M.A. and W.J.N. Paulus, *Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans*. 2001. **57**(10): p. 1899-1901.
160. Nitsche, M.A., W.J.R.n. Paulus, and neuroscience, *Transcranial direct current stimulation—update 2011*. 2011. **29**(6): p. 463-492.
161. Nitsche, M.A., et al., *Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex*. 2005. **568**(1): p. 291-303.
162. Norberg, M.M., J.H. Krystal, and D.F. Tolin, *A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy*. Biological psychiatry, 2008. **63**(12): p. 1118-1126.
163. Onur, O.A., et al., *The N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-cycloserine facilitates declarative learning and hippocampal activity in humans*. 2010. **67**(12): p. 1205-1211.
164. Onur, O.A., et al., *The N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-cycloserine facilitates declarative learning and hippocampal activity in humans*. Biol Psychiatry, 2010. **67**(12): p. 1205-11.
165. Opitz, A., et al., *On the importance of precise electrode placement for targeted transcranial electric stimulation*. 2018. **181**: p. 560-567.
166. Orlov, N.D., et al., *Stimulating cognition in schizophrenia: a controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning*. 2017. **10**(3): p. 560-566.
167. Owen, A.M., et al., *N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies*. Human brain mapping, 2005. **25**(1): p. 46-59.

168. 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*. 2016. **42**(5): p. 1253-1261.
169. Palm, U., et al., *Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials*. 2013. **6**(4): p. 690-695.
170. Papazova, I., et al., *Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC*. *Schizophrenia research*, 2018. **202**: p. 203-209.
171. Paulus, W.J.N.r., *Transcranial electrical stimulation (tES–tDCS; tRNS, tACS) methods*. 2011. **21**(5): p. 602-617.
172. Peters, E., et al., *Measuring delusional ideation: the 21-item Peters et al. Delusions Inventory (PDI)*. 2004. **30**(4): p. 1005-1022.
173. Peters, E.R., et al., *Specificity of the jump-to-conclusions bias in deluded patients*. 2008. **47**(2): p. 239-244.
174. Phillips, L.D. and W.J.J.o.e.p. Edwards, *Conservatism in a simple probability inference task*. 1966. **72**(3): p. 346.
175. Poels, E.M., et al., *Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery*. *Mol Psychiatry*, 2014. **19**(1): p. 20-9.
176. Polese, D., et al., *Treatment-resistant to antipsychotics: a resistance to everything? Psychotherapy in treatment-resistant schizophrenia and nonaffective psychosis: a 25-year systematic review and exploratory meta-analysis*. 2019. **10**: p. 210.
177. Potkin, S., et al., *Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: the FBIRN study*. 2009. **35**(1): p. 19-31.
178. Purpura, D.P. and J.G.J.J.o.n. McMurtry, *Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex*. 1965. **28**(1): p. 166-185.
179. Pytlik, N., et al., *Problems in measuring the JTC-bias in patients with psychotic disorders with the fish task: a secondary analysis of a baseline assessment of a randomized controlled trial*. 2020. **20**(1): p. 1-10.
180. Radhu, N., et al., *A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders*. 2013. **124**(7): p. 1309-1320.
181. Rapoport, J., J. Giedd, and N.J.M.p. Gogtay, *Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012*. 2012. **17**(12): p. 1228-1238.
182. Reichenberg, A. and P.D.J.P.b. Harvey, *Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance-based and brain imaging findings*. 2007. **133**(5): p. 833.
183. Ridding, M. and U.J.T.J.o.p. Ziemann, *Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects*. 2010. **588**(13): p. 2291-2304.
184. Rodríguez-Sánchez, J.M., et al., *Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis*. 2007. **191**(S51): p. s107-s110.
185. Rogasch, N.C., Z.J. Daskalakis, and P.B. Fitzgerald, *Cortical inhibition, excitation, and connectivity in schizophrenia: a review of insights from transcranial magnetic stimulation*. *Schizophrenia bulletin*, 2013. **40**(3): p. 685-696.
186. Rogasch, N.C., Z.J. Daskalakis, and P.B.J.S.b. Fitzgerald, *Cortical inhibition, excitation, and connectivity in schizophrenia: a review of insights from transcranial magnetic stimulation*. 2014. **40**(3): p. 685-696.
187. Rolls, E.T., et al., *Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex*. *Nat Rev Neurosci*, 2008. **9**(9): p. 696-709.

188. Rothwell, J.C., et al., *Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology*. 1999. **52**: p. 97-103.
189. Ruf, S.P., A.J. Fallgatter, and C.J.S.r. Plewnia, *Augmentation of working memory training by transcranial direct current stimulation (tDCS)*. 2017. **7**(1): p. 1-11.
190. Saunders, J.A., M.J. Gandal, and S.J.J.N.o.d. Siegel, *NMDA antagonists recreate signal-to-noise ratio and timing perturbations present in schizophrenia*. 2012. **46**(1): p. 93-100.
191. Savilla, K., et al., *Relationships between cognitive deficits, symptoms and quality of life in schizophrenia*. 2008. **42**(6): p. 496-504.
192. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C., *Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci*. *Nature*, 2014. **511**(7510): p. 421-7.
193. Schmitt, A., et al., *Schizophrenia as a disorder of disconnectivity*. 2011. **261**(2): p. 150-154.
194. Scholl, J., et al., *A role beyond learning for NMDA receptors in reward-based decision-making—a pharmacological study using d-cycloserine*. *Neuropsychopharmacology*, 2014. **39**(12): p. 2900-2909.
195. Scholl, J., et al., *A role beyond learning for NMDA receptors in reward-based decision-making—a pharmacological study using d-cycloserine*. 2014. **39**(12): p. 2900-2909.
196. Siebner, H.R. and U. Ziemann, *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. 2007: Springer-Verlag.
197. Smith, R.C., et al., *Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: a randomized controlled study*. 2015. **168**(1-2): p. 260-266.
198. So, S.H.-w., et al., *'Jumping to conclusions' data-gathering bias in psychosis and other psychiatric disorders—Two meta-analyses of comparisons between patients and healthy individuals*. 2016. **46**: p. 151-167.
199. Speechley, W.J., et al., *The contribution of hypersalience to the "jumping to conclusions" bias associated with delusions in schizophrenia*. 2010. **35**(1): p. 7.
200. Stagg, C.J., A. Antal, and M.A.J.T.j.o.E. Nitsche, *Physiology of transcranial direct current stimulation*. 2018. **34**(3): p. 144-152.
201. Stanislaw, H., N.J.B.r.m. Todorov, instruments,, and computers, *Calculation of signal detection theory measures*. 1999. **31**(1): p. 137-149.
202. Stefan, K., et al., *Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation*. *J Physiol*, 2002. **543**(Pt 2): p. 699-708.
203. Stefan, K., et al., *Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation*. 2000. **123**(3): p. 572-584.
204. Stephan, K.E., K.J. Friston, and C.D. Frith, *Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring*. *Schizophr Bull*, 2009. **35**(3): p. 509-27.
205. Stephan, K.E. and C. Mathys, *Computational approaches to psychiatry*. *Current opinion in neurobiology*, 2014. **25**: p. 85-92.
206. Sterzer, P., et al., *The Predictive Coding Account of Psychosis*. *Biol Psychiatry*, 2018. **84**(9): p. 634-643.
207. Sterzer, P., et al., *Decision-making in schizophrenia: A predictive-coding perspective*. 2019. **190**: p. 133-143.
208. Strube, W., et al., *Efficacy and interindividual variability in motor-cortex plasticity following anodal tDCS and paired-associative stimulation*. *Neural plasticity*, 2015. **2015**.

209. Strube, W., et al., *Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants*. Physiological reports, 2016. **4**(15).
210. Strube, W., et al., *Differential response to anodal tDCS and PAS is indicative of impaired focal LTP-like plasticity in schizophrenia*. 2016. **311**: p. 46-53.
211. Strube, W., et al., *Smoking restores impaired LTD-like plasticity in schizophrenia: a transcranial direct current stimulation study*. Neuropsychopharmacology, 2015. **40**(4): p. 822.
212. Strube, W., et al., *Unstable Belief Formation and Slowed Decision-making: Evidence That the Jumping-to-Conclusions Bias in Schizophrenia Is Not Linked to Impulsive Decision-making*. 2021.
213. Strube, W., et al., *Glutamatergic contribution to probabilistic reasoning and jumping to conclusions in schizophrenia: A double-blind, randomized experimental trial*. 2020. **88**(9): p. 687-697.
214. Strube, W., et al., *BDNF-Val66Met-polymorphism impact on cortical plasticity in schizophrenia patients: a proof-of-concept study*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2015. **18**(4): p. pyu040.
215. Strube, W., et al., *Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: a cross-sectional TMS Study*. Behavioural brain research, 2014. **264**: p. 17-25.
216. Szöke, A., et al., *Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis*. 2008. **192**(4): p. 248-257.
217. Tamminga, C.A.J.J.o.C.P., *The neurobiology of cognition in schizophrenia*. 2006. **67**: p. 9.
218. 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.
219. Tandon, R., H.A. Nasrallah, and M.S.J.S.r. Keshavan, *Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization*. 2009. **110**(1-3): p. 1-23.
220. Taylor, C.P., et al., *Pharmacology of dextromethorphan: Relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta(R)) clinical use*. Pharmacol Ther, 2016. **164**: p. 170-82.
221. Terney, D., et al., *Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation*. 2008. **28**(52): p. 14147-14155.
222. Tripoli, G., et al., *Jumping to conclusions, general intelligence, and psychosis liability: findings from the multi-centre EU-GEI case-control study*. 2021. **51**(4): p. 623-633.
223. Van Os, J. and S.J.T.L. Kapur, *Schizophrenia*. 2009. **374**(9690): p. 635-645.
224. Van Snellenberg, J.X., et al., *Mechanisms of working memory impairment in schizophrenia*. 2016. **80**(8): p. 617-626.
225. Veckenstedt, R., et al., *Incorrigibility, jumping to conclusions, and decision threshold in schizophrenia*. 2011. **16**(2): p. 174-192.
226. Voineskos, D., et al., *A review of evidence linking disrupted neural plasticity to schizophrenia*. 2013. **58**(2): p. 86-92.
227. Wallwork, R., et al., *Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia*. 2012. **137**(1-3): p. 246-250.
228. Weickert, C.S., et al., *Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia*. Mol Psychiatry, 2003. **8**(6): p. 592-610.

229. Wiethoff, S., M. Hamada, and J.C.J.B.s. Rothwell, *Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex*. 2014. **7**(3): p. 468-475.
230. Winterer, G. and D.R. Weinberger, *Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia*. Trends in neurosciences, 2004. **27**(11): p. 683-690.
231. Winterer, G. and D.R.J.C.N.R. Weinberger, *Cortical signal-to-noise ratio: Insight into the pathophysiology and genetics of schizophrenia*. 2003. **3**(1-2): p. 55-66.
232. Wobrock, T., et al., *Reduced cortical inhibition in first-episode schizophrenia*. Schizophr Res, 2008. **105**(1-3): p. 252-61.
233. Wolters, A., et al., *A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex*. 2003. **89**(5): p. 2339-2345.
234. Woud, M.L., et al., *Investigating d-cycloserine as a potential pharmacological enhancer of an emotional bias learning procedure*. Journal of Psychopharmacology, 2018. **32**(5): p. 569-577.
235. Ziemann, U., et al., *Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex*. Neurology, 1998. **51**(5): p. 1320-4.
236. Ziemann, U., et al., *TMS and drugs revisited 2014*. 2015. **126**(10): p. 1847-1868.
237. Ziemann, U.J.C.n., *TMS and drugs*. 2004. **115**(8): p. 1717-1729.
238. Zorumski, C.F. and Y. Izumi, *NMDA receptors and metaplasticity: mechanisms and possible roles in neuropsychiatric disorders*. Neurosci Biobehav Rev, 2012. **36**(3): p. 989-1000.
239. Zorumski, C.F. and L.L. Thio, *Properties of vertebrate glutamate receptors: calcium mobilization and desensitization*. Prog Neurobiol, 1992. **39**(3): p. 295-336.

8 Erklärung zur eigenständigen Anfertigung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitationsschrift mit dem Titel:

Multiparadigmatische Untersuchung exzitatorischer und inhibitorischer Modellsysteme bei Menschen mit einer Schizophrenie

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 Habilitationsschrift nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 26.10.2022

Unterschrift Dr. med. Wolfgang Cornelius Strube

9 Anhang

9.1.1 Anlage 1: Wissenschaftlicher Lebenslauf und Publikationen

Daten und Anschrift

Dr. med. Wolfgang Strube

geb. 27.02.1986 in München, verheiratet, zwei Kinder

Dienstanschrift 10/2022

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der
Universität Augsburg, Bezirkskrankenhaus Augsburg
Geschwister-Schönert-Straße 1, D-86156 Augsburg

Aktuelle Tätigkeit

Seit 05/2021	Stellvertretender ärztlicher Direktor der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Augsburg, Bezirkskrankenhaus Augsburg (Leitung Prof. Dr. A. Hasan)
Seit 05/2021	Personaloberarzt ebenda
seit 03/2020	Oberarzt ebenda, Schwerpunktbereich Schizophrenie & Leitung Studienzentrums (Leitung Prof. Dr. A. Hasan)
seit 01/2019	Oberarzt der geschützten Aufnahme- und Akutstation (23 Betten) sowie zusätzlich seit 04/2019 Oberarzt der Tagesklinik (27 Behandlungsplätze); beides an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München (Leitung Prof. Dr. P. Falkai)
seit 10/2012	Arzt in Weiterbildung an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München (Leitung Prof. Dr. P. Falkai)
seit 01/2013	Mitglied der Arbeitsgruppe Experimentelle Neuropsychologie und Neuropsychologie (Leitung Prof. Dr. A. Hasan)

Klinische Schwerpunktbereiche

- 03/2020 bis dato Leitung der Station B2 (allgemein offene psychiatrische Behandlungsstation für Frauen und Männer: 22 Betten, 3 teilstationäre Behandlungsplätze)
- 03/2020 bis dato Leitung der Forschungsambulanz und des klinischen Studienzentrums
- 03/2020 - 12/2020 Leitung der allgemeinen Tagklinik (teilstationäre Behandlungsstation für Frauen und Männer: 24 Behandlungsplätze)

Wissenschaftlicher Werdegang

- 10 / 2022** – Abschluss Habilitationsverfahren an der LMU München (Fachmentorat: Prof. Dr. P. Falkai, Prof. Dr. J. Remi, Prof. Dr. A. Hasan)
- Seit 2020** – Intramurale Forschungsförderung der Universität Augsburg (**93.000€**), Aufbau der Forschungsinfrastruktur an der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Augsburg (Bezirkskrankenhaus Augsburg), Etablierung einer wissenschaftlichen AG
- 2018-2020** – Aufbau und Leitung einer eigenen Arbeitsgruppe und erfolgreiche Antragsstellung für eigene Forschungsarbeiten mit wissenschaftlichen Mitarbeitern meiner AG, welche die bisherigen Forschungsansätze (Neurophysiologie und Neuropsychologie) kombinieren.
- 2016-2017** – Einjähriges *postdoctoral research fellowship* am Sobell Department of Motor-Neuroscience (University College London, UK) bei Prof. Sven Bestmann (<http://www.bestmannlab.com/>) (Auslandsforschungsförderung DFG). Durchführung zweier neuropharmakologischer Interventionsstudien an gesunden Kontrollprobanden unter Erlernen und Verwendung computioneller Modellierungstechniken (n=230 ProbandInnen). Wöchentliche Ausbildung im *methods meeting computational psychiatry* bei Prof. Karl Friston (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/Friston/>, University College London, UK).
- Parallele Durchführung einer computationellen Pilotstudie am Klinikum der Universität München (LMU) (n=45 Menschen mit einer Schizophrenie, n=45 Menschen mit einer Depression, n= 45 IQ gemachte gesunde Kontrollprobanden).
- Wissenschaftliche Weiterbildung und erfolgreiche Absolvierung des 1-wöchigen *Computational Psychiatry Course*, UZH Zürich 09/2016, bei Prof. Klaas Enno Stephan (<http://www.translationalneuromodeling.org/cpcourse/>).
- 2015** – Durchführung einer prospektiven experimentellen neurophysiologischen Studie an gesunden Kontrollprobanden zur Verlinkung fronto-kortikaler fazilitatorischer und inhibitorischer Netzwerke mittels Elektroenzephalographie, computationellen Modellen und Neuroplastizität und neuroplastizitäts-induzierenden Stimulationsverfahren.
- seit 2015 Tätigkeit als Prüfarzt EULAST Studie (NCT02146547), "European Long-acting Antipsychotics in Schizophrenia Trial ".

- seit 2015 Tätigkeit als Prüfarzt SPIRO treat Studie am Klinikum der Universität München (LMU).
- 2014** – Durchführung zweier experimenteller neurophysiologischer Studien an Patienten mit einer Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden (n=45) zur Untersuchung NMDA-erger und GABA-erger Netzwerke, Etablierung neuroplastizitäts-induzierender Stimulationsverfahren und Untersuchungsmethoden.
- 2013-2014** – Ausbildung in der Anwendung und Etablierung neuer neurophysiologischer Forschungsmethoden (EEG, TMS, EMG, tDCS, PAS) bei PD Dr. Alkomiet Hasan, Stellvertretender Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Leiter der Arbeitsgruppe Experimentelle Neuropsychologie und Neuropsychologie.
- Promotion (magna cum laude) im Bereich Medizinethik (Titel der Promotion: „Individuelle moralische Positionen, medizinethische Kenntnisse und Interaktionspräferenzen“) am Institut für klinische Ethik und Geschichte der Medizin am Klinikum der Universität München (LMU) sowie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Doktorvater Prof. Dr. F. Steger (inzwischen an der Universitätsklinik Ulm tätig).
- 2005-2012** – Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians Universität München (LMU). Fakultätsinterne Forschungsförderung „FöFoLe“ (3.500€, Förderung für Forschung und Lehre) zur Freistellung für ein Semester und zum Erlernen labormedizinischer und statistischer Forschungsmethoden.
- Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes.

Forschungsförderungen

- 2020/2021** – Intramurale Forschungsförderung der Universität Augsburg (**93.000€**) für zwei konsekutive Projekte zur therapeutischen Modifikation von charakteristischen Veränderungen von Wahrnehmungs- und Entscheidungsprozessen bei Menschen mit einer Schizophrenie
- 2018** – Förderung durch die Friedrich-Baur Stiftung zum Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe (**12.000€**); Reisestipendium der Schizophrenia International Research Society (SIRS)
- 2016** – Einjähriger Auslandsforschungsförderung (01/2016-12/2016) der Deutschen Forschungsgesellschaft (GZ: STR 1472/1-1, **42.000€**)
- 2015** – Fakultätsinterne Forschungsförderung der Münchner Medizinischen Wochenschrift (**11.700€**)

2014

- Fakultätsinterne Forschungsförderung „FöFoLe“ (Förderung für Forschung und Lehre, **49.000€**)

Mitgliedschaften in Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)
- Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP)
- Schizophrenia International Research Society (SIRS)
- Munich-Augsburg Centre for Brain Stimulation (MA-CBS)

Publikationsverzeichnis

Erst- und Letztautorenschaften

1. **Strube, W.**, Cimpianu, C. L., Ulbrich, M., Öztürk, Ö. F., Schneider-Axmann, T., Falkai, P., ... & Hasan, A. (2021). Unstable Belief Formation and Slowed Decision-making: Evidence That the Jumping-to-Conclusions Bias in Schizophrenia Is Not Linked to Impulsive Decision-making. *Schizophrenia Bulletin*. doi: 10.1093/schbul/sbab108. Online ahead of print. IF (2020): 9.306
2. Haeckert, J., Rothwell, J., Hannah, R., Hasan, A., & **Strube, W.** (2021). Comparative Study of a Continuous Train of Theta-Burst Stimulation for a Duration of 20 s (cTBS 300) versus a Duration of 40 s (cTBS 600) in a Pre-Stimulation Relaxed Condition in Healthy Volunteers. *Brain Sciences*, 11(6), 737. IF (2020): 3.11
3. **Strube, W.**, Marshall, L., Quattrocchi, G., Little, S., Cimpianu, C. L., Ulbrich, M., ... & Bestmann, S. (2020). Glutamatergic contribution to probabilistic reasoning and jumping to conclusions in schizophrenia: A double-blind, randomized experimental trial. *Biological Psychiatry*, 88(9), 687-697. IF (2020): 13.382
4. Haeckert, J., Lasser, C., Pross, B., Hasan, A., & **Strube, W.** (2020). Comparative study of motor cortical excitability changes following anodal tDCS or high-frequency tRNS in relation to stimulation duration. *Physiological Reports*, 8(19), e14595. IF (2020): 2.26
5. Campana M, Papazova I, Pross B, Hasan A, **Strube W** (2019) Motor-cortex excitability and response variability following paired-associative stimulation: a proof-of-concept study comparing individualized and fixed inter-stimulus intervals. *Experimental brain research*, 2019(1):1-8. IF (2019): 2.033
6. **Strube W**, Bunse T, Nitsche M, Palm U, Falkai P, Hasan A (2016) Differential response to anodal tDCS and PAS is indicative of impaired focal LTP-like plasticity in schizophrenia. *Behavioral Brain Research*, 311:46-53. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.bbr.2016.05.027>. IF (2016): 3.002
7. **Strube W**, Bunse T, Nitsche MA, Nikolaeva A, Palm U, Padberg F, Falkai P, Hasan A (2016). Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA

- transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiological Reports*, 4(15). doi: 10.14814/phy2.12884. IF (2020): 2.05
8. **Strube W**, Bunse T, Malchow B, Hasan A (2015) Efficacy and interindividual variability in motor-cortex plasticity following anodal tDCS and paired associative stimulation, *Neural Plasticity*, 2015: 530423. doi:10.1155/2015/530423 & Corrigendum zur Originalarbeit. *Neural Plasticity*. 2015:903265. doi: 10.1155/2015/903265.IF (2015): 3.568
 9. **Strube W**, Bunse T, Nitsche MA, Wobrock T, Aborowa R, Misewitsch K, Herrmann M, Falkai P, Hasan A (2014). Smoking Restores Impaired LTD-like Plasticity in Schizophrenia - a Transcranial Direct Current Stimulation Study. *Nature Neuropsychopharmacology*, 40(4):822-30. doi: 10.1038/npp.2014.275. Impact factor (2014): 7.833. IF (2014): 7.833
 10. **Strube W**, Nitsche MA, Wobrock T, Bunse T, Rein B, Herrmann M, Schmitt A, Nieratschker V, Witt S, Rietschel M, Falkai P, Hasan A (2014). BDNF-Val66Met-polymorphism impact on cortical plasticity in schizophrenia patients: a proof-of-concept study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(4). doi: 10.1093/ijnp/pyu040. IF (2014): 5.264
 11. **Strube W**, Wobrock T, Bunse T, Palm U, Padberg F, Malchow B, Falkai P, Hasan A (2014). Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: a cross-sectional TMS Study. *Behavioural brain research*, 264:17-25. doi: 10.1016/j.bbr.2014.01.041. IF (2014): 3.629

Co-Autorenschaften

- Campana, M., Wagner, E., Wobrock, T., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., ... **Strube, W.** & Hasan, A. (2021). Effects of high-frequency prefrontal rTMS on heart frequency rates and blood pressure in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 140, 243-249.
- Roeh, A., Schoenfeld, J., Raab, R., Landes, V., Papazova, I., Haller, B., **Strube, W.**, ... & Scherr, J. (2021). Effects of Marathon Running on Cognition and Retinal Vascularization: A Longitudinal Observational Study. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1;53(10):2207-2214.
- Henco, L., Diaconescu, A. O., Lahnakoski, J. M., Brandi, M. L., Hörmann, S., Hennings, J., **Strube, W.**, ... & Mathys, C. (2020). Aberrant computational mechanisms of social learning and decision-making in schizophrenia and borderline personality disorder. *PLoS computational biology*, 16(9), e1008162.
- Löhrs, L., Handrack, M., Kopp, I., Jessen, F., Wagner, E., **Strube, W.**, Falkai, P., ... & Hasan, A. (2020). Evaluation of evidence grades in psychiatry and psychotherapy guidelines. *BMC psychiatry*, 20(1), 1-11.
- Wagner, E., Oviedo-Salcedo, T., Pelzer, N., **Strube, W.**, Maurus, I., Gutwinski, S., ... & Hasan, A. (2020). Effects of smoking status on remission and metabolic and cognitive outcomes in schizophrenia patients treated with clozapine. *Pharmacopsychiatry*, 53(06), 273-283.

- Mezger, E., Brunoni, A. R., Hasan, A., Häckert, J., **Strube, W.**, Keeser, D., ... & Palm, U. (2020). tDCS for auditory verbal hallucinations in a case of schizophrenia and left frontal lesion: efield simulation and clinical results. *Neurocase*, 26(4), 241-247.
- Papazova, I., **Strube, W.**, Wienert, A., Henning, B., Schwippel, T., Fallgatter, A. J., ... & Hasan, A. (2020). Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation on working memory performance in healthy participants. *Consciousness and Cognition*, 83, 102959.
- Hasan, A., Roeh, A., Leucht, S., Langguth, B., Hansbauer, M., Oviedo-Salcedo, T., **Strube, W.** ... & Falkai, P. (2020). Add-on spironolactone as antagonist of the NRG1-ERBB4 signaling pathway for the treatment of schizophrenia: study design and methodology of a multicenter randomized, placebo-controlled trial. *Contemporary clinical trials communications*, 17, 100537.
- Wagner E, Wobrock T, Kunze B, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, Hajak G, Ohmann C, Verde PE, Rietschel M, Ahmed R, Honer WG, Siskind D, Malchow B, **Strube W**, Schneider-Axmann T, Falkai P, Hasan A (2019) Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with treatment-resistant negative symptoms treated with clozapine. *Schizophr Res.* 2019 Jan 28. pii: S0920-9964(19)30029-5. doi: 10.1016/j.schres.2019.01.021.
- Quattrocchi G, Monaco J, Ho A, Irmen F, **Strube W**, Ruge D, Bestmann S, Galea JM (2018) Pharmacological Dopamine Manipulation Does Not Alter Reward-Based Improvements in Memory Retention during a Visuomotor Adaptation Task. *eNeuro*. 2018 Jul 16;5(3).
- Schwippel T, Papazova I, **Strube W**, Fallgatter AJ, Hasan A, Plewnia C (2018) Beneficial effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on spatial working memory in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018 Dec; 28(12):1339-1350. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.09.009.
- Papazova I, **Strube W**, Becker B, Henning B, Schwippel T, Fallgatter AJ, Padberg F, Palm U, Falkai P, Plewnia C, Hasan A (2018) Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. *Schizophr Res.* pii: S0920-9964(18)30366-9.
- Hansbauer M, Wobrock T, Kunze B, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, Hajak G, Ohmann C, Verde PE, Rietschel M, Ahmed R, Honer WG, Malchow B, **Strube W**, Schneider-Axmann T, Falkai P, Hasan A (2018) 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.* 263:22-29.
- Göglér N, Papazova I, Oviedo-Salcedo T, Filipova N, **Strube W**, Funk J, Müller HJ, Finke K, Hasan A (2017) Parameter-Based Evaluation of Attentional Impairments in Schizophrenia

and Their Modulation by Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation. *Front Psychiatry*. 29;8:259.

- Gögler N, Willacker L, Funk J, **Strube W**, Langgartner S, Napiórkowski N, Hasan A, Finke K (2017) Single-session transcranial direct current stimulation induces enduring enhancement of visual processing speed in patients with major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 267(7):671-686.
- Hasan A, Brinkmann C, **Strube W**, Palm U, Malchow B, Rothwell JC, Falkai P, Wobrock T (2015): Investigations of motor-cortex cortical plasticity following facilitatory and inhibitory transcranial theta-burst stimulation in schizophrenia: a proof-of-concept study. *Journal of Psychiatric Research*, 61:196-204.
- Hasan A, Wolff-Menzler C, Pfeiffer S, Falkai P, Weidinger E, Jobst A, Hoell I, Malchow B, Yeganeh-Doost P, **Strube W**, Quast S, Müller N, Wobrock T (2015) Transcutaneous noninvasive vagus nerve stimulation (tvNS) in the treatment of schizophrenia: a bicentric randomized controlled pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 265(7):589-600.
- Bunse T, Wobrock T, **Strube W**, Padberg F, Palm U, Falkai P, Hasan A (2014) Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review. *Brain Stimul*. 7:158-169. **Review**.
- Hasan A, Bergener T, Nitsche MA, **Strube W**, Bunse T, Falkai P, Wobrock T (2013) Impairments of motor-cortex responses to unilateral and bilateral direct current stimulation in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 4:121.

Fallberichte

- **Strube W**, Kirsch B, Padberg F, Hasan A, Palm U (2016) Transcranial Direct Current Stimulation as Monotherapy for the Treatment of Auditory Hallucinations During Pregnancy: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol*. 36(5):534-5.
- Langgartner S, **Strube W**, Oviedo T, Hansbauer M, Karch S, Wirth S, Falkai P, Hasan A (2016) Treatment-resistant Schizophrenia and Global Cortical Atrophy in a Patient with Turner Syndrome. *Pharmacopsychiatry*. 49(6):262-263.
- **Strube W**, Hasan A, Bogner JR. [Organic psychoses in HIV-infected patients--an interdisciplinary case report]. *MMW Fortschr Med*. 12;156 Suppl 1:22-3. German.

Co-Autorenschaften in systematischen Reviews

- Hansbauer, M., Wagner, E., **Strube, W.**, Röh, A., Padberg, F., Keeser, D., ... & Hasan, A. (2020). rTMS and tDCS for the treatment of catatonia: a systematic review. *Schizophrenia Research*.
- Hasan, A., von Keller, R., Friemel, C. M., Hall, W., Schneider, M., Koethe, D., **Strube, W.**, ... & Hoch, E. (2020). Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 270(4), 403-412.

- Cimpianu CL, **Strube W**, Falkai P, Palm U, Hasan A (2017) Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. J Neural Transm (Vienna). 124(1):145-158.
- Hasan A, **Strube W**, Palm U, Wobrock T (2016) Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes. Schizophr Bull. 42 Suppl 1:S95-S109.
- Palm U, Hasan A, **Strube W**, Padberg F (2016) tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 266(8):681-694.
- Hasan A, Wobrock T, Palm U, **Strube W**, Padberg F, Falkai P, Fallgatter A, Plewnia C (2015). [Non-invasive brain stimulation for treatment of schizophrenic psychoses]. Nervenarzt. 86(12):1481-91. [German Article]

Autorenschaften in Arbeiten in deutscher Sprache

- Hasan, A., Häckert, J., & **Strube, W.** (2021). Nicht dopaminerge Antipsychotika: Hintergründe und neue Substanzen. InFo Neurologie+ Psychiatrie, 23(4), 42-49.
- Haller, N., Hasan, A., Padberg, F., **Strube, W.**, Valiengo, L. D. C. L., Brunoni, A. R., ... & Palm, U. (2021). Transkranielle elektrische Hirnstimulationsverfahren zur Behandlung der Negativsymptomatik bei Schizophrenie. Der Nervenarzt, 1-10. doi: 10.1007/s00115-021-01065-5. Online ahead of print.

Buchkapitel

- Hasan, A. & **Strube, W.** (2021) Akute vorübergehende psychotische Störungen in Bauer, M., Meyer-Lindenberg, A., Kiefer, F., & Philipsen, A. (Eds.). (2021). Referenz Psychische Störungen. Georg Thieme Verlag. Seite 136 ff.

9.1.2 Anlage 2: Danksagung

Besonderer Dank gilt vorweg Prof. Dr. P. Falkai, dessen konstante Förderung und vielfache Bestätigung mir es ermöglicht haben, neben einer hervorragenden klinischen Ausbildung diese Habilitation durchzuführen zu dürfen.

Zudem bin ich Prof. Dr. A. Hasan äußerst dankbar für seinen steten Rückhalt und seine Unterstützung sowohl in der Klinik, wie auch in der Forschung, für seine Förderung meiner klinischen Fähigkeiten, für sein nimmermüdes Bemühen, mir ordentliches wissenschaftliches Arbeiten als Vorbild und Lehrer zu vermitteln, für seine Geduld mit meinen Lernfortschritten und für seine Menschlichkeit und seinen Humor in allen Höhen und Tiefen, die ein solches Projekt mit sich bringt.

Beiden möchte ich zudem dafür danken, dass Sie mich auch in Phasen, in denen mir persönliche Umstände den Fortgang der wissenschaftlichen Arbeit erschwerten, weiter gefördert und unterstützt haben. Ohne diese Hilfe, wäre diese Habilitation nicht möglich gewesen.

Ich danke außerdem meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. F. Steger, für die Anleitung in der Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen und die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe selbständiges Arbeiten erlernen zu dürfen.

Ganz besonderer Dank gebührt außerdem auch allen Doktorand*innen und Masterand*innen, mit denen ich über die Jahre dieses Habilitationsprojektes zusammenarbeiten durfte und durch deren Einsatz und mit deren Unterstützung viele der hier dargestellten Projekte erst möglich wurden.

Much heartfelt thanks go to both Prof. S. Bestmann and Dr. Louise Marshall (UCL London). Prof. Bestmann offered me the possibility to work and learn at his lab and helped me to develop myself as a researcher through his unique ways of teaching. However, none of it would have been possible without Louise Marshall and her patience, her brilliant ways of teaching, her sense of humor, and many shared cups of tea. I sincerely hope that we will continue working together on future projects.

Meiner Familie, meinen Freunden und vor allem meiner geliebten Frau Nina und meinem Sohn Julian danke ich abschließend von ganzem Herzen für die viele Unterstützung, den steten Rückhalt und die viele viele Zeit, die sie mir geschenkt haben und die es ermöglicht hat, diese Arbeit schließlich fertig zu stellen.

9.1.3 Anlage 3: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	18
Abbildung 2	20
Abbildung 3	24
Abbildung 4	27
Abbildung 5	31
Abbildung 6	32
Abbildung 7	36
Abbildung 8	40
Abbildung 9	44
Abbildung 10	45
Abbildung 11	46
Abbildung 12	51
Abbildung 13	52
Abbildung 14	57
Abbildung 15	58
Abbildung 16	62
Abbildung 17	66
Abbildung 18	73
Abbildung 19	78
Abbildung 20	82
Abbildung 21	87

9.1.4 Anlage 5: Angang der relevanten Originalarbeiten

Nachfolgend sind die unter den Punkten 5.1 bis 5.4 aufgeführten Originalarbeiten in chronologischer Reihenfolge wie in der Habilschrift dargestellt aufgeführt:

- **Strube W** et al. (2014): Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: a cross-sectional TMS Study. *Behavioural brain research*, 264:17-25.
- **Strube W** et al. (2015): Efficacy and interindividual variability in motor-cortex plasticity following anodal tDCS and paired-associative stimulation. *Neural Plasticity* 2015:53042.
- **Strube W** et al. (2016): Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiological reports* 2016;4(15).
- **Strube W** et al. (2016): Differential response to anodal tDCS and PAS is indicative of impaired focal LTP-like plasticity in schizophrenia. *Behavioral Brain Research*, 311:46-53.
- Gögler N, **Strube W** et al. (2017): Parameter-based evaluation of attentional impairments in schizophrenia and their modulation by prefrontal transcranial direct current stimulation. *Frontiers in psychiatry*, 8, 259.
- Papazova I, **Strube W** et al. (2018): Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. *Schizophrenia Research*, 202, 203-209.
- **Strube W** et al. (2020): Glutamatergic contribution to probabilistic reasoning and jumping to conclusions in schizophrenia: A double-blind, randomized experimental trial. *Biological Psychiatry*, 88(9), 687-697.
- **Strube W** et al. (2021): Unstable Belief Formation and Slowed Decision-making: Evidence That the Jumping-to-Conclusions Bias in Schizophrenia Is Not Linked to Impulsive Decision-making. *Schizophrenia Bulletin*. sbab108. doi: 10.1093/schbul/sbab108. Online ahead of print.
- Campana M, [...] **Strube W*** (2019): Motor-cortex excitability and response variability following paired-associative stimulation: a proof-of-concept study comparing individualized and fixed inter-stimulus intervals. *Experimental Brain Research* 237(7):1727-1734.
* Letztautor
- Haeckert J, [...] **Strube W*** (2020): Comparative study of motor cortical excitability changes following anodal tDCS or high-frequency tRNS in relation to stimulation duration. *Physiological Reports*, 8(19), e14595.
* Letztautor