

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



**Multimodale Untersuchungen der kortikalen Exzitabilität
bei Patienten mit Schizophrenie**

Dissertation

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

vorgelegt von

Benjamin Dominik Pross

aus

Böblingen

Jahr

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Alkomiet Hasan
Mitberichterstatter:	PD Dr. Elisabeth Kaufmann Prof. Dr. Andrea Szelényi
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. Astrid Röh PD Dr. med. Wolfgang Strube
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	19.07.2024

Inhaltsverzeichnis	
Zusammenfassung	4
Abstract (English)	6
Abkürzungsverzeichnis	8
Publikationsliste	9
Beitrag zu den Veröffentlichungen	10
<i>Beitrag zu Paper I</i>	10
<i>Beitrag zu Paper II</i>	10
Einleitung	11
<i>Theoretischer Hintergrund</i>	11
<i>Übergeordnete Fragestellung</i>	13
<i>Hypothese Projekt I</i>	13
<i>Hypothese Projekt II</i>	13
Methoden	14
<i>Projekt I</i>	14
<i>Projekt II</i>	14
Kollektive	16
<i>Projekt I</i>	16
<i>Projekt II</i>	16
Statistische Methoden	18
<i>Paper I</i>	18
<i>Paper II</i>	18
Darstellung der Ergebnisse und Einordnung	20
Übergeordnete Diskussion der Ergebnisse	25
Literaturverzeichnis	27
Paper I	30
Paper II	31
Danksagung	32
Affidavit	33
Lebenslauf	34
Publikationsliste	35

Zusammenfassung

Eine Vielzahl an Untersuchungen hat gezeigt, dass Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Veränderungen der kortikalen Exzitabilität aufweisen. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde immer wieder die Hypothese eines Ungleichgewichts zwischen Erregung und Hemmung als neue pathophysiologische Erklärung der Schizophrenie vorgeschlagen. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf hemmenden kortikalen Prozessen, die bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden reduziert sind.

Die genaue Rolle dieser Exzitabilitätsveränderungen innerhalb der kortikalen Strukturen und ihr Einfluss auf die Entstehung der typischen Symptome der Schizophrenie, ist unklar. Gleichzeitig ist es entscheidend, ein genaueres und tieferes Verständnis dieser Prozesse zu erlangen, um die Pathogenese nachvollziehen zu können und gezielte therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Ziel dieser Dissertation, die aus zwei Originalarbeiten besteht, war es, besser zu verstehen, welchen Einfluss die Stimulation cholinergischer Netzwerke durch chronischen Nikotinkonsum auf die kortikale Exzitabilität hat und wie sich durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) induzierte Veränderungen auf elektrophysiologischer Ebene im Elektroenzephalogramm (EEG), über die Zeit verändern. Beide Arbeiten konzentrierten sich auf die kortikale Erregbarkeit bei Patienten mit Schizophrenie und deren Modulation durch die genannten „Interventionen“.

In Projekt I durchliefen zwanzig Patienten mit Schizophrenie eine anodale tDCS des DLPFC. Vor und nach der tDCS wurden EEGs im Ruhezustand (resting-state) durchgeführt, um elektrophysiologische Veränderungen durch die Stimulation zu erfassen. Wir nahmen an, dass es durch die Stimulation in den stimulierten und den verbundenen Hirnregionen zu langanhaltenden Aktivitätsveränderungen kommt und, wie in anderen Arbeiten, insbesondere hochfrequente Frequenzbänder Veränderungen aufweisen.

In Projekt II nahmen 26 Patienten mit einer Schizophrenie an unseren Exzitabilitätsmessungen, durchgeführt mit transkranieller Magnetstimulation (TMS), teil. Die Gruppe bestand aus Rauchern und Nichtrauchern deren Exzitabilitätsmuster verglichen wurden. Wir erwarteten, dass sich die Gruppen in ihren Exzitabilitätsmustern unterscheiden und sich bekannte Schizophrenie-typische inhibitorische Defizite bei Rauchern normalisieren. Projekt I zeigte als deutlichstes Ergebnis einen signifikanten Anstieg der alpha I Aktivität in der anodal stimulierten Hemisphäre. Die Veränderungen zeigten sich über alle Messzeitpunkte stabil und deuten auf das Potential der tDCS hin, Steigerungen der elektrophysiologischen Aktivität, die als Exzitabilität interpretiert werden kann, zu induzieren.

Die Ergebnisse in Projekt II zeigten eine gesteigerte, cholinerg gesteuerte, kortikospinale Hemmung bei rauchenden Patienten mit Schizophrenie. Dies deutet darauf hin, dass

chronischer Nikotinkonsum, Schizophrenie-typische Defizite in der kortikalen Exzitabilität zu einem gewissen Maße ausgleichen kann.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die kortikale Exzitabilität bei Patienten mit Schizophrenie moduliert werden kann, durch gezielte Interventionen aber auch durch „Lebensstilfaktoren“. Unsere Hypothesen zeigten sich in vielen Teilen als bestätigt. Elektrophysiologische Aktivitätsänderungen zeigten sich als sehr stabil und in Hirnarealen, die mit dem DLPFC eng verbunden sind. Allerdings veränderte sich das alpha I Frequenzband und nicht hochfrequente Frequenzbänder, wie in vorherigen Arbeiten. In Projekt II zeigte sich die erwartete normalisierende Wirkung von chronischem Nikotinkonsum, allerdings nicht in mehreren, sondern nur in einem Protokoll, der SAI (short-afferent inhibition), dem cholinerge Prozesse zugrunde liegen.

Abstract (English)

A growing number of studies have shown deficits in cortical excitability in patients with schizophrenia compared to healthy controls. Based on these results, the hypothesis of an imbalance between excitation and inhibition has been repeatedly proposed as a pathophysiological explanation of schizophrenia. In particular inhibitory cortical processes are reduced in patients with schizophrenia compared to healthy controls.

The role of these excitability changes in cortical processes and in the development of schizophrenia related symptoms is unclear. However, it is crucial to gain a more accurate and deeper understanding of these processes to develop specific therapeutic interventions.

The aim of this dissertation, which consists out of two original publications, was to better understand the stimulation of cholinergic networks by chronic nicotine consumption on cortical excitability and how the modulation of cortical excitability by tDCS changes over time on the electrophysiological level in the EEG. Both papers focused on cortical excitability in patients with schizophrenia and its modulation by different "interventions".

In Project I, twenty patients with schizophrenia underwent anodal tDCS of the DLPFC. Resting-state EEGs were performed before and after tDCS to record electrophysiological changes due to the stimulation. We expected long-lasting activity changes due to stimulation in the stimulated and connected brain regions and high-frequency bands to be altered as seen in other studies.

In Project II, 26 patients with schizophrenia participated in our excitability measurements performed with transcranial magnetic stimulation (TMS). The group consisted of smokers and non-smokers whose excitability patterns were compared. We expected the groups to differ in their excitability patterns and schizophrenia related inhibitory deficits to be normalized in smokers.

Project I showed a long lasting, significant increase in alpha I activity in the anodal stimulated hemisphere. The changes were stable over all measurements, indicating the potential of tDCS to induce increases in electrophysiological activity that can be interpreted as excitability.

Results in Project II showed an increased cholinergically driven corticospinal inhibition in smoking patients with schizophrenia. This suggests that chronic nicotine use, has the potential to ameliorate schizophrenia related deficits in cortical excitability.

In conclusion, we could demonstrate that cortical excitability can be modulated in patients with schizophrenia, by targeted interventions but as well by lifestyle factors. We were able to affirm our hypotheses to some extent. Electrophysiological activity changes were shown to be stable over time and in brain regions connected with the stimulated area. However, the alpha I frequency band changed and not the high-frequency bands as described in previous works. In Project II, the expected normalizing effect of chronic nicotine consumption was evident, but

not in multiple, but only in one protocol- the SAI (short afferent inhibition), which is driven by cholinergic networks.

Abkürzungsverzeichnis

ACh – Acetylcholin

DLPFC – dorsolateraler präfrontaler Kortex

EEG – Elektroenzephalogramm

GABA – Gamma-Amino Buttersäure

ICF – intracortical fascilitation (= intrakortikale Erregung)

RMT – resting motor threshold (= Ruhemotorische Schwelle)

SAI – short afferent inhibition (= kurze afferente Hemmung)

SICI – short intracortical inhibition (= kurze intrakortikale Hemmung)

tDCS – transkranielle Gleichstromstimulation

TMS – transkranielle Magnetstimulation

Publikationsliste

Paper I (Projekt 1)

Pross, B., Strube, W., Papazova, I., Güler, D., Häckert, J., Keeser, D., Padberg, F., Siamouli, M., Falkai, P., Hasan, A. (2022). Anodal transcranial direct current stimulation sustainably increases EEG alpha activity in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep.*, 42: 323– 332. <https://doi.org/10.1002/npr2.12274>

Paper II (Projekt 2)

Pross, B., Muenz, S., Nitsche, M. A., Padberg, F., Strube, W., Papazova, I., Falkai, P. & Hasan, A. (2023). Smoking status ameliorates cholinergic impairments in cortical inhibition in patients with schizophrenia. *Brain Research*, 1812, 148380. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148380>

Beitrag zu den Veröffentlichungen

Beitrag zu Paper I

In dieser Publikation werden die Auswirkungen von präfrontaler tDCS auf EEG-Veränderungen (resting-state) bei Patienten mit Schizophrenie über den Zeitraum von einer Stunde dargestellt. Bei dieser Arbeit bereitete ich die Rohdaten auf, war an der gesamten statistischen Auswertung maßgeblich beteiligt, sowie der Interpretation der Daten und dem Schreiben des Manuskripts. Die Erhebung der Daten wurde von Melina Siamouli (MS), Wolfgang Strube (WS) und Daniel Keeser (DK) durchgeführt. Die Vorbereitung der Rohdaten für die weitere statistische Auswertung führte ich mit Hilfe von Analyzer II (BrainVision) durch. Das Softwarepaket LORETA nutzte ich, um die Quellenlokalisierung der gemessenen Potentialveränderungen zu ermitteln und führte vergleichende statistische Analysen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten durch. Weitere statistische Analysen führte ich mit Hilfe von „IBM-SPSS“ durch. In der Auswertung der Daten wurde ich von Alkomiet Hasan (AH), Irina Papazova (IP) und DK unterstützt. Die Gesamtheit des ursprünglichen Manuskripts wurde von mir verfasst (Einleitung, Methoden, Ergebnisse und Diskussion), an der Überarbeitung des Erstentwurfs waren alle Co-Autorinnen und Co-Autoren beteiligt. Anpassungen des Manuskripts an die Vorschläge der Gutachter im Revisionsprozess des wissenschaftlichen Journals „Neuropsychopharmacology Reports“ bis hin zur Veröffentlichung führte ich unter der Supervision von AH durch.

Beitrag zu Paper II

In dieser Publikation werden die Auswirkungen von chronischem Nikotinkonsum bei Patienten mit Schizophrenie auf die kortikale Exzitabilität evaluiert. Ich war im Rahmen dieser Arbeit verantwortlich für die protokollgemäße Umsetzung und Durchführung der Studie, die Erhebung der Daten und Rekrutierung der Patienten. Darüber hinaus bereitete ich die Rohdaten auf, führte die statistische Auswertung durch, interpretierte die Daten und schrieb gemeinsam mit Susanne Münz (SM) das Manuskript. SM war ebenfalls an der Erhebung der Daten und Rekrutierung der Patienten beteiligt. Die Vorbereitung der Rohdaten für die weitere statistische Auswertung führte ich mit Hilfe von SIGNAL durch. Die weiteren statistischen Analysen führte ich mit dem Programm JASP durch. In der Auswertung der Daten wurde ich von Alkomiet Hasan (AH), Irina Papazova (IP) und Michael Nitsche (MN) unterstützt. Die Gesamtheit des ursprünglichen Manuskripts wurde von SM und mir verfasst (Einleitung, Methoden, Ergebnisse und Diskussion), an der Überarbeitung des Erstentwurfs waren alle Co-Autorinnen und Co-Autoren beteiligt. Anpassungen des Manuskripts an die Vorschläge der Gutachter im Revisionsprozess des wissenschaftlichen Journals „Brain Research“ bis hin zur Veröffentlichung führte ich unter der Supervision von AH durch.

Einleitung

Theoretischer Hintergrund

Die kortikale Exzitabilität (Erregbarkeit), bezieht sich auf das Maß an Aktivität oder Reaktionsfähigkeit von Neuronen in der Großhirnrinde, der äußersten Schicht des Gehirns, die für viele höher kognitive Funktionen verantwortlich ist. Sie wird als Gradmesser verwendet, um die Fähigkeit des Gehirns zu beschreiben, sich an neue Reize anzupassen oder darauf zu reagieren. Eine hohe Exzitabilität wird mit einer höheren Adaptationsfähigkeit des Gehirns in Verbindung gebracht, wohingegen eine verringerte Exzitabilität in Zusammenhang mit einer eingeschränkten Reaktionsfähigkeit des Gehirns gebracht wird.

Für die Messung der kortikalen Exzitabilität können unterschiedliche Methoden verwendet werden. Die häufigste Methode zur Messung der kortikalen Exzitabilität ist die transkranielle Magnetstimulation (TMS), die nebenwirkungsarm und non-invasiv, kortikale Neurone aktiviert. Die Größe der elektromyografischen Antwort wird dabei als objektives Korrelat der kortikalen Erregbarkeit verwendet. Veränderungen werden meist über dem motorischen Kortex gemessen, der als Model für andere Hirnareale verwendet wird.

Zudem kann kortikale Erregbarkeit über das Elektroenzephalogramm (EEG) erfasst werden. Hierbei werden Veränderungen in den Frequenzbändern als Maß für kortikale Exzitabilität verwendet. Die Messung der Frequenzbandveränderungen erfolgt im EEG meist über dem gesamten Kopf, wodurch Veränderungen in einzelnen oder über Areale hinweg erfasst werden können.

Neben der Messung wird die Modulation der kortikalen Exzitabilität in der wissenschaftlichen und klinischen Praxis eingesetzt, um gezielte kortikale Effekte hervorzurufen. Mit Hilfe von unterschiedlichen TMS Protokollen werden Veränderungen in bestimmten Arealen durch lang- und kurzweilige Stimulationsamplituden evoziert, um so gezielt z.B. Symptome zu lindern. Diese Veränderungen können, abhängig von der Stimulation und dem gewählten Protokoll, von wenigen Millisekunden bis hin zu mehreren Stunden anhalten (Antal et al., 2022). In gleicher Weise wird die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) in unterschiedlichen Protokollen und über verschiedenen Hirnarealen eingesetzt, um Veränderungen der kortikalen Exzitabilität zu induzieren. Sowohl Inhibition als Exzitation können mit den genannten Methoden hervorgerufen werden.

Neurotransmitter beeinflussen die kortikale Exzitabilität maßgeblich. Veränderungen in einzelnen Transmitter-Schaltkreisen führen zu Veränderungen der kortikalen Exzitabilität in Form von stärkerer Exzitation oder vermehrter Inhibition (Ziemann et al., 2015). Durch eine Reihe an pharmakologischen Studien konnten bestimmte Neurotransmitterschaltkreise einzelnen TMS-Protokollen zugeordnet werden. Hierdurch können in vivo kortikale

Veränderungen bzw. Veränderungen in der Transmission bestimmter Neurotransmitter mit Hilfe von TMS erfasst werden (Ziemann et al., 2015).

Im Zusammenhang mit Schizophrenie gibt es einige Arbeiten, die auf eine Veränderung der kortikalen Erregbarkeit hinweisen. Diesen Ergebnissen folgend wurde die Hypothese des Ungleichgewichts zwischen Erregung und Hemmung (Exzitations-Inhibitions-Hypothese engl. excitation-inhibition (E/I) imbalance hypothesis) als pathologische Entstehungshypothese der Schizophrenie vorgeschlagen (Liu et al., 2021). Diese geht davon aus, dass veränderte kortikale Exzitation und Inhibition auf molekularer und zellulärer Ebene, die Grundlage für die Pathophysiologie neuropsychiatrischer Erkrankungen wie der Schizophrenie sind. Für die Schizophrenie steht dabei die kortikale Hemmung, die bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden reduziert ist, im Fokus.

Eine Reihe an Studien, zeigt eine reduzierte intrakortikale Inhibition, gemessen mit einem Protokoll, das kurzzeitige intrakortikale Hemmung induziert (short intracortical inhibition - SICI) (Bunse et al., 2014). Diese Ergebnisse deuten auf Veränderungen von GABA-ergen (Gamma-Amino-Buttersäure) Schaltkreisen hin, da diese Neurotransmitter maßgeblich die intrakortikale Inhibition steuern (di Hou, Santoro, Biondi, Shergill, & Premoli, 2021). Dieser Effekt konnte auch in anderen Studien nachgewiesen werden und es ist bekannt, dass Patienten mit Schizophrenie in mehreren Bereichen des Gehirns eine Reduktion GABA-erger Interneurone, GABA synthetisierender Enzyme und einen reduzierten GABA-Transport aufweisen (Benes, 2015; Hashimoto, Arion, et al., 2008; Hashimoto, Bazmi, et al., 2008).

EEG-Studien zeigten bei Patienten mit Schizophrenie Unterschiede in den Beta- und Gamma-Frequenzbändern im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Uhlhaas & Singer, 2015). Diese EEG-Befunde werden auf eine dysfunktionale GABA-erge Neurotransmission zurückgeführt, da angenommen wird, dass diese für die Produktion und Modulation dieser Frequenzbänder zuständig sind (McNally & McCarley, 2016). Arbeiten, die TMS und EEG kombinierten, konnten zudem bei Patienten mit Schizophrenie eine reduzierte Inhibition im Gamma-Frequenzband insbesondere in präfrontalen und dorsolateralen Arealen feststellen (Radhu et al., 2017).

Darüber hinaus liegen Hinweise auf eine Beteiligung der cholinergen Neurotransmission für die Schizophrenie vor. TMS Studien zeigten für Patienten mit Schizophrenie eine reduzierte afferente Hemmung gemessen mit einem Protokoll, das kurzzeitige afferente Hemmung induziert (short afferent inhibition - SAI) (Noda et al., 2017; Shoyama et al., 2013). Diesen Prozessen liegt die cholinerge Neurotransmission zugrunde (Ziemann et al., 2015). Experimentelle pharmakologische Studien konnten durch die Gabe von Acetylcholin (ACh) Agonisten bei Patienten mit Schizophrenie eine Reduktion der Positiv- und

Negativsymptomatik hervorrufen (Brannan et al., 2021) und kognitive Funktionen verbessern (Dondé et al., 2020; Freedman, 2014; Terry & Callahan, 2020). Die Dysregulation des cholinergen Systems in der Pathophysiologie der Schizophrenie wird schon seit längerem angenommen (D'Souza & Markou, 2012) und in Studien belegt in Form von Veränderungen des Acetylcholin (ACh)-Spiegels (Bustillo et al., 2002; Théberge et al., 2004), einer Veränderung der Anzahl der ACh-Neuronen (Garcia-Rill et al., 1995) sowie der nAChR-Expression und -Funktion (Breese et al., 2000; Durany et al., 2000; Guan, Zhang, Blennow, & Nordberg, 1999). Auch Polymorphismen von nAChR-Genen wurden mit Schizophrenie in Verbindung gebracht (Mathew et al., 2007).

Übergeordnete Fragestellung

Veränderungen der kortikalen Exzitabilität, die mit Schizophrenie in Verbindung stehen, gelten in der Wissenschaft als gut belegt. Inwiefern diese für die Entstehung der Schizophrenie-typischen Symptome verantwortlich sind, ist unklar. Auch die Veränderung von induzierter Inhibition oder Exzitation über die Zeit ist nicht hinreichend bekannt. Die für diese Dissertation durchgeführten experimentelle Studien sollten helfen, besser zu verstehen, welchen Einfluss eine dauerhafte Aktivierung des cholinergen Systems, in Form von chronischem Nikotinkonsum, auf die kortikale Erregbarkeit bei Patienten mit Schizophrenie haben und wie sich mit tDCS induzierte Veränderungen über die Zeit im EEG zeigen.

Hypothese Projekt I

- H₁- Langanhaltende Veränderungen in den Frequenzbändern durch die tDCS.
- H₂- Veränderungen insbesondere in den anodal stimulierten Arealen des DLPFC.
- H₃- Steigerung der Aktivität in hochfrequenten Bändern.

Hypothese Projekt II

- H₁- Veränderungen der kortikalen Exzitabilität durch chronischen Nikotinkonsum, die in Unterschieden zwischen Rauchern und Nichtrauchern erkennbar sind.
- H₂- Raucher und Nichtraucher unterscheiden sich insbesondere bei Schizophrenie-typischen Defiziten der kortikalen Inhibition.
- H₃- Eine ausgleichende Wirkung des chronischen Nikotinkonsums auf die kortikale Hemmung, die sich in einer stärkeren Hemmung bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern zeigt.

Methoden

Projekt I

Vor der tDCS wurde ein Baseline-EEG (sechs Minuten) im Ruhezustand (resting-state) aufgezeichnet. Im Anschluss wurde für die Positionierung der tDCS-Elektroden die EEG-Kappe an den entsprechenden Stellen vorsichtig angehoben und die Stimulationselektroden unter der Kappe platziert. Im Anschluss an die Stimulation wurden fünf Ruhe-EEGs (sechs Minuten) aufgezeichnet. Zwischen den Aufzeichnungen lagen jeweils Pausen von vier Minuten bevor die nächste Aufzeichnung begann. Insgesamt wurden so die elektrophysiologischen Veränderungen bei allen Probanden über nahezu eine Stunde erfasst. Während der EEG-Aufzeichnungen und der tDCS saßen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer auf einem bequemen Stuhl in unserem EEG-Labor, in dem wir Umwelteinflüsse wie Licht und Lärm so stabil wie möglich halten konnten. Die Probandinnen und Probanden wurden gebeten, sich nicht zu bewegen oder zu sprechen, ihre Augen während der Stimulation und der EEG-Aufzeichnung geschlossen zu halten und in einem wachen Zustand zu bleiben.

Die EEGs wurden mit einem 32-kanaligen Acti-Cap-System (BrainProducts, Gilching, Deutschland) aufgezeichnet, wobei die Elektroden in einem erweiterten 10-20-System (Jasper, 1958) angeordnet waren. Vor und während der EEG-Aufzeichnung wurde eine visuelle Blockreaktion durchgeführt, um die Qualität der aufgezeichneten Daten sicherzustellen.

Die Gleichstromstimulation wurde mit einem Eldith DC- Stimulator Plus (Neuroconn, Ilmenau, Deutschland) durchgeführt. Das verwendete Stimulationsprotokoll hat sich in den letzten Jahren bewährt und ist zu einem wissenschaftlichen Standardverfahren für die anodale Stimulation geworden (Matsumoto & Ugawa, 2017; Nitsche & Paulus, 2011). Zwei Schwämme (7 cm × 5 cm; 35 cm²), die jeweils mit 15-20 ml NaCl getränkt waren, wurden verwendet, um die Elektroden abzudecken und einen geringen Widerstand während der Stimulation zu gewährleisten. Die stimulierten Bereiche wurden mit dem EEG 10-20-System bestimmt. Die Anode befand sich über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (EEG-Position F3), die Mitte der Kathode wurde über der rechten supraorbitalen Region (EEG-Position FP2) platziert. Die Gleichstromstimulation dauerte 13 Minuten bei einer Spannung von 1 mA.

Projekt II

Die TMS Messungen wurden mit Einzel- und Doppelimpuls-Protokollen durchgeführt, um Standardparameter der kortikospinalen und intrakortikalen Erregbarkeit zu erfassen. Wir hielten uns bei der Umsetzung der Messungen an etablierte Vorgehensweisen und Standards für die Erhebung evozierter Potentiale. Die detaillierte Beschreibung des Vorgehens ist im Methodenteil von Paper II zu finden.

Nach der Platzierung der EMG-Elektroden über dem rechten ersten Musculi interossei dorsales (FDI) wurde über dem linken primären motorischen Kortex die TMS appliziert. Nach der Bestimmung der Ruhemotorischen Schwelle (RMT) und der SI1mV wurden die Protokolle für die I/O-Kurve, SICI/ICF und SAI, in dieser Reihenfolge, gemessen. Die Daten wurden digital gespeichert und offline mit der Signal-Software und NuCursor (J.C. Rothwell, Institute of Neurology, University College London, UK) analysiert.

Die I/O-Kurve wurde mit TMS-Intensitäten von 90, 110 und 130 % der RMT ermittelt. Blöcke von 10 Impulsen für jede Intensität wurden nacheinander aufgezeichnet, beginnend mit der niedrigsten Intensität.

Kurzzeitige intrakortikale Inhibition (short intracortical inhibition - SICI) und intrakortikale Fazilitation (intracortical fascilitation - ICF) wurden mit einem Protokoll mit gepaarten Impulsen (Kujirai et al., 1993) mit Interstimulusintervallen (ISI) von 2, 3, 7, 9 und 12 ms aufgezeichnet. Die Intensität der Konditionierungs- und Testimpulse wurde auf 80 % RMT bzw. SI1mV eingestellt. Es wurden 15 Impulse für jedes ISI sowie 25 Impulse mit dem Testpuls in randomisierter Reihenfolge durchgeführt.

Die kurzzeitige afferente Hemmung (short afferent inhibition - SAI) wurde durch die Kopplung eines konditionierenden peripheren Nervenreizes mit einem nachfolgenden TMS-Reiz mit ISIs von 20 ms und 40 ms appliziert (Turco et al., 2018). Die periphere Stimulation wurde mit einer bipolaren Elektrode (Digitimer DS7A Stimulator -Digitimer Ltd., UK) auf den rechten Ulnar-Nerv in Höhe des Handgelenks appliziert. Die Stimulationsintensität wurde auf 200 % der Wahrnehmungsschwelle eingestellt.

Kollektive

Projekt I

Insgesamt nahmen zwanzig Teilnehmerinnen und Teilnehmer (sieben Frauen, dreizehn Männer, Durchschnittsalter = 35,6 Jahre, $SD = 10,6$) mit Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10, an der Studie teil. Sie wurden aus den stationären Abteilungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des LMU Klinikums München rekrutiert. Ausschlusskriterien waren neurologische Erkrankungen, Epilepsie, Hirnläsionen oder eine instabile Psychopathologie. Außerdem wurden Patienten mit aktivem Substanzmissbrauch (außer Nikotin) nicht in die Studie eingeschlossen. Im Rahmen des Projekts wurden demografische und klinische Daten erhoben. Der Schweregrad der Symptome wurde mit Hilfe der Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987); des Global Assessment of Functioning (GAF) (Saß, Wittchen, Zaudig, & Houben, 2003), und der Clinical Global Impression Scale (CGI) (Guy, 1976) gemessen. Die Chlorpromazin-Äquivalente der antipsychotischen Tagesdosen wurden nach (Leucht, Samara, Heres, & Davis, 2016) berechnet. Von jeder Probandin und jedem Probanden wurde vor der Teilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Unsere Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt (Genehmigungsnummer: 562-12) und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Projekt II

Insgesamt nahmen 26 Raucher (siebzehn Männer und neun Frauen; Durchschnittsalter = 34,6 Jahre, $SD = 13,4$) und 19 Nichtraucher (zehn Männer und neun Frauen; Durchschnittsalter = 38,7 Jahre, $SD = 7,3$), bei denen eine Schizophrenie nach ICD-10 diagnostiziert wurde, an den Experimenten teil. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden über die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des LMU Klinikums München rekrutiert. Ausschlusskriterien waren eine Epilepsie in der Vorgeschichte, Hirnverletzungen oder -tumore, Metallimplantate im Kopf, aktuelle Alkohol- oder Drogenabhängigkeit (außer Nikotin), aktuelle Einnahme von Antidepressiva oder Antikonvulsiva, regelmäßige Einnahme von Benzodiazepinen, Alter unter 18 oder über 65 und eine aktuell bestehende Schwangerschaft. Auf der Grundlage früherer Studien (Grundey et al., 2013; Lang, Hasan, Sueske, Paulus, & Nitsche, 2008) stufen wir die Teilnehmerinnen und Teilnehmer als Raucher ein, wenn sie innerhalb der letzten fünf Jahre zehn oder mehr Zigaretten pro Tag konsumiert hatten und mindestens drei Punkte im Fagerstroem-Test für Nikotinabhängigkeit (Heatherton, Kozlowski, Frecker, & Fagerström, 1991) erreichten (was auf eine moderate Nikotinabhängigkeit hindeutet). Nichtraucher wurden als Personen definiert, die in den letzten fünf Jahren keinen regelmäßigen Nikotinkonsum hatten. Neben dem Fagerstroem-Test wurde der Rauchstatus durch Messung des Kohlenmonoxids (CO) in der Atemluft überprüft. Alle Raucher wurden gebeten, vor dem

Experiment mindestens acht Stunden lang auf Nikotin zu verzichten, was durch eine zweite CO-Messung in der Atemluft, unmittelbar vor Beginn des Experiments, überprüft wurde. Um als abstinent zu gelten, musste eine deutliche Reduzierung des CO-Wertes nachgewiesen werden. Die Patienten unterzogen sich einer Bewertung der Psychopathologie (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS (Kay et al., 1987), Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS (Addington, Addington, Maticka-Tyndale, & Joyce, 1992), des Schweregrads der Erkrankung (Clinical Global Impression, CGI (Guy, 1976)) und der sozialen Funktionsfähigkeit (Global Assessment of Functioning, GAF (Saß et al., 2003)). Bis auf einen Teilnehmer wurden alle zum Zeitpunkt der Teilnahme antipsychotisch behandelt (18 in Monotherapie, 26 in Kombinationstherapie). Die Chlorpromazin-Äquivalente der Tagesdosen wurden nach (Leucht et al., 2016) berechnet. Alle Probanden gaben vor der Teilnahme ihre schriftliche Einwilligung. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der medizinischen Fakultät der LMU München genehmigt (Genehmigungsnummer: 17-280).

Statistische Methoden

Paper I

Für die statistische Analyse wurden die folgenden Frequenzbänder definiert: delta (1,5- 6,0 Hz), theta (6,5- 8,0 Hz), alpha 1 (8,5- 10,0 Hz), alpha 2 (10,5- 12,0 Hz), beta 1 (12,5- 18,0 Hz), beta 2 (18,5- 21,0 Hz) und beta 3 (21,5- 30,0 Hz). In einem ersten Schritt wurde für jede EEG-Messung der Median der Power [$(\mu\text{V}/\text{m}^2)^2/\text{Hz}$] für jedes Frequenzband über alle Probanden berechnet. Jede Messung wurde mit der Baseline-Messung unter Verwendung des nicht-parametrischen Wilcoxon-Tests verglichen. Zudem wurde die Bonferroni-Korrektur verwendet, um das Auftreten von falsch-positiven Ergebnissen zu kontrollieren.

In einem weiteren Schritt verwendeten wir das LORETA Softwarepaket (R. D. Pascual-Marqui, 2002), um Veränderungen der elektrophysiologischen Hirnaktivität zwischen den Messungen in den oben genannten Frequenzbändern genauer zu lokalisieren. Auf einem dichten Raster von 6239 Voxeln mit einer Auflösung von 5 mm schätzt LORETA die Verteilung der Stromquellendichte für Epochen elektrischer Hirnaktivität im gesamten Hirnvolumen. Durch die Annahme, dass benachbarte Neuronen gleichzeitig und synchron aktiviert werden, simuliert LORETA die dreidimensionale Verteilung der einzelnen EEG-Signale. Die resultierenden Bilder stellen die elektrische Aktivität jedes Voxels im neuroanatomischen MNI-Raum als Amplitude der berechneten Stromquellendichte ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) dar (R. Pascual-Marqui, Michel, & Lehmann, 1994).

Mit dem nicht-parametrischen statistischen Mapping-Tool (SnPM), das von LORETA bereitgestellt wird, wurden einige spezifischere statistische Vergleiche mit Hilfe des Fisher-Permutationstests durchgeführt (Nichols & Holmes, 2002). Wir verwendeten den im Programm angebotenen Test "t-Statistik auf logarithmisch transformierten Daten" mit 5000 Randomisierungen und einem Varianzglättungsparameter von 0. Dies ermöglichte uns, voxelweise gepaarte Vergleiche durchzuführen und die "Log t-Test"-Schwellenwerte zu berechnen, die den statistisch signifikanten Schwellenwerten $p < 0,05$ und $p < 0,01$ entsprechen (Friston, Frith, Liddle, & Frackowiak, 1991). Insgesamt wurden fünf Vergleiche zwischen den EEGs nach der Stimulation einerseits und dem Baseline-EEG durchgeführt.

Paper II

Vor der statistischen Analyse wurden die Rohdaten manuell inspiziert und MEPs ausgeschlossen, wenn MEPs größer als 5 mV waren, Bewegungsartefakte erkennbar waren oder eine Vorkontraktion im Zielmuskel vorlag. Insgesamt wurden 17 MEPs entfernt, was ca. 0,2 % aller aufgezeichneten MEPs entspricht. Boxplots der Patientenmittelwerte für jede Messung wurden erstellt, um Ausreißer (Werte, die mehr als das 1,5-fache des Interquartilsbereichs über/unter dem oberen/unteren Quartil liegen) zu identifizieren und zu entfernen. Dabei wurden jeweils alle Daten des entsprechenden Teilnehmers von der Analyse

des jeweiligen Protokolls ausgeschlossen (I/O-Kurve: 3 Raucher, 3 Nichtraucher; SICI/ICF: 3 Raucher, 2 Nichtraucher; SAI: 1 Raucher, 2 Nichtraucher).

Die Gruppenunterschiede bei den demografischen und klinischen Daten wurden mit zweiseitigen ungepaarten t-Tests und Chi-Quadrat-Tests ausgewertet. Um Unterschiede bei SI1mV und RMT zwischen den Gruppen auszuschließen, wurden ungepaarte t-Tests durchgeführt.

Für die I/O-Kurve berechneten wir die Mittelwerte der MEP-Amplituden für jede Stimulationsintensität. Diese wurden als abhängige Variable in eine gemischte Varianzanalyse (ANOVA) mit "Gruppe" (Raucher vs. Nichtraucher) als Faktor zwischen den Probanden und "TMS-Intensität" (90 vs. 110 vs. 130 % RMT) als dreifach gestuften Faktor innerhalb der Probanden eingefügt.

Bei den Protokollen mit gepaarten Impulsen (SAI, SICI/ICF) wurde der Mittelwert der konditionierten MEP-Amplituden für jeden ISI zum Mittelwert der Kontrollbedingung normalisiert (ausgedrückt in Prozent der Kontrollbedingung), um die Wirkung des konditionierenden Reizes auf die MEP-Amplitude zu bewerten. Für jedes Protokoll wurde eine gemischte RM-ANOVA durchgeführt, um die Auswirkungen des Raucherstatus auf SAI und SICI/ICF zu untersuchen. Die normalisierten MEP-Mittelwerte wurden als abhängige Variable eingefügt, der Faktor "Gruppe" (Raucher vs. Nichtraucher) als Zwischenssubjektfaktor und "ISI" (SAI: 20 vs. 40 ms; SICI/ICF: 2 vs. 3 vs. 7 vs. 9 vs. 12 ms) als Faktor innerhalb der Probanden verwendet. Falls erforderlich, verwendeten wir die Greenhouse-Geisser-Korrektur wenn Sphärizität nicht gegeben war. Im Falle signifikanter Effekte aus den RM-ANOVAs mit gemischten Modellen wurden explorative Post-hoc-Analysen durchgeführt. Der kritische p -Wert für die Signifikanz wurde für alle statistischen Analysen auf $p < 0,05$ festgelegt.

Darstellung der Ergebnisse, Einordnung und Diskussion

Projekt I (Ergebnisse und Diskussion)

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer in Studie I zeigten hohe Werte im PANSS-Gesamtscore ($M = 92,6$ $SD = 14,4$), insbesondere auf der PANSS-Negativskala ($M = 29,5$ $SD = 6,5$), was unsere Stichprobe als ausgesprochen krank mit einem hohen Grad an Negativsymptomatik charakterisierte. Auch die GAF- ($M = 60,0$ $SD = 7,6$) und CGI-Werte ($M = 4,7$ $SD = 0,6$) deuteten auf deutlich bis mittelschwer erkrankte Teilnehmer mit mäßigen Schwierigkeiten im sozialen und beruflichen Leben hin. Soweit wir wissen, ist dies die erste Studie, die wiederholte EEG-Aufzeichnungen im resting-state verwendet, um elektro-physiologische Langzeiteffekte einer anodalen Gleichstromstimulation des linken DLPFC bei Patienten mit Schizophrenie zu untersuchen.

Die auffälligsten und stabilsten Veränderungen traten in frontalen Bereichen, im postzentralen Gyrus der anodal stimulierten Hemisphäre, auf. Das alpha 1 Frequenzband zeigte in diesem Bereich einen signifikanten, langanhaltenden Anstieg der Power, der bei jeder Messung sichtbar war und bis eine Stunde nach der Stimulation anhielt. Vor allem in den Brodmann-Arealen (BA) 2, BA 3 und BA 40 zeigte sich diese Veränderung sehr prominent.

Die Ergebnisse dieser Veränderungen im alpha 1 Frequenzband mit ihrer statistischen Signifikanz sind in Tabelle 1 dargestellt.

Neben diesem Anstieg der alpha 1 Frequenz zeigten einzelne Frequenzen zu verschiedenen Zeitpunkten signifikante, kurzfristige Veränderungen (siehe Abbildung 1). Die alpha 2 Leistung stieg 10 Minuten nach der Stimulation in BA 4 an, die beta 1 Power nahm 20 Minuten nach der Stimulation in okzipitalen Bereichen (BA 18) kurzzeitig ab und die beta 3 Leistung

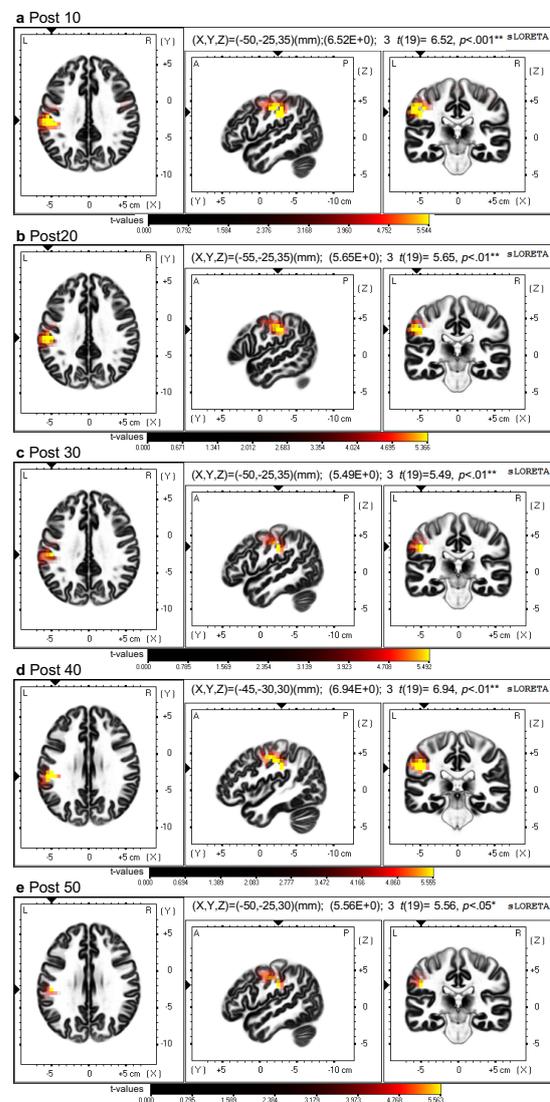


Abbildung 1 Veränderungen der alpha 1 Power nach der tDCS Stimulation. Die Stimulationseffekte sind dargestellt als Differenz zwischen den post-Stimulations-EEGs und dem Baseline EEG. a) Post X = X Minuten nach Stimulation. Die deutlichsten und stabilsten Veränderungen zeigten sich in Brodmann Areal 2 und 40.

Tabelle 1 Vergleiche der Spannungsdichte, mit Hilfe von LORETA, zwischen den post-tDCS EEGs zum Baseline EEG. Dargestellt werden die signifikanten Veränderungen im alpha 1 Frequenzband.

zeigte nach 40 Minuten in BA 22 eine kurze, signifikante Abnahme. Diese Ergebnisse unterstreichen den Wert der tDCS bei der elektrophysiologischen Modulation kortikaler Hirnareale.

Es ist anzunehmen, dass die Veränderungen im alpha 1 Frequenzband in den somatosensorischen Arealen in ihrer räumlichen Stabilität und statistischen Signifikanz einen Nacheffekt der tDCS darstellt. Wir gehen davon aus, dass sie mehr als Sinneswahrnehmungen oder zufällige Veränderungen widerspiegeln und unserer Annahme einer zeitlich stabilen Veränderung durch die Stimulation folgen. Für uns unerwartet war das Auftreten dieser Veränderung nicht an der stimulierten Stelle, dem DLPFC, sondern in den motorischen Arealen. Dies lässt sich durch die Verbindung zwischen dem DLPFC und den eng verbundenen motorischen und somatosensorischen Arealen erklären (Umeda, Isa, & Nishimura, 2019). Diese Verbindung wurde auch in anderen Studien bestätigt indem Veränderungen in motorischen Arealen durch eine Stimulation der dorsolateralen präfrontalen Areale erreicht wurde (Hasan et al., 2013).

Der signifikante Anstieg des alpha 1 Bandes nach der anodalen Stimulation des DLPFC steht nicht im Einklang mit den Ergebnissen einer anderen Studie bei Patienten mit Schizophrenie, die Veränderungen im Hochfrequenzbereich während einer Arbeitsgedächtnis Aufgabe zeigte (Hoy, Bailey, Arnold, & Fitzgerald, 2015). Allerdings

	Region	XYZ (MNI)			Brodmann Areal	t- log- Werte	
(a) Post 10	Postcentral Gyrus	-50	-25	35	2	6.52**	
		50	-30	35		6.23**	
			-45	-30	35		6.16**
			-55	-25	35		6.01**
			-50	-30	40		5.88**
			-50	-25	30		5.70**
			-55	-30	40		5.69**
			-45	-30	40		5.58**
			-60	-25	35		5.52**
			-55	-25	45		5.51**
		Postcentral	-50	-20	40	3	6.07**
		Gyrus	-55	-25	40		6.05**
			-45	-25	40		6.02**
			-45	-20	40		5.97**
		-55	-20	40		5.80**	
		-60	-25	40		5.68**	
	Inferior Parietal Lobule	-55	-30	35	40	5.83**	
		-45	-30	30		5.66**	
		-50	-30	30		5.63**	
	Precentral Gyrus	-50	-15	40	4	5.53**	
(b) Post 20	Postcentral	-55	-25	35	2	5.65**	
	Gyrus	-50	-25	35		5.57**	
(c) Post 30	Postcentral	-50	-25	35	2	5.49**	
	Gyrus	-50	-25	30		5.48**	
(d) Post 40	Inferior Parietal Lobule	-45	-30	30	40	6.94**	
		-50	-30	30		6.88**	
		-55	-30	35		5.95**	
			-55	-30	30		5.86**
		Postcentral	-50	-25	35	2	6.86**
		Gyrus	-50	-25	30		6.62**
			-50	-30	35		6.40**
			-45	-30	35		6.13**
			-55	-25	35		5.94**
		Postcentral	-45	-20	40	3	6.14**
	Gyrus	-50	-20	40	6.02**		
		-45	-25	40		5.98**	
(e) Post 50	Postcentral	-50	-25	30	2	5.56*	
	Gyrus	-50	-25	35		5.35*	

Anmerkung: Dargestellt sind nur die t- log- Werte mit $p < 0.01$ oder die signifikantesten Veränderungen.

Abkürzungen: MNI, Montreal Neurological Institute; Post 10 = EEG das 10 Min nach tDCS aufgenommen wurde im Vergleich zum Baseline EEG.

deuten Studien mit gesunden Probanden ebenfalls auf eine stabile Veränderung im alpha 1 Frequenzband nach der DC-Stimulation hin, wenn Probanden keine Aufgabe, während der tDCS durchführen (Boonstra, Nikolin, Meisener, Martin, & Loo, 2016; Dong, Wang, & Chen, 2020; Notturmo, Marzetti, Pizzella, Uncini, & Zappasodi, 2014). Es wird diskutiert, dass die Auswirkungen der Stimulation vom Zustand des Gehirns während der Stimulation abhängen. (Kunze, Hunold, Haueisen, Jirsa, & Spiegel, 2016; Northoff, Duncan, & Hayes, 2010; Silvanto, Muggleton, & Walsh, 2008). Da bekannt ist, dass die alpha-Aktivität während des Ruhezustands des Gehirns bei geschlossenen Augen ansteigt und einen entspannten Zustand des Gehirns widerspiegelt (Başar, Schürmann, Başar-Eroglu, & Karakaş, 1997), kann der Anstieg der alpha 1 Aktivität auf den Ruhezustand zurückgeführt werden, in dem sich das Gehirn während der Stimulation befand. Dieser Annahme folgend, könnte die tDCS gezielt eingesetzt werden, um bestimmte elektrophysiologischen Zustände, die während der Stimulation vorherrschen, zu stabilisieren und zu verstärken.

Projekt II (Ergebnisse und Diskussion)

In der zweiten Arbeit wiesen die Patientinnen und Patienten in der Raucher- und Nichtraucher-Gruppen eine leichte bis mäßige Positiv- und Negativsymptomatik (gemessen mit PANSS) auf (PANSS-Gesamtscore ($M = 53,6$ $SD = 11,8$), PANSS-Negativskala ($M = 14,9$ $SD = 5,1$), PANSS-Positivskala ($M = 12,2$ $SD = 4,1$)), zeigten einen leichten bis mäßigen Krankheitsgrad (CGI- $M = 3,5$ $SD = 0,6$) und eine mittlere Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit (GAF- $M = 63,6$ $SD = 9,4$). Der mittlere Fagerstroem-Score in der Rauchergruppe ($M = 5,2$ $SD = 1,6$) deutete auf eine starke Nikotinabhängigkeit hin, was durch einen mittleren Kohlenmonoxid-Atemwert von $M = 20,2$ $SD = 11,4$ unterstrichen wurde.

Die TMS wurde gut vertragen, unerwünschte Ereignisse wurden nicht zurückgemeldet. Einige Patienten berichteten über leichte bis mäßige Entzugssymptome wie Verlangen, eine Zigarette zu rauchen und Unruhe.

Im Rahmen des Projekts wurde die kortikale Exzitabilität im Zusammenhang mit chronischem Nikotinkonsum bei Patienten mit Schizophrenie untersucht, um Exzitabilitätsmuster, gemessen mit TMS am motorischen Kortex, bei Rauchern im Entzug mit den Exzitabilitätsmustern von Nichtrauchern zu vergleichen. Wir erwarteten, dass sich die Erregbarkeitsmessungen je nach Rauchstatus unterscheiden. Insbesondere, dass die mit der Schizophrenie verbundenen Defizite, wie zum Beispiel beeinträchtigte hemmende Prozesse, bei Rauchern normalisiert sein würden.

Entgegen unseren Erwartungen unterschieden sich die intrakortikale Exzitabilitätsmuster nicht und auch die kortikospinale Exzitabilität, gemessen mit der I/O-Kurve, RMT und SI1mV, zeigten keine Veränderungen zwischen den Gruppen. Die SAI-Ergebnisse zeigten hingegen

die erwarteten Gruppenunterschiede in Form einer stärkeren Hemmung bei rauchenden Patienten mit Schizophrenie.

Für das SAI-Protokoll zeigte die RM-ANOVA mit gemischtem Modell einen signifikanten Effekt des Faktors „Interstimulus Intervall (ISI)“ ($F [1, 40] = 4,381, p = 0,043$) und einen signifikanten Effekt des Faktors "Gruppe" ($F [1, 40] = 12,023, p = 0,001$), allerdings keine signifikante Interaktion zwischen diesen

Faktoren ($F [1, 40] = 1,569, p = 0,218$) (siehe Abbildung 2). Die rauchenden Teilnehmer zeigten im SAI-Protokoll eine signifikant stärkere Hemmung als die Nichtraucher.

In der post-hoc Analyse bestätigten zweiseitige, ungepaarte t-Tests diese verstärkten hemmenden Effekte bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern für die 20-ms-Bedingung ($t[40] = 2,424, p = 0,020$), die 40-ms-Bedingung ($t[40] = 3,062, p = 0,004$) und den Gesamtmittelwert über beide Bedingungen ($t[40] = 1,090, p = 0,001$).

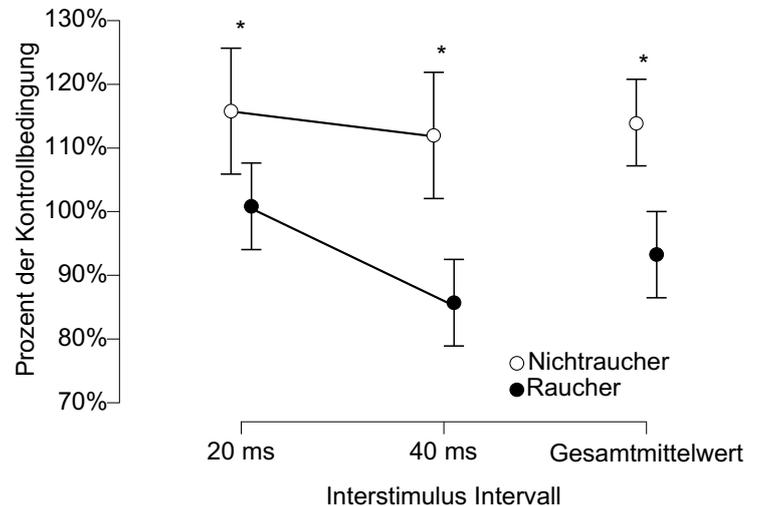


Abbildung 2 Ergebnisse der Short latency afferent inhibition (SAI) bei Nichtrauchern und Rauchern mit Schizophrenie. Die an der Kontrollbedingung standardisierten Mittelwerte sind als Mittelwert \pm 95 % CI dargestellt. Neben den mittleren Amplituden, die durch verschiedene Interstimulus Intervalle (ISI) hervorgerufen werden, sind auch die Gesamtmittelwerte angegeben. Die Post-hoc-Analyse ergab eine signifikant größere Hemmung bei Rauchern. (*) stehen für signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$).

Dies stand im Einklang mit unserer Hypothese, dass chronischer Nikotinkonsum, in gewissem Maße, Schizophrenie-typische Erregbarkeitsmuster ausgleicht. In diesem Fall, die für Schizophrenie typische, zu schwach ausgeprägte, cholinerg gesteuerte Hemmung. Diese Ergebnisse liefern Hinweise für eine ausgleichende Wirkung des Rauchens auf kortikale Exzitabilitätsveränderungen bei Patienten mit Schizophrenie.

Es ist bekannt, dass die intrakortikale Hemmung, die mit dem SICI gemessen wird, bei Patienten mit Schizophrenie beeinträchtigt ist (Bunse et al., 2014; Radhu et al., 2013). Unsere Ergebnisse zeigen, dass chronischer Nikotinkonsum bei Patienten mit Schizophrenie nicht zu einem signifikanten Unterschied in der intrakortikalen Hemmung führt. Ergebnisse bei gesunden Probanden zeigen ebenfalls keine Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern im SICI-Protokoll (Grundey et al., 2013; Lang et al., 2008). Die der intrakortikalen Hemmwirkung zugrunde liegende GABAerge Neurotransmission scheint durch chronischen Nikotinkonsum bei Patienten mit Schizophrenie nicht beeinträchtigt zu werden.

Ebenso zeigt Rauchen keinen Einfluss auf die intrakortikale Exzitation, die mit dem ICF-Protokoll bei ISIs von 9 ms und 12 ms gemessen wurde. Studien mit gesunden Rauchern zeigten eine reduzierte ICF bei Rauchern unter Entzug, im Vergleich zu gesunden Nichtrauchern mit ähnlichen ISIs (Grundey et al., 2013; Lang et al., 2008). Es wird angenommen, dass die intrakortikale Aktivierung überwiegend durch Glutamat gesteuert wird (Ziemann et al., 2015). Dies bedeutet, dass chronischer Nikotinkonsum keine mit TMS messbaren, signifikanten Unterschiede im glutamatergen System bei Patienten mit Schizophrenie verursacht.

Im SAI-Protokoll zeigten Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern signifikant mehr Inhibition. Rauchen scheint die cholinergen Mechanismen, die der SAI zugrunde liegen, zu beeinflussen, was zu einer Zunahme der hemmenden Prozesse führt. In Übereinstimmung mit früheren Studien, in denen gesunde Raucher mit Nichtrauchern verglichen wurden, zeigten Raucher im SAI-Protokoll eine größere Hemmungsaktivität (Grundey et al., 2013; Lang et al., 2008).

Hinsichtlich der kortikospinalen Erregbarkeit ergaben die Ergebnisse der I/O-Kurve keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern mit Schizophrenie. Eine frühere Arbeit mit gesunden Teilnehmern lieferte ähnliche Ergebnisse (Lang et al., 2008). Andere Studien mit gesunden Probanden zeigten jedoch erhöhte MEP-Amplituden bei Rauchern (Grundey et al., 2013; Khedr et al., 2020), jedoch hauptsächlich bei TMS-Intensitäten über den 130 % der RMT, die wir verwendeten. Somit scheinen die glutamatergen und GABAergen Systeme (Ziemann et al., 2015), die mit der kortikospinalen Nettoerregbarkeit verbunden sind, wie sie im vorliegenden Protokoll gemessen wurden, durch chronischen Nikotinkonsum bei Patienten mit Schizophrenie nicht relevant beeinflusst zu werden.

Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse

Beide Arbeiten beschäftigen sich mit der Modulation kortikaler Exzitabilität bei Patienten mit Schizophrenie. Durch die Anwendung von tDCS oder TMS kam es in unseren Studienpopulationen zu keinen, oder nur sehr milden Nebenwirkungen. Die zuvor beschriebene Verträglichkeit dieser Methoden (Matsumoto & Ugawa, 2017) konnten wir auch für Patienten mit Schizophrenie in unseren Untersuchungen bestätigen.

Ergebnis beider Studien ist zudem, dass eine Modulation der kortikalen Exzitabilität durch gezielte Interventionen möglich ist. Dabei zeigten sich die induzierten Veränderungen zeitlich stabil. Welche Auswirkungen die Modulation auf der Symptomebene mit sich bringen, muss weiter erforscht werden. Neuere Studien zeigen, dass eine therapeutische Intervention, die agonistisch auf das cholinerge System wirkt, bei Patienten mit Schizophrenie, eine signifikante Reduktion der Symptomatik bewirkt (Brannan et al., 2021). Darüber hinaus ist durch mehrere Arbeiten belegt, dass eine agonistische Modulation der ACh Neurotransmission positive Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit mit sich bringt (Dondé et al., 2020; Freedman, 2014; Terry & Callahan, 2020).

Durch den ausgleichenden Effekt, den chronischer Nikotinkonsum auf die kortikale Inhibition bei Patienten mit Schizophrenie hat, ist naheliegend anzunehmen, dass dies eine Erklärung für die überdurchschnittlichen Rauchquoten in diesem Patientenkontext ist (60-90% (Chapman, Ragg, & McGeechan, 2009; Dome, Lazary, Kalapos, & Rihmer, 2010). Seit langem wird eine Selbstmedikationshypothese diskutiert, die einen positiven Effekt des Rauchens auf die Symptomatik annimmt (Kumari & Postma, 2005). Aufgrund der zahlreichen negativen Konsequenzen, die das Rauchen mit sich bringt, scheinen therapeutische Interventionen dringend, um eine risikoarme Alternative mit ähnlichen positiven Effekten anbieten zu können. Wenn es gelingt, den Effekt cholinergischer Alternativen auf die kortikale Exzitabilität besser zu verstehen, kann ein möglicher Zusammenhang zwischen der erhöhten Rauchquote und dysfunktionaler kortikaler Inhibition bei Patienten mit Schizophrenie, geklärt werden.

Die Ergebnisse über die Wirksamkeit der tDCS auf Symptome der Schizophrenie sind sehr heterogen. Einige Studien aus dem letzten Jahrzehnt berichten vielversprechende Verbesserungen akustischer Halluzinationen durch anodale Stimulation des DLPFC (Fregni et al., 2021; Kantrowitz et al., 2020; Lindenmayer et al., 2019). Veränderungen der Negativsymptomatik werden hingegen in nur wenigen Studien berichtet (Valiengo et al., 2020). Es ist naheliegend anzunehmen, dass diese Intervention und die damit beschriebenen Symptomverbesserungen, mit einer Veränderung der kortikalen Exzitabilität in Verbindung stehen. Für diese Schlussfolgerung fehlen allerdings wissenschaftliche Ergebnisse und der

Zusammenhang zwischen Exzitabilitätveränderungen und Symptomveränderungen muss weiter untersucht werden.

Aktuelle Übersichtsarbeiten legen nahe, mit Hilfe von spezifischen Biomarkern, Subgruppen innerhalb des Patientenkontexts zu bilden, um genauer Hirnareale und die entsprechenden Defizite durch die therapeutischen Interventionen zu adressieren (Liu et al., 2021). Dadurch könnten Patientengruppen maßgeschneiderte, pharmakologische Interventionen oder Anwendungen mit transkranieller Gleichstromstimulation bzw. Magnetstimulation für spezifische Defizite erhalten.

Literaturverzeichnis

- Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E., & Joyce, J. (1992). Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*, 6(3), 201-208. doi:10.1016/0920-9964(92)90003-n
- Antal, A., Luber, B., Brem, A. K., Bikson, M., Brunoni, A. R., Cohen Kadosh, R., . . . Paulus, W. (2022). Non-invasive brain stimulation and neuroenhancement. *Clin Neurophysiol Pract*, 7, 146-165. doi:10.1016/j.cnp.2022.05.002
- Başar, E., Schürmann, M., Başar-Eroglu, C., & Karakaş, S. (1997). Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. *International journal of psychophysiology*, 26(1-3), 5-29.
- Benes, F. M. (2015). The GABA system in schizophrenia: cells, molecules and microcircuitry. *Schizophr Res*, 167(1-3), 1-3. doi:10.1016/j.schres.2015.07.017
- Boonstra, T. W., Nikolin, S., Meisener, A. C., Martin, D. M., & Loo, C. K. (2016). Change in Mean Frequency of Resting-State Electroencephalography after Transcranial Direct Current Stimulation. *Front Hum Neurosci*, 10, 270. doi:10.3389/fnhum.2016.00270
- Brannan, S. K., Sawchak, S., Miller, A. C., Lieberman, J. A., Paul, S. M., & Breier, A. (2021). Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *N Engl J Med*, 384(8), 717-726. doi:10.1056/NEJMoa2017015
- Breese, C. R., Lee, M. J., Adams, C. E., Sullivan, B., Logel, J., Gillen, K. M., . . . Leonard, S. (2000). Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), 351-364. doi:10.1016/s0893-133x(00)00121-4
- 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 Stimulation*, 7(2), 158-169. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.08.009>
- Bustillo, J. R., Rowland, L. M., Lauriello, J., Petropoulos, H., Hammond, R., Hart, B., & Brooks, W. M. (2002). High choline concentrations in the caudate nucleus in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159(1), 130-133. doi:10.1176/appi.ajp.159.1.130
- Chapman, S., Ragg, M., & McGeechan, K. (2009). Citation bias in reported smoking prevalence in people with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 43(3), 277-282. doi:10.1080/00048670802653372
- D'Souza, M. S., & Markou, A. (2012). Schizophrenia and tobacco smoking comorbidity: nAChR agonists in the treatment of schizophrenia-associated cognitive deficits. *Neuropharmacology*, 62(3), 1564-1573. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.044>
- di Hou, M., Santoro, V., Biondi, A., Shergill, S., & Premoli, I. (2021). A systematic review of TMS and neurophysiological biometrics in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 46(6), E675-E701. doi:10.1503/jpn.210006
- Dome, P., Lazary, J., Kalapos, M. P., & Rihmer, Z. (2010). Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(3), 295-342. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.07.013>
- Dondé, C., Brunelin, J., Mondino, M., Cellard, C., Rolland, B., & Haesebaert, F. (2020). The effects of acute nicotine administration on cognitive and early sensory processes in schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 118, 121-133. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.07.035
- Dong, G., Wang, Y., & Chen, X. (2020). Anodal occipital tDCS enhances spontaneous alpha activity. *Neurosci Lett*, 721, 134796. doi:10.1016/j.neulet.2020.134796
- Durany, N., Zöchling, R., Boissl, K. W., Paulus, W., Ransmayr, G., Tatschner, T., . . . Riederer, P. (2000). Human post-mortem striatal alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and Parkinson's syndrome. *Neurosci Lett*, 287(2), 109-112. doi:10.1016/s0304-3940(00)01144-7
- Freedman, R. (2014). α 7-Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists for Cognitive Enhancement in Schizophrenia. *Annu Rev Med*, 65(1), 245-261. doi:10.1146/annurev-med-092112-142937
- Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., . . . Brunoni, A. R. (2021). Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 24(4), 256-313. doi:10.1093/ijnp/pyaa051
- Friston, K., Frith, C., Liddle, P., & Frackowiak, R. (1991). Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 11(4), 690-699.

- Garcia-Rill, E., Biedermann, J. A., Chambers, T., Skinner, R. D., Mrak, R. E., Husain, M., & Karson, C. N. (1995). Mesopontine neurons in schizophrenia. *Neuroscience*, *66*(2), 321-335. doi:10.1016/0306-4522(94)00564-1
- Grundey, J., Freznosa, S., Klinker, F., Lang, N., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Cortical excitability in smoking and not smoking individuals with and without nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*, *229*(4), 653-664.
- Guan, Z. Z., Zhang, X., Blennow, K., & Nordberg, A. (1999). Decreased protein level of nicotinic receptor alpha7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport*, *10*(8), 1779-1782. doi:10.1097/00001756-199906030-00028
- Guy, W. (1976). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service
- Hasan, A., Galea, J. M., Casula, E., Falkai, P., Bestmann, S., & Rothwell, J. C. (2013). Muscle and timing-specific functional connectivity between the dorsolateral prefrontal cortex and the primary motor cortex. *J Journal of cognitive neuroscience*, *25*(4), 558-570.
- Hashimoto, T., Arion, D., Unger, T., Maldonado-Avilés, J. G., Morris, H. M., Volk, D. W., . . . Lewis, D. A. (2008). Alterations in GABA-related transcriptome in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, *13*(2), 147-161. doi:10.1038/sj.mp.4002011
- Hashimoto, T., Bazmi, H. H., Mirnics, K., Wu, Q., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2008). Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *165*(4), 479-489. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07081223
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerström, K. O. (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, *86*(9), 1119-1127. doi:10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x
- Hoy, K. E., Bailey, N. W., Arnold, S. L., & Fitzgerald, P. B. (2015). The effect of transcranial Direct Current Stimulation on gamma activity and working memory in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *228*(2), 191-196. doi:10.1016/j.psychres.2015.04.032
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, *10*, 370-375.
- Kantrowitz, J. T., Javitt, D. C., Freedman, R., Sehatpour, P., Kegeles, L. S., Carlson, M., . . . Lieberman, J. A. (2020). Double blind, two dose, randomized, placebo-controlled, cross-over clinical trial of the positive allosteric modulator at the alpha7 nicotinic cholinergic receptor AVL-3288 in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*, *45*(8), 1339-1345. doi:10.1038/s41386-020-0628-9
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *13*(2), 261.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., . . . Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, *471*, 501-519. doi:10.1113/jphysiol.1993.sp019912
- Kumari, V., & Postma, P. (2005). Nicotine use in schizophrenia: The self medication hypotheses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *29*(6), 1021-1034. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.02.006>
- Kunze, T., Hunold, A., Haeisen, J., Jirsa, V., & Spiegler, A. (2016). Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: A large-scale brain network modeling study. *Neuroimage*, *140*, 174-187. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.02.015
- Lang, N., Hasan, A., Sueske, E., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Cortical Hypoexcitability in Chronic Smokers? A Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Neuropsychopharmacology*, *33*(10), 2517-2523. doi:10.1038/sj.npp.1301645
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., & Davis, J. M. (2016). Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull*, *42 Suppl 1*(Suppl 1), S90-94. doi:10.1093/schbul/sbv167
- Lindenmayer, J. P., Kulska, M. K. C., Sultana, T., Kaur, A., Yang, R., Ljuri, I., . . . Khan, A. (2019). Transcranial direct-current stimulation in ultra-treatment-resistant schizophrenia. *Brain Stimul*, *12*(1), 54-61. doi:10.1016/j.brs.2018.10.002
- Liu, Y., Ouyang, P., Zheng, Y., Mi, L., Zhao, J., Ning, Y., & Guo, W. (2021). A Selective Review of the Excitatory-Inhibitory Imbalance in Schizophrenia: Underlying Biology, Genetics, Microcircuits, and Symptoms. *Front Cell Dev Biol*, *9*, 664535. doi:10.3389/fcell.2021.664535
- Mathew, S. V., Law, A. J., Lipska, B. K., Dávila-García, M. I., Zamora, E. D., Mitkus, S. N., . . . Hyde, T. M. (2007). Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor mRNA expression and binding in postmortem human brain are associated with genetic variation in neuregulin 1. *Hum Mol Genet*, *16*(23), 2921-2932. doi:10.1093/hmg/ddm253
- Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2017). Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clinical Neurophysiology Practice*, *2*, 19-25. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.12.003>

- McNally, J. M., & McCarley, R. W. (2016). Gamma band oscillations: a key to understanding schizophrenia symptoms and neural circuit abnormalities. *Curr Opin Psychiatry*, 29(3), 202-210. doi:10.1097/ycp.0000000000000244
- Nichols, T., & Holmes, A. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, 15(1), 1-25.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restor Neurol Neurosci*, 29(6), 463-492. doi:10.3233/RNN-2011-0618
- Noda, Y., Barr, M. S., Zomorodi, R., Cash, R. F. H., Rajji, T. K., Farzan, F., . . . Blumberger, D. M. (2017). Reduced Short-Latency Afferent Inhibition in Prefrontal but not Motor Cortex and Its Association With Executive Function in Schizophrenia: A Combined TMS-EEG Study. *Schizophrenia Bulletin*, 44(1), 193-202. doi:10.1093/schbul/sbx041
- Northoff, G., Duncan, N. W., & Hayes, D. J. (2010). The brain and its resting state activity—Experimental and methodological implications. *Progress in Neurobiology*, 92(4), 593-600. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.002>
- Notturmo, F., Marzetti, L., Pizzella, V., Uncini, A., & Zappasodi, F. (2014). Local and remote effects of transcranial direct current stimulation on the electrical activity of the motor cortical network. *J Human brain mapping*, 35(5), 2220-2232.
- Pascual-Marqui, R., Michel, C., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of psychophysiology*, 18(1), 49-65.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *J Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24(Suppl D), 5-12.
- Radhu, N., de Jesus, D. R., Ravindran, L. N., Zanjani, A., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2013). A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*, 124(7), 1309-1320. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.014>
- Radhu, N., Dominguez, L. G., Greenwood, T. A., Farzan, F., Sernalul, M. O., Richter, M. A., . . . Daskalakis, Z. J. (2017). Investigating Cortical Inhibition in First-Degree Relatives and Proband in Schizophrenia. *Sci Rep*, 7, 43629. doi:10.1038/srep43629
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Houben, I. (2003). Diagnostische Kriterien des diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen. *DSMIV-TR. Hogrefe, Göttingen*.
- Shoyama, M., Takahashi, S., Hashimoto, T., Tsuji, T., Ukai, S., & Shinosaki, K. (2013). SHORT LATENCY AFFERENT INHIBITION IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS. *ASEAN Journal of Psychiatry*, 14(2).
- Silvanto, J., Muggleton, N., & Walsh, V. (2008). State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn Sci*, 12(12), 447-454. doi:10.1016/j.tics.2008.09.004
- Terry, A. V., Jr., & Callahan, P. M. (2020). $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors as therapeutic targets in schizophrenia: Update on animal and clinical studies and strategies for the future. *Neuropharmacology*, 170, 108053. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108053
- Théberge, J., Al-Semaan, Y., Drost, D. J., Malla, A. K., Neufeld, R. W., Bartha, R., . . . Williamson, P. C. (2004). Duration of untreated psychosis vs. N-acetylaspartate and choline in first episode schizophrenia: a 1H magnetic resonance spectroscopy study at 4.0 Tesla. *Psychiatry Res*, 131(2), 107-114. doi:10.1016/j.psychres.2004.04.002
- Turco, C. V., El-Sayes, J., Savoie, M. J., Fassett, H. J., Locke, M. B., & Nelson, A. J. (2018). Short- and long-latency afferent inhibition; uses, mechanisms and influencing factors. *Brain Stimulation*, 11(1), 59-74. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.09.009>
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2015). Oscillations and neuronal dynamics in schizophrenia: the search for basic symptoms and translational opportunities. *Biol Psychiatry*, 77(12), 1001-1009. doi:10.1016/j.biopsych.2014.11.019
- Umeda, T., Isa, T., & Nishimura, Y. (2019). The somatosensory cortex receives information about motor output. *Science Advances*, 5(7), eaaw5388. doi:10.1126/sciadv.aaw5388
- Valiengo, L., Goerigk, S., Gordon, P. C., Padberg, F., Serpa, M. H., Koebe, S., . . . Brunoni, A. R. (2020). Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation for Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 121-129. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3199
- Ziemann, U., Reis, J., Schwenkreis, P., Rosanova, M., Strafella, A., Badawy, R., & Müller-Dahlhaus, F. (2015). TMS and drugs revisited 2014. *Clinical Neurophysiology*, 126(10), 1847-1868. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.028>

Paper I

Pross B, Strube W, Papazova I, Güler D, Häckert J, Keeser D, Padberg F, Siamouli M, Falkai P, Hasan A. Anodal transcranial direct current stimulation sustainably increases EEG alpha activity in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2022 Sep;42(3):323-332. doi: 10.1002/npr2.12274. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35716122; PMCID: PMC9515721.

Paper II

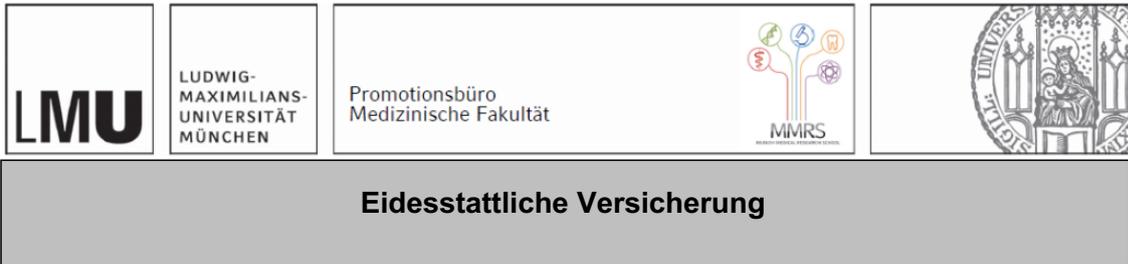
Pross B, Muenz S, Nitsche MA, Padberg F, Strube W, Papazova I, Falkai P, Hasan A. Smoking status ameliorates cholinergic impairments in cortical inhibition in patients with schizophrenia. *Brain Res.* 2023 Aug 1;1812:148380. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148380. Epub 2023 Apr 29. PMID: 37121425.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. Alkomiet Hasan, für sein Vertrauen, seine Geduld, die konstante und verlässliche Unterstützung in den vergangenen Jahren. Mein Dank gilt ebenfalls meinen Kolleginnen und Kollegen, die mich in den letzten Jahren begleitet und unterstützt haben. Insbesondere Susanne Münz und Patrick Schulz, die in der Umsetzung und Durchführung der Studien maßgeblich beteiligt waren, sowie Irina Papazova, die bei sämtlichen Fragen des wissenschaftlichen Arbeitens eine verlässliche und kompetente Stütze war und ist.

Ich danke meiner Familie, meiner wunderbaren Frau Charlotte, meinen Kindern Elias, Constantin und David, dass sie mir die Freiräume für das Schreiben dieser Arbeiten ermöglicht haben. Zudem hat mir mein Glaube an Gott in dieser Zeit viel Kraft und Halt gegeben – ich fühle mich sehr gesegnet und bin dafür sehr dankbar.

Affidavit



Pross, Benjamin Dominik

Name, Vorname

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

Multimodale Untersuchungen der kortikalen Exzitabilität bei Patienten mit 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 Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 17.07.2024

Ort, Datum

Benjamin Pross

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand