

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

**Effekte einer Stimulation nikotinerger Rezeptoren durch eine  
Einmalgabe von Vareniclin auf die kortikale Erregbarkeit und neuronale  
Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie- eine experimentelle  
neurophysiologische Studie mittels TMS und tDCS**

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

vorgelegt von  
Patrick Schulz

aus  
Mainz

Jahr  
2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Alkomiet Hasan  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Palm  
Prof. Dr. Michael Landgrebe

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.02.2025



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



## Eidesstattliche Versicherung

Schulz, Patrick

Name, Vorname

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

**Effekte einer Stimulation nikotinerger Rezeptoren durch eine Einmalgabe von Vareniclin auf die kortikale Erregbarkeit und neuronale Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie- eine experimentelle neurophysiologische Studie mittels TMS und tDCS**

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.

Mainz, den 22.02.2025

Ort, Datum

Patrick Schulz

Unterschrift Patrick Schulz



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



## Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Schulz, Patrick

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Effekte einer Stimulation nikotinerger Rezeptoren durch eine Einmalgabe von Vareniclin  
auf die kortikale Erregbarkeit und neuronale Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie**  
-  
**eine experimentelle neurophysiologische Studie mittels TMS und tDCS**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Mainz, den 22.02.2025

Ort, Datum

Patrick Schulz

Unterschrift Patrick Schulz



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



## Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Schulz, Patrick

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Effekte einer Stimulation nikotinerger Rezeptoren durch eine Einmalgabe von Vareniclin  
auf die kortikale Erregbarkeit und neuronale Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie**  
-  
**eine experimentelle neurophysiologische Studie mittels TMS und tDCS**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Mainz, den 22.02.2025

Ort, Datum

Patrick Schulz

Unterschrift Patrick Schulz

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>SCHIZOPHRENIE</b>	<b>5</b>
1.1.1	EPIDEMIOLOGIE	5
1.1.2	SYMPTOMATIK	6
1.1.3	VERLAUF UND PROGNOSE	7
1.1.4	PSYCHOSOZIALE FOLGEN	8
<b>1.2</b>	<b>NEURONALE PLASTIZITÄT IM KONTEXT DER SCHIZOPHRENIE</b>	<b>9</b>
1.2.1	NEURONALE PLASTIZITÄT UND IHRE FUNKTIONSWEISE	9
1.2.2	AUSWIRKUNG DER SCHIZOPHRENIE AUF NEURONALE PLASTIZITÄT	10
1.2.3	TABAKABHÄNGIGKEIT BEI PATIENTEN MIT SCHIZOPHRENIE	12
1.2.4	WIRKWEISE VON VARENICLIN UND AUSWIRKUNGEN AUF EBENE DER PLASTIZITÄT	14
<b>1.3</b>	<b>NICHT-INVASIVE HIRNSTIMULATIONSVERFAHREN</b>	<b>15</b>
1.3.1	GRUNDLAGEN	15
1.3.2	TECHNISCHER UND NEUROBIOLOGISCHER HINTERGRUND DER TRANSKRANIELLEN MAGNETSTIMULATION	16
1.3.3	TECHNISCHER UND NEUROBIOLOGISCHER HINTERGRUND DER TRANSKRANIELLEN GLEICHSTROMSTIMULATION	18
<b>2</b>	<b><u>ZIELSETZUNG UND HYPOTHESEN</u></b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b><u>METHODEN</u></b>	<b>22</b>
<b>3.1</b>	<b>STUDIENPOPULATION</b>	<b>22</b>
<b>3.2</b>	<b>EINSCHLUSSKRITERIEN</b>	<b>22</b>
<b>3.3</b>	<b>AUSSCHLUSSKRITERIEN</b>	<b>23</b>
<b>3.4</b>	<b>RAUCHERSTATUS</b>	<b>23</b>
<b>3.5</b>	<b>STUDIENDESIGN</b>	<b>24</b>
<b>3.6</b>	<b>PROBANDENREKRUTIERUNG</b>	<b>24</b>
<b>3.7</b>	<b>PROVOKATIONSSUBSTANZ</b>	<b>24</b>
<b>3.8</b>	<b>VERWENDETE HUMANPHYSIOLOGISCHE METHODEN</b>	<b>25</b>
3.8.1	TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION	25
3.8.2	TRANSKRANIELLE GLEICHSTROMSTIMULATION (tDCS)	26
<b>3.9</b>	<b>STUDIENABLAUF</b>	<b>27</b>
<b>3.10</b>	<b>BASELINE-VISITE</b>	<b>27</b>
<b>3.11</b>	<b>MESSVISITEN</b>	<b>28</b>
3.11.1	VORBEREITUNGEN DER NEUROPHYSIOLOGISCHEN MESSUNGEN	29
3.11.2	BESTIMMUNG DER STIMULATIONSINTENSITÄTEN	29
3.11.3	ERHEBUNG DER MESSDATEN	29
<b>3.12</b>	<b>STATISTISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>32</b>
<b>4.1</b>	<b>DEMOGRAFIE</b>	<b>32</b>
<b>4.2</b>	<b>ÄNDERUNGEN DER STIMULATIONSINTENSITÄTEN (S1mV) NACH GABE VON VARENICLIN ODER PLAZEBO</b>	<b>34</b>
<b>4.3</b>	<b>AUSWERTUNG DER MEP-AMPLITUDEN NACH MEDIKAMENTÖSER INTERVENTION</b>	<b>38</b>
4.3.1	AUSWERTUNG DER MEP-AMPLITUDEN NACH GABE DER PROVOKATIONSSUBSTANZ / PLAZEBO IM GESAMTEN STUDIENKOLLEKTIV	38

4.3.2	AUSWERTUNG DER MEP-AMPLITUDEN DER RAUCHER UND NICHTRAUCHER NACH GABE DER PROVOKATIONSSUBSTANZ / PLAZEBO	40
4.3.3	ÜBERPRÜFUNG DER STATISTISCHEN SIGNIFIKANZ DER MEP-AMPLITUDEN-VERÄNDERUNGEN	41
<b>4.4</b>	<b>AUSWERTUNG DER MEP-AMPLITUDEN IM ZUSAMMENHANG MIT ANODALER TDCS-STIMULATION</b>	<b>41</b>
4.4.1	MEP-AMPLITUDEN NACH ANODALER TDCS IM GESAMTEN STUDIENKOLLEKTIV	42
4.4.2	MEP-AMPLITUDEN NACH ANODALER TDCS DER RAUCHER	44
4.4.3	MEP-AMPLITUDEN NACH ANODALER TDCS DER NICHTRAUCHER	45
4.4.4	ÜBERPRÜFUNG DER STATISTISCHEN SIGNIFIKANZ DER MEP-AMPLITUDEN-VERÄNDERUNGEN NACH ANODALER TDCS IM ZEITVERLAUF	45
<b>5</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>47</b>
5.1	MEP-AMPLITUDENEFFEKTE NACH GABE VON VARENICLIN	48
5.2	EFFEKTE ANODALER TDCS-STIMULATION NACH GABE VON VARENICLIN ODER PLAZEBO	49
5.3	KRITISCHE EINORDNUNG DER ERGEBNISSE IN DEN RAHMEN DER AKTUELLEN FORSCHUNG	51
5.4	LIMITATIONEN	53
5.5	AUSBLICK	54
<b>6</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b><u>DANKSAGUNG</u></b>	<b>70</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Schizophrenie

### 1.1.1 Epidemiologie

Die Schizophrenie ist eine der schwersten psychiatrischen Erkrankungen und zeichnet sich durch tiefgreifende Störungen der Wahrnehmung, des Denkens, des Affekts und der Psychomotorik aus. Auch wenn heutzutage eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten für an der Schizophrenie erkrankte Patienten existieren, muss diese hinsichtlich der Prognose aufgrund des häufig chronische-rezidivierenden Verlaufs als die schwerste psychische Erkrankung gelten (Gaebel and Wölwer 2010).

Weltweit wird die Prävalenz der schizophrenen Psychosen mit 0,5-1,0% angegeben, wobei die Lebenszeitprävalenz bei etwa 1% liegt (Rossler, Salize et al. 2005). Diese Prävalenzzahlen sind in unterschiedlichen Ländern mit soziokulturellen Unterschieden in etwa gleich (Saha, Welham et al. 2006). Die Inzidenz liegt je nach Quelle zwischen 0,01-0,05% jährlich. Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel im frühen Erwachsenenalter und führt zu langfristiger psychosozialer Behinderung der betroffenen Personen. Dabei unterscheidet sich das durchschnittliche Prädilektionsalter für den Ausbruch der Erkrankung zwischen Männern und Frauen wesentlich. So liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter für Männer bei etwa 21, für Frauen etwa 5 Jahre später (Häfner, Maurer et al. 1991). Vor dem 30. Lebensjahr haben 90% der männlichen Patienten bereits ihre Erstmanifestation durchlebt, von den Frauen jedoch nur etwa zwei Drittel (siehe Abbildung 1).

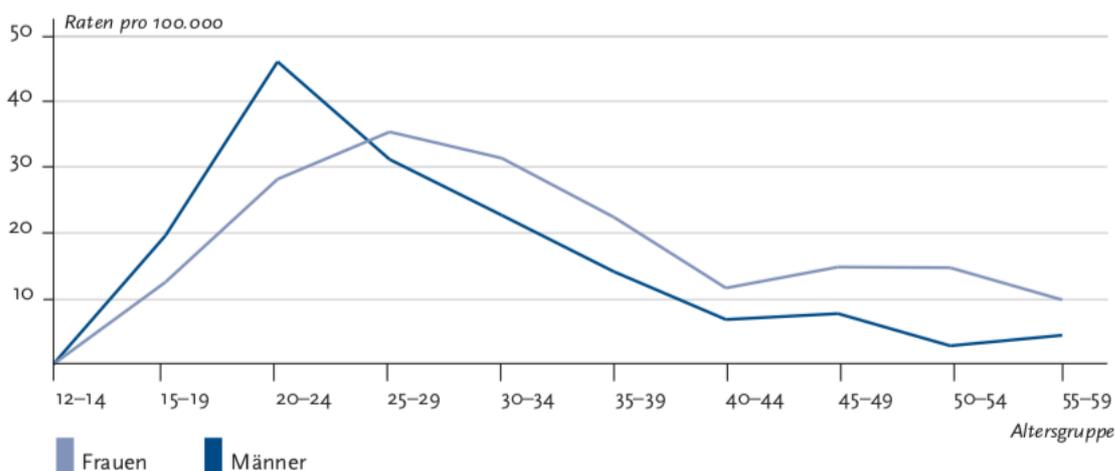


Abbildung 1 Verteilung der Anzahl stationärer Erstaufnahmen nach Alter und Geschlecht. Quelle: (Häfner, Maurer et al. 1991)

### 1.1.2 Symptomatik

Die Symptomatik der Schizophrenie ist äußerst vielfältig und heterogen. Der heute gängigste Versuch einer Systematisierung dieser Symptome ist die Unterteilung in Positiv- und Negativsymptome. Dabei kennzeichnen Positivsymptome häufig die akute psychotische Krankheitsphase, während negative Symptome eher charakteristisch für die chronische Verlaufsform sind (Carpenter, Heinrichs et al. 1988). Allerdings finden sich auch Negativsymptome im Akutstadium und Positivsymptome in der Residualphase, diese Unterteilung ist demnach nur orientierend.

Die häufigsten und bedeutendsten Positivsymptome sind der Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen wie z.B. Zerfahrenheit und Ich-Störungen. Der Wahn wird innerhalb der Psychiatrie und Psychotherapie als subjektive Fehlbeurteilung der Realität definiert, an welcher erfahrungsunabhängig mit Gewissheit festgehalten wird. Wahnphänomene treten im Verlauf einer Erkrankung eines schizophrenen Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 80% auf. Dabei werden unterschiedliche Ausprägungen unterschieden. Das häufigste Wahnthema ist der Verfolgungs- bzw. Beeinträchtigungswahn. Die Patienten fühlen sich dabei von seiner Umwelt verfolgt, bedroht oder verspottet und integriert dabei persönliche Erfahrungen in seinen Wahn. Die zweithäufigste Ausprägungsform des Wahns ist der Beziehungswahn. Es werden dabei fälschlicherweise Vorgänge und Geschehnisse in der Umwelt auf sich selbst bezogen. Ebenfalls sehr häufig sind bei schizophrenen Psychosen Halluzinationen, insbesondere in akustischer Form. Dabei werden vom Patienten ohne äußere Reizquelle Stimmen wahrgenommen, die dialogisierenden, kommentierenden oder imperativen Charakter haben können. Eine weitere Form der akustischen Halluzination ist die Geräuschwahrnehmung. Diese bezeichnet man als Akoasmen. Auch sogenannte Körperhalluzinationen mit haptisch-taktilen oder kinästhetischen Komponenten können auftreten (Andreasen 1987).

Unter der Negativsymptomatik versteht man eine Verarmung des Affekts und der Sprache (Alogie), eine Antriebsminderung, Apathie (Teilnahmslosigkeit), Anhedonie (Verlust der Lebensfreude) und insgesamt einen emotionalen und sozialen Rückzug (Andreasen and Olsen 1982, Falkai, Wittchen et al. 2015). Auch wenn es keine einzelne, für die Schizophrenie obligate Störung der Affektivität gibt, so finden sich doch bei fast allen Erkrankten zumindest zeitweise affektive Auffälligkeiten. Meistens sind Kombinationen aus innerer Unruhe, Affektarmut, Ängstlichkeit bis hin zu depressiven Verstimmungen zu beobachten.

Des Weiteren gehören kognitive Störungen zum Krankheitsbild der Schizophrenie. Dazu gehören Aufmerksamkeitsstörungen, Störungen der Gedächtnisleistung sowie der Informationsverarbeitung (Green 2006).

Dies betrifft alle Lebensbereiche von sozialen Beziehungen bis hin zur Berufstätigkeit.

### 1.1.3 Verlauf und Prognose

Nicht nur die einzelnen Ausprägungen der Schizophrenie sind durch eine ausgedehnte Heterogenität gekennzeichnet. Innerhalb der Verlaufsformen der Dementia praecox (ein historischer, von dem Psychiater Eugen Bleuler 1911 geprägter Begriff für die Schizophrenie) lässt sich von einer vollständigen Remission bis hin zu einer schweren Residualsymptomatik mit langjähriger Hospitalisierung die komplette Bandbreite vorfinden. Auch wenn es durchaus Patienten gibt, die in ihrem gesamten Leben nur eine einzige Krankheitsperiode aufweisen, so ist deren Zahl eher gering. Demnach muss im Zusammenhang mit schizophrenen Psychosen von einer rezidivierenden, evtl. auch chronischen Erkrankung gesprochen werden (Marneros, Deister et al. 1991).

Der ersten akuten Krankheitsepisode geht in der Regel eine oft mehrjährige Phase voraus, in welcher unspezifische, psychische Symptome auftreten, die die Diagnose einer schizophrenen Psychose nicht rechtfertigen. Diese Phase wird auch Prodromalstadium genannt. Rückblickend wird von Erkrankten häufig von einer Symptomkonstellation bestehend aus Unruhe, emotionaler Labilität bzw. depressiver Stimmung, Ängsten, Energielosigkeit, sozialem Rückzug sowie einem allgemeinen Leistungsabfall berichtet. Demnach gibt es bereits in dem prodromalen Stadium deutliche Einschränkungen im kognitiven und sozialen Bereich. Durch den frühen Erkrankungsbeginn, häufig bereits im 3. Lebensjahrzehnt, fällt das Prodromalstadium in vielen Biographien mit der Phase der Schul- bzw. Berufsausbildung und hat somit schwere negative Auswirkungen auf die berufliche Entwicklung der Patienten. Diese Beeinträchtigungen führen letztendlich zu einer hohen Arbeitslosigkeit, Frühberentung und sozialem Abstieg (Häfner, Nowotny et al. 1995).

Auch nach der ersten durchgemachten manifesten Krankheitsepisode sind Voraussagen über den weiteren Verlauf schwer zu treffen. Allgemein gilt, dass etwa 20% der Erkrankten nach einer Episode symptomfrei bleiben. Bei weiteren 30% treten im Erkrankungsverlauf zwar noch weitere Episoden auf, doch werden zwischen den Episoden keinerlei Einschränkungen erlebt

(Watts 1985). 10% der Patienten weisen eine Stagnation der Einschränkungen zwischen den einzelnen Episoden auf und 40% zeigen im Verlauf der Störung zwischen den einzelnen Episoden zunehmende Einschränkung sowohl im sozialen als auch im beruflichen Funktionsniveau (Hafner, Löffler et al. 1999). Allgemein gilt, dass die Rezidivhäufigkeit in hohem Maße mit der durchgeführten Therapie und Prophylaxe zusammenhängt und sich die Dauer von unbehandelten Psychosen ungünstig auf den Krankheitsverlauf insgesamt auswirkt (Bottlender, Strauss et al. 2000).

Auch aktuelle Studienergebnisse zeigen die große Heterogenität der klinischen Symptomatik und des Erkrankungsverlaufes der Patienten mit Schizophrenie. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2022 zeigte die besondere Bedeutung der in Studien verwendeten diagnostischen Kriterien in Bezug zum Verlauf schizophrener Psychosen (Jäger 2022). So schwankte beispielsweise der Anteil der Patienten, bei denen die Symptomatik zunächst vollständig remittierte in den 21 eingeschlossenen Studien aus den Jahren 1987 bis 2011 zwischen 7% und 54% (Lang, Kösters et al. 2013). 34%-57% zeigten je nach Studie einen chronischen Erkrankungsverlauf. Auch die Daten zu Patienten mit einer schizophrenen Psychose, bei denen es im Verlauf zu einer Recovery kam, schwankten erheblich zwischen 0% und 58% (Jääskeläinen, Juola et al. 2013). Dabei war Recovery definiert als Symptomfreiheit und einem gutem sozialen Funktionsniveau über einem Zeitraum von 2 Jahren.

#### 1.1.4 Psychosoziale Folgen

Die Diagnose „Schizophrenie“ ist für Betroffene sowie deren direktes Umfeld auch heute noch eine schwere. Auch wenn es für die Behandlung der akuten psychotischen Episoden mittlerweile eine Vielzahl von wirksamen Antipsychotika gibt, so werden vor allem bei residualen und chronisch fortschreitenden Verläufen trotz intensiver medikamentöser, sozial- und psychotherapeutischer Maßnahmen die prämorbidem Funktionsniveaus der Patienten häufig nicht erreicht. Defizite im Bereich der sozialen Kompetenz führen dazu, dass ein großer Teil der Erkrankten nicht zu stabilen Partnerschaften in der Lage sind und sich immer weiter zurückzieht. Den tiefgreifenden Störungen der sozialen Adaptation einiger Patienten muss häufig mit intensiven soziotherapeutischen Maßnahmen entgegengewirkt werden.

Leistungsminderung und kognitive Beeinträchtigungen haben negative Auswirkungen auf die schulische und berufliche Ausbildung. Infolge dessen ist nur ein geringer Anteil der an Schizophrenie Erkrankten im ersten Arbeitsmarkt tätig. Nur etwa 30% der Betroffenen sind

über einen Zeitraum von 12 Jahren nach der ersten Krankheitsepisode stabil und voll erwerbsfähig (an der Heiden, Konnecke et al. 2005), mehr als die Hälfte der Patienten ist arbeitsunfähig oder vorzeitig berentet (Marneros, Deister et al. 1991, Bottlender, Strauß et al. 2010).

Auch in der von der WHO im Jahre 2001 erhobenen Rangliste von Krankheiten, die mit einem hohen Grad an durch „Behinderung beeinträchtigten Lebensjahre“ (YLD: Years of life lived with disability) verbunden sind, belegt die Schizophrenie einen Spitzenplatz. Weltweit gehört sie zu den 10 Krankheiten insgesamt, welche die meisten YLD mit sich bringen. Bezieht man dies nun ausschließlich auf die Altersspanne von 15 bis 44 Jahren, gehen nur Depressionen und Alkoholismus mit mehr YLD einher als die Schizophrenie.

## 1.2 Neuronale Plastizität im Kontext der Schizophrenie

### 1.2.1 Neuronale Plastizität und ihre Funktionsweise

Neuronale Plastizität beschreibt die Eigenschaft von Nervenzellen oder Verbänden dynamisch auf Stimuli und Anforderungen durch Umwelteinflüsse und neuronale Veränderungen zu reagieren (Bliss and Lomo 1973). Sie ist somit die Grundlage vieler kortikaler und subkortikaler Vorgänge wie z.B. des Lernens oder des Gedächtnisses und ist gleichzeitig notwendig, um sich an Umwelteinflüsse anpassen zu können. Ein eindruckliches Beispiel neuronaler Plastizität ist die Reorganisation von Hirnregionen nach Amputationen. So konnte gezeigt werden, dass nach Amputation einer Extremität die zugehörigen Hirnregionen neue Aufgaben übernehmen können (Makin, Scholz et al. 2015). Neuronale Plastizität wird im Gehirn auf verschiedenen Ebenen vermittelt, so z.B. durch Veränderungen zellulärer Signaltransduktionskaskaden und synaptischen Interaktionen, der Neurogenese, Veränderungen der Dendritenlänge und des Arborisationsgrades sowie auch innerhalb neuronaler Verbände mittels Ausbildung neuer Konnektivitäten und aktivitätsabhängiger Funktionsveränderungen (Kullmann and Lamsa 2011, Caroni, Donato et al. 2012, Lee, Soares et al. 2012). Eine Form dieser synaptischen Interaktionen beschreibt das Modell der Langzeitpotenzierung (LTP) und der Langzeitdepression (LTD). Nach jetzigem Kenntnisstand nehmen sowohl LTP als auch LTD eine zentrale Rolle bei Lernvorgängen auf synaptischer Ebene ein. Bei LTP handelt es sich um eine über einen längeren Zeitraum (1-2 Stunden, gegebenenfalls aber auch deutlich länger) aufrecht erhaltene Verstärkung der synaptisch übertragenen Reizweiterleitung.

Auch wenn an dieser Art synaptischer Plastizität eine Vielzahl von Proteinen beteiligt sind ist der glutamaterge N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) besonders hervorzuheben (Morris 2013). Einzelne synaptische Übertragung sind nicht in der Lage den Magnesium-Block des NMDA-Rezeptors zu entfernen. Bei hochfrequenter synaptischer Übertragung jedoch wird dieser Block gelöst und es kommt zu einem starken postsynaptischen Kalzium-Anstieg, der wiederum in der Lage ist nachgeschaltete Signalkaskaden zu aktivieren, die ihrerseits langfristig zu einer gesteigerten Effizienz der synaptischen Übertragung führen (Malenka and Bear 2004, Korte and Schmitz 2016). Unter LTD hingegen versteht man die über einen langen Zeitraum andauernde Depression der Stärke der synaptischen Übertragung. Im Gegensatz zur LTP kommt LTD eher bei geringeren intrazellulären Kalziumkonzentrationen und niedrigeren Erregungsfrequenzen (0,5-5 Hz) (Malenka and Bear 2004).

### 1.2.2 Auswirkung der Schizophrenie auf neuronale Plastizität

Die Schizophrenie geht nachweisbar mit einer dysfunktionalen neuronalen Plastizität einher (Daskalakis, Christensen et al. 2008, Frantseva, Fitzgerald et al. 2008). Die Gründe für diese Dysfunktionalität sind vielfältig und noch nicht vollständig geklärt. Pathophysiologisch bedeutsam erschienen hier jedoch sowohl Störungen des Neurotransmitterhaushaltes (Dopamin, GABA, Glutamat), als auch Fehlfunktionen der Mikro- und Makrokonnektivität von Zellen und Hirnarealen sowie Störungen der neuronalen Erregbarkeit (Schmitt, Hasan et al. 2011, Hasan, Falkai et al. 2013).

Das funktionelle Gleichgewicht, das zwischen aktivierenden und hemmenden Neurotransmittern für eine funktionierende Neuroplastizität bestehen muss, ist bei der Schizophrenie gestört. Es zeigt sich eine Unterfunktion am glutamatergen NMDA-Rezeptor (Schmitt, Koschel et al. 2009), dessen zentrale Rolle im Rahmen von Plastizitätsprozessen bereits erläutert wurde (siehe 1.2.1). Ursächlich dafür könnten veränderte Expressionen von Untereinheiten und eine verminderte Phosphorylierung des NMDA-Rezeptors sein (Li, Devidze et al. 2009).

Auf Ebene der Mikrokonnektivität weisen Befunde aus Hirngewebe von verstorbenen Patienten mit Schizophrenie verschiedene Störungen auf. Belegt wird dies durch eine verminderte

Expression von präsynaptischen Proteinen wie Complexinen (Eastwood and Harrison 2000), Synaptophysin (Eastwood, Cairns et al. 2000) und Synaptosome-associated protein 25 (SNAP-25), welche maßgeblich an der Bildung des N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor (SNARE-Komplex) beteiligt sind (Honer, Falkai et al. 2002).

Störungen der Makrokonnektivität können unter anderem durch eine verminderte Myelinisierung neuronaler Projektionsbahnen und somit langsamerer Erregungsleitung erklärt werden. So ergab eine Studie aus dem Jahr 2008 eine bei Patienten mit Schizophrenie signifikant höhere fraktionale Anisotropie als Zeichen gestörter weißer Hirnsubstanz in Diffusions-Tensor-Imaging-Studien (Cheung, Cheung et al. 2008). Die erhöhte Anisotropie war im frontotemporalen Netzwerk unter anderem im Hippocampus, dem präfrontalen Kortex, dem Corpus callosum und in einem Großteil der interhemisphärischen axonalen Bahnen zu finden. Ob die Beeinträchtigung der weißen Substanz an einer Abnahme der Oligodendrozytenzahl, welche die Myelinscheiden der Axone bilden, oder an einem verminderten Metabolismus liegt ist nicht abschließend geklärt. In post-mortem-Studien wurde eine Abnahme der Oligodendrozytenzahl in frontalen Hirnanteilen gezeigt (Davis, Stewart et al. 2003).

Es lassen sich allerdings auch Hinweise für eine verminderte Expression von Genen, die für Oligodendrozytenfunktionen wichtig sind finden. Auch dies könnte zu einer verminderten Myelinisierung von Nervenfasern und somit einer Störung der Makrokonnektivität führen (Hakak, Walker et al. 2001).

Im Jahr 2019 erschien eine Metaanalyse, welche in insgesamt 16 Datensätzen aus 13 Studien die kortikale Plastizität anhand von insgesamt 189 Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu einer 187 Probanden umfassenden gesunden Kontrollgruppe auswertete (Mehta, Thanki et al. 2019). In die Metaanalyse inkludiert wurden Studien bis zum Ende des Jahres 2017, die zur Untersuchung der kortikalen Plastizität die transkranielle Magnetstimulation nutzten. Es zeigte sich, dass im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe Patienten mit einer Schizophrenie sowohl in der LTP als auch in der LTD signifikant kleiner Amplituden der MEPs aufwiesen. Eine Studie aus dem Jahr 2011 stellte heraus, dass im Vergleich von erst kürzlich bestehender Schizophrenie zu Patienten mit einem chronischen Verlauf allein die Gruppe der Patienten mit chronischer Schizophrenie Defizite in der kortikalen Plastizität aufwies (Hasan, Nitsche et al. 2011). Dies könnte nun Ausdruck einer Neurotoxizität der chronischen Schizophrenie sein oder in Zusammenhang mit Nebenwirkungen einer antipsychotischen Medikation stehen.

Auch der Rauchstatus der Patienten hatte einen Einfluss auf die Plastizität. So konnte in einer Studie aus dem Jahr 2015 eine eingeschränkte LTD zwar bei nichtrauchenden Patienten mit einer Schizophrenie, nicht jedoch bei rauchenden Patienten gefunden werden (Strube, Bunse et al. 2015). Da der Rauchstatus der Patienten in den erfassten Studien nicht regelhaft abgefragt wurde, konnte der Effekt des Rauchens jedoch nicht umfassend untersucht werden.

### 1.2.3 Tabakabhängigkeit bei Patienten mit Schizophrenie

Im Vergleich zur Normalbevölkerung weisen Patienten mit einer Schizophrenie eine deutlich erhöhte Prävalenz für Nikotinabhängigkeit auf. 40% bis 90% aller Schizophreniepatienten rauchen ((88% bei ambulanten Schizophreniepatienten in den USA (Hughes, Hatsukami et al. 1986), 58% der Schizophreniekranken in Nithsdale, Schottland gegenüber 28% der Normalbevölkerung (Kelly and McCreadie 1999)).

Auch die im Jahr 2019 erschienene Metaanalyse aus Japan konnte dies bestätigen (Ohi, Shimada et al. 2019). Hier wurden 12 Studien aus einem Zeitraum von 25 Jahren mit insgesamt 1845 Patienten mit einer Schizophrenie und 19845 Menschen aus der Normalbevölkerung, sowie 842 Schizophreniepatienten mit einer 766 Menschen umfassenden gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich sowohl für Männer (Menschen mit Schizophrenie 52,9%, Normalbevölkerung 40,1%) als auch für Frauen (Menschen mit Schizophrenie 24,4%, Normalbevölkerung 11,8%) ein höherer Anteil der Raucher. Zusätzlich wiesen männliche Probanden mit Schizophrenie einen höheren Nikotinkonsum als ihre Vergleichsgruppe auf.

Insgesamt zeigt sich in Patientenkollektiven mit psychiatrischen Erkrankungen generell sowie im speziellen bei Schizophreniepatienten ein gehäufter Missbrauch von psychoaktiven Substanzen wie Alkohol, Opiaten oder Cannabis, dabei wird jedoch nie das Ausmaß der Nikotinabhängigkeit erreicht. Dies führt unter anderem auch zu einer hohen Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in dieser Population und trägt damit maßgeblich zur Krankheitslast und eingeschränkten Lebenserwartung bei (De Hert, Cohen et al. 2011, Rüter, Bobes et al. 2014). Des Weiteren zeigen sich bei rauchenden Schizophreniepatienten stärkere Abhängigkeiten, verstärkte Entzugssymptome und geringere Erfolgsraten bei Abstinenzversuchen.

Es existieren verschiedene Theorien zur Erklärung der hohen Prävalenzraten für Nikotinabhängigkeit Schizophrenieerkrankter. Dabei nimmt die sogenannte Selbstmedikationshypothese eine zentrale Rolle als Erklärungsmodell ein. Diese besagt, dass

Patienten mit einer Schizophrenie rauchen, um Symptome wie kognitive Defizite auszugleichen oder Negativsymptome zu bekämpfen (D'Souza and Markou 2012). Diese Symptome mit herkömmlichen Antipsychotika nicht suffizient behandelt werden und bestimmen maßgeblich den Leidensdruck der Patienten. Diese Hypothese wird durch verschiedene behaviorale Studien gestützt (D'Souza, Esterlis et al. 2012, Jasinska, Zorick et al. 2014).

Innerhalb der psychotropen Substanzen ordnet man Nikotin den Stimulanzien zu, wie unter anderem auch Amphetamin, Kokain und Koffein. Dabei stimuliert Nikotin als partieller Acetylcholinrezeptoragonist die cholinergen Nikotinrezeptoren im Gehirn. Auch wenn die zentrale Wirkung von Nikotin hochkomplex ist und auf verschiedenen Lokalisationen und Transmittersysteme Einfluss nimmt, so sind die für Nikotin hochaffinen  $\alpha 4\beta 2$ - und  $\alpha 7$ -Rezeptorsubpopulationen entscheidend für molekulare Vermittlung von Nikotinabhängigkeit (Picciotto, Zoli et al. 1998) und für die Verbesserung von Gedächtnisleistungen und Aufmerksamkeit. Tier- und postmortem Studien an humanem Gewebe konnten reduzierte Expressionslevel oder eine reduzierte Dichte an genau diesen Rezeptoren aufzeigen (D'Souza and Markou 2012).

In einer anderen Arbeit konnte im Jahr 2015 gezeigt werden, dass tabakabhängige Raucher mit einer Schizophrenie im Gegensatz zu nicht-rauchenden Patienten kein Defizit der kortikalen LTD-artigen globalen Plastizität haben, und dass die fehlende Fähigkeit der LTD-artigen neuronalen Plastizitätsentwicklung mit der Symptomschwere der Negativsymptome positiv korreliert (Strube, Bunse et al. 2015).

Patienten mit einer Schizophrenie leiden unter eingeschränkten Gedächtnisfunktionen, einer verringerten Aufmerksamkeitsleistung und gestörter Informationsverarbeitung. Das Rauchen hat positive Auswirkungen auf genau diese Funktionen. Dies könnte eine Erklärung für die hohe Prävalenz der Nikotinabhängigkeit unter Schizophrenieerkrankten im Sinne der Selbstmedikationshypothese liefern. Es ist deshalb von großem Interesse zu erforschen, ob und wie stark diese Leistungsverbesserungen auch von Substanzen erzielt werden können, welche ebenfalls über die zentralen Nikotinrezeptoren wirken. Allein die Verringerung der kardiovaskulären Komorbiditäten würde eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes bewirken.

#### 1.2.4 Wirkweise von Vareniclin und Auswirkungen auf Ebene der Plastizität

Vareniclin ist ein Partialagonist des  $\alpha 4\beta 2$ -nikotinischen Rezeptors und greift somit an einer Struktur an, auf die auch Nikotin einwirkt. Es ist seit 2006 in Deutschland zur Raucherentwöhnung zugelassen und eignet sich somit ideal für eine Modulation nikotinerger Funktionen in physiologischen Experimenten. Entscheidend für das Verständnis dieser Studie ist das Wissen um die zentrale Funktion nikotinerger Rezeptoren auf neuronale Plastizität. So zeigte sich beispielsweise ein fokussierender und verstärkender Effekt von Nikotin auf die neuronale Plastizität bei Gesunden (Thirugnanasambandam, Grundey et al. 2011). In einer Studie aus dem Jahr 2012 konnte gezeigt werden, dass Nikotinentzug bei gesunden Rauchern einen negativen Einfluss auf die Neuroplastizität aufweist (Grundey, Thirugnanasambandam et al. 2012). Diese Defizite waren nach Gabe von Nikotin reversibel. Vergleichbare Ergebnisse konnten auch im Zusammenhang mit Vareniclin als Provokationssubstanz erzielt werden. So wurde gezeigt, dass die einmalige Gabe von Vareniclin bei gesunden Nichtrauchern zu einer Verstärkung der fokalen Plastizität führt (Batsikadze, Paulus et al. 2015). Des Weiteren konnte auch bei gesunden Rauchern eine Modulation der kortikalen Plastizität demonstriert werden (Batsikadze, Paulus et al. 2017). Die genannten Studien verwendeten zur Induktion der neuronalen Plastizität die nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren tDCS und PAS. Auf diese Verfahren wird im folgenden Absatz noch genauer eingegangen.

Eine Studie aus dem Jahr 2018 konnte anhand nicht-invasiver Hirnstimulation und der Verabreichung von Nikotin und dem Kalziumkanalblocker Flunarizin zeigen, dass eine Dosis-Wirkbeziehung zwischen Nikotin oder Nikotinersatzmitteln und der kalziumabhängigen kortikalen Plastizität besteht (Grundey, Barlay et al. 2018). Hier wurde als Induktionsverfahren ausschließlich die tDCS verwendet.

Diese Arbeiten konnten bei gesunden Probanden auf Systemebene viele Mechanismen der Entstehung kortikaler Plastizität aufklären und sind dabei wesentlich zur Entwicklung neuer Stimulationsparadigmen zur Stabilisierung plastizitätsinduzierender Effekte bei Anwendung nicht invasiver Hirnstimulationsverfahren im therapeutischen Kontext. Über den Effekt der Stimulation durch Nikotin oder Vareniclin bei Menschen mit einer Schizophrenie ist jedoch bisher nur wenig bekannt. Eine Studie aus dem Jahr 2016 untersuchte den Effekt von Vareniclin mithilfe des nicht invasiven Hirnstimulationsverfahren paired associated stimulation (PAS) an 9 nicht-rauchenden Schizophreniepatienten gegenüber 10 gesunden Nichtrauchern (Bridgman,

Barr et al. 2016). Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der neuronalen Erregbarkeit der nicht-rauchenden Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Effekte von Vareniclin auf Ebene der neuronalen Plastizität bereits in einigen Studien bei gesunden Probanden untersucht und nachgewiesen wurden. Inwiefern dies auch für rauchende und nicht-rauchende Patienten mit Schizophrenie gilt ist bis zum heutigen jedoch unklar und soll mit dieser Arbeit weitergehend untersucht werden.

### 1.3 Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren

#### 1.3.1 Grundlagen

Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren (engl. Non-invasive brain stimulation [NIBS]) eignen sich deshalb hervorragend zur Untersuchung neuronaler Plastizität, weil sie diese auf Systemebene des Kortex von wachen Probanden ohne relevante Nebenwirkungen abzubilden imstande ist. Dabei haben Arbeiten an Tier- und humanen Modellen gezeigt, dass die NIBS Techniken sowohl aktivitätsabhängige und langwirksame Plastizität, als auch fokale und nicht-fokale Plastizität induzieren können (Dayan, Censor et al. 2013).

Im Jahre 1954 gelang es erstmals mittels bipolaren Elektroden durch den intakten Schädel zuerst am Affen und dann am Menschen durch 40 Sekunden andauernde Reizsalven über dem motorischen Kortex Muskelkontraktionen an den distalen Extremitäten auszulösen (Gualtierotti and Paterson 1954). Auch wenn diese Methode der nicht invasiven Hirnstimulation erstmal die Stimulation des motorischen Kortex ohne die Eröffnung der Schädelkalotte erlaubte, so erwies sie sich aufgrund der zu großen Schmerzhaftigkeit als nicht praktikabel. Zudem erlaubte diese Methode aufgrund der unbestimmten Erregungszeit keine exakte Evaluation der motorischen Latenzzeiten. 1985 stimulierte Patrick Merton mit einem an der Universität Sheffield von Anthony Barker entwickelten Magnetstimulator seinen eigenen Motorkortex erfolgreich und markierte somit dem Übergang in die moderne Ära der transkraniellen Magnetstimulation (Barker, Jalinous et al. 1985). Heute finden sich für die nicht-invasive Hirnstimulation zahlreiche Anwendungsgebiete. Die NIBS wird nicht nur zu Forschungszwecken, sondern auch in der Diagnostik und Prognoseabschätzung wichtiger neurologischer Krankheitsbilder wie beispielsweise der multiplen Sklerose, verschiedener Motoneuronenerkrankungen und des

Schlaganfalls verwendet. Therapeutische Anwendung findet die NIBS unter anderem bei psychiatrischen Erkrankungen wie der Depression (Herrmann and Ebmeier 2006) oder der Schizophrenie (Hajak, Marienhagen et al. 2004). Neben der Pharmakotherapie und der Psychotherapie ist die NIBS in repetitiver Anwendung ein bis vier Wochen mittlerweile zu einer möglichen weiteren Therapiesäule geworden. Pilotstudien konnten eine Verbesserung der Symptomatik hinsichtlich akustischer Halluzinationen oder kognitiver Defizite und Antriebsstörungen zeigen (Hasan, Strube et al. 2016, Palm, Keeser et al. 2016). Ein häufig beobachtetes Phänomen ist jedoch auch eine große Heterogenität im Ansprechen der Patienten auf NIBS (Hamada and Rothwell 2016).

Im Wesentlichen sind in dieser Studie zwei Verfahren der nicht-invasiven kortikalen Stimulation zum Einsatz gekommen: die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct-current stimulation [tDCS]). Auf diese soll nun im Folgenden genauer eingegangen werden.

### 1.3.2 Technischer und neurobiologischer Hintergrund der transkraniellen Magnetstimulation

Bei der transkraniellen Magnetstimulation handelt es sich um ein nicht-invasives, nebenwirkungsarmes und wenig belastendes neurophysiologisches Verfahren zur Untersuchung der kortikalen Exzitabilität, welches mittels magnetischer Stimulation der kortikalen Neuronen eine Depolarisation auslösen kann. Eine Nervenreizung über elektrische Stimulation benötigt Elektroden, welche einen kurzen Stromimpuls an das Nervengewebe abgeben und somit eine direkte Depolarisation der Zelle auslösen. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass besonders bei der transkraniellen Elektrostimulation sehr hohe Ströme und Feldstärken am Ort der Stromeinspeisung an der Kopfhaut notwendig sind um ausreichende Ströme bis unter die Schädeldecke in den Kortex zu leiten. Dies hat eine große Schmerzhaftigkeit zur Folge. Das physikalische Grundprinzip der TMS hingegen ist die elektromagnetische Induktion einer neuronalen Depolarisation und transsynaptischen Aktivierung der erregbaren Pyramidenneuronen des humanen Motorkortex durch kurze Magnetpulse. Nach dem Faradayschen Prinzip generiert dabei ein Kondensator einen starken und kurzen Entladungsstrom, der in der Spule ein zeitlich wechselndes magnetisches Feld induziert, welches wiederum ein elektrisches Feld im Gehirn hervorruft. Dabei gilt, dass die induzierte elektrische Feldstärke proportional zur Änderungsgeschwindigkeit des magnetischen Flusses ist. Bei kommerziellen Geräten liegt die Pulsdauer meist im Bereich von

200-400  $\mu\text{s}$ , die erforderlichen Spulenströme liegen etwa im Bereich von 1000-5000 Ampere und die Spannungen bei etwa 1000-3000 Volt. Das magnetische Feld durchdringt nahezu ohne signifikante Abschwächung biologisches Gewebe mit hoher elektrischer Resistenz wie zum Beispiel Kopfhaut und Schädelkalotte und löst in erregbaren Neuronen eine Depolarisation aus. Der magnetische Widerstand der weißen Substanz im Gehirn ist ungleich größer als der Widerstand der grauen Substanz. Dies führt in Verbindung mit dem Fakt, dass die effektive Feldstärke des induzierten Magnetfeldes mit der Eindringtiefe exponentiell abnimmt, dazu, dass die direkte Reizwirkung der TMS ausschließlich die oberflächlich gelegenen Anteile des Gehirns stimulieren kann und tiefe Hirnstrukturen wie der Thalamus oder die Basalganglien nicht erreicht werden. Die daraus resultierende Aktivierung der Pyramidenneurone ist von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren abhängig, wie zum Beispiel dem Erregungsverhältnis exzitatorischer und inhibitorischer Interneurone (Day, Dressler et al. 1989, Burke, Hicks et al. 1993).

Alle Stimulationsparadigmen dieser Studie kommen am humanen primär-motorischen Kortex zur Anwendung. Zum einen, da die Stimulationsparadigmen über diesem Areal am besten etabliert wurden, zum anderen, da sich dort die für die Erkrankung der Schizophrenie dargestellten charakteristischen neurochemischen und funktionell-strukturellen Veränderungen in modellhafter Form abgebildet finden (Hashimoto, Bazmi et al. 2008).

Löst man nun mittels TMS über dem primär-motorischen Handareal einen Impuls aus, so induziert dieses ein Gewebsstrom im Kortex über ein elektromagnetisches Wechselfeld. In Abhängigkeit von Reizkonfiguration, -Intensität und Ausrichtung der Spule am Schädel werden nun eine variable Anzahl an deszendierenden Aktionspotentialen über die schnellleitenden kortikospinalen Bahnen induziert, welche monosynaptische Verbindungen zu den spinalen Motoneuronen haben (Di Lazzaro, Oliviero et al. 2004). Diese deszendierenden Erregungswellen depolarisieren nun zervikale spinale Motoneurone über monosynaptische exzitatorische Verbindungen. Wenn die Depolarisation der zervikalen spinalen Motoneurone einen Schwellenwert überschreitet generiert sich ein Aktionspotential, welches über das periphere Axon zum Muskel der Hand fortgeleitet wird und letztendlich im Zielmuskel ein motorisch evoziertes Potential (MEP) auslöst. Mittels Oberflächenmyographie (EMG) erfolgt nun die Quantifizierung der motorkortikalen Exzitabilität. Dabei gilt, dass die Größe der MEP-Amplituden das Verhältnis von kortikaler Faszilitation und Inhibition darstellt (Kujirai, Caramia et al. 1993). So ermöglicht die TMS insgesamt eine Vielzahl an Messungen der kortikalen Exzitabilität, axonaler Erregbarkeit und diverser inhibitorischer und faszilitatorischer Netzwerke (Chen 2004, Ziemann 2004).

### 1.3.3 Technischer und neurobiologischer Hintergrund der transkraniellen Gleichstromstimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein nicht-invasives Verfahren zur Hirnstimulation zur Induktion nicht-fokaler Plastizität, welches nebenwirkungsarm und wenig belastend ist (Woods, Antal et al. 2016). Im Prinzip wird bei der tDCS mittels eines unterschwellig, tonischen Stromfelds zwischen zwei Gehirnarealen eine Auslenkung des globalen neuronalen Ruhemembranpotentials bewirkt und somit eine Veränderung der kortikalen Erregbarkeit induziert (Nitsche, Cohen et al. 2008).

Die Grundlagen zur kortikalen Gleichstromstimulation wurden in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts in tierexperimentellen Arbeiten gelegt. Hierbei wurde am freipräparierten Kortex anästhesierter Ratten und Katzen festgestellt, dass der mittels intrakortikalen Elektroden applizierte Gleichstrom in Abhängigkeit der Stromrichtung Einfluss auf das neuronale Ruhemembranpotential hat (Purpura and McMurtry 1965). Während eine Stimulation von weniger als 5 Minuten zu keinen längerfristigen Effekten führte, zeigten sich bei längerer Polarisierung langfristige Nacheffekte, die nicht mehr allein durch eine Verschiebung des Membranpotentials zu erklären waren (Bindman, Lippold et al. 1964). Es wurde später postuliert, dass eine länger andauernde tDCS zu einer intrazellulären Steigerung der Kalziumkonzentration und einer Anreicherung von cAMP führt und somit biochemische Veränderungen im Sinne einer LTP auslösen kann (Hattori, Moriwaki et al. 1990, Islam, Aftabuddin et al. 1995). Eine länger andauernde tDCS ist demnach in der Lage synaptische Plastizitätseffekte zu induzieren.

Humanphysiologische Experimente mit tDCS wurden vorwiegend am primär-motorischen Kortex durchgeführt, da sich mittels TMS über diesem Hirnareal Erregbarkeitsveränderungen über die Aufzeichnung der ausgelösten MEP reliabel und relativ exakt nachweisen lassen. Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass je nach Stromrichtung der tDCS eine anhaltende, bidirektionale Veränderung der kortikalen Exzitabilität über dem primär-motorischen Handareal ausgelöst werden kann wobei die anodale tDCS die MEP-Amplituden erhöht und kathodale tDCS-Stimulation die Amplituden der tDCS verringert (Nitsche and Paulus 2000). Die heute gebräuchlichen Stimulationsprotokolle wurden vor allem von der AG Nitsche erforscht und etabliert (Nitsche and Paulus 2000, Nitsche, Cohen et al. 2008). Es konnte gezeigt werden, dass eine 13-minütige anodale tDCS und eine 9-minütige kathodale tDCS zu Plastizitätseffekten führen, die länger als eine Stunde anhalten können (Nitsche and Paulus 2011). Die Wirkdauer der tDCS nimmt demnach mit der Stimulationsdauer zu. Auch die

Stromdichte ist ein entscheidender Faktor für die Wirksamkeit der Stimulation. Diese errechnet sich aus dem Quotienten aus Stromstärke und Elektrodenfläche (Batsikadze, Moliadze et al. 2013). Unter Standardbedingungen beträgt die mittels tDCS induzierte Stromdichte auf den humanen Kortex circa  $0,1 \text{ A/m}^2$  (Miranda, Lomarev et al. 2006). Stimulationszeiten von bis zu 20 Minuten mit 1-2 mA gelten als sicher (Nitsche, Liebetanz et al. 2003).

Jedoch unterliegen die transkraniellen Hirnstimulationsverfahren im Allgemeinen und die tDCS im Besonderen einer relevanten interindividuellen Variabilität (Vergallito, Feroldi et al. 2022). Verantwortlich für diese Variabilität sind unter anderem morphologisch-anatomische, genetische oder hormonelle Unterschiede sowie die Zufuhr von Medikamenten oder anderen zentral wirksamen Substanzen. Somit hat die transkranielle Gleichstromstimulation trotz der Vorteile wie hohe Sicherheit, der guten Verfügbarkeit und der Kosteneffizienz gewisse Limitationen, welche zu berücksichtigen sind.

Die therapeutische Anwendung der tDCS steckt noch in den Anfängen und die Wirksamkeit ist noch nicht durch große Studien belegt, doch weisen einige Studien auf eine Verbesserung der Negativsymptomatik nach Behandlung mittels tDCS hin (Kuo, Paulus et al. 2014). Es besteht jedoch noch ein großer Forschungsbedarf hinsichtlich der Therapie von Patienten mit Schizophrenie durch nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren (Haller, Hasan et al. 2021).

## 2 Zielsetzung und Hypothesen

Der Zusammenhang einer nikotinergen zentralen Stimulation und der Stabilisierung der NIBS-induzierten Plastizität als Modellsystem ist bei gesunden Probanden nachgewiesen (Thirugnanasambandam, Grundey et al. 2011, Grundey, Thirugnanasambandam et al. 2012, Grundey, Freznosa et al. 2013), allerdings sind die genauen Wirkweisen und Effekte einer Aktivierung von Nikotinrezeptoren auf die NIBS-induzierten Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie noch nicht hinreichend erforscht. Durch die hier vorgelegte physiologische Grundlagenarbeit sollen die Befunde bei gesunden Probanden auf die Population von Menschen mit einer Schizophrenie erweitert werden, um die Pathophysiologie der Erkrankung besser zu verstehen. In dieser Arbeit dient Vareniclin wie in vorherigen Arbeiten bei gesunden Probanden (Batsikadze, Paulus et al. 2015, Batsikadze, Paulus et al. 2017) als Provokationssubstanz zum Erzeugen einer Stimulation der in der Einleitung genannten nikotinergen Rezeptoren. Das übergeordnete Ziel des Projekts ist es, das cholinerge System bei Menschen mit einer Schizophrenie zu aktivieren, um den differentiellen Einfluss dieses Systems im Sinne einer physiologischen Grundlagenstudie auf die Neuroplastizität zu untersuchen

Dabei werden zwei zentrale Studienziele definiert:

1. Die Untersuchung der kortikalen Erregbarkeit und der fokalen und nicht-fokalen Plastizität bei sowohl rauchenden, als auch nicht-rauchenden Menschen mit einer Schizophrenie.
2. Die Untersuchung der differentiellen Effekte einer nikotinergen Modulation durch die Einmalgabe des  $\alpha 4\beta 2$ -nikotinischen Partialrezeptoragonisten Vareniclin als Provokationssubstanz auf die durch NIBS-induzierte kortikale Erregbarkeit und neuronale Plastizität bei rauchenden und nicht-rauchenden Menschen mit einer Schizophrenie.

Folgende Hypothesen werden formuliert:

1. Rauchende und Nicht-Rauchende Menschen mit einer Schizophrenie werden Unterschiede in der kortikalen Erregbarkeit zeigen. Hierbei wird angenommen, dass rauchende Menschen mit einer Schizophrenie mehr Inhibition zeigen werden.

2. Die Provokationssubstanz Vareniclin wird zu einem fokussierten Effekt der NIBS-induzierten Plastizität führen. Dieser Effekt wird bei rauchenden Menschen mit einer Schizophrenie stärker ausgeprägt sein.

## 3 Methoden

### 3.1 Studienpopulation

An der Studie nahmen insgesamt 26 Probandinnen und Probanden teil, welche alle zuvor mit einer nach ICD-10 gesicherten Schizophrenie (F20) diagnostiziert wurden. Die Probanden waren im Mittel  $34,5 \pm 9,9$  Jahre alt. Dabei war der jüngste rekrutierte Proband 22, die älteste Probandin 58 Jahre alt.

Alle teilnehmenden Personen wurden zuvor umfassend über die Studie aufgeklärt und unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung, welche, falls vorhanden, auch von dem Betreuer gegengezeichnet werden musste. In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich einwilligungsfähige Patienten. Die Einwilligungsfähigkeit der Probanden wurde zudem von an der Studie nicht beteiligten Ärztinnen und Ärzten bestätigt. Um medizinische Kontraindikationen für die Teilnahme an der Studie auszuschließen, wurden die Probanden einer ausführlichen Anamnese sowie einer körperlichen Untersuchung unterzogen. Des Weiteren musste ein aktuelles Elektrokardiogramm (nicht älter als 14 Tage) vorliegen, von ärztlicher Seite befundet und Kontraindikationen für die Einnahme von Vareniclin ausgeschlossen werden. Es bleibt zu erwähnen, dass die Durchführung dieser Studie in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki geschah und von der Ethik-Kommission des Klinikums der Universität München genehmigt wurde (federführende Ethikkommission Vorlage Nr: 17-280, Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München).

### 3.2 Einschlusskriterien

Während der Planung der Studie wurden folgende Einschlusskriterien definiert, um die Ergebnisse möglichst reliabel und valide zu gestalten.

Die Diagnose der Schizophrenie musste von Ärztinnen und Ärzten nach den Diagnosekriterien der ICD-10 gestellt und gesichert werden. Die Probanden mussten ein Alter von 18-65 Jahren haben. Um untragbare Belastungen und gehäufte drop-outs zu vermeiden wurden nur Patienten mit einer stabilen Psychopathologie eingeschlossen. Dabei durfte der PANSS-Gesamtscore nicht größer als 75 sein, der CGI musste kleiner gleich 4 sein. Alle Studienteilnehmer durften

bei stabiler Psychopathologie maximal eine Kombinationstherapie aus zwei Antipsychotika erhalten. Außerdem mussten die Teilnehmer einwilligungsfähig und in der Lage sein die Probandeninformationen zu verstehen, die erforderlichen Untersuchungen und Termine durchzuführen bzw. einhalten zu können und eine Einverständniserklärung nach erfolgter schriftlicher und individueller Aufklärung abzugeben. Die Überprüfung der Einwilligungsfähigkeit wurde durch einen Arzt vorgenommen, der nicht an der Studie beteiligt war.

### 3.3 Ausschlusskriterien

Patienten mit epileptischen Anfällen in der Anamnese oder mit dermatologischen Erkrankungen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenso verhinderten metallische Fremdkörper im Schädelbereich eine Studienteilnahme. Eine Schwangerschaft wurde vor dem Einschluss ausgeschlossen und galt ebenso als Ausschlusskriterium. Die Einnahme von Antiepileptika, Antidepressiva oder Benzodiazepinen als Dauermedikation führte ebenso zu einem Ausschluss aus der Studie. Außer der Tabakabhängigkeit durfte keine weitere aktuelle Substanzabhängigkeit bestehen. Ebenfalls zum Ausschluss führten eine bestehende gesetzliche Betreuung für den Bereich der Gesundheitsfürsorge mit fehlender Einwilligung des Betreuers und eine Betreuung mit Einwilligungsvorbehalt.

Ebenso erfolgte der Ausschluss aus der Studie bei dem Vorliegen einer Kontraindikation zur Einnahme von Vareniclin.

### 3.4 Raucherstatus

Innerhalb der Studienpopulation befanden sich 12 Nichtraucher und 14 Raucher. Der Nichtraucherstatus wurde als eine Tabakabstinenz über die letzten 5 Jahre definiert. Entsprechend mussten die Werte CO-Werte in der Ausatemluft unter 8 ppm (parts per million) liegen. Als Raucher wurden in der Studie Menschen definiert, die über den Zeitraum der letzten 5 Jahren mindestens 10 Zigaretten pro Tag konsumierten und einen Fagerström-Score von  $\geq 3$  aufzuweisen hatten (Heatherton, Kozlowski et al. 1991). Diese Kriterien wurden auf Grundlage vorheriger Studien abgeleitet (Grundey, Freznosa et al. 2013). Per definitionem beträgt der Fagerström eines Nichtraucher 0.

### 3.5 Studiendesign

Es handelt sich um eine experimentelle, monozentrische, doppelt-verblindete, randomisierte, Plazebo-kontrollierte, neurophysiologische Grundlagenstudie. Die doppelte Verblindung diente dabei dem Zweck die Objektivität der neurophysiologischen Messungen zu erhöhen. Die doppelblinde Verkapselung der Provokationssubstanz bzw. des Plazebos wurde dabei durch Dr. Andreas Thalmeier (Apotheke, Klinikum der Universität München) basierend auf einer Randomisierungsliste des Statistikers der Klinik Herrn Thomas Schneider-Axman vorgenommen. Die verwendeten humanphysiologischen Methoden umfassen die transkranielle Magnetstimulation und die transkranielle Gleichstromstimulation. Auf diese wird unter Punkt 3.8 genauer eingegangen. Jeder Proband durchlief im Verlauf der Studie 3 Visiten, eine Baseline-Visite und 2 Messvisiten.

### 3.6 Probandenrekrutierung

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden potentielle Probanden zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Die Rekrutierung umfasste sowohl stationär, als auch tagklinisch und ambulant betreute Patienten der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Bei Vorlage eines psychiatrischen Arztbriefes, der die nach ICD-10 gestellt Diagnose der Schizophrenie (F20) bestätigte, wurden auch externe Probanden in die Studie eingeschlossen. Diese wurden teilweise durch eine Werbeschrift auf die Studie aufmerksam, die zeitlich begrenzt in einigen Münchner U-Bahnen aushing.

### 3.7 Provokationssubstanz

Zur Herbeiführung der in dieser Studie zu untersuchenden neurophysiologischen Effekte wurde der alpha4beta2-Agonist Vareniclin verwendet. Vareniclin wurde in Tablettenform in Dosen von 1 mg oral wie bei vorherigen vergleichbaren Studien an gesunden Probanden (Batsikadze, Paulus et al. 2015, Batsikadze, Paulus et al. 2017) appliziert. Die Verträglichkeit einer Einmalgabe von Vareniclin in dieser Dosierung hat sich in vorherigen Studien bereits als gut verträglich erwiesen (Faessel, Smith et al. 2006). Es konnte gezeigt werden, dass bei Rauchern Dosen von bis zu 3 mg, bei Nichtrauchern Dosen von bis zu 1 mg gut vertragen werden. Bei

höheren Dosen bei Einmalgaben wurden vor allem Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Diese Dosierung war in Vorstudien bei Gesunden bereits ausreichend, um signifikante neurophysiologische Effekte auszulösen (Batsikadze, Paulus et al. 2015).

### 3.8 Verwendete humanphysiologische Methoden

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) gehört genauso wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) zu den nichtinvasiven Hinstimulationverfahren (NIBS). NIBS werden bereits seit 20 Jahren in ihrer Wirkung erforscht und finden seit 10 Jahren Eingang in die klinische Routine und finden in sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Situationen Einsatz.

#### 3.8.1 Transkranielle Magnetstimulation

Zur transkraniellen Magnetstimulation wurde in dieser Studie ein Stimulator der Firma Magstim (Magstim 2002-Bistim<sup>2</sup>-System, Magstim Co., Whitland, Dyfeld, UK) verwendet (Abbildung 3). Zur Aufzeichnung der MEP kam das Programm „Signal“ von der Firma Cambridge Electronic Design zur Anwendung.

Die Stimulationen fanden dabei immer über dem primären motorischen Kortex (PMC) auf der linken Seite statt. Dabei wurde im Vorfeld die Stelle (Hotspot) gesucht, die den konstantesten motorischen Ausschlag im musculus interosseus 1 generierte. Der Hotspot wurde mit einem wasserfesten Stift auf der Kopfhaut markiert um die Stimulation der immer gleichen Stelle gewährleisten zu können. Gemäß der Stimulation über dem PMC auf der linken Seite wurden die motorisch evozierten Potentiale auf der Gegenseite gemessen. Diese EMG-Ableitungen erfolgten über das Anbringen von Oberflächen Elektroden über dem ersten m. interosseus mit einem Digitimer 360 System (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Herts, UK) in Kombination mit einem 1401 AD-Wandler (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge UK). Der Bandpassfilter hatte den Bereich von 2Hz bis 3kHz. Die Signale wurden mit einer analog – zu – digital – Rate von 5 kHz über den 1401 AD-Wandler digitalisiert. Die Stimulationsintensität des monophasischen TMS Pulses wird dabei so gewählt, dass der Einzelreiz im Zielmuskel mit einer Muskelantwort von 0,7-1,3 mV beantwortet wird.

Neben klassischen Einzelimpulsmessungen wurden weitere Messungen durchgeführt, deren Ergebnisse in dieser Arbeit jedoch keine Rolle spielen und daher nicht näher auf diese eingegangen wird.



Abbildung 2 (Quelle: <https://www.magstim.com/product/magstim-m200c2%b2/> aufgerufen am 18.10.2024)

### 3.8.2 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)



Abbildung 3 (Quelle: [https://www.neurocaregroup.com/dc\\_stimulator\\_plus.html](https://www.neurocaregroup.com/dc_stimulator_plus.html)) aufgerufen am 18.10.2024)

Für die tDCS wurde im Vorfeld die Kopfhaut über dem primär-motorischen Handareal M1, welches zuvor bereits in der TMS ermittelt wurde, und das Hautareal über der kontralateralen Augenbraue (Kathode) mittels Desinfektionsmittel gesäubert und entfettet. Im Anschluss daran wurden 2 Elektroden von der Größe 7x5 cm (35cm<sup>2</sup>) an den gesäuberten Stellen befestigt, wobei die Anode über dem M1 zum Liegen kam. Der Kontakt wurde über 2 mit 15-20ml

physiologischer Kochsalzlösung befeuchtete Schwämme gewährleistet. Die Stimulationsdauer betrug für das hier gewählte anodale Setting in der Studie 13 Minuten und die Stromstärke 1 mA. Vor Beginn der Stimulation wurde der elektrische Widerstand gemessen und durfte 8 kOhm nicht überschreiten. Dies resultiert in einer Stromdichte von etwa  $0,1\text{A}/\text{mm}^2$  (Miranda, Lomarev et al. 2006). In motorkortikalen Vorstudien haben sich diese Parameter als effektiv erwiesen (Nitsche, Cohen et al. 2008). Da in dem Stimulationsprotokoll die Dauer von 15-20 min nicht überschritten wird und die verwendete Stromstärke bei 1 mA blieb, kann die Stimulation nach derzeitigem Kenntnisstand als sicher gelten (Woods, Antal et al. 2016). Um Missempfindungen zu minimieren, die bei abruptem Ein- oder Ausschalten des Gleichstroms auftreten können, wird die Stromstärke der tDCS zu Beginn über 15 Sekunden schrittweise erhöht und am Ende wieder verringert. Für die tDCS wurde in dieser Studie der DC-Stimulator PLUS der Firma Neuroconn (Ilmenau) verwendet (Abbildung 4).

### 3.9 Studienablauf

Jeder Studienteilnehmer wurde vorab mündlich sowie schriftlich detailliert über die Messungen und ihren Ablauf und den zeitlichen Rahmen derselben informiert und darüber aufgeklärt, dass die Untersuchung jederzeit ohne Nachteil für seine Person abgebrochen werden kann. Die Aufwandsentschädigung für Studienteilnehmer betrug 110€ nach Beendigung des gesamten Stimulationsprotokolls. Nach Unterzeichnen der Einverständniserklärung werden die Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Raucherstatus geprüft und der Proband dem entsprechenden Studienarm randomisiert zugeordnet. Jeder Proband wird zu 3 Visiten eingeladen, darunter eine Baseline-Visite und 2 Messvisiten. Zwischen beiden Messungen mussten mindestens 5 Tage Abstand sein, um sogenannte Carry-over Effekte zu vermeiden.

### 3.10 Baseline-Visite

Die Baseline-Visite dient der Erhebung klinischer, soziodemografischer, kognitiver und psychopathologischer Daten.

Die psychiatrische Anamnese umfasst die exakte Diagnose nach ICD 10, den Zeitpunkt der Erstdiagnose, das Alter des Krankheitsbeginns sowie die Gesamtdauer der Erkrankung. Auch die Anzahl der Hospitalisationen, der Erkrankungsverlauf (kontinuierlich oder episodisch), und

die Familienanamnese werden abgefragt. Wie bereits unter 3.4 Raucherstatus beschrieben wurde der Grad der Nikotinabhängigkeit mithilfe des Fagerströmfragebogens (Heatherton, Kozlowski et al. 1991) definiert. Die Händigkeit der Probanden wird durch die Edinburgh Handedness Scale (Oldfield 1971) abgefragt, um Zusammenhänge zwischen dominanter Hemisphäre und Ergebnissen der TMS-Messungen erkennen zu können. Die klinischen Fragebögen Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington, Shah et al. 2014), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay, Fiszbein et al. 1987), Clinical Global Impression (CGI) (Busner and Targum 2007) und Global Assessment of Functioning Scale (GAF) (Aas 2011) sind Instrumente zur klinischen Beschreibung der Stichprobe. Sie werden routinemäßig in Klinik und Forschung eingesetzt und haben bereits in Vorstudien Anwendung gefunden (Hansbauer, Wobrock et al. 2018) (Koutsouleris, Wobrock et al. 2018) (Malchow, Keller et al. 2015) (Palm, Keeser et al. 2016). Sie geben Auskunft über die Krankheitsaktivität und momentane Ausprägung der Symptomatik der Probanden.

Um zum einen den Raucherstatus zu bestätigen und zum anderen die Nikotinkarenz bei rauchenden Probanden zu verifizieren und einen Vergleichswert zu generieren, wurde die Kohlenstoffmonoxid-Konzentration in der Atemluft während der Baseline-Visite gemessen. Dieser Vergleichswert musste an den Tagen der Messvisite von Rauchern unterboten werden. Auch wurde bei weiblichen Probandinnen der Urin zu einem b-HCG-Test genutzt, da eine Schwangerschaft eine Teilnahme an der Studie ausgeschlossen hätte.

Zusätzlich wurde von einem an der Studie beteiligten Arzt vor Beginn der Messvisiten eine ausführliche medizinische Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt auf den Hirnnervenstatus sowie auf etwaige Zeichen einer stattgehabten Schädelverletzung durchgeführt. Darüber hinaus wurde ein EKG durchgeführt und ärztlich befundet. Bei einer dabei beobachteten Kontraindikation für die Einnahme von Vareniclin erfolgte der Ausschluss aus der Studie.

### 3.11 Messvisiten

Die Messvisiten fanden im neurophysiologischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München statt. Um den Einfluss der tagesabhängigen Fluktuation der Aufmerksamkeit der Probanden zu vermeiden wurden alle Messungen standardisiert um 9.00 Uhr morgens begonnen. Alle rauchenden Probanden wurden mehrfach darauf hingewiesen an den Tagen der Messvisiten das Rauchen zu unterlassen und auch vom

Konsum aller weiteren tabakhaltigen Waren abzusehen. Dabei betrug die Abstinenz meist ca. 8 Stunden, wobei der letzte Nikotinkonsum am Vorabend des Messvisiten stattzufinden hatte.

### 3.11.1 Vorbereitungen der neurophysiologischen Messungen

Zu Beginn wurden den Probanden Oberflächenelektroden mit Hilfe von herkömmlichen Tape-Verband an die Haut der Hand angebracht. Dabei befindet sich die differente Elektrode über dem Muskelbauch des m. interosseus 1 und die indifferente Elektrode etwa auf Höhe des Mittelgelenks des Zeigefingers auf der zum Daumen gewandten Seite über der Muskelansatzsehne. Es kamen dabei silberchlorierte Cup-Elektroden der Firma Digitimer zum Einsatz. Vorher wurde die Haut mit Desinfektionsmittel und abrasivem Gel von Hautpartikeln und Fett gereinigt, um den elektrischen Widerstand zwischen Haut und Elektrode so gering wie möglich zu halten.

### 3.11.2 Bestimmung der Stimulationsintensitäten

Zur Bestimmung der für die Messungen notwendigen Stimulationsintensitäten, die durch anatomische und morphologische Unterschiede von Proband zu Proband variiert, wurde die Spule tangential in einem 45° Winkel an die Schädelkalotte gehalten und der Punkt über dem PMC gesucht, der die stabilste und kräftigste Muskelantwort provozierte. Zunächst folgte die Bestimmung der Ruhemembranschwelle (RMT). Diese ist definiert als diejenige Intensität der Stimulation, bei der die Wahrscheinlichkeit des Auslösens eines Muskelantwort von 50  $\mu$ V bei 5 aus 10 Messungen liegt. Danach wurde diejenige Intensität bestimmt, bei der die Amplitude der Muskelantwort über dem m. interosseus 1 in etwa 1mV entspricht (S1mV). Diese entspricht in etwa 120-140% der Ruhemembranschwelle. Beide Werte (S1mV und RMT) wurden für den Stimulator bestimmt.

### 3.11.3 Erhebung der Messdaten

Nach Abschluss dieser Voruntersuchungen wurde die kortikale Erregbarkeit der Probanden mithilfe der Aufzeichnung von 30 Einzelimpulsen mit der für S1 mV ermittelten Intensität

bestimmt. Danach erfolgte die randomisierte, doppelblinde Gabe der Provokationssubstanz Vareniclin oder des Placebos, gefolgt von einer dreistündigen Pause. Nach der Pause wurde das Messprotokoll wiederholt. Daran schloss sich die 13-minütige Stimulation mit tDCS an (s. 4.8.2.). Zur Erfassung der Nacheffekte wurden im Anschluss an die tDCS Stimulation insgesamt 7 TMS Messungen durchgeführt. Diese fanden direkt im Anschluss an die Stimulation (Zeitpunkt t0) und darauf folgend jeweils im Abstand von 10 Minuten nach Ende der Stimulation statt (Zeitpunkt t10; t20,...). Die Messungen umfassten analog zur Baselinemessung jeweils 30 Einzelimpulse mit der zuvor ermittelten Intensität von 1mV. Während des Studienprotokolls fanden noch weitere, für diese Arbeit nicht relevante Messungen statt. Die Abbildung 5 zeigt nochmals den Ablauf der Messvisiten auf.

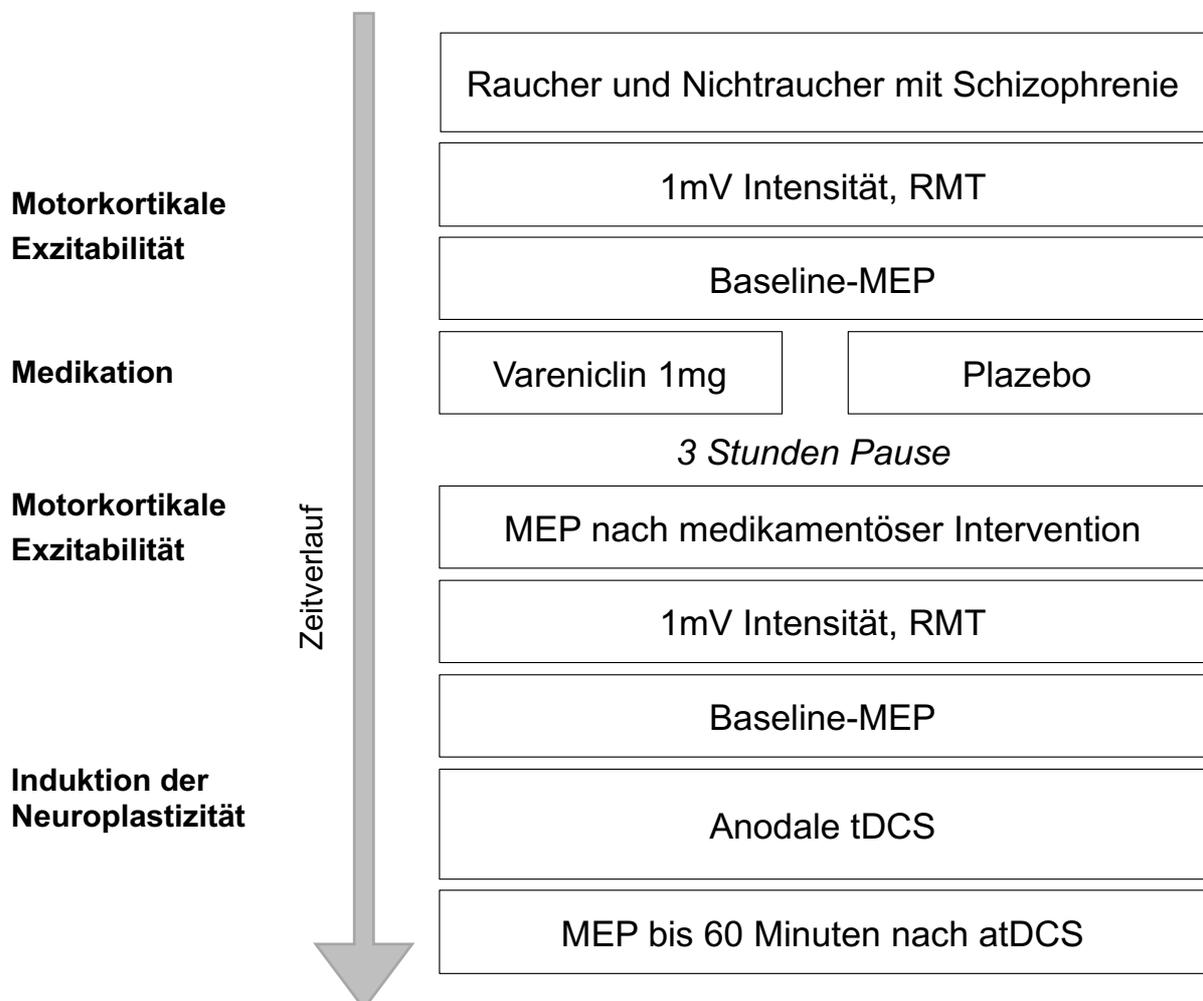


Abbildung 4 Schematischer Ablauf der Messvisiten

### 3.12 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mithilfe des Programms SPSS (Statistical Package for the Social Science, IBM, Armonk, NY, USA, Version 25 für Mac) durchgeführt. Dabei wurde in allen Berechnungen das Signifikanzniveau auf  $p < 0,05$  festgelegt. Zunächst wurden die Messergebnisse in einer Exceltabelle festgehalten und im Rahmen der Auswertung in SPSS importiert. Zur Überprüfung demografischer Unterschiede zwischen den Gruppen der Raucher und der Nichtraucher wurden unabhängige t-tests und chi-square-tests angewendet. Da sich in Studien mit vergleichbaren Messmethoden (Bridgman, Barr et al. 2016) in der Auswertung der MEPs die Verwendung von Quotienten bereits bewährte, wurden auch in dieser Arbeit die MEPs in Relation zur Baseline gesetzt. Dabei entsprach die Baseline stets 100%. Zur Untersuchung der Unterschiede zwischen den Amplituden der Baseline-MEPs und den Amplituden der MEPs nach der Intervention (Vareniclin oder Plazebo) wurde eine gemischt-faktorielle Messwiederholungs-ANOVA berechnet. Dabei bildeten „drug“ (Var oder Plz) und „Rauchstatus“ (Baseline- und Post-Messung) die Innersubjektfaktoren. Analog dazu wurde mit den Stimulationsintensitäten verfahren. Zur Auswertung der MEPs nach anodaler tDCS wurden ebenfalls Quotienten gebildet und die jeweiligen Messpunkte ins Verhältnis zur Baseline C gesetzt. Desweiteren wurde auch hier zur Berechnung der statistischen Signifikanz eine Messwiederholungs-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Rauchstatus“ und „drug“ gerechnet in welcher der Mittelwert Absolutwerte der Post 60-Messung mit der Baseline C-Messung verglichen wurde. Die Grafiken im Ergebnisteil wurden mit dem Statistikprogramm JASP erstellt (JASP Team (2024). JASP (Version 0.19.0)[Computer software]).

## 4 Ergebnisse

Die Rekrutierung der Proband fand vor allem auf den Stationen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München statt. Dazu kamen einige Freiwillige externe Patienten. Bei der Rekrutierung erwiesen sich vor allem die Ausschlusskriterien der Einnahme von Antidepressiva und Benzodiazepinen, sowie die zeitliche Länge der Messprotokolle als limitierende Faktoren, da eine Komedikation mit jenen Psychopharmaka bei Schizophrenie häufig ist und bei durch die Erkrankung herabgesetzter Belastbarkeit die TMS-Messung als durchaus anstrengend empfunden wurden. Schlussendlich wurden 26 Patienten akquiriert, wobei 2 Patienten aufgrund von Ermüdung schon früh während der 1. Messvisite aus der Studie ausschieden. 24 Probandinnen und Probanden nahmen bis zum Abschluss aller Messungen an der Studie teil. Insgesamt wurden sowohl die Interventionen (TMS und tDCS) als auch die Einnahme der Provokationssubstanz Vareniclin von den Probanden gut vertragen. Zwei Studienteilnehmer klagten über eine leichte Übelkeit nach Einnahme der Medikation. Falls diese anhielt, waren die Symptome in diesen zwei Fällen nach der Einnahme von 10 mg Domperidon gut zu kontrollieren. Da bekannt ist, dass Nahrungsaufnahme die Nebeneffekte einer Einnahme von Vareniclin reduziert wurde den Probanden empfohlen in der Pause etwas zu sich zu nehmen. Während der Stimulation mit tDCS wurde von den Probanden höchstens ein leichtes Jucken der Kopfhaut unter den Elektroden bemerkt und gut toleriert. Durch die Stimulation mit TMS kam es zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen.

### 4.1 Demografie

Insgesamt nahmen an der Studie 26 Probandinnen und Probanden teil. Darunter waren 14 Raucher und 12 Nichtraucher. Hinsichtlich des Geschlechts nahmen 14 Frauen und 12 Männer an der Studie teil. Wie Tabelle 1 zeigt, gab es im Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern bis auf die Altersverteilung in den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Vor allem die relevanten klinischen Scores, welche Aufschluss über die Erkrankungsschwere geben (PANNS, CDSS, GAF und CGI) und die Medikation unterschieden sich statistisch nicht signifikant. Raucher (mit einem PANNS von 55,  $\pm$  12,0) weisen im Durchschnitt wie Nichtraucher (mit einem PANNS von 53.1) jeweils eine moderate

Erkrankungsschwere zu dem Zeitpunkt der Untersuchung auf. Auch im GAF (Raucher:  $61,0 \pm 8,0$ , Nichtraucher:  $67,2 \pm 11,2$ ) und im CDSS (Raucher  $2,4 \pm 2,2$ , Nichtraucher  $2,8 \pm 2,3$ ) bestätigt sich, dass die Kohorte eine moderate Ausprägung der Krankheitssymptome zum Untersuchungszeitpunkt zeigt.

Einzig beim Alter zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Raucher  $29,9 \pm 9,4$ ; Nichtraucher  $39,9 \pm 9,0$ ).

Das mittlere Ergebnis des Fagerstroem-Tests von  $4,7 \pm 1,3$  unter den Rauchenden zeigt eine im Schnitt mittlere bis starke körperliche Tabakabhängigkeit an. Der durchschnittliche CO-Wert von  $20,2 \pm 14,2$  ppm unter den rauchenden Probanden weist dies explizit nach (S3-Leitlinie: AWMF, „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“, Gültig bis 31.12.2025).

Die Tabelle 1 gibt Aufschluss über die wesentlichen demografischen Merkmale der Gruppen Raucher und Nichtraucher, sowie die statistische Auswertung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Charakteristikum	Raucher	Nichtraucher	$\chi^2/ t$ -Wert	Signifikanz
N	14	12	-	-
Geschlecht	7 m, 7w	5 m, 7 w	0,181 <sup>a</sup>	$p= 0,671$
Alter	29,9 ± 9,4	39,9 ± 9,0	$t(24)= 2,93^b$	$p= 0,007$
Händigkeit	12 r, 1 l, 1 a	10 r, 1 l, 1 a	0,028 <sup>a</sup>	$p= 0,986$
Fagerstroem score	4,7 ± 1,3	0 ± 0	$t(24)= -12,28^b$	$p= <0,001$
CO (ppm)	20,2 ± 14,2	3,0 ± 1,4	$t(24)= -4,12^b$	$p= <0,001$
PANNS scores				
positive	11,7 ± 3,5	11,8 ± 3,7	$t(24)= 0,09^b$	$p= 0,467$
negativ	16,9 ± 5,2	14,7 ± 6,1	$t(24)= 1,03^b$	$p= 0,158$
allgemein	25,4 ± 7,3	26,6 ± 5,4	$t(24)= 0,48^b$	$p= 0,317$
gesamt	55,9 ± 12,0	53,1 ± 11,7	$t(24)= -0,60^b$	$p= 0,557$
CDSS	2,4 ± 2,2	2,8 ± 2,3	$t(24)= 0,44^b$	$p= 0,331$
GAF	61,0 ± 8,0	67,2 ± 11,2	$t(24)= 1,64^b$	$p= 0,115$
CGI	3,6 ± 0,5	3,3 ± 0,6	$t(24)= -1,44^b$	$p= 0,162$
Antipsychotische Medikation			1,384 <sup>a</sup>	$p= 0,501$
Monotherapie	4	4		
Kombinationstherapie	10	7		
keine	0	1		
Gesamtdauer der Erkrankung (Monate)	49,5 ± 51,0	121,2 ± 96,5	$t(24)= 2,42^b$	$p= 0,12$
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)	25,7 ± 6,5	30,0 ± 9,0	$t(24)= 1,41^b$	$p= 0,086$
Anzahl der Hospitalisationen	2,86 ± 2,3	3,83 ± 3,0	$t(24)= 0,94^b$	$p=0,178$

Tabelle 1 Abkürzungen: CO (ppm) Kohlenstoffmonoxid in parts per million; PANSS, Positive and Negative Syndrom Scale; CDSS, Calgary Depression Scale for Schizophrenia; GAF, Global Assessment of Functioning; CGI, Clinical Global Impression; Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.  
<sup>a</sup> Chi-Quadrat  
<sup>b</sup> unabhängiger t-test

#### 4.2 Änderungen der Stimulationsintensitäten (S1mV) nach Gabe von Vareniclin oder Plazebo

Tabelle 2 und 3 zeigen die Stimulationsintensitäten für sowohl den 0-Modus als auch den E-Modus im Mittelwert mit Standardabweichungen, welche notwendig waren um eine Amplitude von 1mv zu erreichen.

	<b>Rauchstatus</b>	<b>Plazebo vs. Vareniclin</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Intensität vor medikamentöser Intervention</b>	Nichtraucher	PLZ	45,583	10,361
		VAR	45,417	11,066
		Gesamt	45,500	10,484
	Raucher	PLZ	45,333	12,716
		VAR	45,083	12,667
		Gesamt	45,208	12,413
	Gesamtes Kollektiv	PLZ	45,458	11,344
		VAR	45,250	11,633
		Gesamt	45,354	11,367
<b>Intensität nach medikamentöser intervention</b>	Nichtraucher	PLZ	45,500	10,265
		VAR	45,417	9,615
		Gesamt	45,458	9,727
	Raucher	PLZ	45,917	13,487
		VAR	45,417	13,049
		Gesamt	45,667	12,980
	Gesamtes Kollektiv	PLZ	45,708	11,723
		VAR	45,417	11,209
		Gesamt	45,563	11,347

*Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Stimulationsintensitäten im O-Modus*

	<b>Rauchstatus</b>	<b>Plazebo vs. Vareniclin</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Intensität vor medikamentöser Intervention</b>	Nichtraucher	PLZ	55,917	11,720
		VAR	55,417	12,199
		Gesamt	55,667	11,702
	Raucher	PLZ	55,667	16,002
		VAR	55,333	15,412
		Gesamt	55,500	15,365
	Gesamtes Kollektiv	PLZ	55,792	13,718
		VAR	55,375	13,593
		Gesamt	55,583	13,511
<b>Intensität nach medikamentöser intervention</b>	Nichtraucher	PLZ	56,250	11,498
		VAR	55,083	11,485
		Gesamt	55,667	11,255
	Raucher	PLZ	57,167	15,936
		VAR	56,833	16,797
		Gesamt	57,000	16,014
	Gesamtes Kollektiv	PLZ	56,708	13,598
		VAR	55,958	14,101
		Gesamt	56,333	13,709

*Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Stimulationsintensitäten im E-Modus*

Für den statistischen Mittelwertvergleich der Stimulationsintensitäten wurde ein *t*-test bei gepaarten Stichproben für jeweils den 0-modus und den E-Modus durchgeführt. Tabellen 4 und 5 zeigen die Ergebnisse. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten.

Mittelwert-Differenz der Intensitäten im 0-Modus	Std.-Abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		<i>t</i>	df	Signifikanz
		Unterer Wert	Oberer Wert			
-0,208	2,466	-0,925	0,508	-0,585	47	0,281

Tabelle 4: T-test bei gepaarten Mittelwerten für die für 1mV-notwendigen Stimulationsintensitäten im 0-Modus

Mittelwert-Differenz der Intensitäten im E-Modus	Std.-Abweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz		<i>t</i>	df	Signifikanz
		Unterer Wert	Oberer Wert			
-0,750	3,479	-1,760	0,260	-1,493	47	0,071

Tabelle 5: T-test bei gepaarten Mittelwerten für die für 1mV-notwendigen Stimulationsintensitäten im E-Modus

Für die statistische Auswertung der Stimulationsintensitäten (S1mV) wurden Multivarianzanalysen zu beiden Gerätemodi (0- und E-modus) mit den Innersubjektfaktoren „Rauchstatus“ und „drug“ durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen die Tabellen 6 und 7. Dabei zeigen sich zu keinem der Faktoren weder im 0-Modus noch im E-Modus signifikante Unterschiede.

Faktor	df	F-Wert	Signifikanz
Rauchstatus	2	0,754	$p= 0,477$
drug	2	0,310	$p= 0,735$
Rauchstatus x drug	2	0,370	$p= 0,693$

Tabelle 6 Multivarianzanalyse zur Stimulationsintensität O-Modus

Faktor	df	F-Wert	Signifikanz
Rauchstatus	2	1,079	$p= 0,349$
drug	2	0,061	$p= 0,941$
Rauchstatus x drug	2	0,054	$p= 0,947$

Tabelle 7 Multivarianzanalyse zur Stimulationsintensität E-Modus

### 4.3 Auswertung der MEP-Amplituden nach medikamentöser Intervention

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertungen der MEP-Amplitudenveränderungen, gegliedert nach Rauchstatus, dargestellt. Dabei wurden für die Grafiken aufgrund der besseren Übersicht standardisierte Amplitudenwerte verwendet und in Relation zu dem Baselinewert berichtet. Die Fehlerbalken in den Abbildungen bilden einen Bereich ab, der dem 95%-Konfidenzintervall entspricht.

#### 4.3.1 Auswertung der MEP-Amplituden nach Gabe der Provokationssubstanz / Plazebo im gesamten Studienkollektiv

Tabelle 8 zeigt die deskriptive Statistik der Amplitudengrößen in der Baseline sowie nach medikamentöser Intervention bzw. Plazebogabe gegliedert nach Rauchstatus.

	<b>Rauchstatus</b>	<b>Plazebo vs. Vareniclin</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>MEP- Amplituden Baseline</b>	Nichtraucher	PLZ	0,790	0,319
		VAR	1,027	0,319
		Gesamt	0,908	0,367
	Raucher	PLZ	1,005	0,182
		VAR	1,084	0,320
		Gesamt	1,044	0,258
	Gesamtes Kollektiv	PLZ	0,897	0,276
		VAR	1,055	0,348
		Gesamt	0,976	0,321
<b>MEP- Amplituden post Vareniclin oder Plazebo</b>	Nichtraucher	PLZ	0,927	0,379
		VAR	1,133	0,645
		Gesamt	1,030	0,528
	Raucher	PLZ	1,005	0,332
		VAR	1,280	0,714
		Gesamt	1,142	0,562
	Gesamtes Kollektiv	PLZ	0,966	0,350
		VAR	1,206	0,670
		Gesamt	1,086	0,542

Tabelle 8: Deskriptive Statistik zur Amplitudengröße der Baseline und post Vareniclin/ Plazebo, gegliedert nach Rauchstatus und medikamentöser Intervention

Abbildung 6 zeigt die Veränderungen der MEP-Amplituden für das gesamte Studienkollektiv 3 Stunden nach Gabe von Vareniclin oder Plazebo.

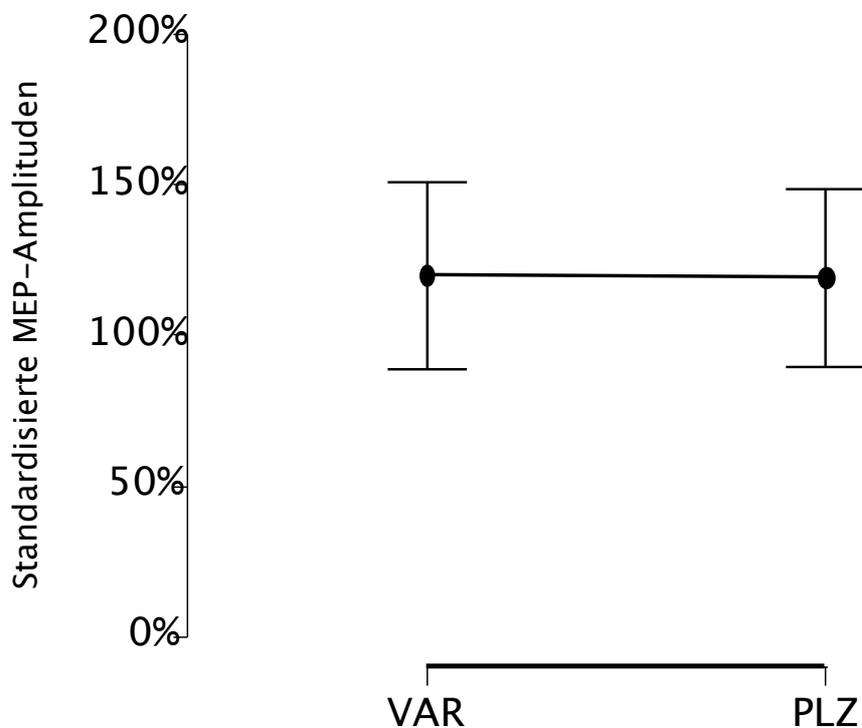


Abbildung 6 Veränderung der MEP-Amplituden nach Intervention im gesamten Studienkollektiv  
Abkürzungen: VAR, Vareniclin; PLZ, Plazebo; MEP, motorisch-evozierte Potentiale

Es zeigte sich, dass die MEP-Amplituden beider Gruppen in etwa gleichem Maße um ca. 20% ansteigen. Der Unterschied zwischen der Intervention mit Vareniclin und der Gabe von einem Plazebo fällt gering aus. Wie die Fehlerbalken in Abbildung 6 zeigen unterliegen die Werte einer großen Standardabweichung.

#### 4.3.2 Auswertung der MEP-Amplituden der Raucher und Nichtraucher nach Gabe der Provokationssubstanz / Plazebo

Abbildung 7 zeigt die Veränderungen der MEP-Amplituden sowohl nach der Einnahme von Vareniclin als auch des Plazebos für die rauchenden und nichtrauchenden Probanden.

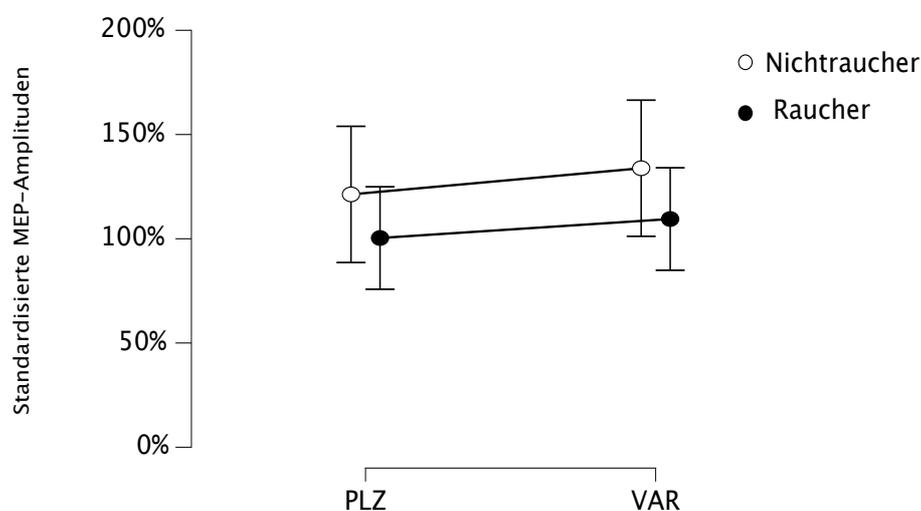


Abbildung 7 Veränderung der MEP-Amplituden nach Intervention Raucher und Nichtraucher  
Abkürzungen: VAR, Vareniclin; PLZ, Plazebo; MEP, motorisch-evozierte Potentiale

Während in der Gruppe der Raucher die MEP-Amplituden nach Plazebo-Intervention leicht kleiner wurden (98% des Ausgangswertes), stiegen die Werte nach Gabe von Vareniclin um 28% an. Allerdings unterliegen die Größe der Amplituden vor allem nach Gabe von Vareniclin größeren Schwankungen, wie die Standardabweichung von  $SD = 0,94$  zeigt.

Anders, als in der Gruppe der Raucher, zeigt sich bei den Nichtrauchern ein stärkerer Anstieg der MEP-Amplituden nach Einnahme des Plazebos. Zwar steigen auch die Werte nach Gabe von Vareniclin um durchschnittlich 12% an, doch zeigt die Amplitudengröße nach Einnahme des Plazebos mit 44% im Durchschnitt eine deutlich größere Zunahme. Auch in der Gruppe der

Nichtraucher zeigt sich eine deutliche Streuung der Werte. Signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen zeigen sich weder bei Nichtrauchern noch bei Rauchern.

#### 4.3.3 Überprüfung der statistischen Signifikanz der MEP-Amplituden-Veränderungen

Zur Überprüfung einer statistischen Signifikanz der MEP-Amplituden-Veränderungen nach der Gabe von Vareniclin oder Plazebo wurde eine ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren „drug“ und „time“ sowie dem Zwischensubjektfaktor „Rauchstatus“ gerechnet. Es zeigt sich, dass weder die Einnahme des Wirkstoffes, noch der Rauchstatus, der die Interaktion zwischen Rauchstatus und „drug“ einen signifikanten Effekt ergeben. Die Ergebnisse der ANOVA werden in Tabelle 9 dargestellt.

<b>Faktor</b>	<b>F-Wert</b>	<b>Signifikanz</b>
time	F(1,44)= 1,827	p= 0,183
drug	F(1,44)= 0,259	p= 0,614
Rauchstatus	F(1,44)= 0,021	p= 0,885
drug x Rauchstatus	F(1,44)= 0,493	p= 0,487

*Tabelle 9: Gemischt-faktorielle Messwiederholungs-ANOVA zu Veränderungen der MEP-Amplituden nach medikamentöser Provokation und Plazebogabe*

#### 4.4 Auswertung der MEP-Amplituden im Zusammenhang mit anodaler tDCS-Stimulation

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Messungen nach anodaler transkranieller Gleichstromstimulation, gegliedert nach Rauchstatus, gezeigt. Auch hier wurden für die Grafiken die Amplitudengrößen ins Verhältnis zur Baseline-Messung gesetzt und diese somit gleich 1 gesetzt.

Tabelle 10 zeigt die deskriptive Statistik mit Mittelwerten der Amplituden während der Baseline C und 60 Minuten nach anodaler Gleichstromstimulation. Dabei wird wieder gesondert nach Rauchstatus und medikamentöser Provokation bzw. Plazebogabe unterschieden.

	<b>Rauchstatus</b>	<b>Plazebo vs. Vareniclin</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>MEP- Amplituden Baseline</b>	Nichtraucher	PLZ	1,000	0,226
		VAR	1,115	0,228
		Gesamt	1,058	0,230
	Raucher	PLZ	0,990	0,228
		VAR	1,036	0,329
		Gesamt	1,013	0,278
	Gesamtes Kollektiv	PLZ	0,995	0,222
		VAR	1,075	0,280
		Gesamt	1,035	0,253
<b>MEP- Amplituden post atDCS</b>	Nichtraucher	PLZ	1,368	0,516
		VAR	1,378	0,862
		Gesamt	1,373	0,694
	Raucher	PLZ	1,095	0,461
		VAR	1,176	0,353
		Gesamt	1,136	0,404
	Gesamtes Kollektiv	PLZ	1,231	0,498
		VAR	1,277	0,652
		Gesamt	1,254	0,575

*Tabelle 10: Deskriptive Statistik zu der Amplitudengröße der Baseline im Vergleich zu den Amplituden 60 Minuten nach atDCS gegliedert nach Rauchstatus und medikamentöser Provokation*

#### 4.4.1 MEP-Amplituden nach anodaler tDCS im gesamten Studienkollektiv

Den Zeitverlauf der MEP-Amplituden nach anodaler tDCS für das gesamte Studienkollektiv zeigt Abbildung 8. Insgesamt ist nach der Stimulation wie erwartet eine Zunahme der Amplitudenhöhe zu verzeichnen. Dabei sind die Werte der Vareniclin-Gruppe für die Zeitpunkte post 10 und post 20 leicht höher als die, der Plazebo-Gruppe. Dies kehrt sich ab dem Zeitpunkt post 30 um. Es zeigen sich weiterhin sowohl bei Vareniclin als auch bei Plazebo hohe Standardabweichungen.

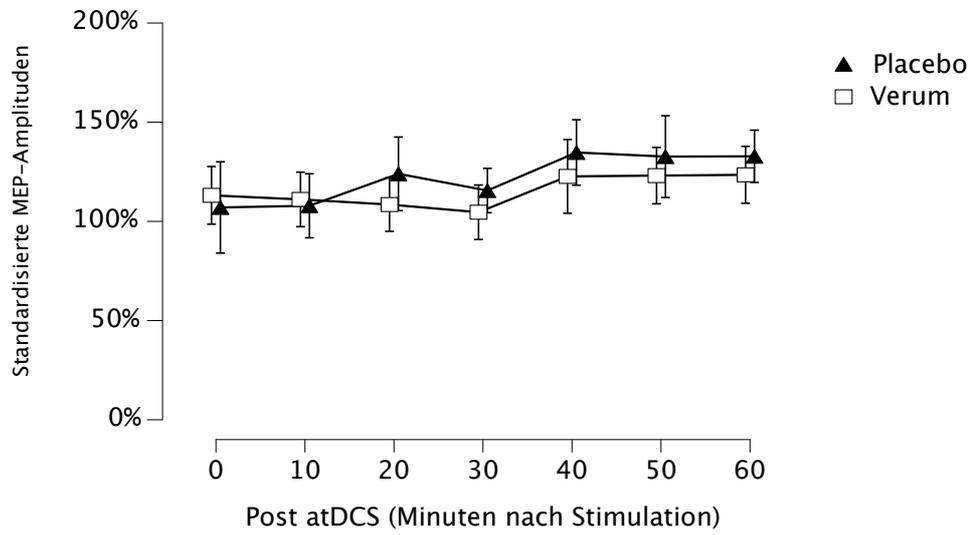


Abbildung 8 Zeitverlauf der MEP-Amplituden nach atDCS des gesamten Studienkollektivs  
 Abkürzungen: VAR, Vareniclin; PLZ, Plazebo; MEP, motorisch-evozierte Potentiale

#### 4.4.2 MEP-Amplituden nach anodaler tDCS der Raucher

In Abbildung 9 wird der Zeitverlauf der MEP-Amplituden nach anodaler tDCS für die Gruppe der Raucher dargestellt. Außer für den Messungen post 30 und 60 liegt hier die Kurve für die Messungen nach Einnahme von Vareniclin höher.

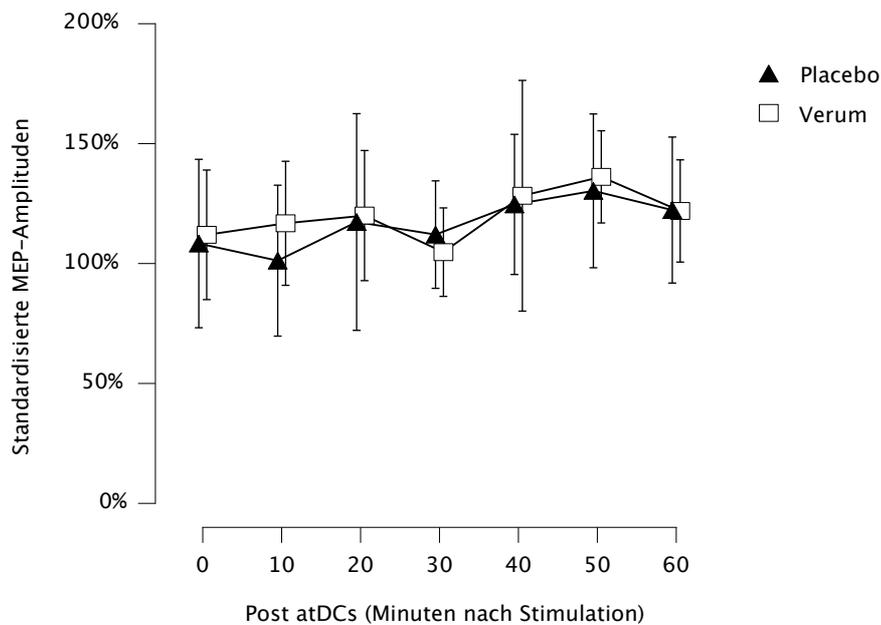


Abbildung 9 Zeitverlauf der MEP-Amplituden nach atDCS der Raucher  
Abkürzungen: VAR, Vareniclin; PLZ, Plazebo; MEP, motorisch-evozierte Potentiale

#### 4.4.3 MEP-Amplituden nach anodaler tDCS der Nichtraucher

In Abbildung 10 wird der Zeitverlauf der MEP-Amplituden nach anodaler tDCS für die Gruppe der Nichtraucher dargestellt.

Im Zeitverlauf der MEP-Amplituden für die Gruppe der Nichtraucher liegt die Kurve der Amplituden für die Placebo-Gruppe bis auf den Zeitpunkt post 10 höher. Es fallen auch hier hohe Standardabweichungen auf.

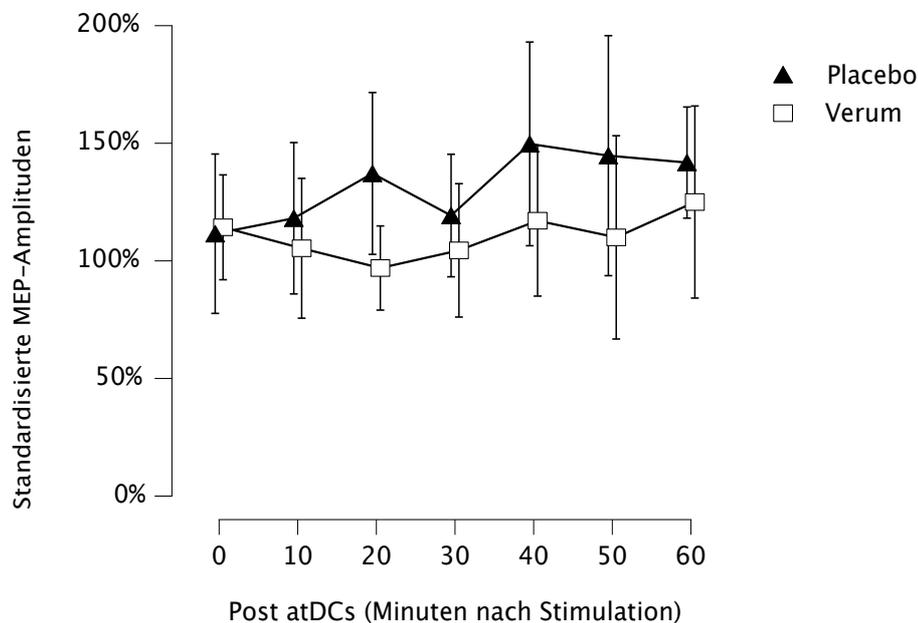


Abbildung 10 Zeitverlauf der MEP-Amplituden nach atDCS der Nichtraucher  
Abkürzungen: VAR, Vareniclin; PLZ, Placebo; MEP, motorisch-evozierte Potentiale

#### 4.4.4 Überprüfung der statistischen Signifikanz der MEP-Amplituden-Veränderungen nach anodaler tDCS im Zeitverlauf

Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der in 4.4.1-4.4.3 gezeigten Ergebnisse wurde eine ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren „drug“ (Vareniclin oder Placebo) und „time“ sowie dem Zwischensubjektfaktor Rauchstatus gerechnet.

Es zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Amplituden für den Faktor „time“. Die Faktoren „Rauchstatus“ und „drug“ jedoch zeigten keinen signifikanten Einfluss.

Faktor	<i>df</i>	F	<i>p</i>
time	6	2,251	0,042
time x Rauchstatus	6	0,195	0,978
drug	1	0,473	0,4999
drug x Rauchstatus	1	0,896	0,354
time x drug	6	0,616	0,717
time x drug x Rauchstatus	6	0,614	0,719

*Tabelle 11 RM-ANOVA nach anodaler tDCS im Zeitverlauf*

## 5 Diskussion

Das Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Effekte einer Stimulation durch Vareniclin als Provokationssubstanz auf die durch anodale tDCS-induzierte neuronale Plastizität und die kortikale Erregbarkeit von rauchenden und nichtrauchenden Patienten mit einer Schizophrenie. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen demnach die physiologischen Auswirkungen des Nikotins auf die Neuroplastizität bei den Patienten beschreiben. Die neuromodulatorischen Effekte des Nikotins und des Vareniclins wurden bisher hauptsächlich an Gesunden untersucht, Studien zum Zusammenhang neuronaler Plastizität und des Nikotinkonsums an Patienten mit einer Schizophrenie fehlen trotz des bekannten Zusammenhangs erhöhter Prävalenz chronischen Nikotinkonsums unter Patienten mit einer Schizophrenie. Das Wissen um eine mögliche Verbesserung neuronaler Plastizität durch die Einnahme von Nikotin ist wie in der Einleitung erläutert aufgrund der multiplen kognitiven Defizite, welche mit der Erkrankung der Schizophrenie einhergehen und der hohen Prävalenz dieser psychiatrischen Erkrankung für ein mögliches Therapieregime von zentraler Bedeutung.

26 Probanden, darunter 14 Raucher und 12 Nichtraucher wurden rekrutiert und nahmen an der Studie teil. Neben einer Baseline-Visite zur Erhebung demografischer und klinischer Daten fanden pro Proband 2 Messreihen statt, in denen nach einer Baseline-Messung doppelblind entweder die Provokationssubstanz Vareniclin oder ein Placebo verabreicht wurden. Dabei wurde zur Untersuchung der motorkortikalen Exzitabilität und der Neuroplastizität die Prinzipien der transkraniellen Magnetstimulation und der transkraniellen Gleichstromstimulation angewendet. Als Parameter fungierten dabei sowohl die Amplituden der motorisch evozierten Potentiale als auch die Stimulationsintensitäten der TMS. Diese Untersuchungsmethoden sind in der Literatur vielfach beschrieben und zur Untersuchung der kortikalen Erregbarkeit anerkannt (siehe 1.3.2).

Ausgehend von diesen Annahmen erwarteten wir durch die Aktivierung nikotinerger Rezeptoren eindeutige, signifikante Hinweise auf eine Modulation der motorkortikalen Plastizität, welche sich als Änderung der motorisch-evozierten Potentiale zeigen würden. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen im Kontext der bestehenden Literatur diskutiert.

## 5.1 MEP-Amplitudeneffekte nach Gabe von Vareniclin

Die in der Literatur beschriebenen Effekte einer nikotinerger Stimulation der  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren mittels Vareniclin an gesunden Probanden (Batsikadze, Paulus et al. 2017) (Bridgman, Barr et al. 2016) (Batsikadze, Paulus et al. 2015) konnten in dieser Arbeit bei Patienten mit Schizophrenie nicht statistisch signifikant nachvollzogen werden.

Im Ergebnisteil unter 4.2 werden die Stimulationsintensitäten aufgezeigt, welche benötigt wurden, um ein motorisch-evoziertes Potential von einer Amplitudengröße von 1mV auszulösen. Dabei unterscheiden sich die Werte vor und nach der Gabe von Plazebo kaum. Allerdings nimmt auch die Stimulation mittels Vareniclin kaum einen Einfluss auf die benötigten Stimulationsintensitäten und es konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Der erwartete Effekt einer erhöhten kortikalen Exzitabilität durch Vareniclin im Vergleich zur Gabe von Plazebo konnte somit nicht gezeigt werden.

Unter 4.3 wurden die Ergebnisse der MEP-Amplitudenveränderungen 3 Stunden nach entweder der Stimulation mit Vareniclin oder der Gabe von Plazebo dargestellt. Im gesamten Studienkollektiv konnte zwar eine signifikante Steigerung der MEPs um 20% im Vergleich zur Baseline festgestellt werden, doch auch die MEP nach Plazebo waren im Mittel 19% größer. Bei den Messwerten fällt insgesamt eine sehr hohe Spannbreite mit hoher Standardabweichung auf. Wird nun jedoch ausschließlich die Gruppe der Raucher betrachtet, so scheint sich die im zweiten Kapitel formulierte Hypothese einer gesteigerten kortikalen Erregbarkeit unter Einfluss von Vareniclin zu bestätigen. Während in der Messreihe nach Verabreichung des Plazebos die durchschnittliche Amplitude des motorisch-evozierten Potentials mit 98% unterhalb des Ausgangswertes blieb, stieg diese nach Stimulation mittels des Nikotinersatzmittels um 28% an. Doch auch hier fällt wieder eine große Schwankungsbreite der einzelnen Werte auf und die statistische Auswertung mittels MM-ANOVA wies mit einem  $p= 0,225$  keinen signifikanten Effekt des Rauchstatus nach. Auch wenn die Ergebnisse somit suggerieren, dass zumindest unter rauchenden Patienten mit einer Schizophrenie ein positiver Einfluss von Vareniclin auf die Exzitabilität besteht, beziehungsweise zumindest die Symptome des über 8-stündigen Nikotinentzugs gelindert wurden, kann die Hypothese nicht bestätigt werden.

Beim Blick auf die Gruppe der nichtrauchenden Schizophreniepatienten stellt sich ein anderes Bild dar. Nach der Verumstimulation stiegen die Amplituden der MEPs im Schnitt um 12%. Dies wurde jedoch deutlich übertroffen durch den Anstieg der Amplituden nach Gabe des Plazebos um durchschnittlich 44%. Demnach führte eine Stimulation der nikotinerger

Rezeptoren nicht zu einer gesteigerten Exzitabilität. Vielmehr scheint es, als verhindere die Stimulation eben diese Exzitabilität.

Diese Ergebnisse können somit die Erkenntnisse, die über die Wirkung von Vareniclin auf die kortikale Erregbarkeit von Gesunden nicht ohne Weiteres auf Patienten mit einer Schizophrenie projizieren. Ein zentraler Erklärungsansatz könnte hier darin liegen, dass aufgrund der durch die Schizophrenie pathologisch veränderten neuronalen Erregbarkeit (Schmitt, Hasan et al. 2011) und der Störungen im Neurotransmitterhaushaltes das Signal-zu-Rausch-Verhältnis in einer Weise gestört ist, welche es schwer macht die Wirkung des Vareniclin eindeutig zu belegen. Hierfür spricht unter anderem auch die hohe Varianz der Messwerte in der TMS, die immer wieder zu registrieren waren. Zukünftige Forschungsarbeiten könnten unter Zuhilfenahme größerer Studienpopulationen versuchen einen Einfluss auf die Varianz zu nehmen und damit statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

## 5.2 Effekte anodaler tDCS-Stimulation nach Gabe von Vareniclin oder Plazebo

Zur Überprüfung der Effekte der anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation im Zusammenhang mit Vareniclin auf die nicht-fokale neuronale Plastizität von Patienten mit einer Schizophrenie wurde vor der anodalen tDCS-Stimulation mittels TMS eine Baseline bestimmt und nach der Stimulation der Verlauf der MEP-Amplituden im Abstand von 10 Minuten über eine Stunde lang ermittelt. Der stimulierende Einfluss der anodalen tDCS auf die neuronale Plastizität ist vielfach belegt und in der Literatur beschrieben (Nitsche, Cohen et al. 2008) (Nitsche and Paulus 2000). Die Absicht war nun in dieser Arbeit zu zeigen, dass die pathologisch veränderte, nicht fokale neuronale Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie durch die nikotinerge Stimulation mit Vareniclin als Provokationssubstanz verbessert werden kann.

Die Auswertung der unter 4.4 dargestellten Ergebnisse zeigt, dass die in der Literatur beschriebene Steigerung der kortikalen Erregbarkeit in dieser Arbeit bestätigt wurde.

Die statistische Auswertung der Mittelwerte aller Messwerte nach der tDCS zeigt eine signifikante Steigerung der MAP-Amplituden im Vergleich zur Baseline ( $p= 0,022$ ). Die Steigerung der Amplitudengrößen findet sich sowohl unter den Rauchern, als auch unter den Nichtrauchern. Der erwartete Effekt der Gabe der Provokationssubstanz mit Vareniclin blieb jedoch aus. Ein signifikanter Einfluss des Vareniclins auf den Effekt der Stimulation mittels atDCS konnte nicht nachgewiesen werden. Während die Amplituden der TMS für die Verumstimulation unter den Rauchern leicht größer waren, zeigt sich unter den Nichtrauchern

sogar ein leicht negativer Einfluss des Vareniclins. Doch auch diese Effekte waren nicht statistisch signifikant.

Hier zeigte sich ein entscheidender Unterschied zu den bisher bekannten Daten aus Studien, welche an gesunden Probanden durchgeführt worden waren. Verglichen mit der bereits erwähnten Studie aus 2017 (Batsikadze, Paulus et al. 2017) zeigte sich auch in dieser Arbeit, dass die alleinige Gabe der Provokationssubstanz Vareniclin keine Auswirkungen auf die Amplitudengröße der MEPs hatte. Dies lässt sich physiologisch über die Wirkweise des Vareniclins und der durch Vareniclin stimulierten nikotineren Acetylcholinrezeptoren ( $\alpha 4\beta 2$  nAChR) erklären. Diese wirken modulierend auf die synaptische Übertragung und die Permeabilität für Kalziumionen, welche wiederum eine entscheidende Rolle im Rahmen der LTP und LTD im Rahmen der neuronalen Plastizität einnehmen (Dajas-Bailador and Wonnacott 2004). Erst in Verbindung mit dem nicht-invasivem Hirnstimulationsverfahren tDCS konnte an gesunden Rauchern eine Wiederherstellung der unter Rauchenzug herabgesetzten neuronalen Plastizität nachgewiesen werden. An dieser Stelle unterscheiden sich die Ergebnisse von denen in dieser Arbeit erhobenen, denn in dem hier untersuchten Studienkollektiv aus an der Schizophrenie erkrankten Rauchern und Nichtrauchern konnte kein signifikanter Effekt der Vareniclingabe festgestellt werden. Ein naheliegender Erklärungsansatz liegt dabei in den bei der Schizophrenie pathologisch veränderten nikotineren Rezeptoren. Wie bereits in der Einleitung unter 1.2.3. erwähnt konnten in post-mortem-Untersuchungen eine verringerte Expression der  $\alpha 7$  nAChR nachgewiesen werden (D'Souza and Markou 2012, Kunii, Zhang et al. 2015). Auch wenn die dem zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht gänzlich geklärt sind, so scheinen doch genetische (Leonard, Mexal et al. 2007) und neuroinflammatorische (Vallée 2022) Faktoren sowie Störungen der intrakortikalen Konnektivität eine entscheidende Rolle zu spielen (Schmitt, Hasan et al. 2011). Die Komplexität der Pathologie der nikotineren Acetylcholinrezeptoren bei Menschen mit einer Schizophrenie wird bei Betrachtung folgenden Umstands noch deutlicher: die entscheidenden Subgruppen der nAChR,  $\alpha 7$ -nAChR und  $\alpha 4\beta 2$  scheinen nach heutigem Kenntnisstand sowohl durch die Erkrankung als auch durch das Rauchen nicht in gleicher Weise beeinflusst zu werden (Parikh, Kutlu et al. 2016). Eine Studie aus dem Jahr 2010 konnte zeigen, dass das für den  $\alpha 7$ -nAChR verantwortliche Gen *CHRNA7* sowie das zugehörige Protein bei nichtrauchenden Patienten mit einer Schizophrenie reduziert exprimiert wird, jedoch bei rauchenden Patienten in normalen Mengen vorliegt (Mexal, Berger et al. 2010). Dennoch war auch bei den rauchenden Menschen mit einer Schizophrenie die Oberflächenexpression des  $\alpha 7$ -Rezeptors reduziert, was darauf hindeutet, dass entweder die

Verarbeitung des Rezeptors im endoplasmatischen Retikulum oder aber der intrazelluläre Transportmechanismus gestört ist.

Auf der anderen Seite scheint diese erhöhte Expression bei dem Zielrezeptor des Vareniclins  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR zu fehlen (Parikh, Kutlu et al. 2016). Auch im Vergleich der rauchenden Patienten mit einer Schizophrenie zu gesunden Rauchern konnte mittels Positronen-Emissions-Tomographie eine reduzierte Verfügbarkeit von  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR nachgewiesen werden (Brašić, Cascella et al. 2012), jedoch war die Expression unter rauchenden Patienten im Vergleich zu nichtrauchenden Patienten erhöht (Esterlis, Ranganathan et al. 2014). Es lässt sich somit festhalten, dass in beiden Subgruppen des Acetylcholinrezeptors Störungen vorliegen, welche mit der Erkrankung der Schizophrenie einhergehen und das Rauchen in dieses komplexe Wechselspiel mit einwirkt.

Interessant ist ebenfalls der Vergleich dieser Arbeit mit Studien, welche ebenfalls die Effekte von Vareniclin auf die motorkortikale Plastizität bei Menschen mit einer Schizophrenie untersuchten. In der 2016 veröffentlichten Studie (Bridgman, Barr et al. 2016) wurde 9 nichtrauchenden Menschen mit einer Schizophrenie und einer 10 Personen umfassenden gesunden nichtrauchenden Kontrollgruppe mithilfe von nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren ebenfalls der Effekt einer Gabe von Vareniclin auf die kortikale Plastizität überprüft. Hier konnte eine signifikante Steigerung der kortikalen Plastizität in der Gruppe der Patienten festgestellt werden. Die gesunde Kontrollgruppe jedoch zeigte eine reduzierte LTP nach Einnahme des Vareniclins. Jedoch wurde in dieser Studie mit der paired associative stimulation (PAS) ein anderes Hirnstimulationsverfahren verwendet als die tDCS. Dabei dient PAS im Gegensatz zur tDCS zur Induktion einer fokalen Plastizität. Auch war die Applikation des Vareniclins mit fünf Dosen zu je 0,5 mg anders als die in hier verwendete. Dies zeigt, dass die Ergebnisse aus der Studie von 2016 nicht unmittelbar übertragbar sind.

### 5.3 Kritische Einordnung der Ergebnisse in den Rahmen der aktuellen Forschung

Eine im Jahre 2015 veröffentlichte Studie konnte an 25 gesunden Nichtrauchern eine signifikante Interaktion zwischen der tDCS und der Einnahme von Vareniclin belegen (Batsikadze, Paulus et al. 2015). 2016 konnte eine Forschergruppe eine Erhöhung der motorkortikalen Erregbarkeit nach der Gabe von Vareniclin unter nicht-rauchenden Schizophreniepatienten im Vergleich zu gesunden Nichtrauchern zeigen (Bridgman, Barr et al. 2016). Das plastizitätsinduzierende Protokoll war hier jedoch anders als in unserer Arbeit die

paired associative stimulation (PAS). Damit sind die Ergebnisse beider Arbeiten nicht unmittelbar zu vergleichen. Die direkte Gegenüberstellung rauchender Menschen mit einer Schizophrenie gegenüber nichtrauchenden Menschen mit einer Schizophrenie im Kontext einer Stimulation mittels Vareniclin findet man in der Form in der Literatur nicht. Dieser erste Versuch die bisher gesammelten Erkenntnisse anhand einer Gruppe von 26 Probanden und Probandinnen auf rauchende und nichtrauchende Patienten mit einer Schizophrenie zu übertragen erwies sich als schwierig. Damit reiht sich die Studie ein in die bereits bekannte große Heterogenität der Forschung im Gebiet der nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren unter Menschen mit einer Schizophrenie ein (Hamada and Rothwell 2016). Eine Vielzahl von teilweise auch nicht überprüfbaren Einflussfaktoren wie anatomische Variation, Medikation, Konzentration und der Wachheitsgrad der Probanden können Einfluss auf die Wirksamkeit der nicht-invasiven Hirnstimulation haben und Ergebnisse dieser verändern.

Vor allem in komplexen Studienprotokollen wie dem in dieser Arbeit mitsamt Rauchenzug und einem längeren zeitlichen Rahmen von mehreren Stunden kann die Belastung für die Patienten während der Stimulation groß sein. Die daraus resultierende Müdigkeit und Erschöpfung kann wiederum Auswirkungen auf Stimulationen und Amplituden der TMS haben. Auch konnte aufgrund des großen Aufwands der Rekrutierung und der zeitintensiven Messungen für diese Arbeit lediglich ein Studienkollektiv von 26 Probanden gesammelt werden. Offen bleibt, ob eine größere Stichprobengröße eine größere Kontrolle der Varianz und damit eindeutigere und statistisch aussagekräftigere Ergebnisse liefern könnte. Auch die Fragen, ob andere Dosierungen des Vareniclins oder ob weitere plastizitätsinduzierende Verfahren wie beispielsweise das paired associative stimulation Einfluss auf die Wirksamkeit der nikotinergen Stimulation nehmen bleibt weiterhin offen.

Bei der Anwendung der nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren ist das Bewusstsein für inter- und intraindividuelle Variabilität wichtig bei der Interpretation von Studienergebnissen. Im Jahr 2022 wurde ein Review publiziert, welches sich ausführlich mit dem Thema Variabilität und der zugrundeliegenden Faktoren auseinandersetzt (Vergallito, Feroldi et al. 2022). Dabei werden anatomische Unterschiede wie die Schädeldicke und die Kortextmorphologie, neurochemische Faktoren (welche vor allem bei der Untersuchung psychiatrischer Erkrankungen wie der Schizophrenie entscheidend verändert sein können), genetische Faktoren, Alter und Geschlecht, hormonelle Unterschiede, Medikamenteneinnahme und Substanzkonsum sowie die NIBS betreffende prozedurale Faktoren diskutiert. All diese möglichen Einflussfaktoren führen zu erhöhter Variabilität, welche letztendlich größere Stichproben in Studien notwendig machen, denn aktuelle Metaanalysen zeigten Hinweise

darauf, dass bei einer durchschnittlichen gesunden Stichprobengröße von  $n=18$  nur eine geringe statistische Power von 8-16% erzielt worden war (Medina and Cason 2017). Berücksichtigt man jedoch den hohen zeitlichen Aufwand, der bei experimenteller Forschung mithilfe von nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren zwangsläufig zustande kommt, wird die Datenerhebung in Zukunft eine große Herausforderung darstellen.

#### 5.4 Limitationen

Bei der Analyse dieser Arbeit müssen verschiedene Faktoren diskutiert werden, welche unter Umständen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie genommen haben könnten. Zum einen ist hier die Stichprobengröße aus 26 Patientinnen und Patienten mit einer Schizophrenie zu nennen. Auch wenn in vorangegangenen Arbeiten sich vergleichbare Stichprobengrößen als ausreichend darstellten (Dedoncker, Brunoni et al. 2016), ist es prinzipiell möglich, dass statistische Ergebnisse mit größerer Anzahl an Probanden signifikante Ergebnisse hätten zeigen können. Auch müssen gerade bei der Analyse nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren intra- sowie interindividuelle Unterschiede Berücksichtigung finden. Zwar wurden für die Messvisiten feste Uhrzeiten festgelegt, jedoch bleiben Konzentrationsschwankungen und Änderungen der Vigilanz, gerade vor dem Hintergrund der für die Probanden durchaus langwierigen und anstrengenden Messungen, nicht vollständig kontrollierbar. Auch die zuvor bereits erwähnte prinzipielle Variabilität der NIBS im allgemeinen und der transkraniellen Gleichstromstimulation im speziellen darf hier nicht unerwähnt bleiben (Hamada and Rothwell 2016) (Vergallito, Feroldi et al. 2022).

Eine andere mögliche Limitation dieser Arbeit bezieht sich auf die Wirkweise des Vareniclins. Dieses entfaltet seine Wirkung als Partialagonist am  $\alpha 4\beta 2$  nAChR. Allerdings zeigt die momentane Studienlage, dass auch der  $\alpha 7$ -nAChR in der Vermittlung schizophreniebezogener Pathologien eine große Rolle spielt. Diesen Aspekt herabgesetzter kortikaler Plastizität konnte diese Arbeit somit nicht behandeln.

Weitere mögliche limitierende Faktoren betreffen den Rauchstatus der Probanden. Im Vorfeld wurde zwar klare Kriterien für die Definition des Rauchstatus getroffen und diese mittels Kohlenstoffmonoxidmessungen und dem Fagerströmfragebogen auf Grundlage vorangegangener Studien (Grundey, Freznosa et al. 2013) validiert, jedoch zeigten sich interindividuell unterschiedliche Ausprägungen der Nikotinabhängigkeit und des Konsums. Da das Rauchverhalten großen Einfluss auf die Genexpression hat (Leonard, Mexal et al. 2007) ist davon auszugehen, dass mit dem Rauchverhalten auch der Einfluss des Vareniclins variiert.

## 5.5 Ausblick

Auch in Zukunft bleibt es eine große Herausforderung die Negativsymptomatik, die entscheidend zur Krankheitslast der Patienten mit einer Schizophrenie beiträgt, suffizient therapieren zu können. Ein Schritt in diese Richtung wird die Aufklärung der Pathophysiologie der Nikotinrezeptoren bei Patienten mit einer Schizophrenie und damit einhergehend das Verständnis der zugrundeliegenden kognitiven Defizite der Patienten sein. Bei heutigem Kenntnisstand muss man von einer multifaktoriellen Genese mit genetischen, inflammatorischen, die Transmittersysteme- und die kortikale Konnektivität betreffende Pathologien ausgehen. Das Verständnis dieser komplexen Zusammenhänge kann die Grundlage zur Entwicklung neuer Therapiekonzepte darstellen, um die Krankheitslast der Patienten zu verringern.

Aufgrund der weltweit hohen Prävalenz von 0,5-1,0% der schizophrenen Psychosen mit daraus folgender langfristiger psychosozialer Beeinträchtigung besteht eine hohe Dringlichkeit darin, nicht nur der mittlerweile gut zu therapierenden Positivsymptomatik, sondern auch der Verarmung des Affekts, der Kognition und des sozialen Rückzugs besser entgegen wirken zu können. Ein Schlüssel scheint dabei die Verbesserung der bei an der Schizophrenie Erkrankten defizitären neuronalen Plastizität (Schmitt, Hasan et al. 2011).

Es existieren bereits eine Vielzahl von Veröffentlichungen, welche in diesem Kontext einer Stimulation nikotinerger Rezeptoren mittels Vareniclin mit einer Verbesserung der neuronalen Plastizität sowie der kortikalen Erregbarkeit herstellen, jedoch ist es bisher nicht gelungen diesen eindeutig auf die Gruppe der Patienten mit einer Schizophrenie zu übertragen.

Trotz einiger Tendenzen, die andeuten, dass in dieser Arbeit die Gruppe der Raucher von einer Stimulation durch Vareniclin profitiert haben könnte, waren die Ergebnisse dahingehend nicht klar und eindeutig. Die Hypothesen, dass sowohl Raucher als auch Nichtraucher mit einer Schizophrenie hinsichtlich der neuronalen Plastizität von Vareniclin profitieren würden, können in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Auch konnte eine steigernde Wirkung des Rauchens auf die kortikale Exzitabilität, ausgedrückt durch größere Amplituden der TMS, im Vergleich zu Nichtrauchern nicht gezeigt werden.

Es bleiben somit zentrale Forschungsfragen dieser Studie auch weiterhin offen. Zukünftige Studien werden sich größeren Stichproben mit unterschiedlichen Dosierungen und unterschiedlichen plastizitätsinduzierenden Verfahren widmen müssen und gleichzeitig mögliche Einflussfaktoren wie Erschöpfung oder einem Mangel an Konzentration der Probanden minimieren. Ansätze hierfür könnten in weiteren plastizitätsinduzierenden Verfahren (paired associated stimulation), variierenden Dosierungen des Vareniclins und einer

Kontrolle der kortikalen Exzitabilität durch TMS und unterschiedlich lange Zeiträume liegen. Es scheint, als stehe die Forschung über Methoden der Verbesserung der neuronalen Plastizität bei Patienten mit einer Schizophrenie noch am Anfang.

## 6 Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine der schwersten psychiatrischen Erkrankungen, die mit tiefgreifenden Störungen der Wahrnehmung, des Denkens, des Affekts und der Psychomotorik einhergeht. Diese führt zu einer dysfunktionalen neuronalen Plastizität, deren Gründe und Auswirkungen noch nicht vollständig geklärt worden sind.

Das Ziel dieser physiologischen Grundlagenarbeit war es die kortikale Erregbarkeit und die neuronale Plastizität bei rauchenden und nicht-rauchenden Patienten mit einer Schizophrenie mit Fokus auf die differentiellen Effekte einer tDCS-induzierten nikotinerger Modulation durch die Einmalgabe des  $\alpha 4\beta 2$ -nikotinischen Partialrezeptoragonisten Vareniclin als Provokationssubstanz zu untersuchen. Diese Untersuchung wurde mithilfe der nicht-invasiven Hinstimulationsverfahren der transkraniellen Magnetstimulation sowie der transkraniellen Gleichstromstimulation durchgeführt. Hierzu wurde 26 Patienten mit einer Schizophrenie, darunter 14 Raucher und 12 Nichtraucher, rekrutiert und eingehend über ihre Psychopathologie und weitere klinische sowie demografische Merkmale hin untersucht. Anschließend wurden die Probanden und Probandinnen zu zwei Messvisiten eingeladen, in welchen sie doppelverblindet jeweils 1mg Vareniclin oder ein Placebo verabreicht bekamen und sich daraufhin einem umfangreichen Messprotokoll unterzogen. Das Vareniclin wie auch die nicht-invasive Hirnstimulation wurde von den Probanden im Allgemeinen sehr gut vertragen. Das Studienprotokoll beinhaltete Messungen der motorkortikalen Erregbarkeit mittels TMS und eine 13-minütige plastizitätsinduzierende Stimulation mittels atDCS mit anschließenden TMS-Messungen über den Zeitraum von 60 Minuten.

Hinsichtlich der Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit konnte der in der Literatur beschriebene Effekt der atDCS in unserer Versuchsreihe bestätigt werden. Sowohl Raucher als auch Nichtraucher wiesen nach der Stimulation statistisch signifikant höhere MEP-Amplituden auf. Einen eindeutigen Effekt der nikotinerger Stimulation durch Vareniclin konnten wir jedoch nicht nachweisen. Während Raucher zumindest tendenziell höhere Amplituden nach der Einnahme von Vareniclin zeigten, so war ein gegenteiliger Effekt auf Nichtraucher zu erkennen. Beides jedoch ohne statistische Signifikanz.

Wir konnten somit zeigen, dass der Effekt des Vareniclins auf die neuronale Plastizität nicht ohne Weiteres auf die Gruppe der Patienten mit einer Schizophrenie zu übertragen ist und es weiterer Forschung bedarf um die komplexe Interaktion der Erkrankung mit dem Rauchersatzmittel vollständig zu verstehen. Die Pathophysiologie der defizitären neuronalen

Plastizität im Allgemeinen und der nikotineren Acetylcholinrezeptoren im Speziellen erwies sich auch in dieser Arbeit multidimensional und die einfache Stimulation des  $\alpha 2\beta 4$ -Rezeptors mittels Vareniclin konnte keine signifikante Steigerung der kortikalen Exzitabilität hervorbringen. Kombiniert man dies mit dem mittlerweile besser verstandenen Umstand der hohen intra- und interindividuellen Variabilität der NIBS wird klar, dass in Zukunft deutlich größere Studienpopulationen, welche möglicherweise auch Subgruppenanalysen zulassen, zum Erzielen signifikanter und reproduzierbarer Studienergebnisse notwendig sein werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Aas, I. H. M. (2011). "Guidelines for rating Global Assessment of Functioning (GAF)." Annals of General Psychiatry **10**(1): 2.
- Addington, J., H. Shah, L. Liu and D. Addington (2014). "Reliability and validity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) in youth at clinical high risk for psychosis." Schizophr Res **153**(1-3): 64-67.
- an der Heiden, W., R. Konnecke, K. Maurer, D. Ropeter and H. Hafner (2005). "Depression in the long-term course of schizophrenia." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **255**(3): 174-184.
- Andreasen, N. C. (1987). "The diagnosis of schizophrenia." Schizophr Bull **13**(1): 9-22.
- Andreasen, N. C. and S. Olsen (1982). "Negative v positive schizophrenia. Definition and validation." Arch Gen Psychiatry **39**(7): 789-794.
- Barker, A. T., R. Jalinous and I. L. Freeston (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." Lancet **1**(8437): 1106-1107.
- Batsikadze, G., V. Moliadze, W. Paulus, M. F. Kuo and M. A. Nitsche (2013). "Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans." J Physiol **591**(7): 1987-2000.
- Batsikadze, G., W. Paulus, J. Grundey, M. F. Kuo and M. A. Nitsche (2015). "Effect of the Nicotinic  $\alpha 4\beta 2$ -receptor Partial Agonist Varenicline on Non-invasive Brain Stimulation-Induced Neuroplasticity in the Human Motor Cortex." Cereb Cortex **25**(9): 3249-3259.
- Batsikadze, G., W. Paulus, A. Hasan, J. Grundey, M. F. Kuo and M. A. Nitsche (2017). "Compromised neuroplasticity in cigarette smokers under nicotine withdrawal is restituted by the nicotinic  $\alpha(4)\beta(2)$ -receptor partial agonist varenicline." Scientific reports **7**(1): 1387-1387.
- Bindman, L. J., O. C. Lippold and J. W. Redfearn (1964). "THE ACTION OF BRIEF POLARIZING CURRENTS ON THE CEREBRAL CORTEX OF THE RAT (1) DURING CURRENT

FLOW AND (2) IN THE PRODUCTION OF LONG-LASTING AFTER-EFFECTS." The Journal of physiology **172**(3): 369-382.

Bliss, T. V. and T. Lomo (1973). "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path." J Physiol **232**(2): 331-356.

Bottlender, R., A. Strauss and H. J. Moller (2000). "Impact of duration of symptoms prior to first hospitalization on acute outcome in 998 schizophrenic patients." Schizophr Res **44**(2): 145-150.

Bottlender, R., A. Strauß and H.-J. Möller (2010). "Social disability in schizophrenic, schizoaffective and affective disorders 15 years after first admission." Schizophrenia Research **116**(1): 9-15.

Brašić, J. R., N. Cascella, A. Kumar, Y. Zhou, J. Hilton, V. Raymont, A. Crabb, M. R. Guevara, A. G. Horti and D. F. Wong (2012). "Positron emission tomography experience with 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-3-(2(S)-azetidinylmethoxy)pyridine (2-[<sup>18</sup>F]FA) in the living human brain of smokers with paranoid schizophrenia." Synapse **66**(4): 352-368.

Bridgman, A. C., M. S. Barr, M. S. Goodman, R. Zomorodi, T. Rajji, B. Le Foll, R. Chen, Z. J. Daskalakis and T. P. George (2016). "Effects of varenicline on motor cortical plasticity in non-smokers with schizophrenia." Schizophrenia Research **178**(1): 50-55.

Burke, D., R. Hicks, S. C. Gandevia, J. Stephen, I. Woodforth and M. Crawford (1993). "Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation." The Journal of physiology **470**: 383-393.

Busner, J. and S. D. Targum (2007). "The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice." Psychiatry (Edgmont) **4**(7): 28-37.

Caroni, P., F. Donato and D. Muller (2012). "Structural plasticity upon learning: regulation and functions." Nat Rev Neurosci **13**(7): 478-490.

Carpenter, W. T., Jr., D. W. Heinrichs and A. M. Wagman (1988). "Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept." Am J Psychiatry **145**(5): 578-583.

Chen, R. (2004). "Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex." Exp Brain Res **154**(1): 1-10.

Cheung, V., C. Cheung, G. M. McAlonan, Y. Deng, J. G. Wong, L. Yip, K. S. Tai, P. L. Khong, P. Sham and S. E. Chua (2008). "A

diffusion tensor imaging study of structural dysconnectivity in never-medicated, first-episode schizophrenia." Psychol Med **38**(6): 877-885.

D'Souza, D. C., I. Esterlis, M. Carbuto, M. Krasenics, J. Seibyl, F. Bois, B. Pittman, M. Ranganathan, K. Cosgrove and J. Staley (2012). "Lower  $\beta_2^*$ -nicotinic acetylcholine receptor availability in smokers with schizophrenia." Am J Psychiatry **169**(3): 326-334.

D'Souza, M. S. and A. Markou (2012). "Schizophrenia and tobacco smoking comorbidity: nAChR agonists in the treatment of schizophrenia-associated cognitive deficits." Neuropharmacology **62**(3): 1564-1573.

Dajas-Bailador, F. and S. Wonnacott (2004). "Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling." Trends Pharmacol Sci **25**(6): 317-324.

Daskalakis, Z. J., B. K. Christensen, P. B. Fitzgerald and R. Chen (2008). "Dysfunctional neural plasticity in patients with schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **65**(4): 378-385.

Davis, K. L., D. G. Stewart, J. I. Friedman, M. Buchsbaum, P. D. Harvey, P. R. Hof, J. Buxbaum and V. Haroutunian (2003). "White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction." Arch Gen Psychiatry **60**(5): 443-456.

Day, B. L., D. Dressler, A. Maertens de Noordhout, C. D. Marsden, K. Nakashima, J. C. Rothwell and P. D. Thompson (1989). "Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses." J Physiol **412**: 449-473.

Dayan, E., N. Censor, E. R. Buch, M. Sandrini and L. G. Cohen (2013). "Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back." Nat Neurosci **16**(7): 838-844.

De Hert, M., D. Cohen, J. Bobes, M. Cetkovich-Bakmas, S. Leucht, D. M. Ndeti, J. W. Newcomer, R. Uwakwe, I. Asai, H. J. Möller, S. Gautam, J. Detraux and C. U. Correll (2011). "Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level." World Psychiatry **10**(2): 138-151.

Dedoncker, J., A. R. Brunoni, C. Baeken and M. A. Vanderhasselt (2016). "A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters." Brain Stimul **9**(4): 501-517.

Di Lazzaro, V., A. Oliviero, F. Pilato, E. Saturno, M. Dileone, P. Mazzone, A. Insola, P. A. Tonali and J. C. Rothwell (2004). "The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans." Clin Neurophysiol **115**(2): 255-266.

Eastwood, S. L., N. J. Cairns and P. J. Harrison (2000). "Synaptophysin gene expression in schizophrenia. Investigation of synaptic pathology in the cerebral cortex." Br J Psychiatry **176**: 236-242.

Eastwood, S. L. and P. J. Harrison (2000). "Hippocampal synaptic pathology in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: a study of complexin mRNAs." Molecular Psychiatry **5**(4): 425-432.

Esterlis, I., M. Ranganathan, F. Bois, B. Pittman, M. R. Picciotto, L. Shearer, A. Anticevic, J. Carlson, M. J. Niciu, K. P. Cosgrove and D. C. D'Souza (2014). "In vivo evidence for  $\beta$ 2 nicotinic acetylcholine receptor subunit upregulation in smokers as compared with nonsmokers with schizophrenia." Biol Psychiatry **76**(6): 495-502.

Faessel, H. M., B. J. Smith, M. A. Gibbs, J. S. Gobey, D. J. Clark and A. H. Burstein (2006). "Single-dose pharmacokinetics of varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and nonsmokers." J Clin Pharmacol **46**(9): 991-998.

Falkai, P., H.-U. Wittchen and M. Döpfner (2015). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5®. Göttingen, Hogrefe.

Frantseva, M. V., P. B. Fitzgerald, R. Chen, B. Moller, M. Daigle and Z. J. Daskalakis (2008). "Evidence for impaired long-term potentiation in schizophrenia and its relationship to motor skill learning." Cereb Cortex **18**(5): 990-996.

Gaebel, W. and W. Wölwer (2010). "Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch Institut, Heft 50." 7.

Green, M. F. (2006). "Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder." J Clin Psychiatry **67 Suppl 9**: 3-8; discussion 36-42.

Grundey, J., J. Barlay, G. Batsikadze, M. F. Kuo, W. Paulus and M. Nitsche (2018). "Nicotine modulates human brain plasticity via calcium-dependent mechanisms." J Physiol **596**(22): 5429-5441.

Grundey, J., S. Freznosa, F. Klinker, N. Lang, W. Paulus and M. A. Nitsche (2013). "Cortical excitability in smoking and not smoking

individuals with and without nicotine." Psychopharmacology (Berl) **229**(4): 653-664.

Grundey, J., N. Thirugnanasambandam, K. Kaminsky, A. Drees, A. C. Skwirba, N. Lang, W. Paulus and M. A. Nitsche (2012).

"Neuroplasticity in cigarette smokers is altered under withdrawal and partially restituted by nicotine exposition." J Neurosci **32**(12): 4156-4162.

Gualtierotti, T. and A. S. Paterson (1954). "Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex." J Physiol **125**(2): 278-291.

Hafner, H., W. Löffler, K. Maurer, M. Hambrecht and W. an der Heiden (1999). "Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia." Acta Psychiatr Scand **100**(2): 105-118.

Hajak, G., J. Marienhagen, B. Langguth, S. Werner, H. Binder and P. Eichhammer (2004). "High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study." Psychological Medicine **34**(7): 1157-1163.

Hakak, Y., J. R. Walker, C. Li, W. H. Wong, K. L. Davis, J. D. Buxbaum, V. Haroutunian and A. A. Fienberg (2001). "Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(8): 4746-4751.

Haller, N., A. Hasan, F. Padberg, W. Strube, L. da Costa Lane Valiengo, A. R. Brunoni, J. Brunelin and U. Palm (2021).

"Transkranielle elektrische Hirnstimulationsverfahren zur Behandlung der Negativsymptomatik bei Schizophrenie." Der Nervenarzt.

Hamada, M. and J. C. Rothwell (2016). Neurophysiology of rTMS: Important Caveats When Interpreting the Results of Therapeutic Interventions. Therapeutic rTMS in Neurology: Principles, Evidence, and Practice Recommendations. T. Platz. Cham, Springer International Publishing: 1-10.

Hansbauer, M., T. Wobrock, B. Kunze, B. Langguth, M. Landgrebe, P. Eichhammer, E. Frank, J. Cordes, W. Wolwer, G. Winterer, W. Gaebel, G. Hajak, C. Ohmann, P. E. Verde, M. Rietschel, R. Ahmed, W. G. Honer, B. Malchow, W. Strube, T. Schneider-Axmann, P. Falkai and A. Hasan (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.

Hasan, A., P. Falkai and T. Wobrock (2013). "Transcranial brain stimulation in schizophrenia: targeting cortical excitability, connectivity and plasticity." Curr Med Chem **20**(3): 405-413.

Hasan, A., M. A. Nitsche, B. Rein, T. Schneider-Axmann, B. Guse, O. Gruber, P. Falkai and T. Wobrock (2011). "Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation." Behav Brain Res **224**(1): 15-22.

Hasan, A., W. Strube, U. Palm and T. Wobrock (2016). "Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes." Schizophr Bull **42 Suppl 1**(Suppl 1): S95-s109.

Hashimoto, T., H. H. Bazmi, K. Mirnics, Q. Wu, A. R. Sampson and D. A. Lewis (2008). "Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia." Am J Psychiatry **165**(4): 479-489.

Hattori, Y., A. Moriwaki and Y. Hori (1990). "Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex." Neurosci Lett **116**(3): 320-324.

Heatherton, T. F., L. T. Kozlowski, R. C. Frecker and K. O. Fagerstrom (1991). "The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire." Br J Addict **86**(9): 1119-1127.

Herrmann, L. L. and K. P. Ebmeier (2006). "Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review." J Clin Psychiatry **67**(12): 1870-1876.

Honer, W. G., P. Falkai, T. A. Bayer, J. Xie, L. Hu, H. Y. Li, V. Arango, J. J. Mann, A. J. Dwork and W. S. Trimble (2002). "Abnormalities of SNARE mechanism proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness." Cereb Cortex **12**(4): 349-356.

Hughes, J. R., D. K. Hatsukami, J. E. Mitchell and L. A. Dahlgren (1986). "Prevalence of smoking among psychiatric outpatients." Am J Psychiatry **143**(8): 993-997.

Häfner, H., K. Maurer, W. Löffler and A. Riecher-Rössler (1991). "Schizophrenie und Lebensalter. [Schizophrenia and the life cycle]." Der Nervenarzt **62**(9): 536-548.

Häfner, H., B. Nowotny, W. Löffler, W. an der Heiden and K. Maurer (1995). "When and how does schizophrenia produce social deficits?" European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience **246**(1): 17-28.

Islam, N., M. Aftabuddin, A. Moriwaki, Y. Hattori and Y. Hori (1995). "Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain." Brain Res **684**(2): 206-208.

Jasinska, A. J., T. Zorick, A. L. Brody and E. A. Stein (2014). "Dual role of nicotine in addiction and cognition: a review of neuroimaging studies in humans." Neuropharmacology **84**: 111-122.

Jäger, M. (2022). "Klinische Symptomatik und Verlauf können sehr unterschiedlich sein

Langzeitverlauf schizophrener Psychosen." InFo Neurologie + Psychiatrie / Ausgabe 10/2022

Print ISSN: 1437-062X

Elektronische ISSN: 2195-5166.

Jääskeläinen, E., P. Juola, N. Hirvonen, J. J. McGrath, S. Saha, M. Isohanni, J. Veijola and J. Miettunen (2013). "A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia." Schizophr Bull **39**(6): 1296-1306.

Kay, S. R., A. Fiszbein and L. A. Opler (1987). "The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia." Schizophrenia Bulletin **13**(2): 261-276.

Kelly, C. and R. G. McCreadie (1999). "Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland." Am J Psychiatry **156**(11): 1751-1757.

Korte, M. and D. Schmitz (2016). "Cellular and System Biology of Memory: Timing, Molecules, and Beyond." Physiol Rev **96**(2): 647-693.

Koutsouleris, N., T. Wobrock, B. Guse, B. Langguth, M. Landgrebe, P. Eichhammer, E. Frank, J. Cordes, W. Wolwer, F. Musso, G. Winterer, W. Gaebel, G. Hajak, C. Ohmann, P. E. Verde, M.

Rietschel, R. Ahmed, W. G. Honer, D. Dwyer, F. Ghaseminejad, P. Dechent, B. Malchow, P. M. Kreuzer, T. B. Poepl, T. Schneider-Axmann, P. Falkai and A. Hasan (2018). "Predicting Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Schizophrenia Using Structural Magnetic Resonance Imaging: A

Multisite Machine Learning Analysis." Schizophr Bull **44**(5): 1021-1034.

Kujirai, T., M. D. Caramia, J. C. Rothwell, B. L. Day, P. D. Thompson, A. Ferbert, S. Wroe, P. Asselman and C. D. Marsden (1993). "Corticocortical inhibition in human motor cortex." J Physiol **471**: 501-519.

Kullmann, D. M. and K. P. Lamsa (2011). "LTP and LTD in cortical GABAergic interneurons: emerging rules and roles." Neuropharmacology **60**(5): 712-719.

Kunii, Y., W. Zhang, Q. Xu, T. M. Hyde, W. McFadden, J. H. Shin, A. Deep-Soboslay, T. Ye, C. Li, J. E. Kleinman, K. H. Wang and B. K. Lipska (2015). "CHRNA7 and CHRFBAM7A mRNAs: co-localized and their expression levels altered in the postmortem dorsolateral prefrontal cortex in major psychiatric disorders." Am J Psychiatry **172**(11): 1122-1130.

Kuo, M.-F., W. Paulus and M. A. Nitsche (2014). "Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases." NeuroImage **85**: 948-960.

Lang, F. U., M. Kösters, S. Lang, T. Becker and M. Jäger (2013). "Psychopathological long-term outcome of schizophrenia -- a review." Acta Psychiatr Scand **127**(3): 173-182.

Lee, K. F., C. Soares and J. C. Beique (2012). "Examining form and function of dendritic spines." Neural Plast **2012**: 704103.

Leonard, S., S. Mexal and R. Freedman (2007). "Smoking, Genetics and Schizophrenia: Evidence for Self Medication." J Dual Diagn **3**(3-4): 43-59.

Li, B., N. Devidze, D. Barengolts, N. Probst, E. Sphicas, A. J. Apicella, R. Malinow and E. S. Emamian (2009). "NMDA receptor phosphorylation at a site affected in schizophrenia controls synaptic and behavioral plasticity." J Neurosci **29**(38): 11965-11972.

Makin, T. R., J. Scholz, D. Henderson Slater, H. Johansen-Berg and I. Tracey (2015). "Reassessing cortical reorganization in the primary sensorimotor cortex following arm amputation." Brain **138**(Pt 8): 2140-2146.

Malchow, B., K. Keller, A. Hasan, S. Dörfler, T. Schneider-Axmann, U. Hillmer-Vogel, W. G. Honer, T. G. Schulze, A. Niklas, T. Wobrock, A. Schmitt and P. Falkai (2015). "Effects of Endurance Training Combined With Cognitive Remediation on Everyday

Functioning, Symptoms, and Cognition in Multiepisode Schizophrenia Patients." Schizophr Bull **41**(4): 847-858.

Malenka, R. C. and M. F. Bear (2004). "LTP and LTD: an embarrassment of riches." Neuron **44**(1): 5-21.

Marnaros, A., A. Deister and A. Rohde (1991). "[Affective, schizoaffective and schizophrenic psychoses. A comparative long-term study]." Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser **65**: 1-454.

Medina, J. and S. Cason (2017). "No evidential value in samples of transcranial direct current stimulation (tDCS) studies of cognition and working memory in healthy populations." Cortex **94**: 131-141.

Mehta, U. M., M. V. Thanki, J. Padmanabhan, A. Pascual-Leone and M. S. Keshavan (2019). "Motor cortical plasticity in schizophrenia: A meta-analysis of Transcranial Magnetic Stimulation - Electromyography studies." Schizophr Res **207**: 37-47.

Mexal, S., R. Berger, J. Logel, R. G. Ross, R. Freedman and S. Leonard (2010). "Differential regulation of alpha7 nicotinic receptor gene (CHRNA7) expression in schizophrenic smokers." J Mol Neurosci **40**(1-2): 185-195.

Miranda, P. C., M. Lomarev and M. Hallett (2006). "Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation." Clin Neurophysiol **117**(7): 1623-1629.

Morris, R. G. (2013). "NMDA receptors and memory encoding." Neuropharmacology **74**: 32-40.

Nitsche, M. A., L. G. Cohen, E. M. Wassermann, A. Priori, N. Lang, A. Antal, W. Paulus, F. Hummel, P. S. Boggio, F. Fregni and A. Pascual-Leone (2008). "Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008." Brain Stimul **1**(3): 206-223.

Nitsche, M. A., D. Liebetanz, N. Lang, A. Antal, F. Tergau and W. Paulus (2003). "Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans." Clin Neurophysiol **114**(11): 2220-2222; author reply 2222-2223.

Nitsche, M. A. and W. Paulus (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." J Physiol **527 Pt 3**(Pt 3): 633-639.

Nitsche, M. A. and W. Paulus (2011). "Transcranial direct current stimulation--update 2011." Restor Neurol Neurosci **29**(6): 463-492.

Ohi, K., T. Shimada, A. Kuwata, Y. Kataoka, H. Okubo, K. Kimura, T. Yasuyama, T. Uehara and Y. Kawasaki (2019). "Smoking Rates

and Number of Cigarettes Smoked per Day in Schizophrenia: A Large Cohort Meta-Analysis in a Japanese Population." Int J Neuropsychopharmacol **22**(1): 19-27.

Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.

Palm, U., D. Keeser, A. Hasan, M. J. Kupka, J. Blautzik, N. Sarubin, F. Kaymakanova, I. Unger, P. Falkai, T. Meindl, B. Ertl-Wagner and F. Padberg (2016). "Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Schizophrenia With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-Concept Study." Schizophr Bull **42**(5): 1253-1261.

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

Parikh, V., M. G. Kutlu and T. J. Gould (2016). "nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives." Schizophr Res **171**(1-3): 1-15.

Picciotto, M. R., M. Zoli, R. Rimondini, C. Léna, L. M. Marubio, E. M. Pich, K. Fuxe and J. P. Changeux (1998). "Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine." Nature **391**(6663): 173-177.

Purpura, D. P. and J. G. McMurtry (1965). "INTRACELLULAR ACTIVITIES AND EVOKED POTENTIAL CHANGES DURING POLARIZATION OF MOTOR CORTEX." J Neurophysiol **28**: 166-185.

Rossler, W., H. J. Salize, J. van Os and A. Riecher-Rossler (2005). "Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders." Eur Neuropsychopharmacol **15**(4): 399-409.

Rüther, T., J. Bobes, M. De Hert, T. H. Svensson, K. Mann, A. Batra, P. Gorwood and H. J. Möller (2014). "EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness." Eur Psychiatry **29**(2): 65-82.

Saha, S., J. Welham, D. Chant and J. McGrath (2006). "Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country:

evidence from a systematic review." Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol **41**(5): 338-340.

Schmitt, A., A. Hasan, O. Gruber and P. Falkai (2011). "Schizophrenia as a disorder of disconnectivity." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **261 Suppl 2**: S150-154.

Schmitt, A., J. Koschel, M. Zink, M. Bauer, C. Sommer, J. Frank, J. Treutlein, T. Schulze, T. Schneider-Axmann, E. Parlapani, M. Rietschel, P. Falkai and F. Henn (2009). "Gene expression of NMDA receptor subunits in the cerebellum of elderly patients with schizophrenia." European archives of psychiatry and clinical neuroscience **260**: 101-111.

Strube, W., T. Bunse, M. A. Nitsche, T. Wobrock, R. Aborowa, K. Misewitsch, M. Herrmann, P. Falkai and A. Hasan (2015). "Smoking restores impaired LTD-like plasticity in schizophrenia: a transcranial direct current stimulation study." Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology **40**(4): 822-830.

Team, J. (2022). JASP (Version 0.16.3)[Computer software].

Thirugnanasambandam, N., J. Grundey, K. Adam, A. Drees, A. C. Skwirba, N. Lang, W. Paulus and M. A. Nitsche (2011). "Nicotinic Impact on Focal and Non-Focal Neuroplasticity Induced by Non-Invasive Brain Stimulation in Non-Smoking Humans." Neuropsychopharmacology **36**(4): 879-886.

Vallée, A. (2022). "Neuroinflammation in Schizophrenia: The Key Role of the WNT/ $\beta$ -Catenin Pathway." Int J Mol Sci **23**(5).

Vergallito, A., S. Feroldi, A. Pisoni and L. J. Romero Lauro (2022). "Inter-Individual Variability in tDCS Effects: A Narrative Review on the Contribution of Stable, Variable, and Contextual Factors." Brain Sci **12**(5).

Watts, C. A. (1985). "A long-term follow-up of schizophrenic patients: 1946-1983." J Clin Psychiatry **46**(6): 210-216.

Woods, A. J., A. Antal, M. Bikson, P. S. Boggio, A. R. Brunoni, P. Celnik, L. G. Cohen, F. Fregni, C. S. Herrmann, E. S. Kappenman, H. Knotkova, D. Liebetanz, C. Miniussi, P. C. Miranda, W. Paulus, A. Priori, D. Reato, C. Stagg, N. Wenderoth and M. A. Nitsche (2016). "A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools." Clinical Neurophysiology **127**(2): 1031-1048.

Woods, A. J., A. Antal, M. Bikson, P. S. Boggio, A. R. Brunoni, P. Celnik, L. G. Cohen, F. Fregni, C. S. Herrmann, E. S. Kappenman, H. Knotkova, D. Liebetanz, C. Miniussi, P. C. Miranda, W. Paulus, A. Priori, D. Reato, C. Stagg, N. Wenderoth and M. A. Nitsche (2016). "A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools." Clin Neurophysiol **127**(2): 1031-1048.

Ziemann, U. (2004). "TMS and drugs." Clin Neurophysiol **115**(8): 1717-1729.

## **8 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Alkomiet Hasan und meinem Betreuer Dr. Benjamin Pross für die stets engagierte, herzliche und geduldige Unterstützung in Einarbeitung, Datenerhebung, Experimentendurchführung, Ergebnisauswertung und letztendlich Verschriftlichung der Arbeit.

Ich danke allen Probanden, die einwilligten an der aufwendigen Studie teilzunehmen und das teils anstrengende Protokoll durchzuführen und so die Erstellung dieser Arbeit ermöglichten. Zuletzt danke ich meiner lieben Familie, meiner Ehefrau und meinen Freunden für die Unterstützung und den Rückhalt in allen Lebensbereichen.