

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller**

**Strukturelle zerebrale Veränderungen
bei ersterkrankten und rezidivierend erkrankten
schizophrenen Patienten -
eine Untersuchung mit Voxel-basierter
Morphometrie**

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

vorgelegt von
Silvia Holzinger
aus Esslingen a. N.
2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichtersteller: Priv. Doz. Dr. Eva-Maria Meisenzahl-Lechner
Mitberichtersteller: Prof. Dr. Florian Holsboer
Priv. Doz. Dr. Walter Koch
Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Nikolaos Koutsouleris
Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR
Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2008

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
2.1 Schizophrenie	3
2.1.1 Charakterisierung der Erkrankung: Epidemiologie, Symptome, Verlauf	3
2.1.2 Krankheitsbezeichnung	5
2.2 Forschung an Ätiologie und Pathogenese	5
2.2.1 Geschichtlicher Überblick	5
2.2.2 Post-mortem Untersuchungen	6
2.2.3 Erste in-vivo Methoden: Pneumenzephalographie und CT	7
2.2.4 MRT-Untersuchungen	7
2.2.5 Morphometrie: ROI und VBM	8
2.3 Modelle und Hypothesen zur Ätiopathogenese	9
2.3.1 Arbeitsmodell einer multifaktoriellen, mehrstufigen Ätiopathogenese	9
2.3.2 Modell einer neurologischen Entwicklungsstörung	13
2.3.3 Modell einer neurodegenerativen oder progressiven ZNS-Erkrankung	14
2.3.4 Hypothesen zur Neurobiochemie	15
2.3.5 Fokale Störung - gestörte zerebrale Netzwerke	16
2.3.5.1 Modell einer "kognitiven Dysmetrie"	17
2.3.5.2 Modelle gestörter Netzwerkarchitektur: heteromodaler Assoziationskortex, transmodale Regionen	18
2.3.5.3 Modell einer gestörten zerebralen Asymmetrie	18
2.3.6 Psychopathologische Kernstörung oder verschiedene Endophänotypen	19
2.4 Überblick über strukturelle Befunde	19
2.4.1 Querschnitts-ROI-Analysen	20
2.4.2 Querschnitts-VBM-Studien	21
2.4.3 Longitudinal-Studien (ROI und VBM)	22
2.4.4 Studien mit ersterkrankten Patienten	25
2.4.5 Ursachen für die Heterogenität der Befunde	26
2.5 Fragestellungen	28

3 Methode	29
3.1 Studienkollektiv	29
3.1.1 Patientenkollektiv	30
3.1.2 Soziodemografische Daten und klinische Parameter der Studienkohorte	31
3.2 Erfassung der MRT-Datensätze	33
3.3 Auswertung der strukturellen Datensätze	33
3.3.1 Voxel-basierte Morphometrie (VBM)	33
3.3.2 Allgemeine Verfahrensschritte der VBM	34
3.3.3 Auswertungsdesign der Studie	37
4 Ergebnisse	43
4.1 Ergebnisse aus den Kontrasten I - V	43
4.1.1 Ergebnisse aus Kontrast I	43
4.1.2 Ergebnisse aus Kontrast II	44
4.1.3 Ergebnisse aus Kontrast III	45
4.1.4 Ergebnisse der Kontraste IV und V	45
4.1.4.1 Ergebnisse aus Kontrast IV	46
4.1.4.2 Ergebnisse aus Kontrast V	46
4.2 Darstellung der Ergebnisse	47
5 Diskussion	50
5.1 Ziel der Untersuchung	50
5.2 Bedeutung der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext	51
5.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	51
5.2.2 Globale Größen: Graue und Weiße Substanz, Liquorvolumen, intracraniales Volumen	53
5.2.3 Perisylvische Veränderungen: Veränderungen im STG (mit HG, PT)	54
5.2.4 Perisylvische Veränderungen: Veränderungen in der Insula	55
5.2.5 Veränderungen im medialen und lateralen Frontallappen	56
5.2.6 Dichteminderungen im Thalamus	58
5.2.7 Veränderungen im limbischen System: Hippocampus und Amygdala	59
5.2.8 Veränderungen in den Basalganglien	61

5.3 Interpretation der Ergebnisse	62
5.3.1 Ein komplexer und dynamischer Prozess struktureller Veränderungen	62
5.3.2 Ein Modell progressiver Veränderungen	65
5.3.3 Netzwerkstörung im thalamo-kortikalen Schaltkreis	65
5.3.4 Bezug zu bestehenden Netzwerk-Störungsmodellen	66
5.3.5 Mögliche pathogenetische Mechanismen eines progressiven Prozesses: Entwicklungsstörung, Neurodegeneration, gestörte Neurobiochemie	67
5.3.6 Parallelen zu primär neurodegenerativen Erkrankungen	73
5.4 Weitere Diskussionspunkte	74
5.4.1 Strukturelle Veränderungen als Ursache oder Konsequenz der Erkrankung	74
5.4.2 Zeitliches Auftreten progressiver struktureller Veränderungen	74
5.4.3 Spezifität der Befunde für den pathogenetischen Prozess und die schizophrene Erkrankung	75
5.4.4 Assoziation mit Verlauf und Schwere der Erkrankung	76
5.4.5 Assoziation mit Symptomatik / Psychopathologie	77
5.5 Methodenkritik	78
5.6 Fazit und Ausblick	82
6 Literaturverzeichnis	84
7 VBM-Tabellen	103
Danksagung	107
Lebenslauf	108

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Soziodemografische, klinische und globale strukturelle Parameter der Patientengruppen und der gesunden Kontrollgruppe	32
Tabelle 3.2: Kontraste der statistischen Analyse	42
Tabelle 4.1: Ergebnisse aus Kontrast I und Kontrast II	104
Tabelle 4.2: Ergebnisse aus Kontrast III	105
Tabelle 4.3: Ergebnisse aus Kontrast IV und Kontrast V	106

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Arbeitsmodell einer multifaktoriellen, mehrstufigen Ätiopathogenese	12
Abbildung 3.1: Verwendeter Preprocessing-Algorithmus	40
Abbildung 4.1: Ergebnisse aus Kontrast I, Kontrast II und Kontrast III	48
Abbildung 4.2: Ergebnisse aus Kontrast IV und Kontrast V	49

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anterior Cingulate Cortex: anteriorer Gyrus cinguli
CPZ-eq	Chlorpromazin-Äquivalente
CSF	Cerebral Spinal Fluid: Liquor cerebrospinalis
CT	Computertomographie
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMPFC	dorsomedialer präfrontaler Kortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FOV	Field of View: Sichtfeld
GM	Gray Matter: Graue Substanz
GMD	Gray Matter Density: Dichte der Grauen Substanz
HC	Healthy Controls: gesunde Kontrollpersonen
HG	Heschl's Gyrus: Heschlsche Querwindungen
HMMRF	Hidden Markov Random Fields
MPRAGE	Magnetization-Prepared-Rapid-Gradient-Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PT	Planum temporale
ROI	Region of Interest
STG	Superior Temporal Gyrus: Gyrus temporalis superior
SZ	schizophrene Patienten
T	Total Acquisition Time: totale Akquisitionszeit
T _E	Echo Time: Echozeit
T _R	Repetition Time: Wiederholungszeit
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Kortex
VMPFC	ventromedialer präfrontaler Kortex
WM	White Matter: Weiße Substanz

1 Zusammenfassung

Die Ätiopathogenese der Schizophrenie ist trotz intensiver Forschung verschiedenster Disziplinen bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Die strukturelle Kernspintomographie und der Einsatz moderner Auswertungsverfahren sind wichtige Werkzeug bei der Erstellung und Überprüfung ätiopathogenetischer Modelle und Hypothesen. Viele bildgebende Studien zeigten strukturelle zerebrale Veränderungen bei schizophrenen Patienten, neuere Longitudinalstudien legen nahe, dass strukturelle Veränderungen im Laufe der Erkrankung fortschreiten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einer Querschnittsuntersuchung strukturelle zerebrale Veränderungen bei schizophrenen Patienten zu untersuchen, die sich in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung befinden. Dazu wurden 93 ersterkrankte schizophrene Patienten, 72 rezidivierend erkrankte schizophrene Patienten und 177 gematchte gesunde Kontrollpersonen kernspintomographisch untersucht, die Datensätze wurden mittels optimierter VBM (Good et al. 2001) ausgewertet. Die ersterkrankten Patienten zeigten Dichteminderungen Grauer Substanz in bilateralen perisylvischen Regionen sowie in Operculum und Insula, bilaterale Veränderungen in medialen und lateralen frontalen Regionen, in Strukturen des linken inferioren Temporallappens und des linksseitigen limbischen Systems (im ACC bilateral) sowie in beiden Thalami.

In der Gruppe der rezidivierend Erkrankten bestätigte sich dieses Muster, diese Veränderungen werden daher als stabil angenommen. Die rezidivierend erkrankten Patienten zeigten jedoch stärkere und ausgedehntere Dichteminderungen: Hippocampus und Amygdala waren nun beidseitig verändert, weitere wichtige präfrontale Gebiete waren betroffen, die thalamischen Veränderungen waren ausgeprägter. Auch der Gyrus parahippocampalis und die Basalganglien (Nucleus caudatus und Putamen) zeigten nun Dichteminderungen.

Das Muster struktureller Veränderungen wird durch Befunde aus zahlreichen Metaanalysen gestützt. Der Befund der ausgedehnteren Veränderungen in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten legt eine Progression der strukturellen Abnahmen nach Erkrankungsausbruch nahe. Dabei scheint diese Progression

dem neuronalen Netzwerkverband des thalamo-kortikalen Netzwerks zu folgen. Für die festgestellten Veränderungen kommen verschiedene Mechanismen in Frage: eine gestörte neurologische Entwicklung, degenerative Prozesse und neuroplastische Phänomene.

Zusammenfassend lässt sich Folgendes feststellen: Wenn man annimmt, dass die Patientensubgruppen unterschiedliche Stadien einer Erkrankung repräsentieren, so legen die Ergebnisse der Untersuchung nahe, dass bei Erkrankungsbeginn bereits ein spezifisches Muster struktureller Veränderungen besteht. Im Verlauf der Erkrankung findet dann ein progressiver Prozess statt, sodass in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium zusätzliche kortikale und subkortikale Bereiche involviert sind.

2 Einleitung

Obwohl die Schizophrenie schon über ein Jahrhundert als neurobiologische Krankheit gedeutet und erforscht wird, sind die Ätiologie und die Pathogenese der Erkrankung bis heute nicht vollständig aufgeklärt.

In post-mortem Studien und in zahlreichen Studien mit bildgebenden Verfahren wurden im Gehirn ersterkrankter und rezidivierend erkrankter schizophrener Patienten strukturelle Veränderungen in unterschiedlichen Hirnregionen gefunden, wobei diese Befunde teils heterogen und inkonsistent sind.

Aus bildgebenden Befunden sowie aus Untersuchungen zur Histopathologie, Genetik, Neurobiochemie und zu Risikofaktoren wurden verschiedene Modelle zur Ätiopathogenese der Erkrankung entwickelt. Die Bildgebung zerebraler Strukturen, das Neuroimaging, ist heute ein zentrales Instrument der psychiatrischen Forschung: Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) können hochauflösende Bilder des Gehirns und seiner Partitionen Graue Substanz, Weiße Substanz und Liquor in vivo angefertigt werden. Hochentwickelte Bildverarbeitungsprogramme erlauben es, morphologische Hirnveränderungen bei schizophrenen Patienten quantitativ zu untersuchen und somit einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der Ätiopathogenese der Erkrankung Schizophrenie zu leisten.

In der vorliegenden Arbeit wurden strukturelle Kernspintomographieaufnahmen von 165 schizophrenen Patienten und 177 gesunden Probanden mit einer vollautomatisierten Methode, der Voxel-basierten Morphometrie (VBM), untersucht.

2.1 Schizophrenie

2.1.1 Charakterisierung der Erkrankung: Epidemiologie, Symptome, Verlauf

Die Erkrankung Schizophrenie gehört zur Gruppe der endogenen Psychosen. Es handelt sich um eine schwere Erkrankung, die sich in ihrer symptomatischen Ausprägung, dem Erkrankungsalter und dem klinischen Verlauf als sehr heterogen darstellt. Die Diagnose "Schizophrenie" wird heute nach zwei gültigen Klassifikationssystemen gestellt, der "International Classification of Diseases" in der 10. Auflage (ICD-10) (WHO 1990) und dem "Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Disorders" in seiner 4. Auflage (DSM-IV) (American Psychiatric Association 1994), die einen Kriterienkatalog enthalten. Beide Klassifikationssysteme definieren unterschiedliche Kriterien für die Diagnosestellung, die sich jedoch in weiten Teilen überschneiden.

Häufige psychopathologische Symptome der Erkrankung sind: formale Denkstörungen, Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen, Affektstörungen und psychomotorische Störungen (Möller et al. 2001). Es wurden mehrere Konzepte zur Klassifikation der vielgestaltigen Symptome der Erkrankung entwickelt: Bleuler unterschied Grundsymptome und akzessorische Symptome (Bleuler 1911), heute ist die Unterteilung der Symptome in Positiv- und Negativsymptomatik gebräuchlich (Andreasen et al. 1982), manchmal werden dazu noch kognitive Symptome als Einheit zusammengefasst.

Um Symptomatik zu quantifizieren, wurden verschiedene Instrumente erstellt, wie die "Positive and Negative Syndrome Scale" (PANSS) (Kay et al. 1987), welche in dieser Arbeit verwendet wurde.

In beiden Klassifikationssystemen, ICD-10 und DSM-IV, werden Subtypen der Erkrankung Schizophrenie unterteilt, auch darin unterscheiden sich ICD-10 und DSM-IV. Die Subtypen beschreiben syndromale Ausprägungen, die im Krankheitsverlauf auch ineinander übergehen können (Möller et al. 2001).

Die Prävalenz der schizophrenen Psychosen liegt bei 0.5% bis 1% - circa ein Prozent der Durchschnittsbevölkerung erkrankt im Laufe des Lebens an Schizophrenie, Frauen und Männer mit gleicher Häufigkeit. Die Erkrankung bricht meist im jungen Erwachsenenalter aus. Frauen erkranken im Durchschnitt fünf Jahre später als Männer, bei denen das durchschnittliche Prädilektionsalter bei 21 Jahren liegt (Möller et al. 2001). Selten erkranken Patienten bereits im Kindesalter (childhood-onset Schizophrenie) oder erst im höheren Lebensalter (Spätschizophrenien).

Die schizophrene Erkrankung ist mit einem hohen Suizidrisiko für die Betroffenen behaftet. Die Suizidrate beträgt circa 10%. Der klinische Verlauf der Krankheit ist ebenfalls sehr unterschiedlich, meistens handelt es sich jedoch um eine rezidivierende Erkrankung (Möller et al. 2001).

2.1.2 Krankheitsbezeichnung

Die Krankheitsbezeichnung "Schizophrenie" stammt vom Schweizer Psychiater Eugen Bleuler, der den Begriff 1911 in seiner Arbeit "Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien" (Bleuler 1911) verwendete. Er bezog sich in seiner Begriffswahl auf das psychopathologische Symptombild und brachte zum Ausdruck, dass bei schizophrenen Patienten mentale Prozesse gestört sind. Emil Kraepelin hatte die schizophrenen Krankheitsbilder zuvor unter dem Begriff "Dementia praecox" beschrieben (Kraepelin 1896). Die Begriffswahl "Dementia praecox" bringt Kraepelins Beobachtung einer vorzeitigen und zunehmenden Verschlechterung geistiger Fähigkeiten schizophrener Patienten zum Ausdruck.

In diesen unterschiedlichen Bezeichnungen lassen sich bereits wichtige, bis heute aktuelle Konzepte zur Ätiopathogenese der Erkrankung erkennen: Bleuler betont die neurokognitive Störung, welche die Erkrankung grundlegend kennzeichnet, wohingegen Kraepelin eine neurodegenerative Störung annimmt, welche durch Progression gekennzeichnet ist.

2.2 Forschung an Ätiologie und Pathogenese

2.2.1 Geschichtlicher Überblick

Obwohl die Ätiopathogenese der schizophrenen Erkrankung schon seit vielen Jahrzehnten intensiv erforscht wird, so ist sie bis heute nicht vollständig geklärt. Die Idee, dass die Schizophrenie eine neurobiologische Krankheit sei, ist schon mehr als 150 Jahre alt: Bereits Mitte des vorletzten Jahrhunderts propagierte der Arzt Wilhelm Griesinger in einer Abhandlung zur Pathologie und Therapie psychischer Krankheiten, dass Geisteskrankheiten Krankheiten des Gehirns seien. Das "Irresein" war nach seiner Auffassung ein Symptom der Hirnerkrankung. Mit dieser Überzeugung, die ihn zum Vordenker der neurobiologischen Psychiatrie macht, stieß er seinerzeit noch auf große Widerstände (Mette 1976).

Ungefähr ein halbes Jahrhundert später nahm auch Kraepelin eine organische Ätiologie der schizophrenen Erkrankung an (Kraepelin 1913). Er stützte sich dabei auf post-mortem Befunde von Alois Alzheimer (Alzheimer 1913).

Seither ist das Gehirn als pathologisches Substrat dieser Krankheit in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. In vielen Studien fanden sich Hinweise auf strukturelle Veränderungen im Gehirn schizophrener Patienten: zuerst in histopathologischen post-mortem Untersuchungen, Anfang des 20. Jahrhunderts in pneumenzephalographischen in-vivo Untersuchungen, später in computertomographischen Untersuchungen und seit der Erfindung der Magnetresonanztomographie und deren Einsatz in der psychiatrischen Forschung Mitte der 80er Jahre in zahlreichen MRT-Studien. Obwohl die erhobenen strukturellen Befunde teilweise heterogen und inkonsistent sind, ließen sich einige morphologische Veränderungen wiederholt nachweisen (siehe 2.4).

Strukturelle zerebrale Veränderungen stehen oft im Zentrum ätiopathogenetischer Modelle und Theorien zur schizophrenen Erkrankung - bei ungeklärtem ätiopathogenetischen Prozess können sie sowohl Ursache als auch Konsequenz der Erkrankung sein. Die Untersuchung struktureller Veränderungen bei schizophrenen Patienten mittels zerebraler Bildgebung, dem Neuroimaging, stellt daher eine wichtige Säule in der Erforschung der Ätiopathogenese der Schizophrenie dar - sowohl bei der Erstellung als auch bei der Überprüfung von Hypothesen und Modellen. Durch neue, automatisierte Bildverarbeitungsmethoden wie der Voxel-basierten Morphometrie hat diese Forschungsdisziplin einen neuen Schub erhalten.

2.2.2 Post-mortem Untersuchungen

Neuropathologische Untersuchungen des Gehirns zur Aufklärung der Ätiopathogenese der Schizophrenie gab es bereits Ende des 19. Jahrhunderts, zum Beispiel von Alois Alzheimer (Alzheimer 1913). In den darauf folgenden Jahren erbrachten die post-mortem Untersuchungen jedoch äußerst widersprüchliche Befunde. "Subsequently the subject has continued to fascinate and exasperate researchers in equal measure, generating more heat than light and being notable for memorable quotes rather than durable data." (Harrison 1999).

Die Übersichtsarbeit von Harrison (1999) wertet neuere post-mortem Untersuchungen aus, die vor allem dem Zeitraum nach 1980 entstammen.

Darin zeigten sich diverse neuropathologische Veränderungen bei schizophrenen Patienten. Untersucht wurden vor allem fronto-temporale Regionen und Regionen des limbischen Systems. Es zeigte sich eine Reduktion des Gesamthirnvolumens, Zellverkleinerungen im Kortex und im Hippocampus, Reduktionen der Zellzahl im Thalamus und eine veränderte Zytoarchitektur in der Hippocampusformation und in kortikalen Arealen. Allerdings sind unter den ausgewerteten neuropathologischen Studien auch einige, die dies nicht bestätigen (Harrison 1999).

2.2.3 Erste in-vivo Methoden: Pneumenzephalographie und CT

Bildgebende Verfahren wurden bereits früh zur Untersuchung des Gehirns bei schizophrenen Patienten eingesetzt. Das erste solche in-vivo Verfahren ist die Pneumenzephalographie, die ab 1927 durchgeführt wurde. Bei diesem Verfahren wurde das Ventrikelsystem nach einer Punktion mit Luft gefüllt. Eine Röntgenaufnahme zeigte das luftgefüllte Ventrikelsystem dann im Negativkontrast. In mehr als der Hälfte dieser Untersuchungen zeigten sich erweiterte Seitenventrikel und ein erweiterter dritter Ventrikel. Es wurden auch Zusammenhänge zwischen Erkrankungsdauer und Ventrikelgröße festgestellt (Huber 1957).

Mit der Erfindung der Computertomographie (CT) war es in den siebziger Jahren erstmals möglich, das Gehirngewebe in vivo darzustellen und zu untersuchen. Die CT-Studien bestätigten den Befund erweiterter Seitenventrikel.

2.2.4 MRT-Untersuchungen

Mit der Magnetresonanztomographie, die 1984 zum ersten Mal in der psychiatrischen Forschung eingesetzt wurde (Smith et al. 1984), avancierte das Neuroimaging zu einem zentralen Werkzeug der Schizophrenie-Forschung. Das Gehirngewebe und die einzelnen Gewebeklassen können seither in vivo hochauflösend und ohne den Einsatz von Röntgen-Strahlung nichtinvasiv dargestellt werden. Die Untersuchung kann im Verlauf der Erkrankung beliebig oft wiederholt werden. Diese hochauflösenden Bilder und die heute zur Verfügung stehenden Bildverarbeitungsmethoden ermöglichen es, quantitative

morphologische, sogenannte morphometrische Untersuchungen des Gehirns und der einzelnen Gewebspartitionen durchzuführen. Dabei stehen heute klassische morphometrische Verfahren mit der Untersuchung a priori definierter "Regions of Interest" (ROI) und neuere, automatisierte Verfahren wie die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) nebeneinander.

2.2.5 Morphometrie: ROI und VBM

Die Morphometrie beschreibt Objekte durch Maßzahlen. Mittels Morphometrie ist es möglich, kernspintomographische Aufnahmen zerebraler Strukturen statistisch miteinander zu vergleichen. In der hier vorliegenden Arbeit sind dies strukturelle MRT-Aufnahmen von 165 schizophrenen Patienten, aufgeteilt in zwei Gruppen, sowie Aufnahmen 177 gesunder Probanden. Diese Datensätze wurden mittels Voxel-basierter Morphometrie (Ashburner und Friston 2000) ausgewertet, einem neueren morphometrischen Verfahren. Dazu wurde das Programm SPM2 verwendet (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK).

Die VBM ist ein zweistufiges Verfahren: Nach der Vorbereitung durch einen Preprocessing-Algorithmus erfolgt ein Voxel-weiser statistischer Vergleich der einzelnen Substanzklassen Graue Substanz, Weiße Substanz und Liquor zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse werden als Dichteunterschiede interpretiert (Ashburner und Friston 2000).

Als Grundlage der VBM werden T1-gewichtete Bilder verwendet, da sie eine gute Differenzierung zwischen den verschiedenen Gewebsklassen des Gehirns erlauben.

Die konventionelle Morphometrie, die Analyse von vordefinierten "Regions of Interest" (ROI-Analyse), stellt zwar noch immer die Standardmethode dar, jedoch wurden jüngere Verfahren wie die VBM in den letzten Jahren immer wichtiger.

Im Vergleich zur ROI-Analyse bietet die VBM wesentliche Vorteile: Im Gegensatz zur manuellen oder semiautomatisierten ROI-Analyse ist die VBM ein automatisiertes Verfahren. Strukturelle Datensätze können somit benutzerunabhängig mit hoher Reliabilität untersucht werden. Im Gegensatz zur sehr zeitintensiven ROI-Analyse können mittels VBM wesentlich größere

Patientenkollektive untersucht werden. Da bei der ROI-Analyse Zielregionen definiert werden müssen, ist sie auf Regionen beschränkt, die sich gegenüber ihrer Umgebung gut abgrenzen lassen. Für die Untersuchung mancher Regionen, die der ROI-Analyse nur schwer zugänglich sind (wie zum Beispiel die Insula) und die deshalb weniger oft untersucht wurden als andere, eignet sich die VBM deutlich besser (Wright et al. 2000). Die VBM ist eine Methode, die sich sehr gut zur initialen Untersuchung des ganzen Gehirns eignet. Es müssen a priori keine "Regions of Interest" gemäß bestehender Hypothesen definiert werden. Dadurch können leichter neue Regionen entdeckt werden, die bisher noch nicht im Mittelpunkt des Interesses standen. Auch die Probleme bei der Grenzziehung zwischen den Regionen entfallen.

Ist nur ein kleiner Teil einer ROI verändert, so wird dies mittels VBM besser erfasst.

2.3 Modelle und Hypothesen zur Ätiopathogenese

2.3.1 Arbeitsmodell einer multifaktoriellen, mehrstufigen Ätiopathogenese

Hypothesen und Modelle zur Ätiopathogenese der schizophrenen Erkrankung wurden auf der Grundlage hirnstruktureller Befunde, funktioneller Untersuchungen, histopathologischer und neurobiochemischer Untersuchungen sowie Studien zur Genetik entwickelt.

Im Allgemeinen wird von einer multifaktoriellen Genese der Erkrankung ausgegangen, als deren Grundlage eine genetisch bedingte Vulnerabilität angenommen wird (Möller et al. 2001).

Aus Zwillingsstudien ergab sich, dass es einen genetischen Faktor gibt: Das Risiko, bei einem kranken Geschwister ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken, beträgt für einen monozygoten Zwilling circa 50%, für einen heterozygoten etwa 15%.

Es wird angenommen, dass es sich um eine polygene Erkrankung handelt (Möller et al. 2001). Es gibt eine Reihe von möglichen Vulnerabilitätsgenen, die wahrscheinlich interagieren (Lewis und Lieberman 2000). Die genetische Penetranz ist nicht vollständig, es ist daher wahrscheinlich, dass für das Entstehen der Krankheit weitere ungünstige Einflüsse notwendig sind, zum Beispiel im Sinne eines Vulnerabilitäts-Stress-Modells (Zubin und Spring 1977),

welches das Einwirken verschiedener Einflussfaktoren ("Hits") annimmt (Bayer et al. 1999, Andreasen 2000).

Im Blickpunkt stehen unterschiedlichste Einflussfaktoren. Neben dem genetischen Faktor, bei dem es sich sowohl um eine genetische Vulnerabilität für die Erkrankung handeln kann ("First-Hit") als auch um genetische Einflüsse, die als Stress wirken ("Second-Hit"), konnten in verschiedenen Untersuchungen Risikofaktoren aus der Umwelt mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden. Eine wichtige Rolle spielen wahrscheinlich prä- und perinatale Einflüsse, zum Beispiel pränatale Infektionen (Huttunen et al. 1994, Brown et al. 2004, Brown et al. 2005, Torrey et al. 2007), Ernährung der Mutter in der Schwangerschaft (Susser und Lin 1992, Susser et al. 1996), Einwirkung von Toxinen (Perrin et al. 2005, Bresnahan et al. 2005) oder Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (Geddes et al. 1995, Cannon et al. 2002). Andere mögliche Einflussfaktoren, die später einwirken, sind: Stoffwechseleinflüsse, Life-Events, soziale Faktoren, andere Stressfaktoren.

Im Zentrum ätiopathogenetischer Modelle und Hypothesen stehen die strukturellen zerebralen Veränderungen. Für die Entstehung dieser Veränderungen kommen drei grundlegende pathogenetische Prozesse in Betracht: gestörte neurologische Entwicklung, Neurodegeneration und Neuroplastizität. Die Hirnveränderungen, so wird angenommen, sind das neurobiologische Korrelat einer neuronalen Diskonnektivität, die makroskopisch (zwischen verschiedenen Regionen) oder mikroskopisch (innerhalb des Areal) sein kann.

Die neuronale Diskonnektivität bildet dann die Grundlage für die Symptomatik der Erkrankung (Andreasen 1999): die Dysfunktion. Manche strukturellen Veränderungen bei schizophrenen Patienten wurden mit genetischen Faktoren, andere mit Umweltfaktoren in Verbindung gebracht (Hulshoff Pol et al. 2006). Strukturelle zerebrale Veränderungen alleine führen jedoch nicht unbedingt zur Erkrankung: Verwandte ersten Grades schizophrener Patienten zeigen ebenfalls strukturelle Alterationen, ohne krank zu sein (dies unterstreicht den wichtigen genetischen Faktor) (Lawrie et al. 1999).

An dieser Stelle sind ein paar grundlegende Überlegungen zu den beobachteten strukturellen Veränderungen notwendig:

- 1) Die strukturellen Veränderungen könnten spezifisch für die schizophrene Erkrankung sein; denkbar ist jedoch gleichfalls, dass es sich um unspezifische Hirnveränderungen handelt, die sich auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen finden oder um unspezifische Veränderungen, die Epiphänomene darstellen.
- 2) Strukturelle Veränderungen können früh bestehen, also bei Ausbruch der Erkrankung, oder schon weit früher; es kann sich aber auch um Phänomene handeln, die sich im Krankheitsverlauf entwickeln.
- 3) Strukturelle Hirnveränderungen können Ursache oder Konsequenz der Erkrankung sein; als Konsequenz das Ergebnis von adaptativen oder degenerativen Prozessen.

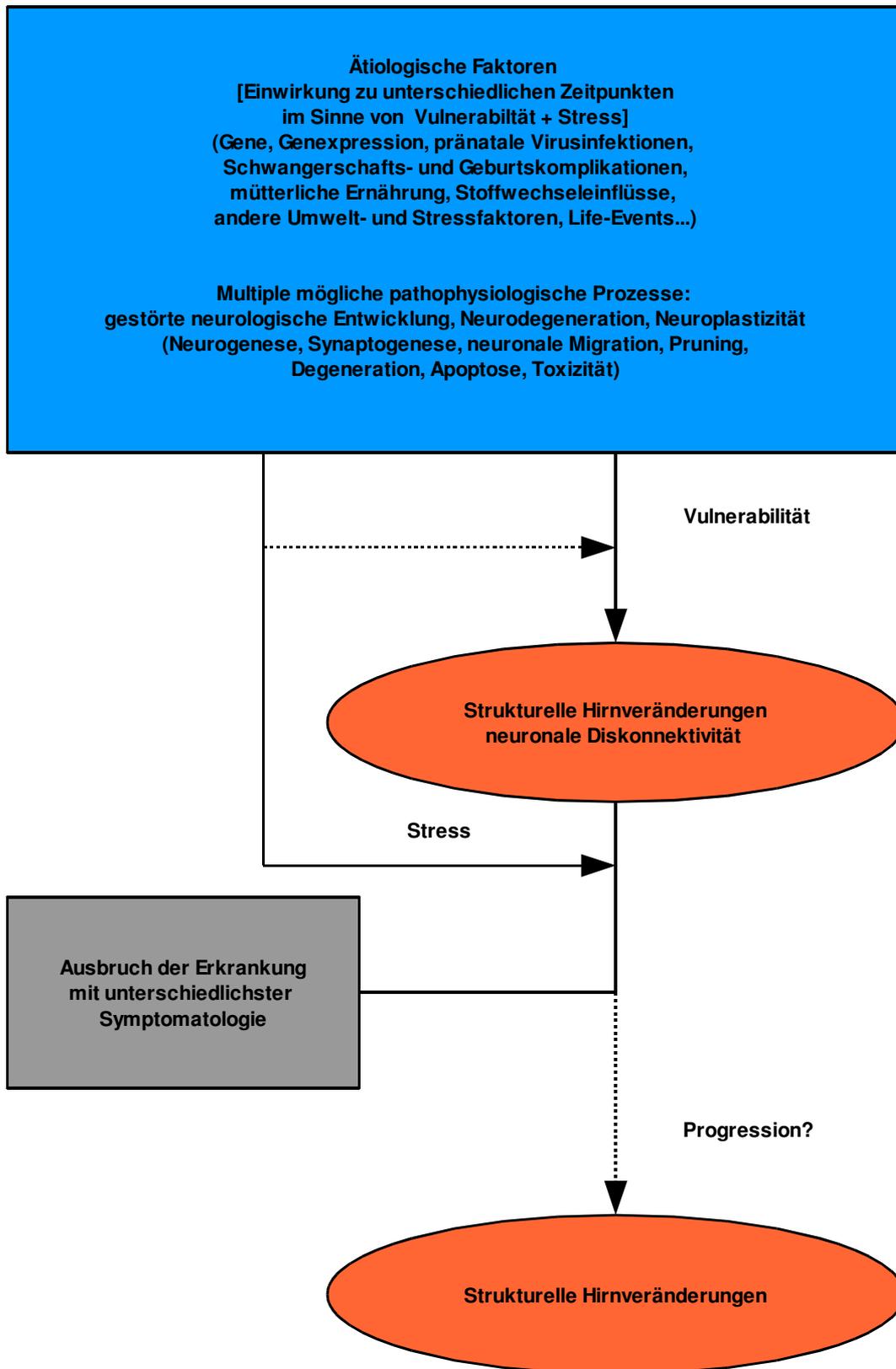
Kombinationen der aufgelisteten Möglichkeiten sind ebenso denkbar.

Abbildung 2.1 stellt das Arbeitsmodell einer multifaktoriellen, mehrstufigen Ätiopathogenese schematisch dar.

Aus den dargestellten Beobachtungen und Möglichkeiten ergeben sich die wichtigsten Fragen zur Ätiopathogenese der Schizophrenie, die im Folgenden noch einmal kurz zusammengefasst werden (vgl. McCarley et al. 1999):

Grundlegend ist die Frage, welche Ätiologie oder Ätiologien der Erkrankung zugrunde liegen und welcher pathogenetische Prozess oder Prozesse dabei stattfinden. Des Weiteren stellt sich die Frage, welche strukturellen zerebralen Veränderungen bei Erkrankten auftreten und wann dies geschieht. Es stellt sich die Frage, ob es sich dabei um statische oder um progressive Veränderungen handelt und ob solche Veränderungen spezifisch für die Erkrankung Schizophrenie sind. Weiterhin stellt sich die Frage, wie diese strukturellen Befunde mit der Psychopathologie der Erkrankung zusammenhängen.

Abbildung 2.1: Arbeitsmodell einer multifaktoriellen, mehrstufigen Ätiopathogenese



Im Folgenden sind die wichtigsten Modelle und Hypothesen zur Ätiopathogenese zusammengefasst und dargestellt. Dabei muss man grundlegende Konzeptklassen voneinander trennen (vgl. Falkai et al. 2001):

- 1) Modelle zum pathogenetischen Prozess: Modell einer neurologischen Entwicklungsstörung, Modell einer progressiven Störung (siehe 2.3.2 und 2.3.3)
- 2) Modelle zur Neurobiochemie (siehe 2.3.4)
- 3) Störungsmodelle in Bezug auf das Störungsmuster: fokale Störungsmodelle, Störungsmodelle komplexer Netzwerkstörungen (siehe 2.3.5)
- 4) Modelle in Bezug auf die klinische Symptomatik: Modell einer neuropsychologischen Kernstörung, Modelle unterschiedlicher "Endophänotypen" (siehe 2.3.6)

Manche Modelle gehören mehreren Klassen an. Die vorgenommene Trennung erfolgt hauptsächlich, um einen Überblick zu geben.

2.3.2 Modell einer neurologischen Entwicklungsstörung

Ausgehend von Befunden makro- und mikroskopischer struktureller Veränderungen im Gehirn schizophrener Patienten, den in Studien beobachteten Einflussfaktoren (siehe 2.2.2) und der Tatsache, dass in post-mortem Studien vielfach keine Gliose als Hinweis auf einen degenerativen Prozess nachgewiesen werden konnte (vgl. Harrison 1999), entstand das zentrale Modell zur Ätiopathogenese, welches eine neurologische Entwicklungsstörung postuliert (Weinberger 1987, Weinberger 1995, Murray und Lewis 1987, Murray et al. 1992).

Eine zentrale Rolle wird in diesem Modell vor allem der prä- und perinatalen Hirnentwicklung zugewiesen, die gestört sein soll. Eine wichtige Phase der ZNS-Entwicklung ist auch die Kindheit und die Adoleszenz; in dieser späteren Entwicklungsphase finden wichtige synaptische Umbau- und Myelinisierungsvorgänge statt (Falkai et al. 2001). Auch diese Phase könnte gestört sein (Pantelis et al 2005). Folgende Prozesse könnten zum Beispiel beeinträchtigt sein: Zellproliferation, Zellmigration, Differenzierung oder Synaptogenese, Apoptose, Synaptic pruning, Myelinisierung. Dabei ist nicht sicher, in welchem Alter die neurologische Entwicklung abgeschlossen ist,

Myelinisierungsprozesse sollen bis in die dritte Lebensdekade fortschreiten (Falkai et al. 2001).

Die strukturellen Befunde bei schizophrenen Patienten sind dann das Ergebnis dieser gestörten Entwicklung. Eine solche neurologische Entwicklungsstörung könnte vorliegende histopathologische Befunde erklären (und wird durch diese gestützt): Die festgestellten Volumenreduktionen anatomischer Strukturen, das überwiegende Fehlen von Gliose oder anderer neurodegenerativer Zeichen (Harrison 1999, Brown et al. 1986), gestörte Zytoarchitektur (Jakob und Beckman 1986), erhöhte Häufigkeit einer Septum pellucidum-Abnormität (Shenton et al. 2001), Verminderungen der Zelldichte (Benes et al. 1991), verminderte Neuronenzahl (Pakkenberg 1994), veränderte Gyrus-Sulcus-Muster (Jakob und Beckman 1986, Kikinis et al. 1994) sowie Störungen der zerebralen Asymmetrie (Hirayasu et al. 2000).

2.3.3 Modell einer neurodegenerativen oder progressiven ZNS-Erkrankung

Neben der Annahme einer gestörten neurologischen Entwicklung wird diskutiert, ob bei der Schizophrenie zusätzlich oder alternativ ein degenerativer oder zumindest progressiver zerebraler Prozess stattfindet.

Das stärkste Argument gegen das Vorliegen eines solchen Prozesses ist, dass vielfach in post-mortem Untersuchungen keine Gliose als Zeichen stattgefundener Degeneration gefunden werden konnte (Harrison 1999). Es gibt dennoch mehrere Faktoren, die für das Vorliegen eines progressiven Prozesses sprechen.

Der klinische Verlauf der Erkrankung ist bei bestimmten Patientengruppen durch eine progressive kognitive und funktionelle Verschlechterung gekennzeichnet (Hulshoff-Pol et al. 2002) sowie durch die Entwicklung einer Pharmakotherapie-Resistenz. Obwohl die Datenlage inkonsistent ist, geben neuere Longitudinal-MRT-Studien ebenfalls vermehrt Hinweise auf eine Progression struktureller Veränderungen (siehe 2.4.3).

Diese Beobachtungen legen nahe, dass der pathogenetische Prozess (dessen Ausdruck die hirnstrukturellen Veränderungen sind) mit dem Ausbruch der Erkrankung nicht abgeschlossen ist, sondern während der Erkrankung fortschreitet. Als Ursache für eine Progression nach der ersten klinischen

Manifestation kommen vor allem neuroplastische und neurodegenerative Prozesse in Betracht.

Beide Konzepte, eine gestörte neurologische Entwicklung und eine Progression durch Neurodegeneration oder neuroplastische Prozesse, schließen einander nicht aus, sondern können einander ergänzen.

Die Feststellung eines progressiven zerebralen Prozesses könnte wichtige Konsequenzen für Diagnostik und Therapie der Erkrankung haben, da ein solcher Prozess eventuell durch früh einsetzende Behandlung beeinflusst werden könnte. Die Frage nach einer Progression hirnstruktureller Befunde ist daher eine zentrale Fragestellung in der Erforschung der schizophrenen Erkrankung. Dieser Frage soll in dieser Arbeit nachgegangen werden.

2.3.4 Hypothesen zur Neurobiochemie

Dank neuer Untersuchungsmethoden wird das ZNS in den letzten Jahren vermehrt unter neurobiochemischen Gesichtspunkten betrachtet; es wird eine Chemoarchitektur auf der Grundlage der Transmittersysteme erstellt. Zur Schizophrenie gibt es verschiedene neurobiochemische Hypothesen. Hier sollen die Hypothesen zu zwei wichtigen involvierten Neurotransmittern, Dopamin und Glutamat, dargestellt werden.

Da die antipsychotische neuroleptische Wirkung vor allem auf einem Dopamin-D₂-Antagonismus beruht und da durch die Gabe indirekter Dopaminagonisten wie Amphetaminen psychotische Symptome auslösbar waren, entwickelte sich die Hypothese, dass bei der schizophrenen Erkrankung eine Störung des Dopaminstoffwechsels vorliege. Die klassische Dopaminhypothese besagt, dass bei schizophrenen Patienten eine Überaktivität des dopaminergen D₂-Systems in subkortikalen Regionen vorliegt und eine wesentliche Rolle bei der Positivsymptomatik spielt (vgl. Guilin et al. 2007).

Befunde der funktionellen Bildgebung mittels fMRT, PET und SPECT zeigten in mehreren Studien eine Hypofrontalität bei schizophrenen Patienten - Durchblutung und Metabolismus im frontalen Kortex waren bei den schizophrenen Patienten vermindert (Knable und Weinberger 1997, Carter et al. 1998). Dies führte zur Erweiterung der Dopaminhypothese: Die Transmission an dopaminergen D₁-Rezeptoren im präfrontalen Kortex soll vermindert sein;

dies soll mit der Negativsymptomatik und kognitiven Defiziten im Zusammenhang stehen (vgl. Guilin et al. 2007).

Der Neurotransmitter Glutamat scheint ebenfalls eine wichtige Rolle in der Neurobiochemie der schizophrenen Erkrankung zu spielen: Die Gabe von NMDA-Rezeptor-Antagonisten führt bei Gesunden zu psychotischen Symptomen und kognitiver Dysfunktion (Krystal et al. 1994); dies führte zur Hypothese der glutamatergen Hypofunktion beziehungsweise der NMDA-Rezeptor-Hypofunktion. Daneben nehmen manche eine Exzitotoxizität dieses Neurotransmitters an (vgl. Perez-Neri et al. 2006).

Es gibt auch Hypothesen zu anderen Transmittersystemen, zum Beispiel zum serotoninergen System (da atypische Neuroleptika neben dem D₂-Antagonismus auch einen Serotonin-5HT_{2A}-Antagonismus haben), auf die im Umfang dieser Arbeit jedoch nicht weiter eingegangen werden kann (siehe 5.3.5).

2.3.5 Fokale Störung - gestörte zerebrale Netzwerke

Ob durch gestörte Entwicklung oder andere Prozesse bedingt: aufgrund der erhobenen strukturellen Befunde wurden verschiedene Störungsmodelle entwickelt. Wie bereits erläutert, wird allgemein angenommen, dass die strukturellen Alterationen zu einer Veränderung der Konnektivität im ZNS führen (Andreasen 1999), die sich, wenn die Erkrankung ausbricht, dann funktionell in den Symptomen ausdrückt. Generell stehen sich zwei Störungsmodellklassen gegenüber: Die Modelle einer fokalen zerebralen Störung, die zu den Symptomen der Schizophrenie führt und die Modelle einer komplexen Netzwerkstörung verschiedener gestörter Komponenten beziehungsweise gestörter Netzwerkverbände. Bei den Modellen, die eine fokale Störung annehmen, wird die Symptomatik der Erkrankung aus dem gestörten Bereich abgeleitet. Bei der Annahme einer komplexen Netzwerkstörung hingegen werden die Symptome als sekundäre Phänomene angesehen.

Die Modelle fokaler Störungen wurden aufgrund von Befunden veränderter Einzelregionen und einer Zuordnung von bestimmten Symptomen der Schizophrenie zu bestimmten Regionen entwickelt. Die Ergebnisse aus vielen morphologischen Untersuchungen, aus Reviews und Metaanalysen (z.B.

Shenton et al. 2001, Wright et al. 2000) (siehe 2.4) zeigen jedoch, dass strukturelle Veränderungen in einer Vielzahl von Regionen vorliegen und über das gesamte Gehirn verteilt sind. Dabei machten es gerade neue Methoden wie die VBM möglich, das gesamte Gehirn zu untersuchen, im Gegensatz zu ROI-Methoden, die einzelne Regionen auswählten.

In der modernen Neurowissenschaft wird das Gehirn als komplexer Netzwerkverband gesehen, bei dem höhere Hirnfunktionen Systemeigenschaften sind (Falkai et al. 2001). Solche höheren Hirnfunktionen sind bei der Schizophrenie beeinträchtigt. Daher treten Modelle, welche eine fokale Störung postulieren, heute zugunsten von Modellen in den Hintergrund, welche eine komplexe Störung eines oder mehrerer Netzwerke oder eines Netzwerkverbandes annehmen. Vor allem Regionen des heteromodalen Assoziationskortex sind im Blickpunkt, da sie höhere Integrationszentren darstellen (siehe 2.3.5.2).

2.3.5.1 Modell einer "kognitiven Dysmetrie"

Das Modell der kognitiven Dysmetrie (Andreasen 1999) gehört zwei ätiopathogentischen Konzeptklassen an: Es ist ein führendes Modell einer komplexen Netzwerkstörung sowie ein wichtiges Modell in Bezug auf die heterogene klinische Symptomatik, welche auf eine neuropsychologische Kernstörung zurückgeführt wird (siehe 2.3.6). Andreasen (1999) nimmt eine komplexe Netzwerkstörung als "final common pathway" einer gestörten neurologischen Entwicklung an, welche durch das Einwirken mehrerer schizogener Faktoren auf das plastische, sich entwickelnde Gehirn bedingt ist. Die zerebrale Entwicklung, wird angenommen, reicht bis ins junge Erwachsenenalter. Andreasen postuliert eine Netzwerkstörung in der präfrontalen-zerebellären-thalamo-kortikalen Schleife (CCTCC). Die Diskonnektivität in diesem System führt zu einer grundlegenden Störung der Informationsverarbeitung - der "kognitiven Dysmetrie". Das Zerebellum spielt hierbei eine wichtige Rolle für kognitive Funktionen. Diese grundlegende Störung ist als Metastörung für die heterogene Symptomatik verantwortlich. (Andreasen 1999, Falkai et al. 2001). Neben dem präfrontalen Kortex, dem Zerebellum und dem Thalamus könnten im Modell der kognitiven Dysmetrie

auch andere Regionen involviert sein, die Verbindungen zu diesen Modulen haben, wie der Hippocampus und der Temporallappen (Andreasen 1999).

2.3.5.2 Modelle gestörter Netzwerkarchitektur:

heteromodaler Assoziationskortex, transmodale Regionen

Diese Modelle gehen vor allem auf strukturelle Befunde verminderter Volumina im Frontal- und Temporallappen und in limbischen Strukturen zurück, die in vielen Studien reproduziert werden konnten (vgl. Wright et al. 2000, Shenton et al. 2001). Funktionell gesehen sind weite Teile des Temporallappens, präfrontale Regionen sowie Regionen des unteren Parietallappens zentrale Module des heteromodalen Assoziationskortex, einem höheren Integrationszentrum (Buchanan et al. 2004). In diesem Zusammenhang wurde die Hypothese aufgestellt, bei der schizophrenen Erkrankung handele es sich um eine Störung im heteromodalen Assoziationskortex (Pearlson et al. 1996, Schlaepfer et al. 1994). Zusammen mit limbischen Strukturen werden sie als transmodale Regionen bezeichnet (Mesulam 1998).

Verschiedene Störungsmodelle postulieren nun eine Diskonnektivität zwischen diesen Modulen: beispielsweise eine fronto-temporale Diskonnektivität (Woodruff et al. 1997), eine Störung zwischen fronto-temporo-limbischen Modulen (Sigmundsson et al. 2001) oder eine präfrontal-limbische Diskonnektivität (Weinberger et al. 1992). Solche Modelle nehmen in der Regel eine gestörte neurologische Entwicklung als Ursache an.

2.3.5.3 Modell einer gestörten zerebralen Asymmetrie

Einige volumetrische Untersuchungen zeigten morphologische Veränderungen vor allem in der linken Hemisphäre (z.B. Shenton et al. 1992, Mc Carley et al. 1993). In diesem Zusammenhang diskutierte Crow et al. (1990) erstmals eine Beziehung zwischen dem Krankheitsprozess und potentiell gestörten Mechanismen, welche die normale, asymmetrische Hirnentwicklung bedingen. Die normale zerebrale Asymmetrie, so die Annahme, könnte durch eine Fehlentwicklung gestört sein.

Der Asymmetrie des Gehirns wird eine wichtige Rolle für die menschliche Fähigkeit zur Sprache und Kommunikation zugeschrieben (Crow 1990). Vor

allem für die Region des Planum temporale (PT) wurde bei Patienten mit Schizophrenie wiederholt eine gestörte Asymmetrie festgestellt (z.B. Barta et al 1997, Kwon et al. 1999, Hirayasu et al. 2000). Bei Gesunden ist diese Struktur links deutlicher als rechts ausgeprägt, was mit der Sprachdominanz der linken Hemisphäre in Zusammenhang steht. Allerdings gibt es auch einige Studien, die die Theorie der gestörten Asymmetrie nicht stützen, da sie eine solche nicht feststellten (DeLisi et al. 1994, Meisenzahl et al. 2002, Kleinschmidt et al. 1994).

2.3.6 Psychopathologische Kernstörung oder verschiedene Endophänotypen

Im Bezug auf die klinische Symptomatik wurden ebenfalls verschiedene Störungsmodelle entwickelt: Hierbei unterscheiden sich Modelle, welche die heterogenen Symptome der schizophrenen Erkrankung auf einen gestörten Metaprozess, beziehungsweise eine neuropsychologische Kernstörung, zurückführen (Andreasen 1999, Andreasen 2000) von Modellen, die annehmen, dass der in ihrem Erscheinungsbild heterogenen Erkrankung "Schizophrenie" verschiedene pathogenetische Prozesse (Lewis und Liebermann 2000) mit unterschiedlichen Endophänotypen (Koutsouleris et al. 2008) zugrunde liegen. In der hier vorliegenden Arbeit wird ein zugrunde liegender pathogenetischer Prozess angenommen. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde nicht nach psychopathologischen Kriterien unterteilt.

2.4 Überblick über strukturelle Befunde

Zahlreiche MRT-Studien haben hirnstrukturelle Veränderungen schizophrener Patienten untersucht. Morphologische Veränderungen konnten sowohl bei ersterkrankten als auch bei rezidivierend erkrankten Patienten in unterschiedlichen Hirnregionen nachgewiesen werden.

Die erbrachten strukturellen Befunde sind jedoch teilweise inhomogen und inkonsistent. Dafür gibt es mehrere mögliche Ursachen: Zum einen bestehen erhebliche methodische Unterschiede, sowohl zwischen ROI- und VBM-Studien als auch zwischen den einzelnen Studien gleicher Gattung. Darüber hinaus sind die untersuchten Patientenkollektive vor allem bei ROI-Studien wegen der

aufwändigen Methode meist eher klein - oft sind die untersuchten Patientenkohorten inhomogen. Dies ist ein sehr wichtiger Punkt, da es viele Faktoren gibt, die Einfluss auf die Hirnmorphologie haben oder haben könnten. Wichtige Einflussgrößen sind: Alter, Geschlecht und Händigkeit der untersuchten Patienten, Erkrankungsdauer und -verlauf, Erkrankungsschwere, vorherrschende Symptomatik, Komorbiditäten sowie erhaltene Medikation (siehe hierzu auch 2.4.5). Im Folgenden soll ein Überblick über die bisher erbrachten strukturellen Befunde von MRT-Quer- und Längsschnittsuntersuchungen gegeben werden. Dies geschieht vor allem anhand wichtiger Übersichtsarbeiten.

2.4.1 Querschnitts-ROI-Analysen

Die Metaanalyse von Wright et al. (2000) wertete 58 strukturelle MRT-Studien aus dem Zeitraum von 1988 bis 1998 an insgesamt 1588 schizophrenen Patienten aus. Alle Studien waren ROI-Analysen, bei denen eine oder mehrere a priori definierte Regionen untersucht wurden.

Die metaanalytische Auswertung ergab bei den untersuchten Patienten eine leichte Reduktion des Gesamthirnvolumens auf durchschnittlich 98% des Volumens gesunder Kontrollpersonen. Pneumenzephalographische Befunde bestätigend fand sich eine Erhöhung des mittleren ventrikulären Volumens um durchschnittlich 26%, wobei vor allem die Seitenventrikel erweitert waren (116%). Die Volumenreduktion war im Bereich des Frontallappens beidseits leicht betont (98%), zeigte sich jedoch am deutlichsten in Strukturen des Temporallappens: Im lateralen Temporallappen zeigte der Gyrus temporalis superior (STG), in dem die Heschlschen Querwindungen (HG) und das Planum temporale (PT) liegen, eine beidseitige Volumenminderung, die jedoch vor allem den linken anterioren STG betraf (93%). Die medialen Anteile des Temporallappens, Hippocampus, Amygdala und Gyrus parahippocampalis, zeigten die deutlichsten Volumenminderungen auf durchschnittlich 93% bis 95% der Größe bei Gesunden. Die Volumina der Thalami waren ebenfalls reduziert (96% - 97%), die Volumina der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) dagegen erhöht.

Das Review von Shenton et al. (2001) wertete 193 bildgebende Studien aus

dem Zeitraum von 1988 bis 2000 aus, allerdings nicht metaanalytisch. Die große Anzahl der eingeschlossenen Publikationen macht die rasante Entwicklung der bildgebenden Schizophrenieforschung und das große Forschungsinteresse deutlich. Die Ergebnisse des Reviews sind vergleichbar mit denen der Metaanalyse: Vergrößerung der Seitenventrikel (80% der Studien), des dritten Ventrikels (73% der Studien), Volumenminderungen im medialen Temporallappen (hier: Hippocampus, Amygdala, Parahippocampus) (74% der Studien), Volumenminderungen der Grauen Substanz im STG (100% der Studien) und im Planum temporale (60% der Studien). Gesamtvolumenänderungen von Temporal-, Frontal- und Parietallappen zeigten sich in circa 60% der Studien. Darüber hinaus zeigten sich Veränderungen im Corpus callosum (63% der Studien) und in den Basalganglien (68% der Studien). Zerebelläre Veränderungen zeigten sich nur in 31% der Studien. Im Gegensatz zur oben genannten Metaanalyse fanden sich nur in 42% der Studien signifikante Veränderungen im Thalamus.

2.4.2 Querschnitts-VBM-Studien

Besonders interessant für diese Arbeit sind die Ergebnisse einer neueren Metaanalyse von Honea et al. (2005), welche 15 strukturelle MRT-Studien mit insgesamt 390 Patienten und 364 gesunden Probanden auswertet, die als Methode Voxel-basierte Morphometrie verwendeten. Die VBM-Studien bestätigen bekannte strukturelle Veränderungen aus ROI-Studien und erweitern sie: Die Metaanalyse zeigte Veränderungen in 50 anatomischen Regionen, wovon allerdings 9 Regionen Einzelbefunde waren. Die wichtigsten Befunde der Metaanalyse sind Veränderungen im linken STG und im linken medialen Temporallappen, der Teile des limbischen Systems enthält. Diese Veränderungen fanden sich in mehr als 50% der Studien. Sie werden als Kernstrukturen identifiziert. Unter dem Begriff medialer Temporallappen, der unterschiedlich gebraucht wird, sind hier die Strukturen Amygdala, Hippocampus und Regio entorhinalis zusammengefasst. Weitere wichtige Veränderungen finden sich im rechten STG, im linken Gyrus parahippocampalis und im Frontallappen (inferior, medial), in der Insula, im rechten anterioren Gyrus cinguli und im Thalamus (Honea et al. 2005).

2.4.3 Longitudinal-Studien (ROI und VBM)

Um der Frage nach einer möglichen Progression dieser strukturellen Veränderungen nachzugehen, wurden MRT-Längsschnittsuntersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind ebenfalls heterogen und inkonsistent.

Obwohl manche Longitudinal-Studien gar keine Progression hirnstruktureller Veränderungen über den Verlauf der Erkrankung fanden (DeLisi et al. 1992, Witworth et al. 2005), stellten mehrere ROI-Längsschnittsstudien solche progressiven morphologischen Veränderungen fest: fortschreitende Vergrößerung der Ventrikel (Cahn et al. 2002, DeLisi et al. 1995, 1997, Mathalon et al. 2001, Nair et al. 1997, Saijo et al. 2001), progrediente Verminderung des Gesamthirnvolumens (Cahn et al. 2002, DeLisi et al. 1995, 1997, Wood et al. 2001) und der Grauen Substanz (Cahn et al. 2002) sowie progressive Veränderungen im Temporal- (Mathalon et al. 2001, Bachmann et al. 2004) und Frontallappen (Gur et al. 1998, Ho et al. 2003, Mathalon et al. 2001, Bachmann et al. 2004). Im lateralen Temporallappen wurden progressive Volumenminderungen im STG (Kasai et al. 2003a), in den Heschlschen Querwindungen (HG) und im Planum temporale (PT) (Kasai et al. 2003b) festgestellt. Das Zerebellum zeigte ebenfalls progressive Veränderungen (DeLisi et al. 1997). Im Bereich der Basalganglien zeigte sich eine Volumenerhöhung (Lieberman et al. 2001a).

Andere Studien fanden keine progressiven Veränderungen in den Ventrikeln (DeLisi et al. 1992, Whitworth et al. 2005), im Gesamthirnvolumen (Whitworth et al. 2005, DeLisi et al. 2004, Gur et al. 1998), im Temporallappen allgemein (DeLisi et al. 1992, 1995, 1997, Wood et al. 2001, Ho et al. 2003), im STG, HG oder PT (DeLisi et al. 1995), in limbischen Strukturen (DeLisi et al. 1995, 1997, Lieberman et al. 2001a, Whitworth et al. 2005, Wood et al. 2001, Kasai et al. 2003a), im Parietallappen (Ho et al. 2003), im Zerebellum (Ho et al. 2003) sowie in subkortikalen Strukturen wie den Nuclei caudati (DeLisi et al. 1995, 1997).

Eine Studie fand eine progressive Abnahme der Hirnsubstanz im Frontallappen nur bei Patienten mit eingeschränkten Exekutivfunktionen, Ventrikelvergrößerung nur bei Patienten mit schlechtem klinischem Zustand (Outcome) (Ho et al. 2003).

Längsschnittsuntersuchungen an Patienten mit childhood-onset Schizophrenie stellten im Verlauf der Erkrankung eine progressive Verminderung des Gesamthirnvolumens (Giedd et al. 1999, Rapoport et al. 1999, Sporn et al. 2003), des Gesamtvolumens Grauer Substanz (Sporn 2003), eine Volumenminderung in subkortikalen (Rapoport et al. 1997) und kortikalen Regionen (Giedd et al. 1999, Jacobsen et al. 1998, Rapoport et al. 1999) fest, dabei Volumenminderungen im Frontallappen (Sporn et al. 2003, Rapoport et al. 1999), Temporallappen (Rapoport et al. 1999, Jacobsen et al. 1998) und Parietallappen (Rapoport et al. 1999, Sporn et al. 2003), sowie eine progressive Vergrößerung der Ventrikel (Rapoport et al. 1997, Giedd et al. 1999, Sporn et al. 2003). In einer anderen Längsschnittsuntersuchung zeigte dieselbe Kohorte ein Muster des Verlustes Grauer Substanz, das von parietalen zu frontalen und temporalen Regionen wanderte (Thompson et al. 2001). Eine Längsschnittsuntersuchung an schizophrenen Patienten, deren Erkrankung in der Adoleszenz begonnen hatte, zeigte keine progressiven Veränderungen (James et al. 2002).

Zwei Studien untersuchten junge Menschen mit hohem Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, über einen längeren Zeitraum. In einer Studie zeigte sich, dass bereits in der Prodromalphase Verminderungen Grauer Substanz im Frontal- und Temporallappen sowie im Gyrus cinguli bestehen (Pantelis et al. 2003). Der Übergang von der Prodromalphase in die manifeste Psychose war in einer der Studien mit Dichteminderungen im Temporallappen und Zerebellum verbunden (Job et al. 2005), in der anderen mit einem Substanzverlust in frontalen und temporalen Regionen und im Gyrus cinguli (Pantelis et al. 2003).

Eine Longitudinalstudie mittels Tensor-basierter Morphometrie (ebenfalls ein automatisiertes Verfahren), die 25 ersterkrankte Patienten über ein Intervall von 2 bis 3 Jahren untersuchte, fand eine deutliche Abnahme der Dichte Grauer Substanz vor allem in den Temporal- und Parietallappen, dazu im Zerebellum und den Frontallappen (Whitford et al. 2006).

Eine VBM-Longitudinalstudie, die chronisch kranke schizophrene Patienten nach einem Fünf-Jahres-Intervall erneut untersuchte, stellte eine fortschreitende Verminderung der Dichte Grauer Substanz im linken Gyrus

frontalis superior, linken STG, rechten Nucleus caudatus und rechten Thalamus bei den Patienten fest (van Haren et al. 2007).

Die meisten dieser Longitudinaluntersuchungen untersuchten kleine, teils heterogene Patientenkollektive. Querschnittsuntersuchungen mit großen Studienkohorten können daher die Ergebnisse der Longitudinalstudien ergänzen. Solch eine Studie ist die Untersuchung von Hulshoff-Pol et al. (2002), in der 159 schizophrene Patienten und 158 gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden. Dabei wurden die Volumina der Grauen Substanz zwischen den beiden Gruppen mittels einer linearen Regressionsanalyse verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie legen ebenfalls eine Progression nahe: Die schizophrenen Patienten wiesen mit höherem Lebensalter eine stärkere Volumenminderung auf als die gesunden Probanden (Hulshoff-Pol et al. 2002). Die hier vorliegende Arbeit ist ebenfalls eine Querschnittsuntersuchung mit einer großen Studienkohorte, die zeitliche Veränderungen untersucht.

Eine Metaanalyse von Steen et al. (2006) wertete Studien aus, die erkrankte schizophrene Patienten untersuchten, davon 16 Longitudinalstudien. Die metaanalytische Auswertung der Studien zeigte eine progressive subtile Verminderung des Gesamthirnvolumens, was auf eine Verminderung der Grauen Substanz zurückgeführt wird, eine Abnahme der Grauen Substanz des Temporallappens, des Volumens von PT und HG, des Hippocampusvolumens und eine Zunahme des Ventrikelvolumens. Thalamus und Insula zeigten zwar Veränderungen bei Ersterkrankten, jedoch keine progressive Volumenminderung.

Die Heterogenität der Befunde aus Longitudinalstudien könnte folgende Ursachen haben (siehe auch 2.4.5): drop-outs, kleine Kollektive, zu wenig untersuchte Regionen. Es ist jedoch auch denkbar, dass die Progression in unterschiedlichen Regionen zu verschiedenen Zeitpunkten stattfindet und unterschiedlich schnell fortschreitet (DeLisi 1997, Shenton et al. 2001), möglicherweise nur eine Patientensubgruppe betrifft (Whitworth et al. 2005, DeLisi et al. 1992, 2004, Nair et al. 1997), in Beziehung zum Verlauf (Outcome) oder zur Symptomatik (z.B. Cahn et al. 2002, DeLisi et al. 2004, Lieberman et al. 2001a, Mithalon et al. 2001, Ho et al. 2003) oder zur neuroleptischen Medikation (Gur et al. 1998, van Haren et al. 2007) steht.

2.4.4 Studien mit ersterkrankten Patienten

Bei der Untersuchung der Frage, wann hirnstrukturelle Veränderungen auftreten, sind Untersuchungen an ersterkrankten Patienten besonders interessant.

Dazu kommt, dass wichtige Faktoren, denen man Einfluss auf die Gehirnmorphologie attribuiert, in dieser Patientengruppe nicht relevant sind: Lange Behandlung mit neuroleptischer Medikation oder Chronizitätseffekte (siehe hierzu 2.4.5, 5.4.3 und 5.5.5). Die strukturellen Veränderungen sind in dieser Patientengruppe Ausdruck des Krankheitsprozesses.

Eine Metaanalyse von Vita et al. (2006) wertete 21 Studien mit ersterkrankten schizophrenen Patienten aus. Es zeigte sich, dass einige der bekannten strukturellen Veränderungen bereits bei dieser Patientengruppe zu finden sind: Vergrößerungen der Seiten- und des dritten Ventrikels, Verminderungen des Gesamthirnvolumens sowie die Verminderung des Hippocampus-Volumens waren signifikant. Die metaanalytische Auswertung zeigte allerdings kein signifikantes Ergebnis für die Temporallappen, Amygdalae oder das intracraniale Volumen. Andere wichtige Strukturen wie STG oder Frontallappen wurden in der Metaanalyse nicht untersucht.

Die Metaanalyse von Steen et al. (2006) wertete 52 ROI-Querschnittsuntersuchungen mit insgesamt 1424 ersterkrankten schizophrenen Patienten und 1315 Gesunden aus. Darin zeigten sich vergleichbare Ergebnisse: eine durchschnittliche Reduktion des Gesamthirnvolumens um 2.7%, Volumenminderungen des Hippocampus beidseits um circa 8% und eine Vergrößerung der Ventrikel um 24% bis 33%. Die Metaanalyse beschränkte sich auf diese Regionen.

Im Review von Shenton et al. (2001) zeigten die Befunde aus Studien, die nur Ersterkrankte untersuchten, sehr große Übereinstimmungen mit den Befunden bei chronischen Patienten.

Auch die VBM-Metaanalyse von Honea et al. (2005) enthält drei Studien mit ausschließlich ersterkrankten Patienten. Die wichtigsten Ergebnisse unterscheiden sich etwas von denen der ROI-Metaanalysen: In allen drei Studien zeigten sich Veränderungen im linken medialen Temporallappen und im rechten anterioren Gyrus cinguli.

Bei der Untersuchung der Frage, wann die Veränderungen auftreten, sind neben den Studien an Ersterkrankten jene Untersuchungen von besonderem Interesse, die Hochrisiko-Personen und Patienten im Prodromalstadium untersuchten: In der Studie von Pantelis et al. (2003) zeigten Personen, die im späteren Verlauf eine Psychose entwickelten, bereits vor Ausbruch der Erkrankung strukturelle Veränderungen im rechten medialen und lateralen Temporallappen, im rechten inferioren Frontallappen und im Gyrus cinguli beidseits (Pantelis et al. 2003).

In der Studie von Lawrie et al. (1999) zeigte eine Hochrisiko-Gruppe beidseitige Veränderungen im medialen Temporallappen (Amygdala-Hippocampus-Komplex) und im Thalamus.

2.4.5 Ursachen für die Heterogenität der Befunde

Wie unter 2.4 bereits kurz erläutert, gibt es verschiedene mögliche Ursachen für die Heterogenität der vorliegenden strukturellen Befunde aus Querschnitts- und Longitudinalstudien. Eine Ursache besteht in methodischen Unterschieden, die es erschwert, die Studien zu vergleichen. In den ROI- Studien wurden oftmals nur Einzelregionen untersucht. Diese manuellen oder halbautomatisierten Methoden sind dazu vom Untersucher abhängig. Die Definition der anatomischen Grenzen hat möglicherweise wichtige Auswirkungen auf die Befunde (Zetsche et al. 2001, Meisenzahl et al 2002). In ROI-Studien wurden aufgrund der zeitaufwändigen Methode eher kleinere Studienkohorten untersucht.

Neben der Methodik gibt es noch andere Größen, die strukturelle Ergebnisse beeinflussen können. Die Studien erfolgten teilweise an unterschiedlichen und bezüglich wichtiger möglicher Einflussgrößen heterogenen Patientenkollektiven und sind somit nur eingeschränkt vergleichbar. Die wichtigsten Einflussgrößen sind Alter, Geschlecht und Händigkeit, Erkrankungsalter, Erkrankungsdauer, -verlauf und -schwere, vorherrschende Symptomatik, bestehende Komorbiditäten, erhaltene Medikation und genetische Faktoren.

Wie bereits ausgeführt, bietet die schizophrene Erkrankung klinisch ein heterogenes Krankheitsbild bezüglich Symptomen und Verlauf. In vielen strukturellen Studien wurde ein Zusammenhang von struktureller Abnormität

und Psychopathologie nachgewiesen, es liegen jedoch unterschiedliche Ergebnisse für verschiedene Regionen vor. In diesem Kontext wurden die Hypothesen aufgestellt, dass den verschiedenen syndromalen Ausprägungen womöglich pathogenetisch eigenständige Subgruppen zugrunde liegen, die gemeinsame oder unterschiedliche strukturelle Befallsmuster haben. Dies könnte die heterogene Befundlage erklären (siehe 2.3.6). Wie bereits festgestellt, liegt dieser Arbeit eine andere Annahme zugrunde.

Verschiedene Studien stellten einen Zusammenhang zwischen strukturellen Veränderungen und der Behandlung mit antipsychotischer Medikation fest: Volumenänderungen in den Basalganglien (Corson et al. 1999), Verlust von Hirnsubstanz in kortikalen Regionen (Cahn et al. 2002, Gur et al. 1998) sowie einen Zusammenhang mit weniger Substanzverlusten im Sinne einer protektiven Wirkung (van Haren et al. 2007).

Vor diesem Hintergrund ist es besonders wichtig, Einflussgrößen, die nicht Gegenstand der Untersuchung sind, soweit wie möglich durch ein homogenes, gut gematchtes Patienten- und Probandenkollektiv zu minimieren, sowie eine valide, fehlerarme Methode wie die VBM zu benutzen (siehe dazu auch 2.2.5).

2.5 Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob sich strukturelle zerebrale Alterationen im Verlauf der schizophrenen Erkrankung verändern. Zu diesem Zweck wurde eine Querschnittsuntersuchung an 165 schizophrenen Patienten und 177 gesunden Kontrollpersonen durchgeführt, die kernspintomographisch und klinisch untersucht wurden. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus zwei Gruppen: 93 Patienten waren zum ersten Mal erkrankt, 72 Patienten waren rezidivierend erkrankt. Es wird dabei angenommen, dass die Patientengruppen unterschiedliche Stadien der Erkrankung repräsentieren, die klinisch jedoch nicht in Stadien eingeteilt wird. Um Veränderungen in der Dichte Grauer Substanz bei den Patienten aufzuspüren, wurden die strukturellen Datensätze mittels VBM (siehe 3.3.1) ausgewertet. Die VBM eignet sich als automatisiertes, benutzerunabhängiges Verfahren gut zur Untersuchung morphologischer Veränderungen im gesamten Gehirn und zur Untersuchung dieser Fragestellung. In der statistischen Auswertung der Datensätze wurden verschiedene Kontraste definiert. Folgende Hypothesen wurden untersucht:

- 1) Es bestehen signifikante Veränderungen der Dichte Grauer Substanz bei ersterkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.
- 2) Es bestehen morphologische Veränderungen bei rezidivierend erkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden.

Eine sogenannte verbundene Analyse (Konjunktion) wurde durchgeführt, um

- 3) gemeinsame strukturelle Veränderungen beider Patientengruppen im Vergleich zu gesunden Probanden zu untersuchen.

Sogenannte maskierte Kontraste wurden benutzt, um

- 4) exklusive strukturelle Veränderungen im Vergleich zu Gesunden zu untersuchen, welche entweder nur bei ersterkrankten oder ausschließlich bei rezidivierend erkrankten Patienten zu finden sind.

3 Methode

3.1 Studienkollektiv

Es wurden 165 schizophrene Patienten der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München in die Studie eingeschlossen. Das untersuchte Patientenkollektiv setzt sich aus zwei Gruppen zusammen: 93 Patienten waren erstmals an Schizophrenie erkrankt (FES), 72 Patienten waren rezidivierend erkrankt (REZ). Die Patienten wurden nach den Kriterien Erkrankungsalter, Geschlecht, Händigkeit und Ausbildungsniveau gematcht (siehe Tabelle 3.1). Des Weiteren nahmen 177 gesunde Kontrollpersonen (HC) an der Untersuchung teil, gematcht zur Patientengruppe nach Geschlecht und Händigkeit.

Alle Versuchspersonen nahmen freiwillig an der Studie teil. Patienten und Probanden wurden ausführlich über den Ablauf aufgeklärt und willigten schriftlich in die Teilnahme an der Untersuchung ein, die aus einer MRT-Untersuchung und einer klinischen Untersuchung bestand. Die Ethikkommission hatte der Studie zugestimmt.

Die klinische Untersuchung bestand für alle Studienteilnehmer aus einem standardisierten, strukturierten Interview zur Erfassung der Krankengeschichte und der festgelegten Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studie. Dieses Interview wurde am Tag der MRT-Untersuchung durchgeführt. Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Personen mit Erkrankungen, die Einfluss auf Gehirnfunktion oder -morphologie haben können: kardiovaskuläre Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, anamnestische Hinweise auf Substanzmissbrauch sowie schwere neurologische Störungen oder ein Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstseinsverlust in der Vergangenheit. Ausschlusskriterium war auch eine vorausgegangene Elektrokrampftherapie. Ebenfalls von der Teilnahme ausgeschlossen wurden gesunde Kontrollpersonen mit positiver Eigen- oder Familienanamnese (Verwandte ersten Grades) für psychiatrische Erkrankungen.

Des Weiteren erfolgte eine Einhaltung der Ausschlusskriterien der radiologischen Abteilung für Untersuchungen mittels MRT.

3.1.1 Patientenkollektiv

Die Diagnose "Schizophrenie" wurde anhand der DSM-IV-Kriterien (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage, American Psychiatric Association 1994) mithilfe des "Strukturierten klinischen Interviews für DSM-IV Achse-I-Störungen" (SCID-I) in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität gestellt; es handelt sich dabei um Konsens-Diagnosen zweier erfahrener Psychiater. Patienten mit akuter schizophreniformer oder schizoaffektiver Störung sowie Patienten mit einer zusätzlichen Achse I- oder Achse II-Störung nach DSM-IV wurden nicht in die Untersuchung einbezogen.

Es erfolgte eine umfassende Auswertung der medizinischen und psychiatrischen Vorgeschichte, durchgeführt von geschulten klinischen Untersuchern. Zusätzlich zu dem standardisierten klinischen Interview für alle Studienteilnehmer erfolgte eine sorgfältige und kritische Auswertung aller Patientenakten.

Es wurde ebenfalls eine quantitative Beurteilung der Erkrankungsschwere und der Psychopathologie mithilfe der "Positive and Negative Syndrome Scale" (PANSS) (Kay et al. 1987) vorgenommen.

Erkrankungsalter und Erkrankungsdauer wurden anhand der Patientenakten ermittelt. Der Erkrankungsbeginn wurde in Anlehnung an Lieberman et al. (2001a) als der Zeitpunkt definiert, zu welchem vor dem Hintergrund einer allgemeinen Verschlechterung der sozialen und kognitiven Fähigkeiten zum ersten Mal psychotische Symptome aufgetreten waren, festgehalten vom konsultierten Arzt oder Psychologen. Aus der Differenz zwischen dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung und dem Alter bei Erkrankungsbeginn wurde die Erkrankungsdauer in Monaten berechnet. Ein Patient wurde der Gruppe der Ersterkrankten zugeordnet, wenn die Erkrankungsdauer nicht mehr als 24 Monate betrug und er zum ersten Mal hospitalisiert war. In wenigen Fällen wurden auch Patienten, welche zum zweiten Mal hospitalisiert waren, der Gruppe der Ersterkrankten zugeordnet, jedoch nur, wenn die zweite Hospitalisierung in sehr kurzem Abstand auf die erste erfolgt war und somit eine zwischenzeitliche Remission der Erkrankung ausgeschlossen war. Alle anderen Patienten galten als rezidivierend erkrankt.

Für jeden Patienten wurde Art und Dosis der zum Untersuchungszeitpunkt erhaltenen antipsychotischen Medikation ermittelt; diese wurde in Chlorpromazin-Äquivalente (CPZ-eq) umgerechnet (Woods et al. 2003) (siehe Tabelle 3.1).

3.1.2 Soziodemografische Daten und klinische Parameter der Studienkohorte

Es bestanden keine statistischen Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich der Geschlechtsverteilung ($P = 0.419$) und der Händigkeit ($P = 0.284$). Zwischen beiden Patientengruppen bestand kein statistischer Unterschied bezüglich des Erkrankungsalters ($P = 0.726$). Beide Patientengruppen wiesen signifikant weniger Ausbildungsjahre (FES: 10.4 ± 2.2 Jahre; REZ: 10.7 ± 2.0 Jahre) als die gesunden Kontrollpersonen (11.6 ± 1.7 Jahre) auf ($P < 0.001$); beide Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich dieses Parameters statistisch nicht voneinander. Die mittlere Erkrankungsdauer der Ersterkrankten betrug $9.1 (\pm 12.2)$ Monate, die der rezidivierend Erkrankten $114.4 (\pm 13.1)$ Monate. Das mittlere Alter zum Untersuchungszeitpunkt unterschied sich signifikant bei den Patientengruppen: Die ersterkrankten Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt jünger (28.2 ± 7.6 Jahre) als die rezidivierend Erkrankten (35.6 ± 10.3 Jahre). Bezüglich der antipsychotischen Medikation zum Untersuchungszeitpunkt, umgerechnet in Chlorpromazin-Äquivalente, unterschieden sich die Patientengruppen nicht signifikant voneinander.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen bezüglich der erreichten PANSS-Summenwerte (FES: 81.1 ± 27.9 ; REZ: 87.4 ± 28.6). Die demografischen und klinischen Parameter der untersuchten Patienten und Kontrollpersonen sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Tabelle 3.1: Soziodemografische, klinische und globale strukturelle Parameter der Patientengruppen (FES, REZ) und der gesunden Kontrollgruppe (HC). Als Signifikanzniveau wurde $P < 0.05$ gewählt.

Parameter	HC (N = 177)	FES (N = 93)	REZ (N = 72)	F / T / χ^2	P
Mittl. Alter bei Untersuchung min / max [Jahre]	31.5 (± 9.2) 18.1 / 61.4	28.2 (± 7.6) 18.0 / 48.6	35.6 (± 10.3) 18.7 / 65.3	13.79	<0.001*
Geschlecht (M / W)	123 / 54	67 / 26	56 / 16	1.74	0.419
Händigkeit (R / L / ambi)	164 / 12 / 1	83 / 8 / 2	70 / 2 / 0	5.03	0.284
Mittl. Ausbildungsdauer [Jahre]	11.6 (± 1.7)	10.4 (± 2.2)	10.7 (± 2.0)	13.89	<0.001*
Mittl. Erkrankungsdauer [Monate]	--	9.1 (± 12.2)	114.4 (± 13.1)	7.75	<0.001*
Mittl. Erkrankungsalter min / max [Jahre]	--	29.4 (± 9.3) 17.9 / 48.4	25.4 (± 9.7) 15.3 / 52.9	0.123	0.726
Mittl. Dosis antipsychotischer Medikation zum Untersuchungszeitpunkt CPZ-eq [mg]	--	358.4 (± 377.3)	288.2 (± 338.3)	1.20	0.232
PANSS Summenwert	--	81.1 (± 27.9)	87.4 (± 28.6)	1.37	0.174
PANSS Positivsymptomatik	--	19.9 (± 7.0)	17.9 (± 8.5)	-1.62	0.108
PANSS Negativsymptomatik	--	20.4 (± 10.0)	25.1 (± 8.9)	3.17	0.002*
PANSS Allgemeine Psychopathologie	--	40.9 (± 16.0)	44.2 (± 15.9)	1.3	0.192
Gesamtvolumen Graue Substanz [mm ³]	632.8 (± 81.3)	628.2 (± 72.0)	594.5 (± 83.1)	6.19	0.002*
Gesamtvolumen Weiße Substanz [mm ³]	534.6 (± 65.7)	526.2 (± 61.1)	538.4 (± 61.3)	0.85	0.428
Gesamtvolumen Liquor [mm ³]	485.8 (± 93.2)	498.0 (± 93.7)	552.0 (± 102.2)	12.51	<0.001*
Intracraniales Gesamtvolumen [mm ³]	1653.3 (± 181.8)	1652.5 (± 172.3)	1684.9 (± 170.2)	0.93	0.396

Post-Hoc-Analyse (LSD-Test), Signifikanzniveau $P < 0.05$.

Abhängige Variable	(I) Gruppe	(J) Gruppe	P
Mittl. Alter bei Untersuchung	REZ	FES	<0.001*
		HC	0.001*
	FES	REZ	<0.001*
		HC	0.004*
	HC	REZ	0.001*
		FES	0.004*
Mittl. Ausbildungsdauer	REZ	FES	0.220
		HC	0.002*
	FES	REZ	0.220
		HC	<0.001*
	HC	REZ	0.002*
		FES	<0.001*
Gesamtvolumen Graue Substanz	REZ	FES	0.007*
		HC	0.001*
	FES	REZ	0.007*
		HC	0.651
	HC	REZ	0.001*
		FES	0.651
Gesamtvolumen Liquor	REZ	FES	<0.001*
		HC	<0.001*
	FES	REZ	<0.001*
		HC	0.318
	HC	REZ	<0.001*
		FES	0.318

3.2 Erfassung der MRT-Datensätze

Von Patienten und Probanden wurden strukturelle Kernspintomographie-aufnahmen des Gehirns angefertigt. Alle Untersuchungen wurden vormittags in der Abteilung für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität im Klinikum Innenstadt durchgeführt. Kontrastmittel wurde nicht appliziert. Die MRT-Datensätze wurden mit einem 1.5 Tesla Magnetom Vision Scanner (Siemens, Erlangen) erstellt. Patienten und Probanden wurden mit einer T1-gewichteten 3D-MPRAGE-Sequenz gescannt (T_R (repetition time): 11.6 ms; T_E (echo time): 4.9 ms; T (total acquisition time): 9 min; 1 Scan; 126 aufeinanderfolgende axiale Schichten; Schichtdicke: 1.5 mm; FOV (field of view): 230 mm; Matrix: 512 x 512; Voxel-Größe: 0.45 x 0.45 x 1.5 mm).

3.3 Auswertung der strukturellen Datensätze

Vor der Auswertung der strukturellen Datensätze wurden diese auf ihre Qualität und Verwertbarkeit überprüft. Patienten oder Probanden, deren Aufnahmen von schlechter Qualität waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

3.3.1 Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

Die strukturellen MRT-Datensätze wurden mittels Voxel-basierter Morphometrie ausgewertet (Ashburner und Friston 2000), einem neueren morphometrischen Verfahren, welches im Vergleich zur klassischen Morphometrie, der ROI-Analyse, wesentliche Vorteile bietet (siehe 2.2.5). Bei der VBM erfolgt ein statistischer Vergleich korrespondierender Voxel der Datensätze. Als Ergebnis entstehen statistische parametrische Karten des Gehirns. Die signifikanten Ergebnisse der Analyse werden als Dichteunterschiede zwischen den Gruppen interpretiert (Ashburner und Friston 2000). Als Grundlage werden T1-gewichtete Bilder verwendet, weil sie eine gute Differenzierung zwischen den verschiedenen Gewebeklassen des Gehirns erlauben.

Die Auswertung der Datensätze wurde mithilfe des Programmes SPM2 durchgeführt (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Dabei wurde ein optimierter Algorithmus nach Good et al. (2001) angewendet, umgesetzt durch die VBM2-Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de>), eine Erweiterung der SPM2-Software. SPM2 läuft unter dem Betriebssystem Linux

und benützt das Programm MATLAB 6.5 (The MathWorks, Natick, MA). Die VBM besteht aus zwei Hauptschritten: 1) Vorverarbeitung der Datensätze (Preprocessing) und 2) statistische Auswertung. Die Verfahrensschritte werden unter 3.3.2 zuerst allgemein beschrieben. Im Abschnitt 3.3.3 werden die in dieser Untersuchung verwendeten Algorithmen und statistischen Verfahren erläutert.

3.3.2 Allgemeine Verfahrensschritte der VBM

Um die statistische Auswertung der Datensätze zu ermöglichen, ist ein Preprocessing notwendig. Es beinhaltet als Verfahrensschritte die räumliche Normalisierung der Datensätze, die Segmentierung und das Glätten (Smoothing):

- Räumliche Normalisierung

Die räumliche Normalisierung hat zum Ziel, anatomische Korrespondenz zwischen den gewonnenen Datensätzen zu erreichen, sodass äquivalente Voxel statistisch miteinander verglichen werden können. Dies geschieht in einem standardisierten, stereotaktischen Raum, dem MNI-Raum, anhand eines Referenzgehirnes (Template) des Montreal Neurological Institute, Kanada (Matthew Brett, Cambridge Images). Dieses Referenzgehirn wurde aus 152 Gehirnen gesunder Personen erstellt, die hochdimensional räumlich normalisiert wurden.

Den Koordinatenursprung bildet die Commissura anterior, auf die die Datensätze vor dem Preprocessing manuell zentriert werden. Die Lokalisation eines Voxel in einem Gehirn ist nun durch Angabe der Koordinaten (x,y,z) eindeutig festgelegt. Es besteht jedoch noch keine anatomische Korrespondenz zwischen den Voxel verschiedener Datensätze. Um eine solche Korrespondenz zu erreichen, wird nun mit verschiedenen Algorithmen normalisiert.

Um globale Unterschiede zwischen den Gehirnen zu entfernen, wird zunächst linear (affin) normalisiert. Die Normalisierung ist linear, da die Anpassungen auf das gesamte Gehirn angewendet werden. Die Gehirne werden dabei vergrößert oder verkleinert (skaliert), verschoben, rotiert und geschert.

Danach erfolgt eine nicht lineare Normalisierung, die regionale Unterschiede zwischen den Gehirnen angleicht. Feine Unterschiede, die dann später

analysiert werden, bleiben jedoch bestehen. Bei der nicht linearen Normalisierung werden die Gehirne gestaucht, gedehnt und deformiert, man nennt dies brain-warping. Diese regionale Anpassung wird in begrenzter Annäherung durchgeführt, da sonst auch jene feinen Unterschiede, die man detektieren möchte, entfernt würden. Dazu ist eine Regularisierung nötig. Diese begrenzt die Anzahl der benützten Funktionen und erlaubt so nur ein gewisses Niveau der Anpassung (Ashburner und Friston 2000).

Die Normalisierungen beruhen auf einem intensitätsbasierten Verfahren: Grundlage ist die räumliche Verteilung der Intensitäten zwischen dem Template und dem zu normalisierenden Einzelgehirn. Matching-Kriterium ist die Residualsumme der quadratischen Abweichungen.

- Segmentierung

Dem eigentlichen Segmentierungsschritt vorangestellt ist eine Intensitäts-Korrektur (Ashburner und Friston 2000). So werden Intensitätsvariationen ausgeglichen, die durch unterschiedliche Positionierung in der MRT-Kopfspule entstehen.

Im Segmentierungsschritt werden Wahrscheinlichkeitskarten für die einzelnen Gewebeklassen erstellt: Graue Substanz (GM), Weiße Substanz (WM) und Liquor (CSF). Voxel, die Gewebe abbilden, welches nicht zum Gehirn gehört (non-brain Voxel), werden entfernt. Der Segmentierungsschritt basiert auf dem "Gaussian-Mixture-Model" (Ashburner et al. 1997). Die Zuordnung der Voxel zu den Klassen GM, WM oder CSF beruht auf zwei Informationen:

- 1) den Intensitäten der Voxel des Datensatzes, ermittelt über eine Grauwertanalyse
- 2) Vorinformationen über die Gewebeverteilung aufgrund von a priori-Wahrscheinlichkeitskarten.

Diese beiden Wahrscheinlichkeiten: erstens die Wahrscheinlichkeit für ein Voxel, aufgrund seines Intensitätswerts zu einer bestimmten Gewebeklasse zu gehören und zweitens die Wahrscheinlichkeit, einer Klasse aufgrund von Vorwissen über deren Verteilung anzugehören, werden über einen Bayes-Schätzer verknüpft.

Jedem Voxel wird nun eine Wahrscheinlichkeit zugewiesen, einer bestimmten Gewebeklasse anzugehören. Es entstehen so Wahrscheinlichkeitskarten für

GM, WM und CSF. Im Preprocessing-Algorithmus, welcher in dieser Studie verwendet wurde, wurde die Segmentierung durch die Anwendung eines Hidden Markov Random Field Algorithmus (HMRF) verbessert (Cuadra et al. 2005) (siehe 3.3.3).

Die Wahrscheinlichkeitswerte für die Gewebssklasse werden als Gewebssdichte (im Sinne von Konzentration) interpretiert (Ashburner und Friston 2000). In der vorliegenden Untersuchung wurden die Dichtewerte für Graue Substanz statistisch ausgewertet.

- Glätten (Smoothing)

Mithilfe eines Gauss-Filters werden die Datensätze in diesem Schritt geglättet. Der Dichtewert in jedem Voxel ist dann ein lokal gewichteter Durchschnitt einer Region umgebender Voxel. Die Größe dieser Region ist durch die Größe des Filters definiert (Ashburner und Friston 2000). Signalsprünge, also Dichteunterschiede benachbarter Voxel, werden aneinander angeglichen, das Signal wird somit im Verhältnis zum Hintergrundrauschen verbessert und die statistische Auswertung der Datensätze somit sensitiver. Nach dem zentralen Grenzwertsatz (central limit theorem) sind die Daten durch das Smoothing normalverteilter und so für parametrische Verfahren besser vorbereitet (Ashburner und Friston 2000).

Die Weite des Filters wird nach dem matched-filter-theorem (signalangepasster Filter) so gewählt, dass sie den Effekten angepasst ist, welche untersucht werden sollen (Matthew Brett, Cambridge Images). Die Wahl eines kleineren Filters führt eventuell zu falsch positiven Befunden (Honea et al. 2005).

Die Weite des Filters wird bei halber maximaler Höhe (Full Width at Half Maximum, (FWHM)) in Millimetern angegeben.

Die Statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Statistik-Moduls des Programmes SPM2. Als Ergebnis des beschriebenen Preprocessings liegt für jedes Individuum ein Datensatz vor, welcher die Dichteverteilung der Grauen Substanz zeigt (normalisiert, segmentiert, extrahiert, geglättet).

Unter Verwendung des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) (Friston 1995), welches die Durchführung verschiedenster statistischer Untersuchungen ermöglicht, werden nun für jedes Voxel statistische Vergleiche zwischen den

Gruppen durchgeführt. Basis des Allgemeinen Linearen Modells ist die multiple Regressionsanalyse, durch die der Zusammenhang einer Kriteriumsreihe (gemessene Voxelreihe) mit beliebig vielen Regressorvariablen untersucht wird. Die durchgeführten statistischen Tests werden auf alle Voxel angewendet; es werden also alle korrespondierenden Voxel miteinander verglichen. Aufgrund der hohen Anzahl der durchgeführten Vergleiche muss eine Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt werden, da sonst die Rate falsch positiver Tests zu hoch wäre. Als Korrektur für multiple Vergleiche wurde in der vorliegenden Untersuchung der Family-Wise-Error (FWE) verwendet. Dem Problem der multiplen Einzelvergleiche bei der voxelbasierten Analyse wird durch die Betrachtung der Daten als Gauss-Zufallsfeld Rechnung getragen, das heißt, dass räumlich angrenzende Voxel nicht unabhängig, sondern als voneinander abhängige Gruppen aktiv sind (Worsley et al. 1996).

Als Ergebnis der statistischen Analyse entsteht eine statistische parametrische Karte des Gehirns, welche für jedes Voxel als T-Wert angibt, wie wahrscheinlich es ist, dass die untersuchte Hypothese zutrifft - es wird für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art angegeben. Diese können als Karten interpretiert werden, welche zeigen, wo signifikante Unterschiede in der Dichte Grauer Substanz zwischen den Gruppen bestehen. Im letzten Schritt erfolgt die Zuordnung der signifikanten Voxel zu anatomischen Strukturen im Gehirn. Dies geschieht mithilfe des Automated Anatomical Labeling (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al. 2002), welches ebenfalls als Erweiterung in das SPM2 integriert wurde.

3.3.3 Auswertungsdesign der Studie

Zur Auswertung der strukturellen Datensätze wurde die optimierte VBM nach Good et al. (2001) angewendet, umgesetzt durch die VBM2-Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de>), eine Erweiterung der SPM2-Software.

Durch die optimierte Methode werden Segmentierung und räumliche Normalisierung der MRT-Datensätze verbessert. Nach einfachem Preprocessing zeigen die Datensätze oft falsch segmentierte Voxel, die, obwohl als Graue Substanz klassifiziert, keine Graue Substanz enthalten, sondern zum Beispiel venösen Sinus. Vor allem bei der Untersuchung großer Kollektive

treten systematische Variationen auf. Dieser Fehler muss durch zusätzliche Preprocessing-Schritte korrigiert werden (Good et al 2001). Der verwendete Preprocessing-Algorithmus ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

Das Preprocessing der optimierten VBM besteht aus zwei Schritten:

1) Im ersten Schritt werden studienspezifische, anatomische Templates für das gesamte Gehirn (WB-Template) und für Graue Substanz (GM-Template) erstellt. Mit diesen Templates ist es möglich, den Eigenheiten des Scanners und den anatomischen Besonderheiten der Studienkohorte gerecht zu werden. Dies ist bei der Untersuchung einer großen Gruppe schizophrener Patienten besonders wichtig, da diese oft eine veränderte Anatomie aufweisen, wie zum Beispiel erweiterte Seitenventrikel: Sogenannte Partialvolumeneffekte treten bei der VBM auf, wenn ein Voxel ein Gewebsgemisch enthält, aber einer Gewebeklasse zugeordnet wird. Davon sind besonders solche Strukturen betroffen, bei denen die Intensität der Grauen Substanz ähnlich der Weißen Substanz ist sowie Gewebe am Rande der Ventrikel (hier besonders bei den Patienten mit Schizophrenie, da sie eine veränderte Ventrikelanatomie haben). Durch die Verwendung der studienspezifischen, anatomischen Templates können non-brain Voxel besser entfernt und Missklassifizierungen von Gewebe reduziert werden.

Durch ein studienspezifisches Template (wie in dieser Studie geschehen) oder die Verwendung eines kleineren Filters oder einer smallvolume Korrektur (nicht vorgenommen) kann die Sensitivität der VBM erhöht werden.

Zur Templateherstellung wurden die T1-Datensätze anhand des MNI-Templates im Nativraum in die Substanzklassen GM, WM und CSF segmentiert.

Durch die Verwendung der VBM2-Toolbox wird die Segmentierung verbessert: In beiden Schritten des Protokolls wird das Hidden Markov Random Field-Modell (HMRF) (Cuadra et.al. 2005) auf die segmentierten Gewebeklassen angewendet. Der HMRF-Algorithmus stellt räumliche Begrenzungen aufgrund der Intensitäten der benachbarten Voxel innerhalb eines $3 \times 3 \times 3$ Voxel Kubus dar. Die HMRF-Wahrscheinlichkeiten werden mit den entstandenen

Wahrscheinlichkeitskarten zu einer gemeinsamen, verbesserten, a posteriori-Wahrscheinlichkeit verknüpft. Der Algorithmus entfernt so isolierte Voxel, für die unwahrscheinlich ist, dass sie zu einer bestimmten Gewebeklasse gehören und schließt Löcher in Clustern zusammenhängender Voxel einer bestimmten Gewebeklasse. So wird das Rauschniveau in den entstehenden Gewebewahrscheinlichkeitskarten minimiert.

Nach der Segmentierung wurde die GM nun anhand der im Programm integrierten GM-ICBM-a-priori-Wahrscheinlichkeitskarte normalisiert. Das dabei entstandene Deformationsfeld wurde nun für die Normalisierung der T1-Datensätze benützt, die dann erneut segmentiert wurden, wieder unter Anwendung des HMRF-Algorithmus. Die normalisierten Bilder wurden gemittelt und mit einem 8mm FWHM-Gauss-Filter geglättet. So entstand ein anatomisches WB- und ein GM-Template.

2) Im zweiten Schritt wurden die T1-Datensätze anhand des erstellten WB-Templates im Nativraum segmentiert. Der HMRF-Algorithmus wurde angewendet.

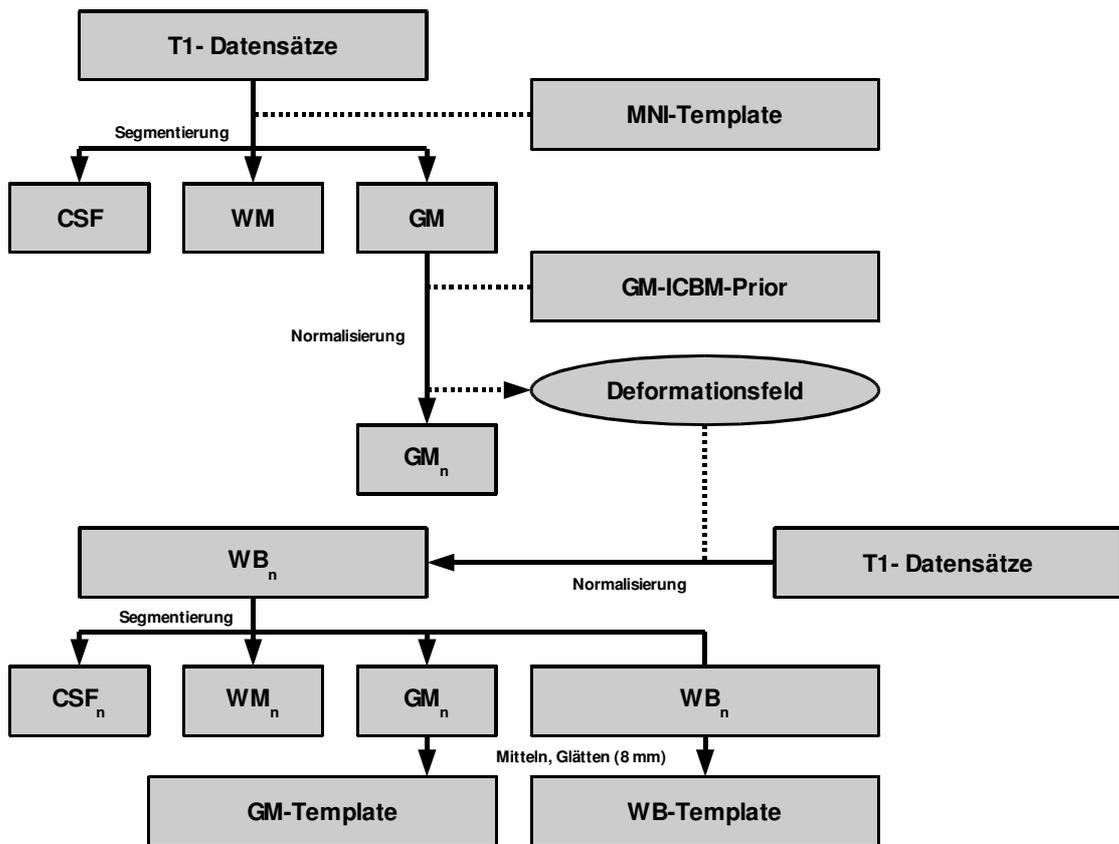
Nach der Segmentierung wurde die GM analog zum ersten Schritt anhand des erstellten anatomischen GM-Templates normalisiert. Das dabei entstehende Deformationsfeld wurde dann für die Normalisierung der T1-Datensätze benützt. Diese wurden danach erneut segmentiert. Dadurch wurden nochmals non-brain-Voxel entfernt. Dieser Segmentierungsschritt wurde abermals durch ein Wiederanlegen des HMRF-Algorithmus an die GM-, WM- und CSF-Karten jedes individuellen Datensatzes beendet. So entstanden normalisierte Karten für jedes Gewebe, die eine Auflösung von 1x1x1mm haben.

Zuletzt wurden die entstandenen Dichtekarten mit einem 12mm FWHM-Gauss-Filter geglättet. In dieser Arbeit wurden nur die Dichtekarten für Graue Substanz statistisch analysiert.

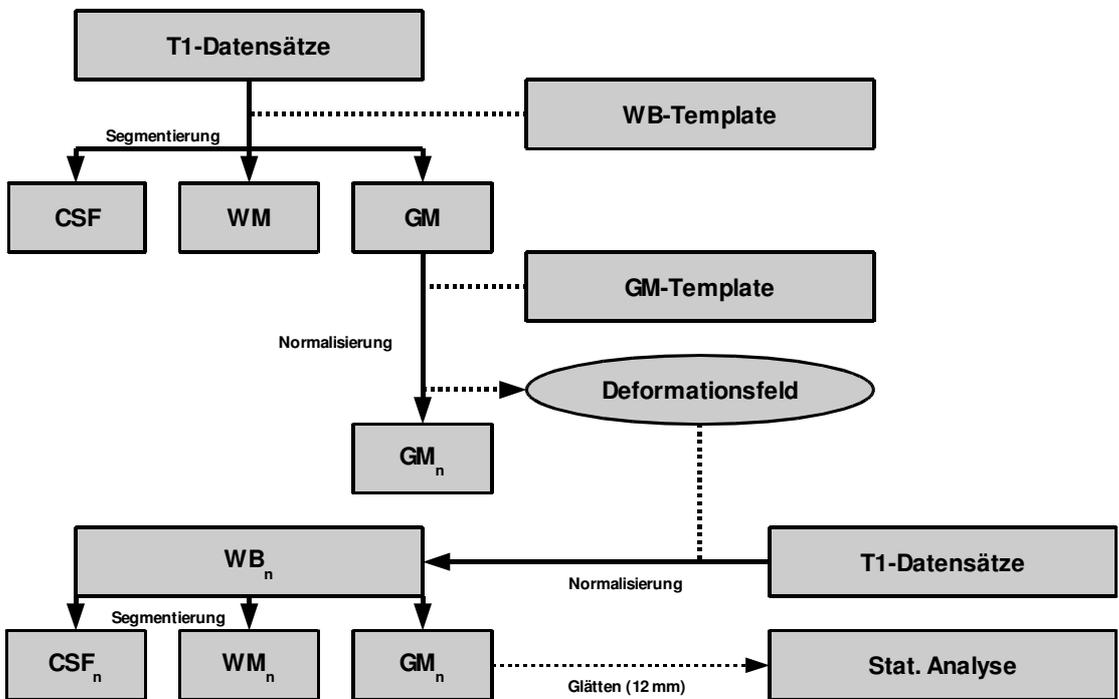
Zusätzlich wurden aus den ungeglätteten Dichtekarten für die einzelnen Gewebe das intracraniale Gesamtvolumen sowie die Gesamtvolumina Grauer und Weißer Substanz und des Liquors berechnet (siehe Tabelle 3.1).

Abbildung 3.1: Verwendeter Preprocessing-Algorithmus

1) Erstellen des anatomischen Templates



2) Segmentierung und Normalisierung der Datensätze



GM - Graue Substanz
CSF - Liquor

WM - Weiße Substanz
WB - Gesamtes Gehirn

→ entsteht
..... Normalisierung anhand

Nach dem Preprocessing erfolgte die statistische Auswertung: Für die univariate, voxelweise Kovarianzanalyse (ANCOVA) des Querschnittsvergleiches zwischen den Gruppen (HC, FES, REZ) wurde das Allgemeine Lineare Modell (Friston et al. 1995) verwendet, welches in das Statistik-Modul des SPM integriert ist. Der Effekt der Einflussgrößen Alter bei Untersuchung und Geschlecht auf das Gehirn wurde dadurch eliminiert, dass diese als Regressoren in das statistische Modell hinein genommen wurden. Hierdurch verringert sich die residuelle Varianz E.

$$Y = B \cdot X + E$$

Die Einflussgröße Gesamtvolumen wurden nicht in das statistische Modell integriert, da interindividuelle Größenunterschiede bereits durch die Normalisierung beseitigt werden.

Nach der Parameter-Schätzung (dabei Schätzung der Parameter, welche durch die oben erwähnten Regressoren / Variablen, die nicht von Interesse sind (Alter, Geschlecht), nicht erklärbar sind: Berechnung von B durch Auflösung der Gleichung; X = Regressor, Y = Voxelreihe) wurden mehrere Kontraste definiert, um regionale Dichteunterschiede Grauer Substanz zwischen den Gruppen zu untersuchen (Tabelle 3.1).

Zuerst wurden zwei Kontraste erstellt, um regionale Dichteerhöhungen / Dichteminderungen Grauer Substanz zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der Gruppe der Ersterkrankten (Kontrast I: HC > FES) und zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der Gruppe der rezidivierend Erkrankten zu untersuchen (Kontrast II: HC > REZ).

Danach wurden in einer verbundenen VBM-Analyse (Konjunktion) der Kontraste I und II solche Veränderungen in der Dichte Grauer Substanz ermittelt, welche sowohl die Gruppe der Ersterkrankten als auch die Gruppe der rezidivierenden Erkrankten aufweisen (Kontrast III) (Nichols et al. 2005). Dabei wird für jedes Voxel getestet, ob ein signifikanter Effekt in Kontrast I und II besteht.

Danach wurden mithilfe maskierter Kontraste jene Dichteerhöhungen / Dichteminderungen analysiert, die ausschließlich in der Gruppe der Ersterkrankten oder ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit rezidivierender Erkrankung auftreten, also exklusive Veränderungen der

einzelnen Patientensubgruppen (Kontraste IV und V). In diesen Kontrasten werden signifikante Voxel aus den Kontrasten I und II der jeweils anderen Gruppe ausgeschlossen: Bei der Analyse der exklusiven Veränderungen in der Gruppe der Ersterkrankten wurden alle signifikanten Voxel aus Kontrast II ausgeschlossen, bei der Analyse der exklusiven Veränderungen in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten wurden alle signifikanten Voxel aus Kontrast I ausgeschlossen. Diese Masken-Voxel wurden bei einem unkorrigierten Schwellenwert von $P < 0.001$ gewonnen; damit wurde sichergestellt, dass Ergebnisse aus der jeweils anderen Patientengruppe nicht hineingelangen. Im Kontrast IV, in dem die Dichteveränderungen aus Kontrast II ausgeschlossen wurden [HC > FES, maskiert durch HC > REZ], traten demnach bei einem FWE-korrigierten Schwellenwert von $P < 0.05$ jene hirnstrukturellen Veränderungen aus Kontrast I hervor, die ausschließlich in der Gruppe der Ersterkrankten auftreten. Im Kontrast V wurden die Dichteveränderungen aus Kontrast I ausgeschlossen [HC > REZ, maskiert durch HC > FES], wodurch jene hirnstrukturellen Veränderungen aus Kontrast II hervortraten, die nur in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten vorkommen.

Tabelle 3.2: Kontraste der statistischen Analyse von HC, FES und REZ

Nr.	Kontraste	Kontrast Vektor	Schwellenwert
Ia / Ib	HC > FES / HC < FES	[1 -1 0] / [-1 1 0]	$P < 0.05$, FWE
IIa / IIb	HC > REZ / HC < REZ	[1 0 -1] / [-1 0 1]	$P < 0.05$, FWE
IIIa / IIIb	Verbindung von I & II	[1 -1 0] [-1 1 0] [1 0 -1] [-1 0 1]	$P < 0.05$, FWE
IVa	HC > FES maskiert durch HC > REZ	[1 -1 0] mask.: [1 0 -1]	$P < 0.05$, FWE (mask.: $P < 0.001$, unkorrigiert)
IVb	HC < FES maskiert durch HC < REZ	[-1 1 0] mask.: [-1 0 1]	$P < 0.05$, FWE (mask.: $P < 0.001$, unkorrigiert)
Va	HC > REZ maskiert durch HC > FES	[1 0 -1] mask.: [1 -1 0]	$P < 0.05$, FWE (mask.: $P < 0.001$, unkorrigiert)
Vb	HC < REZ maskiert durch HC < FES	[-1 0 1] mask.: [-1 1 0]	$P < 0.05$, FWE (mask.: $P < 0.001$, unkorrigiert)

Die Ergebnisse zeigen Signifikanz-Gipfel auf Voxel-Ebene innerhalb von Clustern signifikanter Voxel. Die Cluster wurden mithilfe des Automated Anatomical Labeling (Tzourio-Mazoyer et al. 2002) anatomischen Regionen zugeordnet.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchung dargestellt. Die bildliche Darstellung der Ergebnisse erfolgt im Abschnitt 4.2 (Abbildungen 4.1 und 4.2), die VBM-Ergebnistabellen (Tabellen 4.1, 4.2 und 4.3) finden sich im Anhang (siehe 7).

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 342 strukturelle MRT-Datensätze mittels VBM ausgewertet, davon 177 Datensätze gesunder Kontrollpersonen und 165 Datensätze schizophrener Patienten. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus zwei Subgruppen: ersterkrankte und rezidivierend erkrankte schizophrene Patienten. Bei der Auswertung wurden verschiedene statistische Analysen durchgeführt. Bei einem FWE-korrigierten Schwellenwert von $P < 0.05$ zeigten die schizophrenen Patienten in keinem der Kontraste eine signifikante Zunahme der Dichte Grauer Substanz gegenüber der Kontrollgruppe. Es fanden sich jedoch signifikante Dichteminderungen bei beiden Patientengruppen in unterschiedlichen Regionen. Wird im Folgenden von festgestellten strukturellen Veränderungen des Gehirns gesprochen, so bedeutet dies stets eine Verminderung der Dichte Grauer Hirns substanz.

4.1 Ergebnisse aus den Kontrasten I - V

Bei den rezidivierend erkrankten Patienten fand sich eine signifikante Verminderung des Gesamtvolumens Grauer Hirns substanz (HC: $632.8 \text{ mm}^3 \pm 81.3$; FES: $628.2 \text{ mm}^3 \pm 72.0$; REZ: $594.5 \text{ mm}^3 \pm 83.1$) sowie eine signifikante Erhöhung des Liquorvolumens (HC: $485.8 \text{ mm}^3 \pm 93.2$; FES: $498.0 \text{ mm}^3 \pm 93.7$; REZ: $552.0 \text{ mm}^3 \pm 102.2$).

Das Gesamtvolumen Weißer Substanz sowie das intracraniale Volumen zeigten keine signifikanten Veränderungen (siehe 3.1.2, Tabelle 3.1).

4.1.1 Ergebnisse aus Kontrast I: Ersterkrankte Patienten

(HC > FES) (Abbildung 4.1, Tabelle 4.1)

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigte die Gruppe der Ersterkrankten vor allem in vier Regionen Dichteminderungen Grauer Substanz:

1) Beidseitige Dichteminderungen in perisylvischen Regionen: vom inferioren frontalen Kortex über den inferioren parietalen Kortex hinauf zum Gyrus supramarginalis und Gyrus angularis, über den Gyrus temporalis superior (STG), darin Heschlsche Querwindungen (HG) und Planum temporale (PT), zu den Polen der Temporallappen.

Zusätzlich fand sich eine beidseitige Dichteminderung im Operculum und der Insula. Die Dichteminderungen lagen zwischen 2.5% und 3.4% bei einer Effektgröße von 0.6 bis 0.7.

2) Dichteabnahme beidseits in medialen und lateralen frontalen Regionen: orbitofrontale Regionen, Gyrus rectus, dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) und dorsomedialer präfrontaler Kortex (DMPFC). Die Dichteminderungen betragen 2.3% bis 2.5% bei einer Effektgröße von 0.6.

3) Dichteminderungen im linken Gyrus temporalis inferior (Dichteminderung: 2.9% - 3.4%, Effektgröße: 0.6) und im linksseitigen limbischen System: Hippocampus, Amygdala und im anterioren Gyrus cinguli (ACC) beidseits (Dichteminderung: 1.7% - 1.9%, Effektgröße: 0.5).

4) Dichteabnahme in beiden Thalami (Dichteminderung: 2.8% - 3.2%, Effektgröße: 0.5).

4.1.2 Ergebnisse aus Kontrast II: Rezidivierend erkrankte Patienten

(HC > REZ) (Abbildung 4.1, Tabelle 4.1)

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten die rezidivierend erkrankten Patienten strukturelle Veränderungen, die im Wesentlichen die gleichen Regionen betreffen, die in der Gruppe der Ersterkrankten verändert waren (siehe 4.1.1). Allerdings sind diese Veränderungen ausgedehnter und die prozentualen Dichteminderungen höher als bei den Ersterkrankten:

1) In den Frontallappen zeigten mediale und laterale präfrontale Gebiete sowie die orbitofrontalen Regionen beidseits ausgedehntere Dichteminderungen.

2) Die Dichteminderungen in beiden Thalami waren ebenfalls ausgedehnter als bei der Gruppe der Ersterkrankten (Dichteminderung: 5.0%, Effektgröße: 0.7).

3) Im Gegensatz zum Kontrast I zeigten sich drei zusätzliche Gebiete mit verminderter Dichte - limbische Strukturen waren nun beidseits verändert:

Hippocampus, Amygdala, ACC und nun auch der Gyrus parahippocampalis (Dichteminderung: 2.6% - 3.7%, Effektgröße: 0.6 - 0.8)

4) Zusätzlich zeigten sich signifikante Dichteminderungen in den Basalganglien: Im Nucleus caudatus beidseits und im linksseitigen Putamen (Dichteminderung: 2.6% - 2.9%, Effektgröße: 0.6).

4.1.3 Ergebnisse aus Kontrast III

(verbundene Analyse der Kontraste I und II) (Abbildung 4.1, Tabelle 4.2)

In dieser Analyse wurden jene Dichteminderungen identifiziert, die bei beiden Patientengruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verändert sind. Die Verknüpfung der Kontraste I und II im Kontrast III zeigt demnach ein Muster gemeinsamer hirstruktureller Veränderungen (die prozentualen Dichteminderungen können in diesem Kontrast nicht berechnet werden):

1) Gemeinsame beidseitige Dichteminderungen in perisylvischen Regionen: von den inferioren frontalen Kortices über die inferioren parietalen Kortices mit den Gyri supramarginales über die STG mit HG und PT, bis zu den Polen der Temporallappen. Ebenso zeigten sich bilaterale Dichteminderungen in Operculum und Insula.

2) Bilaterale Dichteabnahme Grauer Substanz in medialen und lateralen frontalen Regionen: orbitofrontale Regionen, Gyrus rectus, dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) und dorsomedialer präfrontaler Kortex (DMPFC).

3) Bei beiden Patientengruppen fanden sich Dichteminderungen im linken Gyrus temporalis inferior sowie im limbischen System: Hippocampus und Amygdala der linken Seite und im ACC beidseits.

4) Dichteabnahmen in beiden Thalami.

4.1.4 Ergebnisse der Kontraste IV und V (Abbildung 4.2, Tabelle 4.3)

In den Kontrasten IV und V wurden jene Regionen identifiziert, die ausschließlich bei einer der beiden Patientengruppen verändert sind. Dazu wurden maskierte Kontraste verwendet (siehe auch 3.3.3): Im Kontrast IV wurden die Dichteminderungen aus Kontrast II (HC > REZ) ausgeschlossen; dadurch traten jene hirstrukturellen Veränderungen aus Kontrast I (HC > FES)

hervor, die ausschließlich in der Gruppe der Ersterkrankten zu finden sind. Im Kontrast V wurden die Dichteminderungen aus Kontrast I (HC > FES) ausgeschlossen, wodurch jene hirnstrukturellen Veränderungen aus Kontrast II (HC > REZ) hervortraten, die ausschließlich in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten vorkommen.

4.1.4.1 Ergebnisse aus Kontrast IV

(HC > FES, maskiert durch HC > REZ) (Abbildung 4.2, Tabelle 4.3)

Es fanden sich lediglich drei Cluster signifikanter Voxel: Voxelcluster im rechten STG, im linken Gyrus frontalis inferior pars triangularis sowie Cluster im Operculum beidseits (Dichteminderung: 1.8% - 2.6%, Effektgröße: 0.5 - 0.6).

4.1.4.2 Ergebnisse aus Kontrast V

(HC > REZ, maskiert durch HC > FES) (Abbildung 4.2, Tabelle 4.3)

Bei den folgenden Veränderungen handelt es sich um Dichteminderungen, die ausschließlich in der Gruppe der rezidivierend erkrankten Patienten auftraten; es handelt sich dabei um Erweiterungen der Dichteminderungen der ersterkrankten Patienten sowie um neue Voxelcluster.

- 1) Cluster in perisylvischen Regionen beidseits: im inferioren frontalen Kortex, inferioren parietalen Kortex, Gyrus supramarginalis, in der Insula, im STG und im temporalen Pol. Die Dichteminderungen lagen zwischen 2.7% und 4.2% bei einer Effektgröße von 0.6 bis 0.7.
- 2) Beidseits Cluster signifikanter Voxel im medialen (DMPFC) und im lateralen (DLPFC) präfrontalen Kortex, dabei Dichteminderungen zwischen 2.1% und 4.2% bei einer Effektgröße von 0.6 bis 0.7.
- 3) Voxelcluster exklusiver Veränderungen im Gyrus temporalis inferior, Gyrus temporalis medius und Gyrus fusiformis (Gyrus occipitotemporalis lateralis) beidseits (Dichteminderung: 2.4% - 3.5%, Effektgröße: 0.5 - 0.8) und bilateral im limbischen System: in Hippocampus, Amygdala, Gyrus parahippocampalis und ACC (Dichteminderung: 1.9% - 3.7%, Effektgröße: 0.5 - 0.7).

4) Voxelcluster signifikanter Dichteminderung in den Basalganglien: im Nucleus caudatus beidseits, im Putamen links sowie in beiden Thalami (Dichteminderung: 1.9% - 3.9%, Effektgröße: 0.6).

4.2 Darstellung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Kontraste bildlich dargestellt: Abbildung 4.1. zeigt die Ergebnisse aus den Kontrasten I bis III, Abbildung 4.2. die Ergebnisse der Kontraste IV und V. Es handelt sich dabei um eine Projektion der T-Werte auf ein T1-Template.

Die Ergebnisse der Kontraste sind in unterschiedlichen Farben dargestellt: In Abbildung 4.1. sind die Ergebnisse aus Kontrast I rot, aus Kontrast II grün und aus Kontrast III gelb dargestellt. Abbildung 4.2. zeigt die Ergebnisse aus Kontrast IV in rot, die Ergebnisse aus Kontrast V in grün.

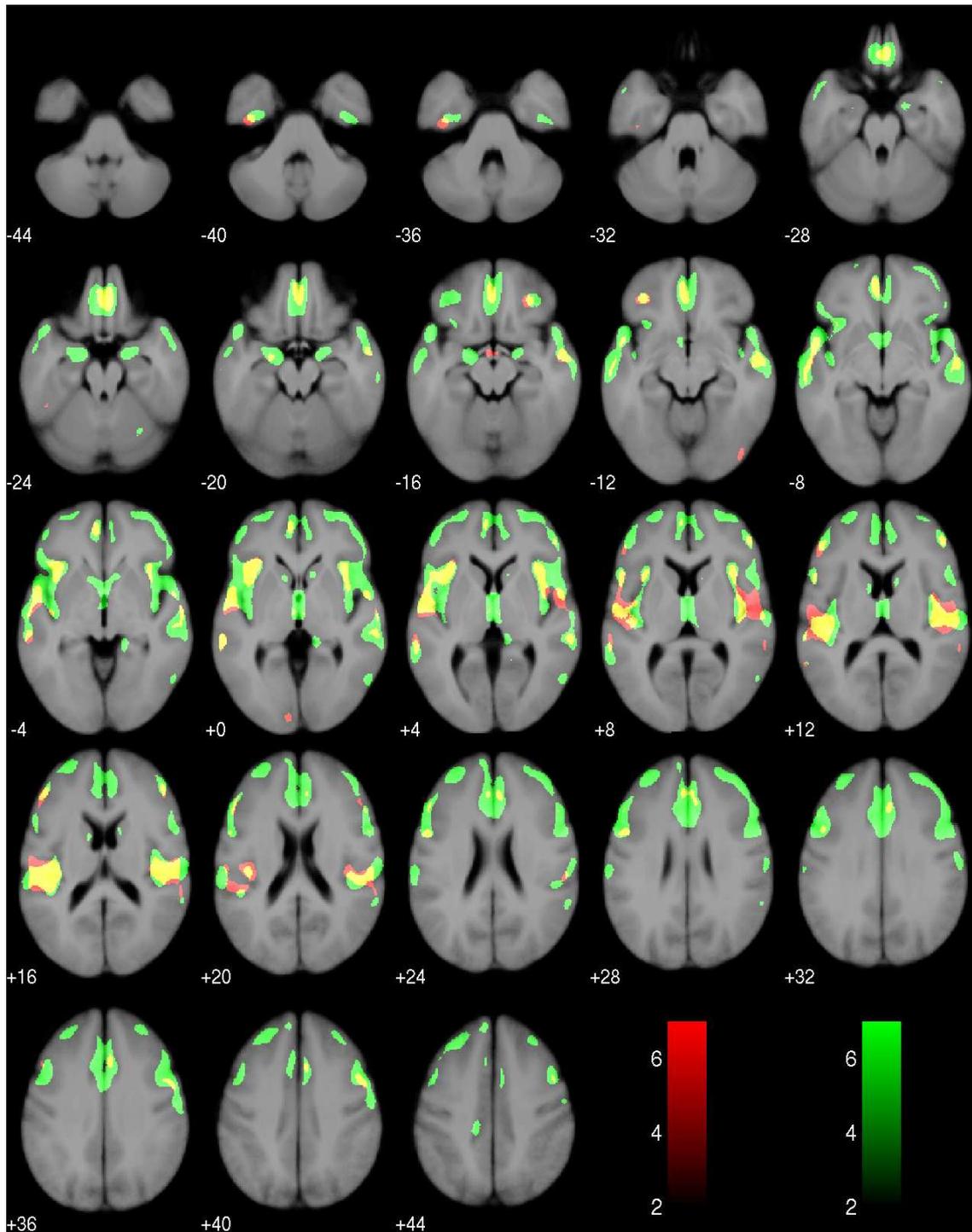


Abbildung 4.1: Ergebnisse (T-Werte) aus Kontrast I (HC > FES): rot, Kontrast II (HC > REZ): grün und Kontrast III (verbundene Analyse der Kontraste I und II): gelb.

Nach der Korrektur für Alters- und Geschlechtseffekte erfolgte die statistische Auswertung bei einem Schwellenwert von $P < 0.05$ (FWE-korrigiert). Projektion der T-Werte auf ein extrahiertes T1-Template. Die Projektion wurde mit Matthew Bretts "display slices"-Skript erstellt (<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/DisplaySlices>).

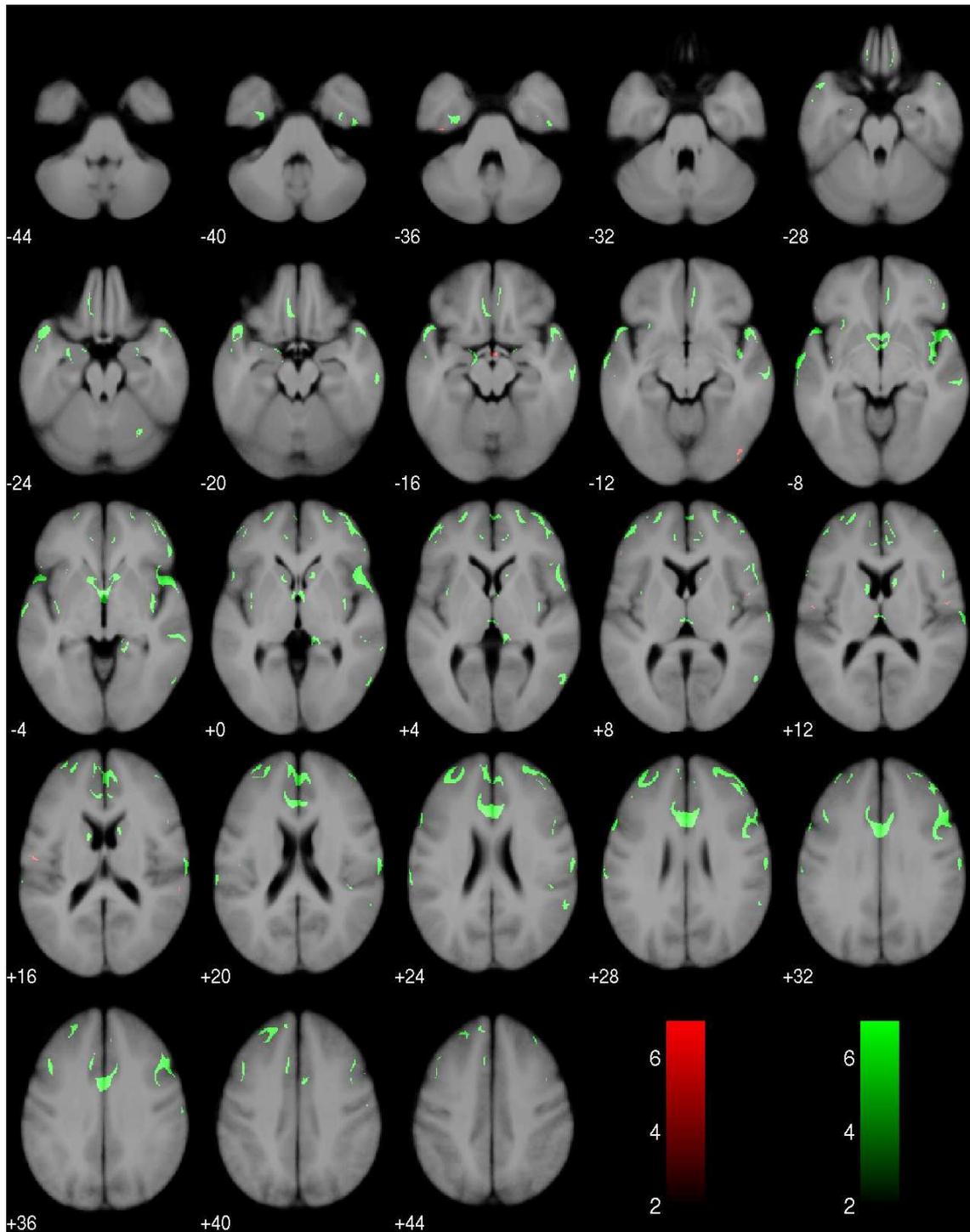


Abbildung 4.2: Ergebnisse (T-Werte) aus Kontrast IV (HC > FES, maskiert durch: HC > REZ bei $P < 0.001$): rot und Kontrast V (HC > REZ, maskiert durch: HC > FES bei $P < 0.001$): grün.

Nach der Korrektur für Alters- und Geschlechtseffekte erfolgte die statistische Auswertung bei einem Schwellenwert von $P < 0.05$ (FWE-korrigiert). Der Schwellenwert für die Maskenvoxel betrug $P < 0.001$. Projektion der T-Werte auf ein extrahiertes, angepasstes T1-Template. Die Projektion wurde mit Matthew Bretts "display slices"-Skript erstellt (<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/DisplaySlices>).

5 Diskussion

5.1 Ziel der Untersuchung

Ziel dieser Arbeit war es, strukturelle Hirnveränderungen bei ersterkrankten und rezidivierend erkrankten schizophrenen Patienten an einem großen Patientenkollektiv zu untersuchen. Dabei sollte vor allem geprüft werden, ob sich diese im Verlauf der Erkrankung verändern.

Dazu wurde eine Querschnittsuntersuchung durchgeführt, bei der 165 schizophrene Patienten und 177 gesunde Kontrollpersonen magnetresonanztomographisch und klinisch untersucht wurden. Das Patientenkollektiv unterteilt sich in zwei Gruppen, die unterschiedliche Stadien der Erkrankung repräsentieren: 93 Patienten waren zum ersten Mal, 72 Patienten rezidivierend erkrankt.

Um strukturelle Veränderungen aufzuspüren, wurden die Datensätze mittels VBM ausgewertet, da sich die VBM als automatisiertes, benutzerunabhängiges Verfahren gut zur Untersuchung morphologischer Veränderungen im gesamten Gehirn und zur Untersuchung dieser Fragestellung eignet. Um eine möglichst fehlerfreie Segmentierung und räumliche Normalisierung zu erzielen, wurde ein optimierter Algorithmus nach Good et al. (2001) angewendet.

In der statistischen Auswertung der Datensätze wurden verschiedene Kontraste definiert: Im Kontrast I wurden strukturelle Veränderungen bei ersterkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht, im Kontrast II die rezidivierend erkrankten Patienten. In einer verknüpften Analyse (Kontrast III) wurden gemeinsame strukturelle Veränderungen beider Patientengruppen im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht. Zuletzt wurden durch maskierte Kontraste (Kontraste IV und V) exklusive strukturelle Veränderungen analysiert, also solche, die nur bei ersterkrankten oder rezidivierend erkrankten Patienten zu finden sind.

Es wird angenommen, dass diese exklusiven Dichteveränderungen für das jeweilige Erkrankungsstadium bedeutsam sein könnten. Neben der Erkrankungsdauer existieren weitere Einflussgrößen, die Auswirkungen auf die Gehirnmorphologie und -funktion haben können: Alter, Geschlecht, Händigkeit, Erkrankungsalter, vorherrschende Symptomatik und Schwere der Erkrankung, bestehende Komorbiditäten und Medikation.

Um diese zu kontrollieren, wurden folgende Schritte unternommen:

- 1) Bestimmte Komorbiditäten waren Ausschlusskriterien der Studie.
- 2) Die Patienten wurden nach den Kriterien Erkrankungsalter, Geschlecht, Händigkeit und Ausbildungsniveau gematcht, die gesunden Kontrollpersonen wurden nach Geschlecht und Händigkeit zu den Patienten gematcht.
- 3) Bezüglich der durchschnittlichen Dosis der zum Untersuchungszeitpunkt eingenommenen neuroleptischen Medikation und der erreichten PANSS-Summen-Werte und Allgemeinen Psychopathologie-Werte unterschieden sich die Patientengruppen nicht signifikant voneinander.
- 4) Der Effekt der Einflussgrößen "Alter bei Untersuchung" und "Geschlecht" wurde dadurch kontrolliert, dass diese als Regressoren in das statistische Modell integriert wurden.

5.2 Bedeutung der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext

In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten strukturellen Befunde der Untersuchung zusammengefasst und in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet. Nach der Zusammenfassung erfolgt eine Bewertung der globalen Ergebnisse, danach werden die wichtigsten strukturellen Befunde einzeln besprochen.

5.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei den rezidivierend erkrankten Patienten fand sich eine signifikante Verminderung des Gesamtvolumens Grauer Hirnsubstanz sowie eine Erhöhung des Liquorvolumens. Das Gesamtvolumen Weißer Substanz und das intracraniale Volumen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

In der Gruppe der ersterkrankten Patienten zeigten sich wie erwartet bereits strukturelle zerebrale Veränderungen. Die Dichteminderungen fanden sich vor allem in folgenden Bereichen: in bilateralen perisylvischen Regionen (inferiorer frontaler Kortex, inferiorer parietaler Kortex, Gyrus supramarginalis, STG und temporaler Pol), beidseits in Operculum und Insula, beidseits in medialen und lateralen frontalen Regionen, in Strukturen des linken inferioren Temporallappens und des linksseitigen limbischen Systems (der ACC zeigte bilaterale Veränderungen) sowie in beiden Thalami.

Bei der Untersuchung der strukturellen Veränderungen, die ausschließlich in der Gruppe der Ersterkrankten bestehen, fanden sich wenige, kleine Voxelcluster im Operculum beidseits, im linken Gyrus frontalis inferior pars triangularis und im rechten STG. Diese Voxelcluster können unabhängige Voxelcluster darstellen oder Ausdehnungen der Cluster sein, die sich bei beiden Gruppen finden: Die Lokalisation und die kleine Ausdehnung dieser Cluster legen nahe, dass es sich um solche Ausdehnungen handelt. Da die morphologischen Veränderungen nur in der Gruppe der Ersterkrankten zu finden sind, ist es möglich, dass sie mit der ersten klinischen Manifestation der Erkrankung assoziiert sind.

Das gemeinsame Muster struktureller Veränderungen entspricht logischerweise bis auf diese wenigen Cluster dem Muster der Veränderungen bei den ersterkrankten Patienten. Basierend auf der Annahme, dass die Patientengruppen zwei zeitliche Erkrankungsstadien darstellen, sind diese gemeinsamen strukturellen Veränderungen als vom Erkrankungsstadium unabhängige oder stabile Alterationen zu deuten.

In der Gruppe der rezidivierend erkrankten Patienten waren die strukturellen Veränderungen ausgedehnter als bei den ersterkrankten, neue Regionen waren ebenfalls betroffen. Das bekannte Muster beidseitiger perisylvischer Veränderungen und Veränderungen in der Insula war ausgedehnter, die durchschnittlichen Dichteminderungen waren stärker. Die Ausdehnung frontaler Veränderungen betrifft wichtige Regionen im präfrontalen Kortex: DMPFC und DLPFC. Die Dichteminderungen waren dort ebenfalls stärker. Des Weiteren fanden sich ausgedehntere Veränderungen im Gyrus temporalis inferior; auch Gyrus temporalis medius und Gyrus fusiformis (Gyrus occipitotemporalis lateralis) waren nun beidseits betroffen. Die limbischen Veränderungen in Hippocampus und Amygdala finden sich nun bilateral, auch der Gyrus parahippocampalis zeigt nun beidseits Dichteminderungen. Diese Dichteminderungen sind ebenfalls ausgedehnter und im Durchschnitt stärker als bei den Ersterkrankten (auch im ACC). Die Dichteminderungen in beiden Thalami sind ebenfalls ausgedehnter als in der Gruppe der Ersterkrankten. Bei den rezidivierend Erkrankten sind nun auch die Basalganglien von Dichteminderungen betroffen: Nucleus caudatus beidseits, Putamen links.

5.2.2 Globale Größen: Graue und Weiße Substanz, Liquorvolumen, intracraniales Volumen

In der hier vorliegenden Untersuchung zeigte sich bei den rezidivierend erkrankten Patienten eine signifikante Verminderung des Gesamtvolumens Grauer Hirnsubstanz.

Die VBM-Studien von Sigmundsson et al. (2001) und Paillere-Martinot et al. (2001) stellten keine signifikante Reduktion des Gesamtvolumens Grauer Substanz fest. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist jedoch konsistent mit dem Ergebnis der VBM-Studie von Ananth et al. (2002) und der Studie von Hulshoff-Pol et al. (2002).

Zwei Longitudinalstudien stellten einen Verlust des Gesamtvolumens Grauer Substanz über den Verlauf fest (Cahn et al. 2002, Sporn et al. 2003).

Bei den rezidivierend erkrankten Patienten fand sich eine signifikante Erhöhung des Liquorvolumens.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der VBM-Studie von Paillere-Martinot et al. (2001); die Studien von Ananth et al. (2002) und Sigmundsson et al. (2001) zeigten jedoch keine signifikante Erhöhung des Liquorvolumens bei schizophrenen Patienten.

Mehrere Studien zeigten eine Erhöhung der Volumina verschiedener Liquorräume im Verlauf der Erkrankung: Ventrikelvergrößerungen (Cahn et al. 2002, DeLisi et al. 1995, 1997, Mathalon et al. 2001) sowie Volumenerhöhungen extrazerebraler Liquorräume (Mathalon et al. 2001, Ho et al. 2003) wurden festgestellt.

Das intracraniale Volumen zeigte keine signifikante Veränderung.

Woods et al. (2005) stellte in einer Metaanalyse eine solche Verminderung des intracranialen Volumens als Marker einer frühen zerebralen Störung vor Erreichen des maximalen Hirnvolumens fest (siehe 5.3.5). Das Ergebnis der hier vorliegenden Arbeit deckt sich jedoch mit dem Ergebnis der Metaanalyse von Vita et al. (2006), die 21 Studien an ersterkrankten Patienten auswertete. Darin zeigte sich ebenfalls keine Veränderung des intracranialen Volumens.

Die vorliegende Untersuchung zeigte keine Veränderungen der Weißen Substanz bei beiden Patientengruppen.

Eine signifikante Reduktion des Gesamtvolumens Weißer Substanz zeigte die

VBM-Studie von Sigmundsson et al. (2001), das Ergebnis lag jedoch an der Signifikanz-Grenze. Ebenfalls unverändert war das Gesamtvolumen Weißer Substanz in den Studien von Ananth et al. (2002) und Paillere-Martinot et al. (2001) sowie der Studie von Hulshoff-Pol et al. (2002).

Ebenso konnte die Longitudinalstudie von Rapoport et al. (1999), die Patienten mit childhood-onset Schizophrenie untersuchte, im Verlauf keine Abnahme der Weißen Substanz feststellen.

Da in der hier vorliegenden Untersuchung vor allem die Graue Substanz statistisch ausgewertet wurde, kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie die Verteilung Weißer Substanz in einzelnen kortikalen Regionen ist.

5.2.3 Perisylvische Veränderungen: Veränderungen im STG (mit HG, PT)

In beiden Patientengruppen fanden sich bilaterale Dichteminderungen im STG (sowie in HG und PT); in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten waren diese Dichteminderungen ausgedehnter.

Der Gyrus temporalis superior enthält die Heschlschen Querwindungen (HG), die den primären auditorischen Kortex darstellen. Posterior davon befindet sich auf der linken Seite das Wernicke-Sprachzentrum (Brodmann Area 41 und 42), welches das Planum temporale (PT) enthält. Das Planum temporale gilt als neurologisches Substrat der Sprache. Da gestörte Denkabläufe und auditorische Halluzinationen typische Symptome der Schizophrenie sind, sind diese Regionen in der Schizophrenieforschung von besonderem Interesse. Der STG ist daher eine Region, die in vielen Studien untersucht wurde, auch HG und PT wurden einzeln untersucht.

Dichte- oder Volumenreduzierungen im STG gehören zu den am besten replizierten strukturellen Befunden:

Shenton et al. (2001) zeigte, dass sich von 15 Studien, die Graue und Weiße Substanz des STG auswerteten, in 10 Studien (67%) verminderte STG-Volumina fanden. Alle 12 ausgewerteten Studien, die nur die Graue Substanz untersuchten, zeigten Volumenminderungen im STG (100%). In der Metaanalyse von Honea et al. (2005) waren strukturelle Veränderungen im STG ebenfalls unter den am häufigsten erbrachten Befunden, sowohl bei ersterkrankten wie auch bei rezidivierend erkrankten Patienten.

Eine Reduktion Grauer Substanz im STG bei ersterkrankten Patienten hatte erstmals Hirayasu et al. (1998) gezeigt.

Der Befund einer stärkeren Dichteminderung bei rezidivierend erkrankten Patienten wird durch die Befunde aus der Longitudinalstudie von Kasai et al. (2003a) bestätigt, die eine Reduktion des STG über den Verlauf zeigte. Die Studie von DeLisi et al. (1995) fand allerdings keine solche progressive Veränderung im STG.

Dies gilt auch für die im STG enthaltenen Strukturen HG und PT, sie zeigten sich in Studien mit Ersterkrankten ebenfalls verändert. In diesen Strukturen konnte ebenfalls eine progressive Volumenabnahme im Verlauf der Erkrankung festgestellt werden (Steen et al. 2006, Kasai et al. 2003b).

5.2.4 Perisylvische Veränderungen: Veränderungen in der Insula

In der Analyse gemeinsamer hirnstruktureller Veränderungen beider Gruppen fanden sich bilaterale Veränderungen in der Insula.

Die Insula ist Teil des limbischen Systems. Sie spielt eine Schlüsselrolle bei der Integration von Wahrnehmungen und emotionalem Erleben. Obwohl die Region funktionell sehr wichtig ist, wurde sie früher in nur wenigen ROI-Studien untersucht. Es gibt jedoch zunehmend Hinweise darauf, dass diese Region bei der Pathogenese der schizophrenen Erkrankung eine wichtige Rolle spielt.

So haben viele neuere ROI-Untersuchungen Volumenminderungen in der Insula festgestellt (Dugall et al. 2005, Makris et al. 2006, Okugawa et al. 2007, Saxe et al. 2007, Takahashi et al. 2004). Auch VBM-Studien zeigen strukturelle Veränderungen in dieser Region: In der Metaanalyse von Honea et al. (2005) zeigten 8 von 15 Studien Veränderungen der Insula, sowohl bei Ersterkrankten wie auch bei rezidivierend Erkrankten.

Die Literatur ergibt kein eindeutiges Bild, ob es sich bei diesen Veränderungen um einen bilateralen Prozess handelt oder ob die strukturellen Veränderungen vor allem eine Seite betreffen.

Eine VBM-Analyse mit einer großen Kohorte schizophrener Patienten zeigte bilaterale Dichteminderungen in der Insula (Hulshoff-Pol et al. 2001), wie sie in der hier vorliegenden Arbeit festgestellt wurden. Ebenfalls im Einklang mit den hier gezeigten Ergebnissen stehen die Befunde einer VBM-Studie von Kubicki

et al. (2002), die beidseitige Dichteminderungen in der Insula bei ersterkrankten Patienten zeigte. Andere Studien weisen jedoch auf einen eher linksseitigen (Paillere-Martinot et al. 2001, Sigmundsson et al. 2001, Wilkie et al. 2001) oder rechtsseitigen (Duggal et al. 2005) Prozess hin.

5.2.5 Veränderungen im medialen und lateralen Frontallappen

Bei beiden Patientengruppen fanden sich bilaterale Dichteminderungen in medialen und lateralen frontalen Regionen (orbitofrontale Regionen, Gyrus rectus, dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) und dorsomedialer präfrontaler Kortex (DMPFC)). Die Ausdehnung der frontalen Veränderungen in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten zeigte sich in den funktionell wichtigen präfrontalen Regionen DMPFC und DLPFC.

Es ist schwierig, metaanalytische Ergebnisse zu frontalen Veränderungen zu erhalten: Die Autoren der Metaanalysen und Reviews, welche frontale Veränderungen evaluierten, beklagten, dass der Frontallappen oft als ganze Struktur vermessen wurde, obwohl diese Struktur höchst unterschiedliche funktionelle Untereinheiten enthält. Die Befundlage zu Veränderungen in frontalen Regionen ist insgesamt inkonsistent.

Im Review von Shenton et al. (2001) fanden sich in 60% der morphometrischen Studien strukturelle Veränderung im frontalen Regionen, vor allem in der präfrontalen Grauen Substanz und in orbitofrontalen Regionen. Die Metaanalyse von Wight et al. (2000) zeigte ebenfalls eine bilaterale leichte Volumenreduktion im Frontallappen. In der VBM-Metaanalyse von Honea et al. (2005) zeigten sich in 5 von 15 Studien bilaterale Veränderungen in lateralen und medialen frontalen Regionen, in weiteren unilaterale Verminderungen. Die Reduktionen zeigten sich dabei vor allem in den Studien, die rezidivierend erkrankte Patienten untersuchten.

Diese Tendenz wird bestätigt durch negative Befunde mehrerer Studien, die ersterkrankte Patienten untersuchten (Job et al. 2002, Kubicki et al. 2002, Salgado-Pineda et al. 2003).

Der Befund stärkerer frontaler Dichteminderungen bei rezidivierend erkrankten Patienten wird gestützt durch die Ergebnisse aus mehreren Longitudinal-Studien, die eine Progression der Veränderung in frontalen Regionen

feststellten (Gur et al. 1998, Ho et al. 2003, Mathalon et al. 2001, Bachmann et al. 2004).

Der präfrontale Kortex ist als heteromodaler Assoziationskortex für komplexe mentale Funktionen verantwortlich. Veränderungen in präfrontalen Regionen sollen bei Patienten mit Schizophrenie mit Negativsymptomen und dem Symptom "Disorganisation" in Verbindung stehen. An Schizophrenie erkrankte Patienten zeigen Defizite in kognitiven Leistungen, zum Beispiel in solchen, die das Arbeitgedächtnis erfordern. Dies könnte die Grundlage für die Negativsymptomatik und das Symptom "Disorganisation" sein (Goldman-Rakic und Selemon 1997).

Neben dem Befund stärkerer Dichteminderungen in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten unterschieden sich die beiden Patientengruppen bezüglich des PANSS-Wertes für Negativsymptomatik (siehe 5.4.3).

Neben strukturellen Alterationen konnte bei schizophrenen Patienten in vielen funktionellen Untersuchungen eine "Hypofrontalität" festgestellt werden (siehe dazu auch 5.3.5): Trotz unterschiedlicher Methodik und unterschiedlichen Patientenkohorten zeigte sich in diesen Untersuchungen meist ein verminderter frontaler Metabolismus oder Blutfluss (Carter et al. 1998).

Post-mortem Studien zeigen eine Verminderung der Dicke der Grauen Substanz im Frontallappen, außerdem dichter gepackte Zellen, aber keine Zellzahlverminderung (vgl. Harrison 1999, Lewis und Lieberman 2000).

Im präfrontalen Kortex könnte bei an Schizophrenie Erkrankten eine reduzierte synaptische Konnektivität unbekannter Ursache bestehen. Ein Faktor könnten verminderte Projektionen aus dem Thalamus sein (Lewis und Lieberman 2000). Wie bereits erwähnt, vermuten verschiedene ätiopathogenetische Modelle gestörte Verbindungen zwischen präfrontalen Regionen und anderen kortikalen und subkortikalen Regionen.

Auf neurobiochemischer Ebene wird vermutet, dass gestörte frontale dopaminerge Prozesse zur kognitiven Dysfunktion bei Patienten mit Schizophrenie beitragen (siehe 5.3.5). (Goldman-Rakic und Selemon 1997, Servan-Schreiber et al. 1998).

5.2.6 Dichteminderungen im Thalamus

Bei beiden Patientengruppen fanden sich bilaterale strukturelle Veränderungen im Thalamus. Die Ersterkrankten zeigten eine Dichteminderung von 2.8% links und 3.2% rechts, während die rezidivierend Erkrankten eine beidseitige Dichteminderung von 5% aufwiesen.

Der Thalamus besteht aus verschiedenen Nuclei. Er stellt eine wichtige zerebrale Verschaltstation dar, moduliert Input aus kortikalen und subkortikalen Strukturen. Er spielt eine Rolle bei Aufmerksamkeitsprozessen und bei der Informationverarbeitung - ihm wird eine Filterfunktion zugeschrieben bei der Trennung von Internem von Externem, Wichtigem von Trivialem. Die thalamischen Nuclei haben wichtige Verbindungen zum Beispiel zu präfrontalen Regionen (siehe 5.3.3). Verschiedene ätiopathogenetische Modelle weisen dem Thalamus eine zentrale Rolle bei der schizophrenen Erkrankung zu: Im Modell der "kognitiven Dysmetrie" postuliert Andreasen (1999) eine Störung im präfrontalen-zerebellären-thalamo-kortikalen Schaltkreis (CCTCC) aufgrund einer neurologischen Entwicklungsstörung als Grundlage der Erkrankung Schizophrenie. Jones (1997) diskutiert einen Zusammenhang von thalamischer Störung mit der Fragmentation gedanklicher Prozesse, die bei schizophrenen Patienten häufig auftritt. Weinberger (1987) hebt die Verbindungen des Thalamus mit dem präfrontalen und temporolimbischen Kortex hervor, zwei Regionen, die eine wichtige Rolle im dopaminergen System einnehmen, das bei der Schizophrenie involviert ist (siehe auch 5.3.5).

Die Befunde zu thalamischen Veränderungen ergeben ein gemischtes Bild. Dass die Literaturlage zum Thalamus besonders inkonsistent ist, könnte an moderaten Effektgrößen, unterschiedlichen Kohorten und der schwierigen manuellen ROI-Auswertung der Struktur liegen.

Die Metaanalyse von Wright et al. (2000) ergab Hinweise auf thalamische Reduktionen. Im Review von Shenton et al. (2001) zeigten 42% der Studien Reduktionen im Thalamus. In der VBM-Metaanalyse von Honea et al. (2005) fanden sich in 7 von 15 Studien thalamische Veränderungen.

Zwei VBM-Studien von Hulshof-Pol et al. (2001, 2004) zeigten, gleich den hier vorliegenden Befunden, bilaterale thalamische Reduktionen bei einer großen Kohorte schizophrener Patienten.

Mehrere Studien zeigten Veränderungen im Thalamus bereits bei ersterkrankten Patienten (Crespo-Facorro et al. 2007, Ettinger et al. 2001, Gilbert et al. 2001, Jayakumar et al. 2005, Lang et al. 2006, Lawrie et al. 2001, Salgado Pineda et al. 2003), andere Studien zeigten dies jedoch nicht (Preuss et al. 2005, Kubicki et al. 2002, Job et al. 2002).

Lawrie et al. (1999) stellte beidseitige Veränderungen im Thalamus bei einer Hochrisiko-Gruppe fest.

In der hier vorliegenden Untersuchung zeigten die rezidivierend erkrankten Patienten ausgedehntere bilaterale thalamische Veränderungen als die ersterkrankten Patienten.

Manche Studien, die rezidivierend erkrankte Patienten untersuchten, zeigten thalamische Veränderungen (Flaum et al. 1995, Staal et al. 1998), andere jedoch nicht (Andreasen et al. 1994, Buchsbaum et al. 1996, Portas et al. 1998).

Eine Progression thalamischer Veränderungen zeigte sich in der Longitudinalstudie von van Haren et al. (2007), die rezidivierend erkrankte Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren untersuchte; allerdings waren diese Reduktionen rechtsseitig lokalisiert und nicht bilateral.

Aufgrund der inkonsistenten Literaturlage und der möglicherweise zentralen Rolle des Thalamus für die schizophrene Erkrankung ist es besonders wichtig, diese Region mit geeigneten Methoden in weiteren Querschnitts- und Longitudinalstudien zu untersuchen.

5.2.7 Veränderungen im limbischen System: Hippocampus und Amygdala

Amygdala und Hippocampus sind wichtige Strukturen des limbischen Systems, sie liegen im medialen Temporallappen. Limbische Regionen kontrollieren das vegetative Nervensystem und koordinieren es mit Emotionen und Motivation, steuern das neuroendokrine System des Hypothalamus und spielen eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisfunktionen (Zilles und Rehkämpner 1998).

In der vorliegenden Untersuchung zeigten beide Patientengruppen Veränderungen in Hippocampus und Amygdala: Ersterkrankte Patienten zeigten im Vergleich zu Gesunden eine Dichteminderung Grauer Substanz von

Hippocampus (-1.9%) und Amygdala (-1.7%) der linken Seite, die rezidivierend Erkrankten zeigten stärkere Dichteminderungen der Strukturen sowohl links (-2.7%) als auch rechts (-2.6%).

Mehrere Metaanalysen belegen, dass strukturelle Veränderungen im lateralen und medialen Temporallappen zu den konsistentesten Befunden sowohl bei ersterkrankten als auch bei rezidivierend erkrankten schizophrenen Patienten gehören (Wright et al. 2000, Shenton et al. 2001, Honea et al. 2005, Heckers et al. 2001, Lawrie und Abukmeil 1998, Nelson et al. 1998, Velakoulis et al. 1999).

Die Metaanalyse von Wright et al. (2000) zeigte eine deutliche beidseitige Volumenminderung des Hippocampus-Amygdalakomplex auf 94% links und 95% rechts. Ohne Amygdalae waren die Hippocampusvolumina links auf 98% und rechts auf 97% reduziert.

Die Vergleichbarkeit der hier vorliegenden Ergebnisse mit den Befunden des Review von Shenton et al. (2001), welches eine Reduktion der Strukturen des medialen Temporallappens in 74% der ausgewerteten Studien zeigte und mit den Befunden der VBM-Metaanalyse von Honea et al. (2005), welche Veränderungen im medialen Temporallappen in 10 von 15 Studien feststellte, ist eingeschränkt, da bei Shenton et al. (2001) der Gyrus parahippocampalis, bei Honea et al. (2005) die Regio entorhinalis einbezogen wurde.

Für ersterkrankte Patienten zeigte die Metaanalyse von Steen et al. (2006) in 10 separaten Studien, welche den Hippocampus untersuchten, Volumenminderungen von durchschnittlich 8% beidseits, ebenso ergab die Metaanalyse von Vita et al. (2006) eine signifikante Reduktion dieser Struktur.

Die Studie von Lawrie et al. (1999) stellte beidseitige Veränderungen im Amygdala-Hippocampus-Komplex bereits bei Hochrisiko-Individuen fest.

Mehrere Longitudinaluntersuchungen, die strukturelle Veränderungen in Hippocampus und Amygdala im Verlauf untersuchten, stellten keine Progression fest (Whitworth et al. 2005, DeLisi et al. 1995, 1997, Lieberman et al. 2001a, Wood et al. 2001, Kasai et al. 2003a), wie dies die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung nahelegen. Die Metaanalyse von Steen et al. (2006), die auch 16 Longitudinalstudien auswertete, zeigte jedoch eine progressive Volumenminderung im Hippocampus. Zwei Studien mit Patienten mit childhood-onset Schizophrenie zeigten ebenfalls eine fortschreitende

strukturelle Volumenreduktion im Hippocampus (Jacobsen et al. 1998, Giedd et al. 1999), jedoch nicht in der Amygdala (Giedd et al. 1999).

Neuropathologische Untersuchungen legen nahe, dass eine Reduktion der Hippocampusvolumina wahrscheinlich nicht auf eine Reduktion der Zellzahl, sondern auf eine Verringerung der Neuronengröße zurückzuführen ist (Lewis und Lieberman 2000).

Die in der hier vorliegenden Untersuchung festgestellten Veränderungen sind im Vergleich zu den Reduktionen, die in den Metaanalysen festgestellt wurden, insgesamt subtiler. Bei den ersterkrankten Patienten finden sie sich hier nur einseitig. Quantitative Vergleiche der Befunde aus ROI-Studien mit den Ergebnissen dieser VBM-Analyse sind jedoch aufgrund der unterschiedlichen Methoden schwierig, da in der VBM-Untersuchung Dichteminderungen, keine Volumina, gemessen wurden.

5.2.8 Veränderungen in den Basalganglien

Die Basalganglien spielen eine wichtige Rolle bei kognitiven, sensorischen und motorischen Verarbeitungsprozessen. Das Striatum (Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens) erhält starken dopaminergen Input, einem Transmitter, dem eine zentrale Rolle bei der schizophrenen Erkrankung zugewiesen wird (siehe 5.3.5).

Die Basalganglien waren nur in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten strukturell verändert: Es fanden sich Voxelcluster signifikanter Dichteminderung im Nucleus caudatus beidseits und im Putamen links.

Die Literaturlage zu den Basalganglien zeichnet ein widersprüchliches Bild:

Die Metaanalyse von Wright et al. (2000) zeigt für die Region der Basalganglien beidseits Volumenerhöhungen im Nucleus caudatus (102 - 104%), im Putamen (106%) und vor allem im Globus pallidus (121 - 124%).

Shenton et al. (2001) fand Veränderungen in den Basalganglien in 68% der Studien, die die Struktur untersucht hatten; bis auf eine Studie handelte es sich jedoch gleichfalls um Volumenerhöhungen.

Eine VBM-Studie zeigte Dichteerhöhungen im rechtsseitigen Globus pallidus und Nucleus caudatus (Hulshoff-Pol et al. 2001).

Honea et al. (2005) zeigte dagegen Volumendefizite im Nucleus caudatus in 5

von 15 ausgewerteten VBM-Studien, davon in einer Studie mit ersterkrankten Patienten.

Viele Studien wiesen einen Zusammenhang von neuroleptischer Behandlung und Volumenveränderungen in den Basalganglien nach. Dabei unterschieden sich Typika und Atypika oft in ihrer Wirkung, es zeigten sich sowohl Volumenzunahmen wie auch Volumenabnahmen (siehe dazu 5.5). Aus diesem Grund sind Ergebnisse aus Studien an ersterkrankten Patienten hier besonders interessant:

Keshavan et al. (1998a) zeigte eine beidseitige Volumenreduktion im Nucleus caudatus bei ersterkrankten schizophrenen Patienten. Corson et al. (1999) und Chua et al. (2007) zeigte Volumenabnahmen in Neuroleptika-naiven Patienten. Andere Studien mit ersterkrankten Patienten wiesen wie in der hier vorliegenden Untersuchung keine strukturellen Veränderungen in den Basalganglien nach (Lieberman et al. 2001a).

Longitudinalstudien stellten ebenfalls höchst unterschiedliche Ergebnisse fest: Volumenerhöhungen (Lieberman et al. 2001a), keine Veränderung (DeLisi et al. 1995, 1997) sowie Dichteminderungen (van Haren et al. 2007) im Erkrankungsverlauf.

Da die Veränderungen in den Basalganglien in der hier vorliegenden Untersuchung nur in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten nachweisbar waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies durch eine neuroleptische Behandlung beeinflusst wurde.

5.3 Interpretation der Ergebnisse

5.3.1 Ein komplexer und dynamischer Prozess struktureller Veränderungen

Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf einen komplexen, dynamischen Prozess struktureller zerebraler Veränderungen hin. Dabei sind bestimmte anatomische Regionen bei beiden Patientengruppen von Veränderungen betroffen, andere nur bei den rezidivierend Erkrankten.

Die Untersuchung zeigte, dass bereits bei der ersten klinischen Manifestation der Erkrankung strukturelle Veränderungen bestehen. Die exklusiven strukturellen Veränderungen in der Gruppe der Ersterkrankten legen nahe, dass

diese Regionen mit dem Ausbruch der Erkrankung assoziiert sind. Es ist jedoch auch möglich, dass diese Regionen bereits vor der ersten klinischen Manifestation der Erkrankung verändert sind: Die Studie von Pantelis et al. (2003) zeigte Verminderungen Grauer Substanz im lateralen Temporallappen und im inferioren frontalen Kortex bei Patienten im Prodromalstadium. In der Studie waren diese sehr frühen Veränderungen rechtsseitig lokalisiert, in der hier vorliegenden Arbeit vor allem linksseitig.

Das gemeinsame Muster hirnstruktureller Veränderungen beider Patientengruppen in der verbundenen Analyse legt nahe, dass dies Veränderungen sind, die über den Krankheitsverlauf hinweg stabil sind. In der Gruppe der rezidivierend erkrankten Patienten, die im Durchschnitt 9 Jahre länger erkrankt sind, zeigten sich nicht nur ausgedehntere strukturelle Veränderungen, es waren auch zusätzliche Regionen betroffen. Diese Befunde legen nahe, dass eine Progression der strukturellen Veränderungen stattfindet. Insgesamt findet sich im Stadium der ersten Manifestation ein mittlerer Dichteverlust aller Regionen von 2.7%, im rezidivierenden Stadium eine Dichteminderung von 3.2%.

In beiden Patientengruppen sind die Frontal- und Temporallappen beidseits von Veränderungen betroffen, allerdings mit einer Betonung der linken Hemisphäre sowohl bei ersterkrankten als auch bei rezidivierend erkrankten Patienten. Insgesamt zeigt sich die Ausdehnung der strukturellen Veränderungen in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten in beiden Lappen deutlich.

Im limbischen System beschränken sich die Veränderungen bei ersterkrankten Patienten (mit Ausnahme der strukturellen Veränderungen im ACC) auf die linke Hemisphäre. Bei den rezidivierend erkrankten Patienten zeigten sich dagegen beidseitige, ausgedehntere Veränderungen.

Im Frontallappen findet sich bei den rezidivierend Erkrankten im Vergleich zu den Ersterkrankten ein zwar prozentual mäßiger, doch deutlicher Verlust der Dichte Grauer Substanz.

Interessant ist der Befund, dass die Basalganglien nur bei den rezidivierend erkrankten Patienten strukturelle Veränderungen zeigen.

Folgendes kann also festgestellt werden: In der Gruppe der Ersterkrankten findet sich ein spezifisches Muster struktureller zerebraler Veränderungen. Auf

der Basis der Annahme, dass die untersuchten Patientengruppen zwei zeitliche Erkrankungsstadien der Schizophrenie repräsentieren und der Annahme, dass den strukturellen Veränderungen beider Gruppen ein gemeinsamer pathogenetischer Prozess zugrunde liegt, stützen die hier erbrachten Befunde die Hypothese eines progressiven zerebralen Prozesses, der nach dem Ausbruch der Erkrankung im Verlauf fortschreitet. Diese Befunde müssen jedoch in einer Längsschnittuntersuchung bestätigt werden.

Das spezifische Muster zerebraler Veränderungen in der Gruppe der Ersterkrankten könnte den Ausgangspunkt für die Ausdehnung der Veränderungen in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten sein, dabei folgt die Ausdehnung wahrscheinlich (einem oder mehreren) bestimmten neuronalen Systemen oder Netzwerken (siehe 5.3.2).

Andere Interpretationen der vorliegenden Befunde sind gleichfalls möglich. Es könnte sein, dass die beiden Patientengruppen nicht verschiedene zeitliche Erkrankungsstadien repräsentieren, sondern eine ganz andere Auswahl an schizophrenen Patienten, die sich in wichtigen Parametern unterscheiden, zum Beispiel darin, wie ihre Erkrankung verläuft (bzw. verlaufen wird) (siehe 5.4.4). Eine Berücksichtigung des Erkrankungsverlaufs kann in einer Querschnittuntersuchung wie der hier vorliegenden jedoch nicht erfolgen; dies muss in einer Longitudinalstudie weiter untersucht werden.

Erkrankungsalter und Erkrankungsschwere unterscheiden sich bei beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Dadurch werden Effekte auf die Gehirnmorphologie durch diese Einflussgrößen unwahrscheinlich. Dies deutet auch darauf hin, dass den zerebralen Veränderungen beider Subgruppen dieselbe Erkrankung (derselbe Prozess) zugrunde liegt. Auch die Muster der strukturellen Veränderungen bei beiden Gruppen legen nahe, dass es sich eher um Patienten in unterschiedlichen Stadien derselben Erkrankung handelt als um Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungsformen (siehe hierzu auch 5.4.5): Die rezidivierend erkrankten Patienten zeigen kaum Veränderungen, die sich nicht auch schon in der Gruppe der Ersterkrankten finden lassen. Die Annahme eines zugrunde liegenden Prozesses, auf welchem die Untersuchung vorgenommen wurde, wird also durch die Befunde gestützt.

5.3.2 Ein Modell progressiver Veränderungen

Ein Modell, welches ein Muster spezifischer struktureller Veränderungen feststellt, die während des Krankheitsverlaufs fortschreiten, könnte als integratives Gerüst dienen. Es könnte auch erleichtern, die heterogenen strukturellen Befunde bei schizophrenen Patienten besser einzuordnen und kann dazu beitragen, zugrunde liegende pathogenetische Prozesse besser zu verstehen. Ein solches Modell kann darüber hinaus hilfreich sein, vielversprechende Regions of Interest für zukünftige Longitudinalstudien auszuwählen.

Aufgrund der erbrachten Befunde lässt sich folgendes Modell konstruieren:

In einem ersten Stadium kommt es zu strukturellen Veränderungen. Diese Veränderungen bleiben dann über den Krankheitsverlauf stabil: Es handelt sich um Veränderungen in peri- und intrasyllvischen Strukturen (Insula, Gyrus supramarginalis, STG, HG und PT), limbischen Strukturen der linken Seite (Hippocampus, Amygdala), Strukturen in beiden Frontallappen sowie in beiden Thalami.

In einem zweiten Stadium kommt es dann zu folgenden Entwicklungen:

- a) Ausweitung der Veränderungen des ersten Stadiums, wobei durch die beidseitige Ausdehnung im Frontallappen nun größere Teile wichtiger präfrontaler Regionen einbezogen sind: DLPFC, DMPFC, VLPFC, VMPFC, ACC;
- b) stärkere Affizierung der limbischen Strukturen Hippocampus und Amygdala, die ausgedehntere und nun auch beidseitige Dichteminderungen zeigen; c) Einbeziehung neuer Regionen in den Prozess: Einbeziehung des striatalen Systems und des Gyrus parahippocampalis beider Seiten.

5.3.3 Netzwerkstörung im thalamo-kortikalen Schaltkreis

Die anatomischen Regionen, welche bei den ersterkrankten Patienten betroffen sind, sind Teil eines zentralen Schaltkreises des Gehirns: des thalamo-kortikalen Schaltkreises. Dieser Schaltkreis integriert den primären Input sensorischer neokortikaler Areale und ist mit dem kortiko-striatalen und kortiko- limbischen Schaltkreis verbunden (Zilles und Rehkämpner 1998). Im

kortiko-striatalen Schaltkreis projizieren exzitatorische glutamaterge Neurone ins Striatum, wo eine Integration mit dem Input dopaminerger Neurone aus dem nigro-striatalen System stattfindet. Die Basalganglien sind ein zentraler Bestandteil der Schaltkreise, wichtige Knotenpunkte innerhalb eines komplexen Schaltkreis-Netzwerks, in dem Informationen aus dem Kortex, dem Thalamus und dem Hirnstamm integriert werden (Alexander et al. 1986).

Gemäß der hier erbrachten Befunde ist das striatale System erst im Stadium der rezidivierenden Erkrankung betroffen.

Schließlich gibt es drei verschiedene exzitatorische und inhibitorische Bahnen, die über GABAerge Neurone schließlich inhibitorisch im Thalamus wirken. Von dort aus wird nun über exzitatorische, glutamaterge Fasern wieder zurück in jene kortikalen Module projiziert, die via exzitatorischer glutamaterger Bahnen ins Stratum projiziert. In kortikale Areale projizieren auch dopaminerge Neurone des ventralen Tegmentums via Striatum, Globus pallidus und Nucleus accumbens (Zilles und Rehkämpner 1998).

5.3.4 Bezug zu bestehenden Netzwerk-Störungsmodellen

Abgesehen von der Identifikation des Störungsmusters als Veränderungen im thalamo-kortikalen Schaltkreis passen die erhobenen strukturellen Befunde zum Modell einer Störung in höheren Integrationszentren (Module des heteromodalen Assoziationskortex und limbische Strukturen) (siehe dazu 2.3.5.2). Präfrontale Regionen, temporale Strukturen, Strukturen des inferioren parietalen Kortex sowie limbische Strukturen sind bei beiden Patientengruppen betroffen. Damit entspricht das Störungsmuster weitgehend der Zuordnung zum heteromodalen Assoziationskortex (Buchanan et al. 2004). Das Modell einer fronto-temporo-limbischen Diskonnektivität (Sigmundsson et al. 2001) passt ebenfalls gut zu den vorgestellten Befunden. Allerdings finden sich auch Veränderungen in subkortikalen Regionen: Thalamus und Basalganglien. Das Modell der kognitiven Dysmetrie (Andreasen 1999), welches ein Diskonnektionssyndrom in der präfrontalen-zerebellären-thalamo-kortikalen Schleife (CCTCC) postuliert, die den Thalamus enthält, ist aufgrund fehlender Befunde im Zerebellum weniger wahrscheinlich, obwohl wichtige Module des CCTCC-Schaltkreises betroffen sind (präfrontaler Kortex und Thalamus).

5.3.5 Mögliche pathogenetische Mechanismen eines progressiven Prozesses: Entwicklungsstörung, Neurodegeneration, gestörte Neurobiochemie

Wie im Kapitel 2 dargelegt, ist die Datenlage aus bildgebenden Studien zur Progression struktureller zerebraler Veränderungen heterogen; viele neuere MRT-Längsschnittsuntersuchungen stellten eine Progredienz struktureller Hirnveränderungen nach Erkrankungsbeginn fest (siehe 2.4.3). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung legen ebenfalls nahe, dass es nach Ausbruch der Erkrankung zu progressiven strukturellen Veränderungen kommt. Welche ätiopathogenetischen Prozesse können diesem Befund progressiver struktureller Veränderungen zugrunde liegen?

Das beschriebene Modell einer neurologischen Entwicklungsstörung muss nun im Hinblick auf diese Ergebnisse kritisch betrachtet werden: Die beobachteten strukturellen Veränderungen sind nicht statisch, sondern schreiten fort. Das alleinige Vorliegen einer neurologischen Entwicklungsstörung, die prä- und perinatal, spätestens in der Kindheit oder Adoleszenz stattfinden soll, ist demnach eher unwahrscheinlich, es gibt jedoch mehrere Möglichkeiten:

- 1) Es könnte beispielsweise eine frühe neurologische Entwicklungsstörung vorliegen, die sich erst spät ausprägt (vgl. Shenton et al. 2001).
- 2) Woods (1998) stellte die Hypothese auf, dass es sich bei der schizophrenen Erkrankung um eine progressive neurologische Entwicklungsstörung handelt, die früh beginnt, zu einer kritischen Schwelle fortschreitet, dann zur Manifestation der Erkrankung führt, strukturell fortschreitet, bis ein gewisses Plateau erreicht ist, und die nicht zwingend mit gliotischer Reaktion verbunden ist.
- 3) Ein weitere Möglichkeit ist, dass es sich bei den festgestellten progressiven Veränderungen um ein gestörte späte Hirnentwicklung oder -reifung handeln könnte. Es gibt Hinweise, dass sich die neurologische Entwicklung im Sinne fortschreitender Myelinisierung in frontalen und temporalen Regionen bis in die Adoleszenz (Benes 1989) oder sogar bis ins mittlere Alter hinein vollzieht (Bartzokis 2002).

Bei der Hirnreifung kommt es während der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter zu regressiven Vorgängen: Reduktionen von dendritischen Verzweigungen und von synaptischen Kontakten (vgl. Cannon et al. 2002).

Ähnliche Veränderungen lassen sich in neuropathologischen Studien bei schizophrenen Patienten finden (Glantz und Lewis 2000). Spätere Einflüsse auf die neuronale Entwicklung, die Hirnreifung, könnten eine Rolle bei der Pathophysiologie der schizophrenen Erkrankung spielen (vgl. Cannon et al. 2002).

Das Vorliegen progressiver Veränderungen widerspricht dem Modell einer neurologischen Entwicklungsstörung also nicht. Wie dargelegt, könnte eine neurologische Entwicklungsstörung sogar Ursache der progressiven Veränderungen sein.

Die Ergebnisse der Metaanalyse von Woods et al. (2005) sind in diesem Zusammenhang interessant: 20 strukturelle MRT-Studien wurden ausgewertet, um der Frage nachzugehen, wann der Verlust von Gehirnvolumen bei schizophrenen Patienten stattfindet. Dabei wurde das intracraniale Volumen als Marker einer früh stattfindenden Reduktion des Gehirnvolumens und das extrazerebrale Volumen als Marker eines späteren Verlustes von Hirngewebe (nach Erreichen des maximalen Gesamthirnvolumens, welches im Alter von 10 bis 13 Jahren angenommen wird) untersucht. Diese Metaanalyse ergab, dass der Verlust zerebralen Volumens sowohl vor als auch nach dem Erreichen des maximalen Hirnvolumens stattfindet (Woods et al. 2005). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die neurologische Entwicklung nicht (nur) früh, sondern bis in die Adoleszenz gestört ist oder dass die späteren Veränderungen eben einem anderen pathogenetischen Prozess entspringen.

Die hier vorliegende Untersuchung konnte den Befund von Woods et al. (2005) allerdings nicht bestätigen: Das intracraniale Volumen zeigte keine signifikanten Veränderungen.

Andere pathogenetische Prozesse, die bei der Schizophrenie stattfinden könnten, sind von der Entwicklung unabhängige degenerative und neuroplastische Prozesse.

Die Schizophrenie wurde lange als nicht-degenerative Erkrankung angesehen, da die Art der histopathologischen Befunde eher auf eine gestörte neurologische Entwicklung als auf eine stattfindende Neurodegeneration hindeutet: In Gehirnen schizophrener Patienten konnte meist keine Gliose als Ausdruck von Zelluntergang festgestellt werden (Harrison 1999), auch konnte

eine Reduzierung der Zellzahl in untersuchten Gebieten (v.a. Hippocampus, präfrontaler Kortex) nur selten festgestellt werden (Harrison 1999). Neben einem Untergang neuronaler Zellen kann es für die gemessenen stabilen und fortschreitenden Veränderungen auch andere Ursachen geben: verminderte Neuronengröße, vermindertes Neuropil (Harrison 1999, Pérez-Neri et al. 2006) oder Verminderungen der Gliazellzahl oder -größe. (Pérez-Neri et al. 2006).

In Studien fanden sich auch Hinweise auf apoptotische Mechanismen (vgl. Lewis und Lieberman 2000). Bei apoptotischen Mechanismen bestehen Zweifel, ob diese immer mit gliotischen Prozessen einhergehen (Weinberger und Mc Clure 2002).

Neurodegeneration ist also ein möglicher pathogenetischer Mechanismus für die progressiven Veränderungen.

An dieser Stelle soll kurz auf die neurobiochemischen Hypothesen zur schizophrenen Erkrankung eingegangen werden, da sie mit der Hypothese einer Neurodegeneration eng zusammenhängen, dabei vor allem auf eine potentielle Neurotoxizität des Erkrankungszustands. Diese Neurotoxizitäts-Hypothese postuliert, dass eine aktive Psychose (vor allem eine unbehandelte) im ZNS neurotoxisch wirkt, dass also der Erkrankungszustand selbst Ursache für Veränderungen sein kann. Eine solche Neurotoxizität könnte Ursache einer Neurodegeneration sein. Die Hypothese, dass eine Psychose toxisch wirken könnte, wurde zum ersten Mal von Wyatt et al. (1991) formuliert.

Für die Hypothese spricht, dass eine Korrelation von unbehandelter Erkrankungsdauer (duration of untreated psychosis: DUP) mit dem Erkrankungsverlauf beziehungsweise dem klinischen Outcome in mehreren Studien gezeigt werden konnte (z.B. Altamura et al. 2001, Black et al. 2001, Harrigan et al. 2003). Die neuroleptische Medikation wird hier durch verschiedene Mechanismen als eventuell neuroprotektiv gesehen.

Es gibt Hypothesen zu mehreren Transmittersystemen, die bei der Schizophrenie gestört sein könnten - vor allem die Neurotransmitter Glutamat und Dopamin stehen im Mittelpunkt des Interesses (siehe auch 2.3.4). Beide Neurotransmitter spielen in den beschriebenen veränderten Schaltkreisen eine wichtige Rolle. Die Transmittersysteme sind außerdem funktionell miteinander verknüpft.

Die vorherrschende Meinung zum Neurotransmitter Dopamin ist, dass ein Ungleichgewicht zwischen dem subkortikalen und dem kortikalen Dopaminsystem besteht:

1) Subkortikale mesolimbische dopaminerge Projektionen könnten, wahrscheinlich episodisch, hyperaktiv sein, was zu einer Hyperstimulation von D₂-Rezeptoren und Positivsymptomen führen könnte (Guilin et al. 2007). Im Striatum von schizophrenen Patienten findet sich eine leichte Anhebung von D₂-Rezeptoren. Dies wird als genetisches Risiko interpretiert, da sich dieser Befund auch bei gesunden monozygoten Zwillingen von Patienten mit Schizophrenie feststellen lässt. Dazu konnte man bei schizophrenen Patienten (in einer aktiven Krankheitsphase, nicht aber in Remission) eine überstarke psychogene Reaktion auf Amphetamingabe feststellen. Dies wird auf eine vermehrte Dopaminausschüttung zurückgeführt, möglich wäre jedoch auch eine höhere D₂-Rezeptor-Affinität für Dopamin bei Patienten mit Schizophrenie (Guilin et al. 2007).

2) Mesokortikale dopaminerge Projektionen in den präfrontalen Kortex könnten dagegen hypoaktiv sein, was zu einer Hypostimulation von D₁-Rezeptoren führen könnte, zu Negativsymptomen und Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten (Guilin et al. 2007).

In Bezug auf eine mögliche neurotoxische Wirkung des Transmitters Dopamin wird angenommen, dass Dopamin den Zelltod über Mechanismen induzieren könnte, die abhängig oder unabhängig von dopaminergen Rezeptoren sind. Die mitochondriale Atmungskette könnte durch zuviel Dopamin beeinträchtigt sein, dies könnte wiederum durch verminderten Re-Uptake des Transmitters zur Überaktivität führen. Ein starker Dopamin-Katabolismus könnte zu oxidativem Stress, eine verstärkte D₁-Aktivierung könnte zu gesteigerter NMDA-Rezeptor-Aktivität führen (siehe Glutamat), wodurch wiederum normale Glutamat-Konzentrationen exzitotoxisch wirken könnten. Zudem wirkt die subkortikale dopaminerge Überstimulation inhibitorisch auf antiapoptotische Mechanismen. (vgl. Pérez-Neri et al. 2006).

Eine Dopamin-Hypofunktion könnte zur Reduktion von Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) führen, einem Faktor, der nicht nur bei der ZNS-Entwicklung beteiligt, sondern auch wichtig für das neuronale Überleben ist;

dies wiederum führt zu einer erhöhten Dopamin-Response (vgl. Perez-Neri et al. 2006).

Die Hypothesen zum Neurotransmitter Glutamat postulieren zum einen eine glutamaterge Hypofunktion, zum anderen eine mögliche Exzitotoxizität des Transmitters. Schizophrene Patienten könnten durch eine mögliche mitochondriale Dysfunktion besonders vulnerabel für eine solche Exzitotoxizität sein (vgl. Perez-Neri et al. 2006). Bei der Diskussion um die Bedeutung des Neurotransmitters Glutamat steht meist der NMDA-Rezeptor im Mittelpunkt. Manche Studien fanden bei schizophrenen Patienten eine erhöhte Rezeptorendichte, andere eine erniedrigte. Weniger Rezeptoren könnten der Ausdruck einer Toxizität sein, mehr Rezeptoren Ausdruck einer Hypofunktion oder Effekt einer neuroleptischen Behandlung (vgl. Perez-Neri et al. 2006).

Die Annahme einer NMDA-Rezeptor-Hypofunktion gründet sich unter anderem auf Beobachtungen, dass die Gabe von NMDA-Rezeptor-Antagonisten bei Gesunden zu psychotischen Symptomen und kognitiver Dysfunktion führte (Krystal et al. 1994).

Die NMDA-Hypofunktion könnte zur exzessiven Glutamatausschüttung sowie zu Störungen der Neuroplastizität durch die Veränderung der synaptischen Konnektivität führen (vgl. Lewis und Lieberman 2000).

Die glutamaterge Hypofunktion könnte des Weiteren zu einer verminderten antiapoptotischen Transmission führen sowie zu verminderten Konzentrationen an BDNF, da beides durch glutamaterge Rezeptoren reguliert wird (vgl. Perez-Neri et al. 2006).

Die Gabe von NMDA-Rezeptor-Antagonisten führt auch zur Enthemmung subkortikaler dopaminergischer Neurone und somit wiederum zu verstärkter mesolimbischer Dopaminausschüttung (dopaminerge Hyperaktivität). Eine chronische Gabe führt jedoch zu verminderter Ausschüttung von Dopamin (Hypostimulation) beziehungsweise Hypoaktivität im präfrontalen Kortex (vgl. Lewis und Lieberman 2000).

Störungen im Glutamatsystem werden auch im Zusammenhang mit einer neurologischen Entwicklungsstörung diskutiert. Gestörte neurale Steuerungsmechanismen dieses Transmitters könnten die ZNS-Entwicklung beeinträchtigen (Shenton et al. 2001).

Gegen die Hypothesen einer solche Neurotoxizität des Krankheitsprozesses gibt es jedoch Einwände. Wenn man eine neurotoxische Wirkung einer Psychose annimmt, so müsste sie, gleich einer neurodegenerativen Erkrankung, eigentlich immer weiter fortschreiten. Bei der Annahme einer neurotoxischen Wirkung müsste jedes Rezidiv das Gehirn schädigen. Funktionale Defizite würden in Beziehung zur erhaltenen "Dosis" schädlicher psychotischer Episoden stehen (McGlashan 2006).

Der klinische Verlauf bestimmter Patientengruppen ist durch eine solche progressive funktionelle Verschlechterung gekennzeichnet. Die funktionelle Verschlechterung ist jedoch meist zeitlich begrenzt: Am stärksten ist sie in den ersten fünf bis zehn Jahren der Erkrankung, danach bleibt der funktionelle Zustand meist stabil (Lieberman et al. 2001b). Verläufe mit deutlicher Besserung oder Vollremissionen sind bei einem vorliegenden degenerativen oder neurotoxischen Prozess ebenfalls schwer erklärbar.

Wie bereits dargestellt, sprechen die neuropathologischen Befunde eher gegen das Vorliegen eines neurotoxischen Prozesses: keine verringerte Neuronenzahl, keine Gliose als Ausdruck eines Zelluntergangs, allerdings mit der Einschränkung einer möglichen Apoptose ohne gliotische Reaktion.

Neben der Möglichkeit einer stattfindenden Degeneration, die durch Mechanismen wie Neurotoxizität bedingt sein könnte, gibt es die Hypothese, dass vor allem neuroplastische Prozesse am Pathomechanismus der schizophrenen Erkrankung beteiligt sind.

Feinberg (1982) postuliert eine veränderte synaptische Plastizität durch überschießendes "synaptic pruning" während der Adoleszenz (Feinberg 1982).

Ein veränderte synaptische Plastizität, gleich welcher Ursache, könnte sowohl zur Symptomatik der Schizophrenie als auch zu den beobachteten strukturellen Veränderungen (den stabilen und den progressiven) führen.

Als Ursache für eine gestörte synaptische Plastizität kommen wiederum intrinsische und extrinsische Mechanismen und Faktoren in Betracht: Genetik, gestörte Entwicklung, Umweltfaktoren u.v.m..

Für eine reduzierte synaptische Plastizität, gleich welcher Ursache, spricht zum Beispiel der neuropathologische Befund einer verringerten synaptischen Dichte im präfrontalen Kortex (Glantz und Lewis 2000).

Auch bei der Neuroplastizitätshypothese besteht die Frage, ob der Erkrankungszustand selbst das Niveau synaptischer Konnektivität zum Beispiel durch positive oder negative Informations-Feedbackschleifen beeinflusst, also selbst schädigend wirken kann. Bestimmte Netzwerke könnten im Erkrankungszustand unter- oder überbenutzt und so in ihrer synaptischen Konnektivität beeinflusst werden. Neuroleptische Behandlung wäre dann nicht neuroprotektiv, allerdings protektiv in dem Sinne, dass sie dem Patienten ermöglicht, wieder in eine normale Interaktion mit der Welt zu treten, anstatt im verändernden Erkrankungszustand zu verharren (McGlashan 2006).

5.3.6 Parallelen zu primär neurodegenerativen Erkrankungen

Vergleicht man die in dieser Arbeit festgestellten progressiven Veränderungen, welche nach Ausbruch der Erkrankung stattfinden, mit Veränderungen system-spezifischer, primär neurodegenerativer Erkrankungen, so lassen sich Ähnlichkeiten feststellen. Der durchschnittliche prozentuale Dichteverlust Grauer Hirnsubstanz betrug für die Gruppe der Ersterkrankten 2.7% (Kontrast I: Dichteminderungen im Bereich von 1.7% - 3.4%) und für die Gruppe der rezidivierend Erkrankten 3.2% (Kontrast II: Dichteminderungen im Bereich von 2.6% - 5%) im Vergleich zu Gesunden. Die Effektgrößen sind moderat und am unteren Ende des Niveaus der Effektgrößen neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer (Teipel et al. 2007) oder semantischer Demenz (Desgranges et al. 2006).

Hinsichtlich des Befallsmusters lassen sich ebenfalls Parallelen zu neurodegenerativen Erkrankungen ziehen: Striatum, Amygdala, Thalamus und Insula sind bei Chorea Huntington von Degeneration betroffen, einer Erkrankung, die primär subkortikale Regionen befällt (Douaud et al. 2006), der laterale Temporallappen bei der semantischen Demenz (Noppeney et al. 2007). Eine andere Parallele findet sich bei Patienten mit Down-Syndrom: Bei diesen Patienten kommt es zu makroskopischen strukturellen Veränderungen. Es liegt eine gestörte neurologische Entwicklung vor und es kommt zu fortschreitenden pathologischen Veränderungen entlang eines bestimmten Netzwerks (Teipel et al. 2004, Teipel und Hampel 2006).

5.4. Weitere Diskussionspunkte

Die festgestellten strukturellen Befunde und deren wahrscheinliche Progression über den Erkrankungsverlauf hinweg werfen neben der Frage nach der zugrunde liegenden Ursache weitere Diskussionspunkte auf, die im Folgenden erörtert werden sollen.

5.4.1 Strukturelle Veränderungen als Ursache oder Konsequenz der Erkrankung

Aus den Überlegungen zum zugrunde liegenden pathogenetischen Prozess (siehe 5.3) ergeben sich zwei Möglichkeiten: Die zerebralen Veränderungen könnten sowohl Ursache als auch Konsequenz der Erkrankung sein.

Auch Umstände, die mit der Erkrankung einhergehen, wie chronische Institutionalisation oder neuroleptische Behandlung, könnten die zerebralen Veränderungen (mit)bedingen.

5.4.2 Zeitliches Auftreten progressiver struktureller Veränderungen

Es konnte gezeigt werden, dass sich strukturelle Veränderungen in der Gruppe der Ersterkrankten finden; viele Studien bestätigen dieses Ergebnis (siehe 5.2). Des Weiteren legen die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit nahe, dass nach Erkrankungsbeginn progressive zerebrale Prozesse stattfinden. Neben der Frage nach der Ursache muss bei diesen progressiven Veränderungen überlegt werden, wann sie stattfinden.

Es gibt einige Longitudinalstudien, welche progressive Veränderungen bei schizophrenen Patienten nach Erkrankungsbeginn zeigen (z.B. Cahn et al. 2002, Mathalon et al. 2001, Bachmann et al. 2004, DeLisi et al. 1995, Gur et al. 1998) (siehe 2.4.3), jedoch wenige Studien, die eine frühere Progression untersuchten: Pantelis et al. (2003) stellte fest, dass Personen, die im späteren Verlauf eine Psychose entwickelten, vor Ausbruch der Erkrankung strukturelle Veränderungen im rechten medialen und lateralen Temporallappen, im rechten inferioren Frontallappen und im Gyrus cinguli beidseits aufwiesen (Pantelis et al. 2003). Der Übergang von der Prodromalphase in die manifeste Psychose war dann mit einem Substanzverlust in frontalen und temporalen Regionen und im Gyrus cinguli verbunden (Pantelis et al. 2003), in einer anderen Studie mit

Dichteminderungen im Temporallappen und Zerebellum (Job et al. 2005).

Es ist daher möglich, dass die hier untersuchte Gruppe der Ersterkrankten nicht den zeitlichen Startpunkt einer Progression darstellt, sondern dass diese womöglich schon vorher begonnen hat.

5.4.3 Spezifität der Befunde für den pathogenetischen Prozess und die schizophrene Erkrankung

Bei den festgestellten strukturellen Befunden stellt sich zum einen die Frage, wie spezifisch diese für die Erkrankung Schizophrenie sind und zum anderen, wie spezifisch diese (progressiven) Veränderungen für den zugrunde liegenden pathogenetischen Prozess sind.

Dies gilt insbesondere für die Progression der strukturellen Veränderungen im Frontallappen: Klinisch ist die Schizophrenie oft durch eine Zunahme der Schwere der Negativsymptomatik gekennzeichnet (Hulshoff-Pol et al. 2002). Im Einklang damit wiesen die Patienten mit rezidivierender Erkrankung in der hier vorliegenden Untersuchung deutlich höhere PANSS-Werte für Negativsymptomatik auf als die ersterkrankten Patienten.

Volumenminderungen in frontalen Regionen wurden in Studien mit dem Symptom "Disorganisation" und mit der Negativsymptomatik in Verbindung gebracht (Chua et al. 1997, Mathalon et al. 2001, Ho et al. 2003, Koutsouleris et al. 2008).

Dies steht ebenfalls im Einklang mit den hier erbrachten Befunden: Zwar zeigten sich bereits im Stadium der Ersterkrankten Veränderungen im Frontallappen (mediale und laterale frontale Regionen: orbitofrontale Regionen, Gyrus rectus, dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) und dorsomedialer präfrontaler Kortex (DMPFC)), die Dichteminderungen in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten waren jedoch ausgedehnter.

Gerade diese frontalen Veränderungen könnten jedoch auch Epiphänomene, Chronizitätsmuster darstellen, zum Beispiel durch neuroplastische Prozesse oder neuroleptische Medikation (siehe auch 5.4.3).

Im Abschnitt 5.3.5 wurden bereits Parallelen zu neurodegenerativen Erkrankungen aufgezeigt. Auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen sind strukturelle Veränderungen feststellbar: Hippocampale Reduktionen finden sich

beispielsweise bei Patienten mit Depression (Frodl et al. 2006) oder Borderline-Störung (Zetzsche et al. 2007), sowie bei Patienten mit affektiver Psychose (Velakoulis et al. 1999). Auch andere strukturelle Veränderungen (z.B. im Frontallappen, Amygdala) lassen sich bei mehreren psychiatrischen Erkrankungen nachweisen. Mögliche Ursachen dieses Phänomens sind:

- 1) Es liegen ähnliche ätiopathogenetische Prozesse vor.
- 2) Die beobachteten strukturellen Veränderungen sind nicht Ausdruck des pathogenetischen Prozesses, sondern sekundäre Phänomene, bedingt durch das Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung: ausgelöst durch chronische Institutionalisation (z.B. neuroplastische Phänomene aufgrund von Deprivation), durch Stress oder Medikationseffekte (siehe auch 5.3.5).

5.4.4 Assoziation mit Verlauf und Schwere der Erkrankung

Einige Studien stellten einen Zusammenhang struktureller Veränderungen mit dem klinischen Outcome fest:

Ein solcher Zusammenhang zeigte sich für das Gesamtvolumen Grauer Substanz (Cahn et al. 2002, 2006), Ventrikelvergrößerungen (Lieberman et al. 2001a, Ho et al. 2003), Volumina der Frontallappen (Staal et al. 2001), fronto-temporale Volumina (Mathalon et al. 2001), Thalamusvolumina (Brickman et al. 2004), für das Volumen posteriorer Bereiche Grauer Substanz (Mitelman et al. 2003) sowie das Volumen des posterioren Gyrus cinguli (Mitelman et al. 2005). Manche Studien zeigten jedoch keine solche Korrelation (DeLisi et al. 1995, Van Haren et al. 2003).

Nicht alle Patienten mit einer Krankheitsepisode entwickeln einen rezidivierenden Verlauf, und auch ein solcher Verlauf zeigt hinsichtlich der klinischen Erscheinung eine große Varianz. Da die hier vorliegende Untersuchung eine Querschnittsstudie ist, konnte nicht ermittelt werden, welchen klinischen Verlauf die Erkrankung bei den ersterkrankten Patienten nehmen wird. Es ist denkbar, dass sich bei Patienten, deren Erkrankung einen schlechten klinischen Verlauf nehmen wird, bereits in der ersten Krankheitsepisode andere hirnstrukturelle Veränderungen zeigen als bei Patienten, die nur eine leichte Beeinträchtigung und wenige Hospitalisationen aufweisen werden. Eine Längsschnittsstudie an Patienten mit Depression

zeigte beispielsweise, dass Patienten, die nach einem Jahr klinisch nicht remittiert waren, sowohl bei der Baseline-Untersuchung als auch beim Follow-up Zeitpunkt nach einem Jahr signifikant reduzierte Hippocampusvolumina hatten. Bei Patienten, die nach einem Jahr eine Remission zeigten, wurde diese Veränderung zu keinem Zeitpunkt festgestellt (Frodl et al. 2004).

5.4.5 Assoziation mit Symptomatik / Psychopathologie

Wie bereits dargestellt, haben die Heterogenität der strukturellen Befunde und die Vielfalt der Symptome der Erkrankung und der syndromalen Subtypen ihrerseits zur Entwicklung ätiopathogenetischer Modelle geführt. Dabei unterscheiden sich Modelle, welche annehmen, dass allen Phänotypen ein pathogenetischer Prozess zugrunde liegt, von Modellen, die annehmen, dass verschiedene zugrunde liegende Prozesse für die unterschiedlichen Phänotypen verantwortlich sind. Modelle wie die "kognitive Dysmetrie" (Andreasen 1999) gehen von einem zugrunde liegenden Prozess aus. Andere Modelle, die hier nicht im Einzelnen beschrieben werden können, propagieren unterschiedliche Prozesse für bestimmte klinische Syndrome, zum Beispiel für Patienten mit vorwiegend positiver oder negativer oder disorganisierter Symptomatik. Zusammenhänge von morphometrischen Veränderungen mit gewissen Symptomen schizophrener Patienten (z.B. Ho et al. 2003, Jacobsen et al. 1998, Chua et al. 1997, Gaser et al. 2004) oder mit der Zugehörigkeit zu einer syndromalen Gruppe (Flaum et al. 1995, Koutsouleris et al. 2008) wurden für mehrere Hirnregionen festgestellt.

Die PANSS-Werte der beiden Subgruppen unterschieden sich zwar bezüglich des Wertes für Negativsymptomatik (siehe 5.4.3), doch wurden die Patienten den Gruppen nicht aufgrund ihrer Symptomatik zugeordnet. Über eine mögliche Korrelation von strukturellen Befunden mit der Symptomatologie der Patienten kann daher keine Aussage getroffen werden.

5.5 Methodenkritik

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Studie müssen mehrere Faktoren in Betracht gezogen werden, die die Aussagekraft der Untersuchung limitieren.

1) Querschnittsuntersuchung:

Da eine Querschnittsuntersuchung durchgeführt wurde, kann über einen zeitlichen, dynamischen Prozess, welcher im Laufe der Erkrankung aktiv ist, nur spekuliert werden. Die vorliegenden Ergebnisse müssen demnach durch sorgfältig geplante und ausgeführte Längsschnittstudien bestätigt werden. Dazu ist die Vergleichbarkeit mit Ergebnissen aus Longitudinalstudien aufgrund der unterschiedlichen Methoden eingeschränkt.

2) Methodische Einflussgrößen:

Obwohl ein optimierter Algorithmus nach Good et al. (2001) verwendet wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei der Segmentierung Gewebe missklassifiziert wurde (siehe 3.3.3). Eine andere methodische Einflussgröße ist die Wahl des Filters, der zum Glätten der Daten verwendet wurde. Durch das Smoothing verringert sich das Rauschniveau der Daten, die Auswertung wird sensitiver. Allerdings wird auch die Auflösung der Datensätze geringer, es geht also insgesamt Information verloren. Die Weite des gewählten Filters muss nach dem matched-filter-theorem den Effekten angepasst sein, die untersucht werden sollen (Matthew Brett, Cambridge Images). Honea et al. (2005) stellte in ihrer Metaanalyse fest, dass die Wahl eines kleineren Filters (4 - 8mm) mehr signifikante Ergebnisse produzierte. Da in der vorliegenden Untersuchung Filtergrößen von 8mm und 12mm verwendet wurden, also eher größere Filter, ist ein solcher Effekt wahrscheinlich moderat.

Wie bereits festgestellt, können die Ergebnisse der hier vorliegenden VBM-Untersuchung nur mit gewissen Einschränkungen mit den Befunden aus früheren ROI-Studien verglichen werden: In dieser Arbeit wurden Dichteunterschiede und keine Volumina gemessen. Da a priori keine "Regions of Interest" gemäß bestehender Hypothesen definiert werden, können strukturelle Veränderungen in Regionen festgestellt werden, die der ROI-Analyse entweder schwer zugänglich sind oder aufgrund fehlender Hypothesen

nicht (oft) untersucht wurden. Daher fällt bei der Einordnung der Befunde in den wissenschaftlichen Kontext der Vergleich mit bestehenden Befunden unterschiedlich aus. ROI-Analyse und VBM-Methode stehen sich nicht als "alte" und "neue" Methoden gegenüber, vielmehr muss gemäß der Fragestellung eine geeignete Methode gewählt werden. Soll eine Hirnregion genau volumetrisch untersucht werden, so eignet sich die ROI-Analyse. Wenn das gesamte Gehirn ohne vorherige Auswahl bestimmter Regionen explorativ untersucht werden soll, eine große Stichprobe vorliegt oder es sich um Regionen handelt, die für die ROI-Analyse schwer zugänglich sind, so ist die VBM die Methode der Wahl.

3) Soziodemografische Einflussgrößen:

Obwohl die untersuchten Gruppen außer bei der Zahl der Ausbildungsjahre keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich wichtiger soziodemografischer Variablen (Händigkeit, Erkrankungsalter) zeigten oder diese in das statistische Modell integriert wurden (Alter, Geschlecht), kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch systematische Fehler beeinflusst werden.

4) Einflussgröße Medikation:

Die Auswirkungen antipsychotischer Medikation auf die Hirnstruktur stellt eine viel untersuchte Einflussgröße dar. Obwohl sich die Dosis der verabreichten Psychopharmaka, umgerechnet in Chlorpromazin-Äquivalente, zum Untersuchungszeitpunkt zwischen den beiden Patienten-Subgruppen nicht unterschied, so kann doch ein systematischer Fehler nicht ausgeschlossen werden, der durch den Einfluss verschiedener Behandlungsschemata und Behandlungseffekte auf die Hirnstruktur entsteht. In der vorliegenden Untersuchung ließen sich in der Gruppe der ersterkrankten Patienten bereits hirnstrukturelle Veränderungen feststellen. Dies wird durch Befunde aus anderen Studien gestützt (siehe 5.2). Diese Befunde sind besonders aussagekräftig, da sie nicht mit der chronischen Exposition gegenüber Psychopharmaka in Verbindung stehen können.

Bei den Patienten mit rezidivierender Erkrankung ist dies schwieriger zu beurteilen. Die meisten Patienten dieser Gruppe haben im Laufe ihrer Erkrankung mehrfach die medikamentöse Behandlung geändert, daher stellt die

kumulative Lebensdosis an Psychopharmaka für diese Querschnittsuntersuchung keine verlässliche Information dar.

Die Befundlage zur Auswirkung einer neuroleptischen Behandlung auf die Hirnmorphologie ist ebenfalls inkonsistent. Der Zusammenhang der Größe der Basalganglien mit der neuroleptischen Behandlung wurde mehrfach untersucht. Studien zeigten, dass sich die Volumina der Basalganglien nach längerer antipsychotischer Behandlung veränderten. Chakos et al. (1994) stellte eine Vergrößerung des Nucleus caudatus nach 18-monatiger neuroleptischer Behandlung fest. Eine andere Studie zeigte, dass sich die typischen Antipsychotika von den Atypika in ihrer Wirkung hierbei unterschieden: Nach zweijähriger Gabe von Typika zeigte sich eine Größenzunahme der Basalganglien, wohingegen unter zweijähriger Gabe von Atypika eine Größenabnahme dieser Struktur festzustellen war (Corson et al. 1999).

Eine Studie an Ratten zeigte keine Veränderung des Striatums durch Typikagabe, doch eine Reduktion bei Gabe des Atypikum Clozapin (Lee et al. 1999). Die Untersuchung von Lang et al. (2001) ergab wiederum, dass eine Behandlung mit einem Atypikum (Risperidon) nicht zu einer Veränderung der Basalganglien führte. In einer Studie zeigte sich sogar eine Größenzunahme des Nucleus caudatus nach einer Behandlung mit dem Atypikum Olanzapin (Okugawa et al. 2006). Heitmiller et al. (2004) stellte fest, dass eine Volumenzunahme oder -abnahme bei Behandlung mit atypischen Neuroleptika vom Geschlecht des Patienten abhing.

Die strukturellen Veränderungen in beiden Nuclei caudati und im linksseitigen Putamen, die sich in der hier vorliegenden Untersuchung nur in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten zeigten, könnten demnach auch mit einer neuroleptischen Behandlung in Zusammenhang stehen. Aufgrund des Studiendesigns konnte dies allerdings nicht näher untersucht werden.

Hypothesen zur Auswirkung einer neuroleptischen Behandlung auf die Hirnstruktur gibt es nicht nur für die Basalganglien. Veränderungen in kortikalen Bereichen könnten ebenfalls mit der Exposition gegenüber Neuroleptika in Verbindung stehen. Auch hier gibt es jedoch widersprüchliche Befunde: Kopelman et al. (2005) zeigte beispielsweise eine positive Korrelation der Dicke des anterioren Gyrus cinguli mit einer Behandlung mit Typika. Crespo-Facorro

et al. (2004) stellte eine Korrelation zwischen der Größe einer Subregion des STG und der kumulativen neuroleptischen Dosis fest, Pressler et al. (2005) fand eine solche Korrelation für die Insula. Andere Studien fanden eine Korrelation von Substanzverlusten mit neuroleptischer Behandlung allgemein (Gur et al. 1998, Cahn et al. 2002) beziehungsweise Behandlung mit Typika (Lieberman et al. 2005). Molina et al. (2005) legte einen Zusammenhang einer Vermehrung Grauer Substanz und einer Verminderung Weißer Substanz mit Atypika nahe.

Im Bereich der Neuropathologie wurde festgestellt, dass Haloperidol als typisches Neuroleptikum neuronale Apoptose auslösen (Noh et al. 2000) und die synaptische Dichte verringern kann (Kelley et al. 1997). Auf diese Weise könnten Neuroleptika für kortikale Volumendefizite verantwortlich sein. Ein anderer Effekt neuroleptischer Behandlung ist ebenso möglich: Eine Studie zeigte einen Rückgang eines Volumendefizits im STG bei Ersterkrankten unter einjähriger neuroleptischer Behandlung (Keshavan et al. 1998b), eine andere Studie eine negative Korrelation der kumulativen Dosen von Atypika und Substanzverlust im Frontallappen (van Haren et al. 2007). Daher wird neben möglichen schädlichen Wirkungen ebenso über eine mögliche neuroprotektive Wirkung von Neuroleptika gemutmaßt, vor allem vor der Annahme eines stattfindenden progressiven zerebralen Prozesses.

Abschließend bleibt festzustellen, dass ein Zusammenhang hier gemessener kortikaler Veränderungen mit der Exposition gegenüber Neuroleptika vor allem in der Gruppe der rezidivierend Erkrankten nicht auszuschließen ist.

5.6 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich in den standardisiert aufgenommenen und ausgewerteten zerebralen MRT-Aufnahmen ersterkrankter und rezidivierend erkrankter schizophrener Patienten strukturelle Veränderungen feststellen lassen. Es zeigte sich bei den rezidivierend erkrankten Patienten eine Abnahme des Gesamtvolumens Grauer Substanz sowie eine Erhöhung des Liquorvolumens. Beide Patientengruppen zeigten ein gemeinsames Muster von Dichteminderungen Grauer Substanz in folgenden Hauptregionen:

- 1) Veränderungen in perisylvischen Regionen mit Insula und Operculum
- 2) präfrontale Veränderungen
- 3) mediale temporale Veränderungen in limbischen Strukturen wie Hippocampus und Amygdala, dazu Veränderungen im ACC
- 4) Veränderungen im Thalamus.

Diese Befunde decken sich weitgehend mit den Befunden aus wichtigen Metaanalysen (Wright et al. 2000, Honea et al. 2005). In der Gruppe der rezidivierend Erkrankten fanden sich ausgedehntere Dichteminderungen, manche Regionen waren, bei Annahme eines zeitlichen Verlaufs, erst im Stadium der rezidivierenden Erkrankung verändert. Die strukturellen Veränderungen, die sich bei beiden Patientengruppen finden, können als über den Krankheitsverlauf stabil gedeutet werden; Alterationen, die sich nur bei einer Gruppe finden, als dynamische Veränderungen. Insgesamt legen die vorgestellten Befunde eine Progression der strukturellen Befunde nach Ausbruch der Erkrankung nahe. Die Ausdehnung der Dichteminderungen scheint entlang eines bestimmten Netzwerks zu erfolgen: dem thalamo-kortikalen-Schaltkreis.

Hinsichtlich des zugrunde liegenden Prozesses kann diese Untersuchung keine Aussagen treffen. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine gestörte Entwicklung, Degeneration, ein neurotoxischer Prozess, Apoptose, neuroplastische Phänomene, Veränderungen von Neuronengröße oder Gliazellzahl oder Gliazellgröße sowie eine Kombination all dieser Prozesse in Frage kommt.

Auch im Bezug auf die Frage nach dem Zeitpunkt, wann strukturelle Alterationen erstmals auftreten und wann eine Progression stattfindet, kann nur festgestellt werden, dass bei Erkrankungsausbruch bereits strukturelle zerebrale Alterationen bestehen und dass diese nach Erkrankungsbeginn fortschreiten.

Für die Studie wurde die reliable, fehlerarme Methode der VBM benutzt, damit konnte eine große Studienkohorte untersucht werden. Da die Untersuchung eine Querschnittsstudie ist, müssen die Befunde durch eine sorgfältig geplante Longitudinal-Untersuchung bestätigt werden, auch sollten die Ergebnisse der VBM mit einer ROI-Analyse validiert werden.

Zukünftige Forschung muss die zugrunde liegenden pathogenetischen Prozesse weiter aufklären. Es scheint notwendig, nicht nur neue technische Verfahren einzusetzen, sondern auch unterschiedliche Forschungsrichtungen zusammenzuführen: strukturelle und funktionelle Bildgebung, Neurobiochemie, Genetik. Vielleicht wird es dann möglich sein, das Puzzle zusammzusetzen, das die Forschung an der Ätiopathogenese der schizophrenen Erkrankung ist.

6 Literaturverzeichnis

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. **Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.** Annu Rev Neurosci. 1986; 9: 357-81.

Altamura AC, Bassetti R, Sassella F, Salvadori D, Mundo E. **Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study.** Schizophr Res. 2001; 52: 29-36.

Alzheimer A. **Beiträge zur pathologischen Anatomie der Dementia praecox.** Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1913; 7: 621-622.

American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV.** 4. Auflage, 1994.

Ananth H, Popescu I, Critchley HD, Good CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. **Cortical and subcortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry.** Am J Psychiatry. 2002; 159: 1497-505.

Andreasen NC, Olsen S. **Negative v positive schizophrenia. Definition and validation.** Arch Gen Psychiatry. 1982; 39: 789-94.

Andreasen NC, Arndt S, Swayze V 2nd, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D, Ehrhardt JC, Yuh WT. **Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging.** Science. 1994; 266: 294-8.

Andreasen NC. **A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly.** Arch Gen Psychiatry. 1999; 56: 781-7.

Andreasen NC. **Schizophrenia: the fundamental questions.** Brain Res Rev. 2000; 31: 106-12.

Ashburner J, Neelin P, Collins DL, Evans A, Friston K. **Incorporating prior knowledge into image registration.** Neuroimage. 1997; 6: 344-52.

Ashburner J, Friston KJ. **Voxel-based morphometry - the methods.** Neuroimage. 2000; 11: 805-21.

Bayer TA, Falkai P, Maier W. **Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis"**. *Psychiatry Res.* 1999; 33: 543-548.

Bachmann S, Bottmer C, Pantel J, Schröder J, Amann M, Essig M, Schad LR. **MRI-morphometric changes in first-episode schizophrenic patients at 14 months follow-up**. *Schizophr Res.* 2004; 67: 301-3.

Barta PE, Pearlson GD, Brill LB 2nd, Royall R, McGilchrist IK, Pulver AE, Powers RE, Casanova MF, Tien AY, Frangou S, Petty RG. **Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities**. *Am J Psychiatry.* 1997; 154: 661-7.

Bartzokis G. **Schizophrenia: breakdown in the well-regulated lifelong process of brain development and maturation**. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 27: 672-83.

Benes FM. **Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence**. *Schizophr Bull.* 1989; 15: 585-93.

Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL. **Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients**. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48: 996-1001.

Black K, Peters L, Rui Q, Milliken H, Whitehorn D, Kopala LC. **Duration of untreated psychosis predicts treatment outcome in an early psychosis program**. *Schizophr Res.* 2001; 47: 215-22.

Bleuler E. **Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien**. Deuticke, Leipzig 1911.

Bresnahan M, Schaefer CA, Brown AS, Susser ES. **Prenatal determinants of schizophrenia: what we have learned thus far?** *Epidemiol Psichiatr Soc.* 2005; 14: 194-7.

Brickman AM, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Byne W, Newmark RE, Brand J, Ahmed S, Mitelman SA, Hazlett EA. **Thalamus size and outcome in schizophrenia**. *Schizophr Res.* 2004; 71: 473-84.

Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES. **Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia.** Arch Gen Psychiatry. 2004; 61: 774-80.

Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP Jr, Liu L, Babulas VP, Susser ES. **Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring.** Am J Psychiatry. 2005; 162: 767-773.

Brown R, Colter N, Corsellis JA, Crow TJ, Frith CD, Jagoe R, Johnstone EC, Marsh L. **Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder.** Arch Gen Psychiatry. 1986; 43: 36-42.

Buchanan RW, Francis A, Arango C, Miller K, Lefkowitz DM, McMahon RP, Barta PE, Pearlson GD. **Morphometric assessment of the heteromodal association cortex in schizophrenia.** Am J Psychiatry. 2004; 161: 322-31.

Buchsbaum MS, Someya T, Teng CY, Abel L, Chin S, Najafi A, Haier RJ, Wu J, Bunney WE Jr. **PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia.** Am J Psychiatry. 1996; 153: 191-9.

Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, Schothorst PF, van Engeland H, Kahn RS. **Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study.** Arch Gen Psychiatry. 2002; 59: 1002-10.

Cahn W, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Caspers E, Laponder DA, Kahn RS. **Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia.** Br J Psychiatry. 2006;189 :381-2.

Cannon M, Jones PB, Murray RM. **Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review.** Am J Psychiatry. 2002; 159: 1080-92.

Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD. **Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia.** Am J Psychiatry. 1998; 155: 1285-7.

Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B, Ashtari M. **Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs.** Am J Psychiatry. 1994; 151: 1430-6.

Chua SE, Wright IC, Poline JB, Liddle PF, Murray RM, Frackowiak RS, Friston KJ, McGuire PK. **Grey matter correlates of syndromes in schizophrenia. A semi-automated analysis of structural magnetic resonance images.** Br J Psychiatry. 1997; 170: 406-10.

Chua SE, Cheung C, Cheung V, Tsang JT, Chen EY, Wong JC, Cheung JP, Yip L, Tai KS, Suckling J, McAlonan GM. **Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia.** Schizophr Res. 2007; 89: 12-21.

Corson PW, Nopoulos P, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. **Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics.** Am J Psychiatry. 1999; 156: 1200-4.

Crespo-Facorro B, Kim JJ, Chemerinski E, Magnotta V, Andreasen NC, Nopoulos P. **Morphometry of the superior temporal plane in schizophrenia: relationship to clinical correlates.** J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004; 16: 284-94.

Crespo-Facorro B, Roiz-Santiáñez R, Pelayo-Terán JM, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, González-Blanch C, Tordesillas-Gutiérrez D, González-Mandly A, Díez C, Magnotta VA, Andreasen NC, Vázquez-Barquero JL. **Reduced thalamic volume in first-episode non-affective psychosis: correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive functioning.** Neuroimage. 2007; 35: 1613-23.

Crow TJ. **Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia.** Schizophr Bull. 1990; 16: 433-43.

Cuadra MB, Cammoun L, Butz T, Cuisenaire O, Thiran JP. **Comparison and validation of tissue modelization and statistical classification methods in T1-weighted MR brain images.** IEEE Trans Med Imaging. 2005; 24: 1548-65.

DeLisi LE, Stritzke P, Riordan H, Holan V, Boccio A, Kushner M, McClelland J, Van Eyl O, Anand A. **The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome.** Biol Psychiatry. 1992; 31: 241-54.

DeLisi LE, Hoff AL, Neale C, Kushner M. **Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI.** Schizophr Res. 1994; 12: 19-28.

DeLisi LE, Tew W, Xie S, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, Lee G, Shedlack K, Smith AM, Grimson R. **A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings.** Biol Psychiatry. 1995; 38: 349-60.

DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. **Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia.** Psychiatry Res. 1997; 74: 129-40.

DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. **Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia.** Psychiatry Res. 2004; 130: 57-70.

Desgranges B, Matuszewski V, Piolino P, Chételat G, Mézenge F, Landeau B, de la Sayette V, Belliard S, Eustache F. **Anatomical and functional alterations in semantic dementia: a voxel-based MRI and PET study.** Neurobiol Aging. 2007; 28: 1904-13.

Douaud G, Gaura V, Ribeiro MJ, Lethimonnier F, Maroy R, Verny C, Krystkowiak P, Damier P, Bachoud-Levi AC, Hantraye P, Remy P. **Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study.** Neuroimage. 2006; 32: 1562-75.

Duggal HS, Muddasani S, Keshavan MS. **Insular volumes in first-episode schizophrenia: gender effect.** Schizophr Res. 2005; 73: 113-20.

Ettinger U, Chitnis XA, Kumari V, Fannon DG, Sumich AL, O'Ceallaigh S, Doku VC, Sharma T. **Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis.** Am J Psychiatry. 2001; 158: 116-8.

Falkai P, Vogele K, Maier. **Hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen. Von der fokalen Pathologie zur Netzwerkstörung.** Nervenarzt. 2001; 72: 331-41.

Feinberg I. **Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?** J Psychiatr Res. 1982-1983; 17: 319-34.

Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW 2nd, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. **Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders.** J Psychiatr Res. 1995; 29: 261-76.

Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R. **Analysis of fMRI time-series revisited.** Neuroimage. 1995; 2: 45-53.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Höhne T, Banac S, Schorr C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Möller HJ. **Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up.** J Clin Psychiatry. 2004; 65: 492-9.

Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jäger M, Kümmler P, Bottlender R, Zetsche T, Born C, Leinsinger G, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. **Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression.** J Psychiatry Neurosci. 2006; 31: 316-23.

Gaser C, Nenadic I, Volz HP, Büchel C, Sauer H. **Neuroanatomy of "hearing voices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia.** Cereb Cortex. 2004; 14: 91-6.

Geddes JR, Lawrie SM. **Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis.** Br J Psychiatry. 1995; 167: 786-93.

Giedd JN, Jeffries NO, Blumenthal J, Castellanos FX, Vaituzis AC, Fernandez T, Hamburger SD, Liu H, Nelson J, Bedwell J, Tran L, Lenane M, Nicolson R, Rapoport JL. **Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence.** Biol Psychiatry. 1999; 46: 892-8.

Gilbert AR, Rosenberg DR, Harenski K, Spencer S, Sweeney JA, Keshavan MS. **Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia.** Am J Psychiatry. 2001; 158: 618-24.

Glantz LA, Lewis DA. **Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia.** Arch Gen Psychiatry. 2000; 57: 65-73.

Goldman-Rakic PS, Selemon LD. **Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia.** Schizophr Bull. 1997; 23: 437-58.

Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. **A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains.** Neuroimage. 2001; 14: 21-36.

Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. **Neurobiology of dopamine in schizophrenia.** Int Rev Neurobiol. 2007; 78: 1-39.

Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC. **A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures.** Arch Gen Psychiatry. 1998; 55: 145-52.

Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H. **Does treatment delay in first-episode psychosis really matter?** Psychol Med. 2003; 33: 97-110.

Harrison PJ. **The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation.** Brain. 1999; 122: 593-624.

Heckers S. **Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia.** Hippocampus. 2001; 11: 520-8.

Heitmiller DR, Nopoulos PC, Andreasen NC. **Changes in caudate volume after exposure to atypical neuroleptics in patients with schizophrenia may be sex-dependent.** Schizophr Res. 2004; 66: 137-42.

Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazzoni P, Kislner T, Arakaki H, Kwon JS, Anderson JE, Yurgelun-Todd D, Tohen M, McCarley RW. **Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects.** Am J Psychiatry. 1998; 155: 1384-91.

Hirayasu Y, McCarley RW, Salisbury DF, Tanaka S, Kwon JS, Frumin M, Snyderman D, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. **Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients.** Arch Gen Psychiatry. 2000; 57: 692-9.

Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. **Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia.** Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 585-94.

Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. **Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies.** Am J Psychiatry. 2005; 162: 2233-45.

Huber G. **Pneumencephalographische und Psychopathologische Befunde bei endogenen Psychosen.** Monographie. Springer Verlag, Berlin u.a. 1957

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, van Haren NE, Koning H, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. **Focal gray matter density changes in schizophrenia.** Arch Gen Psychiatry. 2001; 58: 1118-25.

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertens MG, van Haren NE, van der Tweel I, Staal WG, Baaré WF, Kahn RS. **Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia.** Am J Psychiatry. 2002; 159: 244-50.

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, Cahn W, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. **Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity.** Neuroimage. 2004; 21: 27-35.

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, Brans RG, van Haren NE, Baaré WF, van Oel CJ, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. **Gray and white matter density changes in monozygotic and same-sex dizygotic twins discordant for schizophrenia using voxel-based morphometry.** Neuroimage. 2006; 31: 482-8.

Huttunen MO, Machon RA, Mednick SA. **Prenatal factors in the pathogenesis of schizophrenia.** Br J Psychiatry Suppl. 1994; 23:15-9.

Jacobsen LK, Giedd JN, Castellanos FX, Vaituzis AC, Hamburger SD, Kumra S, Lenane MC, Rapoport JL. **Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia.** Am J Psychiatry. 1998; 155: 678-85.

Jakob H, Beckmann H. **Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics.** J Neural Transm. 1986; 65: 303-26.

James AC, Javaloyes A, James S, Smith DM. **Evidence for non-progressive changes in adolescent-onset schizophrenia: follow-up magnetic resonance imaging study.** Br J Psychiatry. 2002; 180: 339-44.

Jayakumar PN, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Keshavan MS. **Optimized voxel-based morphometry of gray matter volume in first-episode, antipsychotic-naive schizophrenia.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005; 29: 587-91.

Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM. **Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry.** Neuroimage. 2002; 17: 880-9.

Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM. **Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia.** Neuroimage. 2005; 25: 1023-30.

Jones EG. **Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia.** Schizophr Bull. 1997; 23: 483-501.

Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. **Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia.** Am J Psychiatry. 2003a; 160: 156-64.

Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, Yurgelun-Todd DA, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. **Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study.** Arch Gen Psychiatry. 2003b; 60: 766-75.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. **The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia.** Schizophr Bull. 1987; 13: 261-76.

Kelley JJ, Gao XM, Tamminga CA, Roberts RC. **The effect of chronic haloperidol treatment on dendritic spines in the rat striatum.** Exp Neurol. 1997; 146: 471-8.

Keshavan MS, Rosenberg D, Sweeney JA, Pettegrew JW. **Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients.** Am J Psychiatry. 1998a; 155: 774-8.

Keshavan MS, Haas GL, Kahn CE, Aguilar E, Dick EL, Schooler NR, Sweeney JA, Pettegrew JW. **Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible?** J Psychiatr Res. 1998b; 32: 161-7.

Kikinis R, Shenton ME, Gerig G, Hokama H, Haimson J, O'Donnell BF, Wible CG, McCarley RW, Jolesz FA. **Temporal lobe sulco-gyral pattern anomalies in schizophrenia: an in vivo MR three-dimensional surface rendering study.** Neurosci Lett. 1994; 182: 7-12.

Kleinschmidt A, Falkai P, Huang Y, Schneider T, Fürst G, Steinmetz H. **In vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first-episode schizophrenia.** Schizophr Res. 1994; 12: 9-18.

Kopelman A, Andreasen NC, Nopoulos P. **Morphology of the anterior cingulate gyrus in patients with schizophrenia: relationship to typical neuroleptic exposure.** Am J Psychiatry. 2005; 162: 1872-8.

Koutsouleris N, Gaser C, Jäger M, Bottlender R, Frodl T, Holzinger S, Schmitt GJ, Zetsche T, Burgermeister B, Scheuerecker J, Born C, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. **Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study.** Neuroimage. 2008; 39: 1600-12.

Kraepelin, E. **Psychiatrie.** Barth, Leipzig 1896.

Kraepelin E. **Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.** 8., vollst. umgearb. Auflage, III. Bd. Klinische Psychiatrie. II. Teil. Barth, Leipzig 1913.

Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. **Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses.** Arch Gen Psychiatry. 1994; 51: 199-214.

Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Kasai K, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. **Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia.** Neuroimage. 2002; 17: 1711-9.

Kwon JS, McCarley RW, Hirayasu Y, Anderson JE, Fischer IA, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. **Left planum temporale volume reduction in schizophrenia.** Arch Gen Psychiatry. 1999; 56: 142-8.

Lang DJ, Kopala LC, Vidorpe RA, Rui Q, Smith GN, Goghari VM, Honer WG. **An MRI study of basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone.** Am J Psychiatry. 2001; 158: 625-31.

Lang DJ, Khorram B, Goghari VM, Kopala LC, Vidorpe RA, Rui Q, Smith GN, Honer WG. **Reduced anterior internal capsule and thalamic volumes in first-episode psychosis.** Schizophr Res. 2006; 87: 89-99.

Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, Rimmington JE, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC. **Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia.** Lancet. 1999; 353: 30-3.

Lawrie SM, Abukmeil SS. **Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies.** Br J Psychiatry. 1998; 172: 110-20.

Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Donnelly L, Miller P, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC. **Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia.** Biol Psychiatry. 2001; 49: 811-23.

Lee H, Tarazi FI, Chakos M, Wu H, Redmond M, Alvir JM, Kinon BJ, Bilder R, Creese I, Lieberman JA. **Effects of chronic treatment with typical and atypical antipsychotic drugs on the rat striatum.** Life Sci. 1999; 64: 1595-602.

Lewis DA, Lieberman JA. **Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology.** Neuron. 2000; 28: 325-34.

Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R. **Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia.** Biol Psychiatry. 2001a; 49: 487-99.

Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J. **The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches.** Biol Psychiatry. 2001b; 50: 884-97

Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, Tohen M; HGDH Study Group. **Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis.** Arch Gen Psychiatry. 2005; 62: 361-70.

Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, Hodge SM, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT, Seidman LJ. **Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia.** Schizophr Res. 2006; 83: 155-71.

Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. **Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study.** Arch Gen Psychiatry. 2001; 58: 148-57.

McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Nestor PG. **Uniting Kraepelin and Bleuler: the psychology of schizophrenia and the biology of temporal lobe abnormalities.** Harv Rev Psychiatry. 1993;1: 36-56.

McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. **MRI anatomy of schizophrenia.** Biol Psychiatry. 1999; 45: 1099-119.

McGlashan TH. **Is active psychosis neurotoxic?** Schizophr Bull. 2006; 32: 609-13.

Meisenzahl EM, Zetsche T, Preuss U, Frodl T, Leinsinger G, Möller HJ. **Does the definition of borders of the planum temporale influence the results in schizophrenia?** Am J Psychiatry. 2002; 159: 1198-200.

Mesulam MM. **From sensation to cognition.** Brain. 1998; 121: 1013-52.

Mette A. **Wilhelm Griesinger. Der Begründer der wissenschaftlichen Psychiatrie in Deutschland.** Reihe: Biographien hervorragender Naturwissenschaftler, Techniker und Mediziner. Bd. 26, Teubner, Leipzig 1976.

Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS. **MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann's areas of the cortex in patients with schizophrenia with good and poor outcomes.** Am J Psychiatry. 2003; 160: 2154-68.

Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS. **Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia.** Schizophr Res. 2005; 72: 91-108.

Möller HJ, Laux G, Deister A. **Psychiatrie und Psychotherapie**. 2., vollst. überarb. und erw. Auflage, Thieme, Stuttgart 2001.

Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sánchez J, Sarramea F, Pascau J, Desco M. **Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia**. Schizophr Res. 2005; 80: -71.

Murray RM, Lewis SW. **Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?** Br Med J. 1987; 295: 681-682.

Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. **A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia**. Schizophr Bull. 1992;18(2):319-32. Links

Nair TR, Christensen JD, Kingsbury SJ, Kumar NG, Terry WM, Garver DL. **Progression of cerebroventricular enlargement and the subtyping of schizophrenia**. Psychiatry Res. 1997; 74:141-50.

Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. **Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study**. Arch Gen Psychiatry. 1998; 55: 433-40.

Nichols T, Brett M, Andersson J, Wager T, Poline JB. **Valid conjunction inference with the minimum statistic**. Neuroimage. 2005; 25: 653-60.

Noh JS, Kang HJ, Kim EY, Sohn S, Chung YK, Kim SU, Gwag BJ. **Haloperidol-induced neuronal apoptosis: role of p38 and c-Jun-NH(2)-terminal protein kinase**. J Neurochem. 2000; 75: 2327-34.

Noppeney U, Patterson K, Tyler LK, Moss H, Stamatakis EA, Bright P, Mummery C, Price CJ. **Temporal lobe lesions and semantic impairment: a comparison of herpes simplex virus encephalitis and semantic dementia**. Brain. 2007; 130: 1138-47.

Okugawa G, Nobuhara K, Takase K, Saito Y, Yoshimura M, Kinoshita T. **Olanzapine increases grey and white matter volumes in the caudate nucleus of patients with schizophrenia**. Neuropsychobiology. 2007; 55: 43-6.

Okugawa G, Tamagaki C, Agartz I. **Frontal and temporal volume size of grey and white matter in patients with schizophrenia: an MRI parcellation study.** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2007; 257: 304-7.

Paillère-Martinot M, Caclin A, Artiges E, Poline JB, Joliot M, Mallet L, Recasens C, Attar-Lévy D, Martinot JL. **Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia.** Schizophr Res. 2001; 50: 19-26.

Pakkenberg B. **Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics.** Arch Gen Psychiatry. 1990; 47: 1023-8.

Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. **Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison.** Lancet. 2003; 361: 281-8.

Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, Stuart GW, Yung A, Phillips L, McGorry PD. **Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia.** Schizophr Bull. 2005; 31: 672-96.

Pearlson GD, Petty RG, Ross CA, Tien AY. **Schizophrenia: a disease of heteromodal association cortex?** Neuropsychopharmacology. 1996; 14: 1-17.

Pérez-Neri I, Ramírez-Bermúdez J, Montes S, Ríos C. **Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia.** Neurochem Res. 2006; 31: 1279-94.

Perrin MC, Opler MG, Harlap S, Harkavy-Friedman J, Kleinhaus K, Nahon D, Fennig S, Susser ES, Malaspina D. **Tetrachloroethylene exposure and risk of schizophrenia: offspring of dry cleaners in a population birth cohort, preliminary findings.** Schizophr Res. 2007; 90: 251-4

Portas CM, Goldstein JM, Shenton ME, Hokama HH, Wible CG, Fischer I, Kikinis R, Donnino R, Jolesz FA, McCarley RW. **Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging.** Biol Psychiatry. 1998; 43: 649-59.

Pressler M, Nopoulos P, Ho BC, Andreasen NC. **Insular cortex abnormalities in schizophrenia: Relationship to symptoms and typical neuroleptic exposure.** Biol Psychiatry. 2005; 57: 394-8.

Preuss UW, Zetsche T, Jäger M, Groll C, Frodl T, Bottlender R, Leinsinger G, Hegerl U, Hahn K, Möller HJ, Meisenzahl EM. **Thalamic volume in first-episode and chronic schizophrenic subjects: a volumetric MRI study.** Schizophr Res. 2005; 73: 91-101.

Rapoport JL, Giedd J, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, Nelson J, Hamburger S. **Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence.** Arch Gen Psychiatry. 1997; 54: 897-903.

Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolson R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A, Paus T, Evans A. **Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study.** Arch Gen Psychiatry. 1999; 56: 649-54.

Saijo T, Abe T, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Suhara T, Shuno T, Asai K, Okubo Y. **Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study.** Psychiatry Clin Neurosci. 2001; 55: 41-7.

Salgado-Pineda P, Baeza I, Pérez-Gómez M, Vendrell P, Junqué C, Bargalló N, Bernardo M. **Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients.** Neuroimage. 2003; 19: 365-75.

Saze T, Hirao K, Namiki C, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. **Insular volume reduction in schizophrenia.** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2007 Sep 27; [Epub ahead of print].

Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Federman EB, Chase GA, Barta PE, Pearlson GD. **Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia.** Am J Psychiatry. 1994; 151: 842-8.

Servan-Schreiber D, Bruno RM, Carter CS, Cohen JD. **Dopamine and the mechanisms of cognition: Part I. A neural network model predicting dopamine effects on selective attention.** Biol Psychiatry. 1998; 43: 713-22.

Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M. **Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study.** N Engl J Med. 1992; 327: 604-12.

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. **A review of MRI findings in schizophrenia.** Schizophr Res. 2001; 49: 1-52.

Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M, Toone B. **Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms.** Am J Psychiatry. 2001; 158: 234-43.

Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK, Lergen J, Vroulis G, Shvartsburd A, Gordon J, Schoolar JC. **Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study.** Psychiatry Res. 1984; 12: 137-47.

Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N, Jeffries NO, Lenane M, Gochman P, Clasen LS, Blumenthal J, Giedd JN, Rapoport JL. **Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia.** Am J Psychiatry. 2003; 160: 2181-9.

Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack H, van der Schot AC, Kahn RS. **Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia.** Am J Psychiatry. 1998; 155: 1784-6.

Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, van Haren NE, Seifert N, Kahn RS. **Structural brain abnormalities in chronic schizophrenia at the extremes of the outcome spectrum.** Am J Psychiatry. 2001; 158: 1140-2.

Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. **Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies.** Br J Psychiatry. 2006; 188: 510-8.

Susser ES, Lin SP. **Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945.** Arch Gen Psychiatry. 1992; 49: 983-8.

Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, Gorman JM. **Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence.** Arch Gen Psychiatry. 1996; 53: 25-31.

Takahashi T, Suzuki M, Hagino H, Zhou SY, Kawasaki Y, Nohara S, Nakamura K, Yamashita I, Seto H, Kurachi M. **Bilateral volume reduction of the insular cortex in patients with schizophrenia: a volumetric MRI Study.** Psychiatry Res. 2004;132: 187-96.

Teipel SJ, Alexander GE, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H. **Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry.** Brain. 2004; 127: 811-24.

Teipel SJ, Stahl R, Dietrich O, Schoenberg SO, Pernecky R, Bokde AL, Reiser MF, Möller HJ, Hampel H. **Multivariate network analysis of fiber tract integrity in Alzheimer's disease.** Neuroimage. 2007; 34: 985-95.

Teipel SJ, Hampel H. **Neuroanatomy of Down syndrome in vivo: a model of preclinical Alzheimer's disease.** Behav Genet. 2006; 36: 405-15.

Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL. **Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Sep 25; 98(20):11650-5.

Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. **Antibodies to Toxoplasma gondii in patients with schizophrenia: a meta-analysis.** Schizophr Bull. 2007; 33: 729-36.

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. **Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain.** Neuroimage. 2002; 15: 273-89.

Van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. **Focal Gray Matter Changes in Schizophrenia across the Course of the Illness: A 5-Year Follow-Up Study.** Neuropsychopharmacology. 2007; 32: 2057-66.

Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V, Singh B, Copolov D. **Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study.** Arch Gen Psychiatry. 1999; 56: 133-41.

Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. **Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies.** Schizophr Res. 2006; 82: 75-88.

Weinberger DR. **Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia.** Arch Gen Psychiatry. 1987; 44: 660-9.

Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF. **Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins.** Am J Psychiatry. 1992; 149: 890-7.

Weinberger DR. **From neuropathology to neurodevelopment.** Lancet. 1995; 346: 552-7.

Weinberger DR, McClure RK. **Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain?** Arch Gen Psychiatry. 2002; 59: 553-8.

Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TF, Gomes L, Brennan J, Harris AW, Gordon E, Williams LM. **Progressive grey matter atrophy over the first 2-3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study.** Neuroimage. 2006; 32: 511-9.

Whitworth AB, Kemmler G, Honeder M, Kremser C, Felber S, Hausmann A, Walch T, Wanko C, Weiss EM, Stuppaeck CH, Fleischhacker WW. **Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients.** Psychiatry Res. 2005; 140: 225-37.

Wilke M, Kaufmann C, Grabner A, Pütz B, Wetter TC, Auer DP. **Gray matter-changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a statistical parametric mapping study.** Neuroimage. 2001; 13: 814-24.

World Health Organization (WHO). **International Classification of Diseases - ICD 10.** 10. Auflage, 1990.

Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Evans KJAC. **A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation.** Hum Brain Mapping. 1996; 4: 58-73.

Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, Bond D, Stuart GW, McGorry PD, Brewer WJ, Bridle N, Eritiaia J, Desmond P, Singh B, Copolov D, Pantelis C. **A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia.** Schizophr Res. 2001; 52: 37-46.

Woodruff PW, Wright IC, Shuriquie N, Russouw H, Rushe T, Howard RJ, Graves M, Bullmore ET, Murray RM. **Structural brain abnormalities in male schizophrenics reflect fronto-temporal dissociation.** Psychol Med. 1997; 27: 1257-66.

Woods BT. **Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism.** Am J Psychiatry. 1998; 155: 1661-70.

Woods BT, Ward KE, Johnson EH. **Meta-analysis of the time-course of brain volume reduction in schizophrenia: implications for pathogenesis and early treatment.** Schizophr Res. 2005; 73: 221-8.

Woods SW. **Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics.** J Clin Psychiatry. 2003; 64: 663-7.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. **Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia.** Am J Psychiatry. 2000; 157: 16-25

Wyatt RJ. **Neuroleptics and the natural course of schizophrenia.** Schizophr Bull. 1991; 17: 325-51.

Zetzsche T, Meisenzahl EM, Preuss UW, Holder JJ, Kathmann N, Leinsinger G, Hahn K, Hegerl U, Möller HJ. **In-vivo analysis of the human planum temporale (PT): does the definition of PT borders influence the results with regard to cerebral asymmetry and correlation with handedness?** Psychiatry Res. 2001; 107: 99-115.

Zetzsche T, Preuss UW, Frodl T, Schmitt G, Seifert D, Münchhausen E, Tabrizi S, Leinsinger G, Born C, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. **Hippocampal volume reduction and history of aggressive behaviour in patients with borderline personality disorder.** Psychiatry Res. 2007; 154:1 57-70.

Zilles K, Rehkämpner G. **Funktionelle Neuroanatomie. Lehrbuch und Atlas.** Springer Verlag, Berlin, 1998.

Zubin J, Spring B. **Vulnerability - a new view of schizophrenia.** J Abnorm Psychol. 1977; 86:103-26.

7 VBM-Tabellen

Tabellarische Darstellung der Ergebnisse: Tabelle 4.1: Kontrast I und II; Tabelle 4.2: Kontrast III; Tabelle 4.3: Kontrast IV und V.

HEMISPHERE Kontrast Anatomische Struktur	LINKS							RECHTS							T
	konj: [HC > FES] UND [HC > REZ]							konj: [HC > FES] UND [HC > REZ]							
	<i>k_{supra}</i>	k%	FWE	T	x	y	z	<i>k_{supra}</i>	k%	FWE	T	x	y	z	
FRONTALAPPEN															
G. frontalis inf. pars orbitalis	330	2.4	0.001	5.63	-35	37	-13	98	0.7	0.003	5.35	30	36	-16	4.50
G. frontalis sup., medial, orbital	949	16.5	0.001	5.73	-5	46	-9	103	1.5	0.006	5.23	-1	38	-11	4.75
G. frontalis med.	76	0.2	0.003	5.37	-47	39	15	338	0.8	0.001	5.59	49	42	11	5.00
G. frontalis med. pars orbitalis	132	1.9	0.002	5.46	-33	38	-13	69	0.9	0.003	5.37	30	37	-16	5.25
G. frontalis sup., medial	301	1.3	0.007	5.19	-6	55	1								5.50
G. precentralis	227	0.8	0.006	5.21	-53	6	25	358	1.3	0.003	5.40	51	7	39	5.75
G. rectus	1009	14.8	<0.001	5.96	2	37	-26	817	13.7	<0.001	6.22	4	38	-25	6.00
TEMPORALLAPPEN															
G. fusiformis	80	0.4	0.002	5.46	-37	-13	-40								6.25
G. temporalis inf.	69	0.3	0.002	5.51	-37	-13	-39								6.50
G. temp. med.	998	2.5	0.002	5.49	-61	-38	3	616	1.8	<0.001	5.95	58	-9	-12	6.75
INTRA-, PERISYLVISCHE R.															
G. frontalis inf. pars opercularis	615	7.4	0.004	5.32	-44	14	3	172	1.5	<0.001	5.77	39	18	5	7.00
G. frontalis inf. pars triangularis	1028	5.1	<0.001	6.31	-34	25	0	278	1.6	0.001	5.55	37	21	7	7.25
Heschische Querw. (HG)	553	30.7	0.001	5.60	-43	-22	12	322	16.2	0.001	5.65	42	-19	14	7.50
Insula	2195	14.8	<0.001	6.42	-34	23	0	1878	13.3	<0.001	6.19	37	20	4	
Rolandisches Operculum	2347	29.6	<0.001	6.27	-54	-2	1	2685	25.2	<0.001	5.96	55	-19	14	
G. supramarginalis	297	3.0	0.001	5.72	-50	-24	15	325	2.1	<0.001	5.77	56	-22	17	
sup. temporaler Pol	245	2.4	<0.001	5.95	-53	5	-8	37	0.4	0.004	5.32	56	1	0	
G. temporalis sup. (STG)	2845	15.5	<0.001	6.44	-54	-1	-3	1868	7.4	<0.001	5.91	56	-9	-12	
LIMBISCHE REGIONEN															
Amygdala	47	2.7	0.016	4.99	-21	-5	-20								
anteriöer G. cinguli (ACC)	335	3.0	0.001	5.62	-7	50	-3	296	2.8	0.007	5.18	6	35	24	
medianer G. cinguli								457	2.6	0.006	5.22	6	24	34	
Hippocampus	48	0.6	0.019	4.95	-22	-8	-20								
PARIETALLAPPEN															
G. postcentralis	176	0.6	0.002	5.51	-50	-21	15	34	0.1	0.006	5.20	59	-17	17	
BASALGANGLIEN, THALAMUS															
Thalamus	52	0.6	0.031	4.83	-4	-13	0	35	0.4	0.034	4.80	4	-13	1	
Mittelwert	650.2							514.0							
SD	795.9							728.3							
SUMME	14954							10795							

Tabelle 4.2: Ergebnisse aus Kontrast III: verbundene Analyse der Kontraste I und II; gemeinsame Dichteminderungen beider Patientengruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Nach der Korrektur für Alters- und Geschlechtseffekte erfolgte die statistische Auswertung bei einem Schwellenwert von $P < 0.05$ (FWE-korrigiert). Die Grauwertstufen zeigen die Höhe der Spitzenwerte in der jeweiligen anatomischen Region an (rechts. Bereich, in dem die T-Werte liegen). **Statistische Abkürzungen:** *k_{supra}* Anzahl der Voxel über dem Schwellenwert in der anatomischen Region, *k%* prozentualer Anteil der Voxel über Schwellenwert an den Voxel der anatomischen Struktur, *FWE* FWE-korrigierter *P*-Wert, *T* T-Wert, [*x*, *y*, *z*] Koordinaten im MNI Raum [mm], *%diff* prozentuale Differenz der Grauen Substanz zwischen den Gruppen beim angegebenen *T*, *D* Effektgröße (Cohens *d*) beim angegebenen *T*. **Anatomische Abkürzungen:** *G.* Gyrus, *inf.* inferior, *med.* medius, *sup.* superior.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben - ohne ihre Hilfe wäre diese Promotion nicht möglich gewesen.

Besonderer Dank gebührt Frau Priv. Doz. Dr. Eva-Maria Meisenzahl-Lechner, die diese Arbeit von Beginn an bis zur Fertigstellung mit großem Engagement begleitete und betreute. Gleichfalls danke ich ganz herzlich Dr. Nikolaos Koutsouleris, der mir in allen meinen Anliegen weiterhalf, mich beriet und unterstützte.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Mutter für ihre Hilfe beim Korrekturlesen bedanken, sowie bei meinen Eltern für die Unterstützung während meines Studiums.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Silvia Holzinger

geboren: 07.02.1978 in Esslingen a. N.

Studium und Beruf

- seit 12/2007 Assistenzärztin an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
- 10.05.2007 Approbation als Ärztin
- 10/2000 - 19.04.07 Studium der Humanmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München
- 04/2006 - 04/2007 Praktisches Jahr
Royal North Shore Hospital, Sydney, Australien
Krankenhaus München Schwabing
Hospital de Clínicas, Buenos Aires, Argentinien
Hospital Nacional de Pediatría Prof. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentinien
- seit 10/2003 Promotion in der Forschungsgruppe Bildgebung
Psychiatrische Klinik, LMU München
- 09/2001 - 03/2002 Teilnahme am Erasmus-Austauschprogramm
Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spanien
- 10/1998 - 08/2000 Studium der Kommunikationswissenschaft,
Politischen Wissenschaft und Interkulturellen
Kommunikation, LMU München
- 02/1999 - 04/2007 gefördert durch die Studienstiftung des Deutschen Volkes

Schulbildung

- 1988 - 1998 Heinrich-Heine-Gymnasium, Ostfildern
- 08/1995 - 07/1996 Teilnahme am Parlamentarischen Patenschafts-
Programm
North Harford High School, Maryland, USA
- 1984 - 1988 Erich-Kästner-Schule, Ostfildern