

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

Die Bedeutung des anterioren Gyrus cinguli in der Pathogenese
schizophrener Erkrankungen:

Eine magnetresonanztomographische in-vivo Untersuchung zur
Quantifizierung hirnstruktureller Veränderungen

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

vorgelegt von

Dorothee Watz

aus

München

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. E. Meisenzahl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.A. Kretzschmar
Prof. Dr. Th. Heinzeller

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Th. Zetzsche

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2005

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Schizophrenie	1
1.1.1 Herkunft der Bezeichnung	1
1.1.2 Klinisches Bild und Ätiologie der Erkrankung	2
1.2 Hirnstrukturelle Veränderungen und Schizophrenie	6
1.2.1 Entwicklung der neuroanatomischen Forschungen	6
1.2.2 Überblick über Hirnstrukturveränderungen bei schizophrenen Patienten	7
1.2.3 Der Frontallappen und der Gyrus cinguli	8
1.3 Gyrus cinguli	9
1.3.1 Neuroanatomische Struktur	9
1.3.2 Strukturvariationen: Sulcus cinguli und paracingulärer Sulcus	11
1.3.3 Funktionen des Gyrus cinguli	12
1.3.3.1 Untersuchungen an gesunden Personen und tierexperimentelle Befunde	12
1.3.3.2 Untersuchungen bei Störungen des anterioren Gyrus cinguli	15
1.3.3.3 Untersuchungen des Gyrus cinguli bei schizophrenen Patienten	16
2. Fragestellungen und Untersuchungsziele	19
3. Methodik	21
3.1 Allgemeine Methodik	21
3.2 Ethische Aspekte	21
3.3 Untersuchte Patienten und Kontrollpersonen	21
3.4 Untersuchungsmethoden	23
3.4.1 Zerebrale Magnetresonanztomographie	23
3.4.2 Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsplanung	25
3.4.3 Daten-Nachbearbeitung	27
3.5 Bildauswertung	28
3.5.1 Segmentierung der Datensätze	28
3.5.2 Bearbeitung der Zielregionen („Regions of Interest“)	30
3.5.3 Anteriorer Gyrus cinguli	31
3.5.3.1 Anatomische Grenzen und Einteilung in vier Subregionen	31
3.5.3.2 Strukturvariationen und Einteilung des ACC in vier Subgruppen	33
3.5.4 Volumenberechnung	33
3.6 Psychopathologische Messinstrumente	33
3.7 Statistische Auswertung	34
4. Ergebnisse	36
4.1 Untersuchte Patienten und Probanden	36
4.2 Intra- und Inter-Rater-Reliabilität	37
4.3 Intrakranielles Gesamtvolumen	38

4.4 Volumina der grauen Substanzklasse des anterioren Gyrus cinguli	38
4.5 Korrelation zwischen der grauen Substanzklasse des ACC und klinischen Parametern	41
4.6 Strukturvariationen des anterioren cingulären Kortex	42
5. Diskussion	44
5.1 Überblick über Zielsetzung und Ergebnisse der vorliegenden Studie	44
5.2 Volumenveränderungen des anterioren Gyrus cinguli	45
5.2.1 Methodik der Vermessung des ACC	48
5.2.2 Einflüsse der Magnetresonanztomographie	53
5.2.3 Ausgewähltes Patienten- und Probandenkollektiv	54
5.3 Hemisphärenbeteiligung des ACC bei schizophrenen Patienten	56
5.4 Zusammenhänge zwischen strukturellen ACC-Analysen und psychopathologischen Querschnittsdaten	58
5.5 Die Bedeutung des rostralen ACC für die Physiologie und Pathophysiologie von Sprache und Affekt	62
5.6 Strukturvariationen des anterioren cingulären Kortex	63
5.7 Schlussfolgerungen und Ausblick	64
6. Zusammenfassung	66
7. Literaturverzeichnis	67
8. Abkürzungen	79
9. Abbildungsverzeichnis	81
10. Tabellenverzeichnis	82
11. Danksagung	83
12. Lebenslauf	84

1. Einleitung

1.1 Schizophrenie

1.1.1 Herkunft der Bezeichnung

Im Jahre 1911 publizierte der Schweizer Psychiater Eugen Bleuler eine Arbeit mit dem Titel „Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien“ und prägte damit die heute noch gültige Krankheitsbezeichnung Schizophrenie (Bleuler 1911). Dieser Begriff setzt sich aus den beiden griechischen Wörtern σχιζειν *schizein* („spalten“) und φρην *phren* („Zwerchfell“) zusammen. Nach antiker Auffassung wurde das Zwerchfell als Sitz der Seele bzw. des „empfindsamen Geistes“ angesehen. Demnach soll die Bezeichnung Schizophrenie eine Spaltung oder Störung der Seele und des Geistes zum Ausdruck bringen. In diesem Kontext wurde die Schizophrenie etwas verzerrt mit dem Begriff „Spaltungsirresein“ übersetzt. Dabei bezieht sich die „Spaltung“ auf ein gestörtes Zusammenwirken höherer Gehirnfunktionen, die dem Denken, dem Fühlen und dem sozialen Verhalten der Menschen zugrunde liegen. Bleuler betonte also mit seiner Bezeichnung Schizophrenie die mit der Erkrankung verbundene Beeinträchtigung, die mit einer Zersplitterung und Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens einhergeht (Bleuler 1911).

Schizophrene Störungen nach heutiger Klassifikation wurden in historischen Beschreibungen mit Begriffen wie „Geisteskrankheit“, „Verrücktheit“, „Irresein“ oder „Wahnsinn“ belegt. Fast im gesamten Zeitraum schriftlicher Aufzeichnungen finden sich Hinweise auf entsprechende Krankheitssymptome bei den betroffenen Personen. Diese Begriffe sind keineswegs neutral, sondern bringen zum Ausdruck, wie erschreckend und schwer fassbar die Krankheitserscheinungen auf die nicht betroffenen Zeitgenossen gewirkt haben.

Ende des vorletzten Jahrhunderts fasste Emil Kraepelin diese Störungsbilder erstmals unter dem Begriff „Dementia praecox“ zusammen und grenzte sie damit von den affektiven Störungen ab. Die Bezeichnung „Dementia praecox“ beschrieb den vorzeitigen Abbau geistiger Fähigkeiten und beruhte auf Kraepelins Beobachtung, dass bei den Betroffenen die Krankheit in relativ jungen Jahren zum Ausbruch komme und typischerweise einen chronisch progredienten Verlauf nehme (Kraepelin 1919).

1.1.2 Klinisches Bild und Ätiologie der Erkrankung

Die Schizophrenie ist eine häufig auftretende, schwere psychische Störung. Die Prävalenz schizophrener Psychosen wird auf etwa 0,5 bis ein Prozent geschätzt (Möller et al. 1999). 10% der Krankheitsfälle begehen Suizid. Die Störung kann in jedem Lebensalter auftreten, das Hauptmanifestationsalter liegt jedoch zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr. Männer erkranken am häufigsten zwischen dem 20. und dem 25. Lebensjahr, Frauen durchschnittlich fünf Jahre später.

Die klinische Symptomatik der schizophrenen Erkrankungen ist extrem vielfältig und heterogen. Bei voller Symptomausprägung stehen gravierende Störungen von formalem Denken, Wahnphänomene und Halluzinationen, Beeinträchtigungen der Konzentration und Aufmerksamkeit, sowie Antriebsstörungen im Vordergrund. Häufig ist das subjektive Erleben von Ich-Störungen, sowie durch Eindrücke von Fremdbeeinflussung und Gedankenmanipulation beeinträchtigt. Die Affektivität ist verändert, es kann zu innerer Unruhe, Spannungsgefühlen und unbestimmter Angst kommen (Möller et al. 1999). Für die Klassifikation der Symptome ist die Unterscheidung zwischen sogenannten Positiv- und Negativsymptomen bedeutsam. Positive (produktive) Symptome umfassen Halluzinationen, am häufigsten in akustischer Form (Stimmenhören), Wahnideen, formale Denkstörungen, desorganisiertes Verhalten und katatone Symptome. Negative Symptome (Minussymptome) sind dagegen durch Affektverflachung, Verarmung der Sprache, Freudlosigkeit und Interessensverlust (Anhedonie), sozialen Rückzug, wie auch von Motivations- und Willensschwäche gekennzeichnet.

Die große Heterogenität schizophrener Psychosen wird heute in einer begrenzten Zahl von Subtypen in operationalisierten Diagnosesystemen erfasst, mit deren Hilfe über eine festgelegte Zahl von definierten Symptomen und anderen Kriterien (Dauer der Erkrankung, Ausmaß der Beeinträchtigung u.a.) eine diagnostische Einordnung erfolgt. Aktuell sind Diagnosestellungen durch zwei gültige Klassifikationssysteme üblich. Dies ist zum einen das internationale Diagnosesystem „International Classification of Diseases“ in der 10. Fassung (ICD10) und zum anderen das amerikanische „Diagnostical and Statistical Manual“ in seiner 4. Revision (DSM IV). Nach diesen Klassifikationssystemen werden die schizophrenen Psychosen in folgende Subtypen eingeteilt: Paranoid, desorganisierter bzw. hebephrener,

katatoner und undifferenzierter Subtypus, sowie die Schizophrenia simplex. Dabei zeichnen sich der paranoide Subtypus typischerweise durch Wahnideen und / oder Halluzinationen, der hebephrene oder desorganisierte Subtypus durch ein desorganisiertes Verhalten oder Denkzerfahrenheit, der katatone Subtypus durch Stupor, Mutismus, Erregung oder andere motorische Symptome aus. Beim undifferenzierten Typus liegen Symptome aus zwei oder drei der genannten Subtypen vor, ohne dass eine Dominanz einer der Subtypen festgestellt werden kann. Bei der Schizophrenia simplex dominieren Funktionsbeeinträchtigungen, ohne dass eine typisch ausgeprägte paranoide, desorganisierte oder katatone Produktivsymptomatik vorhanden ist.

Die Pathogenese der schizophrenen Störungen ist bis dato nicht aufgeklärt. Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden jedoch zahlreiche Befunde erhoben, die auf einen wesentlichen Einfluss von biologischen Faktoren hindeuten. Neben Hinweisen auf eine genetische Prädisposition fanden sich biochemische, neurophysiologische und neuropsychologische Veränderungen. Es ergaben sich zudem Hinweise auf die Bedeutung von erlebnisreaktiven, psychosozialen und soziokulturellen Einflüssen auf den Krankheitsverlauf. In den vergangenen Jahrzehnten stand die Untersuchung von hirnstrukturellen Veränderungen als möglicher Ausdruck eines gestörten neuronalen Netzwerkes im Rahmen der Ontogenese und der weiteren Krankheitsprogression immer wieder im Mittelpunkt (Möller et al. 1999).

Unter Berücksichtigung dieser verschiedenen Aspekte entstand ein mehrstufiges Arbeitsmodell, in dessen Rahmen versucht wird, den möglichen Einfluss und die mögliche Interaktion biologischer und psychosozialer Faktoren auf die Pathogenese und die Krankheitsprogression schizophrener Störungen zu evaluieren.

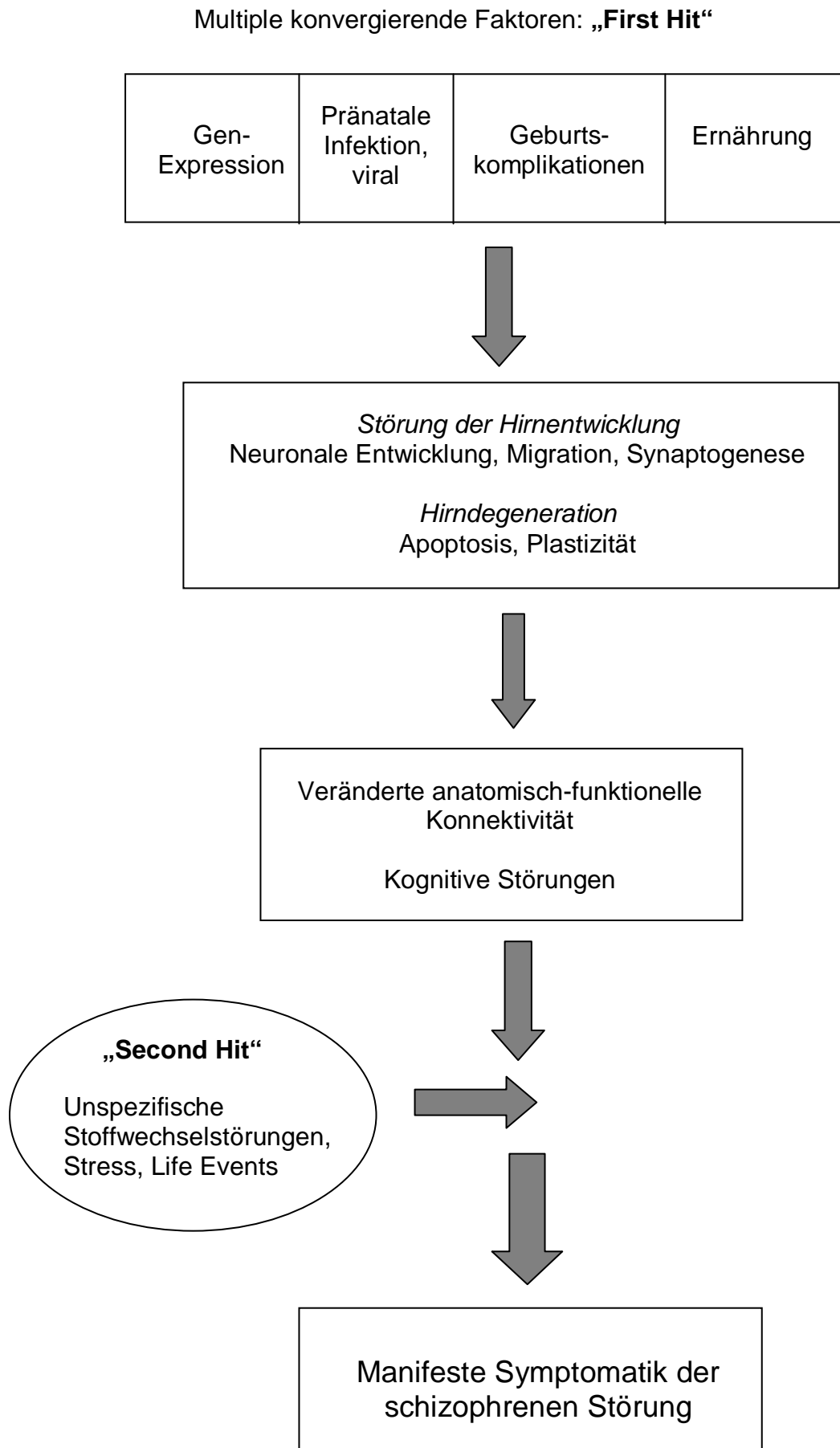
Ausgangspunkt des Stufenmodells ist eine 1. Stufe („**First Hit**“), in der vermutlich verschiedene pathogenetisch relevante Einflussvariablen für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich sind. Hinsichtlich der genetischen Beteiligung lässt sich eine familiäre Belastung bei schizophrenen Psychosen nachweisen. Weiterhin wurden nicht-genetische Faktoren mit der Pathogenese der Schizophrenie in Zusammenhang gebracht. Ausgehend von beobachteten strukturellen und funktionellen Veränderungen des ZNS ist die Hypothese einer zerebralen

Hirnentwicklungsstörung ein zentrales Konzept bei der Diskussion über den Ursprung der Erkrankung. Dafür spricht, dass bei schizophrenen Patienten mehrfach eine erhöhte Inzidenz bestimmter Einflussfaktoren im Embryonal- oder Fetalstadium, wie Geburtstraumata oder Infektionen während der Schwangerschaft, nachgewiesen wurde (Brown et al. 2000, Preti und Cardascia 2000). Diese Faktoren können sowohl pränatal als auch während der weiteren Hirnreifung auf die Entwicklung des ZNS Einfluss nehmen. Für eine Störung der Hirnentwicklung sprechen auch die Berichte über eine abnorme Anordnung und Verteilung von Nervenzellen bei Gehirnen schizophrener Patienten, die als Resultat einer gestörten neuronalen Migration während der Pränatalzeit interpretiert werden können (Jakob und Beckmann 1986, Murray et al. 1992). Die bisher berichteten zytoarchitektonischen Abnormalitäten sind jedoch nach Auffassung einiger Autoren nicht eindeutig auf die Gehirnentwicklung zurückzuführen, da auch Umwelt- und genetische Faktoren einen Einfluss auf die Zellmorphologie haben können (Harrison 1999). Es ist bisher nicht deutlich nachgewiesen, ob es nicht zusätzlich oder sogar alternativ zu einem degenerativen ZNS-Prozess kommen kann.

Zu erwähnen ist, dass auch Angehörige schizophrener Patienten strukturelle Hirnveränderungen zeigen, ohne an einer psychiatrischen Erkrankung zu leiden. Diese veränderte Konnektivität muss somit nicht zwingend zur Manifestation der Erkrankung führen. Nach dem Zweistufenmodell treten in einer 2. Stufe („**Second Hit**“) weitere Faktoren, wie Stress und Life-Events im Sinne besonders belastender Lebensereignisse hinzu, die bei entsprechender Disposition zu einer Manifestation psychotischer Symptome führen.

Fasst man den heutigen Kenntnisstand zusammen, ist von einer genetischen Basis auszugehen, zu der relevante Umweltfaktoren hinzukommen, bis sich schließlich die schizophrene Symptomatik manifestiert. Konsequenterweise wird daher die Hypothese einer Pathogenese mit sowohl erblichen, als auch erworbenen Anteilen favorisiert. In der Abbildung 1.1 ist das mehrstufige Arbeitsmodell zur Pathogenese schizophrener Störungen abgebildet.

Abbildung 1.1: Arbeitsmodell zur Neurobiologie schizophrener Störungen



1.2 Hirnstrukturelle Veränderungen und Schizophrenie

1.2.1 Entwicklung der neuroanatomischen Forschungen

Auf der Suche nach den aktuellen biologischen Grundlagen der schizophrenen Erkrankungen ist es interessant, einen kurzen historischen Überblick über die Entwicklung der neuroanatomischen Forschungen zu geben.

Schon Kraepelin war davon überzeugt, dass der Dementia praecox ein neuropathologisches Korrelat zugrunde liege (Kraepelin 1919). Er gründete deshalb an der Universität München Laboratorien, um ein hirnstrukturelles Substrat der Erkrankung nachzuweisen. Seine Arbeitshypothesen zur Genese schizophrener Störungen standen in Zusammenhang mit der damaligen Annahme, dass alle Geistesstörungen mit einem pathologischen Befund des Gehirns verbunden sind. Die mikroskopische Anatomie nahm in der Zeit Kraepelins, dem Direktor der „Königlichen Psychiatrischen Anstalt“ Münchens, unter der Laborleitung Alois Alzheimers einen zentralen Forschungsschwerpunkt in der Psychiatrie ein. Alzheimer gelang es im Jahre 1897 erstmals, histologische Veränderungen im Neokortex schizophrener Patienten zu beschreiben (Alzheimer 1897). Nachfolgend erschienen in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts zahlreiche Arbeiten zu neuropathologischen Untersuchungen an Gehirnen schizophrener Patienten.

Durch die Einführung neuer bildgebender Verfahren wurde das Interesse der psychiatrischen Hirnforschung zusätzlich gesteigert. Als erstes in-vivo Bildgebungsverfahren wurde die Pneumenzephalographie angewendet, die im Jahr 1927 entwickelt wurde (Jacobi und Winkler 1927). Bei diesem Verfahren erfolgte eine Punktion des suboccipitalen Liquorraumes mit nachfolgender Luftauffüllung. Anschließend wurde eine Schädelröntgenaufnahme durchgeführt. Mit dieser Methode ließen sich signifikant erweiterte Räume im Bereich der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels bei schizophrenen Patienten nachweisen.

In den 70er Jahren entstanden schließlich die ersten tomographischen Bilder. Erstmals beschrieben 1976 Johnstone und Mitarbeiter (Johnstone et al. 1976) mittels der kraniellen Computertomographie Erweiterungen der Seitenventrikel bei schizophrenen Patienten. Diese und nachfolgende Untersuchungen bestätigten die

bereits pneumenzephalographisch nachgewiesene Erweiterung der inneren Liquorräume bei schizophrenen Erkrankten.

Seit dem Beginn der ersten Magnetresonanztomographiestudien Mitte der 80er Jahre wurden neuropathologische Alterationen bei schizophrenen Patienten in zahlreichen Untersuchungen festgestellt. Die Magnetresonanztomographie gestattet es als nicht-invasives bildgebendes Verfahren, in-vivo Hirnforschung zu betreiben. Dadurch kann Gehirngewebe auch junger Patienten ohne Einfluss von Artefakten, wie sie zum Beispiel durch die Gewebefixation post mortem entstehen können, erforscht werden. Durch das hohe Auflösungsvermögen und den guten Kontrast der Kernspintomographie-Aufnahmen ist es möglich, sowohl kortikale als auch subkortikale Strukturen zu vermessen. Die Magnetresonanztomographie ermöglicht somit eine quantitative Analyse des Gehirns in-vivo. So wurden innerhalb der letzten 15 Jahre über 200 MRT-Studien erhoben, in denen unterschiedliche neuropathologische Befunde bei an Schizophrenie erkrankten Patienten beschrieben wurden (Wright et al. 2000).

1.2.2 Überblick über Hirnstrukturveränderungen bei schizophrenen Patienten

Im Folgenden sollen die Hauptbefunde struktureller Hirnveränderungen, die übereinstimmend in der Mehrzahl der Autopsie- und bildgebenden Studien bei schizophrenen Erkrankten erkannt wurden, dargestellt werden.

Einen der häufigsten Befunde stellt die Erweiterung der Seitenventrikel dar, die in mehr als 75% der erhobenen strukturellen MRT-Studien bei schizophrenen Patienten beschrieben wurde (z.B. Andreasen et al. 1990, Bogerts et al. 1990).

Bezüglich des Gesamthirnvolumens ließen sich zwar in einigen MRT-Studien Volumenreduktionen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen feststellen. In fast 80% der durchgeführten Untersuchungen wurden diesbezüglich jedoch keine Unterschiede bei schizophrenen Erkrankten erkannt.

Dagegen fiel in zahlreichen post-mortem und in-vivo Untersuchungen der mediale, sogenannte temporolimbische Anteil des Temporallappens durch Volumenreduktionen bei an Schizophrenie erkrankten Patienten auf. Die stärksten Veränderungen zeigte dabei der Amygdala-Hippocampus-Komplex (z.B. Bogerts 1984, Bogerts et al. 1985, Brown et al. 1986, Bogerts et al. 1990, Copolov et al. 2000). Auch der laterale Temporallappen wies mehrfach strukturelle Veränderungen bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung auf. Wichtige Struktur des

lateralen Temporallappens stellt der Gyrus temporalis superior (STG) dar. Reduzierte STG-Volumina wurden erstmals mit der MRT-Technik von Shenton et al. (1992) aufgezeigt. Darüber hinaus konnten positive Zusammenhänge zwischen Volumenreduktionen des STG und einer gesteigerten Rate an Denkstörungen und Positivsymptomatik, besonders akustischen Halluzinationen, beschrieben werden (Barta et al. 1990, Shenton et al. 1992).

1.2.3 Der Frontallappen und der Gyrus cinguli

Reduzierte metabolische Aktivitäten im Frontallappen schizophrener Patienten, die man als „Hypofrontalität“ bezeichnete, erkannte man bereits in den 70er Jahren mittels radioaktiver Techniken, wie der intraarteriellen Xenoninjektion (Ingvar und Franzen 1974). Entsprechend dieser Befunde beschrieben auch Autoren einiger struktureller MRT-Studien Alterationen des Frontallappens bei schizophren Erkrankten (Bilder et al. 1994, Nopoulos et al. 1995, Gur et al. 2000). Es besteht deshalb großes Interesse, Veränderungen des Frontalkortex mit strukturellen bildgebenden Verfahren darzustellen, da kognitive Störungen und Verhaltensveränderungen schizophrener Patienten durch Läsionen dieses Gehirnbereichs erklärt werden können. In den meisten Studien wurde jedoch der Frontalkortex als gesamte Struktur vermessen, unabhängig von der Tatsache, dass dieser Bereich hoch differenziert ist und unterschiedliche Subregionen beinhaltet.

Neuere Theorien gehen davon aus, dass bei schizophren Erkrankten nicht ausschließlich einzelne Gehirnstrukturen Veränderungen erfahren. So konnten auch Abweichungen funktioneller Verbindungen zwischen verschiedenen Gehirnregionen und fehlerhaft verknüpfte neuronale Funktionskreise bei schizophrenen Störungen erkannt werden. Die heute am meisten vertretene Theorie ist die Hypothese der sogenannten fronto-temporo-limbischen Diskonnektivität (Casanova 1997, Crow 1997, Sigmundsson et al. 2001).

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass insbesondere die Gehirnregionen betroffen sind, die für die Realisierung höherer kognitiver Funktionen von Bedeutung sind. In diesem Kontext nimmt der anteriore Gyrus cinguli eine wichtige Schlüsselposition ein. Aus diesem Grund wurde diese Region des Frontalkortex für die vorliegende Untersuchung ausgewählt.

1.3 Gyrus cinguli

In den vergangenen zehn Jahren rückte der Gyrus cinguli (GC) in den Mittelpunkt der psychiatrischen Hirnforschung. Der Gyrus cinguli ist Teil des limbischen Systems und an der Steuerung wichtiger höherer kognitiver Prozesse, wie Aufmerksamkeit, Konzentration und Affektregulation, sowie Schmerzverarbeitung beteiligt.

Aufmerksamkeitsdefizite sind ein bedeutender Aspekt der kognitiven Dysfunktion schizophrener Patienten. So gehören Störungen der selektiven Aufmerksamkeit zu den schon sehr früh beschriebenen und klinisch offenkundigen Defiziten bei schizophren Erkrankten (Bleuler 1911). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Aufmerksamkeitsstörungen mit Verhaltensauffälligkeiten schizophrener Patienten in Beziehung stehen (Liddle und Morris 1991). Zudem wurden bei schizophren Erkrankten häufig gravierende Störungen von Antrieb und Affektivität beschrieben, die auf Beeinträchtigungen von Strukturen des limbischen Systems, beispielsweise des Gyrus cinguli, hinweisen.

1.3.1 Neuroanatomische Struktur

Der Gyrus cinguli liegt im Bereich der medialen Großhirnrinde bilateral oberhalb des Corpus callosum, sowie vor und unterhalb von dessen Genu. Er beginnt anterior im subgenualen Bereich, biegt um das vordere Ende des Balkens (Genu corporis callosi) herum, folgt dem oberen Rand des Corpus callosum und geht schließlich in den Gyrus parahippocampalis über (siehe Abb. 1.2). Der Gyrus cinguli ist über ein Assoziationsfaserbündel, das sogenannte Cingulum, mit dem Hippocampus verbunden.

Gegenüber dem Neokortex wird der Gyrus cinguli durch den Sulcus cinguli, einer stark ausgeprägten Furche der medialen Kortexoberfläche, abgegrenzt. Der Sulcus cinguli trennt die motorischen Gebiete von dem zum limbischen System gehörenden Gyrus cinguli ab. Somit stellt der Gyrus cinguli anatomisch und funktionell gewissermaßen eine Brücke zwischen den limbischen Strukturen, die mit Gedächtnis und Emotion assoziiert sind, und den übrigen kortikalen Arealen, die für ausführende motorische Funktionen zuständig sind, dar (Devinsky et al. 1995).

posteriore Anteil dagegen durch einen granulären (sensorischen, postcentralen) Typ gekennzeichnet.

Zudem weisen anteriorer und posteriorer Teil des Gyrus cinguli Verbindungen zu unterschiedlichen cerebralen Strukturen auf. Vom anterioren cingulären Kortex (ACC) wurden intensive Verbindungen zur Amygdala, dem Nucleus accumbens des Striatums, dem medialen dorsalen Thalamus, sowie zu motorischen und präfrontalen kortikalen Arealen erkannt. Dagegen hält der posteriore Gyrus cinguli Faserzüge zu orbitofrontalen, parietalen und temporalen Bereichen des Kortex aufrecht (Vogt et al. 1992).

1.3.2 Strukturvariationen: Sulcus cinguli und paracingulärer Sulcus

In Zusammenhang mit der neuroanatomischen Struktur sind auch Strukturvariationen des cingulären Kortex zu erwähnen.

Etwa zwei Drittel des menschlichen Kortex sind in Sulci eingeteilt (Zilles 1998), wobei diesbezüglich die mediale Kortexoberfläche, insbesondere der cinguläre Kortex, durch erhebliche interindividuelle Strukturvariationen auffiel. Die Sulci in diesem Bereich unterscheiden sich von Person zu Person bezüglich der Lage und der Kontinuität des Sulcus cinguli (CS) sowie in Bezug auf das Vorkommen bzw. Fehlen des sogenannten paracingulären Sulcus (PCS). Der PCS ist ein zusätzlicher Sulcus, der dorsal des Sulcus cinguli liegt und den Gyrus cinguli in zwei einzelne zueinander parallele Gyri aufteilt (Paus et al. 1996a, Paus et al. 1996b, Yücel et al. 2001).

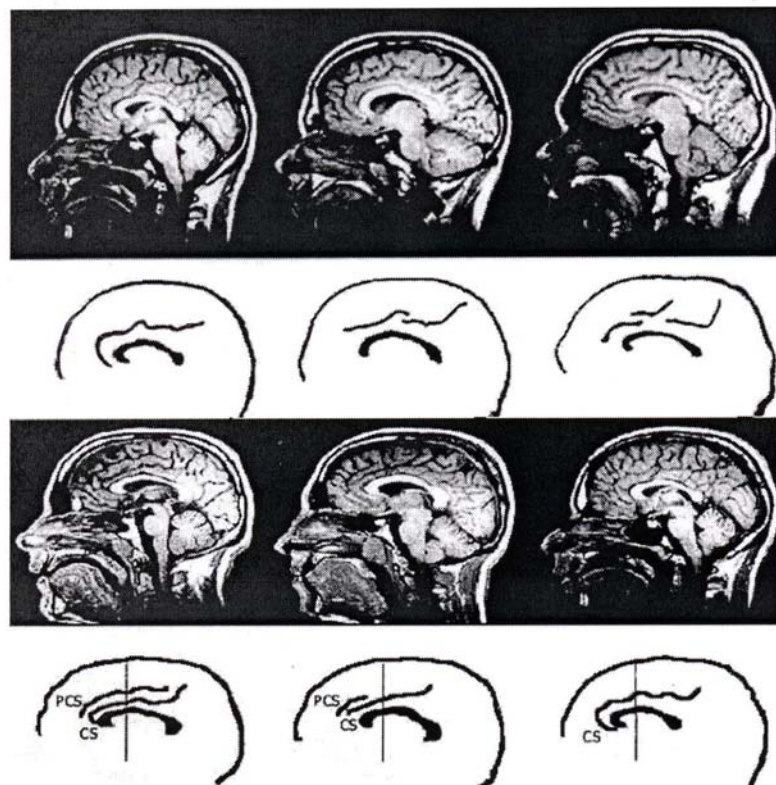
Zur Beschreibung dieser interindividuellen Strukturvariationen des cingulären Kortex wird aktuell weit verbreitet die Einteilung von Vogt et al. (1995) verwendet. Diese geht von einem einfachen und doppelten, sowie einem segmentierten und nicht-segmentierten Gyrus cinguli aus. Diese Einteilung wurde ursprünglich an post-mortem Präparaten entwickelt und nachfolgend auf in-vivo Verfahren beispielsweise der Kernspintomographie zur Untersuchung des cingulären Kortex übertragen.

Durch das Auftreten des paracingulären Sulcus (PCS) entsteht per Definition ein sogenannter doppelter Gyrus cinguli. Somit erfolgt die erste Aufteilung in einen einfachen oder doppelten Gyrus cinguli, abhängig vom Fehlen bzw. Vorkommen des PCS. Eine weitere Einteilung ist davon abhängig, ob ein quer zum Sulcus cinguli

verlaufender Sulcus den Gyrus cinguli in rostro-kaudaler Richtung teilt und damit zu einem sogenannten segmentierten Gyrus cinguli führt.

In Abbildung 1.3 sind die interindividuellen Strukturvariationen des cingulären Kortex mit Vorkommen bzw. Fehlen des PCS dargestellt (CS = Sulcus cinguli; PCS = paracingulärer Sulcus).

*Abbildung 1.3: Interindividuelle Strukturvariationen des cingulären Kortex;
aus Yücel et al. 2003*



1.3.3 Funktionen des Gyrus cinguli

1.3.3.1 Untersuchungen an gesunden Personen und tierexperimentelle Befunde

Inzwischen existiert eine umfangreiche Literatur zu möglichen Funktionen des Gyrus cinguli. Neben der anatomischen Zweiteilung dieser Gehirnstruktur ergaben sich auch Hinweise auf eine funktionelle Heterogenität des anterioren und posterioren Abschnittes des cingulären Kortex (Vogt et al. 1992).

Im posterioren Teil des Gyrus cinguli sind vermutlich die Bereiche zur Regulation der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit, des räumlichen Gedächtnisses und der Kontrolle von Augenbewegungen lokalisiert. Dieser Abschnitt scheint hingegen kaum in affektive Funktionen involviert zu sein (Vogt et al. 1992).

Häufiger als der posteriore Bereich wurde in tierexperimentellen und klinischen Studien der vordere Abschnitt des Gyrus cinguli bezüglich funktioneller Kriterien untersucht. Es ergeben sich deutliche Hinweise darauf, dass der anteriore cinguläre Kortex (ACC) für wichtige cerebrale Funktionen eine zentrale Rolle einnimmt. Dazu gehören motorische Aufgaben, die Regulation von Aufmerksamkeit, Motivation, Stimmung und Emotion.

In Bezug auf die Motorik ist der anteriore Gyrus cinguli vermutlich wesentlich an der Umsetzung einer Bewegungsabsicht (Intention) in ein tatsächliches Motorprogramm, besonders bei emotional getragenen Ausdrucksbewegungen, wie Mimik und Gestik, beteiligt.

Es gilt als gesichert, dass der anteriore cinguläre Kortex einen wichtigen Bestandteil eines übergeordneten Aufmerksamkeitssystems darstellt. Damit nimmt er eine bedeutende Aufgabe bei der selektiven Aufmerksamkeit auf bestimmte Reize ein. Aufgabe dieses Systems ist es, aus komplexen, miteinander konkurrierenden Möglichkeiten die geeignete auszuwählen.

Dieses Aufmerksamkeitssystem kann untersucht werden, indem ein Paradigma zur Herbeiführung einer Konfliktsituation eingesetzt wird. Dazu führten Posner und Raichle (1994) ein Experiment mit sogenannten Stroop-Aufgaben durch: Die gesunden Versuchspersonen sollten die Druckfarbe eines Wortes benennen, wenn das Wort selbst eine andere Farbe bezeichnete. Dieses fiel den Personen sehr viel schwerer, als wenn das Wort entweder keine oder die richtige Farbe hatte. Der Stroop-Effekt ist ein Merkmal für fokussierte aufmerksame Verarbeitung. Bei Versuchen mit Stroop-Aufgaben stellten Posner und Raichle fest, dass der anteriore Gyrus cinguli in höherem Ausmaß aktiviert wurde als bei Versuchen ohne bestehende Konfliktsituationen. Übereinstimmend dazu erkannten auch Corbetta et al. (1991) eine Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli ausschließlich dann, wenn den Studienpersonen mehrere Stimuli dargeboten wurden, auf die die Personen ihre

Aufmerksamkeit richteten. Man nimmt deshalb an, dass die Aktivierung des ACC mit der Auswahl mehrerer miteinander konkurrierender Reize assoziiert ist und diese Gehirnstruktur damit eine wichtige Aufgabe bei der Kontrolle selektiver Aufmerksamkeit einnimmt.

Zudem konnten durch elektrische Stimulationen des anterioren cingulären Kortex vegetative Reaktionen, wie Veränderungen von Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz ausgelöst werden (Smith 1945, Kaada 1951). Auch bei der kortikalen Verarbeitung von Schmerz scheint der anteriore Gyrus cinguli im Sinne einer emotionalen Bewertung dieses sensorischen Reizes beteiligt zu sein (Jones et al. 1991, Talbot et al. 1991).

Infolge der Heterogenität der Funktionen des anterioren Gyrus cinguli sind insbesondere auch die Studien von Interesse, in denen diese Gehirnregion bezüglich funktioneller Kriterien in verschiedene Einzelbereiche aufgeteilt wurde.

Ausgehend von tierexperimentellen Forschungen an Gehirnen von Rhesusaffen beschrieben Vogt et al. (1992) eine funktionelle Einteilung des anterioren Gyrus cinguli in folgende fünf Bereiche:

1. Viszeromotorisches Areal (VMA) im subgenualen Abschnitt des ACC: Stimulationen dieses Gebietes führten zu Veränderungen von Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, sowie zu einer Parasympathikusaktivierung bei den untersuchten Tieren
2. Sprachgebiet (VOA, vocalization area) im präcallosalen Bereich des anterioren Gyrus cinguli
3. und 4. Schmerz- (NCA, nociceptive area) und Aufmerksamkeitsareal (AAA, attention to action area) im vorderen, oberhalb des Balkens gelegenen anterioren Gyrus cinguli
5. CMA (cingulate motor area) im hinteren oberhalb des Corpus callosum gelegenen anterioren cingulären Kortex. Dieses Areal kontrolliert Aufgaben des Bewegungssystems.

Ergebnisse zytoarchitektonischer, elektrophysiologischer und bildgebender Untersuchungen ließen dagegen beim Menschen eine funktionelle Zweiteilung des anterioren Gyrus cinguli in eine affektive und kognitive Untereinheit erkennen

(Devinsky et al. 1995, Bush et al. 2000). Die affektive Einheit setzt sich aus den Broca-Arealen 24a-c, 25 und 32, also dem subgenualen und präcallosalen Abschnitt des ACC zusammen. Von diesem Anteil wurden Verbindungen zur Amygdala, dem periaquäduktalen Grau, zum Striatum und Hippocampus aufgezeigt. Zudem wurden Beziehungen zu autonomen, viszeromotorischen und endokrinen Systemen beschrieben. Von funktioneller Seite her ist der vordere Bereich des ACC an der Regulation von Gefühlsantworten und an emotional-assoziierten Lernvorgängen beteiligt (Devinsky et al. 1995, Bush et al. 2000).

Die oberhalb des Corpus callosum gelegenen dorsalen Anteile des anterioren Gyrus cinguli (Broca-Areale 24a'-c' und 32') wurden dagegen als kognitive Untereinheit bezeichnet. Von diesem Abschnitt wurden Verbindungen zu präfrontalen und parietalen Gebieten aufgezeigt. Diesem Bereich des ACC wurden überwiegend Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen sowie motorische Aktivitäten zugeschrieben. Zudem scheint der hintere Abschnitt des ACC eine wichtige Funktion bei der Empfindung von Schmerzreizen einzunehmen (Devinsky et al. 1995, Bush et al. 2000).

1.3.3.2 Untersuchungen bei Störungen des anterioren Gyrus cinguli

Entsprechend der vielfältigen Funktionen des anterioren Gyrus cinguli erwartet man multiple und schwere Veränderungen bei Schädigungen dieser Gehirnregion.

Beobachtungen neurochirurgischer Gewebentfernungen, Tumorerkrankungen oder Gefäßmissbildungen, ischämischer Läsionen oder Epilepsien im Bereich des anterioren Gyrus cinguli ließen häufig Störungen bestimmter Funktionen und Verhaltensauffälligkeiten erkennen. Beispielsweise wurden Reduktionen von Spontansprache und Bewegungen, sowie verminderte Reaktionen auf sensorische Stimuli und Umweltreize beschrieben (Tow und Whitty 1953). Den betroffenen Personen mangelte es sowohl an psycho- als auch lokomotorischem Antrieb, was einerseits als Abgestumpftheit und Gleichgültigkeit, andererseits als Bewegungsarmut, der sogenannten Akinese, imponierte.

Nach ausgedehnten bilateralen Läsionen des anterioren Gyrus cinguli beobachtete man das Krankheitsbild des sogenannten akinetischen Mutismus. Die betroffenen

Personen fielen durch einen Verlust von Spontansprache und Bewegungen, sowie fehlenden Antworten auf Schmerzreize auf. Die Patienten wandten sich zwar noch externen Stimuli zu, zeigten jedoch keine willentliche Aktivität mehr auf diese Reize (Amyes und Nielsen 1953, Barris und Schumann 1953, Laplane et al. 1981).

Zudem beschrieben einige Autoren schwere Verhaltensauffälligkeiten bei Personen mit Läsionen oder Tumoren im anterioren cingulären Kortex. Dazu zählen beispielsweise Veränderungen von Affekt, wie Apathie, enthemmendes, zwanghaftes und aggressives Verhalten (Malamud 1967, Angelini et al. 1981).

Auf der anderen Seite wurde über klinische Besserungen durch das chirurgische Verfahren der anterioren Cingulektomie bei der Behandlung mentaler Erkrankungen berichtet (Whitty et al. 1952). Erfolge ließen sich beispielsweise bei Patienten mit therapieresistenten Zwangsstörungen und Depressionen, aber auch bei Personen mit schweren chronischen Schmerzzuständen beobachten (Foltz und White 1962, Spangler et al. 1996).

1.3.3.3 Untersuchungen des Gyrus cinguli bei schizophrenen Patienten

Die Symptome, die bei Läsionen des Gyrus cinguli beschrieben wurden, wie Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit, Verhaltensänderungen, Antriebsstörungen und Alterationen von Affekt und Emotion, lassen an die klinische Symptomatik schizophrener Patienten denken.

Der vordere Bereich des Gyrus cinguli könnte im Falle seiner Alteration eine zentrale Position in der Pathophysiologie der Schizophrenie einnehmen. Die Vermutung einer krankheitsassoziierten Alteration des Gyrus cinguli wurde durch postmortale Untersuchungen und in-vivo Studien struktureller und funktioneller Art gestützt.

PET-Studien zu dem erwähnten Stroop-Effekt, der die angespannte Aufmerksamkeit der Untersuchungspersonen überprüft, lassen vermuten, dass eine Funktionsstörung des anterioren Gyrus cinguli bei schizophrenen Erkrankungen für die Genese der klinischen Symptomatik von Bedeutung sein könnte.

Wie berichtet, hatten gesunde Versuchspersonen dann Schwierigkeiten, die Druckfarbe eines Wortes zu benennen, wenn das Wort selbst eine andere Farbe bezeichnete. In Untersuchungen wurde erkannt, dass diese Aufgaben schizophrenen

Patienten besonders große Probleme bereiteten und bei ihnen im Vergleich zu gesunden Personen zu signifikant häufigeren Fehlern führten. Wie erwähnt, zeigte der anteriore Gyrus cinguli auf parallel zu den Stroop-Aufgaben erhobenen PET-Aufnahmen bei gesunden Personen höchste Aktivität (Posner und Raichle, 1994). Wenn an dem Stroop-Effekt die Aktivierung des vorderen Gyrus cinguli beteiligt ist, könnte eine Fehlregulation dieser Gehirnregion zu dem bei schizophrenen Patienten beobachteten Defizit beitragen.

Für diesen Zusammenhang sprechen die während funktioneller bildgebender Untersuchungen beobachteten Minderaktivierungen des ACC bei schizophren Erkrankten während der Durchführung von Stroop-Aufgaben. Zudem ließen sich unter Ruhebedingungen deutliche funktionelle Veränderungen in Hinblick auf die metabolische Aktivität und Durchblutung dieser Gehirnregion bei schizophrenen Störungen nachweisen (z.B. Carter et al. 1997, Haznedar et al. 1997, Carter et al. 2001, Yücel et al. 2002b). Ausgehend von den Veränderungen funktioneller Art des anterioren Gyrus cinguli vermutet man auch strukturelle Alterationen dieser Gehirnregion bei schizophrenen Patienten.

Für das Vorliegen von strukturellen und volumetrischen Veränderungen sprechen zudem die Befunde an post-mortem Gewebe. Zwar ist bis heute unklar, welche Ursachen der Reduktion von Gehirngewebevolumen bei schizophrenen Störungen zugrunde liegen. Man vermutet jedoch als Erklärung zelluläre Veränderungen, beispielsweise eine reduzierte Anzahl von Neuronen oder Gliazellen sowie eine verminderte dendritische Arborisierung oder eine reduzierte Synapsendichte (Eastwood und Harrison 2001, Church et al. 2002, Harrison 2004). Zudem müssen andere Prozesse, wie eine Veränderung des Extrazellärraumes in Betracht gezogen werden.

Bezüglich der neuronalen Strukturen führten Benes und Mitarbeiter intensive histologische Experimente zum Gyrus cinguli bei schizophren Erkrankten durch (z.B. Benes et al. 1987, Benes et al. 1992, Benes et al. 1998). Diese Forschungsgruppe fand neben Veränderungen von Pyramidenzellen deutliche Hinweise auf eine Störung der im Gyrus cinguli lokalisierten GABAergen Interneurone bei schizophren Erkrankten. Die Interneurone in Schicht II bis VI fielen durch eine reduzierte Anzahl,

eine geringere Größe und weitere Zellabstände auf. Zudem wurde eine gesteigerte Anzahl langer vertikaler Axone im cingulären Kortex schizophrener Patienten verglichen mit gesunden Individuen beschrieben.

Neben den Erkenntnissen zur Zellmorphologie lassen auch verschiedene neurochemische Parameter im Bereich des cingulären Kortex an Veränderungen dieser Gehirnregion bei schizophren Erkrankten denken. Einen wichtigen Marker stellt die Aminosäure N-Acetylaspartat (NAA) dar, da diese Substanz vermutlich an neuronalen, axonalen und dendritischen Prozessen beteiligt ist. Eine NAA-Reduktion im Bereich des anterioren Gyrus cinguli, wie sie beispielsweise von der Arbeitsgruppe von Deicken et al. (Deicken et al. 1997) und von Ende und Mitarbeitern (Ende et al. 2000) beschrieben wurde, kann daher Hinweise auf eine Dysfunktion oder einen Verlust von Neuronen und Axonen geben und somit mögliche neuronale Korrelate von funktionellen Defiziten bei schizophren Erkrankten nachweisen.

2. Fragestellungen und Untersuchungsziele

Trotz des großen Interesses, mögliche Unterschiede des anterioren cingulären Kortex bei schizophrenen Patienten aufzuzeigen, wurden erst relativ wenige Untersuchungen dieser Gehirnstruktur mit den Verfahren der strukturellen Kernspintomographie erhoben.

Eine vollständige Erfassung des ACC und dessen differenzierte Aufteilung in Subregionen wurde in Untersuchungen zu schizophrenen Erkrankungen bisher noch nicht vorgenommen. Da jedoch in zahlreichen funktionellen bildgebenden und einigen post-mortem Studien Veränderungen des anterioren Gyrus cinguli bei schizophrenen Patienten nachgewiesen wurden, ist die Annahme naheliegend, dass in-vivo strukturelle Alterationen dieser Gehirnregion bei schizophren Erkrankten existieren.

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurde ein homogenes Kollektiv bestehend aus 50 männlichen schizophren erkrankten Patienten und der entsprechenden Anzahl geschlechts-, alters- und händigkeitsgemachter gesunder Kontrollpersonen untersucht.

Hintergrund, weshalb ausschließlich männliche Personen in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, war das Konzept der „Hirnentwicklungsstörung“, das im Jahr 1992 von Murray und Mitarbeitern für männliche schizophrene Patienten entwickelt wurde. Die Annahmen beruhten auf Erkenntnissen epidemiologischer Studien, die zeigten, dass schizophrene Erkrankungen ihren frühesten Manifestationszeitpunkt bei jungen Männern aufweisen und dass die klinische Symptomatik in diesen Fällen den schlechtesten Verlauf zeigt. Unter Berücksichtigung der vorhandenen Datenlage wurde postuliert, dass insbesondere von einer Schizophrenie betroffene Männer neben einer Positivsymptomatik mit Halluzinationen, Wahnideen, formalen Denkstörungen und desorganisiertem Verhalten eine ausgeprägte Negativsymptomatik mit kognitiven Defiziten aufweisen. Es gibt Hinweise, dass bei diesen Patienten möglicherweise eine Entwicklungsstörung des Gehirns nachweisbar ist (Murray et al. 1992). Dieses Konzept bildete einen Ausgangspunkt für die vorliegende wissenschaftliche Arbeit.

Zusammenfassend wurde die Studie angelegt, um folgende Fragen zu beantworten:

1. Zeigt sich bei schizophrenen Patienten eine Verminderung des Volumens der grauen Substanzklasse des links- und rechtshemisphärischen anterioren Gyrus cinguli einschließlich der definierten vier Subregionen des ACC im Vergleich zu gesunden Kontrollen?
2. Lässt sich durch eine unterschiedliche Beteiligung von Subregionen ein Teil der Diskrepanzen zwischen früheren Studienergebnissen erklären?
3. Besteht bei den untersuchten schizophrenen Patienten ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der grauen Substanz des ACC und der klinischen Symptomatik?
4. Lassen sich interindividuelle Strukturvariationen des anterioren cingulären Kortex bei gesunden Personen feststellen? Zeigen sich Veränderungen dieser Strukturvarianten bei schizophrenen Erkrankten?

Die vorgestellten Fragen zu möglichen strukturellen Veränderungen im Bereich des ACC sollten anhand von MRT-Datensätzen eines homogenisierten Patientenkollektivs männlicher junger schizophrener Patienten geprüft werden.

3. Methodik

3.1 Allgemeine Methodik

Nachfolgend werden alle allgemeinen Aspekte der Methodik dargestellt, die von studienübergreifender Relevanz sind. Dazu zählen ethische Aspekte, die Methodik der Probanden- und Patientenauswahl und die Darstellung der Datensatz-Akquisition mit den Verfahren der strukturellen Kernspintomographie. Weiterhin wird die Nachbearbeitung der erhobenen Datensätze mit dem Verfahren *ANALYZE*, die Durchführung der Segmentierung mit dem Softwareverfahren *BRAINS* und die anatomische Einzelbearbeitung des anterioren Gyrus cinguli aufgezeigt. Schließlich werden Versuchsplanung, Psychopathometrie und statische Methoden beschrieben.

3.2 Ethische Aspekte

Die Projektpläne aller wissenschaftlichen Untersuchungen wurden vor Untersuchungsbeginn durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität geprüft und genehmigt. Alle Patienten und gesunden Probanden wurden anhand von Merkblättern ausführlich über den Ablauf der jeweiligen Untersuchungen und über die damit verbundenen Risiken in Kenntnis gesetzt. Zudem wurden die Untersuchungspersonen über die Möglichkeit, die Teilnahme jederzeit, ohne Angabe von Gründen oder Inkaufnahme von Nachteilen widerrufen zu können, aufgeklärt. Das Einverständnis wurde schriftlich fixiert. Die Teilnahme der schizophrenen Patienten wurde nicht honoriert. Die gesunden Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung, deren Höhe sich nach dem zeitlichen Umfang der jeweiligen Untersuchung bemaß.

3.3 Untersuchte Patienten und Kontrollpersonen

Insgesamt wurden 50 männliche Patienten mit der klinischen Diagnose einer Schizophrenie untersucht. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Rechtshänder.

Die schizophrenen Patienten erfüllten die Diagnosekriterien 295 des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) (Saß et al. 2000) und die F20-Kriterien der *Internationalen Klassifikation psychischer Störungen* (International Classification of Diseases, Version 10, ICD-10, WHO, 2000). Alle Patienten wurden

stationär in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität therapiert. Nach ausreichender Stabilisierung wurden die Patienten kurz vor ihrer Entlassung auf psychopathologische Befunde mittels standardisierter Tests befragt.

Zur Heranziehung eines gesunden Vergleichskollektivs wurden 50 Kontrollprobanden im Alter von 18-65 Jahren aus der Bevölkerung einbezogen. Die Probanden waren händigkeits- und altersgematcht, sowie nach den Jahren der Schulbildung ausbildungsgematcht.

Alle Patienten und Probanden wurden ausführlich voruntersucht, um Erkrankungen, die Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten, auszuschließen. Durch die radiologische Abteilung erfolgte die genaue Einhaltung der Ausschlusskriterien für Untersuchungen mit der Kernspintomographie. Dazu zählten für Patienten und Probanden neben dem Fehlen der Zustimmungsfähigkeit auch das Vorliegen von Metallobjekten im Körper (zum Beispiel Herzschrittmacher, Prothesen, Insulinpumpen etc.) und bei weiblichen Personen eine bestehende Schwangerschaft. Als weitere generelle Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer galten neurologische Erkrankungen oder in der Vorgeschichte ein Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstseinsverlust, Alkohol- oder sonstige Substanzabhängigkeit, sowie die Einnahme von Glukokortikoiden oder massive Gewichtsveränderungen in den vergangenen drei Monaten vor Studieneinschluss.

Die Kontrollprobanden durften weder in ihrer eigenen Anamnese noch in der Familie ersten Grades psychiatrische Erkrankungen aufweisen.

Ausschlusskriterien für die Patienten waren der aktuelle Gebrauch von Benzodiazepinen und Antiepileptika innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneinschluss und eine elektrokonvulsive Therapie in der Krankenanamnese. Weitere Ausschlusskriterien für Patienten waren andere Achse-I-Störungen. Dies wurde unter Zuhilfenahme von psychiatrischer Anamnese, Konsultation des behandelnden Arztes und Untersuchung der Patientenakten geprüft.

3.4 Untersuchungsmethoden

3.4.1 Zerebrale Magnetresonanztomographie

Die Untersuchung erfolgte mit dem Verfahren der strukturellen Magnetresonanztomographie. Im Folgenden sollen die physikalischen Grundlagen dieser bildgebenden Methode erläutert werden.

Die Magnetresonanztomographie beruht auf dem physikalischen Prinzip der Kern-Spin-Resonanz (engl. Nuclear Magnetic Resonance: NMR). Dieses Phänomen wurde durch Felix Bloch und Edward M. Purcell im Jahr 1946 gleichzeitig unabhängig voneinander beschrieben. 1952 wurden sie für diese Leistung mit dem Nobelpreis der Physik ausgezeichnet.

Grundlage dafür, dass sich der von Bloch und Purcell beschriebene Effekt der Kernspinresonanz auch im medizinischen Bereich ausnützen lässt, ist der hohe Anteil von Wasserstoffatomen in Proteinen und Makromolekülen des menschlichen Gewebes. Wasserstoffatome sind Atomkerne ungerader Nukleonenzahl. Sie enthalten einen Kern aus einfach positiv geladenen Elementarteilchen, den sogenannten Protonen. Atomkerne ungerader Nukleonenzahl verfügen über eine Eigendrehung, den sogenannten Nettodrehimpuls (*Spin= Eigenrotation eines Teilchens*). Da bewegte Ladungen ein Magnetfeld induzieren, erzeugt auch der *Spin* des positiv geladenen Protons des Wasserstoffs ein Magnetfeld, das als Magnetisches Dipolmoment bezeichnet wird. Im magnetfeldfreien Raum sind diese magnetischen Dipolmomente der Protonen in alle Raumrichtungen orientiert, das heißt isotrop verteilt.

Die Dipolmomente der Wasserstoffatome können sich durch Anlegen eines starken äußeren Magnetfeldes einer Feldstärke von 0.3 bis 1.5 Tesla ausrichten (1 Tesla = 10.000 Gauß; zum Vergleich: Stärke des Erdmagnetfeldes = 0.5 Gauß). Die Auslenkung der magnetischen Dipolmomente kann dabei entweder parallel oder antiparallel zur Feldstärke sein. Da die parallele Ausrichtung energetisch geringfügig günstiger ist als die antiparallele, ergibt sich aus der Summation der ausgerichteten Dipolmomente ein Netto-Magnetisierungsvektor (M-Vektor) in paralleler Ausrichtung zum statischen Magnetfeld.

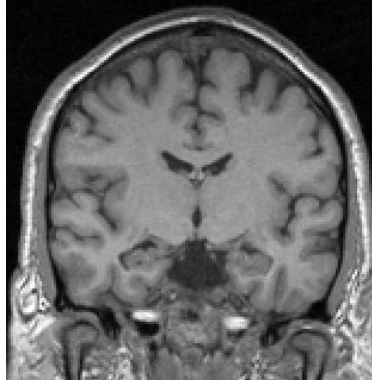
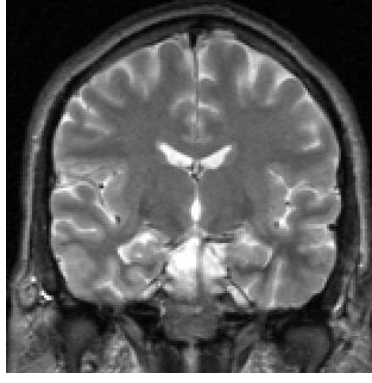
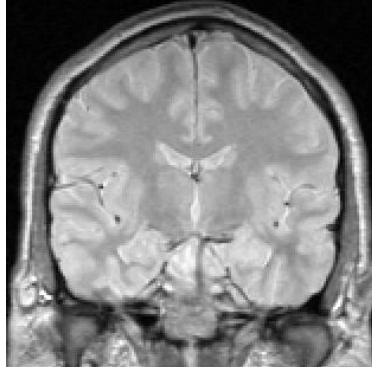
Um Atomkerne in einem Magnetfeld anzuregen, werden kurze Radioimpulse hoher Intensität aus Radiofrequenzspulen ausgestrahlt. Durch diesen hochfrequenten elektromagnetischen Impuls wird der M-Vektor unter Aufnahme von Energie aus seiner parallelen Vorzugsrichtung ausgelenkt. Nach Beendigung des Impulses kehrt der M-Vektor wieder rasch in seine parallele Ausrichtung zurück. Dieses „Zurückfallen“ in die bevorzugte energetisch niedrigere Ausrichtung bezeichnet man als Relaxation. Dabei wird die zuvor zugeführte Energie wieder als Signal abgegeben, das dann in den Radiofrequenzspulen des MR-Tomographen gemessen wird. Die Zeit, die vergeht, bis die Kernspins aus ihrer gestörten Lage in die Vorzugsrichtung zurückgekehrt sind, nennt man Relaxationszeit.

Man unterscheidet zwei Relaxationszeiten, die T1- (Spin-Gitter)- und T2- (Spin-Spin)-Relaxationszeit. Die T1-Relaxationszeit beschreibt den Wiederaufbau des Gesamtmagnetisierungsvektors in Richtung des Hauptmagnetfeldes (longitudinale Relaxationszeit). Die T2-Relaxationszeit ist die Zeitkonstante, die die Abnahme des Gesamtmagnetisierungsvektors in der transversalen Richtung zum Hauptmagnetfeld charakterisiert (transversale Relaxationszeit).

Durch Variation der elektromagnetischen Anregungsimpulse lassen sich die einzelnen Relaxationszeiten anheben oder verringern. Dazu wird die Zeit zwischen zwei Auslenkimpulsen (= TR-, Repetitionszeit) und die Zeit zwischen Auslenkimpuls und Signalmessung (= TE-, Echozeit) unterschiedlich gewählt. Diese beiden Parameter bilden somit die Grundlage für die Interpretation von MRT-Bildern bezüglich ihrer Gewichtung. Die dadurch entstehenden unterschiedlichen Signalintensitäten ermöglichen es, einzelne Gewebearten gut zu differenzieren und von pathologischen Prozessen abzugrenzen. Die Eigenschaften der verschiedenen MRT-Sequenzen sind in Abbildung 3.1 dargestellt.

In zahlreichen Studien am Tier, am Menschen und in-vitro wurde untersucht, ob es bei der Kernspintomographie durch die Verwendung der starken Magnetfelder, die rasch wechselnden Gradientenfelder und die elektromagnetischen Impulse langfristig gesehen zu neoplastischen oder anderen Erkrankungen kommen kann. Bisher ließen sich keine Hinweise auf eine akute oder chronische Gefährdung durch die Magnetresonanztomographie nachweisen.

Abbildung 3.1: Eigenschaften der verschiedenen MRT-Sequenzen

<p><u>3D-T1 gewichtete Sequenz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - freie Flüssigkeit (Liquor) hypointens im Vergleich zur grauen Substanz - gute Abgrenzung zwischen grauer und weißer Substanz - Darstellung morphologischer Veränderungen <p>→ Auftrennung grauer / weißer Substanz erleichtert</p>	
<p><u>T2-Gewichtung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - freie Flüssigkeit (Liquor) hyperintens im Vergleich zur grauen Substanz - hochsensitiv zur Darstellung ischämischer Veränderungen und Ödeme <p>→ maximaler Kontrast zur T1-Gewichtung in der Liquordarstellung</p>	
<p><u>PD-Wichtung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hohe räumliche Auflösung - Dreidimensionale Erfassung der Hirnstrukturen <p>→ räumlich hochauflösende Darstellung in drei Ebenen</p>	

3.4.2 Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsplanung

Alle Untersuchungen wurden am frühen Vormittag in der Abteilung für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität im Klinikum Innenstadt durchgeführt. Vor der MRT-Untersuchung erfolgte eine nochmalige mündliche Aufklärung durch die radiologischen Kollegen, die eine schriftliche Einverständniserklärung einschloss.

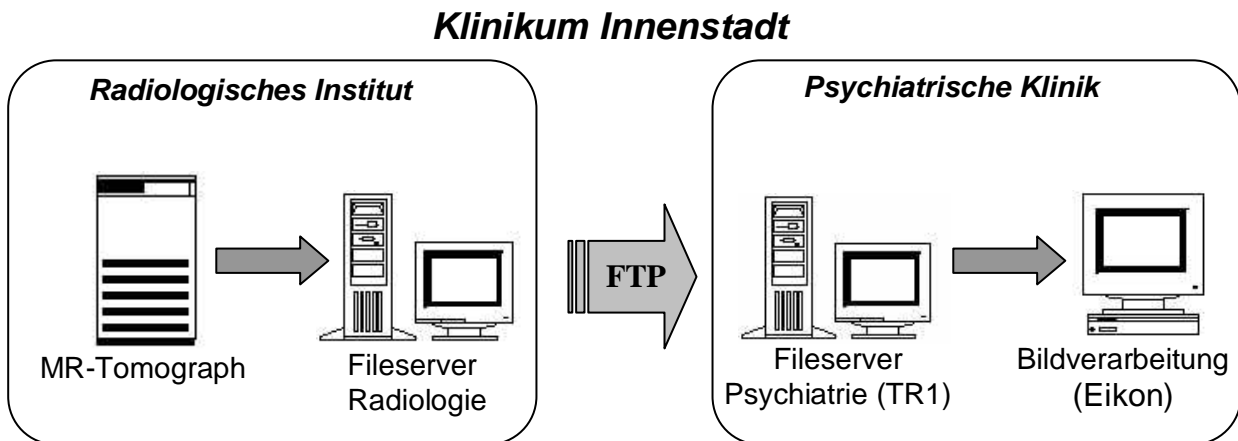
Für die Datensatzakquisition lagen die Patienten und Kontrollpersonen im Durchschnitt über einen Zeitraum von ca. 18 Minuten unter ständiger Aufsicht des Untersuchungsteams in der Röhre des Kernspintomographen. Die akustischen Geräusche wurden durch Ohrstöpsel gedämpft. Während der Durchführung der MRT-Aufnahmen war allen Studienteilnehmern über einen Druckknopf eine sofortige Kontaktaufnahme zum Untersucher möglich. Eine Applikation von Kontrastmittel war nicht vorgesehen.

Die Untersuchungen mittels der Magnetresonanztomographie erfolgten an dem Gerät MAGNETOM VISION (Firma Siemens, Erlangen) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und einer maximalen Gradientenstärke von 25 mT/m.

Das Protokoll beinhaltete eine T1-gewichtete 3D-MPRAGE- (*Magnetic prepared rapid gradient echo*) Sequenz mit einer Schichtdicke von 1.5 mm. (Echozeit (TE) = 4,9 ms, die Wiederholungszeit (TR) = 11.6 ms). Die Bilderfassung erfolgte über ein Untersuchungsfeld („Field of View“, FOV) von 230 x 230 x 190 Millimeter und einer Auflösungsmatrix von 512 x 512 x 126 Bildpunkten (Picture of Elements = Pixel). Um die für die Bildsegmentierung notwendigen Kontrastunterschiede zu erhalten, wurden neben der T1-Darstellung zusätzlich T2- und PD (Protonendichte)-gewichtete Bilddaten mit einer Schichtdicke von 3 mm erstellt (TE = 22 ms(PD), 90ms(T2); TR = 3710 ms; FOV 230 mm; Matrix mit 256 x 256 x 63 Bildpunkten).

Für jede Untersuchung wurde durch die radiologischen Fachkollegen für Patienten und Probanden ein diagnostischer Befund erstellt. Die Datensätze wurden über einen FTP-Server von der radiologischen in die psychiatrische Klinik gesendet (Abbildung 3.2).

Abbildung 3.2: Datentransfer der MRT-Datensätze



3.4.3 Daten-Nachbearbeitung

Die Datensätze wurden auf ihre Eignung überprüft und räumlich neu angeordnet. Die Aufnahmeschichten der 3D-MPRAGE- und der T2- / PD-Sequenzen wurden nach Gewichtung getrennt.

In der psychiatrischen Klinik erfolgte schließlich die Nachbearbeitung der 3D-Datensätze auf der Workstation Silicon Graphics unter Verwendung der Segmentierungsprogramme *ANALYZE* (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, USA) und *BRAINS* (Andreasen et al. 1992, Andreasen 1993).

Mit Hilfe des Softwareverfahrens *ANALYZE* erfolgte eine Konvertierung der T1-gewichteten 3D-MPRAGE-Sequenz von 16 Bit auf für das Auswertungsprogramm notwendige und in den T2/PD-Datensätzen bereits bestehende 8 Bit und auf eine einheitliche Matrix von 256 x 256 Pixel bei 126 Schichten. Die Voxelgröße betrug 0.9 x 0.9 x 1.5 mm³.

Durch das Softwareprogramm *BRAINS* erfolgte mittels Interpolation eine Anpassung der Voxelgröße auf 1 x 1 x 1 mm³ und damit eine Erweiterung der 126 auf 192 tomographische Schichten.

Schließlich wurden die Datensätze für die nachfolgenden Arbeitsschritte zur Wahrung des Datenschutzes durch die Zuteilung von pseudorandomisierten

Nummern verblindet. Durch das Verschlüsseln bestand bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen keine Kenntnis darüber, ob es sich um den Datensatz eines Patienten oder gesunden Probanden handelte.

3.5 Bildauswertung

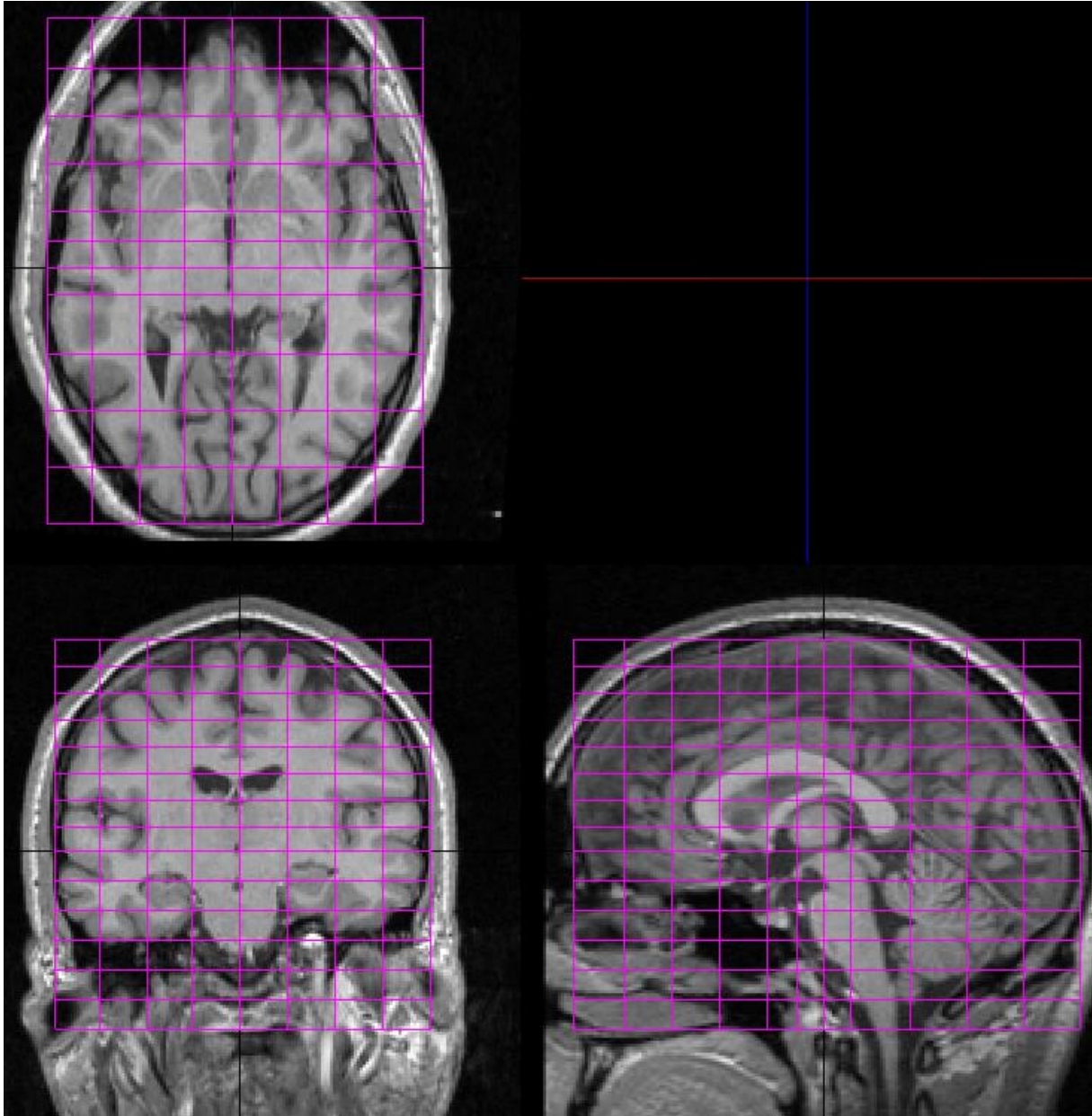
3.5.1 Segmentierung der Datensätze

Es wurde das international anerkannte amerikanische Segmentierungsprogramm der Forschungsgruppe um Nancy C. Andreasen aus den USA verwendet (Andreasen et al. 1992, Andreasen et al. 1993). Das Programm wurde nach dortiger Einweisung an unserer Klinik installiert. Im Nachfolgenden sollen die wichtigsten Arbeitsschritte für die Anwender beschrieben werden.

Ausgangspunkt des Segmentierungsprozesses sind die unterschiedlichen Graustufen des MRT-Bildes. Dadurch ist es möglich, bestimmte Gehirnregionen von anderen Strukturen abzugrenzen, quantitativ zu bestimmen und eine volumetrische Untersuchung dieser definierten Strukturen durchzuführen.

Vor Anwendung des ersten automatisierten Segmentierungsalgorithmus erfolgte eine Anpassung der MRT-Datensätze an das in *BRAINS* integrierte stereotaktische Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux. Die Datensätze der untersuchten Studienteilnehmer wurden in allen drei Raumebenen durch einen Rater an dieses stereotaktische Koordinatensystem angepasst. Die Anpassung erfolgte entlang der anterior-posterioren Kommissurallinie und des Interhemisphärenspaltes. In Abbildung 3.3 ist das Talairach- Koordinatensystem dargestellt.

Abbildung 3.3: Darstellung des individuell angepassten Talairach-Koordinatensystems an einem strukturellen MRT-Datensatz



Die Anwendung der Diskriminanzanalyse des Segmentierungsprogramms *BRAINS* benötigte für jeden Datensatz eine „a priori“ vorgenommene, manuelle Definition von Beispielvoxel für die Klassifikation der grauen und weißen Substanz und des CSF (Zerebrospinalflüssigkeit). Diese sogenannten „Beispielklassen“ wurden in 20

verteilten Schichten des MRT-Datensatzes bearbeitet und enthielten jeweils zwischen 150-300 Voxel. Die Beispiellassen umfassten erschwert klassifizierbare Teilbereiche des jeweiligen Datensatzes. Ziel der Definition der Beispiellassen war die Erstellung von Klassifikatoren in kritischen Teilbereichen der ZNS-Aufnahmen, um der Diskriminanzanalyse eine genaue Zuteilung der Voxel zu den Substanzklassen zu ermöglichen.

Daran schloss sich der erste Schritt des Segmentierungsalgorithmus an. Es wurden Bildmasken berechnet, durch die eine Abtrennung des Gehirngewebes von der umliegenden Schädelkalotte und den Meningen ermöglicht wurde. Diese automatisch erstellte „Maske“ wurde dann über die 192 Schichten des jeweiligen Datensatzes durch den Rater kontrolliert und, wenn notwendig, manuell nachkorrigiert, um eine genaue Berechnung des gesamten Gehirngewebes zu garantieren.

Im zweiten Schritt der Segmentierungsberechnung wurden durch die zuvor manuell bestimmten Gewebeklassen (Beispielvoxel) eine qualitativ hohe automatische Gewebeklassifikation generiert. Es wurden dabei die Substanzklassen „graue Substanz“ (gm), „weiße Substanz“ (wm), „Zerebrospinalflüssigkeit“ (CSF), „Blut“ und „nicht-klassifizierte Gewebetypen“ (na) berechnet.

Zusammenfassend erfolgte auf der Grundlage von Intensitätswerten der MRT-Datensätze anhand der Gewebeinformationen aus den T1, T2 und protonengewichteten Sequenzen eine Substanzklassenzuteilung jedes einzelnen Voxels. Die Substanzklassen konnten anschließend durch die zuvor individuell angepassten stereotaktischen Talairach-Koordinaten den verschiedenen Hirnlappen automatisiert zugeordnet werden.

3.5.2 Bearbeitung der Zielregionen („Regions of Interest“)

Die relevanten „Regions of Interest“ (ROI) wurden anhand der verblindeten Datensätze unter Verwendung des Softwareprogramms *BRAINS* in koronarer, transversaler und sagittaler Schnittführung unter flexibler Betrachtung der T1-, T2- und PD-gewichteten Sequenzen an der Workstation Silicon Graphics in der psychiatrischen Klinik bearbeitet.

3.5.3 Anteriorer Gyrus cinguli

3.5.3.1 Anatomische Grenzen und Einteilung in vier Subregionen

Die Grenzziehung des anterioren Gyrus cinguli wurde anhand etablierter Verfahren entsprechend der Arbeit von Paus et al. (1996b) durchgeführt. Zunächst wurde der Gyrus cinguli in sagittaler Schnittführung sowohl links- als auch rechtshemisphärisch mit einer Hilfslinie vom übrigen Gehirngewebe grob abgegrenzt. Die eigentliche manuelle Definition der Makrostruktur erfolgte für alle ROIs in der Koronarebene.

Das Gesamtausmaß des anterioren Gyrus cinguli erstreckte sich in der vorliegenden Studie von der Vorderkante des Sulcus cinguli bis zur koronaren Schnittebene, welche die senkrechte Tangente genau durch die Mitte des Corpus callosum bildete. Nach kranial wurde der anteriore Gyrus cinguli durch den Sulcus cinguli, nach kaudal durch den Sulcus callosus vom übrigen Gehirnparenchym abgegrenzt.

Die Gesamtstruktur des ACC wurde in vier einzelne Subregionen eingeteilt:

- 1. Präcallosales Cingulum (Segment 1)**
- 2. Subgenuales Cingulum (Segment 2)**
- 3. Präcommissurales Cingulum (Segment 3)**
- 4. Postcommissurales Cingulum (Segment 4)**

Durch die Aufteilung des ACC in die vier Subregionen war es möglich, sowohl das Gesamtvolumen der definierten Gehirnstruktur als auch die Volumina der einzelnen vier Regionen getrennt voneinander zu bestimmen.

Grenzen des Präcallosalen Cingulums (Segment 1) waren die Vorderkante des Sulcus cinguli und die koronare Schicht auf Höhe des Vorderrands des Corpus callosum.

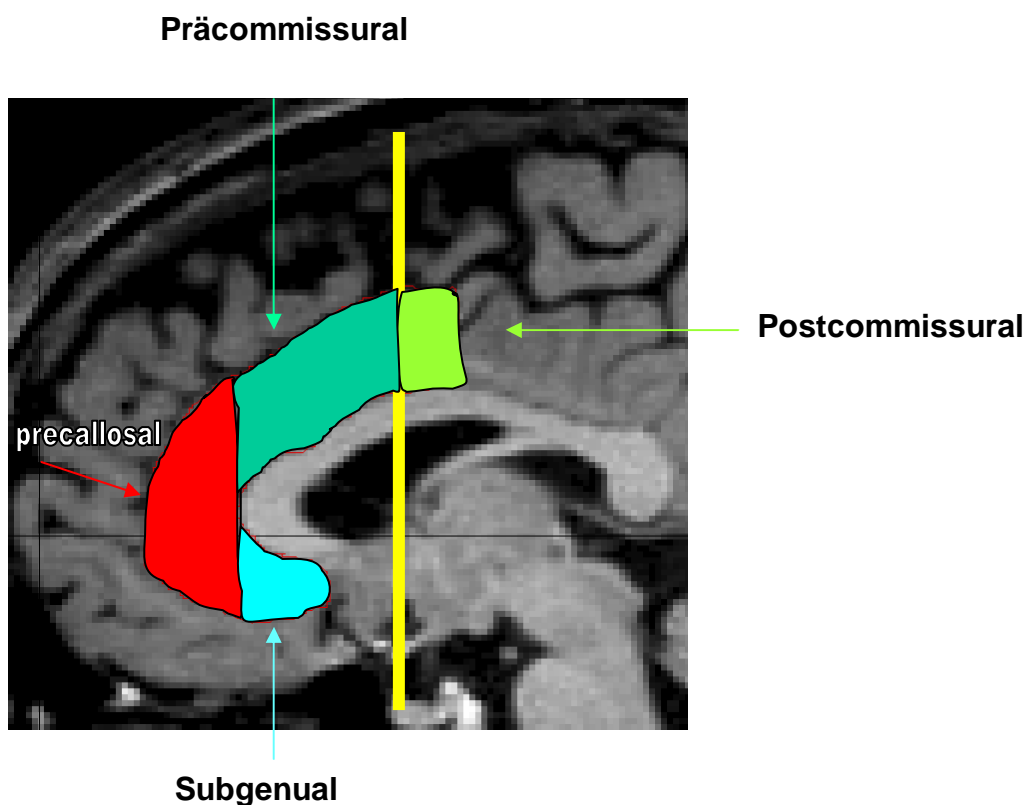
Vordere Grenze des Subgenualen Cingulums (Segment 2) stellte der Vorderrand des Corpus callosum dar. Der subgenuale Anteil endete beim Beginn der Capsula interna.

Das Präcommissurale Cingulum (Segment 3) hatte seine vordere Begrenzung am Abschluss des präcallosalen Anteils. Hintere Grenze stellte die Commissura anterior dar.

Als vordere Begrenzung des Postcommissuralen Cingulums (Segment 4) wurde die Commissura anterior gewählt. Als posteriore Grenze galt die koronare Schicht genau in der Mitte des Corpus callosum.

In Abbildung 3.4 sind die Grenzen des anterioren Gyrus cinguli und die Einteilung in die vier Subregionen dargestellt.

Abbildung 3.4: Einteilung des anterioren Gyrus cinguli in die vier Subregionen



3.5.3.2 Strukturvariationen und Einteilung des ACC in vier Subgruppen

Zur Beschreibung der interindividuellen Strukturvariationen des anterioren cingulären Kortex führten wir entsprechend der post-mortem Studie von Vogt et al. (1995) eine Unterteilung des Gyrus cinguli in die folgenden vier Subgruppen durch:

1. „einfacher“, nicht-segmentierter Gyrus cinguli
2. „einfacher“ Gyrus cinguli mit Segmentierungen
3. „doppelter“, nicht-segmentierter Gyrus cinguli
4. „doppelter“ Gyrus cinguli mit Segmentierungen

Die Bezeichnung „einfacher“ Gyrus cinguli definierte das Fehlen eines paracingulären Sulcus (PCS). Ein „doppelter“ Gyrus cinguli war durch das Vorkommen des PCS gekennzeichnet. Die jeweilige prozentuale Aufteilung in diese Gruppen wurde für die Population der untersuchten Probanden und der schizophrenen Patienten links- und rechtshemisphärisch getrennt berechnet.

3.5.4 Volumenberechnung

An Hand des segmentierten Bildsatzes wurden sowohl das Gesamthirnvolumen als auch die manuell definierten ROIs durch das Softwareprogramm *BRAINS* volumetrisch berechnet. Die Grenzen des Gesamthirnvolumens wurden durch die erstellte Bildmaske, die des anterioren Gyrus cinguli durch die manuelle Umfahrung der Struktur bestimmt. Innerhalb der durch Bildmaske oder ROI definierten Grenzen wurden das Volumen der grauen Substanz (gm), der weißen Substanz (wm), der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) sowie das Volumen der „nicht-klassifizierten Gewebetypen“ (na) ausgezählt und an Hand der Talairach-Mittellinie der jeweiligen Gehirnhemisphäre zugeordnet.

3.6 Psychopathologische Messinstrumente

Bei allen Studienteilnehmern wurde zur Erfassung demographischer, medizinischer, medizinisch-psychiatrischer und sozialer sowie familiärer Aspekte ein Fragebogen erhoben. Alter, Größe, Gewicht und Alkoholkonsum wurden dokumentiert. Die Händigkeit der Untersuchungspersonen wurde mit dem Edinburgh Handedness Inventory (EHI) und dem HDT (Händigkeits Dominanz Test) evaluiert.

Bei den schizophrenen Patienten wurden zur Messung der psychopathologischen Aspekte zusätzlich folgende quantitative Untersuchungsinstrumente eingesetzt: BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) und CGI (Clinical Global Impression) zur Erhebung des Gesamteindrucks der Patienten. Zudem wurde zur Beurteilung der Positiv- und Negativsymptomatik die PANSS- (Positive And Negative Syndrome Scale) und SANS- (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) Skala eingesetzt. Zur Erfassung extrapyramidal-motorischer Symptome diente die Untersuchung und Dokumentation der EPS (Skala für extrapyramidale Symptome), AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) und HAS (Hillside Akathisia Scale). Außerdem wurden Erkrankungsdauer und Alter der Patienten bei Ersterkrankung dokumentiert. Bei allen Studienteilnehmern wurde zur Ermittlung eines sprachlichen Intelligenzquotienten ein Wortschatztest (WST) durchgeführt, um ein Vergleichskriterium für die Sozioedukation zu erhalten.

3.7 Statistische Auswertung

Die Volumina der zu untersuchenden Gehirnregionen und mögliche Zusammenhänge zwischen der klinischen Symptomatik und der definierten Gehirnstrukturen wurden mittels statistischer Verfahren betrachtet.

Die statistischen Berechnungen wurden auf Siemens Personal Computern unter Verwendung des Softwareprogramms SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Version 11.0 durchgeführt. Alle Daten wurden anhand des Kolgomorov-Smirnov-Z-Tests auf ihre Normalverteilung überprüft.

Neben deskriptiven statistischen Verfahren fanden univariate (ANCOVA, Analysis of Covariance) oder multivariate Kovarianzanalysen (MANCOVA) Anwendung. Die varianzanalytischen Verfahren wurden nach der Zahl der Faktoren (unabhängige Variablen) und nach der Zahl der abhängigen Variablen (univariate und multivariate Varianzanalysen) eingeteilt. Zumeist wurde eine zweifaktorielle ANCOVA mit Berücksichtigung des Innersubjektfaktors der linken und rechten Hemisphäre sowie der Gesamt- und Partialvolumina des anterioren Gyrus cinguli, dem festen Faktor Diagnose (schizophrene Patienten, gesunde Kontrollen) und der Kovariate Gesamthirnvolumen verwendet. Wenn Kovariaten berücksichtigt werden

mussten, dann wurden signifikante Interaktionen mit post-hoc ANCOVAs geprüft. Ansonsten kamen post-hoc T-Tests für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Wenn nicht anders angegeben, wurde zur Beschreibung der Verteilungen von Mittelwerten die Standardabweichung angegeben.

Die Korrelationen der Volumina des anterioren Gyrus cinguli mit der PANSS- und SANS-Skala wurden mit dem Spearman´s-Rho getestet.

Die interindividuellen Strukturvariationen des cingulären Kortex mit Vorkommen bzw. Fehlen eines paracingulären Sulcus wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test´s für das Patienten- und Vergleichskollektiv berechnet.

Die statistischen Tests wurden grundsätzlich zweiseitig durchgeführt. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $\alpha=0.05$ angenommen. Ab einem Fehlerniveau von $p<0.05$ wurden somit alle Ergebnisse bei zweiseitiger Testung als signifikant angesehen.

Zur Bestimmung der Zuverlässigkeit der Messmethode des anterioren Gyrus cinguli wurde die Inter- und Intrarater-Reliabilität berechnet. Es erfolgte eingangs die Evaluation der Interrater-Reliabilität an jeweils 10 zufallsverteilten, verblindeten Datensätzen durch zwei verschiedene Rater. Zur Ermittlung der Intrarater-Reliabilität wurden 10 MRT-Datensätze zweimal durch den gleichen Rater ausgemessen, der schließlich die gesamte ROI-Messung an allen Datensätzen durchführte. Der ermittelte Intraklassen-Korrelationskoeffizient konnte Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei sich ein Wert von 1 bei völliger Übereinstimmung der jeweiligen Messwerte ergab.

Ebenfalls wurde die Intra- und Interrater-Reliabilität bezüglich der interindividuellen Strukturvariationen des links- und rechtshemisphärischen cingulären Kortex an 10 MRT-Datensätzen bestimmt. Die Werte sind in Form der prozentualen Übereinstimmungsrate im Ergebnisteil aufgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Untersuchte Patienten und Probanden

Das in der vorliegenden Studie untersuchte Patienten- und Probandenkollektiv umfasste jeweils 50 männliche Rechtshänder. Die Gruppe der schizophrenen Patienten und die Kontrollgruppe wurde zu Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Bildungsniveau und Alkoholkonsum befragt. Die demographischen Daten der Patienten- und Probandenpopulation sind in Tabelle 4.1 dargestellt. Beide Untersuchungsgruppen unterschieden sich in durchschnittlichem Alter, Größe und Alkoholkonsum nicht signifikant (Alter: $t= 0.08$, $df= 98$, $p= 0.93$; Größe: $t= 1.18$, $df= 98$, $p= 0.23$; Alkoholkonsum: $t= 1.85$, $df= 98$, $p= 0.06$) Statistisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen fanden sich lediglich bei der durchschnittlichen Gewichtsverteilung ($t= -2.53$, $df= 98$, $p= 0.01$).

Tabelle 4.1: Demographische Daten

	Patienten (N = 50)	Kontrollen (N = 50)
Alter [Jahre]	30.0 ± 8.4	30.2 ± 8.8
Größe [m]	1.79 ± 0.07	1.81 ± 0.06
Gewicht [kg]	81.7 ± 15.1	75.3 ± 9.2
Alkohol [g/Tag]	10.1 ± 14,3	15.5 ± 14.7
Alter bei Ersterkrankung [Jahre]	23.1 ± 6.1	
Erkrankungsdauer [Jahre]	6.8 ± 6.8	
Stationäre Aufnahmen	3.4 ± 3.5	
BPRS	42.7 ± 11.4	
PANSS gesamt	38.4 ± 10.1	
PANSS positiv	12.9 ± 5.0	
PANSS negativ	25.5 ± 7.6	
SANS gesamt	53.6 ± 23.4	

4.2 Intra- und Inter-Rater-Reliabilität

In der vorliegenden Studie wurde die Zuverlässigkeit der angewandten Messmethode für die Volumenberechnung des anterioren Gyrus cinguli durch die Werte der Intra- und Inter-Untersucher-Reliabilität an 10 verblindeten Datensätzen überprüft (siehe Methodenteil, Abschnitt 3.7). Die Werte zur Intra- und Inter-Rater-Reliabilität sind als Intraklassenkorrelation ICC (r-Werte) in Tabelle 4.2 aufgeführt. Wie aus der Tabelle ersichtlich, liegen die Werte im Bereich der hohen Zuverlässigkeit.

Tabelle 4.2: Intra- und Inter-Rater-Reliabilität der volumetrischen Vermessung des ACC und der vier Subregionen (Intraklassenkorrelation, ICC)

Subregion des ACC		Intra-Rater-Reliabilität		Inter-Rater-Reliabilität	
		r-Wert (ICC)	p-Wert (Signifikanz)	r-Wert (ICC)	p-Wert (Signifikanz)
Gesamt-ACC	links	0.997	0.000*	0.973	0.000*
	rechts	0.956	0.000*	0.984	0.000*
Präcallosal	links	0.994	0.000*	0.947	0.000*
	rechts	0.996	0.000*	0.854	0.001*
Subgenual	links	0.937	0.000*	0.775	0.006*
	rechts	0.988	0.000*	0.851	0.001*
Präcommissural	links	0.996	0.000*	0.878	0.000*
	rechts	0.981	0.000*	0.962	0.000*
Postcommissural	links	0.975	0.000*	0.134	0.712
	rechts	0.549	0.100	0.396	0.258

mit * gekennzeichnete Werte sind auf dem Niveau von 0.05 signifikant

4.3 Intrakranielles Gesamtvolumen

Das durchschnittliche intrakranielle Gesamtvolumen lag bei den Patienten bei 1347.6 ml (SD = 95.6 ml). Bei den Kontrollpersonen ergab sich ein mittleres intrakranielles Gesamtvolumen von 1383.1 ml (SD = 115.9 ml). Die Ergebnisse beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant ($t= 1.7$, $df= 98$, $p= 0.099$).

4.4 Volumina der grauen Substanzklasse des anterioren Gyrus cinguli

Die Ergebnisse der ANCOVA-Analyse für mögliche Interaktionen zwischen Diagnose, Hemisphäre und Subregionen des ACC sind in Tabelle 4.3 dargestellt. Es zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen der Diagnose, sowie zwischen Diagnose, Hemisphäre und Untersuchungsregion.

Tabelle 4.3: Darstellung der Interaktionen zwischen Diagnose, Hemisphäre und Subregionen des ACC

	F-Wert	df-Wert	p-Wert (Signifikanz)
Diagnose	7.424	1	0.008*
Hemisphäre	0.214	1	0.645
Diagnose x Hemisphäre	1.487	1	0.226
Subregion	1.060	3	0.367
Diagnose x Subregion	2.067	3	0.105
Hemisphäre x Subregion	0.563	3	0.640
Diagnose x Hemisphäre x Subregion	5.951	3	0.001*

mit * gekennzeichnete Werte sind auf dem Niveau von 0.05 signifikant

Zur Aufklärung der signifikanten Interaktionen zwischen Diagnose sowie Diagnose, Hemisphäre und Subregion wurde nachfolgend eine post-hoc ANCOVA-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse der volumetrischen Vermessung der grauen Substanzklasse des Gesamt-ACC und der einzelnen ACC-Subregionen der linken und rechten Hemisphäre sind in Tabelle 4.4 aufgeführt.

In der Analyse zeigte sich, dass Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Probanden vorwiegend in Bezug auf die rechte Hemisphäre nachweisbar waren.

Linkshemisphärisch zeigte selektiv der subgenuale Teilbereich des ACC eine signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz bei Patienten mit einer schizophrenen Störung ($F= 5.905$, $df= 1$, $p= 0.017$). Alle anderen Subregionen der linken Hemisphäre sowie der Gesamt-ACC linkshemisphärisch zeigten dagegen keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der grauen Substanzklasse (präcallosal: $F=0.799$, $df=1$, $p=0.373$; präcommissural: $F=1.531$, $df=1$, $p=0.219$; postcommissural: $F=0.108$, $df=1$, $p=0.743$; Gesamt-ACC: $F=7.273$, $df=1$, $p=0.184$).

In der rechten Hemisphäre wurden signifikant reduzierte Volumina der grauen Substanz in der präcallosalen Subregion des ACC ($F= 8.967$, $df= 1$, $p= 0.003$), im Gesamt-ACC ohne den postcommissuralen Abschnitt ($F= 8.693$, $df= 1$, $p= 0.004$) und im Gesamt-ACC in der Gruppe schizophrener Patienten nachgewiesen ($F= 7.874$, $df= 1$, $p= 0.006$). Zudem zeigte sich im rechten subgenualen ($F= 3.585$, $df= 1$, $p= 0.061$) und im rechten präcommissuralen Bereich ($F= 3.533$, $df= 1$, $p= 0.063$) ein Trend zu einer Volumenreduktion bei schizophrenen Patienten. Einzig im postcommissuralen Anteil des rechten ACC wurde weder ein signifikanter Unterschied noch ein Trend zu einer Volumendifferenz zwischen der Probanden- und Patientengruppe nachgewiesen ($F=0.199$, $df= 1$, $p=0.656$).

Der Haupteffekt einer Volumenreduktion des ACC bei schizophrenen Patienten zeigte sich in Bezug auf seine Subregionen im rechten präcallosalen Abschnitt.

Tabelle 4.4: Volumina der grauen Substanz des Gesamt-ACC und der vier Subregionen bei schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen in ml

Regionen		Probanden (n = 50) Volumina [ml]	Patienten (n = 50) Volumina [ml]	p-Wert (Signifikanz)
Gesamter ACC	links	8.08 ± 2.20	7.32 ± 1.99	0.184
	rechts	8.96 ± 2.50	7.57 ± 1.78	0.006*
Gesamt-ACC ohne postcommissurales Segment	links	7.32 ± 2.10	6.56 ± 1.98	0.161
	rechts	8.07 ± 2.41	6.70 ± 1.71	0.004*
Präcallosal	links	3.45 ± 1.44	3.09 ± 1.24	0.373
	rechts	3.84 ± 1.66	2.91 ± 1.10	0.003*
Subgenual	links	0.77 ± 0.24	0.64 ± 0.24	0.017*
	rechts	0.66 ± 0.22	0.57 ± 0.22	0.061
Präcommissural	links	3.10 ± 0.86	2.83 ± 0.81	0.219
	rechts	3.56 ± 0.87	3.20 ± 0.70	0.063
Postcommissural	links	0.76 ± 0.25	0.77 ± 0.20	0.743
	rechts	0.89 ± 0.27	0.89 ± 0.27	0.656

mit * gekennzeichnete Werte sind auf dem Niveau von 0.05 signifikant

4.5 Korrelation zwischen der grauen Substanzklasse des ACC und klinischen Parametern

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese geprüft, ob das Volumen der grauen Substanzklasse des ACC mit der klinischen Symptomatik, d.h. einerseits mit der Positiv- und andererseits mit der Negativsymptomatik, der schizophrenen Patienten korreliert.

Zur Spezifizierung der psychiatrischen Symptomatik wurde die PANSS- und die SANS-Skala eingesetzt (siehe Material und Methoden, Abschnitt 3.6).

Die produktiv-psychotischen Symptome wurden mit Hilfe der PANSS-Positiv-Skala ermittelt und mögliche Korrelationen zwischen dem Ausmaß der Positivsymptomatik und den Volumina der grauen Substanz des anterioren Gyrus cinguli berechnet.

Dabei zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation mit unterschiedlichen Subregionen des ACC der linken Hemisphäre (links subgenual: -0.291 , $p = 0.041$; links präcallosal: -0.302 , $p = 0.033$; linker gesamter ACC ohne postcommissuralen Teil: -0.284 , $p = 0.046$).

Im Bereich der rechten Hemisphäre waren keine signifikanten Korrelationen zwischen der PANSS-Positiv-Skala und den einzelnen ACC-Subregionen nachweisbar (rechts subgenual: 0.146 , $p = 0.313$; rechts präcallosal: -0.276 , $p = 0.061$; rechts präcommissural: -0.193 , $p = 0.179$; rechts postcommissural: 0.184 , $p = 0.202$; rechter Gesamt-ACC ohne postcommissuralen Teil: -0.232 , $p = 0.105$, rechter Gesamt-ACC: -0.181 , $p = 0.208$).

Die Negativsymptomatik wurde mittels der SANS-Skala und der PANSS-Negativ-Skala bei den Patienten bestimmt. Es zeigten sich weder links- noch rechts-hemisphärisch signifikante Korrelationen zwischen dem Ausmaß der Negativsymptomatik und dem errechneten Volumen der grauen Substanzklasse des ACC oder einer ACC-Subregion.

4.6 Strukturvariationen des anterioren cingulären Kortex

In der vorliegenden Studie wurden die Strukturvariationen für den links- und rechtshemisphärischen cingulären Kortex entsprechend der Einteilung von Vogt et al. (1995) untersucht.

Zur Bestimmung der Zuverlässigkeit der Methode wurde die Intra- und Inter-Rater-Reliabilität an jeweils 10 zufallsverteilten Datensätzen überprüft. Die Übereinstimmungsrate der Intra-Rater-Reliabilität ergab für den links-hemisphärischen ACC einen prozentualen Wert von 90% und für den rechtshemisphärischen ACC von 70%. Die Übereinstimmungsrate bezüglich der Inter-Rater-Reliabilität betrug für den ACC der linken Hemisphäre 90% und für den ACC der rechten Hemisphäre 80%.

Bei einem Vergleich der Patienten- und Probandengruppe wird erkennbar, dass im Kollektiv der Patienten häufiger ein einfacher Gyrus cinguli, das heißt das Fehlen eines paracingulären Sulcus, bei den Probanden häufiger ein doppelt angelegter ACC nachzuweisen war. Dieser Befund war im Bereich der rechten Hemisphäre stärker ausgeprägt. Jedoch ließen sich weder links- noch rechtshemisphärisch signifikante Differenzen bezüglich der Strukturvariationen zwischen den beiden Untersuchungsgruppen aufzeigen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4.5 und 4.6 dargestellt.

Tabelle 4.5: Interindividuelle Strukturvariationen des linken ACC.

Vergleich schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen

Struktur des ACC	Probanden	Patienten
Einfach, nicht-segmentiert	18	19
Einfach, segmentiert	9	10
Doppelt, nicht-segmentiert	5	6
Doppelt, segmentiert	18	15

Chi-Quadrat: 0.443, df= 3, p= 0.931

Tabelle 4.6: Interindividuelle Strukturvariationen des rechten ACC.

Vergleich schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen

Struktur des ACC	Probanden	Patienten
Einfach, nicht-segmentiert	18	26
Einfach, segmentiert	10	12
Doppelt, nicht-segmentiert	4	1
Doppelt, segmentiert	18	11

Chi-Quadrat: 5.126, df= 3, p= 0.163

5. Diskussion

5.1 Überblick über Zielsetzung und Ergebnisse der vorliegenden Studie

Im Rahmen der hier vorgelegten Studie wurden strukturelle Veränderungen im Bereich des anterioren Gyrus cinguli bei schizophren erkrankten Personen erfasst und Korrelationsanalysen zwischen den morphologischen Daten und den psychopathologischen Symptomen der untersuchten Patienten durchgeführt. Zur Umsetzung wurde eine detaillierte regionale Unterteilung des anterioren Gyrus cinguli vorgenommen, die eine genaue lokalisatorische Zuordnung möglicher Veränderungen zuließ. Zudem wurde die psychiatrische Symptomatik mit etablierten und standardisierten Instrumenten erfasst.

Die vorliegende Arbeit zeigt eine signifikante Volumenreduktion der grauen Substanzklasse des anterioren Gyrus cinguli bei Patienten mit einer schizophrenen Störung. Die Volumenänderungen stellen sich vorwiegend im Bereich der rechten Hemisphäre und in den rostralen Abschnitten dar. Rechtsseitig lassen sich ausgeprägte Veränderungen insbesondere im Bereich der präcallosalen Subregion nachweisen. Linkshemisphärisch findet sich eine signifikante Volumenreduktion spezifisch im subgenualen Abschnitt des anterioren Gyrus cinguli im Kollektiv der schizophrenen Patienten. Eine Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz des ACC und klinischen Befunden lässt sich im Gegensatz zu den Volumenalterationen überwiegend linkshemisphärisch erkennen. Dabei zeigt sich eine inverse Korrelation zwischen dem Ausmaß des ACC und positiven Symptomen der Schizophrenie.

Der Nachweis einer Volumenreduktion bestätigt die Ergebnisse einiger bereits durchgeführter struktureller MRT-Studien. Diese Befunde werden durch die vorliegende Untersuchung durch eine genauere regionale Zuordnung erweitert. Übereinstimmungen und Diskrepanzen mit früheren Studienergebnissen sollen in den nachfolgenden Kapiteln detailliert erörtert werden.

Zusammenfassend sprechen die Befunde der vorliegenden Studie und früherer Untersuchungen für eine mögliche zentrale Bedeutung des rostralen Anteils des Gyrus cinguli in der Pathophysiologie der Schizophrenie.

Die Tatsache, dass sowohl post-mortem Studien als auch unterschiedliche bildgebende Methoden Hinweise auf Störungen dieser Gehirnregion bei schizophren Erkrankten geben, unterstützt die Annahme einer pathologischen Alteration des ACC bei schizophrenen Patienten. Mögliche Implikationen und Ausblicke werden im Folgenden dargestellt.

5.2 Volumenveränderungen des anterioren Gyrus cinguli

Die Befunde der vorliegenden Studie stimmen zum Teil mit Berichten bereits erhobener struktureller MRT-Untersuchungen zum ACC überein. Eine Zusammenfassung der Studien, in denen der anteriore Gyrus cinguli entsprechend der vorliegenden Arbeit mit den Verfahren der „Regions of Interest“(ROI)-Definition auf Alterationen bei schizophren Erkrankten untersucht wurde, ist in Tabelle 5.1 dargestellt.

Tabelle 5.1: Tabellarischer Überblick über strukturelle MRT-Studien zum ACC

Autor	Studienpersonen	MRT	Vermessungsmethodik	Befunde
Noga et al. 1995	14 Patienten 14 gesunde Kontrollen Geschlecht: k.A Händigkeit: rechts und links	1,5 Tesla Schichtdicke: 3mm graue und weiße Substanz gemeinsam	6 mm anterior bis 6 mm posterior der koronaren Schicht auf Höhe des Septum pellucidum	Nicht-signifikante Volumenredukt. des ACC um 3-5% bei Patienten Inverse Korrelation zwischen linkem ACC und Skala an Halluzinationen (SAPS)
Ohnuma et al. 1997	10 Patienten (ersterkrankte hebephrene) 8 Männer, 2 Frauen 10 gesunde Kontrollen: 8 Männer, 2 Frauen Händigkeit: k.A	1,5 Tesla Schichtdicke: 4,0 mm graue und weiße Substanz getrennt	anterior: vorderer Pol des Temporallappens posterior: 10 Schichten dorsal der vorderen Grenze	Signifikante Volumenredukt. des linkshemisphär. ACC bei hebephrenen schizophrenen Patienten

Woodruff et al. 1997	42 männliche Patienten 43 männliche gesunde Kontrollen Händigkeit: k.A.	1,5 Tesla Schichtdicke: 3 mm Graue und weiße Substanz gemeinsam	anterior: Genu des Corpus callosum posterior : 3 konsekutive Schichtaufnahmen hinter der vorderen Grenze	Keine Volumenredukt. bei den Patienten
Goldstein et al. 1999	29 Patienten, 17 Männer, 12 Frauen 26 gesunde Kontrollen, 12 Männer, 14 Frauen Händigkeit: rechts und links	1,5 Tesla Schichtdicke: 3,2 mm Graue und weiße Substanz getrennt	Automatische Einteilung des Neokortex in 48 Einzelbereiche (Caviness et al. 1996)	Bilaterale Volumenredukt. der grauen Substanz um 11,14% bei Patienten
Hirayasu et al. 1999	17 Patienten (Ersterkrankung) 14 Männer, 3 Frauen 20 gesunde Kontrollen 18 Männer, 2 Frauen	1,5 Tesla Schichtdicke: 1,5 mm Graue und weiße Substanz getrennt	Subgenualer Teil des Gyrus cinguli: Corpus callosum bis zur vordersten Schicht, bei der das Striatum nicht mehr von der Capsula interna aufgeteilt wird	Keine signifikanten Veränderungen bei schizophrenen Patienten
Szeszko et al. 1999	19 Patienten (Ersterkrankung) 10 Männer, 9 Frauen 26 gesunde Kontrollen; 16 Männer, 10 Frauen Händigkeit: rechts und links	1,0 Tesla Schichtdicke: 3,1 mm insgesamt : 63 Schichten Graue und weiße Substanz gemeinsam	anterior: Vorderrand des Sulcus cinguli posterior : Axiale MRT-Schicht, auf der der Sulcus praecentralis mit dem Sulcus frontalis sup. einen Schnittpunkt bildet	Nicht-signifikante Volumenredukt. des ACC bei schizophrenen Patienten

Crespo-Facorro et al. 2000	26 männliche Patienten (Ersterkrankung) 34 gesunde männliche Kontrollen Händigkeit: rechts und links	1,5 Tesla Schichtdicke: 3-4 mm Graue und weiße Substanz getrennt	anterior: Vorderrand des Sulcus cinguli posterior: Schnittpunkt zwischen Sulcus centralis und medialem Kortex Der ACC wurde in einen rostralen Anteil (rACiG) und einen kaudalen Teil (cACiG) unterteilt	Keine signifikanten Volumenänderungen bei schizophrenen Patienten (weder rACiG, noch cACiG verändert)
Takahashi et al. 2002	40 Patienten, 20 Männer, 20 Frauen 40 gesunde Kontrollen, 20 Männer, 20 Frauen Händigkeit: rechts	1,5 Tesla Schichtdicke: 1,0 mm Graue und weiße Substanz getrennt	anterior: Genu des Corpus callosum posterior : Commissura anterior	Graue Substanz des rechtshemisphärischen ACC signifikant reduziert bei weiblichen Pat. Alteration der interhemisphär. Lateralität bei weibl. Patient. Korrelation linker ACC und SANS-Skala (Anhedonie)
Yamasue et al. 2004	27 Patienten, 20 Männer, 7 Frauen 27 gesunde Kontrollen, 20 Männer, 7 Frauen Händigkeit: rechts	1,5 Tesla Schichtdicke: 3mm Graue und weiße Substanz getrennt	anterior: Vorderrand des Sulcus cinguli posterior: koronare Schicht vor den Mamillarkörpern	Signifikante bilaterale Volumenreduktion der grauen Substanz des ACC bei schizophrenen Patienten

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ermittelten Ohnuma et al. (1997), Goldstein et al. (1999), Takahashi et al. (2002) und Yamasue et al. (2004) signifikante Volumenreduktionen des Gyrus cinguli bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung. Die Autoren der anderen Arbeiten wiesen dagegen keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen nach (Noga et al. 1995, Woodruff et al. 1997, Hirayasu et al. 1999, Szeszko et al. 1999, Crespo-Facorro et al. 2000).

Die signifikanten Ergebnisse zeigten bezüglich der Hemisphärenbetroffenheit des ACC ein uneinheitliches Bild. Zudem wurde über Geschlechtsdifferenzen berichtet. So fanden Goldstein et al. (1999) und Yamasue et al. (2004) bilaterale Volumenreduktionen der grauen Substanz des ACC. Ein ausschließlich linkshemisphärisch vermindertes Ausmaß des anterioren Gyrus cinguli wiesen Ohnuma et al. (1997) bei ersterkrankten Patienten mit einer hebephrenen Schizophrenie nach. Takahashi et al. (2002) berichteten dagegen über rechtshemisphärielle Volumenreduktionen ausschließlich bei weiblichen schizophren Erkrankten.

Es ist zunächst nicht klar, weshalb in den jeweiligen Studien entweder unterschiedliche Befunde oder keine signifikanten Veränderungen aufgezeigt wurden. Erklärungen für die diskrepanten Ergebnisse könnten Aspekte der Auswahl des untersuchten Patienten- und Probandenkollektivs, Qualitätsfaktoren der Magnetresonanztomographie und Abweichungen in der Vermessungsmethodik des Gyrus cinguli, insbesondere der Grenzziehung, sein. Diese Einflussfaktoren sollen im Folgenden dargestellt und zwischen den einzelnen Studien verglichen werden.

5.2.1 Methodik der Vermessung des ACC

Zunächst wird die bereits beschriebene Methodik der Vermessung des anterioren Gyrus cinguli der vorliegenden Untersuchung den messmethodischen Grundlagen der anderen MRT-Studien gegenübergestellt.

Entsprechend der vorliegenden Arbeit wurde der Gyrus cinguli auch in den anderen Studien nach dorsal bzw. ventral durch den Sulcus cinguli bzw. den Sulcus callosus vom übrigen Hirnparenchym abgegrenzt. Große Unterschiede existieren jedoch in Hinblick auf die Definition der vorderen und hinteren Grenzen, die teilweise willkürlich und unabhängig von morphologischen Strukturen, sogenannten morphologischen Landmarken oder „landmarks“, z.B. Sulci oder Gyri, gesetzt wurden.

Vorerst sollen die Grenzdefinitionen der Studien betrachtet werden, in denen sich signifikante Volumenreduktionen des ACC im Kollektiv der schizophrenen Patienten aufzeigen ließen.

Bei Ohnuma et al. (1997) galt als anteriore Grenze des Gyrus cinguli der vordere Temporallappen-Pol, von dessen Punkt aus das Gesamtvolumen des ACC an 10 konsekutiven koronaren Schichtaufnahmen vermessen wurde. Diese Definition hat möglicherweise den Vorteil einer guten Reproduzierbarkeit. In Bezug auf die „natürlichen“ anatomischen Grenzen des Gyrus cinguli ist diese Methodik jedoch als willkürlich einzuordnen.

Goldstein et al. (1999) teilten entsprechend der Arbeit von Caviness et al. (1996) den gesamten Neokortex mit einem semiautomatisierten Verfahren in 48 Einzelbereiche auf. Als anatomische Orientierungsstrukturen für die Grenzen des anterioren Gyrus cinguli wurden der Sulcus cinguli und der vordere ascendierende Ast der Sylvischen Fissur gewählt. Die Attraktivität einer zumindest teilweisen Automatisierung der Grenzsetzung wird durch die weiter unten dargestellte große interindividuelle Variabilität in der Reliabilität eingeschränkt. Ein Vergleich dieser Methode mit der jeweiligen Beachtung individueller anatomischer Grenzen, wie in der vorliegenden und in anderen Studien durchgeführt, ist nur sehr begrenzt möglich.

Takahashi et al. (2002) definierten als vordere (anteriore) Begrenzung des ACC das Genu des Corpus callosum. Hintere (posteriore) Grenze stellte in dieser Studie die Commissura anterior dar.

Entsprechend der vorliegenden Arbeit grenzten auch Yamasue et al. (2004) den Gyrus cinguli durch den Vorderrand des Sulcus cinguli vom übrigen Gehirnparenchym ab. Der ACC endete in dieser Studie genau eine koronare Schnittebene vor den Mammillarkörpern.

Es wird ersichtlich, dass selbst in der Gruppe der Studien mit signifikanten Ergebnissen sehr unterschiedliche und damit nicht unmittelbar vergleichbare Abschnitte des ACC untersucht wurden. Wie in der vorliegenden Arbeit dargestellt, sind jedoch die jeweiligen Bereiche des anterioren cingulären Kortex bei der Schizophrenie in unterschiedlichem Ausmaß betroffen. In bestimmten Abschnitten des ACC, nämlich der prä- und postcommissuralen Subregion (Segment 3 und 4), zeigte sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Volumenreduktion im Patientenkollektiv. Der ACC nach der Definition von Takahashi et al. (2002)

entspricht der präcommissuralen Subregion (Segment 3) der vorliegenden Studie. Dieser Zusammenhang könnte die negativen Ergebnisse im Kollektiv männlicher schizophrener Patienten in dieser Studie erklären.

Goldstein et al. (1999) und Yamasue (2004) führten dagegen eine Vermessung größerer Gebiete des ACC durch. In der vorliegenden Studie zeigte sich im gesamten anterioren Gyrus cinguli der rechten Hemisphäre ein signifikant reduziertes Volumen der grauen Substanz im Kollektiv der schizophrenen Patienten. Dies stimmt mit den Befunden von Goldstein et al. (1999) und Yamasue et al. (2004) überein. Im Gegensatz zu den genannten Autoren zeigte sich jedoch in der vorliegenden Studie linkshemisphärisch nur im subgenualen Teilbereich des ACC eine Volumenreduktion bei den untersuchten Patienten. Möglicherweise sind daher noch weitere methodische Unterschiede zwischen den Studien zu beachten.

Im Folgenden soll der mögliche Einfluss unterschiedlicher Grenzdefinitionen des ACC auf die Erhebung negativer Ergebnisse diskutiert werden. So liegen auch in der Gruppe der Studien, die keine signifikanten Volumenalterationen aufzeigten, unterschiedliche Grenzdefinitionen des ACC vor.

Szeszko et al. (1999) grenzten den Gyrus cinguli anhand folgender morphologischer „Landmarken“ vom übrigen Gehirngewebe ab: anteriore Begrenzung stellte der Vorderrand des Sulcus cinguli dar, hintere Grenze bildete die axiale MRT-Schicht, auf der ein Schnittpunkt zwischen dem Sulcus praecentralis und dem Sulcus frontalis superior bestand. Obwohl in dieser Studie ein großer Bereich des ACC volumetrisch vermessen wurde, konnten keine signifikanten Befunde aufgezeigt werden. Die posteriore Grenzziehung anhand des Verlaufs von Sulci auf transaxialen Aufnahmen lässt sich schlecht mit der posterioren Grenzziehung der vorgelegten Arbeit anhand von Sagittal- und Frontalschnitten vergleichen. Eine Abklärung anderer methodischer Ursachen, außer der morphologischen Grenzziehung, ist daher erforderlich.

Ähnlich der Studie von Szeszko et al. (1999) untersuchten auch Crespo-Facorro et al. (2000) einen großen Bereich des ACC auf Volumenänderungen bei schizophrenen Patienten, konnten jedoch keine signifikanten Befunde identifizieren. Begrenzungen in dieser Studie waren der Vorderrand des Sulcus cinguli und die

koronare MRT-Schicht, auf der der Sulcus centralis mit der medialen Kortexoberfläche einen Schnittpunkt bildete. Die Autoren dieser Studie wählten jedoch eine große Schichtdicke ihrer MRT-Aufnahmen, die eine geringe Sensitivität zur Folge haben könnte. Dieser Einfluss auf den mangelnden Nachweis von Alterationen wird im Abschnitt 5.2.3 diskutiert.

Auffallend ist, dass in den anderen Studien, die keine signifikanten Unterschiede fanden, nur ein kleiner Bereich bzw. nur eine Subregion des ACC vermessen wurde. So bestimmten Woodruff et al. (1997) ausgehend vom Genu des Corpus callosum das Gesamtausmaß des anterioren Gyrus cinguli an nur insgesamt drei konsekutiven koronaren MRT-Aufnahmen. Es handelt sich zwar um eine gut reproduzierbare, aber sehr willkürliche Definition. Zudem wurde mit dieser Methode nur ein sehr kleiner Abschnitt des Gesamt-ACC erfasst. Dieser Bereich liegt innerhalb der präcommissuralen Subregion (Segment 3), welche in der vorgelegten Arbeit keine signifikanten Veränderungen bei den schizophrenen Studienpatienten aufzeigte. Dadurch könnten die negativen Ergebnisse in der Studie von Woodruff et al. (1997) erklärt werden.

Ähnlich dieser Untersuchung bestimmten auch Noga et al. (1995) das Ausmaß des ACC an nur fünf koronaren Schichtaufnahmen, wobei die mittlere der Schnittbilder auf Höhe des Septum pellucidums lag.

Auch bei Hirayasu et al. (1999) wurde nur ein kleiner Bereich, nämlich ausschließlich der subgenuale Anteil des Gyrus cinguli, auf Volumenänderungen bei Patienten mit schizophrenen und affektiven Erkrankungen untersucht. Diese Subregion zeigte in der vorliegenden Arbeit linkshemisphärisch eine signifikante Volumenreduktion bei schizophrenen Patienten. Hirayasu et al. (1999) wiesen dagegen in der Gruppe schizophrener Erkrankter keine relevanten Unterschiede dieses Teilbereichs nach. Unabhängig von der Grenzdefinition ist daher ein anderer methodischer Einfluss zu diskutieren, der die diskrepanten Ergebnisse erklären könnte.

Zusammenfassend liegt in Hinblick auf die Grenzdefinition eine mögliche Ursache für diskrepante Ergebnisse. Dabei kann die Art der Grenzziehung die Sensitivität gegenüber dem Nachweis potentieller Volumenunterschiede beeinflussen. Dies ist

besonders dann möglich, wenn das Ausmaß des anterioren cingulären Kortex nur an wenigen aufeinanderfolgenden MRT-Schichten berechnet wurde. Quantitativ kleine Unterschiede können bei diesem methodischen Ansatz leicht unterhalb des Signifikanzniveaus liegen und damit übersehen werden. Ein anderer möglicher Einflussfaktor liegt darin, dass unterschiedliche Teilbereiche des ACC von Volumengruppenunterschieden beeinträchtigt sein können. Studien, in denen eine potentiell betroffene Subregion nicht oder nur teilweise erfasst wurde, werden entsprechend keine signifikanten Unterschiede aufzeigen. Eine Abklärung weiterer methodischer Ursachen für diskrepante Ergebnisse ist jedoch erforderlich.

Wie in der vorliegenden und den oben erwähnten Studien dargestellt, werden quantitativ zu erfassende Gehirnregionen anhand struktureller MRT-Datensätze häufig mit der Methode der „Region of Interest“ (ROI)-Definition untersucht. Dabei werden die Grenzen der Untersuchungsregion in einem interaktiven Vorgang an einem Monitor festgelegt. Diese Methode erfasst somit präzise die individuellen Begrenzungen der zu untersuchenden Struktur, sie muss jedoch durch Training eine hohe Reliabilität nachweisen. Daneben existiert ein automatisches Verfahren zur Darstellung struktureller Alterationen von Gehirnregionen, die sogenannte voxelbasierte Morphometrie (VBM). Dieses Verfahren hat den Vorteil einer von subjektiven Entscheidungen unabhängigen mathematisch definierten Methode. Zudem erlaubt die VBM einen schnelleren und umfassenderen Überblick über Abnormitäten bestimmter Gehirnregionen als die manuelle Definition von Zielregionen. Auf der anderen Seite sind hierbei Anpassungsschritte notwendig, die zu einer Verzerrung der anatomischen Strukturen führen, wodurch Fehlerquellen entstehen können (Rüsch et al. 2003). Mit dieser Methode ließen sich sowohl links- als auch rechtshemisphärisch wiederholt Volumenreduktionen der grauen Substanzklasse des anterioren Cingulums bei Patienten mit einer schizophrenen Störung aufzeigen (z.B. Sigmundsson et al. 2001, Job et al. 2002, Suzuki et al. 2002, Job et al. 2003). Die Tatsache, dass sich strukturelle Alterationen des ACC bei schizophren Erkrankten auf zwei unterschiedliche Arten nachweisen ließen, stützt die Annahme, dass es sich bei den Beobachtungen um reale Veränderungen dieser Struktur bei schizophrenen Patienten handelt.

Von Interesse sind in der Zukunft besonders die Studien, die an einem identischen Untersuchungskollektiv sowohl die Analyse der VBM als auch die ROI-Methode zum Einsatz bringen und damit einen direkten methodischen Vergleich erlauben.

5.2.2 Einflüsse der Magnetresonanztomographie

Neben der Methodik der Vermessung haben auch Faktoren von Seiten der Magnetresonanztomographie Einfluss auf die Studienergebnisse.

Diesbezüglich spielt die Schichtdicke der MRT-Aufnahmen für die Vermessung einer Gehirnregion eine wichtige Rolle. Beispielsweise wandten Autoren einiger zum ACC erhobener Studien bildgebende Methoden an, die infolge der großen Schichtdicke und der dadurch bedingten geringen räumlichen Auflösung keine subtilen Veränderungen erkennen ließen. Dies könnte ein Grund dafür sein, weshalb Noga et al. (1995), Szeszko et al. (1999) und Crespo-Facorro et al. (2000) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen aufzeigten. In diesen Studien wurde das Ausmaß des ACC anhand koronarer MRT-Datensätze mit Schichtdicken von 3 mm bestimmt. Allerdings fanden Goldstein et al. (1999) und Ohnuma et al. (1997) signifikante Alterationen zwischen den Diagnosegruppen selbst bei Schichtdicken von 3,2 bzw. 4 mm. Diese Feststellung spricht dafür, dass andere Faktoren vorliegen können, die ebenfalls Einfluss auf die Studienergebnisse haben.

Von Seiten der MRT-Datensätze kann eine erhöhte Fehlerquote auch durch die gemeinsame Berechnung der grauen und weißen Substanzklasse zustande kommen. Möglicherweise ließen sich deshalb bei Noga et al. (1995), Woodruff et al. (1997) und Szeszko et al. (1999) keine signifikanten Differenzen aufzeigen, die die beiden Substanzklassen des ACC nicht selektiv bestimmten. In der vorgelegten Studie ermöglichte dagegen das Verfahren *BRAINS* eine Trennung zwischen weißer und grauer Substanz. Da der Gyrus cinguli nach präziser Definition die graue Substanz umfasst, wurde dementsprechend ausschließlich diese Substanzklasse in die Berechnungen einbezogen.

5.2.3 Ausgewähltes Patienten- und Probandenkollektiv

Es fällt auf, dass die in den jeweiligen Studien herangezogenen Populationen in ihrer Auswahl divergieren. Neben der Anzahl und dem Geschlecht der Studienteilnehmer liegen auch bezüglich der Krankheitsdauer und der Diagnose der Patienten sowie in Bezug auf medikamentöse Therapien Unterschiede zwischen den einzelnen Arbeiten vor.

So wurde in einigen Studien eine geringe Anzahl schizophrener Erkrankter untersucht. Zu nennen wären die Arbeiten von Noga et al. (1995), Ohnuma et al. (1997), Hirayasu et al. (1999) und Szeszko et al. (1999), die weniger als 20 schizophrene Patienten in ihre Studie einschlossen. Die geringe „statistische Power“, die daraus resultiert, könnte erklären, weshalb in den Untersuchungen von Noga et al. (1995), Hirayasu et al. (1999) und Szeszko et al. (1999) keine signifikanten Ergebnisse ermittelt wurden. Gegen die alleinige Ursache der Quantität der Studienpersonen spricht jedoch, dass Ohnuma et al. (1997) mit insgesamt 10 Patienten von allen zum ACC erhobenen strukturellen MRT-Studien die geringste Anzahl an Patienten untersuchten, aber dennoch statistisch signifikante Unterschiede aufzeigten. Demgegenüber wiesen Woodruff et al. (1997) trotz der mit 42 Patienten relativ großen Anzahl schizophrener Erkrankter keine signifikanten Differenzen nach. Die letztere Studie spricht in jedem Fall dafür, dass andere Faktoren in Hinblick auf negative Studienergebnisse maßgeblich waren. Wie in Abschnitt 5.2.1 zur Grenzziehung des ACC ausgeführt, benutzten Woodruff et al. (1997) nur drei koronare Schnitte zur Auswertung. Zudem lagen diese Schichtaufnahmen möglicherweise in einem Abschnitt des ACC, der keine signifikanten Änderungen bei der Schizophrenie aufweist.

Zur Anzahl der Personen ist auch das Geschlecht der Studienteilnehmer zu beachten. Szeszko et al. (1999), die keine signifikanten Ergebnisse aufzeigten, untersuchten insgesamt 19 Patienten, davon 10 männliche und 9 weibliche schizophrene Erkrankte. Dadurch umfasste sowohl das Kollektiv der Männer als auch das der Frauen eine geringe Anzahl von Untersuchungspersonen. Zudem wurden in dieser Studie nicht die in der Literatur beschriebenen geschlechtsspezifischen morphologischen Unterschiede des Gehirns berücksichtigt (Flaum et al. 1995, Highley et al. 1999). Um geschlechtsspezifische Faktoren vernachlässigen zu

können, wurden in der vorliegenden Studie ausschließlich männliche Personen untersucht. Da 50 Patienten der entsprechenden Zahl gesunder Probanden gegenübergestellt wurden, beinhaltet sowohl das Kollektiv als auch das Vergleichskollektiv eine genügend große Anzahl von Studienteilnehmern.

Auch die Diagnose der Patienten, das heißt die diagnostische Kategorisierung, kann in Zusammenhang mit diskrepanten Ergebnissen stehen. Zur diagnostischen Subklassifikation äußerten sich Ohnuma et al. (1997), die ausschließlich an hebephrener Schizophrenie Erkrankte in ihre Studie einschlossen. Die Autoren der anderen MRT-Studien machten zur exakten nach dem Internationalen Klassifikationssystem psychischer Erkrankungen gestellten Diagnose der schizophrenen Patienten keine Angaben. Der mögliche Einfluss eines unterschiedlichen Subtyps der Erkrankung wird in Abschnitt 5.3 zur Hemisphärenbeteiligung näher betrachtet.

Weiterer Faktor für Ergebnisdifferenzen von Seiten der Untersuchungspersonen stellt der Grad der klinischen Stabilisierung und die Krankheitsdauer der Patienten dar. In diesem Kontext sind Untersuchungen an ersterkrankten Patienten von Interesse, die eine Volumenreduktion des ACC aufzeigten. Dies spricht für die Manifestation von morphologischen ACC-Veränderungen bereits vor oder zu Beginn der Erkrankung. Alterationen bei erstmals diagnostizierten schizophrenen Patienten fanden ausschließlich Ohnuma et al. (1997). In den anderen Studien ließen sich dagegen bei Patienten mit einer Ersterkrankung keine signifikanten Unterschiede nachweisen (Hirayasu et al. 1999, Szeszko et al. 1999, Crespo-Facorro et al. 2000). Auch bei Patienten mit chronischer Erkrankung oder Langzeit-Krankheitsexposition zeigten sich einerseits signifikante Alterationen als auch fehlende Unterschiede in der Patientengruppe. Diese Umstände sprechen gegen einen maßgeblichen Einfluss der Krankheitsdauer auf die Signifikanz der Ergebnisse. Demgegenüber stellten jedoch Velakoulis et al. (2002) einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung der untersuchten schizophrenen Patienten und Volumenreduktionen des anterioren Gyrus cinguli fest. Ähnliche Beziehungen zwischen morphologischen Gehirnveränderungen und bestimmten Faktoren, wie Krankheitsdauer und Medikation mit Neuroleptika, wurden auch im Zusammenhang mit anderen Gehirnregionen beschrieben (De Lisi et al. 1997, Gur et al. 1998).

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten waren medikamentös vorbehandelt. Es kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass ein Teil der beobachteten Veränderungen auf Medikamenteneffekte zurückzuführen ist. Möglicherweise kann der ACC durch antipsychotische Therapien Volumenänderungen erfahren. In diesem Kontext ist zu erwähnen, dass in einigen Studien bei mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten höhere Level der Aminosäure N-Acetylaspartat (NAA) im anterioren Gyrus cinguli nachgewiesen wurden als bei mit typischen Neuroleptika vorbehandelten schizophren Erkrankten (Ende et al. 2000, Braus et al. 2001, Braus et al. 2002). Zudem ließen sich Veränderungen auf biochemischer Ebene aufzeigen: Eine erhöhte Anzahl glutamaterger AMPA-Rezeptoren beobachteten Schmitt et al. (2004) nach Gabe des Neuroleptikums Haloperidol und des Atypikums Clozapin im anterioren Gyrus cinguli. Man vermutet daher, dass neuroleptische Medikamente plastische Veränderungen der Rezeptoren im ACC induzieren können. In Zukunft sollte daher die Frage geklärt werden, ob sich Unterschiede zwischen unbehandelten und neuroleptisch vorbehandelten Patienten bezüglich einer Alteration des ACC ausschließen oder nachweisen lassen.

5.3 Hemisphärenbeteiligung des ACC bei schizophrenen Patienten

Die zum anterioren cingulären Kortex erhobenen Studien lassen erkennen, dass zur Fragestellung, welche Hemisphäre des ACC bei schizophren Erkrankten Volumenänderungen bzw. Reduktionen der metabolischen Aktivität erfährt, keine einheitlichen Befunde existieren.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich die Hauptergebnisse eines reduzierten Volumens der grauen Substanz des ACC bei schizophrenen Patienten rechts-hemisphärisch. Ohnuma et al. (1997) beobachteten dagegen bei ersterkrankten hebephrenen Patienten ausschließlich linkshemisphärisch ein vermindertes Ausmaß des anterioren Gyrus cinguli. Im Gegensatz zu der Studie von Ohnuma et al. (1997) umfasste das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie chronisch kranke Patienten und auch schizophren Erkrankte mit einer paranoiden Form. Geht man davon aus, dass die unterschiedliche klinische Symptomatik bedeutsam für die morphologischen Veränderungen ist, so wäre die Hypothese zu prüfen, dass bei dem paranoiden Subtypus Veränderungen des ACC vorwiegend in der rechten Hemisphäre auftreten. Leider liegen bislang keine Befunde vor, die diese Hypothese stützen könnten.

Interessant in Bezug auf die Hemisphärenbeteiligung sind auch die Ergebnisse von Takahashi et al. (2002), die entsprechend der vorliegenden Arbeit rechts-hemisphärisch lokalisierte Veränderungen des ACC nachwiesen. Allerdings fanden sich diese Alterationen ausschließlich bei weiblichen schizophren Erkrankten. Diese Ergebnisse konnten in der vorgelegten Studie nicht geprüft werden, da ausschließlich männliche Patienten untersucht wurden. Die negativen Ergebnisse von Takahashi et al. (2002) in Hinblick auf männliche schizophrene Betroffene könnten möglicherweise durch die Methodik der Grenzdefinition des ACC begründet sein. Dieser Einflussfaktor wurde bereits in Abschnitt 5.2.1 in Zusammenhang mit der Methodik der Vermessung diskutiert.

Das Ergebnis einer Volumenreduktion des anterioren Gyrus cinguli überwiegend im Bereich der rechten Gehirnhälfte bei schizophrenen Patienten, wie in der vorliegenden Studie und in der Arbeit von Takahashi et al. (2002) beobachtet, ist aus folgendem Grund von Interesse: Der anteriore Gyrus cinguli ist in den Mechanismus der Aufmerksamkeit und Emotion involviert. Bezüglich dieser Funktionen ließ sich mehrfach eine Dominanz der rechten Hemisphäre erkennen (Mesulam 1981, Heilman et al. 1986, Perlmutter et al. 1987). So wurden Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit und Emotion vorwiegend bei Läsionen der rechten Gehirnhälfte beschrieben, wohingegen Schädigungen der linken Hemisphäre meist zu Störungen von Sprachfunktionen führten. Die Bereiche Aufmerksamkeit und Emotion sind häufig bei schizophrenen Erkrankungen gestört. Daher könnte ein reduziertes Volumen des rechtshemisphärischen ACC mit diesen Defiziten in Zusammenhang stehen.

Im Kontext mit der Hemisphärenbeteiligung des anterioren Gyrus cinguli bei schizophrenen Patienten ist auch die Studie von Pujol et al. (2002) interessant. In dieser Arbeit sollten Korrelationen zwischen dem Ausmaß des links- und rechtshemisphärischen ACC und bestimmten Charaktereigenschaften neurologisch gesunder Personen aufgezeigt werden. Die Wesenszüge der Studienpersonen erfassten Pujol et al. (2002) mit der Skala „Temperament und Charaktereigenschaften“ von Cloninger et al. (1994). Interessanterweise ließen sich Zusammenhänge zwischen den Charaktereigenschaften und dem Ausmaß des anterioren Gyrus cinguli ausschließlich rechtshemisphärisch identifizieren. Personen

mit größeren Volumina des ACC der rechten Gehirnhälfte beschrieben sich selbst als zurückhaltender gegenüber fremden Personen. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass die Integrität des rechten Gyrus cinguli mit der Steuerung sozialer Aktivitäten verbunden ist.

Studien an gesunden Personen und schizophrenen Patienten sind zwar nicht unmittelbar vergleichbar. Es ist jedoch interessant, dass in der vorliegenden Arbeit strukturelle Veränderungen bei den untersuchten Patienten im Bereich der Hemisphäre aufgezeigt wurden, die gegebenenfalls mit Funktionen verbunden ist, welche typischerweise bei der Schizophrenie gestört sind. So findet man bei schizophrenen Patienten häufig einen sozialen Rückzug, der sich im Verlauf der Erkrankung verstärkt. Mit einer Querschnittsuntersuchung, wie hier vorgelegt, lässt sich jedoch nicht klären, ob diese strukturellen Veränderungen im Gyrus cinguli schon vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptomatik angelegt sind oder ob sie sich im Verlauf der Erkrankung ausbildeten oder verstärkten. Hierzu wären prospektive Longitudinalstudien erforderlich.

5.4 Zusammenhänge zwischen strukturellen ACC-Analysen und psychopathologischen Querschnittsdaten

Der Gyrus cinguli gehört mit anderen Strukturen, beispielsweise mit der im Temporallappen lokalisierten Amygdala und dem Hippocampus, zum limbischen System. Einige Funktionen, die bei schizophrenen Patienten gestört sind, wie die Steuerung von Affekt, Aufmerksamkeit und Antrieb, werden dem limbischen System zugerechnet. Hieraus entstand die Annahme, dass eine Alteration von Strukturen des limbischen Systems in der Pathogenese schizophrener Erkrankungen eine wichtige Rolle einnehmen könnte. Für diese Annahme sprechen strukturelle Veränderungen von Strukturen des limbischen Systems, die bei schizophrenen Patienten wiederholt aufgezeigt wurden.

Zudem ließen sich mehrfach Korrelationen zwischen Volumenreduktionen von Regionen des limbischen Systems, beispielsweise des Hippocampus, und klinischer Symptome, insbesondere produktiv-psychotischer Symptomatik, bei schizophrenen Patienten nachweisen (Bogerts et al. 1993).

Ausgehend von diesen Befunden wurde daher als eine Hypothese der vorgelegten Arbeit formuliert, dass auch ein reduziertes Ausmaß des ACC mit produktiv-psychotischen Symptomen schizophrener Erkrankter korreliert.

Die in der vorgelegten Arbeit aufgestellte Hypothese einer inversen Korrelation von ACC-Volumenalterationen und produktiv-psychotischer Symptomatik schizophrener Erkrankter konnte bestätigt werden: Es zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen der PANSS-Positiv-Skala und dem Volumen der grauen Substanzklasse links hemisphärisch gelegener Subregionen des ACC (subgenual, präcallosal und Gesamt-ACC ohne postcommissuralen Anteil).

Interessant ist, dass Zusammenhänge zwischen Volumenreduktionen des ACC und produktiv-psychotischen Symptomen sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der MRT-Studie von Noga et al. (1995) ausschließlich linkshemisphärisch nachgewiesen wurden. Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch in anderen Hirnregionen der linken Hemisphäre, insbesondere dem linken Temporallappen feststellen. Der STG (Gyrus temporalis superior) der linken Gehirnhälfte zeigte mehrfach Wechselbeziehungen mit positiven Symptomen der Schizophrenie, beispielsweise auditorischen Halluzinationen und Denkstörungen (Barta et al. 1990, Shenton et al. 1992). Noga et al. (1995) betonten in der Erklärung ihrer Studienergebnisse die anatomischen Verbindungen des anterioren Gyrus cinguli, der zusammen mit Teilen des Gyrus temporalis superior (STG) zum lateralen Kern der Amygdala projiziert, und zeigten damit eine mögliche Bedeutung für die Generierung von Halluzinationen auf.

Eine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz des ACC, sowie dessen vier Subregionen und den mittels der SANS- und PANSS-Negativ-Skala ermittelten Negativsymptomen ließ sich in der vorgelegten Studie nicht nachweisen. Da der anteriore Gyrus cinguli wesentlich an Aufmerksamkeitsleitungen und an der Regulation motivationaler und kognitiver Funktionen beteiligt ist, war eine weitere Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass reduzierte Volumina des anterioren Gyrus cinguli mit verstärkter Negativsymptomatik schizophrener Patienten korrelieren. Für diese Annahme sprechen auch die Ergebnisse der MRT-Studie von Takahashi et al. (2002), in der eine Korrelation zwischen Volumenreduktionen des

linkshemisphärischen ACC und den Negativparametern Anhedonie und Asozialität der SANS-Skala aufgezeigt wurde.

Das negative Ergebnis der vorliegenden Untersuchung bezüglich des Ausmaßes des ACC und Minussymptomen der schizophrenen Patienten war nicht erwartet und bedarf der Erklärung. Als eine mögliche Ursache für die negativen Befunde der vorliegenden Arbeit und damit für die Ergebnisdifferenzen zwischen der vorliegenden Studie und der MRT-Untersuchung von Takahashi et al. (2002) sind Unterschiede in der Vermessungsmethodik des ACC zu nennen. Der ACC wurde in der vorliegenden Studie in der Gesamtheit und in vier einzelnen Subregionen erfasst. Dabei wurde auch die Untersuchungsregion gemäß der Definition von Takahashi et al. (2002) eingeschlossen. Es ist deshalb davon auszugehen, dass grenzdefinitische Ursachen für die Unterschiede zwischen den Arbeiten im Wesentlichen auszuschließen sind.

Allerdings könnte die klinische Symptomatik der untersuchten Patienten für die Ergebnisdifferenzen verantwortlich sein. Es ist möglich, dass die Untersuchungsgruppe von Takahashi et al. (2002) im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit Patienten mit einem chronischeren Verlauf oder einer stärkeren hebefahrenen Symptomatik einschloss. Somit könnte diese Patientengruppe ausgeprägtere Zusammenhänge zwischen dem ACC-Volumen und klinischer Negativsymptomatik aufweisen. Die Differenzen der Studienergebnisse würden sich damit auf klinische Unterschiede zwischen den untersuchten Patientenpopulationen zurückführen lassen. Es fällt jedoch auf, dass die Studienpersonen der vorliegenden Arbeit bezüglich der Krankheitsdauer und des Ausmaßes der Negativsymptomatik eher höhere Werte aufweisen, als die Patienten/-innen in der Studie von Takahashi et al. (2002) (Krankheitsdauer der Patienten in der Studie von Takahashi et al. (2002): Männer: 4.8 ± 4.3 Jahre; Frauen: 5.2 ± 4.6 Jahre; Krankheitsdauer der Patienten der vorliegenden Arbeit: 6.8 ± 6.8 Jahre. Ausmaß der SANS-Skala in der Studie von Takahashi et al. (2002): Männer: 45.1 ± 21.8 , Frauen: 43.3 ± 20.6 ; Ausmaß der SANS-Skala der vorliegenden Arbeit: 53.6 ± 23.4). Eine stärker ausgeprägte Negativsymptomatik oder eine längere Krankheitsdauer als mögliche Ursache für einen signifikanten Effekt in der Studie von Takahashi et al. (2002) lässt sich daher ausschließen. Als mögliche Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse verbleiben Unterschiede in Geschlechtsfaktoren. Takahashi et al. (2002) schlossen in ihre

Studie auch weibliche schizophrene Erkrankte ein. In der vorliegenden Arbeit wurden dagegen ausschließlich Männer untersucht. Es wäre daher zu postulieren, dass eine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen des ACC und Negativsymptomen der Schizophrenie ausschließlich bei Frauen nachweisbar wäre.

Auch wenn ein Zusammenhang zwischen einer Störung des ACC und der Ausprägung einer Negativsymptomatik nahe liegt, so muss sich die korrelierende Störung des ACC nicht zwingend in einem veränderten Volumen des ACC zeigen. Dieser Zusammenhang könnte sich auch in einer gestörten Zytoarchitektur, Konnektivität oder einer Beeinträchtigung des Stoffwechsels manifestieren. Entsprechende Störungen müssen somit nicht notwendigerweise mit makroskopischen Veränderungen einhergehen. Für diese Annahme spricht, dass es einige Studien gibt, die einen Zusammenhang zwischen einer ausgeprägten Negativsymptomatik schizophrener Erkrankter und Stoffwechseleränderungen bzw. mikroskopischen Alterationen des ACC aufzeigten. Beispielsweise fanden Ashton et al. (2000) mit dem Verfahren der SPECT, dass bei nicht-medikamentös vorbehandelten schizophrenen Patienten eine verminderte Perfusion im Bereich des anterioren Gyrus cinguli mit einem erhöhten Ausmaß der PANSS-Negativ-Skala korrelierte. Zudem ist festzuhalten, dass keine weiteren volumetrischen Studien vorliegen, die einen Zusammenhang zwischen Volumenreduktionen des ACC und Negativsymptomen belegen. So fanden auch übereinstimmend mit der vorliegenden Studie Noga et al. (1995) keine Korrelation zwischen makroskopischen Veränderungen des ACC und der mit der SANS-Skala ermittelten Negativsymptomatik. Wie erwähnt, zeigten diese Autoren jedoch ähnlich der vorliegenden Studie Wechselbeziehungen des ACC mit „positiven“ Symptomen der Schizophrenie auf.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie einer Korrelation von ACC-Volumina und dem Ausmaß psychotischer Symptome, sowie die Ergebnisse früherer Studien für einen möglichen Zusammenhang zwischen der Struktur des ACC und klinischer Symptomatik bei schizophrenen Patienten.

5.5 Die Bedeutung des rostralen ACC für die Physiologie und Pathophysiologie von Sprache und Affekt

In Bezug auf mögliche Korrelationen zwischen Volumenalterationen des anterioren cingulären Kortex und dessen Subregionen, sowie klinischen Befunden schizophrener Erkrankter erscheinen die Ergebnisse der tierexperimentellen Studie von Vogt et al. (1995) von Bedeutung. Vogt et al. (1995) schrieben dem präcallosalen Bereich des ACC eine Verbindung zu Sprachfunktionen zu. Volumenreduktionen dieser Subregion könnten somit ausgehend von den Studienergebnissen von Vogt et al. (1995) die Befunde der vorliegenden Arbeit einer gesteigerten Produktivsymptomatik, insbesondere ein erhöhtes Ausmaß an akustischen Halluzinationen, erklären.

Auf die Bedeutung des vorderen Abschnitts des ACC wurde nicht nur in der tierexperimentellen Studie von Vogt et al. (1995), sondern auch in mehreren klinischen Studien in Zusammenhang mit der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen hingewiesen. So erkannte man eine gesteigerte Aktivität des rostralen Abschnitts des ACC in Zusammenhang mit Phobien, Angst- und Zwangserkrankungen, bei Patienten mit posttraumatischem Belastungssyndrom, sowie bei uni- und bipolaren affektiven Erkrankungen (Rauch et al. 1995, Rauch et al. 1996, Drevets et al. 1997, Mayberg et al. 1997, Kennedy et al. 2001).

Auch bei schizophrenen Störungen ließen sich in strukturellen und funktionellen bildgebenden Studien Abnormitäten speziell des vorderen Teilbereichs des ACC nachweisen. Ausgehend von der Bedeutung dieses Abschnitts untersuchten Takahashi et al. (2003) mit dem Verfahren der strukturellen Kernspintomographie selektiv den präcallosalen Bereich des ACC auf Volumenalterationen bei schizophrenen Patienten. In dieser Studie zeigte sich eine signifikante bilaterale Volumenreduktion dieses Teilbereichs bei weiblichen schizophrenen Erkrankten. Es ließen sich jedoch in dieser Studie entgegen der vorliegenden Arbeit keine Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß dieser ACC-Subregion und klinischen Daten, die durch die SANS- und SAPS-Skala erhoben wurden, nachweisen.

Den Einfluss des vorderen Bereichs des anterioren Gyrus cinguli im Kontext mit schizophrenen Erkrankungen betonten auch Suzuki et al. (2002), die mittels VBM-Verfahren stärkere morphologische Veränderungen des rostralen verglichen mit dem

kaudalen Abschnitt des ACC bei den Studienpatienten nachwiesen. Diese Befunde werden durch die funktionelle bildgebende Studie von Carter et al. (1997) gestützt, in der ausschließlich der rostrale Anteil des ACC reduzierte cerebrale Durchblutungsverhältnisse bei schizophrenen Patienten aufzeigte.

Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Befunden der vorliegenden Studie, in der sich die Hauptbefunde von reduzierten Volumina der grauen Substanzklasse des ACC und von Korrelationen zwischen Volumenreduktionen und Funktionsstörungen der Patienten im rostralen Abschnitt des anterioren Gyrus cinguli lokalisieren ließen. Auch in diesem Aspekt stehen die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Einklang mit der bisherigen Literatur.

5.6 Strukturvariationen des anterioren cingulären Kortex

In der hier vorgelegten Arbeit wurden die im Einleitungsteil beschriebenen interindividuellen Strukturvariationen des anterioren cingulären Kortex mit Vorkommen des paracingulären Sulcus (PCS) und damit sogenannten „doppelten“ Gyrus cinguli untersucht.

Entsprechend bereits erhobener Studien (Paus et al. 1996a, Yücel et al. 2001) zeigten auch die in der vorliegenden Arbeit untersuchten gesunden Personen eine Hemisphärenasymmetrie des cingulären Kortex mit höherer Inzidenz des PCS linkshemisphärisch, verglichen mit der rechten Gehirnhälfte.

Es gibt Hinweise darauf, dass diese links > rechts Asymmetrie des paracingulären Sulcus bei schizophren Erkrankten reduziert oder aufgehoben ist (Yücel et al. 2002a, Le Provost et al. 2003). Diese Befunde wurden nicht nur bei Patienten mit einer schizophrenen Störung erkannt, sondern auch bei Männern, die das Risiko bergen, an einer Psychose zu erkranken (Yücel et al. 2003). Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Reduktion der links > rechts Lateralität des PCS möglicherweise mit funktionellen Parametern korreliert. So erkannten Fornito et al. (2004) bei schizophrenen Patienten eine positive Assoziation zwischen der linkshemisphärischen Asymmetrierate des PCS und besseren Leistungen ausführender verbaler und non-verbaler Aufgaben. In einer funktionellen bildgebenden Studie von Yücel et al. (2002b) zeigten zudem schizophrene Patienten ohne PCS ein atypisches Aktivierungsmuster bei Stroop-Aufgaben. Kognitive Defizite

bei an Schizophrenie Erkrankten könnten daher mit der Reduktion der links > rechts Asymmetrie des PCS in Zusammenhang stehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Kollektiv der schizophrenen Patienten sowohl rechts- als auch linkshemisphärisch seltener ein paracingulärer Sulcus und damit „doppelter“ Gyrus cinguli identifiziert. Eine Signifikanz der Ergebnisse ließ sich jedoch nicht nachweisen. Das seltenere Vorkommen des PCS bei schizophrenen Erkrankungen kann einen Anhaltspunkt auf den Zeitraum von Alterationen geben. Es gibt Hinweise, dass der paracinguläre Sulcus während der 36. Gestationswoche ausgebildet wird. In dieser pränatalen Phase ist die Entwicklung des Hauptanteils der cerebralen Strukturen bereits abgeschlossen. Ein selteneres Vorkommen des PCS könnte somit auf Störungen der Entwicklung des cingulären Kortex im dritten Trimenon der Schwangerschaft bei schizophrenen Patienten hinweisen.

Entgegen bereits erhobener Studien zeigten die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten keine Reduktion der links > rechts Asymmetrie bezüglich des Vorkommens des PCS. Gegen die Annahme, dass die diskrepanten Ergebnisse durch die Auswahl des Patientenguts erklärbar sind, spricht die Tatsache, dass Yücel et al. (2002a) und Le Provost et al. (2003), die eine reduzierte linkshemisphärische Asymmetrierate des PCS bei schizophrenen Erkrankten aufzeigten, entsprechend der vorliegenden Arbeit ausschließlich männliche rechtshändige Patienten in ihre Studie einschlossen.

5.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend zeigt die hier vorgestellte in-vivo MRT-Untersuchung an 50 männlichen schizophrenen Patienten und der entsprechenden Zahl alters-, geschlechts- und händigkeits-gematchter gesunder Probanden eine Reduktion des Volumens der grauen Substanzklasse des anterioren Gyrus cinguli bei Patienten mit einer schizophrenen Störung. Darüber hinaus fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem ACC-Volumen und klinischer Symptomatik der Patienten. Die Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten, die eine Volumenreduktion des ACC sowohl mit der Methodik der „Regions of Interest“ als auch mit der automatisierten VBM Technik feststellten.

Durch die angewandte Methode mit Aufteilung des gesamten ACC in vier einzelne Subregionen konnten Bereiche mit einer signifikanten Volumenreduktion topographisch lokalisiert werden. Dabei wurde nachgewiesen, dass rostrale, nicht jedoch posteriore Abschnitte des ACC signifikante Volumenreduktionen bei schizophrenen Störungen aufweisen. Dieser Befund erklärt einen Teil der diskrepanten Ergebnisse früherer Untersuchungen, in denen unterschiedliche Abschnitte des ACC mit abweichenden Ergebnissen in Hinblick auf eine Beteiligung des ACC bei schizophrenen Erkrankungen vermessen wurden.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem linksseitigen ACC-Volumen und produktiv-psychotischen Symptomen. Die vorgelegte Untersuchung stützt damit die Ergebnisse früherer Studien, die wiederholt eine Korrelation zwischen Produktivsymptomen und strukturellen Veränderungen im Bereich der linken Hemisphäre bei schizophrenen Erkrankungen nachwiesen. Die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen Negativsymptomatik und Volumen des ACC konnte dagegen nicht bestätigt werden. Dies kann dadurch erklärt werden, dass pathophysiologische Prozesse im ACC, die mit einer Negativsymptomatik in Zusammenhang stehen, sich nicht in einer Volumenreduktion des ACC manifestieren. Solche Veränderungen könnten auf subzellulärer Ebene oder im Bereich des Stoffwechsels vorhanden sein.

Die in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Veränderungen des Gyrus cinguli bestätigen die Vermutung, dass das limbische System in die Pathogenese schizophrener Erkrankungen involviert ist und möglicherweise eine zentrale Bedeutung einnimmt. Es bleibt abzuklären, inwieweit sich Zusammenhänge zwischen mikroskopischen und makroskopischen strukturellen Alterationen des ACC auf der einen Seite und psychopathologischen Auswirkungen und pathogenetischen Mechanismen im Bereich des Stoffwechsels ergeben. Dies soll in späteren Untersuchungen weiter untersucht werden.

6. Zusammenfassung

Der anteriore Gyrus cinguli (ACC) ist eine zentrale Struktur des rostralen limbischen Systems, die in den letzten Jahren zunehmend in das Interesse der psychiatrischen Forschung rückte.

Bei schizophrenen Erkrankten treten häufig Störungen der Aufmerksamkeit, des Antriebs und der Affekte auf. Bei der Realisierung dieser Funktionen nimmt der ACC eine wichtige Rolle ein. Sowohl regionale in-vivo Aktivitätsmessungen als auch postmortale Untersuchungen weisen auf eine Alteration dieser Gehirnstruktur bei schizophrenen Störungen hin. Frühere morphometrische in-vivo Studien benutzten unterschiedliche Grenzdefinitionen und sind durch die Untersuchung verschiedener Teilbereiche des ACC schwer vergleichbar. Die vorliegende Studie untersuchte standardisiert mit der strukturellen Kernspintomographie, sowie unter Anwendung eines etablierten Datenverarbeitungsverfahrens (BRAINS) die Volumina der grauen Substanzklasse des rechts- und linkshemisphärischen ACC bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Personen. Es wurde auf die Auswahl einer genau definierten Gruppe männlicher Patienten hoher Fallzahl und eine nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Ausbildungsniveau entsprechenden Kontrollgruppe geachtet. Um selektive Veränderungen einzelner Bereiche des anterioren Gyrus cinguli aufzuzeigen, wurde die Gesamtstruktur in vier Subregionen eingeteilt.

Es konnten unter Betrachtung des gesamten ACC und seiner vier Subregionen signifikante Gruppendifferenzen beobachtet werden. Die Volumenreduktionen stellten sich überwiegend rechtshemisphärisch und in den rostralen Anteilen dar. Ebenfalls ließ sich eine inverse Korrelation von Volumenreduktionen des ACC mit schizophrenen "Positivsymptomen" nachweisen. Die Zusammenhänge zwischen den klinischen Daten und verminderten Volumina zeigten sich ebenfalls überwiegend im vorderen Abschnitt des anterioren Gyrus cinguli. Positive Korrelationen zwischen produktiv-psychotischen Symptomen und einem reduzierten Ausmaß des ACC zeigten sich ausschließlich linkshemisphärisch.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass an einer großen Patientenstichprobe strukturelle Veränderungen des anterioren Gyrus cinguli bei schizophrenen Erkrankten aufgezeigt wurden. Die Rolle des ACC in der Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen sollte in Zukunft beispielsweise durch die kombinierte Anwendung struktureller und funktioneller Bildgebungsverfahren, sowie durch Longitudinalstudien weiter abgeklärt werden.

7. Literaturverzeichnis

Alzheimer A. Beiträge zur pathologischen anatomie der hirnrinde und zur anatomischen grundlage einiger psychosen. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*. 1897; 2: 82-120.

Amyes EW, Nielsen JM. Bilateral anterior cingulate gyrus lesions; report of case. *Bull Los Angeles Neurol Soc*. 1953; 18: 48-51.

Andreasen NC, Cizadlo T, Harris G, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WT. Voxel processing techniques for the antemortem study of neuroanatomy and neuropathology using magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1993; 5: 121-30.

Andreasen NC, Cohen G, Harris G, Cizadlo T, Parkkinen J, Rezai K, Swayze VW 2nd Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992; 4:125-33.

Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW 2nd, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, Ziebell S. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 35-44.

Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WT. Regional brain abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance imaging. *JAMA*. 1994; 272: 1763-1769.

Angelini L, Mazzucchi A, Picciotto F, Nardocci N, Broggi G. Focal lesions of the right cingulum: a case report in a child. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981; 44: 355-357.

Armstrong E, Schleicher A, Omran H, Curtis M, Zilles K. The ontogeny of human gyrification. *Cerebral Cortex*. 1995; 5: 56-63.

Ashton L, Barnes A, Livingston M, Wyper D. Cingulate abnormalities associated with PANSS negative scores in first episode schizophrenia. *Behav Neurol*. 2000; 12: 93-101.

Baer L, Rauch SL, Ballantine HT Jr, Martuza R, Cosgrove R, Cassem E, Giriunas I, Manzo PA, Dimino C, Jenike MA. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder: prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psych*. 1995; 525: 384-392.

Baleydier, Mauguiere. The duality of the cingulate gyrus in monkey. *Neuroanatomical study and functional hypothesis*. *Brain*. 1980; 103: 524-554.

Ballantine HT Jr, Bouckoms AJ, Thomas EK, Giriunas IE, Ballantine HAT. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biological Psychiatry*. 1987; 22: 807-819.

Barris RW, Schumann HR. Bilateral anterior cingulate gyrus lesions: syndrome of the anterior cingulate gyri. *Neurology*. 1953; 3: 44-52.

Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 1475-1462.

Benes FM. Relationship of cingulate cortex to schizophrenia and other psychiatric disorders. In *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus. A Comprehensive Handbook* by Brent A. Vogt and Michael Boston Birkhäuser. 1993, 581-605.

Benes FM. Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophrenia Bulletin*. 1998; 24: 219-230.

Benes FM, Davidson J, Bird ED. Quantitative cytoarchitectural studies of cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43: 31-35.

Benes FM, Bird ED. An analysis of the arrangement of neurons in the cingulate cortex of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44: 608-616.

Benes FM, Majocha R, Bird ED, Marotta CA. Increased vertical axon numbers in cingulate cortex of schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44: 1017-1021.

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.

Benes FM, Vincent SL, Alsterberg G, Bird ED, SanGiovanni JP. Increased GABA-A receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *J Neurosci*. 1992; 12: 924-929.

Benes FM, Vincent SL, Todtenkopf M.. The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biolog. Psychiatry*. 2001; 50: 395-406.

Bleuler E. *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Handbuch der Psychiatrie: Aschaffenburg, G Hrsg., Deuticke, Leipzig, 1911.

Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1990; 35: 1-13.

Bogerts B, Liebermann JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, et al. Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1993; 33: 236-246.

Bogerts B, Meertz E, Schonfeldt-Bausch R. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42: 784-791.

Bogerts B. Neuropathology of schizophrenia. *Fortschritte Neurol. Psychiatr*. 1984; 52: 428-437.

Bouras C, Kovari E, Hof PR, Riederer BM, Giannakopoulos P. Anterior cingulate cortex pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Neuropathol.* 2001; 102: 373-379.

Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demirakca T, Henn FA. Favorable effect on neuronal viability in the anterior cingulate gyrus due to long-term with atypical antipsychotics: an MRSI study. *Pharmacopsychiatry.* 2001; 34: 251-253.

Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demirakca T, Tost H, Henn FA. Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002; 12: 145-152.

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.

Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Goetz R, Begg MD, Gorman JM, Susser. Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophr Bull.* 2000; 26: 287-295.

Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences.* 2000; 4: 215-222.

Carter CS, MacDonald AW 3rd, Ross LL, Stenger VA. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry.* 2001; 158: 1423-1428.

Carter CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia [¹⁵O] H₂O PET study during single-trial stroop task performance. *American J Psychiatry.* 1997; 154: 1670-1675.

Casanova MF. The temporolimbic system theory of paranoid schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1997; 23: 513-515.

Caviness VS, Meyer JW, Makris N, Kennedy DN. MRI-based topographic parcellation of human neocortex: an anatomically specified method with estimate of reliability. *J Cogn Neuroscience.* 1996; 8: 566-587.

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: 1430-1436.

Chi JG, Dooling EC, Gilles FH: Gyral development of the human brain. *Ann Neurol.* 1977; 1: 86-93.

Chua, McKenna. A sceptical View of the Neuropathology of Schizophrenia. *The Neuropathology of Schizophrenia, Progress and interpretation.* Edited by Harrison, Roberts, Oxford University Press. 2000, 291-337.

Church SM, Cotter D, Bramon E, Murray RM. Does schizophrenia result from developmental or degenerative processes? *J Neural Transm Suppl.* 2002; 63: 129-147.

Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD. *The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to its development and use.* Center for Psychobiology of Personality. St Louis, 1994.

Copolov D, Velakoulis D, McGorry P, Carina Mallard, Yung A, Rees S, Jackson G, Rehn A, Brewer W, Pantelis C. Neurobiological findings in early phase schizophrenia. *Brain Res. Brain Res Rev.* 2000; 31: 157-165.

Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman G, Petersen SE. Selective and divided attention during visual discrimination of shape, color and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J Neurosci.* 1991; 11: 2383-2402.

Crespo-Facorro B, Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Wiser AK, Bailey JM, Harris G, Magnotta VA. Human frontal cortex: an MRI-based parcellation method. *NeuroImage.* 1999; 10: 500-519.

Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta V. Regional frontal abnormalities in schizophrenia: a quantitative gray matter volume and cortical surface size study. *Biol Psychiatry.* 2000; 15: 110-119.

Crosson B, Sadek JR, Bobholz JA, Gokcay D, Mohr CM, Leonard CM, Maron L, Auerbach EJ, Browd SR, Freeman AJ, Briggs RW.. Activity in the paracingulate and cingulate sulci during word generation: an fMRI study of functional anatomy. *Cerebral Cortex.* 1999; 9: 307-316.

Deicken RF, Zhou L, Schuff N, Weiner MW. Proton magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 1997; 27: 65-71.

De Lisi 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: 129-140.

De Lisi 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: 349-360.

Devinsky, Luciano. The contributions of cingulate cortex to human behavior. In *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus. A Comprehensive Handbook* by Brent A. Vogt and Michael Boston Birkhäuser. 1993, 527-580.

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain.* 1995; 18: 279-306.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997; 386: 824-827.

Eastwood SL, Harrison PJ. Synaptic pathology in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and mood disorders. A review and a Western blot study of synaptophysin, GAP-43 and the complexins. *Brain Res Bull*. 2001; 55: 569-578.

Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, Henn FA. Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000; 41: 389-395.

Falkai P, Bogerts B, Rozumek M. Limbic pathology in schizophrenia: The entorhinal region - a morphometric study. *Biol Psychiatry*. 1988; 24: 515-521.

Flaum M, Swayze VW 2nd, O'Leary DS, Yuh WT, Ehrhardt JC, Arndt SV, Andreasen NC. Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 704-714.

Foltz EL, White LE. Pain "relief" by frontal cingulumotomy. *J Neurosurg*. 1962; 19: 89-100.

Fornito A, Yücel M, Wood S, Stuart GW, Buchanan JA, Proffitt T, Anderson V, Velakoulis D, Pantelis C. Individual differences in anterior cingulate / paracingulate morphology are related to executive functions in healthy males. *Cereb Cortex*. 2004; 14: 424-431.

Geschwind N, Levitsky W. Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science*. 1968; 161: 186-187.

Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 1997; 23: 437-458.

Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, Tourville J, Caviness VS Jr, Faraone SV, Tsuang MT. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 537-547.

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: 145-152.

Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 761-768.

Habib M, Galaburda AM. Biological determinants of cerebral dominance. *Revue Neurologique Paris*. 1986; 142: 869-894.

Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology*. 2004;174:151-62.

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

Harvey SA, Nelson E, Haller JW, Early TS. Lateralized attentional abnormality in schizophrenia is correlated with severity of symptoms. *Biol Psychiatry*. 1993; 33: 93-99.

Haznedar MM, Buchsbaum MS, Luu C, Hazlett EA, Siegel BV Jr, Lohr J, Wu J, Haier RJ, Bunney WE Jr. Decreased anterior cingulate gyrus metabolic rate in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 682-684.

Heilmann KM, Bowers D, Valenstein E, Watson RT. The right hemisphere: neuropsychological functions. *J Neurosurg*. 1986; 64: 693-704.

Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Cortina-Borja M, Cooper SJ, Herron BM, Crow TJ. Anomalies of cerebral asymmetry in schizophrenia interact with gender and age of onset: a post-mortem study. *Schizophr Res*. 1998; 34: 13-25.

Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA, Yurgelun-Todd D, Zarate C, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1091-1093.

Hokama H, Shenton ME, Nestor PG, Kikinis R, Levitt JJ, Metcalf D, Wible CG, O'Donnell BF, Jolesz FA, McCarley RW. Caudate, putamen, and globus pallidus volume in schizophrenia: a quantitative MRI study. *Psychiatry Res*. 1995; 61: 209-229.

Hopkins, Lewis. Structural imaging findings and macroscopic pathology. *The Neuropathology of Schizophrenia, Progress and interpretation*. Edited by Harrison, Roberts, Oxford University Press. 2000, 5-80.

Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1974; 50: 425-462.

Jacobi W, Winkler H. Enzephalographische Studien an chronisch Schizophrenen. *Arch Psychiatr*. 1927; 171: 629.

Jakob H, Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J. Neural. Transm.* 1986; 65: 303-326.

Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SMI. Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *NeuroImage*. 2002; 17: 880-889.

Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM. Voxel-based morphometry of grey matter densities in subjects at high risk of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003; 64: 1-13.

Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*. 1976; 2: 924-926.

Jones AK, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RS. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc R Soc Lond Biol Sci*. 1991; 244: 39-44.

Kaada BR. Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of rhinencephalic and other structures in primates, cat, and dog; a study of responses from the limbic, subcallosal, orbito-insular, piriform and temporal cortex, hippocampus-fornix and amygdala.. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1951; 24: 1-262.

Kawasaki Y, Maeda Y, Urata K, Higashima M, Yamaguchi N, Suzuki M, Takashima T, Ide Y. A quantitative magnetic resonance imaging study of patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993; 242: 268-272.

Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, Arifuzzman AI, Houle S, Vaccarino FJ. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 899-905.

Kraepelin, E., 1919-1971, *Dementia praecox*. Churchill Livingstone Inc. New York.

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: 1711-1719.

Laplane D, Degos JD, Baulac M, Gray F. Bilateral infarctions of the anterior cingulate gyri and of the fornices. Report of a case. *J. Neurol. Sci*. 1981; 51: 289-300.

Laurens KR, Ngan ET, Bates AT, Kiehl KA, Liddle PF. Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain*. 2003; 126: 610-622.

Lawrie SM, Abukmeil SS: Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br. J Psychiatry*. 1998; 172: 110-120.

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: 30-33.

Le Provost JB, Bartres-Faz D, Paillere-Martinot ML, Artiges E, Pappata S, Recasens C, Perez-Gomez M, Bernardo M, Baeza I, Bayle F, Martinot JL. Paracingulate sulcus morphology in men with early-onset schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 2003; 182: 228-232.

Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RS. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1992; 160: 179-186.

- Liddle PF, Morris DL. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry*. 1991; 158: 340-345.
- Malamud N. Psychiatric disorder with intracranial tumors of limbic system. *Arch Neurol*. 1967; 17: 113-123.
- Mayberg H. Limbic-cortical dysregulation: A proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997; 9: 471-481.
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 1099-1119.
- Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol*. 1981; 10: 309-325.
- Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer Verlag, Stuttgart, 1999.
- Murphy D, Cutting J. Prosodic comprehension and expression in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53: 727-730.
- Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1992; 18: 319-332.
- Noga JT, Aylward E, Barta PE, Pearlson GD. Cingulate gyrus in schizophrenic patients and normal volunteers. *Psychiatry Res*. 1995; 61: 201-208.
- Nopoulos P, Torres I, Flaum M, Andreasen NC, Ehrhardt JC, Yuh WT, Torres I. Brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 1721-1723.
- Nopoulos P, Flaum M, Andreasen NC. Sex differences in brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 1648-1654.
- Nordahl TE, Carter CS, Salo RE, Kraft L, Baldo J, Salamat S, Robertson L, Kusubov N. Anterior cingulate metabolism correlates with stroop errors in paranoid schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25: 139-148.
- Ochsner KN, Kosslyn SM, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, Rauch SL. Deficits in visual cognition and attention following bilateral anterior cingulotomy. *Neuropsychologia*. 2001; 39: 219-230.
- Ohnuma T, Kimura M, Takahashi T, Iwamoto N, Arai H. A magnetic resonance imaging study in first-episode disorganized-type patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1997; 51: 9-15.
- Paus T, Tomaiuolo F, Otaky N, MacDonald D, Petrides M, Atlas J, Morris R, Evans AC. Human cingulate and paracingulate sulci: patterns, variability, asymmetry and probabilistic map. *Cerebral Cortex*. 1996b; 6: 207-214.

Paus T, Otaky N, Caramanos Z, MacDonald D, Zijdenbos A, D'Avirro D, Gutmans D, Holmes C, Tomaiuolo F, Evans AC. In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate, and superior-rostral sulci : Hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps. *J Comp Neurol.* 1996a; 376: 664-673.

Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2: 417-424.

Perlmutter JS, Powers WJ, Herscovitch P, Fox PT, Raichle ME. Regional asymmetries of cerebral blood-flow, blood volume and oxygen utilization and extraction in normal subjects. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1987; 7: 64-67.

Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, Matthews PM, Rawlins JN, Tracey I. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in hippocampal network. *J Neurosci.* 2001; 21: 9896-9903.

Posner, Raichle. *Bilder des Geistes. Hirnforscher auf den Spuren des Denkens.* Spektrum Verlag, 1994.

Preti A, Cardascia L. Risk for obstetric complications and schizophrenia. *Psychiatry Research.* 2000; 96: 127-139.

Pujol J, López A, Deus J, Cardoner N, Vallejo J, Capdevila A, Paus T. Anatomical variability of the anterior cingulate gyrus and basic dimensions of human personality. *NeuroImage.* 2002; 15: 847-855.

Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Miguel EC, Baer L, Breiter HC, Fischmann AJ, Manzo PA, Moretti C, Jenike MA. A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52: 20-28.

Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, Fischmann AJ, Jenike MA, Pitman RK. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry.* 1996; 53: 380-387.

Rüsch N, van Elst LT, Ludaescher P, Wilke M, Huppertz HJ, Thiel T, Schmahl C, Bohus M, Lieb K, Hesslinger B, Hennig J, Ebert D. A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage.* 2003; 20: 385-92.

Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM-IV).* Hogrefe Verlag, 2000.

Schmitt A, May B, Muller B, Zink M, Braus DF, Henn FA. Effect of antipsychotics on glutamatergic neural transmission in the animal model. *Nervenarzt.* 2004; 75: 16-22.

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: 604-612.

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: 234-243.

Smith WK. The results of ablation of the cingular region of the cerebral cortex. *Fed Proc.* 1945; 3: 42-43.

Spangler WJ, Cosgrove GR, Ballantine HT Jr, Cassem EH, Rauch SL, Nierenberg A, Price BH. Magnetic resonance image-guided stereotactic cingulotomy for intractable psychiatric disease. *Neurosurgery.* 1996; 38: 1071-1076.

Stefanis N, Frangou S, Yakeley J, Sharma T, O'Connell P, Morgan K, Sigmundsson T, Taylor M, Murray R. Hippocampal volume reduction in schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications. *Biol Psych.* 1999; 46: 697-702.

Suhara T, Okubo Y, Yasuno F, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Nakashima Y, Nakayama K, Tanada S, Suzuki K, Halldin C, Farde L. Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59: 25-30.

Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Kurokawa K, Yotsutsuji T, Kawasaki Y, Takahashi T, Matsui M, Watanabe N, Seto H, Kurachi M. Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophrenia Research.* 2002; 55: 41-54.

Szeszko PR, Bilder RM, Lencz T, Pollack S, Alvir JM, Ashtari M, Wu H, Lieberman JA. Investigation of frontal lobe subregions in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1999; 90: 1-15.

Szeszko PR, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Goldman RS, Reiter G, Wu H, Lieberman JA. Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000; 43: 97-108.

Takahashi T, Suzuki M, Kawasaki Y, Hagino H, Yamashita I, Nohara S, Nakamura K, Seto H, Kurachi M. Perigenual cingulate gyrus volume in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 2003; 53: 593-600.

Takahashi T, Kawasaki Y, Kurokawa K, Hagino H, Nohara S, Yamashita I, Nakamura K, Murata M, Matsui M, Suzuki M, Seto H, Kurachi M. Lack of normal structural asymmetry of the anterior cingulate gyrus in female patients with schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res.* 2002; 55: 69-81.

Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science.* 1991; 251: 1355-1358.

Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, Kirkpatrick B, Alphas L, Chase TN, Carpenter WT. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 522-530.

Toone BK, Okocha CI, Sivakumar K, Syed GM. Changes in regional cerebral blood flow due to cognitive activation among. *Br J Psychiatry*. 2000; 177: 222-228.

Tow PM, Whitty CW. Personality changes after operations of the cingulate gyrus in man. *J Neurochem*. 1953; 16: 186-193.

Turetsky B, Cowell PE, Gur RC, Grossman RI, Shtasel DL, Gur RE. Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 1061-1070.

Velakoulis D, Wood SJ, Smith DJ, Soulsby B, Brewer W, Leeton L, Desmond P, Suckling J, Bullmore ET, McGuire PK, Pantelis C. Increased duration of illness is associated with reduced volume in right medial temporal/ anterior cingulate grey matter in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Research*. 2002; 57: 43-49.

Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex*. 1992; 2: 435-443.

Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. Human cingulate cortex: surface, features, flat maps, and cytoarchitecture. *The J of comparative neurology*. 1995; 359: 490-506.

Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, Wilhelm S, McInerney SC, Jenike MA, Rauch SL. The emotional counting Stroop paradigm: A functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biol Psychiatry*. 1998; 44: 1219-1228.

Whitty CW, Dulfield JE, Tov PM, Cairns H. Anterior cingulectomy in the treatment of mental disease. *Lancet*. 1952; 1: 475-481.

WHO, Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien. H. Huber, Göttingen, 2000.

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. *Psychological medicine*. 1997; 27: 1257-1266.

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.

Yamasue H, Iwanami A, Hirayasu Y, Yamada J, Abe O, Kurok N, Fukuda R, Tsuji K, Aoki S, Ohtomo K, Kato N, Kasai K. Localized volume reduction in prefrontal, temporolimbic, and paralimbic regions in schizophrenia: an MRI parcellation study. *Neuroimaging*. 2004; 131: 195-207.

Yücel M, Pantelis C, Stuart GW, Wood SJ, Maruff P, Velakoulis D, Pipingas A, Crowe SF, Tochon-Danguy HJ, Egan GF. Anterior cingulate activation during stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002b; 159: 251-254.

Yücel M, Stuart GW, Maruff P, Wood SJ, Savage GR, Smith DJ, Crowe SF, Copolov DL, Velakoulis D, Pantelis C. Paracingulate morphologic differences in males with established schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study. *Biol Psychiatry*. 2002a; 52: 15-23.

Yücel M, Wood SJ, Phillips LJ, Stuart GW, Smith DJ, Yung A, Velakoulis D, McGorry PD, Pantelis C. Morphology of the anterior cingulate cortex in young men at ultra-high risk of developing a psychotic illness. *British Journal of Psychiatry*. 2003; 182: 518-524.

Yücel M, Stuart GW, Maruff P, Velakoulis D, Crowe SF, Savage G, Pantelis C. Hemispheric and gender-related differences in the gross morphology of the anterior cingulate / paracingulate cortex in normal volunteers. An MRI morphometric study. *Cerebral Cortex*. 2001; 11: 17-25.

Zilles, Rehkämper. *Funktionelle Neuroanatomie*. Springer-Verlag. 3. Auflage, 1998.

8. Abkürzungen

3-D-MPRAGE	T-1 gewichtete dreidimensionale MRT-Untersuchungssequenz (3D- Magnetic prepared rapid gradientecho)
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BRAINS	Bildverarbeitungssoftware (Brain Research: Analysis of Images)
CGI	Clinical Global Impression
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DSM IV	4. Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EPS	Extrapyramidal Side Effects Dating Scale
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of View (dreidimensionales Bilderfassungsfeld)
FTP	Protokoll zum Datentransfer zwischen Computern (File Transfer Protocol)
HAS	Hillside Akathisia Scale
HDT	Hand Dominance Test
ICD 10	10. Auflage des Internationalen Klassifikationssystems (international classification of diseases)
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
PANSS	Skala für Positiv- und Negativsymptomatik
PD	Protonendichte

PET	Positronenemissionstomographie
Pixel	Bildpunkt (picture of element)
ROI	zu untersuchende Region (Region of Interest)
SPSS	Statistical Package for the Social Science
SANS	Skala für Negativsymptomatik
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
STG	Gyrus temporalis superior (Superior Temporal Gyrus)
TE	Echozeit (Time of Echo)
TR	Repetitionszeit (Time of Repeat)
WST	Wortschatztest
VBM	Voxel-based Morphometry (voxel basierte Morphometrie)
Voxel	Volumenelement (volume element)

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Arbeitsmodell zur Neurobiologie schizophrener Störungen

Abbildung 1.2: Zytoarchitektonische Areale des Gyrus cinguli; aus Vogt et al. 1995

Abbildung 1.3: Interindividuelle Strukturvariationen des cingulären Kortex; aus Yücel et al. 2003

Abbildung 3.1: Eigenschaften der verschiedenen MRT-Sequenzen

Abbildung 3.2: Datentransfer der MRT-Datensätze

Abbildung 3.3: Darstellung des individuell angepassten Talairach-Koordinatensystems an einem strukturellen MRT-Datensatz

Abbildung 3.4: Einteilung des anterioren Gyrus cinguli in die vier Subregionen

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1: Demographische Daten

Tabelle 4.2: Intra- und Inter-Rater-Reliabilität der volumetrischen Vermessung des ACC und der vier Subregionen (Intraklassenkorrelation, ICC)

Tabelle 4.3: Darstellung der Interaktionen zwischen Diagnose, Hemisphäre und Subregionen des ACC

Tabelle 4.4: Volumina der grauen Substanz des Gesamt-ACC und der vier Subregionen bei schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen in ml

Tabelle 4.5: Interindividuelle Strukturvariationen des linken ACC. Vergleich schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen

Tabelle 4.6: Interindividuelle Strukturvariationen des rechten ACC. Vergleich schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen

Tabelle 5.1: Tabellarischer Überblick über strukturelle MRT-Studien zum ACC

11. Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Dem Direktor dieses Hauses, Herrn Professor Dr. Hans-Jürgen Möller, sei an erster Stelle herzlich gedankt, dass ich meine Promotion an seiner Klinik durchführen konnte. Damit wurde es mir ermöglicht, einige seiner hochqualifizierten Mitarbeiter und den hohen wissenschaftlichen Standard seines Hauses kennen zu lernen.

In besonderer Weise bin ich Frau Privatdozentin Dr. Eva Meisenzahl, der Leiterin der Arbeitsgruppe „Bildgebende Verfahren“, zu Dank verpflichtet. Sie hat mich mit dieser anspruchsvollen Themenstellung betraut und damit große Erwartungen in mich gesetzt. Sie gab mir die entscheidenden Handreichungen beim Gesamtentwurf der Arbeit und war während deren Anfertigung in allen Belangen stets meine wichtigste Ansprechpartnerin. Dabei lernte ich nicht nur ihre ganze fachliche Kompetenz zu schätzen, sondern auch ihre hohe menschliche Einfühlung, mit der sie mir begegnete.

Herzlicher Dank gebührt auch Herrn Dr. Thomas Zetzsche. Von ihm bekam ich wertvolle Hinweise zur Anwendung der englischsprachigen Literatur, die ich für meine Arbeit ausgewählt hatte. Auch bei schwierigen fachsprachlichen Formulierungen beriet er mich jederzeit gerne. Herrn Dr. Thomas Frodl gilt in gleicher Weise herzlicher Dank für die vielen Hilfestellungen bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

Danken möchte ich auch allen anderen beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Bildgebende Forschung“, sowie den Doktorandinnen und Doktoranden, die mit mir kooperierten. Ebenso bedanke ich mich bei den Patienten, die sich mit äußerster Geduld für meine Arbeit zur Verfügung stellten, sowie den Ärztinnen und Ärzten, die dabei mitwirkten.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern sehr herzlich danken, welche die äußeren Voraussetzungen für mein Studium erbrachten und es auch mit größtem Interesse begleiteten. Damit schufen sie nicht nur die Möglichkeit meiner Promotion, sondern auch die Motivation für ihr Gelingen.

12. Lebenslauf

Name	Dorothee Sophie Watz
Geburtsdatum	09.08.1978
Geburtsort	München
Schulbildung	1984 bis 1988: Grundschule Pullach 1988 bis 1994: Gymnasium Pullach 1994 bis 1997: Luisengymnasium München Juni 1997: Abitur
Studium	Mai 1998: Medizinstudium an der LMU München April 2000: Ärztliche Vorprüfung an der LMU München, anschließend Wechsel zur TU München April 2001: Erste ärztliche Prüfung an der TU München April 2003: Zweite ärztliche Prüfung an der TU München Mai 2004: Dritte ärztliche Prüfung an der TU München WS 2004/ 2005: Promotionssemester an der LMU
Praktische Tätigkeiten	April 2003 bis März 2004: Praktisches Jahr am Klinikum Rechts der Isar München (Abteilung Chirurgie, Innere Medizin, Gynäkologie und Geburtshilfe) August 2004 bis März 2005: Allgemeinarztpraxis München seit April 2005: Assistenzärztin an der Klinik Dr. Maul, Ingolstadt (Abteilung für Allgemein- und Unfallchirurgie)