

Aus der Abteilung für Neuroradiologie am
Institut für klinische Radiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Prof. Dr. med H. Brückmann

Direktor: Prof. Dr. med. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Diffusions Tensor Bildgebung
ausgewählter Areale des Limbischen-Systems und des Thalamus
bei schizophrenen Patienten,
Verwandten 1.Grades und gesunden Kontrollprobanden

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Benjamin Matthew Charles Cossham

aus

Eckernförde

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Hartmut Brückmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. Lutz

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 08.November 2012

1	Einleitung.....	1
2	Grundlagen.....	3
2.1	Definition der Schizophrenie.....	3
2.2	Klassifikation der Schizophrenie.....	3
2.3	Historische Aspekte der Schizophrenie.....	4
2.4	Verlauf der Schizophrenie.....	5
2.5	Epidemiologie.....	6
2.6	Ätiologie.....	6
2.7	Ausgewählte anatomische Strukturen.....	9
2.8	Grundlagen der MRT Bildgebung.....	13
2.9	Grundlagen der Diffusionstensorbildung.....	17
3	Forschungsstand zur DT-Bildgebung in der Schizophrenieforschung.....	26
4	Zielsetzung.....	28
5	Methoden.....	29
5.1	Teilnehmer der Studie.....	29
5.2	Ethische Aspekte.....	30
5.3	Untersuchung.....	30
5.4	Untersuchungsprotokoll.....	30
5.5	Nachverarbeitung.....	31
6	Ergebnisse.....	35

6.1 Vergleich der Hemisphären.....	35
6.2 Vergleich der Kollektive.....	44
7 Diskussion.....	54
7.1 Diskussion der Ergebnisse	56
7.2 Diskussion der Methoden.....	60
8 Zusammenfassung	62
9 Literatur	63
10 Anhang.....	71
10.1 Tabellenverzeichnis	71
10.2 Graphikverzeichnis.....	1
11 Danksagung.....	72

1 Einleitung

Seit über einem Jahrhundert wird die Schizophrenie erforscht, doch trotz der vielen tausend jährlich publizierten Studien zu diesem Thema besteht noch immer in vielen Punkten Unklarheit über die Ätiologie und Pathophysiologie, die der Erkrankung zugrunde liegen [50]. Die moderne Schizophrenieforschung begann mit der Einführung der Antipsychotika zur Behandlung der Schizophrenie in den 50er Jahren, hieraus entwickelte sich das Modell der Dopamindysfunktion. Lange Zeit bestand kaum eine Möglichkeit, die Mechanismen auf zellulärer Ebene in vivo darzustellen. Auch heute noch sind diese Möglichkeiten beschränkt, doch sind in den letzten Jahrzehnten neue Möglichkeiten entstanden, die Schizophrenie weiter zu untersuchen und neue Modelle zur Pathologie der Schizophrenie zu entwickeln. Die heutigen Erkenntnisse stammen aus klinischen Beobachtungen, Medikationsstudien, der Molekularbiologie, der Genetik und nicht zuletzt der Bildgebung [9, 17, 25, 96, 108]. Hierbei nehmen neue Bildgebungstechniken einen besonderen Stellenwert ein. Sie ermöglichen, in immer besserer Auflösung, neuronale Strukturen in vivo darzustellen und funktionelle Zusammenhänge sichtbar zu machen. In den Anfängen der Bildgebungsstudien konnten nur einzelne Teilaspekte der Bildgebung wie Hirnvolumina oder Ventrikelgrößen mit morphologischen Magnet Resonanz Tomographie- Messungen (MRT) [78] untersucht werden. In den folgenden Jahre entwickelten sich nicht nur die Geräte selbst (Hardware), sondern auch die Aufnahmetechnik wie z.B. funktionelle Bildgebungsstudie fMRT [119], aber auch nuklearmedizinische Studien wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Singel-Photonen-Emission-Tomographie SPECT [76].

Eine weitere Entwicklung der MR Technik, die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) (engl. Diffusion Tensor Imaging) ermöglicht es, den Verlauf der Nervenbahnen des Gehirns darzustellen und zu untersuchen. Durch diese Verfahren ist es möglich, die Integrität von Nervenfaserverbänden und deren Verlauf sichtbar zu machen [86]. Diese Darstellung der Struktur der Nervenbahnen der weißen Hirnsubstanz ist bisher nur mit DTI möglich [56]. So gehört, trotz der immer noch geführten Diskussion, welche Nervenstrukturen genau verantwortlich für das Diffusionsverhalten der untersuchten Wassermoleküle sind, und den oft widersprüchlichen Ergebnissen vieler Studien, die DTI Technik derzeit zu den vielversprechendsten Methoden in der Erforschung psychiatrischer Erkrankungen und

insbesondere der Schizophrenie. Mit dieser Methode besteht die Möglichkeit, die fehlerhafte oder fehlende neuronale Verbindung einzelner Hirnareale zu be- oder widerlegen [21, 24].

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich mit der Technik der DTI mikrostrukturelle Veränderungen in den Nervenbahnen schon vor einer möglichen Manifestation der Symptome (und damit Diagnose) nachweisen lassen. Für die Studie wurden drei zu untersuchende Kollektive zusammengestellt. Die erste Gruppe bestand aus Patienten mit der Diagnose Schizophrenie, die zweite aus gesunden Kontrollprobanden. In der dritten Gruppe wurden Verwandte ersten Grades der an Schizophrenie Erkrankten untersucht, da die bisherigen Studienlage ergeben hat, dass einer der stärksten Risikofaktoren selbst an einer Schizophrenie zu erkranken, die Erkrankung von Verwandten 1. Grades ist [53, 60]. Erkenntnisse über die biologischen Grundlagen und Mechanismen der Erkrankung könnten Informationen über die Notwendigkeit einer frühen Behandlung liefern, was die Prognose des Krankheitsverlaufs verbessert. Letztlich könnten die diagnostischen Möglichkeiten der Bildgebung betroffenen Patienten und Menschen, die ein erbliches Risiko tragen, eine weitere Diagnosemöglichkeit eröffnen.

2 Grundlagen

2.1 Definition der Schizophrenie

Die Schizophrenie wird zu den endogenen Psychosen gezählt. Sie umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Symptomen und äußert sich in Veränderungen des Denkens und der Wahrnehmung, in Affekt- und Antriebsstörungen, in Ich-Störungen und in dem Verlust sozialer Kompetenzen, ohne dass dabei die intellektuellen Fähigkeiten des Betroffenen eingeschränkt sein müssen [38].

2.2 Klassifikation der Schizophrenie

Die Schizophrenie wird in zwei großen Klassifikationssystemen eingeteilt. Dem von der WHO konzipierten "International Classification of Diseases", 10. Fassung (ICD-10) und das von der American Psychiatric Association herausgegebene "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition" (DSM-IV) klassifiziert [5, 6, 87, 125]. Die Schizophrenie wird in beiden Klassifikationssystemen in mehrere Unterformen gegliedert. So unterscheidet die ICD-10 eine paranoide Form, bei der Wahnideen und meist akustische Halluzinationen im Vordergrund stehen. Die hebephrene Form z.B., die oft bei jüngeren Patienten nach Drogenmissbrauch auftritt und sich durch einen stark abgeflachten Affekt mit oft unangebrachter Heiterkeit auszeichnet, die katatone Form äußert sich durch eine ausgeprägte Störung der Psychomotorik. Neben diesen „klassischen“ Formen unterscheidet die ICD-10 die undifferenzierte Schizophrenie, die postschizophrene Depression und das schizophrene Residuum. Hier zählen Passivität, mangelnde Körperpflege, Affektverflachung und sozialer Rückzug zu den Symptomen, die sich nach einer produktiven Periode nicht zurückbilden. Die Schizophrenia Simplex hingegen zeigt sich in schleichender Progredienz merkwürdigen Verhaltens, in sozialem Rückzug und einer Verschlechterung der allgemeinen Leistungsfähigkeit [87].

Zu den Kardinalsymptomen rechnet die ICD-10 Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, sowie Wahnwahrnehmungen und Stimmen, die den Betroffenen in der dritten Person kommentieren.

Das DSM-IV ist das nationale Klassifikationssystem für psychische Erkrankungen in den USA [6]. Dieses Klassifikationssystem hat sich auch in der internationalen Forschung

durchgesetzt, da es häufig genauere diagnostische Kriterien aufweist und sich noch stärker als das ICD-10 bemüht, ätiologische Annahmen auszuschließen. Das DSM-IV unterscheidet fünf Formen von schizophrenen Störungen: den paranoiden, den desorganisierten, den katatonen, den undifferenzierten und den residualen Subtypus. Das DSM-IV verlangt mindestens zwei der folgenden Symptome, um eine Schizophrenie zu diagnostizieren: Wahn, Halluzination, desorganisierte Sprache, desorganisiertes und katatonisches Verhalten sowie negative Symptome. Besonders hervorgehoben werden die Störungen der Ich-Demarkation, die zu den bizarren Wahnideen zählen, welche sich durch ein besonderes Maß an Nichtnachvollziehbarkeit auszeichnen. Bei den bizarren Wahnideen reicht ein Symptom, um die Diagnose stellen zu können - solange eine Krankheitsdauer von sechs Monaten besteht und andere organische und toxische Ursachen ausgeschlossen werden können.

2.3 Historische Aspekte der Schizophrenie

Emil Kraepelin beschrieb erstmals 1898 das Krankheitsbild der Schizophrenie unter dem Namen „Dementia praecox“ („Frühzeitige Verblödung“) [64]. Die Grundlage für diese Bezeichnung geht auf symptomatologische und ätiologische Vorstellungen zurück. So legt der Name eine Verwandtschaft zu anderen somatischen Krankheiten wie der „Dementia paralytica“ nahe. Weiter hielt Kraepelin eine im Jugendalter beginnende, chronische Pathologie, die zu einer "Verblödung" führt, für kennzeichnend für das Krankheitsbild [64]. Diese beobachtete "Verblödung" lässt sich aus heutiger Sicht unter anderem auf institutionell bedingte Hospitalisierungsschäden der Heil- und Pflegeanstalten des 19. Jahrhunderts zurückführen. Kraepelin nahm eine hirnorganische Ursache für die Entstehung der Schizophrenie an. Diese ließ sich aber erst mit der Entwicklung moderner diagnostischer Methoden zeigen, und bis heute sind die Zusammenhänge im Einzelnen nicht aufgeklärt. Das Ausbleiben schlüssiger Nachweise für einen hirnorganischen Ursprung der Symptome führte zu einer starken Entwicklung der deskriptiven Psychopathologie, die sich um eine Klassifikation der Symptome und deren Zusammenfassung in Syndrome bemühte. Der Psychiater Eugen Bleuler prägte den Begriff „Schizophrenie“ [15]. Dieser hat seinen Ursprung im Altgriechischen und setzt sich aus „Schizo“ für gespalten und „phrenie“ für Seele zusammen. So lässt sich der Ausdruck frei mit „Bewusstseinsspaltung“ übersetzen. Damit wollte Bleuler seine Beobachtung zum Ausdruck bringen, die elementare Störung sei eine Aufspaltung von Denken, Fühlen und Wollen. Bleuler zeigte, dass eine Vielzahl der

Psychosen durchaus nicht chronisch verlief und eine Demenz nur in den seltensten Fällen im Vordergrund stand.

Bleuler entwickelte aus seinem theoretischen Konzept Diagnosekriterien, indem er den pathologischen Prozess in primäre und sekundäre Störungen unterteilte. Pathologische, zerebrale Prozesse führen zur Schwankung der Stimmungslage, zur lockeren Assoziation, Halluzination und Bewusstseinstörung, die Bleuler zu den primären Störungen zählte. Im Versuch, sich an die primären Störungen anzupassen, entwickelt der Patient die sekundären Störungen in Form von Wahn, Autismus und Negativismus. Seit den siebziger Jahren wird die Schizophrenie in Positiv- und Negativsymptomatik unterteilt [122]. Halluzinationen, Wahnvorstellungen und die Ich-Erlebnis-Störungen sind Kennzeichen der Positivsymptomatik. Anhedonie, Asozialität und Apathie zählen zur Negativsymptomatik. Diese Konzepte sind die Grundlage der heute gängigen Klassifikationssysteme ICD10 und DSM-IV.

2.4 Verlauf der Schizophrenie

Aus der Katamneseforschung ist eine Vielzahl von unterschiedlichen Verläufen der Schizophrenie bekannt. So kann die Krankheit in jedem Alter auftreten, die meisten Menschen erkranken aber zwischen ihrem 15. und 35. Lebensjahr [107]. Oft geht die Erstmanifestation einher mit Stress oder Veränderung in der Umwelt, oder der Lebensumstände. So erkranken viele junge Menschen, wenn sie ihr Berufsleben, ihre Ausbildung beginnen oder zuhause ausziehen.

Der Erkrankung kann entweder ein Prodromalstadium mit weniger charakteristischen Symptomen wie depressiver Verstimmung, innerer Unruhe und sozialem Rückzug vorausgehen, oder es kommt zu einem akuten Beginn. Häufig verläuft die Krankheit dann in akuten Schüben von ein bis drei Monaten[80].

Bei 20% der Patienten ist die Krankheit mit einer Episode im Leben abgeschlossen [117]. In anderen Fällen chronifiziert der Krankheitsverlauf. Zwischen den Schüben kann es zur totalen Remission kommen, manche Patienten leiden auch in dieser Zeit an sozialen Beeinträchtigungen. Im weiteren Verlauf bildet sich dann meist ein Residualzustand, bei dem die Negativsymptomatik überwiegt.

Prognosen über den Verlauf im Einzelnen sind nur schwer möglich. Es gibt jedoch Kriterien, die für einen günstigeren Verlauf sprechen [85]: So scheint das weibliche Geschlecht, ein fester Lebenspartner, ein akuter Beginn und der paranoide Typ eine bessere Prognose zu haben. Faktoren, die für ein ungünstigeres "Outcome" stehen, sind prämorbid Isolation, schleichender Krankheitsbeginn mit einem Überwiegen der Negativsymptomatik und ausgeprägte "High-Expressed-Emotions" (Beziehungsstrukturen mit sehr heftigen, oft negativen verbal und physisch zum Ausdruck gebrachten Gefühlen). Suizidale Tendenzen mit Vollzug können bei 5-10% der Betroffenen in den ersten 10 Jahren vorkommen [73, 116].

2.5 Epidemiologie

Die Prävalenz der Schizophrenie, also der Anteil der Bevölkerung, der erkrankt ist, liegt bei 0,5 bis 1%. Die Inzidenz, die jährliche Neuerkrankungsrate liegt bei 0,05%. Die Wahrscheinlichkeit, an einer schizophrenen Psychose zu erkranken, liegt bei 1%. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Das Krankheitsbild findet sich in gleicher Häufigkeit in allen Bevölkerungsschichten und ethnischen Gruppen. Das Prädilektionsalter für den Beginn der Erkrankung liegt für Männer am Ende der Pubertät, für Frauen circa 4-8 Jahre später. Die Erkrankung kann aber in fast jedem Alter auftreten [107].

Die Kosten, die für das Gesundheitssystem durch die Erkrankung an Schizophrenie anfallen, sind höher als bei jeder anderen psychiatrischen Erkrankung und werden laut WHO-Studie [74] in den kommenden Jahren noch steigen. So nimmt die Schizophrenie nach der "Global burden of diseases"-Studie der WHO aus dem Jahr 2000 den 10. Platz unter den Erkrankungen ein, unter denen die Menschheit zu leiden hat [82].

2.6 Ätiologie

Die Ätiologie der Schizophrenie ist nicht genau bekannt [117]. Verschiedenste Theorien wurden seit Kraepelins Beschreibung aufgestellt. Daraus entwickelte sich die heutige Vorstellung zur Entstehung der Schizophrenie, die von einer durch mehrere Faktoren bestimmten Hirnentwicklungsstörung ausgeht. Zu diesen Faktoren zählen insbesondere Gene der Transmitter- und Rezeptorexpression. Infektionen in der Schwangerschaft, als auch

Geburtskomplikationen erhöhen weiter das Risiko zu erkranken. Als Auslöser werden Drogenkonsum und Kopfverletzungen diskutiert. Alle diese Faktoren tragen alleine nur wenig zum Erkrankungsrisiko bei, können aber in der Summe zur Exazerbation führen. Im Folgenden sollen einige dieser Faktoren genauer dargestellt werden. Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien [114] haben gezeigt, dass die Schizophrenie u.a. genetisch bedingt ist. So haben Kinder, deren Eltern an Schizophrenie erkrankt sind, ein Risiko von 10%, auch an Schizophrenie zu erkranken im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, deren Risiko bei nur 1% liegt. Diese hereditäre Belastung lässt auf eine genetische Ursache schließen. So hat die molekulargenetische Forschung auch einige Anwärter-Gene aufgezeigt. Das Neuroregulin-1-Gen spielt eine Rolle in der Expression von Neurotransmitterrezeptoren [28]. Das Protein Dysbindin wird auf Chromosom 6 codiert und hat einen Einfluss auf die Bildung von Synapsen. Und die Catechol-O-Methyltransferase wird auf Chromosom 22 codiert und dient dem Abbau des Neurotransmitters Dopamin [105]. Die fehlerhafte Ausprägung dieser Gene kann zu einer Störung einzelner neuronaler Schaltkreise im Gehirn führen, die im Zusammenhang mit der Schizophrenie-Entstehung stehen.

Diese Gene sowie weitere, hier nicht genannte Gene, wurden in Kopplungs- und Assoziationsstudien ermittelt. Ein endgültiger Nachweis ihrer Bedeutung konnte aber noch nicht erbracht werden [9, 96]. Bisher kann nur ausgeschlossen werden, dass ein klassischer Mendelscher Erbgang besteht, es sich also um eine nur ein Gen betreffende Pathologie handelt. Weiter konnte in Zwillingsstudien gezeigt werden, dass monozygote Zwillinge, deren genetische Information zu 100% identisch ist, eine Konkordanz von 25% für Schizophrenie haben, bei dizygoten Zwillingen finden sich in einer Metaanalyse 7% Übereinstimmung für die Erkrankung [122]. Diese Ergebnisse belegen, dass Erbinformation eine entscheidende Rolle spielt, dass aber zur Entstehung der Krankheit noch weitere Faktoren nötig sind, da die genetische Information keine 100%ige Penetranz hat, die Krankheit also nicht bei jedem Träger der genetischen Information zum Ausbruch kommt.

Über Jahrzehnte war das Erklärungsmodell der Dopamindysregulation vorherrschend in der neurochemischen Forschung zur Schizophrenie [26]. Diese Hypothese stützte sich auf die Beobachtungen, dass Medikamente, die die Aktivität dopaminerger Neurone drosseln, einen antipsychotischen Effekt haben. Durch die Stimulation dieser Neurone konnte eine sogenannte Modellpsychose ausgelöst werden. Dieses Modell erwies sich aber als unzureichend, da eine spezielle Untergruppe der Dopamin-Rezeptoren, die D₂-Rezeptoren

und deren Antagonisten hauptsächlich eine Wirkung auf die Positivsymptomatik haben, die Negativsymptomatik aber kaum beeinflussen.

Das Modell dieser Neurotransmitterimbalance wurde daher in den letzten Jahren stark erweitert und umfasst nun weitere Monoamine sowie Glutamat und den Gammaaminobuttersäure (GABA)-Stoffwechsel, wobei der Fokus der Forschung in der Interaktion der Transmitter in komplexen neuronalen Schaltkreisen liegt [19, 25, 26, 61, 83].

2.6.1 Morphologie

Die vorherrschende Theorie zur Pathogenese der Schizophrenie beschreibt eine fehlerhafte neuronale Entwicklung, die ihren Ursprung in der fetalen Hirnentwicklung nimmt. Schon Kraepelin vermutete eine hirmorphologische Grundlage der Schizophrenie, doch fehlten lange Zeit geeignete Verfahren, um die Histomorphologie darzustellen. Mit den ersten Computertomographen (CT) konnte man endlich das Gehirn eines Schizophrenen in vivo betrachten. Bei diesen ersten Untersuchungen in den 70er Jahren stellten Johnstone et al eine Erweiterung der Liquorräume im Vergleich zu gesunden Probanden fest [52].

Die erweiterten Ventrikel sollten darauf schließen lassen, dass die umliegenden Strukturen verkleinert waren, doch war mit der Computertomographie eine differenzierte Darstellung dieser Strukturen noch nicht möglich. Erst mit der Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) Ende der 80er Jahre konnten Aufnahmen mit einem wesentlich verbesserten Weichteilkontrast angefertigt werden. Der verbesserte Weichteilkontrast ermöglichte es, die einzelnen zerebralen Strukturen zu unterscheiden und ihre Größe zu erfassen.

In den letzten zwanzig Jahren wurden zahlreiche Studien durchgeführt, bei denen unterschiedlichste Hirnregionen vermessen wurden, um die zugrunde liegende Pathologie der Schizophrenie zu verstehen. Die gewonnenen Erkenntnisse wurden in große Metaanalysen zusammengestellt und bewertet [108].

In dieser Arbeit sind vier Strukturen für eine dezidierte DTI-Messungen ausgewählt worden, die im Folgenden näher dargestellt werden sollen. Diese Strukturen haben neben etlichen anderen, früheren MRT Studien zur Schizophrenie Auffälligkeiten gezeigt und sollen für die Ausprägung der Erkrankung von wesentlicher Bedeutung sein [12, 51, 57, 93].

2.7 Ausgewählte anatomische Strukturen

Im Folgenden sollen kurz die in dieser Studie ausgewählten anatomischen Strukturen beschrieben und mögliche Zusammenhänge mit den Symptomen der Schizophrenie aufgezeigt werden. In dieser Arbeit sind spezielle Regionen ausgewählt, die in früheren Studien zur Schizophrenie Auffälligkeiten gezeigt haben. Sie gehören zum limbischen System, oder stehen mit diesem in enger Verbindung. In dieser Studie liegt ein besonderes Augenmerk auf dem Vergleich zwischen den Erkrankten und den Verwandten 1.Grades, um festzustellen, ob mikrostrukturelle Veränderungen in vivo nachzuweisen sind, auch wenn keine klinische Manifestation der Schizophrenie vorliegt. Bildgebungsstudien mit Patienten und einem Vergleichskollektiv von Verwandten 1.Grades wurden bisher nur durch konventionellen MRT Messungen durchgeführt. DTI-Studien mit dem Fokus auf mikrostrukturelle Veränderungen sind in dieser Form neu.

2.7.1 Das limbische System

2.7.1.1 Anatomie

Der Begriff des limbischen Systems wurde 1949 von Mac Lean eingeführt und als eine funktionelle Einheit beschrieben [75]. Dieser Begriff lehnt sich an die von Broka 1878 eingeführte anatomische Bezeichnung „La grande lobe limbique“ (limbus: lat. für "Grenze/Saum"). Broka beschrieb zunächst nur ein anatomisches Areal, welches ringförmig zwischen Hirnstamm und Hypothalamus einerseits und dem Neocortex andererseits angeordnet ist.

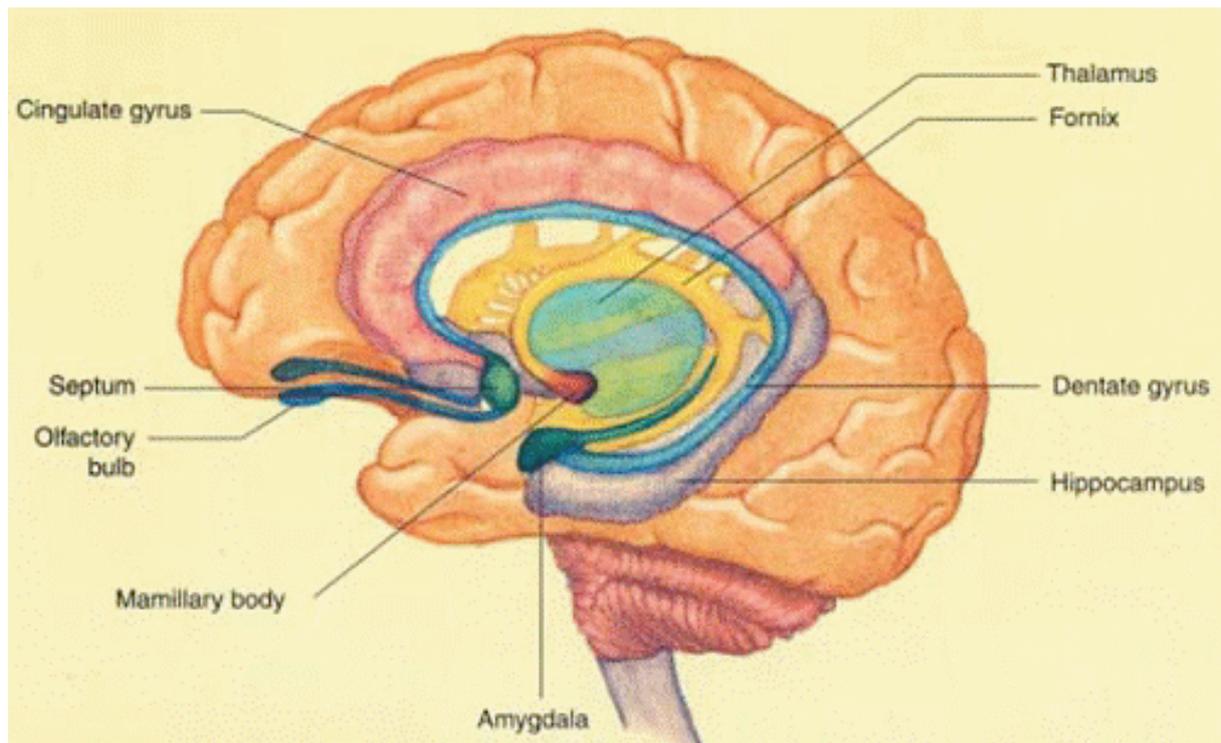
Die exakten Grenzen und Zugehörigkeiten des limbischen Systems sind auf Grund der großen Anzahl von Kernen und Bahnen auch heute noch umstritten [79]. So wird hier im Folgenden kurz eine Gliederung des limbischen Systems beschrieben, die in der Literatur am gebräuchlichsten ist [97].

Das limbische System besteht aus zwei Bögen, die durch das Corpus Callosum unterteilt werden. Der Gyrus Cinguli macht den Hauptteil des äußeren Bogens aus. Er schmiegt sich von oben an das Corpus Callosum und läuft an der medialen Seite des Temporallappens als

Gyrus Parahippocampalis aus. Zum äußeren Bogen gehört noch das schmale Induseum griseum, welches zwischen Corpus Callosum und dem Gyrus cinguli liegt und im Temporallappen in den Gyrus Dentatus übergeht. Unterhalb des Corpus Callosum verläuft die Fornix als ein spiraliger Bogen. Die Fornix beginnt mit den Fimbriae hippocampi im Temporallappen und endet in den Corpora mammillaria im Zwischenhirn. Neben diesen zwei Bögen werden noch weitere Kerngebiete zum limbischen System gezählt. Das Corpus Amygdaloideum, das Septum pellucidum, welches sich zwischen Corpus Callosum und Fornix ausspannt und die Nuclei anteriores des Thalamus, die mit den Corpora Mammillaria und dem Gyrus Cinguli in direkter Verbindung stehen.

Seine Afferenzen erhält das limbische System aus sämtlichen sensorischen Arealen. Zu den wichtigsten Efferenzen gehören die Projektionen zum sympathischen und parasympathischen Nervensystem. Weitere, meist reziproke (also in beide Richtungen verlaufende Verbindungen) bestehen zum prämotorischen Kortex und zu den extrapyramidalmotorischen Systemen.

Die bekannteste Verbindung innerhalb des limbischen Systems ist der so genannte "Papez-Neuronenkreis", der 1937 von James Papez beschrieben wurde. Dieser zieht vom Hippocampus über die Fornix zu den Corpora Mammillaria. Von den Corpora Mammillaria verläuft der Neuronenkreis zu den Nuclei anteriores des Thalamus und von hier über den Gyrus Cinguli zurück zum Hippocampus, wo sich der Kreis schließt. Seine psychische Funktion gilt als umstritten, doch ist der Neuronenkreis als solcher vorhanden [97].



Graphik 1 Strukturen des limbischen Systems.

(aus: <http://homepage.psy.utexas.edu/homepage/class/Psy301/Salinas/sec2/>

[Brain/transparencies03.html](http://homepage.psy.utexas.edu/homepage/class/Psy301/Salinas/sec2/Brain/transparencies03.html))

2.7.1.2 Physiologie

Dem limbischen System werden im Besonderen drei Funktionsbereiche zugeschrieben, die enge Verknüpfungen untereinander haben. So nimmt das limbische System Einfluss auf unsere Gefühle und unseren Antrieb, besonders wenn es um Instinkte des Überlebens geht. Weiter spielt es eine große Rolle bei der emotionalen Färbung von Gedächtnisinhalten und beim späteren Abrufen der emotionalen Bedeutung von erlebten Situationen. Der dritte Bereich bezieht sich auf den Einfluss des limbischen Systems auf das vegetative Nervensystem und die Endokrinologie [18, 71, 92]. Das Limbische System ist ein Ort der Zusammenführung von Bewusstem und Unbewusstem. In den verschiedenen Anteilen laufen Informationen aus dem höheren Assoziationskortex zusammen, um mit Signalen aus dem

Hirnstamm verarbeitet zu werden.

Die Informationen vom sensorischen Assoziationskortex gelangen über Amygdala und Hippocampus zum Hypothalamus, wo die neuronalen Generatoren von Antrieb und Gefühl liegen. Tierversuche und Studien an Menschen, bei denen ein beidseitiger Ausfall der Amygdala vorlag, zeigten Passivität bis hin zur Apathie. Daneben wiesen sie auch eine Verflachung des Affekts auf, ähnlich den Symptomen der schizophrenen Negativsymptomatik [62]. Das Erlebte wird besonders in der Amygdala auf seine Relevanz geprüft. So sind Erlebnisse, die mit starken Gefühlen verbunden sind, besser zu erinnern, als ganz alltägliche Dinge [3]. Die meisten Erkenntnisse über diese Funktionen stammen (neben vielen Tierversuchen) aus der Behandlung von Patienten mit fokalen Epilepsien und Läsionssyndromen sowie Stimulationsversuchen [1, 34, 47, 100, 112].

Diese dem Emotionshaushalt und dem Gedächtnis dienenden Hirnstrukturen stehen schon seit längerem im Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Schizophrenie [8, 118]. Doch für die meisten Symptome der Schizophrenie konnte bisher keine genaue Zuordnung zu einzelnen Hirnstrukturen gemacht werden. Durch weitere Erkenntnisse über die physiologische Bedeutung einzelner Hirnstrukturen und dem Nachweis von Veränderungen dieser Strukturen könnte die Rolle der einzelnen Regionen und das Verständnis für die Krankheit insgesamt vertieft werden.

2.8 Grundlagen der MRT Bildgebung

Die magnetische Resonanz von Protonenspins wurde zum ersten Mal 1946 von zwei Arbeitsgruppen (Bloch und Purcell) in Flüssigkeiten und Festkörpern beschrieben [16]. Das erste Spin-Echo-Verfahren, eine erste Anwendungstechnik der MRT, wurde 1954 von einer Arbeitsgruppe um Hahn [44] eingeführt und später von Carr und Purcell weiterentwickelt [27]. Der Einsatz der MRT-Technik wurde in den ersten Jahren hauptsächlich in der Physik und Chemie genutzt. 1977 wurden die ersten Aufnahmen des menschlichen Körpers gemacht [7]. Seitdem ist die MRT-Bildgebung ein weit verbreitetes Verfahren und hat in der radiologischen Diagnostik einen hohen Stellenwert erreicht. Sie resultiert aus der unterschiedlichen Signalintensität des Gewebes, welche zu einem Kontrast der Strukturen führt, die so für viele Gewebe mit keiner anderen Methode erreicht werden kann [101]. Das MRT nutzt die physikalischen Eigenschaften polarer Elemente, wobei in der medizinischen Diagnostik nur der Wasserstoff eine Relevanz besitzt, da es das im menschlichen Körper am häufigsten vorkommende Element ist. Die physikalische Eigenschaft des Wasserstoffs ergibt sich aus dem bei jedem Element vorkommenden Atomkern und der Elektronenhülle, wobei der Wasserstoff nur ein positiv geladenes Proton in seinem Kern trägt. Dieses Proton besitzt die Eigenschaft des Kernspins, welche es für das MRT nutzbar macht [41]. Der Spin ist eine (quantenmechanische) Eigenschaft atomarer Teilchen und ist verantwortlich für den Magnetismus der Atomkerne. Jeder Spin hat eine Achse um die er rotiert. Solange sich das Proton in einem feldfreien Raum befindet, ist dessen Ausrichtung willkürlich. Durch Anlegen eines Magnetfeldes B_0 , welches bei einem 1Tesla-starken MR-Tomographen (Tesla ist eine Einheit zur Beschreibung der magnetischen Flussdichte) dem 20.000 fachen des Erdmagnetfeldes entspricht, kommt es zur Auslenkung des Spins von circa sechs Wasserstoffatomen unter einer Million entlang des angelegten Feldes, welche das MR-Signal erzeugen [113]. Dass sich aus dieser kleinen Anzahl an Spins ein messbares Signal ergibt, liegt an der Häufigkeit des Wasserstoffs im menschlichen Körper. So befindet sich in einem Würfel von 1mm Kantenlänge, der auch als Voxel bezeichnet wird, 1mm^3 Liquor, diese Menge enthält ungefähr $6,7 \times 10^{19}$ Wasserstoffprotonen. Wenn nun sechs Spins aus einer Million der Signalerzeugung dienen, ergibt das circa 400 Billionen Spins in diesem Voxel, deren Effekt sich als Vektor addiert.

Messbar werden Spins durch die sogenannte Larmorfrequenz [95]. Diese Radiofrequenz entsteht durch die Kreisbewegung der Spins in der Ausrichtung des angelegten

Magnetfeldes. Die Frequenz ist abhängig vom Kerntyp und von der Stärke des äußeren Magnetfeldes. Die Larmorfrequenz ω ist linear abhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 . So gilt die Formel: $\omega = \gamma B_0$. Der konstante Faktor γ beschreibt das "gyromagnetische Verhältnis" der Atomkerne. Da die Feldstärke B_0 bekannt ist, lässt sich die Larmorfrequenz leicht ermitteln, um die Aufnahmespulen des MR-Tomographen für diese Frequenz zu sensitivieren. Um nun ein messbares, gewebespezifisches Signal zu erhalten, werden die Spins durch einen magnetischen Puls aus ihrer Ausrichtung entlang des Magnetfeldes B_0 gebracht. Bei einem 90° -Puls wird die zu untersuchende Probe durch ein quer zum Magnetfeld B_0 verlaufendes Signal, welches in der Larmorfrequenz der zu messenden Spins schwingen muss, von der zuerst bestehenden Längsmagnetisierung M_z zur Quermagnetisierung M_{xy} gebracht. Nach Ende des Pulses orientieren sich die Spins wieder von der Quermagnetisierung in die Längsmagnetisierung. Dieser Prozess erzeugt das zu messende Signal [102]. Das Rückkehren der Spins in ihre Ausgangsposition wird Relaxation genannt und gliedert sich in zwei parallel verlaufende Prozesse, die zwei Messsignale mit unterschiedlichen Qualitäten erzeugen. Neben diesen zwei Grundsignalen bestehen noch weitere zu messende Phänomene, die als Echos bezeichnet werden.

Während die Quermagnetisierung zerfällt, baut sich die Längsmagnetisierung auf. Beide Prozesse verlaufen exponentiell. Wobei der exponentielle Abfall der Quermagnetisierung schneller abgeschlossen ist, als der exponentielle Anstieg der Längsmagnetisierung. Das exponentielle Verhalten lässt sich durch den dynamischen Prozess der Relaxation erklären. Um so weiter die Spins von ihrem Gleichgewichtszustand entfernt sind, um so stärker verläuft die Reaktion der Relaxation. Durch die Annäherung an das Gleichgewicht wird sie schwächer und erreicht einen Sättigungswert. Der Aufbau der Längsmagnetisierung wird als Längsrelaxation bezeichnet. Er wird als Zeitkonstante T_1 gemessen. T_1 bezeichnet den Zeitpunkt, an dem die Längsmagnetisierung auf 63% angestiegen ist. Nach Ablauf von $5 \times T_1$ ist die Längsmagnetisierung bei 100%. Der Kontrast der MR-Bilder ergibt sich aus den unterschiedlichen T_1 -Werten verschiedener Gewebe im Körper. So beträgt die Zeitkonstante T_1 für Fett 240 ms (milli sekunden) um 63% der Längsmagnetisierung zu erreichen. Für Liquor liegt dieser Wert bei 2500 ms. Alle weiteren Gewebearten wie Muskeln, Knochen und weiße und graue Substanz liegen mit ihren T_1 -Werten zwischen Liquor und Fett. Diese Unterschiede ergeben sich durch die Molekülstruktur, Gitter genannt, des die Spins umgebenden Gewebes und die Schnelligkeit, mit der der Spin seine überschüssige Energie an sein Umfeld abgeben kann. Daher wird der Prozess auch als Spin-Gitter-Relaxation

bezeichnet [41].

Der Zerfall der Quermagnetisierung, durch den das Messsignal erzeugt wird, wird als "Freier Induktionszerfall" (FID engl.: free induction decay) bezeichnet. Das Messsignal nimmt schnell nach dem 90°-Puls wieder ab, was auf die Abnahme der Phasenkohärenz der Spins zurück geht, die ihr Signal durch die Phasenkohärenz erzeugen. Die Spins dephasieren durch Wechselwirkung untereinander und verlieren so ihr gemeinsames Signal. Dieser Prozess ist die Querrelaxation, deren Zeitkonstante mit T_2 angegeben wird. Die Phasenkohärenz ist zum Zeitpunkt T_2 auf 37% abgefallen und nach fünf Zeitkonstanten T_2 aufgelöst. Auch T_2 ist gewebespezifisch: T_2 beträgt für Fett 84ms und 1400ms für Liquor. Der zeitliche Unterschied zwischen Längs- und Querrelaxation ergibt sich durch eine die Querrelaxation beeinflussende Wechselwirkung der Spins untereinander, daher wird die Querrelaxation auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Durch das Abweichen einzelner Spins aus der Ausrichtung der Quermagnetisierung verlieren diese ihre Phasenkohärenz. Weiter kommt es durch das Abweichen einzelner Spins zu lokalen Magnetfeldänderungen, die zu einer Frequenzänderung der betroffenen Spins führen. Auf diese Weise kommt es zu einer Frequenzstreuung um die ursprüngliche Larmorfrequenz. Diese Frequenzstreuung führt zur Spin-Spin-Interaktion, welche den Abfall der Quermagnetisierung noch beschleunigt, so dass dieser Prozess abgeschlossen ist, bevor die Längsmagnetisierung ganz aufgebaut ist. Nachdem das Signal abgeklungen ist, kann dieses noch einmal zurückgeholt werden. Dieses weitere Signal wird als Spinecho bezeichnet. Dies wird durch einen 180°-Puls erreicht. Der 180°-Puls wird nach einer Laufzeit τ hinter den 90°-Puls geschaltet. Nach einer weiteren Laufzeit von τ , also 2τ hinter dem 90°-Puls, kommt es zum Maximum des Echos. Das Echo entsteht durch eine Umkehrung der Spins. Wie oben beschrieben, beginnen die Spins im FID nach Ende des 90°-Pulses ihre Phasenkohärenz zu verlieren und sich in unterschiedlichen Frequenzen zu drehen. Durch die 180° Umkehr zum Zeitpunkt τ drehen die Spins zwar noch in der gleichen Richtung, doch ist ihre Reihenfolge nun umgekehrt, so dass sie sich wieder auf den gleichen Ausgangspunkt zubewegen und zum Zeitpunkt 2τ wieder ein gemeinsames Signal abgeben. Die Echos können so oft ausgelöst werden, wie die Quermagnetisierung besteht- also bis zu fünf Zeitkonstanten T_2 . Das Auslesen der Echos wird durchgeführt, da das erste Signal zu schnell auf den 90°-Puls folgt und sich der FID schlecht messen lässt [101].

Neben den Spinechos werden auch Gradientenechos verwendet, die zwar ohne den 180°-Puls auskommen, dafür aber kurzzeitig Gradientenfelder anlegen und so eine

Magnetfeldinhomogenität erzeugen. Die Magnetfeldinhomogenität führt zu unterschiedlichen Larmorfrequenzen und unterdrückt so das MR-Signal. Durch ein nun folgendes Gradientenecho, welches in seiner Ausrichtung dem vorherigen entgegengesetzt ist, kommt es zu einer Rephasierung des MR-Signals, das für die Datenauslese genutzt werden kann. Das jetzt erzeugte Kernresonanzsignal dient der Bildgebung. Doch würde das ganze zu messende Volumen gleichzeitig in einer Frequenz angeregt, so könnte das gemessene Signal nicht einem bestimmten Bildpunkt zugeordnet werden und hätte keinen zu verwertenden Informationsgehalt. So wird das gesamte Messvolumen (z.B. das Gehirn) in einzelne Volumenelemente (Voxel) von ca. 1mm^3 unterteilt. Hierzu werden die Eigenschaften der rotierenden Atome genutzt, die nur ein Resonanzsignal aussenden können, wenn der anregende Hochfrequenzpuls auf ihre Larmorfrequenz eingestellt ist. Um ein Resonanzsignal von nur einem Voxel zu erhalten, werden jetzt zusätzliche Magnetfelder geschaltet, die in ihrer Stärke abgestuft sind. Das sind so genannte Gradientenfelder, welche die Larmorfrequenz modellieren, die sich proportional zum Magnetfeld verhält. Es können drei Gradientenfelder entsprechend den Raumrichtungen angelegt werden. Dabei gilt es, so viele Hochfrequenzpulse auszulösen, wie es Bildpunkte gibt. Das Ergebnis ist ein komplexes Frequenzgemisch, welches mit Hilfe der Fourier-Transformation in ein Bild umgewandelt wird [102]. Die Fourier-Transformation ordnet einem Signal die einzelnen Frequenzen zu, aus denen es sich zusammensetzt. Ein anschauliches Beispiel für die Fouriertransformation ist das Gehör. Dort wird jeder Schall in seine einzelnen Frequenzen zerlegt, um wahrgenommen zu werden.

2.8.1 Sequenzen

In der Kernspintomographie wird eine Vielzahl von Sequenzen eingesetzt. Sequenzen bestehen aus einer festgelegten Abfolge von Pulsen und Gradienten, die unterschiedlichste Kontrastierungen und Fragestellungen ermöglichen. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Sequenzen verwendet, die im Folgenden vorgestellt werden sollen.

Für einen anatomisch hochauflösenden Datensatz wurde eine MPRAGE-Sequenz (engl.: magnetization prepared rapid gradient echo) genutzt [103]. Diese Sequenz ist eine Gradientenechosequenz, wie sie oben erwähnt wurde.

Weiter kann eine verkürzte Messzeit erlangt werden durch den Gebrauch kleiner Anregungswinkel (Flipwinkel). Bei dem Anregungswinkel handelt es sich um den Winkel, um welchen die Magnetisierung aus der z-Achse gebracht wird. In dieser Sequenz wird dafür ein Winkel deutlich unter 90° gewählt. Die diffusionsgewichteten Sequenzen werden unter

Verwendung einer EPI-Sequenz (engl.: Echoplanar Imaging) erstellt [104]. Die EPI-Sequenz besitzt den Vorteil einer sehr schnellen Akquisition. Das macht sie für funktionelle und dynamische Bildgebung so attraktiv, da sich so Bewegungsartefakte verringern lassen, die sonst die Diffusionsphänomene überlagern würden. Die kurzen Akquisitionszeiten von unter 100 ms werden durch das Auslesen mehrerer Zeilen eines Bildes nach einer Anregung der Schicht erreicht (Singel-Shot-Aufnahme). Dies wird mit dem Schalten alternierender Frequenzgradienten erreicht, die als Echozug bezeichnet werden und aus bis zu 128 Echos bestehen können. Eine wichtige technische Voraussetzung für das Erstellen einer EPI-Sequenz sind starke Gradientenfelder, die die Zeit zwischen dem ersten HF-Puls und dem Echo weiter verkürzen.

Dem Vorteil der kurzen Akquisitionszeit stehen jedoch einige Limitationen dieser Technik gegenüber. Durch das wiederholte Schalten der Frequenzgradienten werden Feldinhomogenitäten erzeugt, die sich im Verlauf addieren und zu Verzerrungen des Bildes führen. Weiter kommt es (bedingt durch die Singel-Shot-Aufnahme) zu einem Kontrastverlust, da keine Repetitionen durchgeführt werden können. Trotz dieser Nachteile überwiegt der Vorteil der kurzen Akquisitionszeit mit der Möglichkeit, mehrere Diffusionsrichtungen und dadurch reduzierten Bewegungsartefakte in kurzer Zeit zu gewinnen [91].

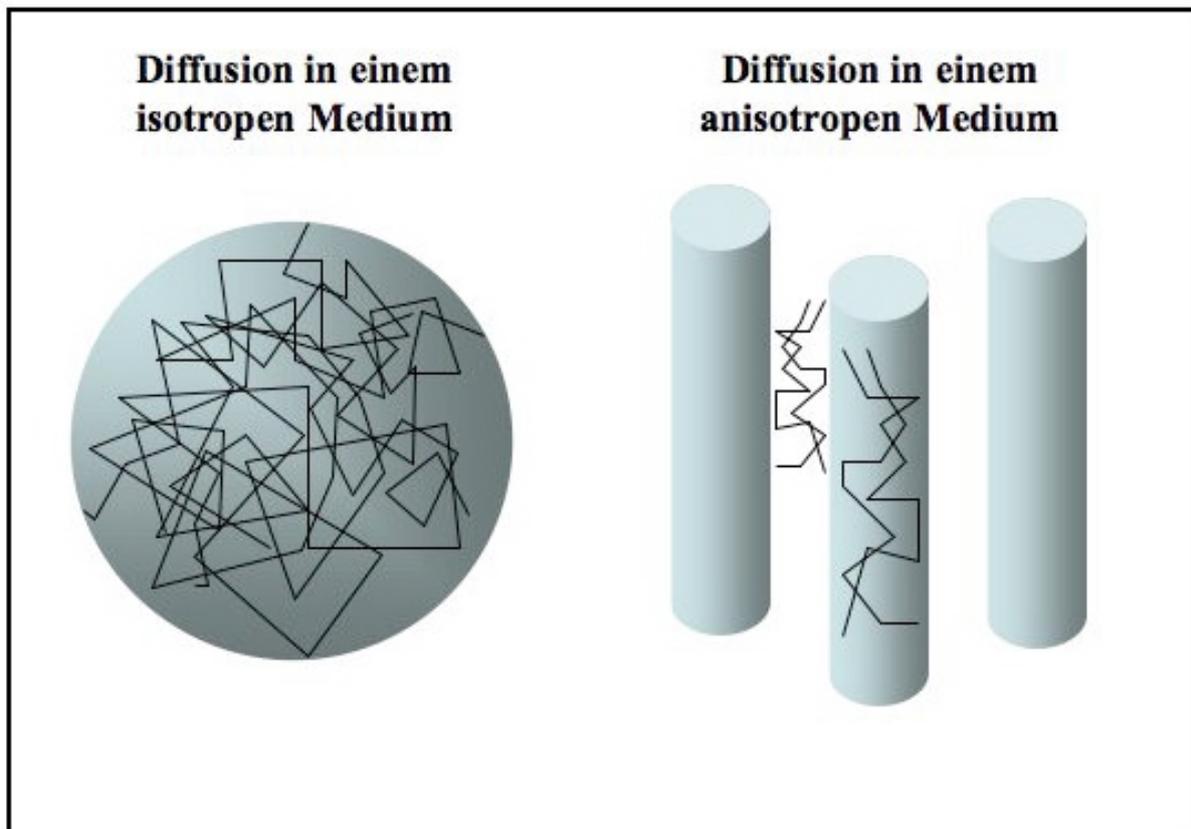
2.9 Grundlagen der Diffusionstensorbildgebung

Diffusion ist die Bewegung von Teilchen aufgrund ihrer thermischen Energie. Der schottische Botaniker Robert Brown beobachtete 1827 den Prozess der Diffusion unter dem Mikroskop, daher wird im Englischen der Begriff "Brownian Motion" als Synonym für "Diffusion" gebraucht. Das mathematische Modell dazu stammt von Einstein, der die Diffusion als einen von Temperatur und Viskosität abhängigen Vorgang beschreibt, bei dem die Teilchen aufgrund ihrer thermischen Bewegung sich durch ungerichtete Stöße fortbewegen. Diese Bewegung erfolgt entlang eines Konzentrationsgefälles, die mit dem ersten Fick'schen Gesetz beschrieben wird [10].

$$J = -D \times \Delta C$$

Wobei J für den molekularen Nettofluß, ∇C für das Konzentrationsgefälle steht. D ist der Diffusionskoeffizient, dessen Einflussgrößen die Temperatur, Viskosität und Molekülgröße sind die mit m^2/s angegeben werden. Mit der Gauß'schen Normalverteilung läßt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, wie weit Teilchen in einem Zeitfenster durch Translation in eine beliebige Richtung eine Distanz x zurücklegen. Für die hier interessanten Wassermoleküle ergibt das bei einer betrachteten Diffusionszeit von 50 ms und einem Diffusionskoeffizienten von $3 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ eine maximale Distanz von $17,3 \mu\text{m}$.

In einem Raum größer als diese $17,3 \mu\text{m}$ beobachtet man eine isotrope Diffusion, das heißt die Diffusion ist frei. Solch eine Situation findet man zum Beispiel im Liquor cerebrospinalis wo sie als stark schematisch als Kugel dargestellt wird. Wird die Diffusion aber durch intra- und extrazelluläre Komponenten eingeschränkt und kann sich nicht in alle Raumrichtungen ausbreiten, spricht man von anisotroper Diffusion, die als Ellipsoid dargestellt werden kann [89].



Graphik 2: Beide Abbildungen zeigen die zufällige Bewegung einzelner Wassermoleküle.

Links wird isotrope Diffusion dargestellt. Rechts: Wird das Molekül durch vertikale Begrenzungen in seiner Diffusion eingeschränkt, so liegt anisotrope Diffusion vor[10].

Die Kugeln stellen die Diffusion in einem isotropen Medium dar, wo die Bewegung in alle Richtungen gleich möglich ist. Die Röhren zeigen Diffusion in einem anisotropen Medium, bei dem die Bewegung eingeschränkt ist.

Um die anisotrope Diffusion als dreidimensionalen Prozess mathematisch darzustellen, muss das erste Ficksche Gesetz wie folgt erweitert werden [90] :

$$\begin{pmatrix} J_x \\ J_y \\ J_z \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} \Delta C_x \\ \Delta C_y \\ \Delta C_z \end{pmatrix}$$

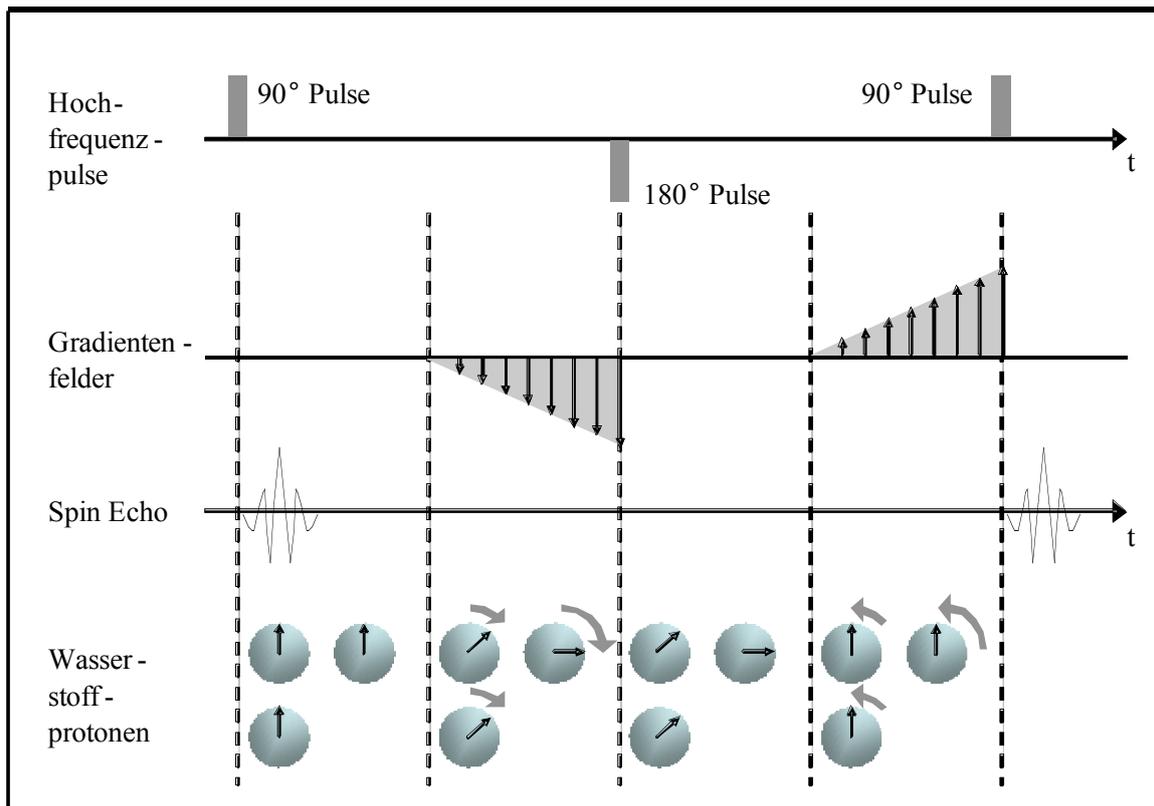
oder

$$\underline{J} = -\underline{D} \times \underline{\Delta C}$$

J ist der Vektor des magnetischen Massenflusses und C der Vektor, der das Konzentrationsgefälle beschreibt. D ist der Diffusions - Tensor, der mit einer 3x3 Matrix die anisotrope Diffusion vollständig beschreibt. Die im Index stehenden Zeichen x,y,z geben die Richtung im Raum an. So lassen sich aus den Messungen dieses Diffusionsprozesses Rückschlüsse auf die Morphologie des untersuchten Gewebes machen.

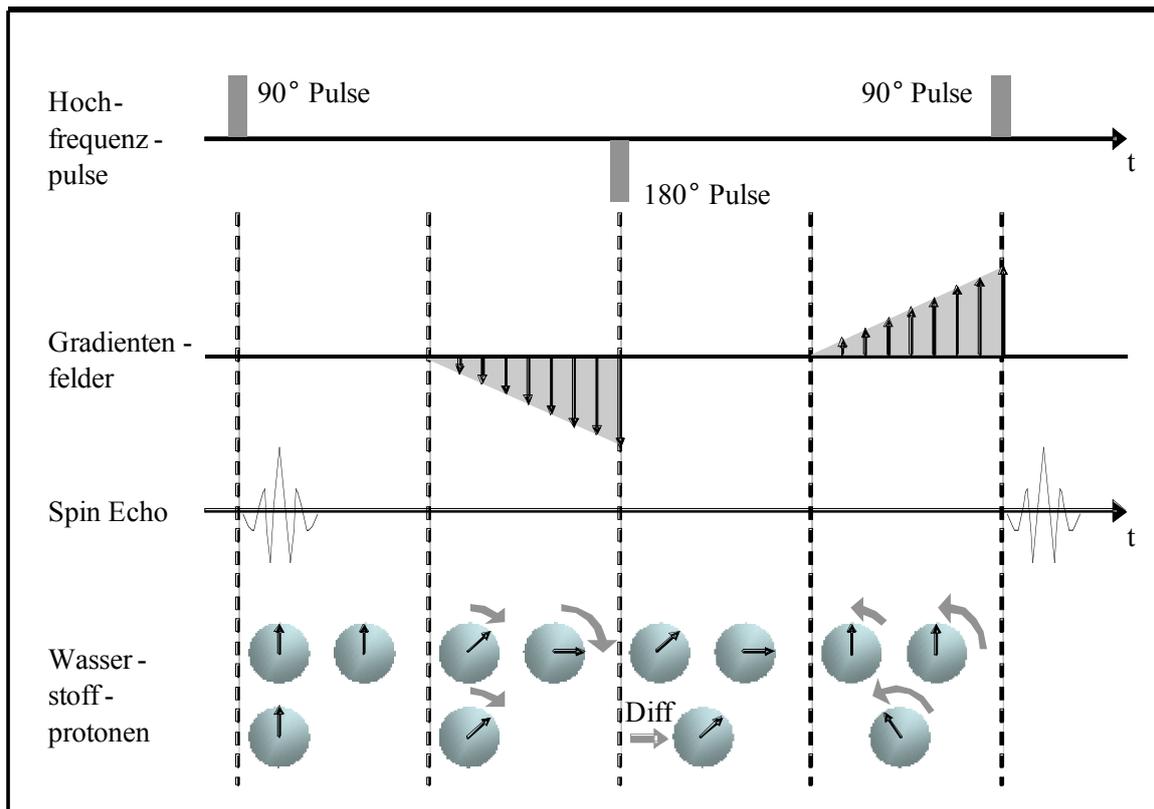
Zur Datenakquise nutzt der MR-Tomograph den Verlust der Amplitude des Resonanzsignals, der durch die Diffusionsbewegung des Wasserstoffs entsteht. Auch wenn dieser Verlust normalerweise vernachlässigbar klein ist, kann er durch den Einsatz starker Gradientenfelder, den so genannten Diffusionsgradientenfeldern, zur dominanten Einflussgröße für den Kontrast der MRT- Bilder gemacht werden. So können Unterschiede im Diffusionsverhalten verschiedener Gewebe dargestellt werden. Die verwendete Sequenz beginnt mit dem bekannten 90° - HF-Puls in das bestehende Magnetfeld B₀. Nach dieser Auslenkung, die zu einem homogenen Resonanzsignal der Wasserstoffprotonen führt, wird das erste Diffusionsgradientenfeld geschaltet. Hierbei kommt es zur Dephasierung des Signals [111]. Der Dephasierungsgradient wird durch seine Länge (σ), seine Amplitude (G) und seine

Richtung charakterisiert. Durch den Gradienten findet eine ortsabhängige Veränderung der Larmorfrequenz der zu messenden Wasserstoffprotonen statt, die so ihre Phasenkoherenz verlieren. Auf das Dephasierungsgradientenfeld folgt ein weiterer 180° - HF-Puls, dessen Resonanzsignal nun inhomogen ist. Das darauffolgend geschaltete Gradientenfeld ist in seiner Länge (σ) und seiner Amplitude (G) gleich dem Ersten, aber in seiner Richtung umgekehrt und dient der Rephasierung der Wasserstoffprotonen.



Graphik 3: Die Abbildung zeigt das ortsabhängige Verhalten der Wasserstoffprotonen in einem Gradientenfeld. Die Pfeile in den Kugeln stellen die Larmorfrequenzen dar.

Sofern die Protonen nicht ihren Ort gewechselt haben, entspricht das Resonanzsignal wieder dem homogenen Signal nach dem ersten 90° - HF-Puls. Kommt es aber zu einer Diffusion der Wasserstoffprotonen zwischen dem Beginn des Dephasierungsgradienten und dem Beginn des Rephasierungsgradienten, so ist die Rephasierung unvollständig und führt so zu einem Verlust des Resonanzsignals.



Graphik 4: Die Abbildung zeigt die Auswirkung der Diffusion auf das Messsignal nach Gradientenanwendung.

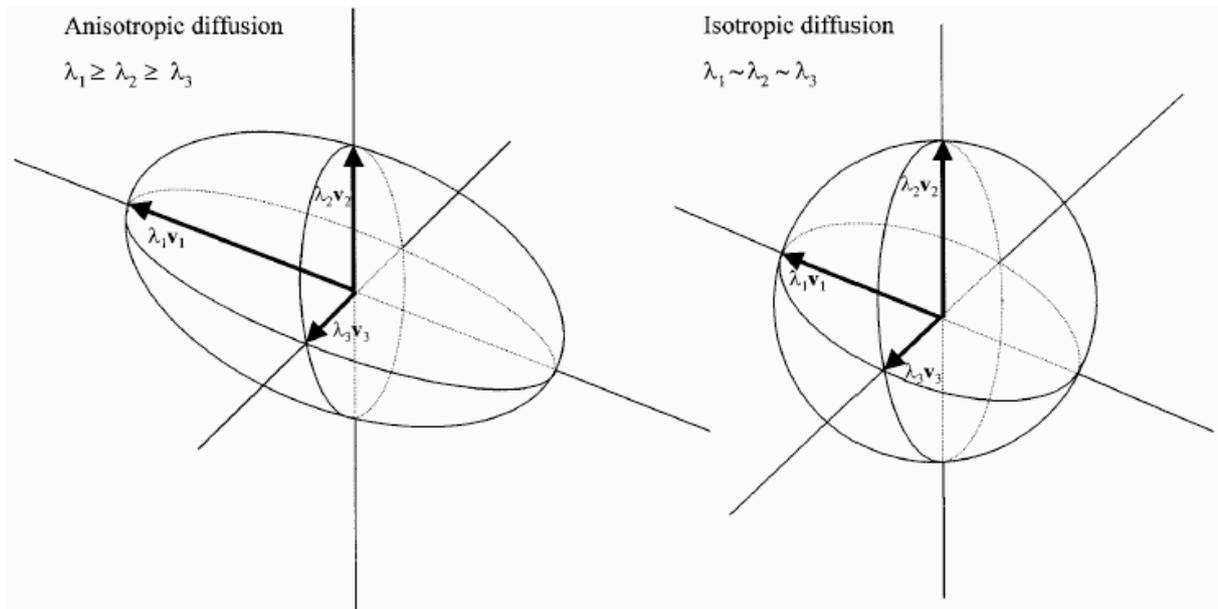
Um nun jedoch noch die Richtung der Diffusion angeben zu können, muss die Messung in verschiedene Richtungen erfolgen, da die Molekularbewegung nur entlang der Achsen der Diffusionsgradientenfelder gemessen werden kann. Dazu sind mindestens sechs diffusionsgewichtete Messungen zusätzlich zu einer Messung ohne Diffusionsgewichtung als Referenzwert notwendig [36].

Der zu messende Signalverlust kann mit der von dem Chemiker Edward Stejskal und seinem Doktoranden John Tanner 1965 aufgestellten Gleichung berechnet werden [111].

$$SI = SIO^{(-b \times D)}$$

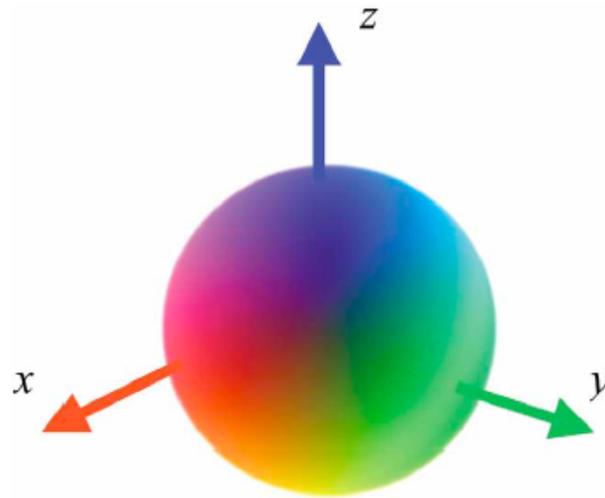
SI steht für das gemessene Signal; SIO ist das Signal ohne Diffusionsgewichtung, D bezeichnet den Diffusionskoeffizient, b ist die Diffusionsgewichtung, die sich aus der Stärke des Gradientenfeldes (G), der Zeit (σ), die dieses Feld eingeschaltet ist und der Zeit (t), in der Diffusion gemessen wird sowie dem gyromagnetischen Verhältnis von Wasserstoff zusammensetzt.

Zur visuellen Darstellung der Diffusion in dreidimensionalem Gewebe wird ein Tensor genutzt [37]. Der Tensor ist ein aus der Physik entlehnter Begriff, der anhand von Vektoren die Spannungskräfte in festen Körpern beschreibt. Mit Hilfe von mathematischen Prozeduren, die die Diffusion entlang verschiedener Richtungen ermitteln, wird der Tensor berechnet. Drei Werte (Eigenwerte) definieren mit ihrer Länge der längsten (1), mittleren (2) und kürzesten (3) Achse die Form der Kugel oder Ellipse. Drei weitere Vektoren (Eigenvektoren) bestimmen die Richtung der Eigenwerte im orthogonalen Koordinatensystem. Sind die drei Eigenwerte alle gleich, handelt es sich um eine isotrope Diffusion und wird als Kugel gezeigt. Bei anisotroper Diffusion erhält man unterschiedliche Eigenwerte, die den Tensor als Ellipse darstellen [37].



Graphik 5: Diffusions - Ellipsoid in einem dreidimensionalen Raum.

In der graphischen Darstellung wird die Richtung der Vektoren durch Farben kodiert. So steht die Farbe rot für eine Links-Rechts Ausrichtung, grün für eine anterior-posterior Ausrichtung sowie blau für eine kranio-kaudale Orientierung des Vektors.

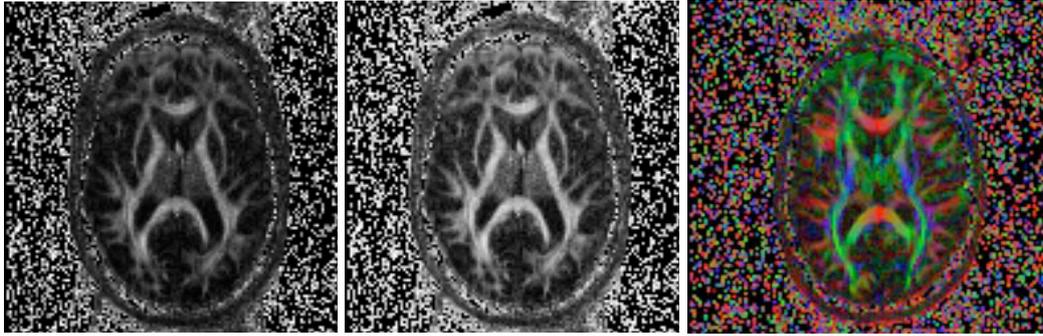


Graphik 6: Farbkodierung der Vektoren in der graphischen Darstellung

Der Grad der Anisotropie, also die Form des Ellipsoids, wird mathematisch am häufigsten angegeben durch die ADC-Werte (apparent diffusion coefficient), dieser Koeffizient beschreibt die Richtung der Diffusion und wird als apparent (scheinbar) bezeichnet, da er auch von dem Zeitfenster in dem die Diffusion gemessen wird, abhängig ist. Weiter kann die Anisotropie durch die fraktionelle Anisotropie (FA) beschrieben werden. Die FA ist das Verhältnis der anisotropen Anteile des Tensors zum gesamten Diffusionstensor und liegt zwischen 0 bei Isotropie und 1 bei vollständiger Anisotropie.

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \sqrt{\frac{(D_1 - D)^2 + (D_2 - D)^2 + (D_3 - D)^2}{D_1^2 + D_2^2 + D_3^2}}}$$

Beide Werte geben an, wie weit sich die Eigenwerte in einer bestimmten Raumrichtung vom mittleren Diffusionskoeffizienten unterscheiden [70, 86]. Die durch Eigenwerte und Eigenvektoren gewonnenen Informationen können jetzt zur weiteren Auswertung in anatomische Aufnahmen übertragen werden. So stehen zur Bildauswertung neben den hochauflösenden T1 und T2 Sequenzen jetzt ADC- und FA-Datensätze, sowie eine farbcodierte Darstellung als „color coded map“ zur Verfügung.



Graphik 6: ADC-, FA-, und farbkodierter Datensatz. Die Farbkarte kodiert zusätzlich zu den sichtbaren Fasersträngen die Ausrichtung des größten Eigenvektors.

Weiter lassen sich die gewonnenen Diffusionsdaten dazu nutzen, den Verlauf von Nervenfasern über längere Strecken zu verfolgen. Hierzu wird, ausgehend von einem Startvoxel und dem jeweils größten Eigenvektor folgend versucht, von Voxel zu Voxel zu gelangen und so die Verbindungen zwischen verschiedenen Hirnregionen darzustellen. Da diese Technik in dieser Arbeit nicht zum Einsatz kommt, soll sie hier nur kurz erwähnt und auf weitere Literatur verwiesen werden [77, 86].

2.9.1 Diffusion in Geweben

Im zentralen Nervensystem findet man unterschiedliches Diffusionsverhalten in verschiedenen Regionen. So kann man weiße und graue Substanz sowie die Liquorräume anhand ihrer Anisotropie unterscheiden. Im Bereich der weißen Substanz, in der eine hohe zytoarchitektonische Organisation aufgrund des parallelen Faserverlaufs vorliegt, findet man eine wesentlich höher gerichtete Diffusion, also Anisotropie als z. B. im Ventikelsystem, das mit Liquor cerebrospinalis gefüllt ist. Liquor ist eine Flüssigkeit, die eine geringe Anisotropie aufweist. Da sich die Molekularmobilität direkt proportional zur Faserstruktur verhält, lässt sich anhand der Diffusionsmessung eine Unterscheidung des Gewebes vornehmen. Anders gesagt: Die anisotrope Diffusion ist ein Vorgang, in dem die translatorische Beweglichkeit der diffundierenden Moleküle abhängig ist von der Ausrichtung des Mediums im Raum, in dem sich das Molekül befindet [90]. Welche mikrostrukturellen Komponenten der Nervenfasern für das anisotrope Diffusionsverhalten der Wassermoleküle verantwortlich sein könnte, wurde von Beaulieu untersucht. Er unterteilte die Komponenten in die Myelinscheide,

die Axonmembran und das axonale Zytoskelett [10]. In ersten Studien wurde postuliert, dass die Myelinscheiden für die Ausprägung der Anisotropie alleine verantwortlich sind. Dies würde aber bedeuten, dass in nichtmyelinisierten Nerven Isotropie herrschen müsste. Beaulieu konnte aber in einer Studie am Hornhecht vergleichbare anisotrope Diffusion im nichtmyelinisierten Nervus olfactorius, dem mit Schwannzellen ummantelten Nervus trigeminus und dem mit Oligodendrozyten ummantelten Nervus optikus nachweisen [11]. Somit konnten die Myelinscheiden nicht alleinige Verursacher bzw. Modulatoren der Anisotropie sein. Das Zytoplasma der Nervenfasern beinhaltet längsverlaufende Neurofibrillen und Mikrotubuli, die das zytoarchitektonische Skelett bilden und für den Stofftransport sorgen. In einer Studie, bei der diese Strukturen selektiv durch depolymerisierende Substanzen zerstört wurden, konnten keine Unterschiede im Diffusionsverhalten nachgewiesen werden. Somit schieden auch diese Strukturen als alleinige Verursacher der Anisotropie aus [31]. Beaulieu konnte in einer weiteren Studie nachweisen, dass das Diffusionsverhalten der Wassermoleküle hauptsächlich von der Integrität der Axonmembran abhängt, dass aber Myelinscheiden und die Faserdichte die Höhe der Anisotropie modulieren [10]. Diese Zusammenhänge sind noch immer Gegenstand der Forschung. Eine Reihe von Arbeiten behandeln dieses Thema intensiv [4, 13, 32, 33]. In dieser Arbeit wird, in Bezug auf die Ergebnisse Beulieus, verminderte Anisotropie, als ein Indikator für zerstörte Axonmembranen und damit einhergehend als eine Abnahme der funktionsfähigen Nervenfasern gedeutet.

3 Forschungsstand zur DTI-Bildgebung in der Schizophrenieforschung

Die erste Studie zur Schizophrenie mittels DTI-Bildgebung entstand 1998 und wurde von Buchsbaum et al [22, 23] verfasst. In dieser Arbeit wurden fünf Probanden mit der Diagnose Schizophrenie sowie sechs Kontrollprobanden mit einer DTI-MR-Aufnahme und einem PET-Scan untersucht. Buchsbaum et al betrachteten nur die relative Anisotropie (RA), ein Wert ähnlich den in dieser Arbeit verwendeten FA-Werten, bei dem aber nach aktuellen Forschungsergebnissen die Anfälligkeit für Störsignale stärker ist [49]. Diese Messungen wurden in den folgenden Studien nicht mehr angewandt. Die Arbeit konnte zeigen, dass die relative Anisotropie in den "frontalen Regionen" und im Bereich des Putamens bei Patienten im Verhältnis zur Kontrollgruppe abgenommen hatte.

In den folgenden Jahren entstanden weitere Arbeiten mit einer starken Zunahme ab dem Jahr 2003. Heute sind über 50 Artikeln in Pubmed verfügbar, darunter drei Reviews. Die ersten beiden Reviews, die Artikel aus den Jahren 1998 bis 2004 verglichen [59, 65], kamen zu dem Ergebnis, dass die Daten größten Teils inkongruent sind. Diese beiden Artikel zeigen auf, dass für jedes Ergebnis, das eine Veränderung der Messwerte bei Schizophrenen im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv aufzeigte, auch mindestens eine Studie existiert, die dieses Ergebnis nicht bestätigen konnte. Diese inkongruenten Ergebnisse haben verschiedene mögliche Ursachen, die sich in drei Bereiche unterteilen lassen. Die Varianz des untersuchten Kollektivs, die Größe des untersuchten Kollektivs und die gemessene Effektstärke. Die Varianz der Daten, also die Streuung der Daten, gliedert sich in verschiedene Bereiche. So bestehen Varianzen in der Akquisition der Daten durch unterschiedliche Gradienten - Schemata, Bewegungsartefakt und Distorsion. Varianzen in der Analyse, neben dem auch in dieser Arbeit angewandten ROI-Ansatz, bei dem der Untersucher ausgewählte Regionen markiert, gibt es die VB-Analyse (Voxel based Analysis), bei der der gesamte Datensatz mit einem standardisierten anatomischen Musterdatensatz abgeglichen und Voxel für Voxel mit dem ebenso bearbeiteten Kontrollkollektiv verglichen wird.

Einige Arbeiten nutzen auch die schon früher erwähnte Traktographie. In den meisten Studien wurden nur die FA-Werte angegeben, doch wurde in einigen Studien auch mit den RA- und ADC-Werten gearbeitet. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Auswahl der untersuchten Hirnareale und die Anzahl der Schichten, in die die ROIs eingezeichnet werden. Zuletzt sind noch die Demographischen- und Krankheitsvariablen zu erwähnen: Hier bestehen

Unterschiede im Alter, dem Geschlecht, der Händigkeit und dem Intelligenzquotienten. Unter Krankheitsvariablen fallen die Dauer der Erkrankung, die Medikation und die Unterdiagnosen der Kollektive. Oft fehlen Angaben zu den genannten Unterschieden der Probanden.

Die Effektstärke bezieht sich auf die Pathologie, welche zu einer Änderung der gemessenen Werte führt. So kann eine höhere Neuronendichte zu einem höheren FA-Wert führen, oder eine Störung der Oligodendrozyten, welche wiederum eine verminderte Myelination verursacht, die zu einem niedrigeren FA-Wert führt [10]. Diese Werte sind mitunter sehr gering und können zu widersprüchlichen Ergebnissen führen.

Der letzte hier zu erwähnende Punkt ist der Mangel an statistischer Aussagekraft in vielen bisherigen Studien, die zu einem Verschwinden kleiner Ergebnisse führen kann. Doch wurde dieses Defizit teilweise durch größere Kollektive in den aktuelleren Studien behoben [20, 21, 68, 78]. Der aktuellste Review von Kyriakopoulos et al aus dem Jahr 2008 weist darauf hin, dass zwar mittlerweile eine Vielzahl von Studien eine Veränderung der weißen Substanz in verschiedenen Regionen des ZNS beschreiben, aber diese Veränderungen, die sich durch eine Reduktion der FA-Werte bei Patienten mit Schizophrenie zeigen, können kaum akkurat interpretiert werden und werden oft nur als eine "Unterbrechung" der "Struktur" im gemessenen Gewebe bezeichnet. Zum genaueren Verständnis der gewonnenen Daten schlägt Kyriakopoulos zwei unterschiedliche Herangehensweisen vor: Zunächst sollte die DTI-Bildgebung mit anderen Bildgebungsverfahren gekoppelt werden, um zu einem tieferen Verständnis der Daten in ihrer Aussage über die gemessene Mikrostruktur zu gelangen. Des Weiteren lässt sich die DTI-Bildgebung mit Studien zur Genetik kombinieren, um die Abweichung einzelner Hirnstrukturen von der Norm des Kontrollkollektivs bei Patienten mit Schizophrenie und möglichen genotypischen und endophenotypischen Subgruppen der Schizophrenie zuzuordnen. Dieser zuletzt genannte Punkt soll in modifizierter Form in dieser Arbeit aufgegriffen werden, da sich bei einem Verwandtschaftsverhältnis 1. Grades eine Übereinstimmung von 50% der genetischen Erbinformation ergibt.

4 Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist es, strukturell-morphologische auffällige Eigenschaften und Unterschiede oder Gemeinsamkeiten mittels der Diffusions- Tensor- Bildgebung zwischen drei ausgewählten Kollektiven zu ermitteln. Diese Kollektive setzen sich zusammen erstens aus Patienten mit der Diagnose Schizophrenie, zweitens aus Verwandten 1. Grades von Patienten mit Schizophrenie und drittens aus einer gematchten Kontrollgruppe. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob sich die strukturellen Unterschiede zwischen Patienten mit Schizophrenie und der Kontrollgruppe früherer Studien reproduzieren lassen und ob diese strukturellen Unterschiede auch zwischen dem Kollektiv der Verwandten 1. Grades und der Kontrollgruppe bestehen. Falls diese Frage auch positiv beantwortet werden kann, schließt sich als dritte Fragestellung, die Untersuchung an, ob zwischen den Verwandten 1. Grades und den Patienten mit Schizophrenie strukturelle Parallelen bestehen, die sie gemeinsam von der Kontrollgruppe abgrenzen. In diesem Fall würden die Verwandten 1. Grades, möglicherweise bedingt durch Parallelen in ihrem Erbgut zu den Patienten mit Schizophrenie auch in ihrer mikrostrukturellen Ausprägung der Hirnstrukturen Ähnlichkeiten aufweisen. Erkenntnisse über diese möglichen Strukturparallelen könnten neue Möglichkeiten der frühen Diagnostik und im besten Falle der Prävention durch Vermeiden weiterer Risikofaktoren, wie z.B. dem Drogenkonsum, für die Diagnose Schizophrenie liefern.

5 Methoden

5.1 Teilnehmer der Studie

An der Studie nahmen neben neun gesunden Angehörigen 49 schizophrene Patienten und 49 gesunde Kontrollprobanden aus dem Großraum München teil. Die schizophrenen Patienten wurden alle nach den Kriterien des DSM IV diagnostiziert.

Es wurde eine detaillierte klinische Anamnese erhoben, die die psychiatrische Krankengeschichte und aktuelle Medikation enthielt (strukturiertes klinisches Interview für DSM IV). 40 der 49 Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie mit antipsychotischen Medikamenten eingestellt (fünf mit konventionellen Neuroleptika, 40 mit atypischen Neuroleptika und drei mit konventionellen und atypischen Neuroleptika). Einige Patienten erhielten zusätzliche, psychopharmakologische Medikation (acht erhielten Antidepressiva, vier erhielten Benzodiazepine und sechs Lithium). Weitere fünf Patienten erhielten zur Reduktion der Nebeneffekte eine anticholinerge Medikation.

Die gesunden Kontrollprobanden wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und per Post angeschrieben. Die Kontrollprobanden wurden den Patienten nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand zugeordnet. Mit den Kontrollprobanden wurde auch das strukturierte klinische Interview für DSM IV durchgeführt, um zentralnervöse Störungen und psychotische Symptome auszuschließen. Des Weiteren wurde eine Familienanamnese über psychiatrische Erkrankungen und Medikation erhoben um auszuschließen, dass Verwandte 1. Grades an einer Schizophrenie leiden. Zusätzlich wurde eine neurologische Untersuchung durchgeführt. Ausschlusskriterien waren jegliche psychiatrische oder neurologische Erkrankungen in der Vergangenheit oder zum aktuellen Zeitpunkt, sowie jegliche Medikation mit Einfluss auf das zentrale Nervensystem und der Gebrauch von illegalen Drogen. Weiter wurde nach Schwangerschaft und metallischen Implantaten gefragt, um auch solche Teilnehmer keiner MRT- Untersuchung auszusetzen.

Die neun nicht- psychotischen Verwandten von schizophrenen Patienten durchliefen die gleichen Screening- Tests wie die Kontrollprobanden und wurden auch nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand sowohl neun schizophrenen Patienten als auch neun Kontrollprobanden zugeordnet.

5.2 Ethische Aspekte

Alle Teilnehmer der Studie wurden vor Beginn der Untersuchung über den Ablauf der jeweiligen Untersuchung, den damit verbundenen Risiken und über die Möglichkeit, die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können, aufgeklärt. Die Einverständniserklärung wurde schriftlich abgegeben. Die Teilnahme der Probanden und Patienten wurde nicht honoriert. Die Studie wurde mit Zustimmung der Ethikkommission der Ludwig- Maximilians Universität und im Einklang der Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1964 sowie deren Novelisierung (Tokio 1975 und Honkong 1989) durchgeführt.

5.3 Untersuchung

Die Untersuchungen wurden am Institut für Klinische Radiologie der Ludwig- Maximilians Universität München am Standort Großhadern durchgeführt. Direkt vor Untersuchungsbeginn erhielten die Teilnehmer eine weitere mündliche Aufklärung durch einen Facharzt für Radiologie. Die Teilnehmer standen während des gesamten Untersuchungszeitraums unter Beobachtung durch medizinisches Fachpersonal.

5.4 Untersuchungsprotokoll

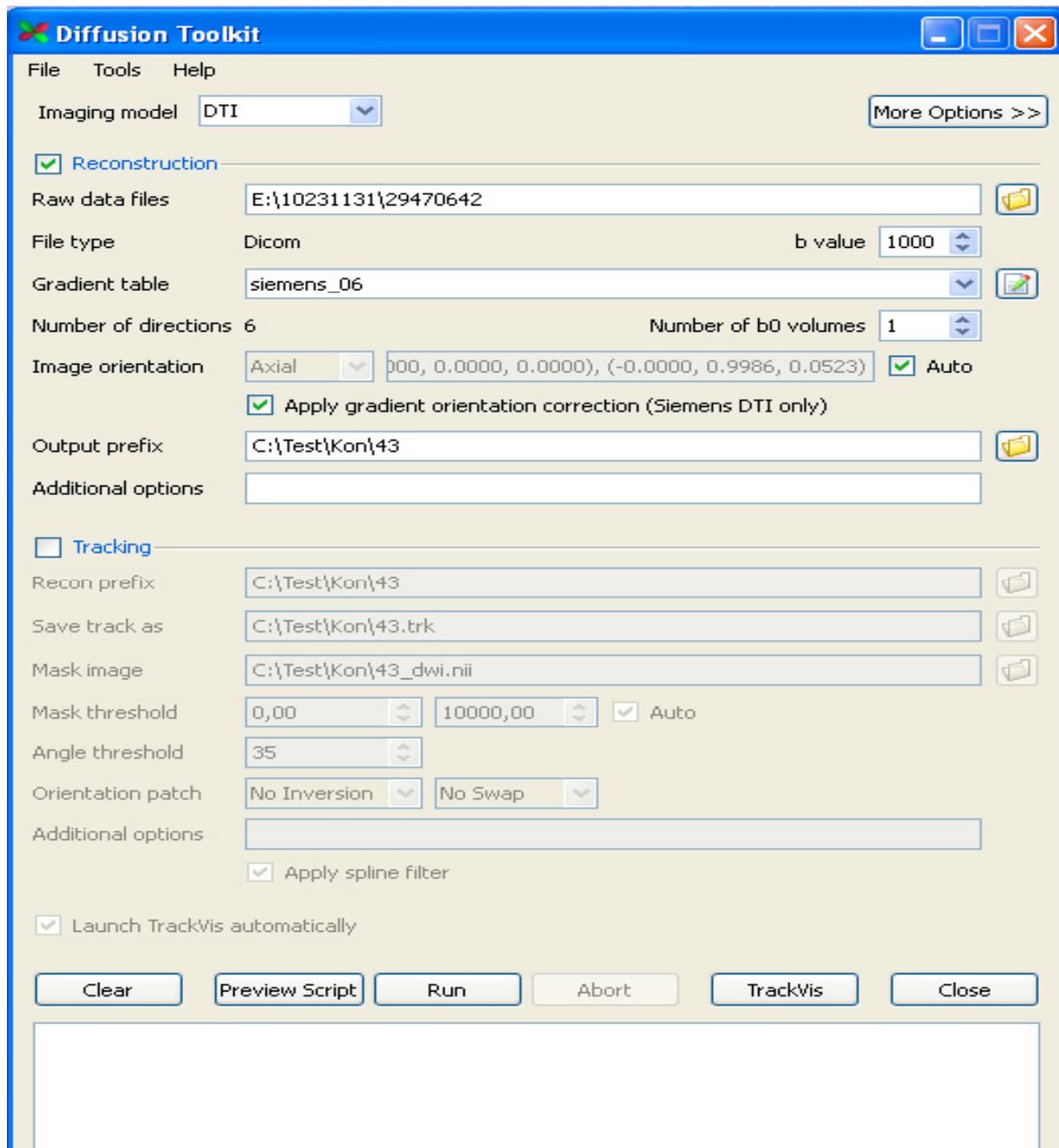
Die Daten wurden an einem 1,5 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen („Sonata“ der Firma Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) akquiriert. Der Magnetresonanztomograph war ausgerüstet mit einer 8-Kanal- Kopfspule mit paralleler Bildgebung. Die Datenakquise bestand aus zwei aufeinander folgenden Sequenzen. Die MPRAGE-Sequenz diente als hochauflösender anatomischer Datensatz. Die technischen Daten der T₁-gewichtete Sequenz waren wie folgt TR 1570 ms, TE 3,8 und TI 800 ms. Für die diffusionsgewichteten Aufnahmen wurde eine EPI-Sequenz mit Diffusionsgradienten in sechs Raumrichtungen gewählt bei einer Voxelgröße von 1,8 x 1,8 x 3,6 mm in 42 Schichten. Die Matrix betrug 256 x 256 in einem Field of View von 230x 230 mm. Die Zeiten für TR betragen 6000 ms und 71 ms für TE. Die b-Werte betragen 0 und 1000 s/mm². Die Datensätze wurden entlang der anterior-posterior Kommissur ausgerichtet. Alle Teilnehmer wurden auf dem Rücken auf der Liege ausgerichtet, wobei der Kopf fest zwischen kleinen

Kissen fixiert war, um Bewegungsartefakte zu minimieren.

5.5 Nachverarbeitung

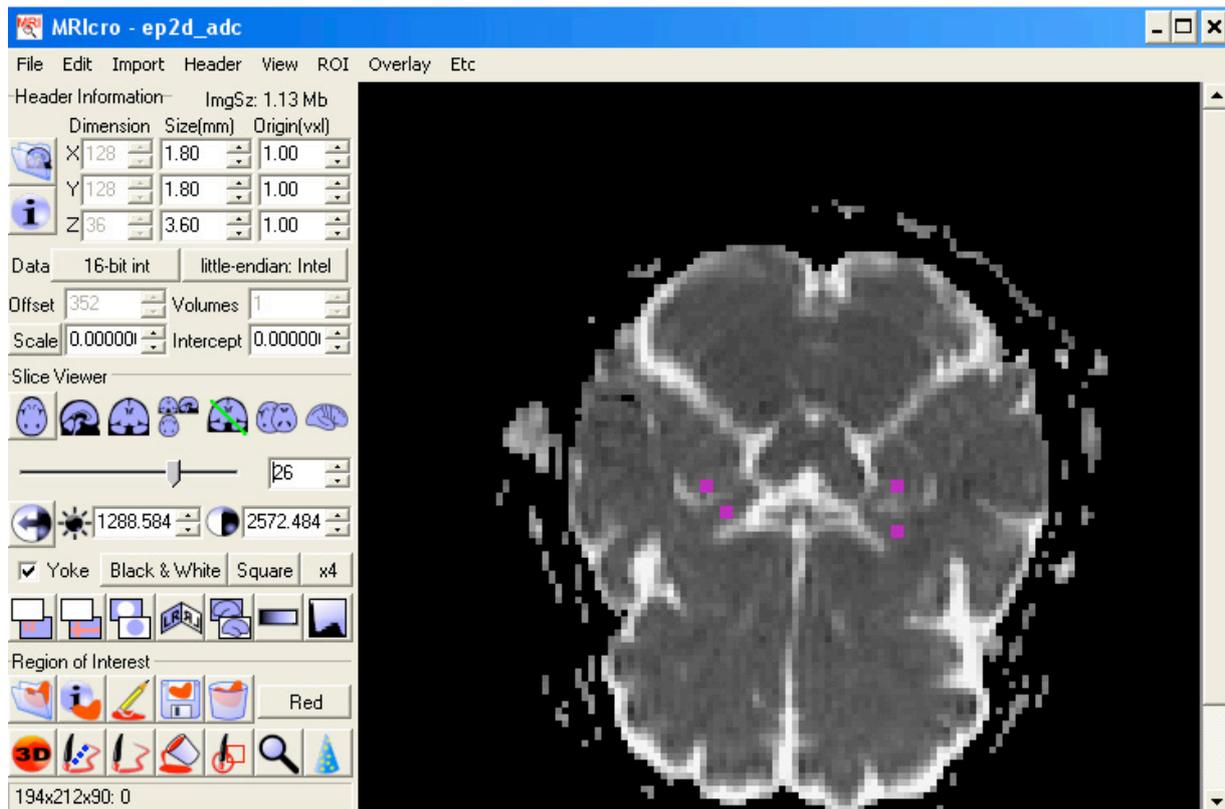
Die am MR-Tomographen gewonnenen Rohdaten wurden in einem mehrstufigen Prozess für die statistische Auswertung nutzbar gemacht.

Im ersten Schritt wurden die akquirierten Rohdaten mit einer frei im Internet erhältlichen Software namens Diffusion Toolkit [94] konvertiert, um sie mit dem ebenfalls frei im Internet erhältlichen Auswertungsprogramm MRICro [98] bearbeiten zu können. Hierbei wurden die Daten vom DICOM-Format, in dem sie vorlagen, in ein Format namens ANALYZE umgewandelt. Die dafür notwendigen Voreinstellungen wurden wie auf dem folgenden Screenshot zu sehen ist, auf der Benutzeroberfläche von Diffusion Toolkit folgendermaßen gewählt: Als "Imaging Model" wurde "DTI" eingestellt. Die "Values" wurden auf 1000 festgelegt und ein "b0-Volumen" eingestellt. Zusätzlich mussten Angaben zur Anzahl der Diffusionsrichtungen gemacht werden, die sich hier auf sechs beliefen. In dieser Arbeit wurde nur die Anwendung der Datenrekonstruktion in Diffusion Toolkit genutzt, alle weiteren Funktionen wurden deaktiviert. Mit diesen Grundeinstellungen wurde für jedes Rohdatenvolumen das entsprechende Verzeichnis unter "Raw Data Files" ausgewählt und ein Zielordner für die konvertierten Daten unter "Output Prefix" angegeben.



Graphik 7: Screenshot aus Diffusion Toolkit

Nach dem Import der nun im ANALYZE-Format vorliegenden ADC-Datensätze in das Programm MRicro, konnten diese als Schichtbilder im Arbeitsfenster auf der Benutzeroberfläche gesichtet und bearbeitet werden. Zur Bearbeitung der Bilder wurde das im folgenden Screenshot zu sehende Arbeitspanel "Regions of Interest" benötigt. Die Regions of Interest (ROI) wurden manuell in den ADC - Datensatz eingetragen und später mittels einer an der LMU entwickelten Software auf die FA- Datensätze übertragen.



Graphik 8: Screenshot aus MRIcro

In diesem Screenshot sind die eingezeichneten ROIs für Hippocampus und Amygdala rechts und links dargestellt. Zum Speichern der ROIs darf sich nur das zu bearbeitende ROI auf der Arbeitsfläche befinden, da in der Berechnung alle eingezeichneten Voxel verwendet werden. So muss nach dem Speichern einer ROI diese wieder aus Arbeitsfläche gelöscht werden, bevor die nächste eingezeichnet werden kann. In die folgenden anatomischen Regionen wurden ROIs über 4-6 Voxel eingezeichnet.

Der Hippocampus wurde durch das Auffinden des Cornu Temporale des Ventriculus Lateralis ermittelt, um die Region sicher von der Amygdala abgrenzen zu können. Es wurden immer vier Voxel pro ROI eingezeichnet. Die Vermessung erfolgte in der gleichen Schicht wie der Hippokampus, jetzt ventral des Cornu Temporale. Der Gyrus Cinguli wurde in einer Schnittebene vermessen, in der das Pars centralis des Ventriculus lateralis seine maximale Ausbreitung hat. Es wurden sechs Voxel pro ROI lateral der Fissura longitudinalis cerebri und ventral des Corpus Callosum eingezeichnet. Der Thalamus wurde wie alle anderen Strukturen in einem Horizontalschnitt aufgesucht und in der Schnittebene seiner größten Ausbreitung mit sechs Voxel pro ROI vermessen. Die ROIs wurden lateral des Ventriculus tertius eingezeichnet.

Die eingezeichneten ROIs, die nun als Zahlenwerte die Anisotropie beschreibend vorlagen, wurden mit dem Softwarepaket MedCalc auf ihr Verhalten zueinander untersucht. In einem vorbereitenden Arbeitsschritt wurden die Werte der einzeln vermessenen Strukturen bei jedem Kollektiv, mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Test, auf ihre Normalverteilung untersucht. Im folgenden Schritt standen drei verschiedene statistische Verfahren zur Verfügung, um die Unterschiede der Anisotropie zwischen den Kollektiven zu untersuchen: Für Proben die keine Normalverteilung aufwiesen, wurde der verteilungsunabhängige Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei Normalverteilung wurde der t-Test angewand. Als drittes statistisches Verfahren wurde der Wilkoxon-Test genutzt, mit dem die intrindividuelle Anisotropieverteilung untersucht werden kann. Dies wurde bei Untersuchungen angewandt, in denen die rechte Hemisphäre mit der linken innerhalb eines Kollektivs verglichen wurde. Als signifikant wurde ein Ergebnis betrachtet, welches einen p-Wert kleiner 0,05 aufwies.

6 Ergebnisse

6.1 Vergleich der Hemisphären

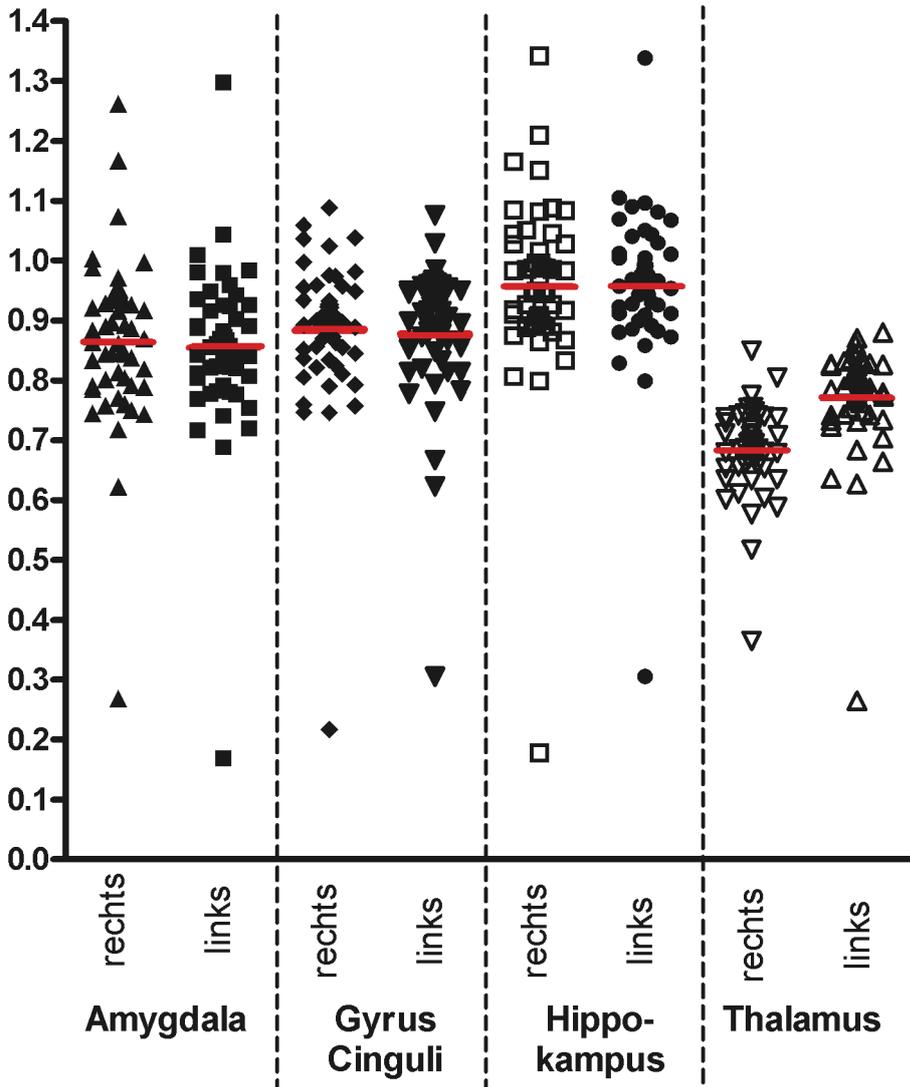
6.1.1 Patienten

Im Patientenkollektiv zeigten nur die ADC-Werte der Amygdala eine Normalverteilung und konnten so mit einem gepaarten t-Test ausgewertet werden. Alle anderen Messungen wiesen keine Normalverteilung auf und wurden mit einem Wilcoxon-Test untersucht. Ein signifikanter Unterschied errechnete sich nur für die ADC-Werte des Thalamus.

Hemisphärenvergleich der ADC- und FA-Werte des Patientenkollektivs						
	ADC			FA		
Region	rechts	links	p-Wert	rechts	links	p-Wert
Amygdala	0,864 ±0,141	0,851 ±0,142	0,372	0,293 ±0,088	0,289 ±0,109	0,861
Gyrus Cinguli	0,883 ±0,126	0,877 ±0,117	0,948	0,251 ±0,812	0,255 ±0,966	0,878
Hippokampus	0,956 ±0,154	0,957 ±0,129	0,674	0,236 ±0,965	0,221 ±0,863	0,076
Thalamus	0,682 ±0,754	0,770 ±0,925	0,0001	0,377 ±0,108	0,364 ±0,941	0,351
Angegeben ist der Median mit der Standardabweichung.						

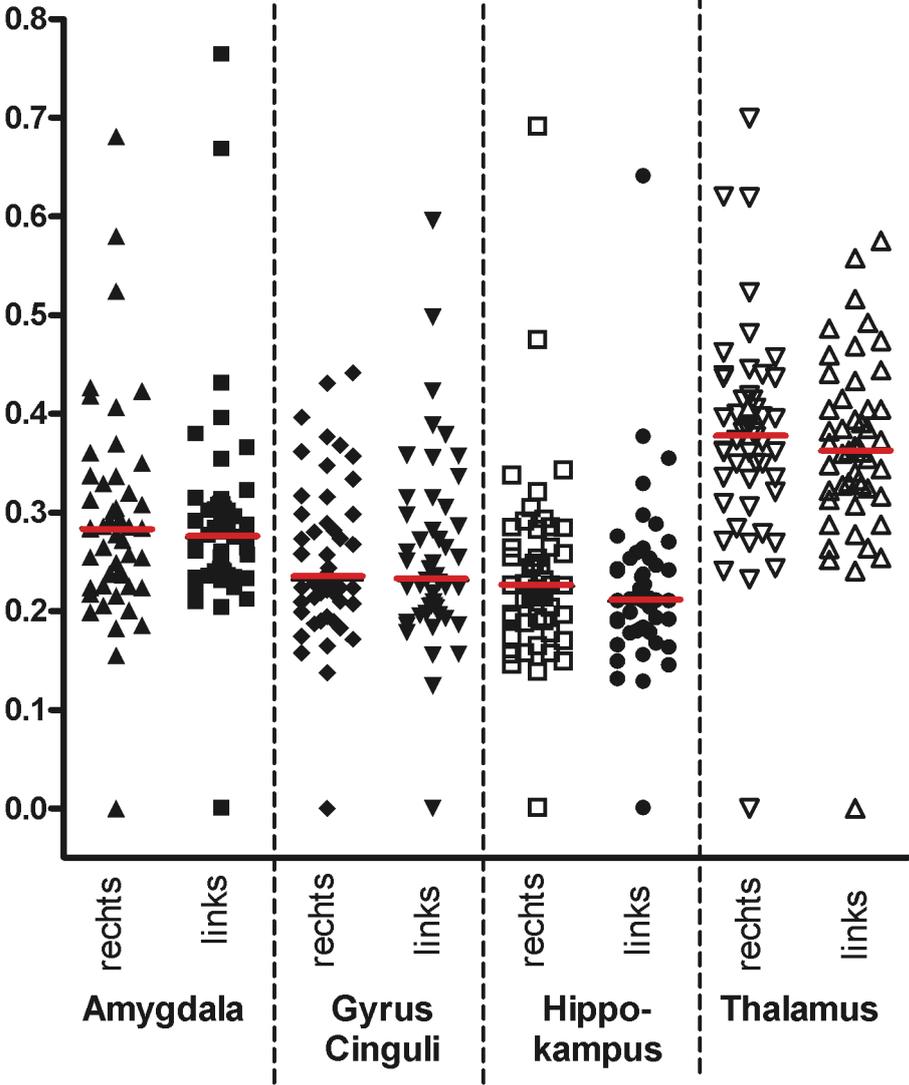
Tabelle 1: Hemisphärenvergleich der ADC- und FA-Werte des Patientenkollektivs.

Hemisphärenvergleich der ADC-Werte des Patientenkollektivs



Graphik 9: Hemisphärenvergleich der ADC-Werte des Patientenkollektivs.

Hemisphärenvergleich der FA-Werte des Patientenkollektivs



Graphik 10: Hemisphärenvergleich der FA-Werte des Patientenkollektivs.

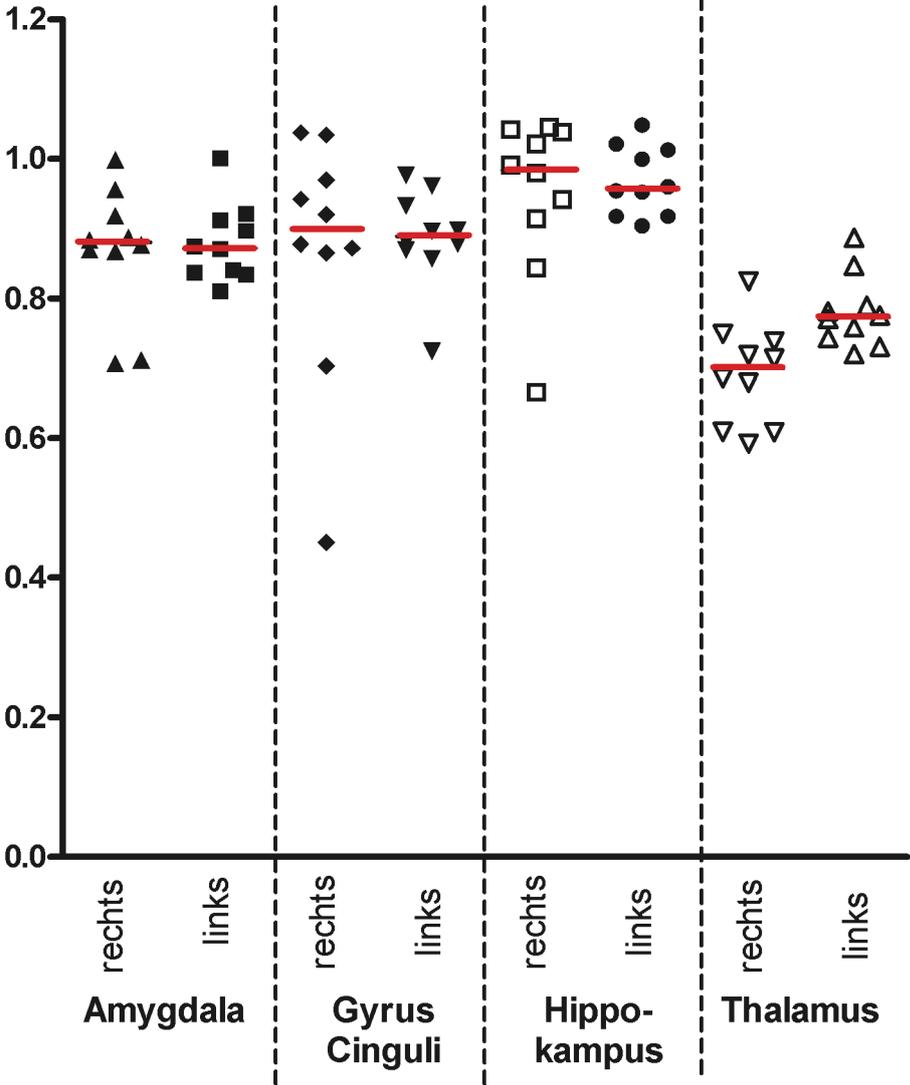
6.1.2 Verwandte

Die ADC- und FA-Werte im Kollektiv der Verwandten waren allesamt normal verteilt. Signifikante Unterschiede bei den ADC- Werten lagen nur im Thalamus vor. Bei den FA- Werten zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gyrus Cinguli, Gyrus Temporalis Superior und Thalamus.

Hemisphärenvergleich der ADC- und FA-Werte des Kollektivs der Verwandten 1. Grades						
	ADC			FA		
Region	rechts	links	p-Wert	rechts	links	p-Wert
Amygdala	0,867 ±0,934	0,878 ±0,558	0,621	0,249 ±0,748	0,273 ±0,704	0,392
Gyrus Cinguli	0,867 ±0,175	0,887 ±0,695	0,686	0,243 ±0,689	0,291 ±0,102	0,036
Hippokampus	0,946 ±0,118	0,967 ±0,493	0,588	0,250 ±0,145	0,222 ±0,517	0,614
Thalamus	0,691 ±0,732	0,780 ±0,514	0,01	0,439 ±0,116	0,342 ±0,592	0,028
Angegeben ist der Median mit der Standardabweichung.						

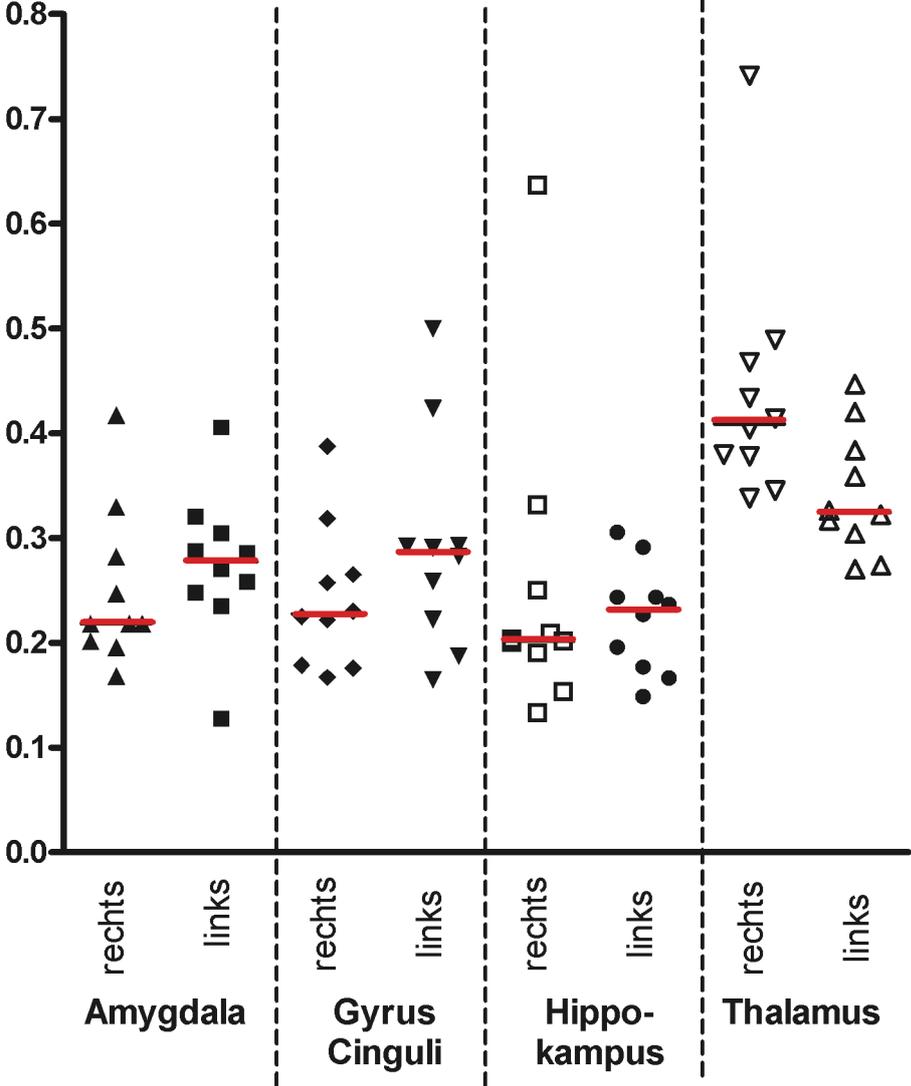
Tabelle 2: Hemisphärenvergleich der ADC- und FA-Werte des Kollektivs der Verwandten 1. Grades.

Hemisphärenvergleich der ADC-Werte der Kollektivs der Verwandten 1. Grades



Graphik 11: Hemisphärenvergleich der ADC-Werte der Kollektivs der Verwandten 1. Grades.

Hemisphärenvergleich der FA-Werte des Kollektivs der Verwandten 1. Grades



Graphik 12: Hemisphärenvergleich der FA-Werte des Kollektivs der Verwandten 1. Grades.

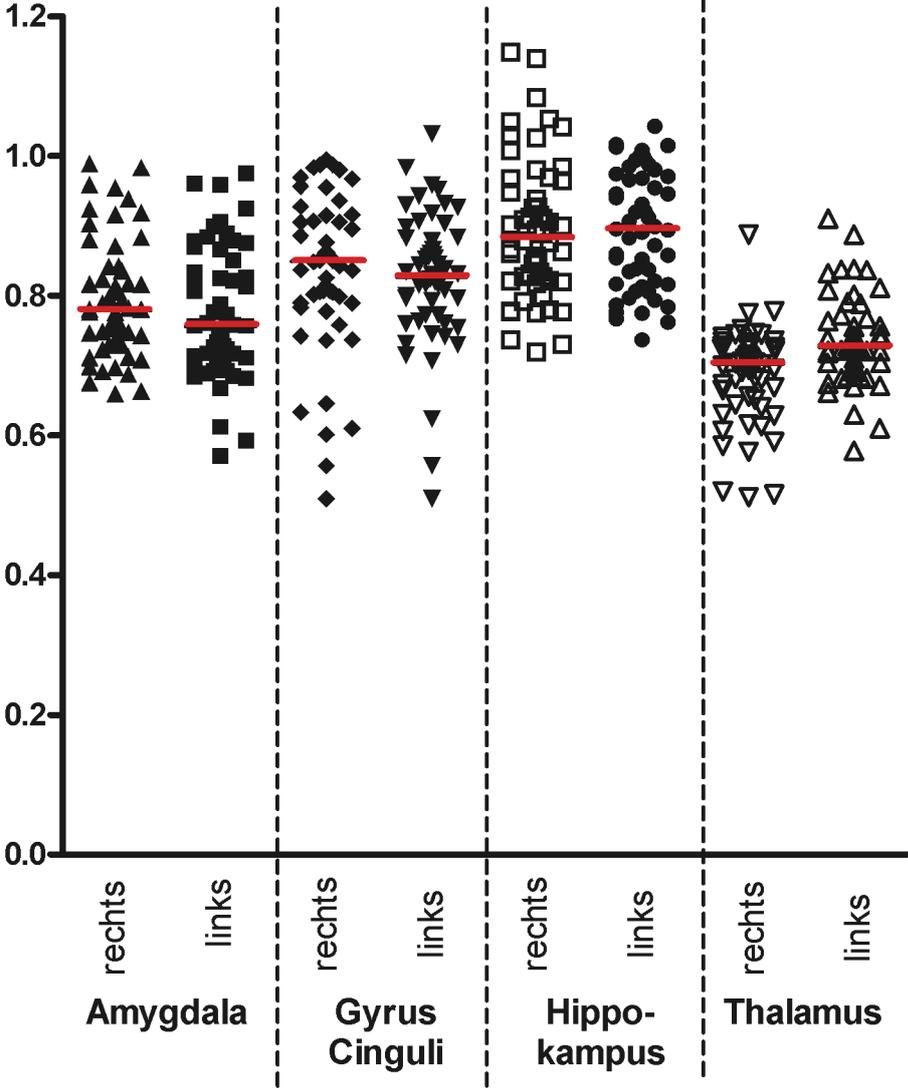
6.1.3 Kontrollprobanden

Die ADC- und FA-Werte der Kontrollprobanden waren alle normalverteilt und konnten mit einem T-Test bearbeitet werden. Signifikante Unterschiede bei den ADC-Werten zeigten sich in der Amygdala, im Gyrus Temporalis Superior und im Thalamus. Für die FA-Werte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Hemisphärenvergleich der ADC- und FA-Werte der Kontrollprobanden						
	ADC			FA		
Region	rechts	links	p-Wert	rechts	links	p-Wert
Amygdala	0,794 ±0,854	0,774 ±0,941	0,04	0,231 ±0,826	0,246 ±0,898	0,158
Gyrus Cinguli	0,833 ±0,111	0,823 ±0,96	0,542	0,253 ±0,122	0,255 ±0,12	0,887
Hippokampus	0,896 ±0,1	0,895 ±0,845	0,891	0,189 ±0,691	0,194 ±0,619	0,663
Thalamus	0,685 ±0,682	0,733 ±0,635	0,0001	0,345 ±0,836	0,324 ±0,676	0,089
Angegeben ist der Median mit der Standardabweichung.						

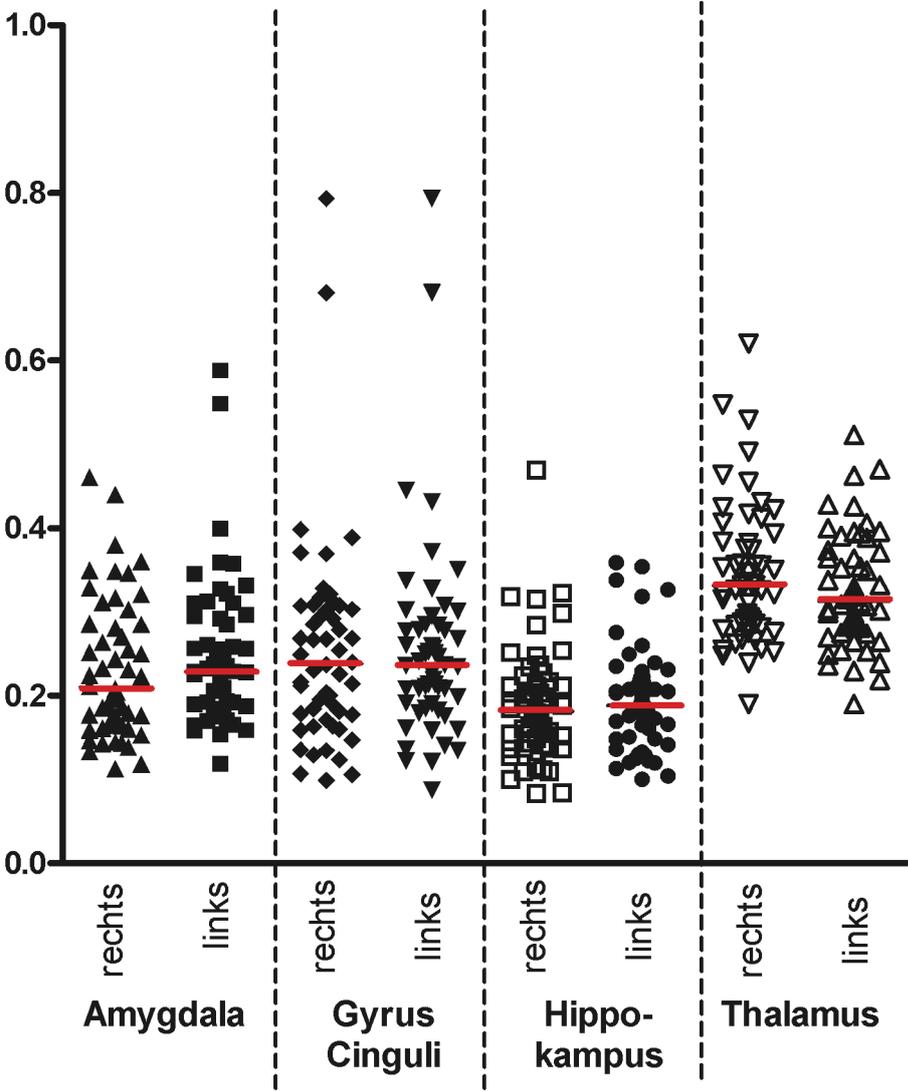
Tabelle 3: Hemisphärenvergleich der ADC- und FA-Werte der Kontrollprobanden.

Hemisphärenvergleich der ADC-Werte der Kontrollprobanden



Graphik 13: Hemisphärenvergleich der ADC-Werte der Kontrollprobanden

Hemisphärenvergleich der FA-Werte der Kontrollprobanden



Graphik 14: Hemisphärenvergleich der FA-Werte der Kontrollprobanden.

6.2 Vergleich der Kollektive

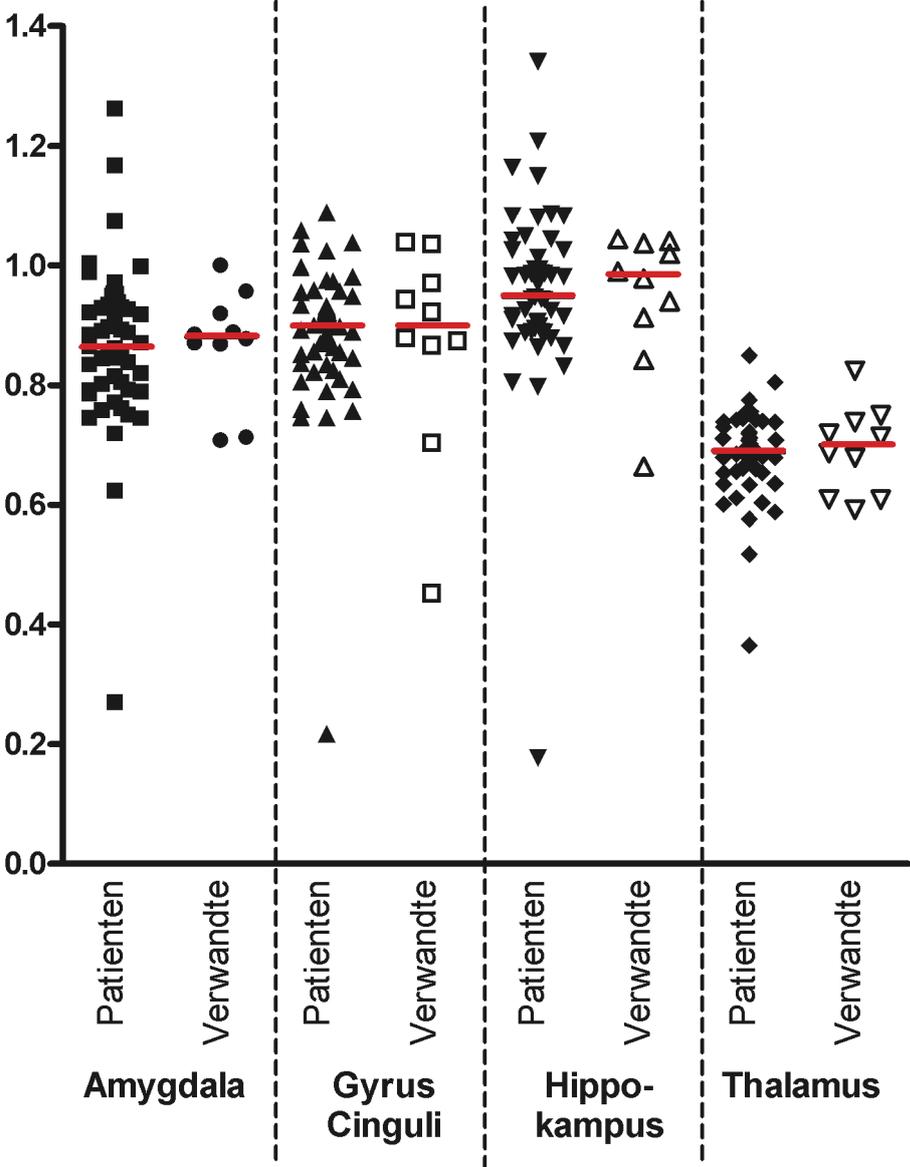
6.2.1 Vergleich der rechten Hemisphäre von Patienten und Angehörigen

Die Daten der ADC- und FA-Werte zeigten eine Normalverteilung und wurden mit einem t-Test ausgewertet, nur die ADC-Werte des Hippokampus verhielten sich nicht nach einer Normalverteilung und wurden mit dem Mann-Whitney-Test berechnet. Ein signifikanter Unterschied ergab sich weder für die ADC- noch für die FA-Werte in den ausgewählten Regionen.

Vergleich der ADC- und FA-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Verwandten						
	ADC			FA		
Region	Patienten	Verwandte	p-Wert	Patienten	Verwandte	p-Wert
Amygdala	0,864 ±0,141	0,867 ±0,934	0,943	0,293 ±0,109	0,246 ±0,748	0,229
Gyrus Cinguli	0,883 ±0,126	0,867 ±0,175	0,732	0,251 ±0,812	0,242 ±0,689	0,747
Hippokampus	0,956 ±0,154	0,946 ±0,118	0,871	0,236 ±0,965	0,25 ±0,145	0,706
Thalamus	0,682 ±0,754	0,691 ±0,732	0,734	0,377 ±0,108	0,439 ±0,116	0,111
Angegeben ist der Median mit der Standardabweichung.						

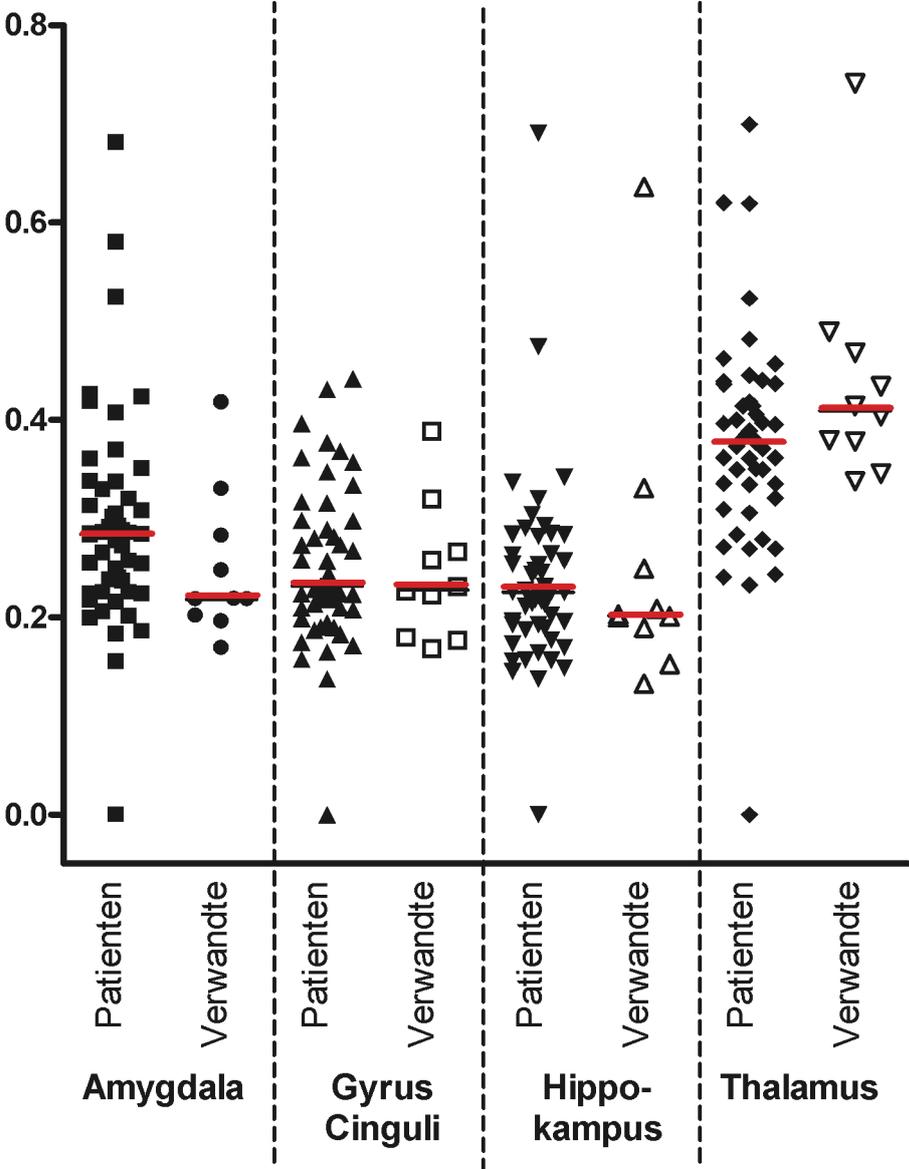
Tabelle 4: Vergleich der ADC- und FA-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Verwandten.

Vergleich der ADC-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Verwandten



Graphik 15: Vergleich der ADC-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Verwandten.

Vergleich der FA-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Verwandten



Graphik 16: Vergleich der FA-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Verwandten.

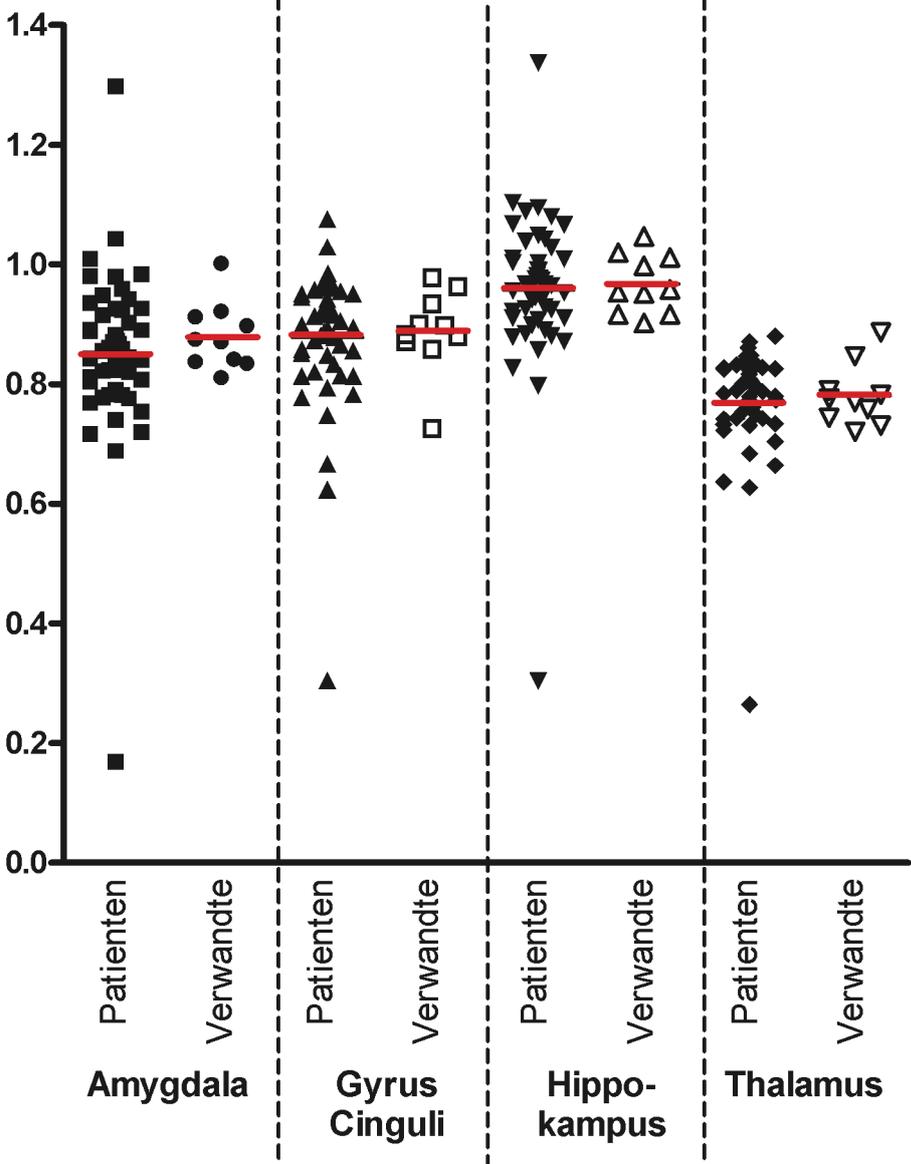
6.2.2 Vergleich der linken Hemisphäre von Patienten und Angehörigen

Bei den folgenden Daten lag eine Normalverteilung vor, so dass ein t-Test durchgeführt werden konnte. Ausnahmen bildeten die FA-Werte der Amygdala und die ADC-Werte des Thalamus, welche keine Normalverteilung aufwiesen und mit dem Mann-Whitney-Test berechnet wurden. Ein signifikanter Unterschied ergab sich bei keiner der folgenden Messungen.

Vergleich der ADC- und FA-Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Angehörigen						
	ADC			FA		
Region	Patienten	Verwandte	p-Wert	Patienten	Verwandte	p-Wert
Amygdala	0,851 ±0,124	0,878 ±0,558	0,556	0,289 ±0,109	0,273 ±0,704	0,855
Gyrus Cinguli	0,877 ±0,117	0,887 ±0,695	0,811	0,255 ±0,966	0,291 ±0,102	0,296
Hippokampus	0,957 ±0,129	0,967 ±0,493	0,817	0,221 ±0,863	0,222 ±0,517	0,976
Thalamus	0,77 ±0,925	0,78 ±0,514	0,701	0,364 ±0,941	0,342 ±0,592	0,468
Angegeben ist der Median mit der Standardabweichung.						

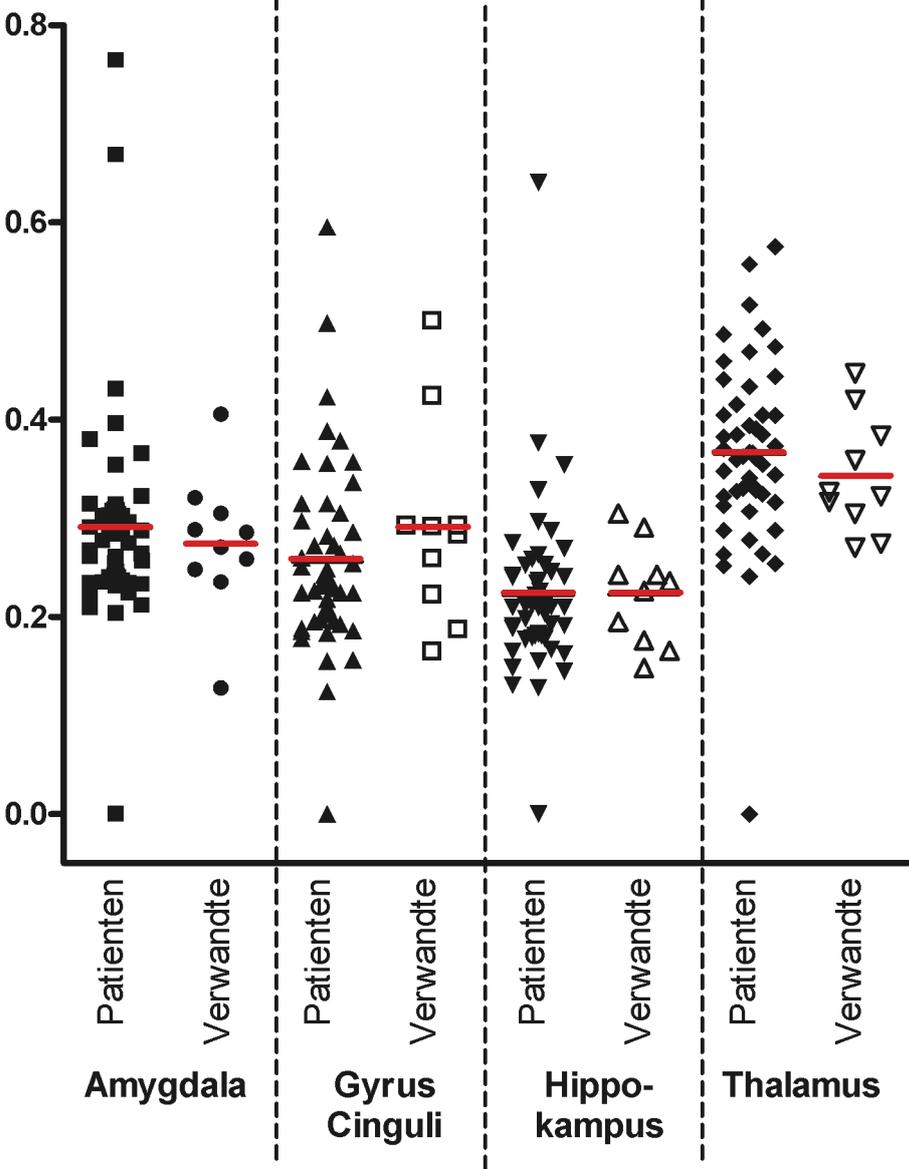
Tabelle 5: Vergleich der ADC- und FA-Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Angehörigen.

Vergleich der ADC- Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Verwandten



Graphik 17: Vergleich der ADC- Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Verwandten.

Vergleich der FA-Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Verwandten



Graphik 18: Vergleich der FA-Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Verwandten.

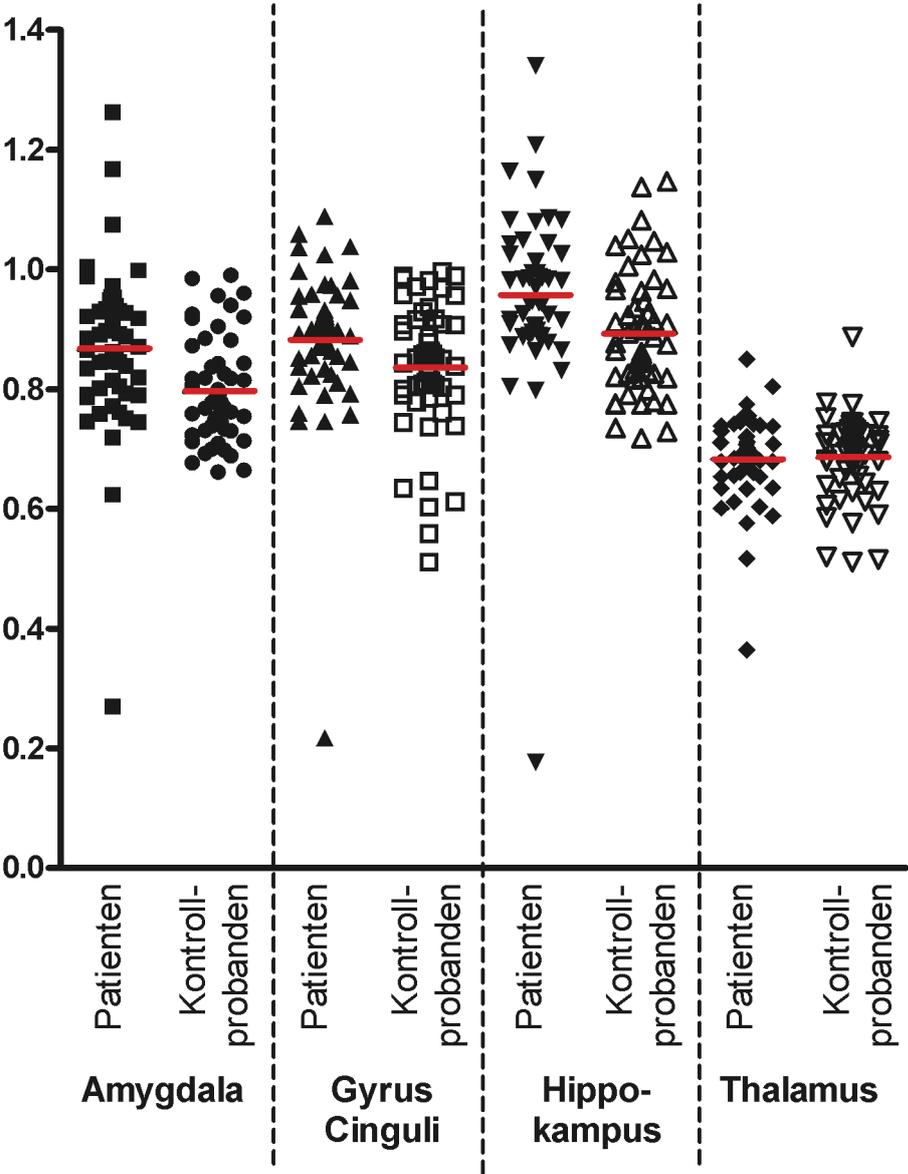
6.2.3 Vergleich der rechten Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden

Nur die ADC-Werte des Hippokampus verhielten sich nicht im Sinne einer Normalverteilung und mussten mit einem Mann-Whitney-Test bearbeitet werden. Alle weiteren Daten zeigten eine Normalverteilung und konnten mit einem t-Test untersucht werden. Signifikante Unterschiede ergaben sich bei den ADC-Werten für die Amygdala, Gyrus Cinguli und den Hippocampus. Bei den FA-Werten ergaben sich signifikante Unterschiede bei Amygdala und Hippocampus.

Vergleich der ADC- und FA-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden						
	ADC			FA		
Region	Patienten	Kontroll- probanden	p-Wert	Patienten	Kontroll- probanden	p-Wert
Amygdala	0,864 ±0,141	0,794 ±0,854	0,002	0,293 ±0,109	0,231 ±0,826	0,001
Gyrus Cinguli	0,883 ±0,126	0,833 ±0,111	0,036	0,251 ±0,812	0,253 ±0,122	0,937
Hippokampus	0,956 ±0,154	0,893 ±0,187	0,0004	0,236 ±0,965	0,19 ±0,691	0,005
Thalamus	0,682 ±0,754	0,685 ±0,686	0,842	0,265 ±0,108	0,345 ±0,836	0,093
Angegeben ist der Median mit der Standardabweichung.						

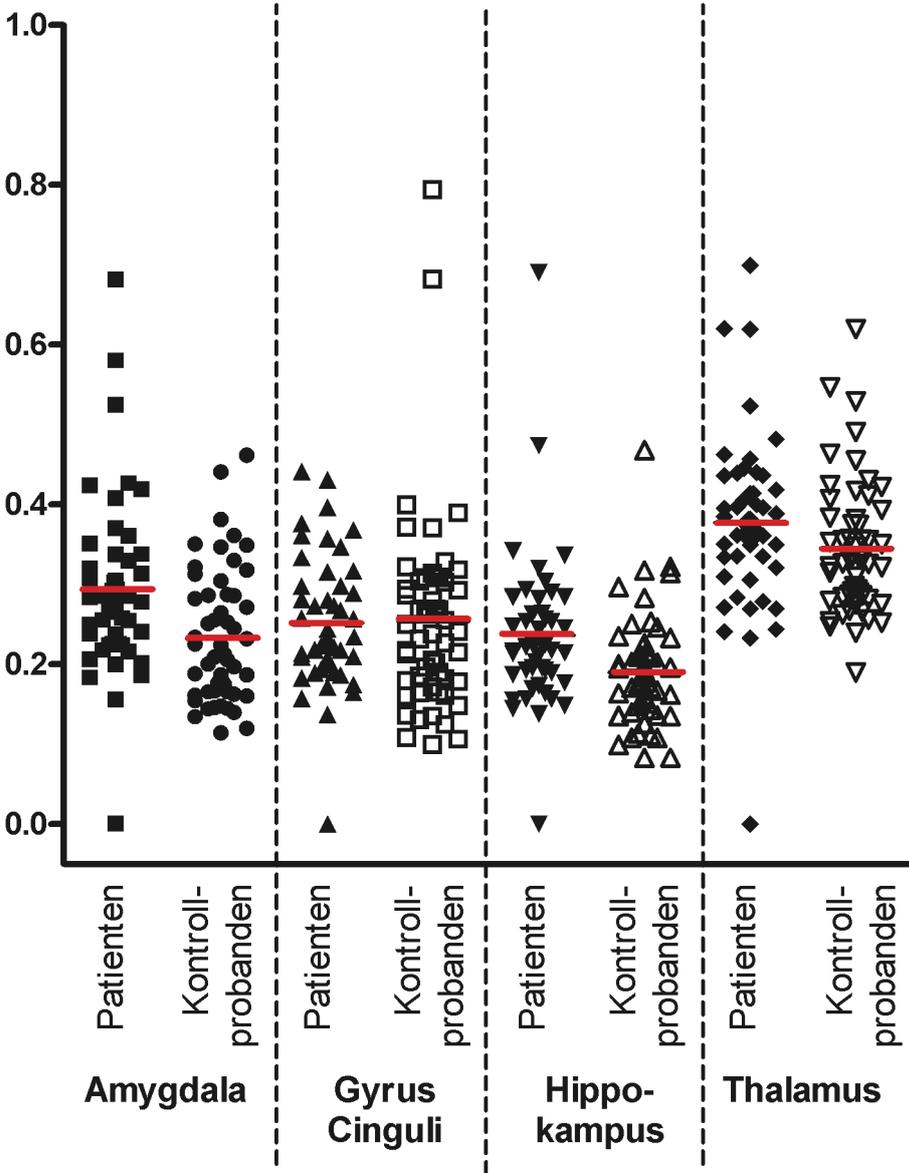
Tabelle 6: Vergleich der ADC- und FA-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden.

Vergleich der ADC-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden



Graphik 19: Vergleich der ADC-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden.

Vergleich der FA-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden



Graphik 20: Vergleich der FA-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden.

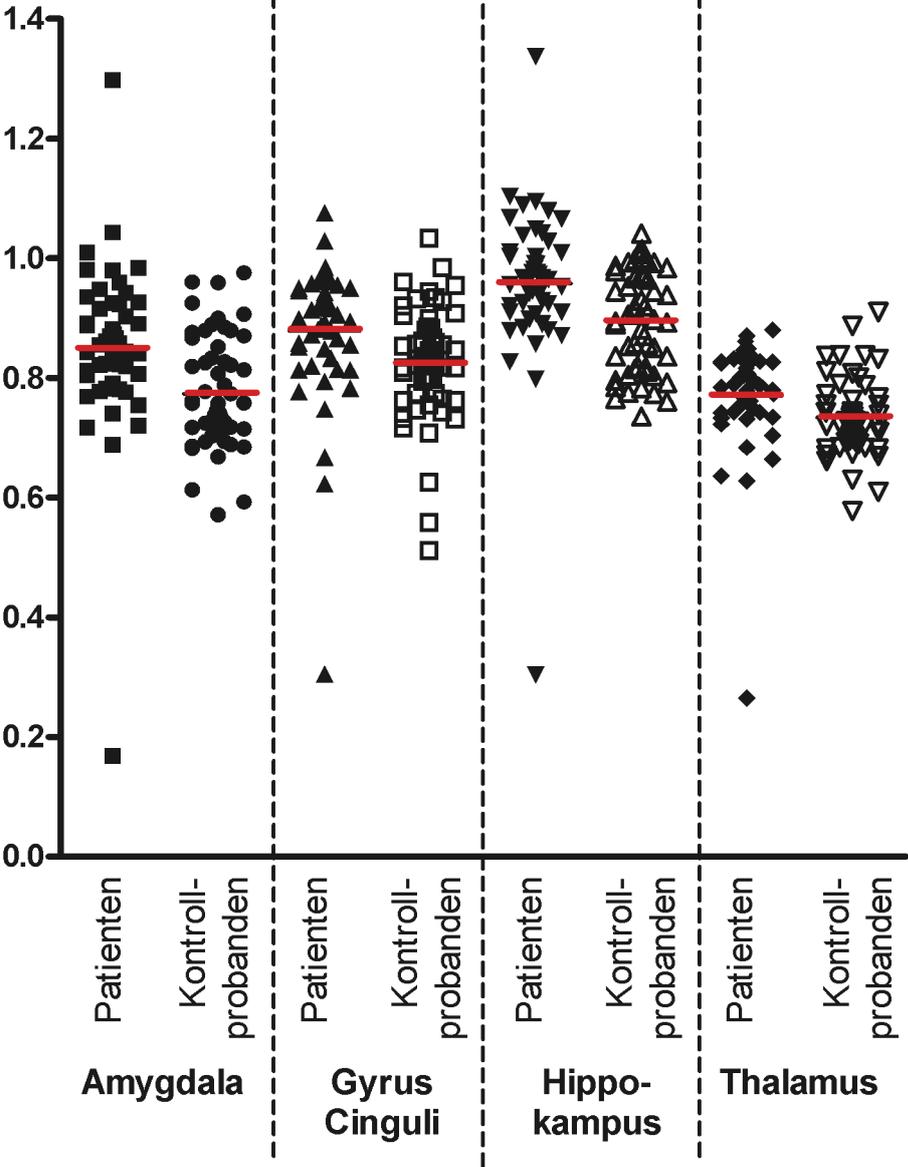
6.2.4 Vergleich der linken Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden

Eine Normalverteilung lag bei allen Daten außer bei den FA-Werten von Amygdala und Gyrus Cinguli, sowie den ADC-Werten des Thalamus vor, welche mit dem Mann-Whitney-Test untersucht wurden. Alle anderen Daten wurden mit einem t-Test berechnet. Signifikante Unterschiede ergaben sich für die ADC-Werte bei Amygdala, Gyrus Cinguli, Hippocampus und Thalamus. Bei den FA-Werten ergaben sich signifikante Unterschiede bei Amygdala und Thalamus.

Vergleich der ADC- und FA-Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden						
	ADC			FA		
Region	Patienten	Kontroll- probanden	p-Wert	Patienten	Kontroll- probanden	p-Wert
Amygdala	0,851 ±0,142	0,773 ±0,943	0,001	0,289 ±0,109	0,247 ±0,898	0,001
Gyrus Cinguli	0,877 ±0,117	0,823 ±0,96	0,011	0,257 ±0,966	0,255 ±0,124	0,646
Hippokampus	0,957 ±0,129	0,895 ±0,845	0,004	0,221 ±0,863	0,194 ±0,619	0,065
Thalamus	0,77 ±0,925	0,733 ±0,635	0,0001	0,364 ±0,945	0,324 ±0,672	0,013
Angegeben ist der Median mit der Standardabweichung.						

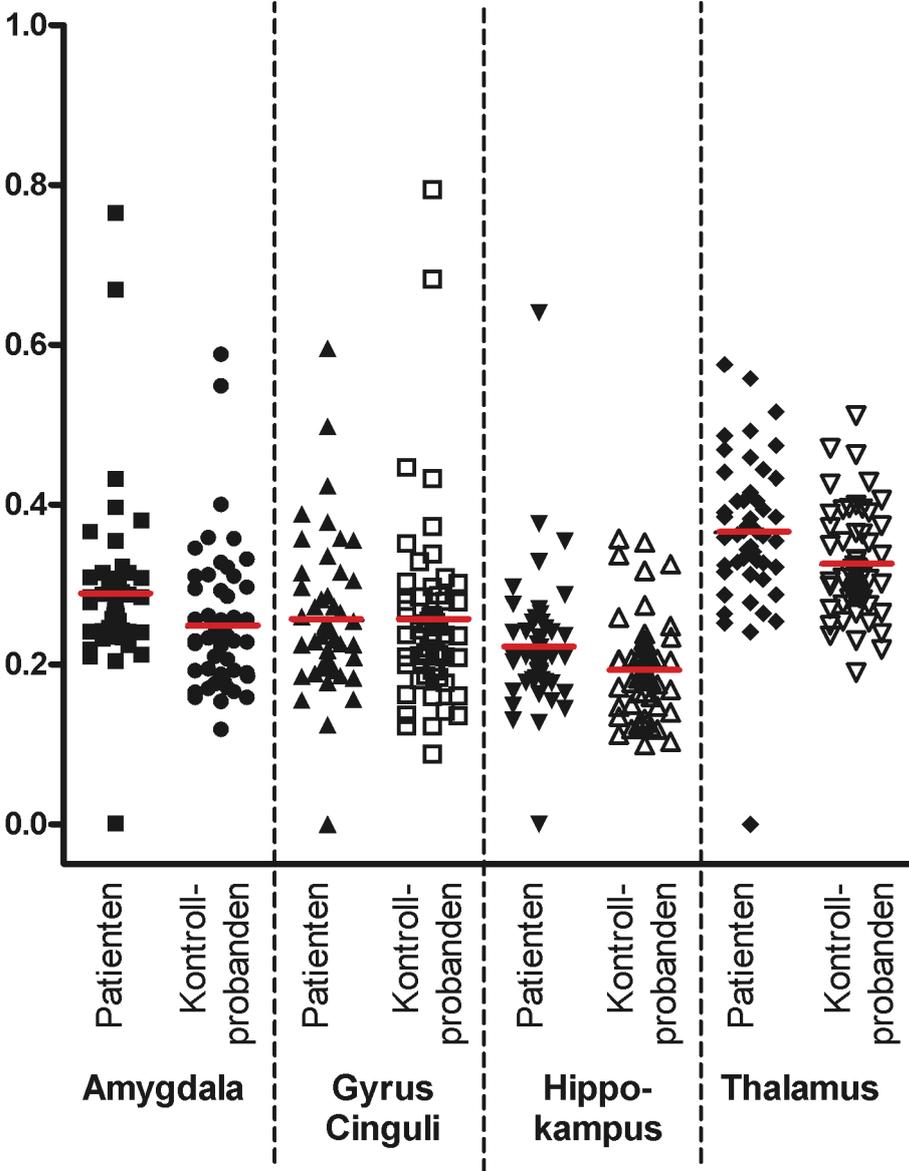
Tabelle 7: Vergleich der ADC- und FA-Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden.

Vergleich der ADC-Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden



Graphik 21: Vergleich der ADC-Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden.

Vergleich der FA-Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden



Graphik 22: Vergleich der FA-Werte der linken Hemisphäre von Patienten und Kontrollprobanden.

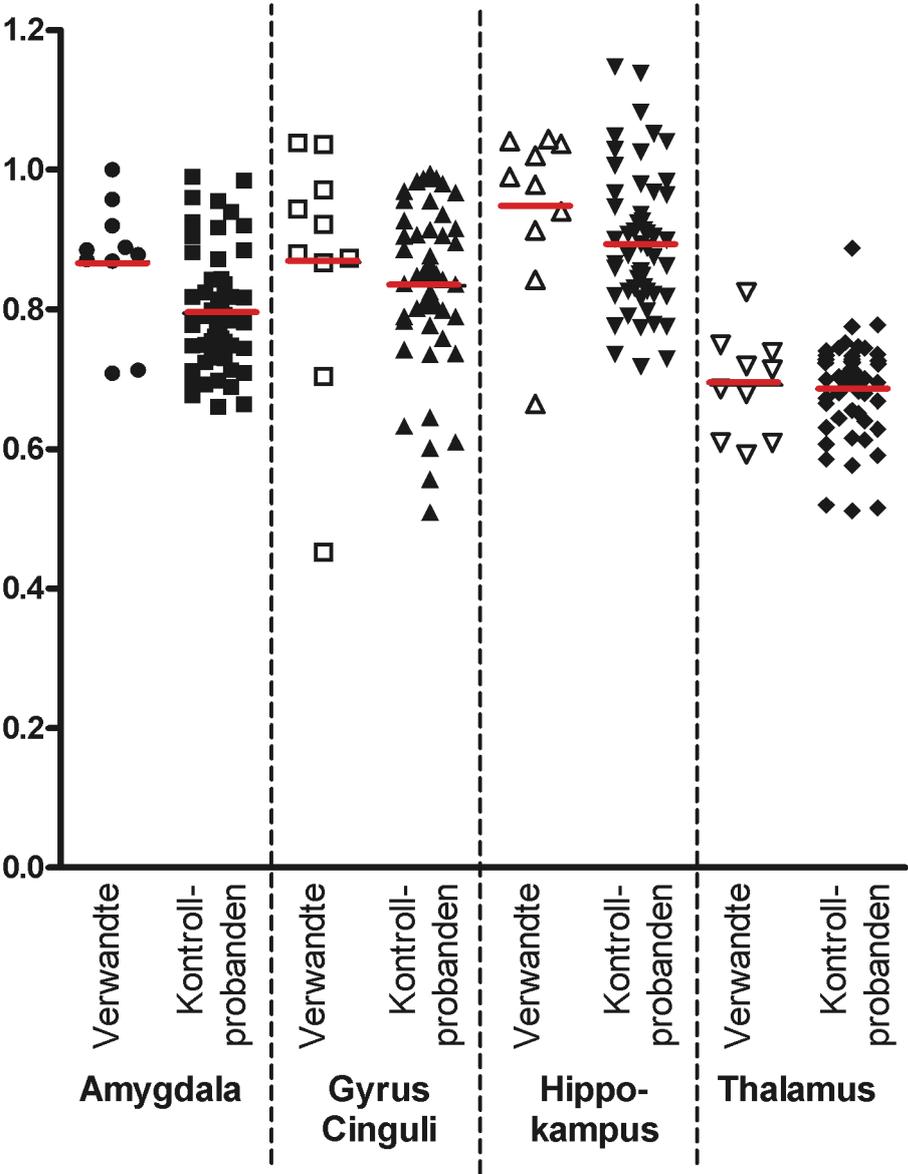
6.2.5 Vergleich der rechten Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobanden

Alle folgenden Daten wiesen eine Normalverteilung auf und wurden mit einem t-Test ausgewertet. Bei den ADC-Werten ergab sich nur für die Amygdala ein signifikanter Unterschied. Bei den FA-Werten ergab sich ein signifikanter Unterschied für Hippokampus und Thalamus.

Vergleich der ADC- und FA-Werte der rechten Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobanden						
	ADC			FA		
Region	Verwandte	Kontroll- probanden	p-Wert	Verwandte	Kontroll- probanden	p-Wert
Amygdala	0,867 ±0,934	0,794 ±0,854	0,017	0,249 ±0,748	0,231 ±0,826	0,528
Gyrus Cinguli	0,867 ±0,175	0,833 ±0,111	0,427	0,242 ±0,689	0,253 ±0,122	0,792
Hippokampus	0,946 ±0,185	0,893 ±0,16	0,14	0,25 ±0,114	0,19 ±0,691	0,043
Thalamus	0,691 ±0,732	0,685 ±0,682	0,799	0,439 ±0,116	0,345 ±0,836	0,003
Angegeben ist der Median mit der Standardabweichung.						

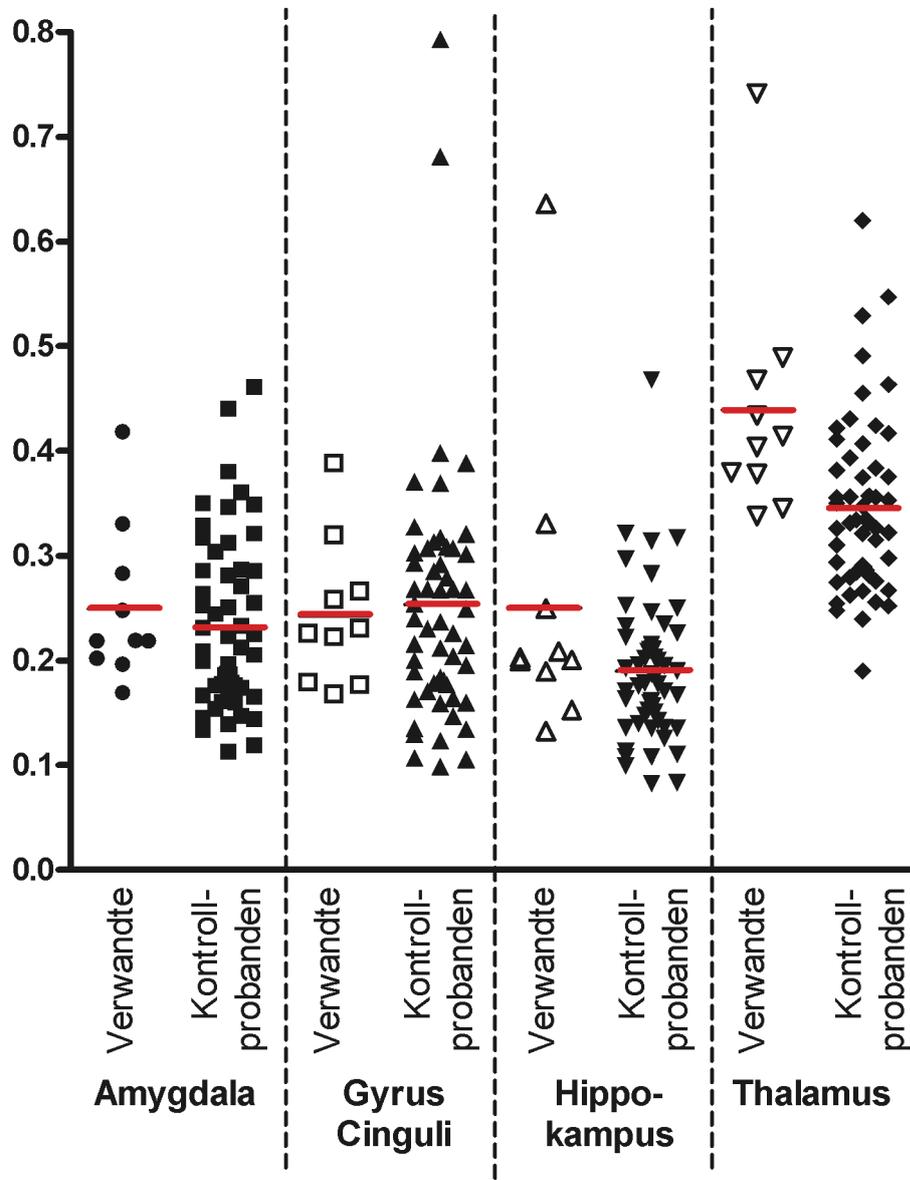
Tabelle 8: Vergleich der ADC- und FA-Werte der rechten Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobanden.

Vergleich der ADC-Werte der rechten Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobanden



Graphik 23: Vergleich der ADC-Werte der rechten Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobanden.

Vergleich der FA-Werte der rechten Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobanden



Graphik 24: Vergleich der FA-Werte der rechten Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobande

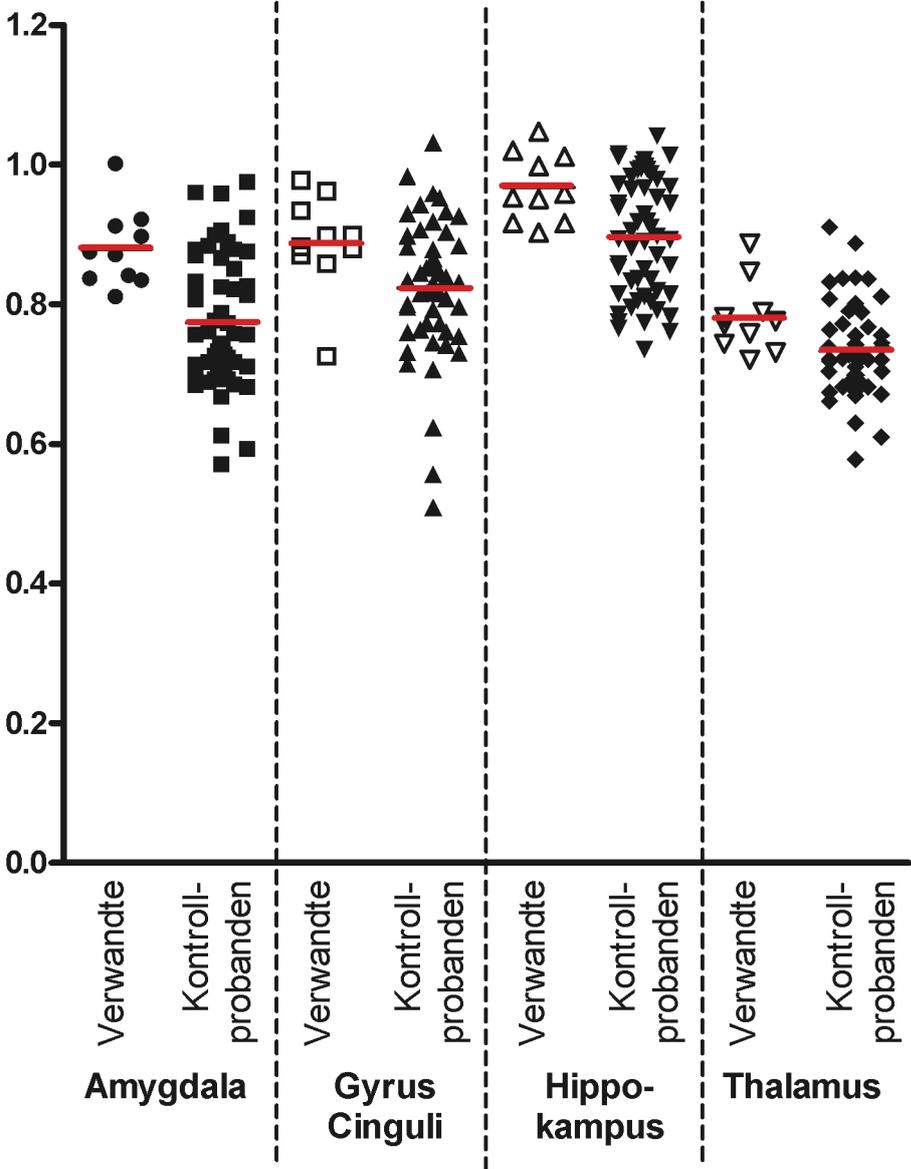
6.2.6 Vergleich der linken Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobanden

Alle Daten außer den FA-Werten des Gyrus Cinguli, welche mit dem Mann-Whitney-Test ausgewertet wurden, waren normal verteilt und konnten mit einem t-Test bearbeitet werden. Bei den ADC-Werten zeigten sich signifikante Unterschiede für Amygdala, Gyrus Cinguli, Hippokampus und Thalamus.

Vergleich der ADC- und FA-Werte der linken Hemisphäre zwischen Verwandten und Kontrollprobanden						
	ADC			FA		
Region	Verwandte	Kontroll- probanden	p-Wert	Verwandte	Kontroll- probanden	p-Wert
Amygdala	0,878 ±0,558	0,773 ±0,941	0,001	0,273 ±0,704	0,247 ±0,898	0,379
Gyrus Cinguli	0,887 ±0,695	0,823 ±0,96	0,05	0,291 ±0,102	0,255 ±0,12	0,149
Hippokampus	0,967 ±0,493	0,895 ±0,845	0,011	0,222 ±0,517	0,194 ±0,617	0,18
Thalamus	0,78 ±0,514	0,733 ±0,635	0,031	0,342 ±0,592	0,324 ±0,672	0,447
Angegeben ist der Median mit der Standardabweichung.						

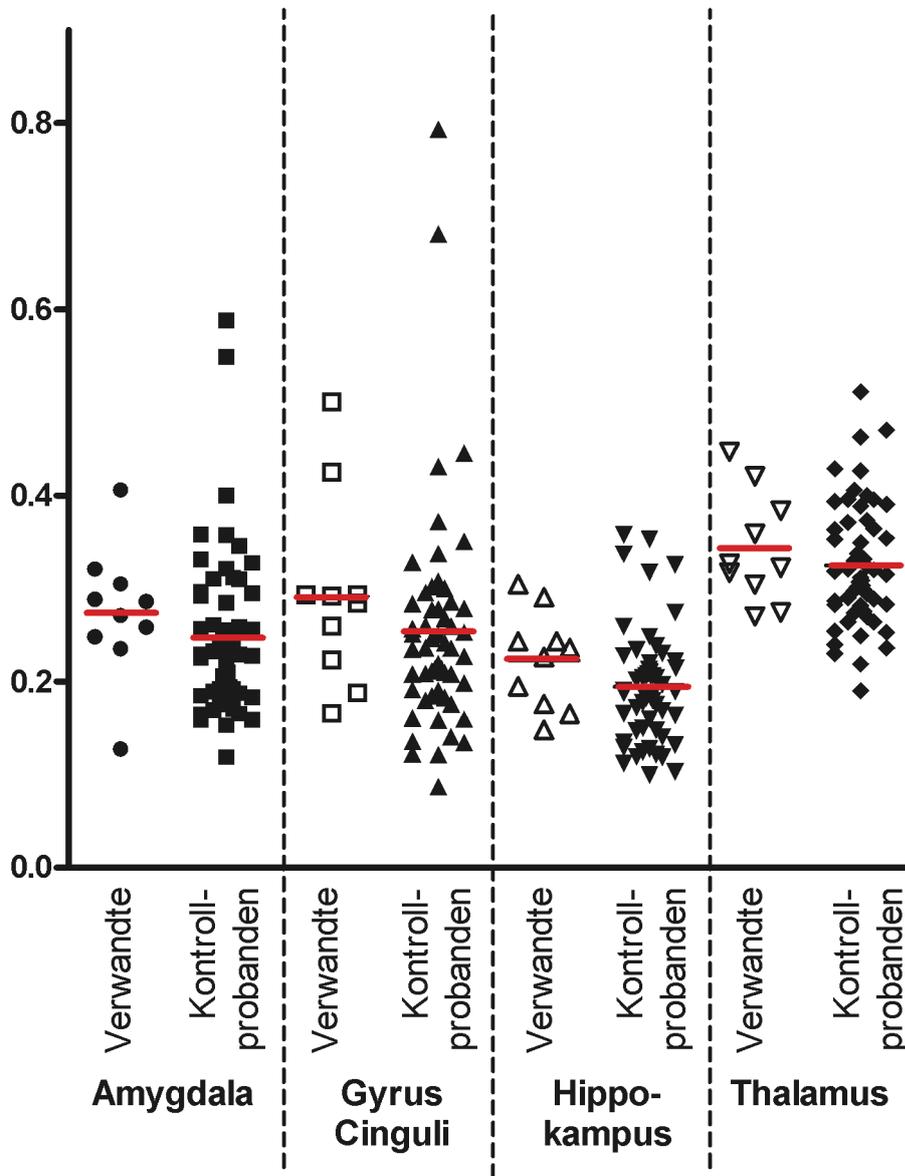
Tabelle 9: Vergleich der ADC- und FA-Werte der linken Hemisphäre zwischen Verwandten und Kontrollprobanden.

Vergleich der ADC-Werte der linken Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobanden



Graphik 25: Vergleich der ADC-Werte der linken Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobanden.

Vergleich der FA-Werte der linken Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobanden



Graphik 26: Vergleich der FA-Werte der linken Hemisphäre von Verwandten und Kontrollprobanden.

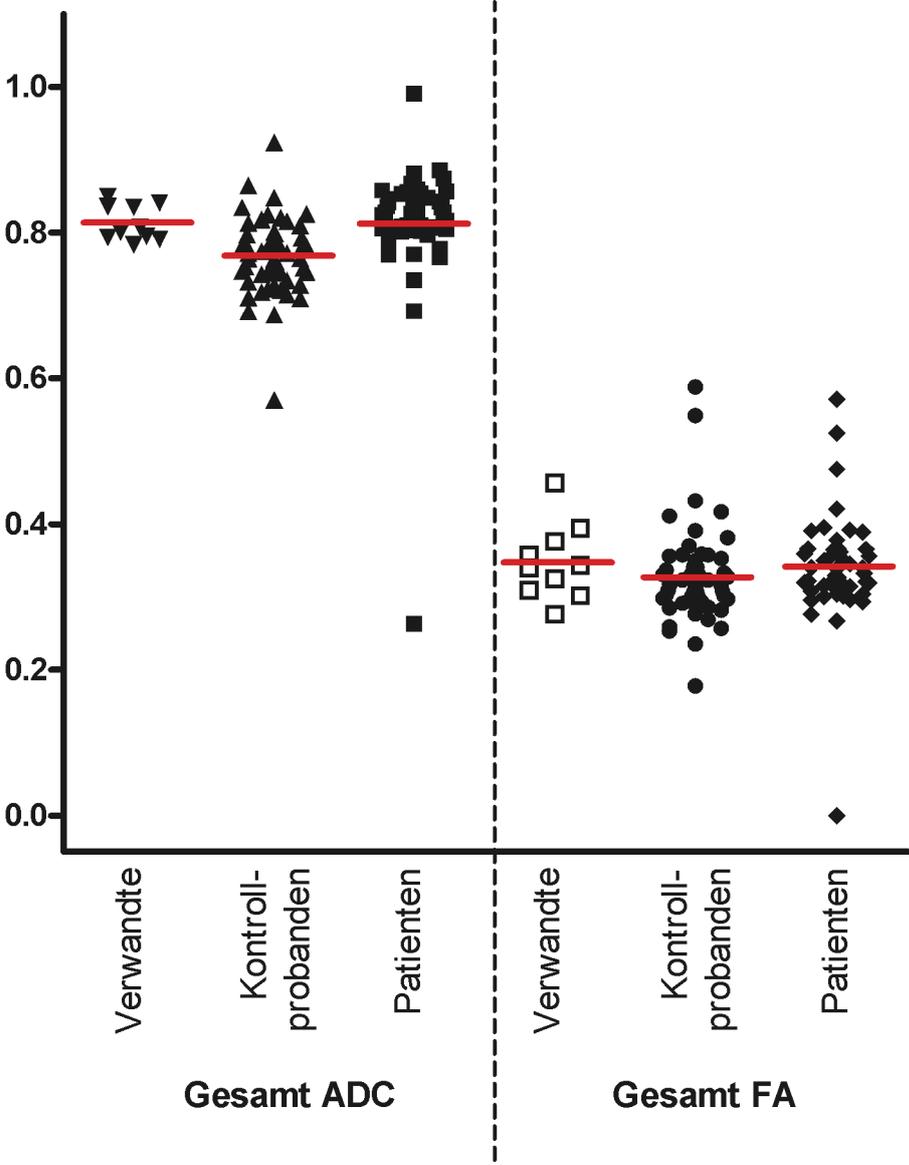
6.2.7 Gesamtvergleich der ADC- und FA-Werte

Die ADC- und FA-Werte von Angehörigen und Kontrollprobanden wiesen eine Normalverteilung auf. Die ADC- und FA-Werte der Patienten verhielten sich nicht nach einer Normalverteilung. So wurden alle Vergleiche mit Patienten mit einem Mann-Whitney-Test untersucht. Signifikante Unterschiede für die ADC-Werte ergaben sich für den Vergleich von Verwandten und Kontrollprobanden. Der Vergleich von Patienten mit Kontrollprobanden erbrachte einen signifikanten Unterschied bei den ADC- und FA-Werten. Zwischen Patienten und Angehörigen war jedoch ein solcher nicht festzustellen.

Vergleich der ADC-Werte und der FA-Werte aller durchgeführten Messungen für Verwandte vs Kontrollprobanden, Patienten vs Kontrollprobanden und Patienten vs Verwandte				
	Gesamt ADC	p-Wert	Gesamt FA	p-Wert
Verwandte	0,813	0,01	0,346	0,357
Kontrollprobanden	0,768		0,326	
Patienten	0,811	0,0001	0,341	0,022
Kontrollprobanden	0,768		0,326	
Patienten	0,811	0,358	0,341	0,824
Verwandte	0,813		0,346	

Tabelle 10: Vergleich der ADC-Werte und der FA-Werte aller durchgeführten Messungen für Verwandte vs Kontrollprobanden, Patienten vs Kontrollprobanden und Patienten vs Verwandte

Vergleich der ADC- und der FA-Werte aller durchgeführten Messungen für Verwandte, Kontrollprobanden und Patienten



Graphik 27: Vergleich der ADC- und der FA-Werte aller durchgeführten Messungen für Verwandte, Kontrollprobanden und Patienten.

7 Diskussion

Die Frage, ob schon bei Verwandten 1. Grades von an Schizophrenie Erkrankten, strukturell messbare Veränderungen in bestimmten Hirnregionen nachzuweisen sind, konnte in dieser Studie positiv beantwortet werden. Es konnten einzelne Strukturparallelen zwischen Schizophrenen und den Verwandten 1. Grades nachgewiesen werden, die sich nicht in der Kontrollgruppe finden ließen. Diese Ergebnisse bestätigen vergleichbare Studien mit einem DTI-Protokoll, die in den entsprechenden Abschnitten zitiert werden. Das Interesse an dem Kollektiv der Verwandten 1. Grades ergibt sich aus der Beobachtung, dass dieses Kollektiv ein neun Mal höheres Risiko gegenüber der allgemeinen Bevölkerung trägt, an Schizophrenie zu erkranken [45]. Dieses erhöhte Risiko führte auch zu der Annahme eines genetischen Ursprungs der Schizophrenie. Doch bisher sind nur vereinzelte Gene identifiziert worden, die diese Tatsache belegen, wenngleich nicht suffizient erklären [9, 109]. Die Annahme eines genetischen Ursprungs der Schizophrenie lässt die Hypothese zu, dass schon vor Ausbruch der Krankheit morphologische Veränderungen nachzuweisen sein könnten. Hierzu entstanden verschiedene Theorien der Hirn- Entwicklungsstörung, die durch Bildgebungs- und Post-Mortem-Studien veri- oder falsifiziert werden sollten. So ist die Tatsache, dass bei Schizophrenen post-mortem keine vermehrte Gliose nachzuweisen ist, ein Hinweis für eine Entwicklungsstörung, da Gliose eine unspezifische Reaktion des Nervengewebes ist, welches bei Schädigung mit der Bildung von funktionslosen Gliazellen reagiert. Es handelt sich also primär eher nicht um einen sekundär degenerativen Effekt [48]. Aber auch der degenerative Prozess wird weiter als Möglichkeit diskutiert [63]. Auch in dieser Studie kann darauf keine Antwort gefunden werden.

Mit dieser Arbeit konnte die Hypothese der vermutlich genetisch bedingten, veränderten zerebralen Mikroarchitektur bestätigt werden. Für einen direkten Vergleich dieser Arbeit mit anderen Studien müssten diese eine Reihe von Parametern erfüllen. So sollten sie die gleiche Messtechnik verwenden, also DTI-Studien, die ihre Ergebnisse in ADC- oder FA-Werten darstellen. Des Weiteren Probanden mit einem erhöhten Risiko an Schizophrenie zu erkranken und Patienten mit Schizophrenie vergleichen und zuletzt auch die in dieser Studie untersuchten Strukturen vermessen haben. Unter den Schlagwörtern "DTI" und "Schizophrenie" lassen sich im pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) mittlerweile 115

Studien-Treffer erzielen. Grenzt man nun die unterschiedlichen Messequenzen und Möglichkeiten der Datenverarbeitung aus, die nicht denen in dieser Studie entsprechen, so erfüllt nur die Hälfte dieser Studien die Untersuchungskriterien der vorliegenden Arbeit.

Nimmt man nun als weiteres Schlagwort "Hochrisiko" oder "Verwandte" hinzu, so kommt man auf fünf beziehungsweise neun Treffer. Sucht man in diesen verbleibenden Arbeiten nach Messungen an den Strukturen, die auch in dieser Arbeit untersucht wurden, so findet sich für Amygdala und Hippocampus keine zum direkten Vergleich nutzbare Studie, für den Gyrus Cinguli vier Studien und den Hippocampus eine Studie. Eine Studie untersucht nach den Kriterien dieser Arbeit die Amygdala, fünf den Thalamus. Diese Studien werden im Folgenden betrachtet. Alle weiteren Studien zu diesen Strukturen wurden mit anderen Bildgebungsverfahren durchgeführt. So muss im Folgenden aus Mangel an direkt vergleichbaren Studien bei der Einordnung der gewonnenen Daten auf volumetrische MRT-Studien zurückgegriffen werden. Hierzu soll im Folgenden dargestellt werden, wo Parallelen in der Aussage zwischen diesen unterschiedlichen Verfahren bestehen, die einen Vergleich bedingt ermöglichen.

Ein Vergleich zwischen volumetrischen MRT-Studien und DTI-Studien wird in einigen Studien, die beide Verfahren parallel angewendet haben, als eher schwierig angesehen [29, 39]. Doch konnten Fjell et al [39] eine schwache Beziehung zwischen verminderten FA-Werten und vermindertem Volumen beschreiben, den sie in der Studie auf eine verminderte Myelination zurückführten. So kann kein linearer Vergleich zwischen volumetrischen MRT- und DTI-Messungen gemacht werden, wohl aber als ein Hinweis für eine bestehende Pathologie genutzt werden. Abweichungen der Hirnvolumina konnten schon in vielen früheren volumetrischen MRT-Studien zur Schizophrenie belegt werden [108]. Des Weiteren wurden Belege erbracht die zeigten, dass nicht nur chronisch Erkrankte sondern auch Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode volumetrische Veränderungen aufwiesen [72, 120]. Frühe volumetrische MRT-Messungen konnten aber keine Aussagen über die Binnenstruktur des Nervengewebes machen, sondern nur indirekt durch Volumenänderungen auf einen pathologischen Prozess verweisen. Mit der Einführung der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) entstand die Möglichkeit, Aussagen über die Mikrostruktur der Nervenfasern zu treffen. Es besteht aber immer noch ein Diskurs darüber, wie die gewonnenen Daten zu interpretieren sind und welche Strukturveränderung gemessen wird [59]. Es besteht die Möglichkeit, dass die verstärkte Diffusion bei Schizophrenen durch eine

Abnahme der Anzahl beziehungsweise Dichte der Axone entsteht, oder das eine verminderte Myelination der Axone für das Phänomen verantwortlich ist. Weiter könnte eine Abnahme der Kohärenz der Axone im Bündel oder eine Zunahme der quer zum gemessenen Bündel verlaufenden Axone die verminderte Anisotropie verursachen [63, 66, 67, 106]. Die bisherigen Studien lassen diese Fragen noch offen und produzieren oft widersprüchliche Ergebnisse, die oft durch Unterschiede im Studiendesign nicht miteinander vergleichbar sind [69].

7.1 Diskussion der Ergebnisse

Zu den eindeutig positiven Ergebnissen zählen die Messungen der Amygdala. Hier wurden in allen ADC-Messungen für die rechte und linke Hemisphäre sowohl im Vergleich von Patienten zu Kontrollprobanden als auch im Vergleich von Verwandten 1. Grades zu Kontrollprobanden ein hoch signifikantes Ergebnis erzielt ($p \leq 0,01$). Dieses zeigte, dass die ADC-Werte in der Gruppe der Schizophrenen und bei den Verwandten 1. Grades im Vergleich zum Kontrollkollektiv erhöht sind. Im Vergleich zwischen Schizophrenen und den Verwandten 1. Grades zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die FA-Werte verhielten sich nur im Vergleich von Schizophrenen zu Kontrollprobanden hoch signifikant: Dort nahm der FA-Wert bei den Schizophrenen ab. Der Vergleich zwischen Schizophrenen und den Verwandten 1. Grades sowie der Vergleich zwischen den Verwandten 1. Grades mit der Kontrollgruppe ergab keinen signifikanten Unterschied für die FA-Werte. In der Literatur ist bis heute nur eine Studie zu finden, die zur Untersuchung der Amygdala die DTI-Sequenzen nutzt [57]. In der genannten Studie wurden drei verschiedene Verfahren, darunter ein konventionelles MRT und eine DTI-Sequenz, einander gegenübergestellt. Die Studie untersucht Patienten die chronisch an Schizophrenie erkrankt sind und kommt, wie in unserer Studie, zum Ergebnis, dass Patienten mit der Diagnose Schizophrenie eine Verminderung der Anisotropie aufweisen. Auch das Volumen ist vermindert. Frühere Studien zur Amygdala zeigten widersprüchliche Ergebnisse über die Volumina bei chronisch an Schizophrenie Erkrankten. Einige Studien haben eine Volumenreduktion der Amygdala bei Schizophrenen gefunden [55, 99]. Entweder konnte kein Unterschied ermittelt werden [84] oder nur für Männer ein reduziertes, für Frauen hingegen ein vergrößertes Volumen [36, 43]. In einer post-mortem Studie zum Amygdalavolumen bei Schizophrenen konnten die Ergebnisse nicht bestätigt werden [30].

Ein Problem bei Untersuchungen der Amygdala ist das Abgrenzen zu benachbarten

Strukturen, was zu einem falschen Plazieren der ROIs führen kann [50]. So wird in vielen Studien die Amygdala nur im Komplex mit dem Hippocampus angegeben in dieser Arbeit wurden dafür zwei getrennte Messungen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie bestärken die Erkenntnis, dass die Amygdala an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt sein muß. Darüberhinaus zeigen diese Ergebnisse aber auch, dass die Strukturveränderungen schon vor Krankheitsmanifestation bestehen und bei Konstanz dieser Ergebnisse in folgenden Studien künftig als frühes diagnostisches Kriterium genutzt werden können.

Die Messungen im Hippocampus zeigten für die linke Hemisphäre einen Anstieg des ADC-Wertes und folglich einer Abnahme der Anisotropie für Schizophrenie mit einem signifikanten Unterschied im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Auch das Kollektiv der Verwandten 1. Grades zeigte im Vergleich mit der Kontrollgruppe eine signifikante Steigerung der Diffusion. Zwischen den Schizophrenen und ihren Verwandten war kein signifikanter Unterschied messbar. Diese Ergebnisse zeigten sich nur in dem ADC-Wert, die FA-Messungen konnten diese Werte nicht bestätigen. In dem neuesten Review, das DTI-Studien zur Schizophrenie untersuchte [69], fanden sich nur vier Studien mit unterschiedlichen Untersuchungsansätzen zum Hippocampus. Die erste Studie aus dem Jahr 2003 zeigte keine Gruppenunterschiede bei den FA-Werten zwischen Schizophrenen und einer Kontrollgruppe [12]. Eine weitere Studie an jugendlichen schizophrenen Patienten zeigte signifikant niedrigere FA-Werte im linken Hippocampus, die sich bei Berücksichtigung des IQ als Kovariante nicht mehr nachweisen ließen [124]. Die letzten zwei Studien konnten reduzierte Anisotropie bilateral im Hippocampus messen [46, 58]. Im Bezug auf diese Studie können mit diesen vier Ergebnissen die gewonnenen Daten weder bestätigt noch verworfen werden. Da aber auch die hier gewonnenen Daten kein einheitliches Bild zeichnen, könnte dies an der Beschaffenheit der Struktur liegen, die durch ihr kleines Volumen zu Messfehlern führen kann. Zieht man nun aber volumetrischen MRT-Studien mit Messungen des Hippocampus bei Schizophrenen heran, lassen sich zuerst auch sehr widersprüchliche Ergebnisse finden. Doch konnte eine große Metaanalyse [61] zur volumetrischen MRT-Messungen belegen, dass der Hippocampus bei Schizophrenen bereits nach einer ersten psychotischen Episode verkleinert ist und dass auch Verwandte 1. Grades einen verkleinerten Hippocampus haben. Hier könnte diese Metaanalyse als eine Bestätigung der in dieser Studie gewonnenen Daten gesehen werden.

Um die mögliche Bedeutung des Hippocampus im Zusammenhang mit der Schizophrenie zu

verstehen, stellt eine Arbeit von Freedman [40] ein von Venables [121] entwickeltes Modell über die Funktion des Hippocampus in der Pathophysiologie der Schizophrenie vor. Das Modell besagt, dass der Hippocampus eine Filterfunktion sensorischer Eindrücke vor der Weiterverarbeitung in höheren kortikalen Netzwerken hat und repetitive Informationen blockieren soll. Bei einem Versagen kommt es zu einem "flooding" der nachgeschalteten Netzwerke, was sich in Halluzinationen zeigt. Freedman zeigt in seiner Arbeit, dass hier tatsächlich ein Verlust von inhibitorischen Neuronen im Hippocampus vorliegt und bestätigt und verfeinert dieses Model.

Auch im Gyrus Cinguli bestätigt sich die eingangs erhobene These der Strukturparallele zwischen Schizophrenen und dem Kollektiv der Verwandten 1. Grades im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Dies zeigt sich in signifikant erhöhten ADC-Werten für beide Hemisphären, im Vergleich der Schizophrenen und der Verwandten jeweils mit der Kontrollgruppe. Die FA-Werte lieferten, wie schon bei den Messungen im Hippocampus, keine signifikanten Ergebnisse. Unsere Ergebnisse im Bezug auf den Gyrus Cinguli konnten sowohl für den Vergleich der Verwandten 1. Grades als auch der Vergleich der Gruppe der Schizophrenen mit der Kontrollgruppe in einer Studie bestätigt werden [51]. Diese Studie stellte die vermehrte Diffusion durch verminderte FA-Werte da. Studien zum Gyrus Cinguli, dem prominentesten Teil des Limbischen Systems, wurden meist im Vergleich zwischen chronisch an Schizophrenie Erkrankten und gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Zwei ausgewählte Studien [115, 123] konnten durch signifikant reduzierte FA-Werte im Gyrus Cinguli bei Schizophrenen zur Bestätigung des Ergebnisses herangezogen werden. Eine weitere Studie [24, 81] mit einem Kollektiv von Verwandten 1. Grades konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Verwandte und der Kontrollgruppe nachweisen und steht so im Widerspruch zu diesen Ergebnissen. Die Studie nutzte eine Voxel basierte Analyse (VBA), um ihre Daten auszuwerten. Hier besteht die Möglichkeit, daß subtile Unterschiede in den Datensätzen verloren gehen, da sie auf eine Standardmatrix vor der Auswertung umgerechnet werden. Das wäre eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse. Die Ergebnisse konnten aber durch eine Studie an Probanden mit einem erhöhten Risiko an Schizophrenie zu erkranken gestützt werden [88]. Hier wurde in einem longitudinalen Studiendesign mit volumetrischen MRT-Messungen, in der die Probanden sowohl vor Ausbruch einer Psychose als auch in der Folgemessung nach Ausbruch der Psychose untersucht, die Probanden zeigten schon in der ersten Messung signifikant kleinere Volumina des Gyrus Cinguli als jene Gruppe die im Untersuchungszeitraum keine

Psychose erlitt. So bestätigen die Daten die Feststellung, dass bei Patienten mit erhöhtem Risiko an Schizophrenie zu erkranken, schon vor dem Auftreten von Symptomen, anatomische Veränderungen vorliegen.

Zur Einordnung dieser Ergebnisse in die Pathophysiologie der Schizophrenie lässt sich eine Studie über Cingulotomie bei Schmerzpatienten [34] heranziehen. Dort konnte gezeigt werden, dass nach Verlust des Gyrus Cinguli Konzentrationsstörungen auftraten, welche sich in einer Einschränkung der Fokussierung und einer verkürzten Konzentrationsspanne zeigten. Des Weiteren wurde eine leicht verstärkte Passivität und eine abgeflachte Reaktion auf emotionale Ereignisse beschrieben. Diese Symptome finden sich auch unter den als Negativsymptomatik zusammengefassten Erscheinungen bei an Schizophrenie Erkrankten.

Die Messungen des Thalamus zeigten für die linke Hemisphäre im Vergleich von Schizophrenen zur Kontrollgruppe, sowie von Verwandten 1. Grades zur Kontrollgruppe eine signifikante Zunahme des ADC. Zwischen Schizophrenen und deren Verwandten zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse konnten nicht durch die FA-Werte bestätigt werden. Bisher sind in der Literatur keine DTI-Studien am Thalamus veröffentlicht worden, welche die genetisch bedingte Risikogruppe untersucht haben. Eine Studie [93] konnte bei Patienten nach einer ersten schizophrenen Episode keine Reduktion der FA nachweisen. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu unseren Erkenntnissen. Möglicherweise bestanden durch das genetische Risiko, welches bei den Teilnehmern unserer Studie vorliegt, strukturelle Veränderungen auch ohne Symptome im Sinne einer Schizophrenie. In der erwähnten Studie hat aber nicht der Risikofaktor der pathologischen Erbinformation zum Ausbruch der Schizophrenie geführt hat, sondern weitere Umweltfaktoren. So muss keine Strukturveränderung vor Krankheitsbeginn vorgelegen haben. Eine direkte Bestätigung unserer Ergebnisse konnte in Studien an chronisch unter Schizophrenie Leidenden gefunden werden. Zwei Italienische Arbeitsgruppen zeigen, dass erstens der ADC im Thalamus signifikant erhöht ist [2] und zweitens mit der Zunahme der Diffusion auch die Gedächtnisleistung abnimmt [110]. Diese Ergebnisse können in Verbindung gebracht werden mit Theorien zur Pathophysiologie der Schizophrenie, in denen der Thalamus in seiner physiologischen Funktion als eine Schwelle oder Relaisstation zum assoziativen Cortex beschrieben wird. In diesem Kontext hat der Thalamus eine entscheidende Bedeutung für das Bewusstsein, die Wahrnehmung und die Integration von Denkprozessen, welche bei der

Schizophrenie maßgeblich gestört sind [54]. So stützen auch die Messungen im Thalamus die Vermutung, dass sowohl bei chronisch Kranken als auch bei Menschen mit erhöhtem Risiko strukturelle Veränderungen vorhanden sind.

Der Vergleich aller ADC- Werte ergab hochsignifikante Unterschiede zwischen Schizophrenen und der Kontrollgruppe sowie zwischen den Verwandten und der Kontrollgruppe: Hier waren die ADC-Werte jeweils im Vergleich zur Kontrolle erhöht. Zwischen Schizophrenen und den Verwandten ergab sich kein signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse ließen sich bei den FA-Werten nur für den Vergleich zwischen Schizophrenen und der Kontrollgruppe bestätigen. Im Vergleich der gesamten FA-Werte von Verwandten und der Kontrollgruppe ergab sich keine Signifikanz. Die durchgeführten Messungen belegen, dass nicht nur bei chronisch an Schizophrenie Erkrankten, sondern auch bei Menschen mit einem erhöhten genetischen Risiko an Schizophrenie zu erkranken, strukturelle Unterschiede zur allgemeinen Bevölkerung bestehen.

7.2 Diskussion der Methoden

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Studien verlangt methodische Notwendigkeiten um valide Ergebnisse zu erzielen. Zunächst soll eine sichere Diagnosestellung nach DSM IV vorliegen um sicherzugehen, dass die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichbar sind. Weiter können die Studien auch auf Subgruppen der Schizophrenie reduziert werden, was zu einem signifikanteren Ergebnis bei einzelnen Messungen führen könnte, gleichzeitig aber die allgemeine Gültigkeit der Ergebnisse einschränken würde. In dieser Arbeit sind die DSM-IV-Kriterien durch den zuständigen Psychiater angewandt worden, was eine gute Auswahl der Probanden verspricht. Die Aufnahmeuntersuchung beinhaltete auch ein gezieltes Suchen nach anderen Auslösern für eine Psychose, wie zum Beispiel ein Tumor oder Trauma. Geschlecht, Alter und IQ haben, zumindest in einigen Strukturen, einen Einfluss auf die gemessenen Daten gezeigt [14, 42]. Um hier einen systematischen Fehler zu vermeiden, müssten die Probanden nach Alter, Geschlecht und IQ gepaart werden. Dies war in dieser Studie nicht möglich, da die hierzu nötigen Daten mir nicht zugänglich waren. Weiter sollten die Vermessungen der einzelnen Strukturen ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt werden. Dies konnte gewährleistet werden,

da die nummernkodierte Datensätze erst nach Einzeichnen der ROIs den drei Kollektiven zugeordnet wurden. Fehler bei der Datenauswertung können durch das händische Eintragen der ROIs entstanden sein. Doch hat sich dieser manuelle Ansatz bewährt, da er im Gegensatz zu einer automatischen Auswertung im Umrechnen auf einen Standard-Datensatz besser gut an den individuellen Datensatz, beziehungsweise das Gehirn, anpassbar ist. Auf diese Weise konnten kleine Strukturen besser untersucht werden [35]. Bisher sind die meisten Studien mit einem händischen Einzeichnen der ROIs durchgeführt worden.

8 Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine Krankheit, die zu schweren Einschränkungen der Betroffenen und zu Belastungen in ihrem persönlichen Umfeld führt. Trotz der Annahme einer organischen Grundlage seit der ersten Beschreibung vor bald 100 Jahren durch Bleuler und Kraepelin, sind diese hirmorphologischen Substrate bis heute nicht suffizient entschlüsselt. Durch die DTI, einer speziellen Technik des MRT, können diese zugrunde liegenden neuronalen Netzwerke auf ihre fein morphologischen Auffälligkeiten hin untersucht werden. In dieser Studie wurde die Annahme untersucht, ob auch symptomfreie Verwandte 1. Grades morphologische Auffälligkeiten zeigen. Die Verwandten wurden ausgewählt, da sie zu der Hochrisikogruppe zählen und damit besonders gefährdet sind an einer Schizophrenie zu erkranken. Dieses Kollektiv wurde verglichen mit an Schizophrenie Erkrankten und einer gesunden Kontrollgruppe ohne psychiatrische Diagnosen in der Familie. Hierzu wurde die Anisotropie in vier Strukturen untersucht, die in früheren Studien einen Zusammenhang mit der Schizophrenie gezeigt haben. Dabei wurde angenommen, dass reduzierte Anisotropiewerte eine Verringerung der Komplexität des mikrostrukturellen Hirngewebes darstellen. Mit der DTI konnten gezeigt werden, dass zwischen dem Kollektiv der Verwandten und dem der Schizophrenen eine morphologische Ähnlichkeit für die pathologisch veränderten Strukturen besteht. Die Amygdala, wie auch der Gyrus Cinguli, zeigten eine gesteigerte Diffusion durch eine Zunahme des ADC-Wertes in beiden Hemisphären. Diese Ergebnisse beziehen sich auf den Vergleich von Schizophrenen mit der Kontrollgruppe, als auch im Vergleich der Verwandten mit der Kontrollgruppe. Im Vergleich von Schizophrenen mit Verwandten zeigte sich kein signifikanter Unterschied, hier besteht also eine Strukturparallele. Die Ergebnisse des Hippocampus und auch des Thalamus zeigen ähnliche Ergebnisse, besonders für die linke Hemisphäre. Es bestand eine signifikante Erhöhung der Diffusion bei Schizophrenen und Verwandten 1. Grades im Vergleich zur Kontrollgruppe. Mit diesen Ergebnissen kann gezeigt werden, dass mit einem DTI-Protokoll Strukturparallelen zwischen Schizophrenen und Verwandten nachgewiesen werden können, die sie von einem gesunden Kontrollkollektiv unterscheiden. Damit ist die DTI-Technik eine geeignete Methode, mit der sich bereits in einem frühen Stadium der Krankheit eine objektive Diagnose erstellen lässt.

9 Literatur

1. Abrams DJ, Zheng L, Choo KS, Yang JJ, Wei W, Anchordoquy TJ, Zawia NH, Stevens KE. **An initial animal proof-of-concept study for central administration of clozapine to schizophrenia patients.** *Schizophrenia Research* 2008,100:86-96.
2. Agarwal N, Rambaldelli G **Microstructural thalamic changes in schizophrenia: a combined anatomic and diffusion weighted magnetic resonance imaging study.**
3. Aleman A, Kahn RS. **Strange feelings: Do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia?** *Progress in Neurobiology* 2005,77:283-298.
4. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. **Diffusion Tensor Imaging of the Brain.** *Neurotherapeutics* 2007,4:316-329.
5. AmericanPsychiatricAssociation. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** In. Washington; 2000.
6. AmericanPsychiatricAssociation. **Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition.** Washington; 2000.
7. Andrew ER, Bottomley PA, Hinshaw WS, Holland GN, Moore WS, Simaraj C. **NMR images by the multiple sensitive point method: application to larger biological systems.** *Physics in Medicine and Biology* 1977:1291.
8. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. **The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review.** *Schizophrenia Research* 2004,70:117-145.
9. Bailer U, Leisch F, Meszaros K, Lenzinger E, Willinger U, Strobl R, Gebhardt C, Gerhard E, Fuchs K, Sieghart W, Kasper S, Hornik K, Aschauer HN. **Genome Scan for Susceptibility Loci for Schizophrenia.** *Neuropsychobiology* 2000,42:175-182.
10. Beaulieu C. **The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review.** *NMR in Biomedicine* 2002,15:435-455.
11. Beaulieu C Fau - Allen PS, Allen PS. **Water diffusion in the giant axon of the squid: implications for diffusion-weighted MRI of the nervous system.**
12. Begre S, Federspiel ACA, Kiefer C, Schroth G, Dierks T, Strik WK. **Reduced hippocampal anisotropy related to anteriorization of alpha EEG in schizophrenia.** . *Neuroreport* 2003,14:739.
13. Bennett AL, Jonathan ADF, Seth AS, Daniel SR, Peter AC, Peter CMvZ. **Complex geometric models of diffusion and relaxation in healthy and damaged white matter.** *NMR in Biomedicine* 2009,9999:n/a.
14. Bidas S, Bohning DE, Besenski N, Nicholas JS, Rumboldt Z. **Reproducibility, Interrater Agreement, and Age-Related Changes of Fractional Anisotropy Measures at 3T in Healthy Subjects: Effect of the Applied b-Value.** *AJNR Am J Neuroradiol* 2008,29:1128-1133.
15. Bleuler E. **Dementia Praecox, or the Group of Schizophrenias.** New York (1950): International University Press; 1911.

16. Bloch F, Hansen WW, Packard M. **The Nuclear Induction Experiment.** *Physical Review* 1946,70:474.
17. Bogerts B. **The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge.** *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 1999,249:S2.
18. Brady JV, Conrad DG. **Some effects of limbic system self-stimulation upon conditioned emotional behavior.** *J Comp Physiol Psychol* 1960,53:128.
19. Braun I, Genius J, Grunze H, Bender A, M'ller H-Jr, Rujescu D. **Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism.** *Schizophrenia Research* 2007,97:254-263.
20. Buchsbaum MS, Friedman J, Buchsbaum BR, Chu K-W, Hazlett EA, Newmark R, Schneiderman JS, Torosjan Y, Tang C, Hof PR, Stewart D, Davis KL, Gorman J. **Diffusion Tensor Imaging in Schizophrenia.** *Biological Psychiatry* 2006,60:1181-1187.
21. Buchsbaum MS, Schoenkecht P, Torosjan Y, Newmark R, King-Wai C, Mitelman S, Brickman AM, Shihabuddin L, Haznedar MM, Hazlett EA, Ahmed S, Cheuk T. **Diffusion tensor imaging of frontal lobe white matter tracts in schizophrenia.** *Annals of General Psychiatry* 2006,5:19-10.
22. Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, Gudbjartsson H, Lu D, Hazlett EA, Downhill J, Haznedar M, Fallon JH, Atlas SW. **MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia.** *Neuroreport* 1998,9:425.
23. Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, Gudbjartsson H, Lu D, Hazlett EA, Downhill J, Haznedar M, Fallon JH, Atlas SW. **MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia.**
24. Burns J, Job D, Bastin ME, Whalley H, Macgillivray T, Johnstone EC, Lawrie SM. **Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study.** *The British Journal of Psychiatry* 2003,182:439-443.
25. Carlsson A. **A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery.** *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2005,8.
26. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. **Interactions between Monoamines, Glutamate, and GABA in Shizophrenia: New Evidence.** *Annual Review of Pharmacology & Toxicology* 2001,41:237.
27. Carr HY, Purcell EM. **Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments.** *Physical Review* 1954,94:630.
28. Carter CJ. **Schizophrenia susceptibility genes converge on interlinked pathways related to glutamatergic transmission and long-term potentiation, oxidative stress and oligodendrocyte viability.** *Schizophrenia Research* 2006,86:1-14.
29. Chan W-Y, Yang G-L, Chia M-Y, Lau I-Y, Sitoh Y-Y, Nowinski WL, Sim K. **White matter abnormalities in first-episode schizophrenia: A combined structural MRI and DTI study.** *Schizophrenia Research*, In Press, Corrected Proof.
30. Chance SA, Esiri MM, Crow TJ. **Amygdala volume in schizophrenia: post-mortem study and review of magnetic resonance imaging findings.** *The British Journal of Psychiatry* 2002,180:331-338.

31. Christian B, Peter SA. **Determinants of anisotropic water diffusion in nerves.** *Magnetic Resonance in Medicine* 1994,31:394-400.
32. Christian M, Wolfgang D, Dieter L. **Diffusion in compartmental systems. I. A comparison of an analytical model with simulations.** *Magnetic Resonance in Medicine* 2003,50:500-509.
33. Christian M, Wolfgang D, Dieter L. **Diffusion in compartmental systems. II. Diffusion-weighted measurements of rat brain tissue in vivo and postmortem at very large b -values.** *Magnetic Resonance in Medicine* 2003,50:510-514.
34. Cohen RA, Kaplan RF, Moser DJ, Jenkins MA, Wilkinson H. **Impairments of attention after cingulotomy.** *Neurology* 1999,53:819-.
35. Denis Le Bihan CPAAFL. **Artifacts and pitfalls in diffusion MRI.** *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2006,24:478-488.
36. Denis Le Bihan J-FMCPACSPNMHC. **Diffusion tensor imaging: Concepts and applications.** *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001,13:534-546.
37. Denis Le Bihan PvZ. **From the diffusion coefficient to the diffusion tensor.** *NMR in Biomedicine* 2002,15:431-434.
38. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie PuN, editor. **Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie.** Darmstadt: Steinkopff-Verlag; November 2005.
39. Fjell AM, Westlye LT, Greve DN, Fischl B, Benner T, van der Kouwe AJW, Salat D, Bjørnerud A, Due-Tønnessen P, Walhovd KB. **The relationship between diffusion tensor imaging and volumetry as measures of white matter properties.** *NeuroImage* 2008,42:1654-1668.
40. Freedman R, Adler LE, Olincy A, Waldo MC, Ross RG, Stevens KE, Leonard S. **Input dysfunction, schizotypy, and genetic models of schizophrenia.** *Schizophrenia Research* 2002,54:25-32.
41. Göhde SC, Ladd ME, Papavero L, Köver P, Semadeni M, Wintermantel E. **Magnetresonanztomographie.** In: *Medizintechnik*; 2009:1029-1070.
42. Grieve SM, Williams LM, Paul RH, Clark CR, Gordon E. **Cognitive Aging, Executive Function, and Fractional Anisotropy: A Diffusion Tensor MR Imaging Study.** *AJNR Am J Neuroradiol* 2007,28:226-235.
43. Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, Finkelman C, Maany V, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC. **Temporolimbic Volume Reductions in Schizophrenia.** *Arch Gen Psychiatry* 2000,57:769-775.
44. Hahn EL. **Spin Echoes.** *Physical Review* 1950,80:580.
45. Hao Y, Yan Q, Liu H, Xu L, Xue Z, Song X, Kaneko Y, Jiang T, Liu Z, Shan B. **Schizophrenia patients and their healthy siblings share disruption of white matter integrity in the left prefrontal cortex and the hippocampus but not the anterior cingulate cortex.** *Schizophrenia Research* 2009,114:128-135.
46. Hao Ya, Liu Za, Jiang Tc, Gong Gc, Liu Ha, Tan Lb, Kuang Fb, Xu Lad, Yi Ya, Zhang Zb. **White matter integrity of the whole brain is disrupted in first-episode schizophrenia.** *Neuroreport* 2006,17:23.
47. Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH, Tononi G. **Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review.**

- Schizophrenia Research* 2004,71:1-16.
48. Harrison PJ. **The neuropathology of schizophrenia: A critical review of the data and their interpretation.** *Brain* 1999,122:593-624.
 49. Hasan KM, Alexander AL, Narayana PA. **Does fractional anisotropy have better noise immunity characteristics than relative anisotropy in diffusion tensor MRI? An analytical approach.** *Magnetic Resonance in Medicine* 2004,51:413-417.
 50. Heinrichs RW. **Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants?** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2004,28:379-394.
 51. Hoptman MJ, Nierenberg J, Bertisch HC, Catalano D, Ardekani BA, Branch CA, DeLisi LE. **A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia.** *Schizophrenia Research* 2008,106:115-124.
 52. Johnstone EC. **Cerebral ventricular size and cognitive impairment in schizophrenia.** *Lancet* 1976.
 53. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P, Owens DGC, Lawrie SM. **Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study.** *The British Journal of Psychiatry* 2005,186:18-25.
 54. Jones EG. **Cortical Development and Thalamic Pathology in Schizophrenia.** *Schizophr Bull* 1997,23:483-501.
 55. Joyal CC, Laakso MP, Tiihonen J, Syvälahti E, Vilkmann H, Laakso A, Alakare B, Rääköläinen V, Salokangas RKR, Hietala J. **The amygdala and schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study in first-episode, neuroleptic-naive patients.** *Biological Psychiatry* 2003,54:1302-1304.
 56. K. O. Lim JAH. **Neuropsychiatric applications of DTI - a review.** *NMR in Biomedicine* 2002,15:587-593.
 57. Kalus P, Slotboom J, Gallinat J, Wiest R, Ozdoba C, Federspiel A, Strik WK, Buri C, Schroth G, Kiefer C. **The amygdala in schizophrenia: a trimodal magnetic resonance imaging study.** *Neuroscience Letters* 2005,375:151-156.
 58. Kalus P, Slotboom J, Gallinat Jr, Federspiel A, Gralla J, Remonda L, Strik WK, Schroth G, Kiefer C. **New evidence for involvement of the entorhinal region in schizophrenia: a combined MRI volumetric and DTI study.** *NeuroImage* 2005,24:1122-1129.
 59. Kanaan RAA, Kim J-S, Kaufmann WE, Pearlson GD, Barker GJ, McGuire PK. **Diffusion Tensor Imaging in Schizophrenia.** *Biological Psychiatry* 2005,58:921-929.
 60. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. **The Roscommon Family Study: I. Methods, Diagnosis of Probands, and Risk of Schizophrenia in Relatives.** *Arch Gen Psychiatry* 1993,50:527-540.
 61. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. **Schizophrenia, "just the facts": What we know in 2008: Part 3: Neurobiology.** *Schizophrenia Research* 2008,106:89-107.
 62. Kirkpatrick BMD, Buchanan RWMD. **The Neural Basis of the Deficit Syndrome of Schizophrenia.** *J Nerv Ment Dis*,178:10.
 63. Konrad A, Winterer G. **Disturbed Structural Connectivity in Schizophrenia**

- Primary Factor in Pathology or Epiphenomenon?** *Schizophr Bull* 2008,34:72-92.
64. Kraepelin E. **Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.** Leipzig: Johann Abrosius Barth; 1913.
 65. Kubicki M, McCarley R, Westin C-F, Park H-J, Maier S, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. **A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia.** *Journal of Psychiatric Research* 2007,41:15-30.
 66. Kubicki M, Park H, Westin CF, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE, Niznikiewicz M, Connor EE, Levitt JJ, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. **DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: Analysis of white matter integrity.** *NeuroImage* 2005,26:1109-1118.
 67. Kubicki M, Westin C-F, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. **Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study.** *Biological Psychiatry* 2003,54:1171-1180.
 68. Kuroki N, Kubicki M, Nestor PG, Salisbury DF, Park H-J, Levitt JJ, Woolston S, Frumin M, Niznikiewicz M, Westin C-F, Maier SE, McCarley RW, Shenton ME. **Fornix Integrity and Hippocampal Volume in Male Schizophrenic Patients.** *Biological Psychiatry* 2006,60:22-31.
 69. Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ, Frangou S. **Diffusion tensor imaging in schizophrenia.** *European Psychiatry* 2008,23:255-273.
 70. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. **MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders.** *Radiology* 1986,161:401-407.
 71. LeDoux JE. **Emotion Circuits in the Brain.** *Annual Review of Neuroscience* 2000,23:155.
 72. Lim KO, Tew W, Kushner M, Chow K, Matsumoto B, DeLisi LE. **Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia.** *Am J Psychiatry* 1996,153:1548-1553.
 73. Limosin F, Loze J-Y, Philippe A, Casadebaig F, Rouillon F. **Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients.** *Schizophrenia Research* 2007,94:23-28.
 74. Lopez Ad Fau - Mathers CD, Mathers Cd Fau - Ezzati M, Ezzati M Fau - Jamison DT, Jamison Dt Fau - Murray CJL, Murray CJ. **Global and regional burden of disease and risk factors: systematic analysis of population health data.** *World Health Organisation* 2001.
 75. MacLean PD. **Psychosomatic Diseases and the Visceral Brain.** *Psychosom Med* 1949,11:338.
 76. Meisenzahl EM, Möller HJ. **Bildgebende Verfahren in der Schizophrenieforschung.** In: *Aktuelle Aspekte der Pathogenese und Therapie der Schizophrenie*; 2006:55-67.
 77. Melhem ER, Mori S, Mukundan G, Kraut MA, Pomper MG, van Zijl PCM. **Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography.** *Am. J. Roentgenol.* 2002,178:3-16.
 78. Mitelman SA, Brickman AM, Shihabuddin L, Newmark RE, Hazlett EA, Haznedar

- MM, Buchsbaum MS. **A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia.** *NeuroImage* 2007,37:449-462.
79. Morgane PJ, Mokler DJ. **The limbic brain: Continuing resolution.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2006,30:119-125.
80. Mueser KT, McGurk SR. **Schizophrenia.** *Lancet* 2004,363:2063-2072.
81. Muñoz Maniega S, Lymer GKS, Bastin ME, Marjoram D, Job DE, Moorhead TWJ, Owens DG, Johnstone EC, McIntosh AM, Lawrie SM. **A diffusion tensor MRI study of white matter integrity in subjects at high genetic risk of schizophrenia.** *Schizophrenia Research* 2008,106:132-139.
82. Murray CJL, Lopez AD. **Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study.** *The Lancet* 1997,349:1436-1442.
83. Nanitsos EK, Nguyen KTD, Št'astný F, Balcar VJ. **Glutamatergic hypothesis of schizophrenia: involvement of Na⁺/K⁺-dependent glutamate transport.** *Journal of Biomedical Science* 2005,12:975-984.
84. Niemann K, Hammers A, Coenen VA, Thron A, Klosterkötter J. **Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects.** *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2000,99:93-110.
85. Norman RMG, Malla AK, Manchanda R, Harricharan R, Takhar J, Northcott S. **Social support and three-year symptom and admission outcomes for first episode psychosis.** *Schizophrenia Research* 2005,80:227-234.
86. Nucifora PGP, Verma R, Lee S-K, Melhem ER. **Diffusion-Tensor MR Imaging and Tractography: Exploring Brain Microstructure and Connectivity.** *Radiology* 2007,245:367-384.
87. Organization WH. **The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10) — Section V. Mental and Behavioral Disorders.** In. Edited by Organization WH: World Health Organization; Geneva (1992).
88. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. **Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison.** *Lancet* 2003,361:281.
89. Peter J. Basser DKJ. **Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review.** *NMR in Biomedicine* 2002,15:456-467.
90. Peter JB. **Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images.** *NMR in Biomedicine* 1995,8:333-344.
91. Peter JB, Derek KJ. **Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review.** *NMR in Biomedicine* 2002,15:456-467.
92. Powell EW, Hines G. **The limbic system: An interface.** *Behavioral Biology* 1974,12:149-164.
93. Qiu A Fau - Zhong J, Zhong J Fau - Graham S, Graham S Fau - Chia MY, Chia My Fau - Sim K, Sim K. **Combined analyses of thalamic volume, shape and white matter integrity in first-episode schizophrenia.** *NeuroImage* 2009,47:8.

94. R. Wang VW. **Diffusion Toolkit**. In: Altinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Department of Radiologie, Massachusetts General Hospital.
95. Reiser. **Magnetresonanztomographie**: Springer; 2002.
96. Rietkerk T, Boks MPM, Sommer IE, Liddle PF, Ophoff RA, Kahn RS. **The genetics of symptom dimensions of schizophrenia: Review and meta-analysis**. *Schizophrenia Research* 2008,102:197-205.
97. Rohen JW. **Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas**. Stuttgart: Schattauer; 2001.
98. Rorden C, Brett M. **Stereotaxic display of brain lesions**. *Behavioural Neurology* 2000,12:191.
99. Rossi A, Stratta P, Mancini F, Gallucci M, Mattei P, Core L, Di Michele V, Casacchia M. **Magnetic resonance imaging findings of amygdala- anterior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia**. *Psychiatry Research* 1994,52:43-53.
100. Rubinstein G. **Schizophrenia, infection and temperature : An animal model for investigating their interrelationships**. *Schizophrenia Research* 1993,10:95-102.
101. Schick F. **Grundlagen der Magnetresonanztomographie**. *Der Radiologe* 2007,47:S7-S26.
102. Schick F. **Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)**. *Der Radiologe* 2005,45:69-88.
103. Schick F. **Sequenzen in der MRT**. *Der Radiologe* 2006,46:803-820.
104. Schick F. **Sequenzen in der MRT**. *Der Radiologe* 2006,46:615-630.
105. Schwab S, Wildenauer D. **Schizophrene Störungen - Suche nach genetischen Ursachen**. *Psycho - Zeitschrift für Praxis und Klinik* 2003:165-168.
106. Sen PN, Basser PJ. **A Model for Diffusion in White Matter in the Brain**. *Biophysical Journal* 2005,89:2927-2938.
107. Sheitman B, Bilder R, Alvir J, Lieberman J. **Age of onset in schizophrenia**. *Schizophrenia Research* 1995,15:134-134.
108. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. **A review of MRI findings in schizophrenia**. *Schizophrenia Research* 2001,49:1-52.
109. Sivagnansundaram S, Müller DJ, Gubanov A, Potkin SG, Kennedy JL. **Genetics of schizophrenia: current strategies**. *Clinical Neuroscience Research* 2003,3:5-16.
110. Spoletini I, Cherubini A, Banfi G, Rubino IA, Peran P, Caltagirone C, Spalletta G. **Hippocampi, Thalami, and Accumbens Microstructural Damage in Schizophrenia: A Volumetry, Diffusivity, and Neuropsychological Study**. *Schizophr. Bull* 2009,19.
111. Stejskal EO, Tanner JE. **Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient**. *The Journal of Chemical Physics* 1965,42:288-292.
112. Stevens JR. **Epilepsy, psychosis and schizophrenia**. *Schizophrenia Research*,1:79-89.
113. Stöcker T, Shah N. **Grundlagen der MR-Bildgebung**. In: *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*; 2007:61-78.

114. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. **Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence From a Meta-analysis of Twin Studies.** *Arch Gen Psychiatry* 2003,60:1187-1192.
115. Sun Z, Wang F, Cui L, Breeze J, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Li B, Hong N, Zhang DCA. **Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study.** *Neuroreport* 2003,14:3.
116. Taiminen T, Huttunen J, Heilä H, Henriksson M, Isometsä E, Kähkönen J, Tuominen K, Linnqvist J, Addington D, Helenius H. **The Schizophrenia Suicide Risk Scale (SSRS): development and initial validation.** *Schizophrenia Research* 2001,47:199-213.
117. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. **Schizophrenia, "Just the Facts" What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology.** *Schizophrenia Research* 2008,102:1-18.
118. Taylor SF, Liberzon I, Decker LR, Koeppe RA. **A functional anatomic study of emotion in schizophrenia.** *Schizophrenia Research* 2002,58:159-172.
119. Tost H, Meyer-Lindenberg* A, Ruf M, Demiralp T, Grimm O, Henn FA, Ende G. **Zehn Jahre funktionelle Magnetresonanztomographie in der Schizophrenieforschung.** *Der Radiologe* 2005,45:113-123.
120. Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrle V, Singh B, Copolov D. **Hippocampal Volume in First-Episode Psychoses and Chronic Schizophrenia: A High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Study.** *Arch Gen Psychiatry* 1999,56:133-141.
121. Venables PH. **Input Dysfunction in Schizophrenia.** *Prog Exp Pers Res* 1964,72.
122. Walker E, Downey G, Caspi A. **Twin studies of psychopathology: Why do the concordance rates vary?** *Schizophrenia Research* 1991,5:211-221.
123. Wang F, Sun Z, Cui L, Du X, Wang X, Zhang H, Cong Z, Hong N, Zhang D. **Anterior Cingulum Abnormalities in Male Patients With Schizophrenia Determined Through Diffusion Tensor Imaging.** *Am J Psychiatry* 2004,161:573-575.
124. White T, Kendi ATK, Lehericy S, Kendi M, Karatekin C, Guimaraes A, Davenport N, Schulz SC, Lim KO. **Disruption of hippocampal connectivity in children and adolescents with schizophrenia -- A voxel-based diffusion tensor imaging study.** *Schizophrenia Research* 2007,90:302-307.
125. WorldHealthOrganization. **The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10) — Section V. Mental and Behavioral Disorders.** In: World Health Organization; 1992.

10 Anhang

10.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hemisphärenvergleich der ADC- und FA-Werte des Patientenkollektivs.....	35
Tabelle 2: Hemisphärenvergleich der ADC- und FA-Werte der Verwandten 1. Grades.....	38
Tabelle 3: Hemisphärenvergleich der ADC- und FA-Werte der Kontrollprobanden.....	41
Tabelle 4: Vergleich der ADC- und FA-Werte der rechten Hemisphäre	
von Patienten und Verwandten.....	44
Tabelle 5: Vergleich der ADC- und FA-Werte der linken Hemisphäre	
von Patienten und Angehörigen.	47
Tabelle 6: Vergleich der ADC- und FA-Werte der rechten Hemisphäre	
von Patienten und Kontrollprobanden.	50
Tabelle 7: Vergleich der ADC- und FA-Werte der linken Hemisphäre	
von Patienten und Kontrollprobanden.	53
Tabelle 8: Vergleich der ADC- und FA-Werte der rechten Hemisphäre	
von Verwandten und Kontrollprobanden.....	56
Tabelle 9: Vergleich der ADC- und FA-Werte der linken Hemisphäre	
von Verwandten und Kontrollprobanden.....	49
Tabelle 10: Vergleich der ADC-Werte und der FA-Werte aller durchgeführten Messungen für Verwandte vs Kontrollprobanden, Patienten vs Kontrollprobanden und Patienten vs Verwandte	52

10.2 Graphikverzeichnis

Graphik 1 Strukturen des limbischen Systems.....	11
Graphik 2 Isotrope Diffusion und Anisotrope Diffusion.....	18
Graphik 3 Das ortsabhängige Verhalten der Wasserstoffprotonen im Gradientenfeld.....	20
Graphik 4 Auswirkung der Diffusion auf das Messsignal nach Gradientenanwendung.....	21
Graphik 5 Diffusions Elipsoid in einem dreidimensionalen Raum.....	22
Graphik 6 ADC-, FA-, und Farbkodierter Datensatz	24
Graphik 7: Screenshot aus Diffusion Toolkit	32
Graphik 8: Screenshot aus MRICro	33
Graphik 11: Hemisphärenvergleich der ADC-Werte des Patientenkollektivs.....	36
Graphik 12: Hemisphärenvergleich der FA-Werte des Patientenkollektivs.....	37
Graphik 13: Hemisphärenvergleich der ADC-Werte der Kollektivs der Verwandten 1. Grades.	39
Graphik 14: Hemisphärenvergleich der FA-Werte des Kollektivs der Verwandten 1. Grades.....	40
Graphik 15: Hemisphärenvergleich der ADC-Werte der Kontrollprobanden.....	42
Graphik 16: Hemisphärenvergleich der FA-Werte der Kontrollprobanden.	43
Graphik 17: Vergleich der ADC-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Verwandten.....	45
Graphik 18: Vergleich der FA-Werte der rechten Hemisphäre von Patienten und Verwandten.....	46
Graphik 19: Vergleich der ADC- Werte der linken Hemisphäre	

von Patienten und Verwandten.....	48
Graphik 20: Vergleich der FA-Werte der linken Hemisphäre	
von Patienten und Verwandten.....	49
Graphik 21: Vergleich der ADC-Werte der rechten Hemisphäre	
von Patienten und Kontrollprobanden.....	51
Graphik 22: Vergleich der FA-Werte der rechten Hemisphäre	
von Patienten und Kontrollprobanden.....	52
Graphik 23: Vergleich der ADC-Werte der linken Hemisphäre	
von Patienten und Kontrollprobanden.....	54
Graphik 24: Vergleich der FA-Werte der linken Hemisphäre	
von Patienten und Kontrollprobanden.....	55
Graphik 25: Vergleich der ADC-Werte der rechten Hemisphäre	
von Verwandten und Kontrollprobanden.....	57
Graphik 26: Vergleich der FA-Werte der rechten Hemisphäre	
von Verwandten und Kontrollprobanden.....	58
Graphik 27: Vergleich der ADC-Werte der linken Hemisphäre	
von Verwandten und Kontrollprobanden.....	50
Graphik 28: Vergleich der FA-Werte der linken Hemisphäre	
von Verwandten und Kontrollprobanden.....	51
Graphik 29: Vergleich der ADC-Werte und der FA-Werte	
aller durchgeführten Messungen für Verwandte, Kontrollprobanden und Patienten.....	53

11 Danksagung

Als Erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, Direktor des Instituts für Klinische Radiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der technischen Voraussetzungen bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Jürgen Lutz, der für meine Rückfragen immer zur Verfügung stand, für die stets gute und geduldige Unterstützung und auch dafür, dass er den nötigen Druck ausgeübt hat.

Bei Herrn Dr. med. Robert Stahl möchte ich mich für die Umsetzbarkeit der methodischen Grundlagen in ein anwendbares Auswerteverfahren bedanken.

Ein ganz spezieller Dank gilt meiner Mutter, für die durchgehende Unterstützung und Motivation, die immer zu mir gehalten und viel zu meinem Werdegang beigetragen haben.

Ebenso möchte ich mich bei allen Freunden und Bekannten bedanken, die mich mit aufmunternden Worten ermutigt haben, diese Arbeit fertigzustellen.