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

Welche Bedeutung hat der Gyrus temporalis superior in der Pathologie schizophrener Störungen?

Eine magnetresonanztomographische in-vivo-Untersuchung schizophrener Patienten.

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

vorgelegt von

Alain Marcuse
aus
Weilheim i. OB

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H.-J. Möller
Mitberichterstatter:	Prof. Fr. J.-A. Büttner-Ennever
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. E. Meisenzahl
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	08.07.2004

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Schwester Yvonne.

Μηδὲν ἀγάν.

(Solon)

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS 1
1. FORSCHUNGSÜBERBLICK 3

1.1. ALLGEMEINE CHARAKTERISTIK SCHIZOPHRENER STÖRUNGEN 3
1.2. KONZEPTE ZUR ÄTIOLOGIE SCHIZOPHRENER ERKRANKUNGEN 5
1.3. DIE BEDEUTUNG DES GYRUS TEMPORALIS SUPERIOR FÜR DIE PATHOGENESE DER SCHIZOPHRENIE 7

1.3.1. Zusammenhang zwischen Gyrus temporalis superior und Schizophrenie 7
1.3.2. Anatomie und funktionelle Bedeutung des Gyrus temporalis superior 7
1.3.3. Post-mortem-Studien 8

1.4. BISHERIGE ERGEBNISSE VOLUMETRISCHER MAGNETRESONANZ-TOMOGRAPHISCHER STUDIEN AM STG SCHIZOPHRENER PATIENTEN 9

2. FRAGESTELLUNGEN 12
3. METHODIK DER STUDIE 13

3.1. ETHISCHE ASPEKTE 13
3.2. UNTERSUCHTE PATIENTEN UND PROBANDEN 14
3.3. UNTERSUCHUNGEN 15

3.3.1. Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsplanung 15
3.3.2. Zerebrale Magnetresonanztomographie 15

3.4. BILDAUSWERTUNG 17

3.4.1. Segmentierung 17
3.4.2. Bearbeitung der „Regions of Interest“ (ROI) 19
3.4.3. Bestimmung des Gyrus temporalis superior 19
3.4.4. Psychopathometrie 21
3.4.5. Statistik 21

4. ERGEBNISSE 23

4.1. UNTERSUCHTE PATIENTEN UND PROBANDEN 23
4.2. NORMALVERTEILUNG 24
4.3. INTRAKRANIELLES GESAMTVOLUMEN 24
4.4. GYRUS TEMPORALIS SUPERIOR 25

4.4.1. Gesamtvolumina des linken und rechten STG 26

4.4.2 Graue Substanzklasse des linken und rechten anterioren STG ... *26*
4.4.3 Graue Substanzklasse des linken und rechten posterioren STG ... *28*

4.5. LÄNGE DES GYRUS TEMPORALIS SUPERIOR ... 29
4.6. ASYMMETRIE ... 30

4.6.1. Asymmetrie des gesamten STG ... *31*
4.6.2. Asymmetrie der grauen Substanzklasse des anterioren STG ... *31*
4.6.3. Asymmetrie der grauen Substanzklasse des posterioren STG ... *31*

4.7. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER GRAUEN SUBSTANZKLASSE DES LINKEN POSTERIOREN STG UND DENKSTÖRUNGEN ... 32

5. DISKUSSION ... 33

5.1. VOLUMENREDUKTION ... 33

5.1.1. Vergleichbarkeit Probanden versus Patienten ... *34*
5.1.2. Behandlung ... *35*
5.1.3. Unterschiede in der Durchführung der Untersuchung ... *36*
5.1.4. Unterschiede in der räumlichen Definition der Untersuchungsregionen ... *37*
5.1.5. Fazit ... *38*

5.2. VERÄNDERTE ASYMMETRIE ... 38
5.3. KORRELATION FORMALER DENKSTÖRUNGEN MIT VERRINGERUNGEN DER GRAUEN SUBSTANZKLASSE 39

5.3.1. Unzureichender Nachweis ... *40*
5.3.2. Fazit ... *41*

6. ZUSAMMENFASSUNG ... 42
7. LITERATURVERZEICHNIS ... 42
8. ABKÜRZUNGEN ... 59
9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS ... 61
10. TABELLENVERZEICHNIS ... 61
11. DANKSAGUNG ... 62
12. LEBENSLAUF ... 63

1. Forschungsüberblick

1896 definierte Emil Kraepelin (Kraepelin 1896) unter dem Begriff „dementia praecox“ erstmals eine Gruppe psychischer Störungen mit Wahnsymptomen, Wahrnehmungs- und Denkstörungen, Störungen der Intention, des Affektes und des logischen Gedankenganges, welche Bleuler 1911 mit dem bis heute gebräuchlichen Krankheitsbegriffen „Bewusstseinsspaltung“ bzw. „Schizophrenie“ benannte (Bleuler 1911).
Schon Kraepelin hatte eine organische Ätiologie dieser Erkrankungssymptome angenommen, welche trotz jahrzehntelanger Suche mit genauer werdenden Untersuchungsmethoden aber bis heute noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte.

1.1. Allgemeine Charakteristik schizophrener Störungen

Klinisch zeichnet sich die Erkrankungsgruppe schizophrener Störungen durch Wahnphänomene, Halluzinationen meist in akustischer Form, formale Denkstörungen, Einschränkungen der Aufmerksamkeit, der Konzentration, der Gedächtnisfunktionen und des Antriebs aus. Häufig ist das subjektive Erleben mit Ich-Störungen wie Derealisations-, Depersonalisations-, Gedankenmanipulations- und Fremdbeeinflussungsgefühlen beeinträchtig. Die Affektivität ist verändert, es kann zu innerer Unruhe, Anspannungsgefühlen, unbestimmter Angst, Ambivalenz, Ambitendenz, Ratlosigkeit und Störungen der Vitalgefühle und psychomotorischen Veränderungen kommen (Möller et al. 1999). Häufig fehlen Krankheitseinsicht und Krankheitsgefühl, was zu Ablehnung der Behandlung und erneuten Krankheitsexazerbationen führen kann. Aggressivität, gelegentlich Selbst-aggressivität mit Selbstverletzungen, aber auch Suizidalität sind mit 5 bis 10% häufig (Soyka 1994).
Bei einer Lebenszeitprävalenz zwischen 0,6 und 1% und Inzidenz zwischen 0,01 und 0,05% sind konstant und unabhängig von kulturellen und landestypischen Einflüssen Männer und Frauen gleich betroffen (Häfner 1988). 90% der Männer und zwei Drittel der Frauen erkranken erstmals zwischen Pubertät und dem 30. Lebensjahr, wobei Frauen durchschnittlich fünf Jahre später (Durchschnittsalter 26

Jahre) betroffen sind. Selten wird ein Erkrankungsbeginn im Kindesalter (child-onset schizophrenia) oder eine Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr beobachtet (Möller et al. 1999). Der Krankheitsverlauf ist allgemein rezidivierend mit Episoden von mehrwöchiger bis mehrmonatiger Dauer, seltener chronisch, und von nicht vorhersehbarer Symptomstärke. Eine Residualsymptomatik wird nach der ersten Krankheitsepisode bei zwei Dritteln der Patienten, im fortschreitenden Krankheitsverlauf bei bis zu 80% beobachtet. Zwischen den Krankheitsschüben zeigt sich eine Zunahme der Residualsymptomatik, während paranoid-halluzinatorische Krankheitssymptome in den Hintergrund treten (Möller et al. 1999). Nur bei 7% der Erkrankten ist ein vollständiges Abklingen der Akutsymptome langfristig zu beobachten (Marneros et al. 1991).

Durch unterschiedliche Therapieansätze (z.B. psychopharmakologisch, verhaltenstherapeutisch) können Häufigkeit und Schwere der Krankheitsrezidive positiv beeinflusst werden, jedoch zeigen sich immer wieder therapieresistente Verläufe. Eine allgemeine Prognoseeinschätzung ist nicht möglich, insgesamt ist eine Vollremission, d.h. eine Wiederherstellung der Gesundheit ohne soziale oder psychopathologische Einbußen, sehr selten. Meist wird sowohl in der privaten als auch beruflichen und sozialen Einbindung eine dauerhafte, teilweise erhebliche Einschränkung beobachtet.

Verschiedene Konzepte wurden zur systematischen Einteilung und therapeutischen Gewichtung der klinischen Symptome entwickelt, wie die Unterteilung in Grundsymptome und akzessorische Symptome, bzw. Primär- und Sekundärsymptome nach Bleuler (Bleuler 1911), die Einteilung nach Kurt Schneider in Symptome ersten und zweiten Ranges, die Einordnung nach Crow (Crow 1980; Crow 1985) in Typ-I-Form und Typ-II-Form oder das 1983 von Huber (Huber 1983) entwickelte Konzept der Basisstörung. Klinisch weit verbreitet ist die Unterteilung in primäre und sekundäre Symptomatik (Mundt et al. 1987), sowie eine Unterscheidung in Positiv-, Plus- oder Produktivsymptomatik und Negativ- oder Minussymptomatik (Andreasen 1982; Zubin 1985). Unter Berücksichtigung der bisher klinisch traditionell gebräuchlichen, wissenschaftlich etablierten Erkenntnisse entwickelte man in den letzten Jahrzehnten operationale Klassifikationssysteme wie das international weniger gebräuchliche Diagnostic and Statistic Manual (McCarley et al. 1999) oder die von der World Health

Organisation 1991 eingeführte International Classification of Diseases (WHO 2000).

1.2. Konzepte zur Ätiologie schizophrener Erkrankungen

Ausgehend von beobachteten strukturellen und funktionellen Auffälligkeiten und Veränderungen im Zentralnervensystem (ZNS) (Degreef et al. 1992; Andreasen et al. 1992; Nopoulos et al. 1995; Weinberger et al. 1995), Einbußen in sozialer (van Os et al. 1997) und intellektueller Entwicklung (Bilder et al. 1992) ist die Hypothese einer zerebralen Hirnentwicklungsstörung als Störung der neuronalen Entwicklung (neurodevelopmental disorder) ein zentrales Konzept der Diskussion über den Ursprung schizophrener Störungen. Als maßgebliche Risikofaktoren werden Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (Jakob et al. 1986; Lewis et al. 1987; Geddes et al. 1995), Störungen in der Kindheitsentwicklung (Murray et al. 1991; Curtis et al. 2000), Einflüsse in der frühen Entwicklungs- und Fetalphase durch mütterliche Unterernährung (Susser et al. 1996; Brown et al. 2000), mütterliche virale Infektionen (Torrey 1991; Machon et al. 1997), eine Geburt im Winter (Hare et al. 1973; Hultman et al. 1999) oder in städtischer Umgebung (Lewis et al. 1992) diskutiert.

Im Verlauf schizophrener Erkrankungen zeigen sich auch geschlechtspezifische Unterschiede. Dabei wird bei Männern ein früherer Erkrankungsbeginn, ein prognostisch schlechterer Krankheitsverlauf mit schlechterer pharmakologischer Response und seltenerer Inzidenz von Positivsymptomen beobachtet, zudem finden sich gehäuft morphologische ZNS-Veränderungen mit erweiterten Ventrikeln, geringfügiger Gesamthirnreduktion sowie Volumenreduktionen temporaler Strukturen (Murray et al. 1991).

Histologische Studien weisen auf eine neuronale Entwicklungsstörung hin, welche frühe pathologische Prozesse im mittleren Stadium der intrauterinen Entwicklung annehmen lässt. Dabei scheinen insbesondere Regionen des Hippokampus, des dorsolateralen präfrontalen Kortex und des entorhinalen Kortex verzögert zu reifen. Daneben scheint die neuronale und oligodendrale Differenzierung, die Myelinisierung sowie die astrozytische Proliferation dieser Regionen gestört zu sein. Die bisher angetroffenen zytoarchitektonischen Veränderungen sind jedoch

nicht eindeutig, da auch die Umwelt oder genetische Faktoren einen Einfluss haben könnten (Harrison 1999).

Andere Konzepte sehen die histologischen Veränderungen im Rahmen neurodegenerativer Krankheitsprozesse mit akuten Krankheitsphasen, welche zu einem cerebralen Gewebsverlust führen. Allerdings konnte die dabei zu erwartende Gliose nicht regelmäßig nachgewiesen werden (Roberts et al. 1986; Roberts et al. 1987). Zudem bleiben nach diesem Konzept klinische Verläufe mit Besserungen bis hin zu dauerhaften Vollremissionen unerklärt (DeLisi et al. 1997; Jacobsen et al. 1998; Harrison 1999; Lieberman 1999).

Auf der Suche nach einer der Schizophrenie zu Grunde liegenden zerebralen Netzwerkstörung werden Alterationen innerhalb anatomischer Regionen mit zentraler funktioneller Bedeutung postuliert (Chua et al. 1995). Schizophrene Störungen werden dabei mit Veränderungen im Temporallappen, insbesondere im limbischen System assoziiert (Bogerts et al. 1993; Pearlson et al. 1999; Bogerts 1999; Tamminga et al. 2000). Auch dem Gyrus temporalis superior (superior temporal gyrus = STG) wird eine zentrale Rolle zugewiesen. Bisher variieren jedoch die Untersuchungsergebnisse, so dass eine eindeutig fokal bedingte Ätiologie bisher nicht bestätigt werden konnte (Chua et al. 1995; Pearlson 1997; Bunney et al. 1997; Shapleske et al. 1999; Harrison 1999; Pearlson et al. 1999; Zakzanis et al. 1999; Zakzanis et al. 2000).

Neuere Theorien gehen von abweichenden funktionellen Verbindungen verschiedener Hirnregionen oder fehlerhaft verknüpften neuralen Funktionskreisen aus. Basierend auf den klinischen Beobachtungen von Störungen des Arbeitsgedächtnisses, des assoziativen und semantischen Gedächtnisses und von Aufmerksamkeitsstörungen wird eine „cognitive dysmetria“ als Folge einer Störung eines kortiko-thalamo-cerebellären Netzwerkes angenommen (Andreasen et al. 1996; Falkai et al. 2001). In den letzten Jahren wird hauptsächlich eine Pathologie im heteromodalen Assoziationskortex vermutet, welche ein komplex organisiertes und verschaltetes neokortikales System aus dem im Temporallappen liegenden Planum temporale, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem Broca-Areal und den Lobulus parietalis inferior darstellt (Mesulam et al. 1978; Barta et al. 1990; Mesulam 1990; Shenton et al. 1992; Buchanan et al. 1998). Im aktuell favorisierten Konzept wird eine fronto-temporo-limbische Diskonnektivität

postuliert (Casanova 1997; Bogerts 1997; Crow 1997; Vogeley et al. 1998b; Sigmundsson et al. 2001).

1.3. Die Bedeutung des Gyrus temporalis superior für die Pathogenese der Schizophrenie

Der Gyrus temporalis superior ist anatomischer Sitz von funktionell relevanten Zentren der Sprachorganisation und der Verarbeitung akustischer Reize. Durch temporo-limbische und die neocorticale Assoziationsfaserbündel ist er eng in das heteromodale (polymodale) assoziative kortikale Netzwerk eingebunden.

1.3.1. Zusammenhang zwischen Gyrus temporalis superior und Schizophrenie

Pathologische Veränderungen des Temporallappens mit seinen funktionellen Zentren, insbesondere des Gyrus temporalis superior (STG), wurden bereits von Kraepelin als Ursache von Denkstörungen, akustischen Halluzinationen und Wahngedanken angenommen (Kraepelin 1896). Dieser Verdacht wurde durch die Beobachtung schizophrenieähnlicher Symptome bei Läsionen durch raumfordernde Prozesse, Infarkte und Traumata in limbischen und paralimbischen Strukturen des Temporal- und Frontallappens (Malamud 1967; Bogerts 1999), bei im linken Temporallappen lokalisierten fokalen Epilepsien (Roberts et al. 1990) und bei fokalen Läsionen des Planum temporale sowie durch elektrische Stimulation des STG (Haglund et al. 1992) bestätigt, so dass eine zentrale Rolle des STG in der Pathogenese schizophrener Erkrankungen als gesichert angenommen wird (McCarley et al. 1993a; Pearlson et al. 1996).

1.3.2. Anatomie und funktionelle Bedeutung des Gyrus temporalis superior

Der STG liegt beiderseits im Temporallappen und wird durch den Sulcus lateralis, den Sulcus temporalis superior, den Sulcus parietooccipitalis und gedachten Verbindungslinien vom Sulcus parietooccipitalis zum Sulcus lateralis und vom Sulcus lateralis zum Sulcus temporalis superior begrenzt, wobei hier die Abgrenzung auf Grund verlaufender Strukturen schwer fällt. Rostral endet der

STG im Temporallappenpol. Die Oberfläche wird von der Pia mater bedeckt. Auf der dorsalen Fläche des STG sind die Gyri transversi (Heschl'schen Gyri) angelegt.
Mikroanatomisch liegen laminare, parallel zum Sulcus lateralis, von Temporallappenpol bis Parietalkortex angeordnete Zellschichten mit einer besonderen gürtelförmigen Schicht (belt line) vor, deren Zytoarchitektur die Grenzen des Temporallappens überschreitet (Pandya 1995).
Funktional ist der STG ein Teil des heteromodalen (polymodalen) assoziativen kortikalen Netzwerkes und umfasst die primäre Hörrinde im Heschel'schen Gyrus (Brodman Areal 41), zuzüglich von Anteilen des unimodalen und heteromodalen auditiven assoziativen Hörareals (Brodman Areale 22 und 42) (Duus 1995). Zudem besteht eine Einbindung an die temporo-limbischen und die neocorticalen Assoziationsfaserbündel (Mesulam 1990; Pandya 1995; Pearlson 1997).

1.3.3. Post-mortem-Studien

Es liegen derzeit zwei post-mortem-Studien zur Untersuchung des STG bei schizophrenen Patienten vor.
Highley fand in einer post-mortem-Untersuchung an 14 männlichen und elf weiblichen schizophrenen Patienten bzw. 14 weiblichen und 14 männlichen Kontrollpersonen deutliche geschlechtsabhängige Unterschiede in der Morphologie des Temporallappens. So zeigten gesunde Frauen eine links-größer-rechts-Asymmetrie des Temporallappens, Männer dagegen rechts-größer-links. Bei den Patienten erwies sich dieses Verteilungsmuster umgekehrt, so dass eine schizophrenieassoziierte Pathologie angenommen wurde (Highley et al. 1998).
In einem post-mortem-Vergleich von 17 schizophrenen Patienten mit 20 in Alter und Geschlecht entsprechenden Normalpersonen fand Vogeley keine signifikanten Volumenunterschiede bezogen auf den gesamten STG. In medialen Anteilen des STG wurden aber signifikante Volumenreduktionen festgestellt. Es zeigte sich, dass bei Frauen beidseits ein Volumenverlust im STG mit kürzeren STG-Längen korrelierte, während interessanterweise bei Männern vielmehr ein durchschnittlicher Volumenanstieg vorlag (Vogeley et al. 1998a).

Diese Volumenunterschiede wurden in beiden Studien letztlich auf eine Verkürzung des STG zurückgeführt. Dies könnte darauf hinweisen, dass die räumliche Struktur des STG bei der Vermessung durchaus eine maßgebliche Variable sein könnte. So könnte eine Verkürzung der STG-„region of interest“ (ROI) auf Grund einer Verkürzung des STG möglicherweise als volumetrische Reduktion des STG interpretiert werden, was die realen Volumina des STG nicht adäquat abbilden würde (Zetzsche et al. 2001).

1.4. Bisherige Ergebnisse volumetrischer magnetresonanz-tomographischer Studien am STG schizophrener Patienten

Es schien lange gesichert, dass der STG bei schizophren Erkrankten die höchsten prozentualen strukturellen Veränderungen im Vergleich zu restlichen Hirnregionen aufweist. Bei einem Teil volumetrischer magnetresonanztomographischer (MRT) Studien an schizophrenen Patienten konnte eine Volumenreduktion des linken STG, spezifischer der grauen Substanz des linken STG, nachgewiesen werden (Shenton et al. 1997; Wright et al. 2000; Shenton et al. 2001).

Erste Publikationen beschreiben eine Volumenreduktion des linken posterioren STG. So berichtete Barta erstmals 1990 von einer 11%-igen Reduktion der grauen Substanz des linken STG (Barta et al. 1990). O’Donell und McCarley aus der Arbeitsgruppe von Shenton fanden interessanterweise an demselben Patientenkollektiv von 15 rechtshändigen männlichen schizophren Erkrankten, dass eine Korrelation von verringerter grauer Substanzklasse des linken STG mit einer Verkleinerung der akustisch evozierten P300-Amplitude, sowie eine Korrelation dieser funktionellen Veränderungen mit psychometrisch erfassten Denkstörungen und Wahnsymptomen vorlag (O'Donnell et al. 1993; McCarley et al. 1993b). Weitere Studien bestätigten teilweise bis zu 15% Reduktion des STG (Shenton et al. 1992; O'Donnell et al. 1993; McCarley et al. 1993a), welche spezifisch für den linken posterioren STG (O'Donnell et al. 1995; Hajek et al. 1997), seltener für den linken anterioren STG beobachtet werden konnte (Rajarethinam et al. 2000).

In aktuelleren Studien wurde der gesamte linke STG um 9%, der linke anteriore STG um 25 % reduziert beschrieben. Der linke posteriore STG war aber im

Vergleich zu gesunden Personen mit 6% Verkleinerung nicht signifikant verringert (Anderson et al. 2002).

Daneben wurde auch die graue Substanz des STG beider Seiten bis zu 7,5% signifikant verkleinert angetroffen (Sanfilipo et al. 2000; Sanfilipo et al. 2002), wobei teils keine signifikant seitenspezifischen Volumenveränderungen (Zipursky et al. 1994; Kulynych et al. 1996; Marsh et al. 1997; Marsh et al. 1999; Mathalon et al. 2001), teils der STG rechts-größer-links (Menon et al. 1995; Bryant et al. 1999), teils rechtsseitig verkleinert beschrieben wurde (Holinger et al. 1999).

Zusammenfassend ist aus den Ausführungen zu ersehen, dass sich zwar signifikante Hinweise auf eine Pathologie des STG bei schizophren Erkrankten mit Betonung des linken STG ergeben, wobei aber die Reduktion der grauen Substanz des STG insbesondere im linken posterioren STG zu liegen scheint.

Außerdem wurde eine Störung der physiologischen zerebralen Asymmetrie mit linkshemisphärisch größeren temporalen Strukturen bei schizophrenen Patienten angetroffen. Teilweise wurde aber auch kein geringerer Seitenunterschied bzw. keine verringerte Asymmetrie im Temporallappen, anteriorem und posteriorem STG (Howard et al. 1995; Tien et al. 1996), oder überhaupt keine Rechts-/Linksasymmetrie der Hirnhemisphären festgestellt (Holinger et al. 1992; Jacobsen et al. 1996; Rajarethinam et al. 2000).

Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen der Symptomatik der schizophrenen Erkrankung und beobachteten volumetrischen Veränderungen des STG hergestellt. Eine Reduktion der grauen Substanz des anterioren STG wurde mit auditorischen Halluzinationen in Zusammenhang gebracht (Barta et al. 1990; Barta et al. 1997). Allgemein fanden sich positive psychotische Symptome mit verringertem STG korrelierend, wobei der Schweregrad halluzinatorischer Symptome auf die Verkleinerung des gesamten linken STG (Flaum et al. 1995a), und teilweise nur auf einen verringerten linken anterioren STG zurückzuführen war (Levitan et al. 1999).

Es wurden aber auch Zusammenhänge von klinischer Symptomatik mit posterioren STG-Verkleinerungen (Jacobsen et al. 1998) und von psychotischen Symptomen mit Verringerungen der grauen Substanz des STG beider Seiten beschrieben (Marsh et al. 1999).

Formale Denkstörungen wurden mit verringertem linkem STG, insbesondere mit verminderter grauer Substanz des linken posterioren STG, in Zusammenhang

gebracht. Erste Zusammenhänge beschrieb Shenton in einer Pilotstudie 1992, welche 15 rechtshändige stationär behandelte Patienten im Vergleich zu 15 gesunden Kontrollen untersuchte und eine Korrelation einer 15%-igen Reduktion der grauen Substanz des linken STG bei den schizophrenen Patienten mit formalen Denkstörungen aufzeigte (Shenton et al. 1992). In einem darauf folgenden Case-Report 1993 im Vergleich zu der bereits oben erwähnten Kontrollpopulation beschrieb Shenton erneut einen Zusammenhang zwischen verminderten Volumina des STG und formalen Denkstörungen (Shenton et al. 1993).

Nachfolgende Studien konnten diese Ergebnisse replizieren (McCarley et al. 1993b; Menon et al. 1995; Jacobsen et al. 1996; Rajarethinam et al. 2000; Anderson et al. 2002), wobei sich auch Korrelationen mit Verringerungen des rechten anterioren STG fanden (Holinger et al. 1999). Dagegen scheinen Aufmerksamkeitsschwächen mit Volumenminderungen des rechten posterioren STG (Anderson et al. 2002), Wortflüssigkeit mit verkleinertem linkem STG direkt, sowie Denk- und Sprachstörungen mit STG-Lateralität indirekt zu korrelieren (Vita et al. 1995).

In neueren Studien wurde ein gering ausgeprägter Zusammenhang zwischen nicht altersentsprechenden Volumenreduktionen der grauen Substanzklasse des STG und Einbußen kognitiver Leistungen beschrieben, welche Minussymptomen entsprachen (Sanfilipo et al. 2002). Diesen Ergebnissen widersprechend wurden teilweise weder Volumendifferenzen im STG noch Korrelationen der Volumina mit Denkstörungen oder Halluzinationen beobachtet (Zipursky et al. 1994; DeLisi et al. 1994). Vielmehr ergab sich in einer Studie bei größerem Volumenverlust eine geringfügigere Besserung der linksseitigen Hirnfunktionen und insgesamt keine Verschlechterung neurophysiologischer Funktionen über den Krankheitsverlauf (DeLisi et al. 1995). Auch McCarley fand zwar eine rechtsseitige Asymmetrie des anterioren STG mit signifikanten Volumenverkleinerungen des linken posterioren STG bei schizophrenen Patienten, welche elektrophysiologisch mit Amplituden-verringerten P300-Potenzialen korrelierten. Ein Zusammenhang zwischen mit Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) erfassten Krankheitssymptomen und den Volumenveränderungen des STG konnte aber nicht hergestellt werden (McCarley et al. 2002).

Die jüngste Studie konnte bei Patienten mit affektiven Erkrankungen und schizophrenen Störungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zwar eine Verringerung des linken posterioren STG bestätigen, eine Korrelation mit den klinischen Parametern wurde aber nicht gefunden (Kasai et al. 2003).
Schließlich sollte methodenkritisch angemerkt werden, dass die volumetrische Vermessung des STG an Hand von ROIs durch die komplexe und variable neokortikale Struktur der Untersuchungsregionen erschwert ist. Dies drückt sich in der Variabilität der anatomischen Definitionen des STG aus. So wurde teilweise an Hand einer Anzahl von Bildschnitten, teilweise manuell an temporalen oder extratemporalen Hirnstrukturen anlehnend, oder auch mit Hilfe automatisierter Abgrenzungsmethoden versucht, die Struktur des STG zu erfassen (Wright et al. 2000). Ein Großteil der mit dem STG befassten Studien einigte sich letztlich auf die Eingrenzungskriterien nach (oder ähnlich) Shenton (Shenton et al. 1992). Dennoch ist davon auszugehen, dass durch diese Variabilität die Vergleichbarkeit der Studien beeinträchtigt ist.

2. Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels standardisiert nach einem Protokoll erhobenen magnetresonanztomographischen (MRT) Datensätzen eines umfangreichen Patientenkollektivs von 50 schizophrenen männlichen Patienten und 50 alters- und ausbildungsgematchten Kontrollen folgende Fragestellungen untersucht:
Zeigt sich eine Verminderung des Volumens der grauen Substanzklasse des linken posterioren Gyrus temporalis superior bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen?
Zeigt sich im Bereich der grauen Substanzklasse des linken und rechten posterioren Gyrus temporalis superior eine veränderte Asymmetrie bei den Patienten, ausgehend von der physiologischerweise bestehenden links-größer-rechts Asymmetrie bei gesunden Kontrollprobanden?
Zeigt sich ein invers korrelierender Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanzklasse des linken posterioren Gyrus temporalis superior mit dem Index für formale Denkstörungen bei den schizophrenen Patienten?

3. Methodik der Studie

Nachfolgend wird die angewandte Methodik dargestellt. Hierzu zählen ethische Aspekte, die Methodik der Probanden- und Patientenauswahl, die Darstellung der kernspintomographischen Datensatz-Akquisition und deren Nachverarbeitung mit dem Verfahren ANALYZE, die Durchführung der Segmentierung mit dem Softwareverfahren BRAINS und die anatomische Einzelbearbeitung der einzelnen vermessenen Regionen. Schließlich werden Versuchsplanung, Psychopathometrie und statistische Methoden beschrieben.

3.1. Ethische Aspekte

Der Studienplan wurde vor Untersuchungsbeginn durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität geprüft und genehmigt. Alle gesunden Probanden und die Patienten wurden anhand von Merkblättern ausführlich über den Ablauf der jeweiligen Untersuchungen, die damit verbundenen Risiken und die Möglichkeit, die Teilnahme jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Inkaufnahme von Nachteilen widerrufen zu können, aufgeklärt. Das Einverständnis wurde schriftlich fixiert. Alle Patienten befanden sich auf freiwilliger Basis in stationärer Behandlung der psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität. Die Teilnahme der Patienten wurde nicht honoriert. Gesunde Probanden erhielten eine festgelegte Aufwandentschädigung, deren Höhe sich nach dem zeitlichen Umfang der jeweiligen Untersuchung bemaß. Humanrechtliche Untersuchungen wurden entsprechend den Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1964 mit ihren Novellierungen von Tokio (1975) und Hongkong (1989) durchgeführt (World Medical Association 2001). Zur Wahrung des Datenschutzes wurden alle erhobenen Daten durch eine pseudorandomisierte Zuteilung von Nummern anonymisiert.

3.2. Untersuchte Patienten und Probanden

Die Diagnosestellung der Schizophrenie erfolgte bei den untersuchten Patienten anhand der Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version IV (DSM-IV) (Saß et al. 2000) und der Kriterien der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (International Classification of Diseases, Version 10, ICD-10) (WHO 2000).

Zur Heranziehung von gesunden Vergleichsgruppen wurden männliche Kontrollprobanden im Alter von 18-65 Jahren aus der Bevölkerung einbezogen. Die Probanden waren für alle hier dargestellten Studien händigkeits- und altersgematcht, sowie nach den Jahren der Schulbildung ausbildungsgematcht.

Alle Patienten und Probanden wurden psychiatrisch anamnestisch ausführlich voruntersucht, um Erkrankungen, die möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten, auszuschließen. Es erfolgte die genaue Einhaltung der Ausschlusskriterien der radiologischen Abteilung für Untersuchungen mit der Kernspintomographie (Metallteile im Körper, Herzschrittmacher). Als weitere generelle Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer galten neurologische Erkrankungen oder in der Vorgeschichte ein Schädelhirntrauma mit Bewusstseinsverlust, Alkohol- oder sonstige Substanzabhängigkeit sowie systemische Kortisoltherapie oder massive Gewichtsverluste in den vergangenen drei Monaten vor Studieneinschluss. Weitere Ausschlusskriterien für die Patienten waren andere Achse-I-Störungen nach DSM-IV, eine Medikation mit Antiepileptika oder Tranquilizern innerhalb der letzten drei Monate vor der Untersuchung, eine elektrokonvulsive Therapie in der Krankenanamnese bzw. eine gesetzliche Betreuung mit den Wirkungskreisen „Zuführung zu ärztlicher Behandlung“ und/oder „Aufenthaltsbestimmungsrecht“. Dies wurde unter Einbeziehung von psychiatrischer Anamnese, Konsultation des behandelnden Arztes und Untersuchung der Patientenakten geprüft.

Alle untersuchten Personen waren männliche Rechtshänder. Die Händigkeit wurde über das Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) überprüft. Für beide Untersuchungsgruppen wurden Lebensalter, Körpergröße und Gewicht erfasst.

3.3. Untersuchungen

3.3.1. Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsplanung

Alle Untersuchungen wurden am frühen Vormittag an dem Magnetresonanz (MR) -Gerät MAGNETOM VISION (Siemens, Erlangen) der Abteilung für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität im Klinikum Innenstadt durchgeführt. Es erfolgte für die Untersuchung eine nochmalige mündliche Aufklärung durch die radiologischen Kollegen, welche eine schriftliche Einverständniserklärung einschloss. Für die Datenakquisition lagen die Patienten im Durchschnitt für einen Zeitraum von ca. 18 Minuten unter ständiger Aufsicht des Untersuchungsteams in der Röhre des Kernspintomographen, die akustischen Geräusche während der Datenakquisition wurden durch Ohrstöpsel gedämpft. Während der Durchführung der MRT-Aufnahmen war allen Studienteilnehmern über einen Druckknopf eine sofortige Kontaktmöglichkeit zum Untersucher möglich. Eine Applikation von Kontrastmitteln war nicht vorgesehen. Die anamnestische Erhebung mit allen psychometrischen Untersuchungen der Studienteilnehmer wurde in einem separaten Behandlungszimmer in der psychiatrischen Klinik durch eine ärztliche Untersucherin durchgeführt.

3.3.2. Zerebrale Magnetresonanztomographie

Die Untersuchungen mittels der Magnetresonanztomographie erfolgten an dem MR-Gerät MAGNETOM VISION (Siemens, Erlangen) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und einer maximalen Gradientenstärke von 25 mT/m. Die Datenerhebung erfolgte nach einem einheitlichen Sequenzprotokoll (Abbildung 3.1.) für alle Datensätze der Studie.
Das Protokoll beinhaltete eine T1-gewichtete 3D-MPRAGE-Sequenz mit 1.5 mm Schichtdicke (Echozeit (TE) = 4,9 ms; Wiederholungszeit (TR) = 11,6ms; 3D-MPRAGE: FOV = 230 x 230 x 190, Matrix 512 x 512 x 126) und eine koronare T2- und protonengewichtete Dual-Echo-Sequenz mit 3 mm Schichtdicke (TE = 22ms(PD), 90ms(T2); TR = 3710ms; FOV 230 mm, Matrix 256 x 256 x 63).

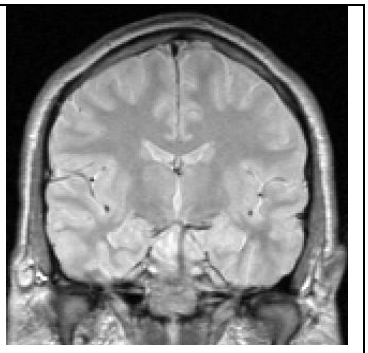
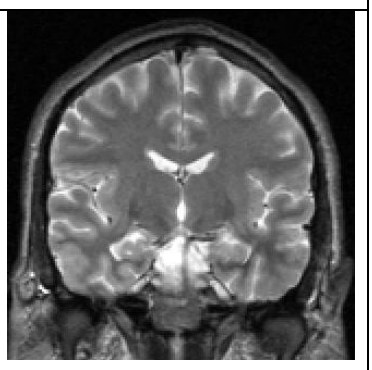
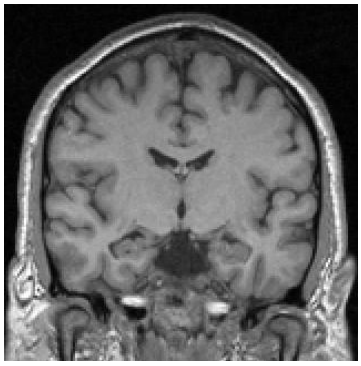
T1 (PD)-Gewichtung: • Freie Flüssigkeit (Liquor) hypointens im Vergleich zu grauer oder weißer Substanz • Deutliche Unterscheidung zwischen grauer und weißer Substanz möglich ► Auftrennung grauer/weißer Substanz erleichtert	
T2-Gewichtung: • Freie Flüssigkeit (Liquor) hyperintens gegenüber grauer Substanz ► Maximaler Kontrast zu T-1 -Gewichtung in der Liquordarstellung	
3D-Sequenz (3D-MPRAGE): • Durch Rekonstruktion hohe räumliche Auflösung (1 Millimeter) • Dreidimensionale Erfassung der Hirnstrukturen • Freie Wahl der optimalen Darstellungsachsen von Hirnstrukturen ► räumlich hochauflösende Darstellung in drei Ebenen	

Abbildung 3.1.: Verwendeter Studien-MRT-Datensatz nach standardisiertem Sequenzprotokoll

Die Datensätze wurden über einen FTP-Server von der radiologischen Abteilung in die psychiatrische Klinik gesendet (Abbildung 3.2.).

Die 3D-Datensätze wurden auf einer Silicon Graphics Workstation in der psychiatrischen Klinik unter Verwendung der Segmentierungsprogramme ANALYZE (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, Minnessota, USA) und BRAINS (Andreasen et al. 1992, Andreasen 1993) nachbearbeitet und in graue, weiße Substanzklasse sowie „cerebrospinal fluid“ (CSF) -Klasse segmentiert.

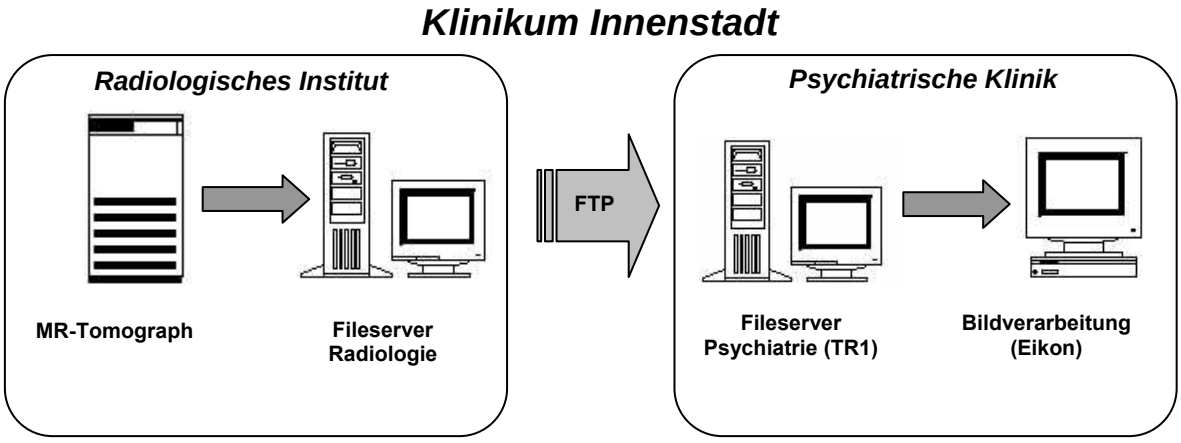


Abbildung 3.2.: Datentransfer der MRT-Datensätze

Auf der Workstation erfolgte die Konvertierung der einzelnen Datensätze mit dem Softwareverfahren ANALYZE von 16 Bit auf 8 Bit und auf eine einheitliche Matrix von 256 x 256 bei 126 Schichten für eine nachfolgende Auswertung mit dem Volumetrieprogramm BRAINS. Die Voxelgröße betrug 0,9 x 0,9 x 1,5 mm^3. Durch BRAINS erfolgte mittels Interpolation eine Anpassung der Voxelgröße auf 1 x 1 x 1 mm^3 und damit eine Erweiterung der 126 auf 192 tomographische Schichten. Schließlich wurden die Datensätze für die nachfolgenden Arbeitsschritte mit pseudorandomisierten Nummern durch den Informatiker der Forschungsgruppe verblindet.

3.4. Bildauswertung

3.4.1. Segmentierung

Vor der Anwendung eines ersten automatisierten Segmentierungsalgorithmus auf den jeweiligen Datensatz wurde durch eine radiologisch geschulte Ärztin eine Anpassung jedes Datensatzes in allen 3 Ebenen in das stereotaktische Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux vorgenommen. Anschließend erfolgte die manuelle Definition von Beispielvoxel für die Bereiche „left venous blood“, „right venous blood“, „basal grey“ und „basal white“, um dem Segmentierungsalgorithmus für erschwert klassifizierbare Teilbereiche des Datensatzes Klassifikatoren zu bieten.

In einem ersten Segmentierungsschritt wurde der Segmentierungsalgorithmus auf die Datensätze angewandt. Durch die erste Segmentierung wurden berechnete „Masken“ zur Trennung des Hirngewebes von der Schädelkalotte ausgegeben und diejenigen weiterbearbeitet, welche visuell sichtbar die genaueste Trennung des Hirngewebes errechnet hatten. Diese „Maske“ wurde anschließend manuell kontrolliert und wenn notwendig über 192 Schichten des jeweiligen Datensatzes durch die kontrollierende Person nachkorrigiert, um die genauere Eingrenzung einer zweiten Berechnung des Hirngewebes durch den Segmentierungsalgorithmus zu garantieren. In der zweiten Segmentierungsberechnung wurden die Voxelelemente mit Hilfe des Algorithmus’ in den durch die letzte Segmentierung bestimmten Substanzklassen „graue Substanz“, „weiße Substanz“, „CSF“, „Blut“ und „Nicht-klassifiziert“ ausgezählt.
Zusammenfassend erfolgte auf der Grundlage von Intensitätswerten der MRT-Datensätze anhand der Gewebeinformationen aus den T1, T2 und protonen-gewichteten Sequenzen eine Substanzklassenzuteilung. Diese wurde anschließend auf der Grundlage der individuell am jeweiligen Datensatz angepassten stereotaktischen Talairach-Koordinaten automatisiert den verschiedenen Hirnlappen zugeordnet. In der nachfolgenden Abbildung ist das Talairach-Koordinatensystem dargestellt (Abbildung 3.3).

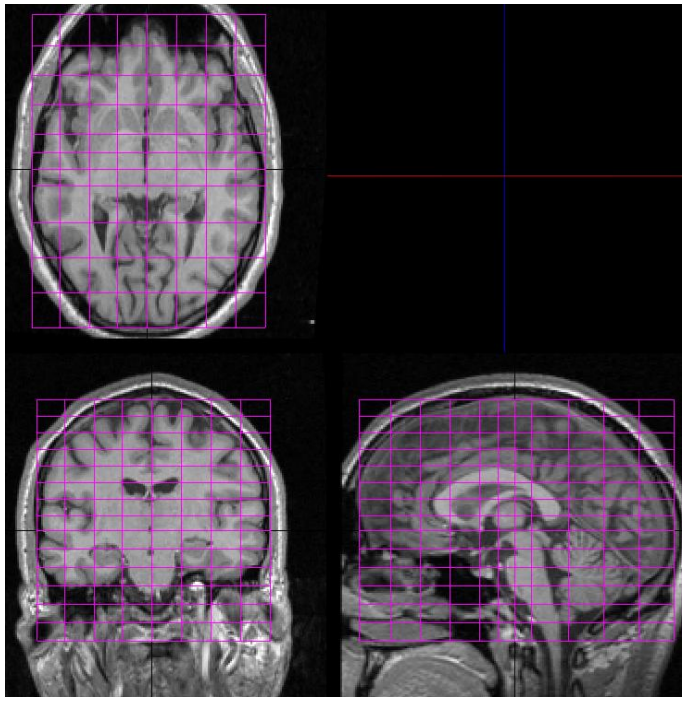


Abbildung 3.3.: Darstellung des individuell angepassten Talairach-Koordinatensystems an einem strukturellen dreidimensionalen MRT-Datensatz

3.4.2. Bearbeitung der „Regions of Interest“ (ROI)

Das relevante ROI des Gyrus temporalis superior wurde prinzipiell durch zwei Rater anhand von verblindeten Datensätzen interaktiv und unter Einsatz der dreidimensionalen Datendarstellung mit koronarer, transversaler und sagittaler Schnittführung bei flexibler Betrachtung der T1, T2, pd-gewichteten Sequenzen an der Silicon Graphics Workstation in der psychiatrischen Klinik bearbeitet.
Die eigentliche manuelle Umfahrung wurde in der Koronarebene durchgeführt und nach anatomischen Kriterien von zwei Untersuchern bearbeitet. Es erfolgte eingangs die Evaluation der Interrater-Reliabilität an jeweils 10 zufallsverteilten, verblindeten Datensätzen. Für die Intrarater-Reliabilität wurden 10 MRT-Datensätze von dem Rater ausgemessen, der schließlich die gesamte ROI-Messung an allen Datensätzen durchführte.
Die Substanzklassen wurden nach dem oben beschriebenen Prinzip des Segmentierungsalgorithmus aus den Voxelelementen der ROIs automatisiert berechnet. Die detaillierte anatomische Grenzziehung mit Illustration für jede einzelne ROI sowie die jeweiligen Reliabilitätsevaluationen erfolgten gesondert im nachfolgenden Abschnitt (vergleiche Kapitel 3.4.3).
Die Intraklassen-Korrelation der Interrater-Reliabilität und die Intrarater-Reliabilität waren mit 0.89 bis 0.93 bzw. mit 0.90 bis 0.94 für die anterioren und posterioren STG-Regionen hoch (Meisenzahl et al. 2003).
Die Längenmessung des STG erfolgte über die Anzahl der Schichten für den anterioren und posterioren STG in getrennter Betrachtung von linker und rechter Seite, die mit der Schichtdicke multipliziert wurde.

3.4.3. Bestimmung des Gyrus temporalis superior

Die Grenzen des STG wurden zur Vergleichbarkeit nach etablierten Verfahren in koronarer Schnittführung gemäß den 1992 von Shenton vorgeschlagenen Kriterien (Shenton et al. 1992) ausgewählt. Dabei wurden beide STG in einen anterioren und posterioren Anteil aufgeteilt.

Als vordere Grenze des anterioren Anteils wurde auf jeder Seite jenes koronare Schnittbild gewählt, welches den Gewebestrang aus weißer Substanz, der den Temporallappen mit dem Resthirn verbindet (temporal stem), durchgehend darstellte. Als posteriore Grenze des anterioren Abschnitts wurde die letzte Schicht vor dem ersten Schnittbild der Mammillarkörper bestimmt (Shenton et al. 1992).

Die posterior anschließenden Bildschichten einschließlich der Mammillarkörper wurden zum posterioren Anteil des STG gezählt. Als hintere Grenze des posterioren STG wurde die koronare Schnittebene definiert, welche den Abschluss des Fornixkreuzes (Crus fornicis) zeigte.

Im koronaren Schnittbild wurde der STG entlang der Liquor-Gewebe-Grenze bis in die angrenzenden Sulci, dem Sulcus der Fissura lateralis (Sylvischen Fissur) und dem Sulcus temporalis superior umfahren (Abbildung 3.4.). Die Verbindung der tiefsten Sulcuspunkte wurde als Abschluss definiert. Die interaktive Bearbeitung der Region ist in der nachfolgenden Abbildung illustriert.

Der Verlauf der grauen Substanz wurde bis in die Inselregionen verfolgt, so dass sowohl das Planum temporale als auch die Heschel'schen Gyri eingeschlossen wurden.

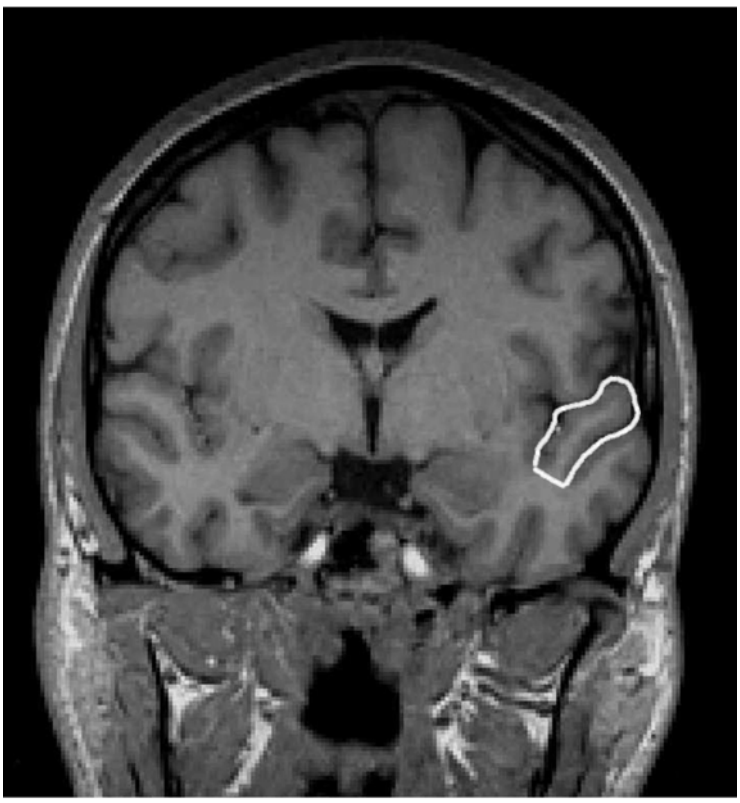


Abbildung 3.4.: Darstellung der interaktiven Bearbeitung des linken anterioren STG

3.4.4. Psychopathometrie

Bei allen Studienteilnehmern wurde ein standardisierter Fragebogen bezüglich demographischer, medizinischer, medizinisch-psychiatrischer und sozialer sowie familiärer Aspekte erhoben. Alter, Größe und Gewicht wurden dokumentiert. Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Handedness Inventory (EHI) und Hand Dominance Test (HDT) evaluiert. Bei den schizophrenen Patienten wurden zur Messung der psychopathologischen Aspekte die Skala für Positiv- und Negativsymptomatik (PANSS), Skala für Negativsymptomatik (SANS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) und Clinical Global Impression (CGI) eingesetzt. Zur Erfassung extrapyramidalmotorischer Symptome erfolgte die Untersuchung und Dokumentation mittels Simpson Angus Extrapyramidal Side Effects Dating Scale (EPS) und Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Erkrankungsdauer und Ersterkrankungsalter wurde zusätzlich dokumentiert. Bei allen Studienteilnehmern wurde zur Ermittlung eines sprachlichen Intelligenzquotienten ein Wortschatztest (WST) durchgeführt, um ein Vergleichskriterium für die Sozioedukation zu erhalten.

3.4.5. Statistik

Das Verhalten der Volumina zueinander und mögliche Zusammenhänge zwischen der klinischen Symptomatik und der untersuchten Gehirnstrukturen wurden mittels statistischer Verfahren betrachtet. Die statistischen Berechnungen wurden auf Siemens Personal Computern unter Verwendung von SPSS für Windows, Versionen 6.0 –11.0® durchgeführt.

Alle volumetrischen Daten wurden anhand des Kolgomorov-Smirnov Tests auf ihre Normalverteilung geprüft. Neben deskriptiven statistischen Verfahren fanden univariate (ANOVA) oder multivariate Varianzanalysen (MANCOVA) Anwendung, entsprechend der experimentellen Fragestellung häufig mit Messwiederholungen. Zumeist wurde eine zweifaktorielle ANCOVA mit Berücksichtigung des Innersubjektfaktors der linken und rechten Hemisphäre sowie der Regionen (Hirnlappen; anteriorer/posteriorer STG; anteriores/posteriores PT), dem festen Faktor Diagnose und der Kovariate Gesamthirnvolumen durchgeführt.

Wenn Kovariaten berücksichtigt werden mussten, dann wurden signifikante Interaktionen mit post-hoc ANCOVAs geprüft. Ansonsten kamen post-hoc T-Tests für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Zur Analyse der Abhängigkeit zwischen den Variablen wurden für intervallskalierte Zahlen die Pearsons Rangkorrelation und für ordinalskalierte Zahlen die Spearmans Rangkorrelation herangezogen. Die statistischen Tests wurden grundsätzlich zweiseitig durchgeführt; als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde alpha = 0.05 angenommen. Wenn nicht anders angegeben, wurde zur Beschreibung der Verteilungen von Mittelwerten die Standardabweichung verwandt.

Die Korrelationen der STG-Komponenten mit dem BPRS-Denkstörungsindex wurden mit dem Spearmans Rho getestet.

Asymmetrien der grauen Substanz wurden gemäß eines Asymmetrie-Koeffizienten (AC) nach der Gleichung von Galaburda bestimmt (Galaburda et al. 1980):

$$AC = \frac{\text{(rechtes ROI-Volumen – linkes ROI-Volumen)}}{\text{(0.5 x (rechtes ROI-Volumen + linkes ROI-Volumen)}}$$

Durch den Koeffizienten lassen sich Asymmetrien in drei Gruppen aufteilen: linksseitige Asymmetrie ($AC < -0.05$), rechtsseitige Asymmetrie ($AC > 0.05$) und Symmetrie ($-0.05 \leq AC \geq 0.05$).

4. Ergebnisse

4.1. Untersuchte Patienten und Probanden

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei den Patienten bei 30.0 Jahren (Standardabweichung SD = 8.4 Jahre), bei den Kontrollpersonen bei 30.2 Jahren (SD = 8.8). Bei der Größenbestimmung fand sich eine durchschnittliche Größe von 1.79 Meter (SD = 0.07) bei den Patienten versus 1.81 Meter (SD = 0.06) bei den Kontrollpersonen. Beide Untersuchungsgruppen unterschieden sich in durchschnittlichem Alter und Größe nicht signifikant (Alter: t = 0.08, df = 1,98, p = 0.93; Größe: t = 1.18, df 1,98, p = 0.23). Signifikante Unterschiede fanden sich lediglich bei der durchschnittlichen Gewichtsverteilung (Mittelwert = MW Patienten: 81.7 kg, Probanden: 75.3 kg, t = -2.53, df = 1,98, p = 0.013).

Das Ersterkrankungsalter der Patienten lag durchschnittlich bei 23.1 Jahren (SD = 6.1 Jahre), die mittlere Erkrankungsdauer bei 6.8 Jahren (SD = 6.9 Jahre). Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren im Mittel 3.4 stationär-psychiatrische Aufnahmen (SD = 3.49 Aufenthalte) erfolgt (Tabelle 4.1.). In der Pharmakotherapie wurden 26% typische Neuroleptika, 52% atypische Neuroleptika, 22% atypische und typische Neuroleptika kombiniert angewandt.

	Patienten (N = 50)	Kontrollprobanden (N = 50)
Alter [Jahre]	30.0 ± 8.4	30.2 ± 8.8
Größe [m]	1.79 ± 0.07	1.81 ± 0.06
Gewicht [kg]	81.7 ± 15.2	75.3 ± 9.2
Alter bei Erkrankungsbeginn [Jahre]	23.1 ± 6.1	-
Krankheitsdauer [Jahre]	6.8 ± 6.9	-
Stationäre Aufnahmen	3.4 ± 3.5	-
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	42.2 ± 11.3	-
Skala für Positiv- und Negativsymptomatik (PANSS)	38.4 ± 10.1	-
Denkstörungsindex (BPRS)	8.8 ± 3.79	-

Tabelle 4.1.: Demographische Ergebnisse

4.2. Normalverteilung

In der Überprüfung auf Normalverteilung der Ergebnisse ergaben sich keine signifikanten Abweichungen für die graue Substanzklasse des linken anterioren STG (Z = 0.57, p = 0.90), des rechten anterioren STG (Z = 0.77, p = 0.59), des linken posterioren STG (Z = 0.44, p = 0.99), des rechten posterioren STG (Z = 0.711, p = 0.69), bezüglich der Gesamtvolumina des linken (Z = 0.71, p = 0.69) und rechten STG (Z = 0.70, p = 0.72), sowie des intrakraniellen Gesamtvolumens (ICC, Z = 0.54, p = 0.94).

4.3. Intrakranielles Gesamtvolumen

Das durchschnittliche intrakranielle Gesamtvolumen lag bei den Patienten bei 1347.6 ml (Standardabweichung SD = 95.5 ml). Bei den Kontrollpersonen ergab sich ein mittleres intrakranielles Gesamtvolumen von 1383.0 ml (SD = 115.8 ml). Die Ergebnisse beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (t = 1.6, df = 1.98, p = 0.09) (Tabelle 4.2. und Abbildung 4.1.).

Regionen	Patienten (N = 50)	Kontrollprobanden (N = 50)
Gesamthirnvolumen	1347.7 ± 95.6	1383.1 ± 115.9
Linker STG	9.20 ± 1.30	9.60 ± 1.36
Rechter STG	10.14 ±1.28	10.47 ± 1.36
Linker anteriorer STG	2.42 ± 0.61	2.52 ±0.61
Rechter anteriorer STG	3.16 ± 0.68	3.22 ±0.59
Linker posteriorer STG	6.78 ± 1.01	7.25 ± 1.15
Rechter posteriorer STG	6.98 ± 1.07	7.25 ± 1.11
Länge, linker ant. STG(mm)	9.5 ± 1.6	9.6 ± 1.6
Länge, rechter ant. STG	11.5 ± 1.8	11.4 ± 1.4
Länge, linker post. STG	22.8 ± 1.9	22.6 ± 2.3
Länge, rechter post. STG	22.2 ±1.6	21.9 ± 2.1

Tabelle 4.2.: Volumenergebnisse

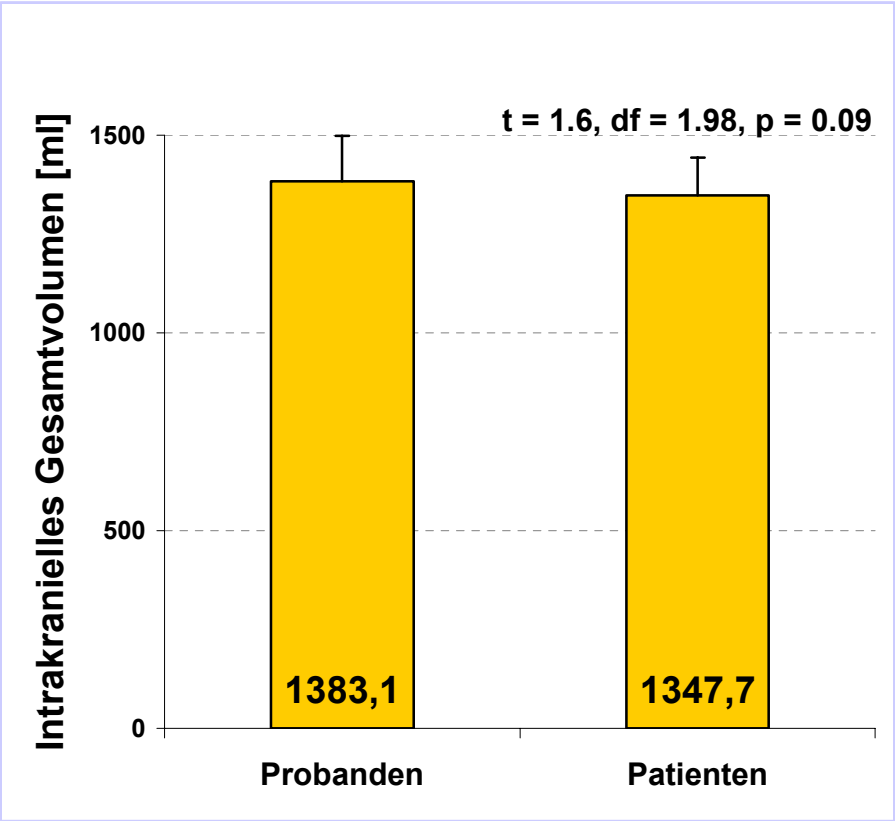


Abbildung 4.1.: Gruppenvergleich intrakranielles Gesamtvolumen.
Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen und die Standardabweichungen als schmale Balken auf den Säulen.

4.4. Gyrus temporalis superior

Unter Betrachtung der morphometrischen Ergebnisse zeigte sich in der ANCOVA kein signifikanter Haupteffekt der Untersuchungsgruppe ($F = 0.40$, $df = 1,97$, $p = 0.53$). Ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Diagnose x Hemisphäre ($F = 0.15$, $df = 1,97$, $p = 0.70$) oder Diagnose x Untersuchungsregion ($F = 0.06$, $df = 1,97$, $p = 0.82$) wurde nicht beobachtet. Ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Diagnose x Hemisphären x Untersuchungsregion ($F = 0.004$, $df = 1,97$, $p = 0.95$) lag nicht vor. Ein signifikanter Haupteffekt bezüglich der Hemisphären bestand nicht ($F = 0.012$, $df = 1,97$, $p = 0.91$).

4.4.1. Gesamtvolumina des linken und rechten STG

Im Vergleich der linken und rechten STG ergaben sich für die Probandenpopulation ein durchschnittlicher Volumenwert für den rechten STG von 10.47 ml (SD = 1.36 ml) und für den linken STG von 9.60 ml (SD = 1.36 ml). In der Patientenpopulation war der durchschnittliche Volumenwert für den rechten STG 10.14 ml (SD = 1.28 ml) und für den linken STG 9.20 ml (SD = 1.30 ml).
Im Gruppenvergleich ließen sich keine signifikanten Unterschiede weder für den rechten (t = 1.26, p = 0.21) noch für den linken STG (t = 1.49, p = 0.14) nachweisen (Abbildung 4.2.).

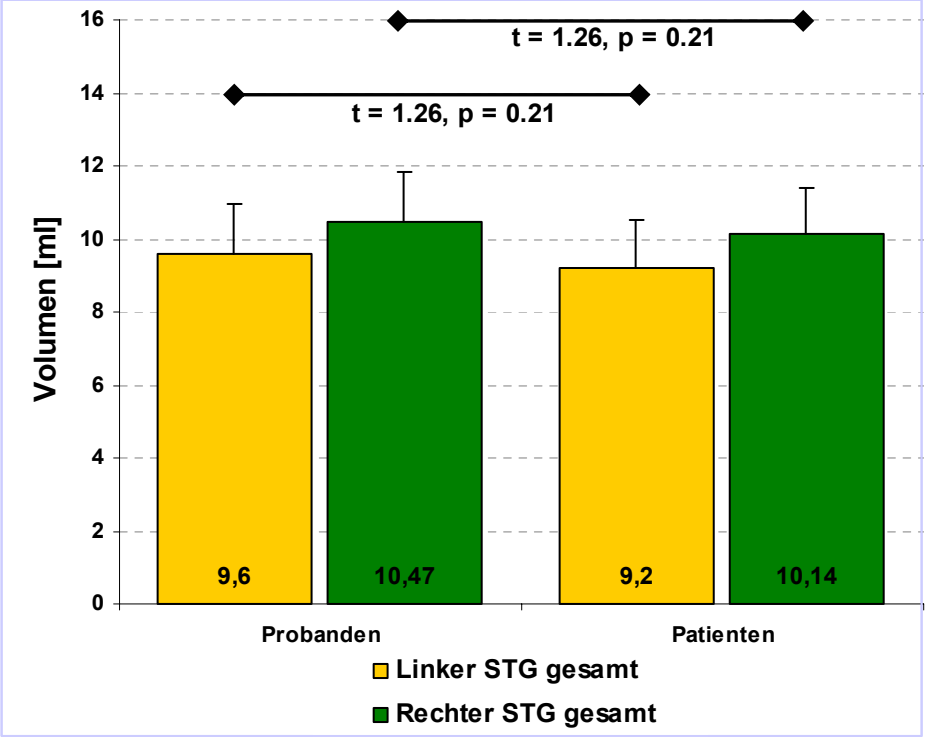


Abbildung 4.2.: Gruppenvergleich der Gesamtvolumina des linken und rechten STG. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen und die Standardabweichungen als schmale Balken auf den Säulen.

4.4.2 Graue Substanzklasse des linken und rechten anterioren STG

Unter Betrachtung des linken und rechten anterioren STG zeigte sich in der post-hoc-ANCOVA kein signifikanter Haupteffekt der Untersuchungsgruppe (F = 0.14, df = 1,97, p = 0.71). Eine signifikante Zweiwege Interaktion von Diagnose und

Hemisphäre (F = 0.16, df = 1,97, p = 0.69) wurde nicht beobachtet. Ebenso ergab sich kein signifikanter Hemisphäreneffekt (F = 0.2, df = 1,97, p = 0.64).

Bei den Probanden lag im anterioren STG linksseitig ein durchschnittliches Volumen der grauen Substanzklasse von 2.52 ml (SD = 0.61 ml), rechtsseitig von 3.22 ml (SD = 0.59 ml) vor. Bei den Patienten ergab sich für den linken anterioren STG ein durchschnittliches Volumen von 2.42 ml (SD = 0.61 ml) und für den rechten anterioren STG 3.16 ml (SD = 0.68 ml).

Sowohl für den rechten (t = 0.45, p = 0.65) als auch für den linken anterioren STG (t = 0.85, p = 0.40) fanden sich keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Untersuchungspopulationen (Abbildung 4.3.)

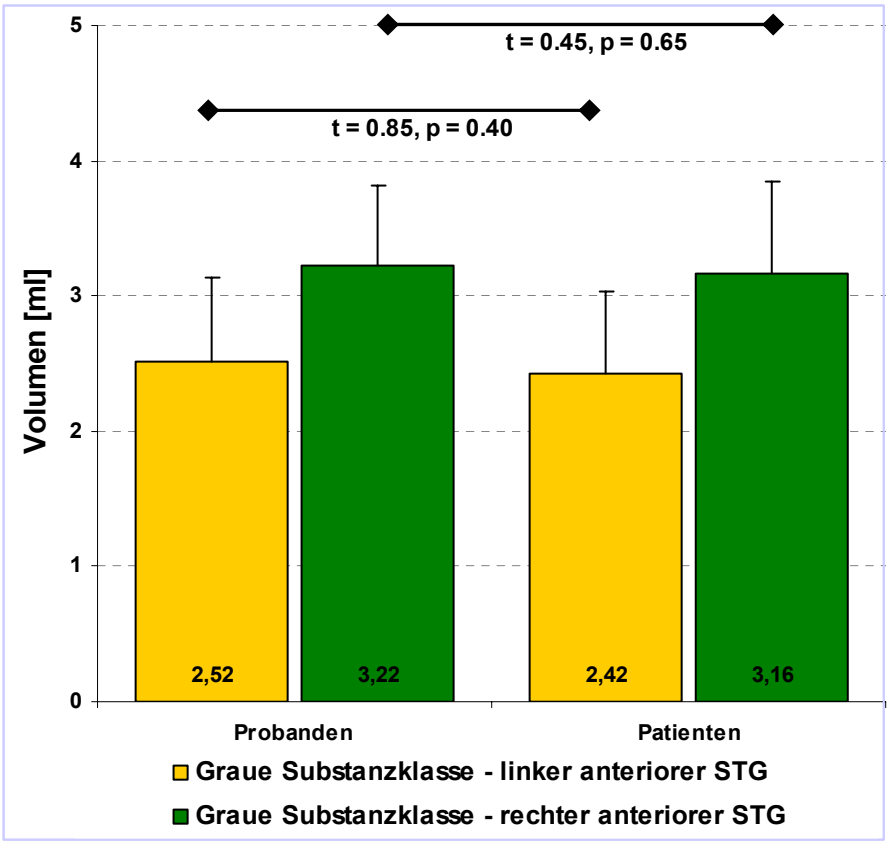


Abbildung 4.3.: Gruppenvergleich der Volumina des linken und rechten anterioren STG. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen und die Standardabweichungen als schmale Balken auf den Säulen.

4.4.3 Graue Substanzklasse des linken und rechten posterioren STG

Unter Betrachtung des linken und rechten posterioren STG zeigte sich in der ANCOVA kein signifikanter Haupteffekt der Untersuchungsgruppe ($F = 0.28$, $df = 1,97$, $p = 0.60$). Eine signifikante Zweiwege Interaktion von Diagnose und Hemisphäre ($F = 0.04$, $df = 1,97$, $p = 0.85$) wurde nicht beobachtet. Ebenso ergab sich kein signifikanter Hemisphäreneffekt ($F = 0.2$, $df = 1,97$, $p = 0.66$).
Die mittleren Volumina der grauen Substanz für den posterioren STG belief sich bei Probanden linksseitig auf 7.25 ml (SD = 1.15 ml) und rechtsseitig auf 7.25 ml (SD = 1.11 ml). Im posterioren STG lag bei den Patienten linksseitig das Volumen bei 6.78 ml (SD = 1.01 ml) und rechtsseitig bei 6.98 ml (SD = 1.07 ml). Beide Untersuchungsgruppen unterschieden sich weder in den linken ($t = 1.35$, $p = 0.18$) noch rechten ($t = 1.26$, $p = 0.21$) posterioren Teilvolumina des STG signifikant (Abbildung 4.4.).

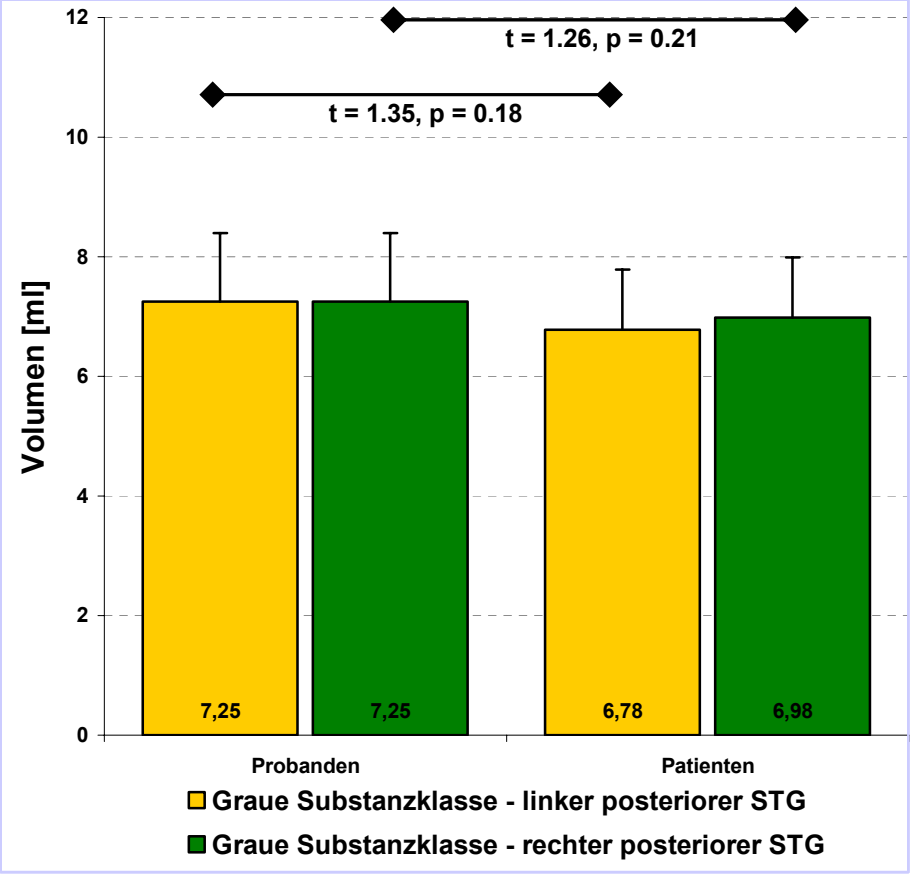


Abbildung 4.4.: Gruppenvergleich der Volumina des linken und rechten posterioren STG. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen und die Standardabweichungen als schmale Balken auf den Säulen.

4.5. Länge des Gyrus temporalis superior

Bei den gesunden Kontrollpersonen betrug die Länge des anterioren STG auf der linken Seite 9.6 mm (SD = 1.6 mm) gegenüber 11.4 mm (SD = 1.4 mm) auf der rechten Seite. Bei Patienten belief sich die durchschnittliche Länge des anterioren STG linksseitig auf 9.5 mm (SD = 1.6 mm) und rechtsseitig 11.5 mm (SD = 1.8 m). Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Länge des linken (t = 0.18, p = 0.86) und rechten (t = 0.36, p = 0.72) anterioren STG feststellen (Abbildung 4.5.).

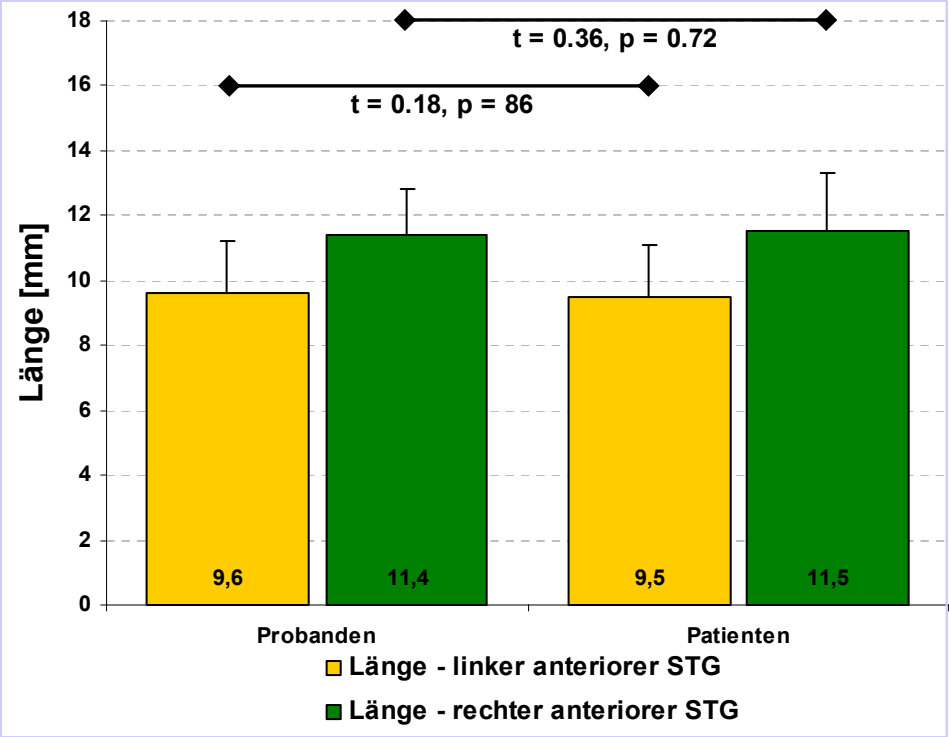


Abbildung 4.5.: Gruppenvergleich der Volumina des linken und rechten anterioren STG. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen und die Standardabweichungen als schmale Balken auf den Säulen.

Die Länge des posterioren STG belief sich bei den Kontrollpersonen auf der linken Seite auf 22.6 mm (SD = 2.3 mm) gegenüber 21.9 mm (SD = 2.1 mm) auf der rechten Seite. Bei den Patienten wies der posteriore STG im Mittel linksseitig eine Länge von 22.8 mm (SD = 1.9 mm) und rechtsseitig von 22.2 mm (SD = 1.6 mm) auf.

Im Gruppenvergleich fanden sich weder für den linken posterioren (t = 0.72, p = 0.47) noch für den rechten posterioren STG (t = 0.52, p = 0.61) signifikante Längenunterschiede (Abbildung 4.6.).

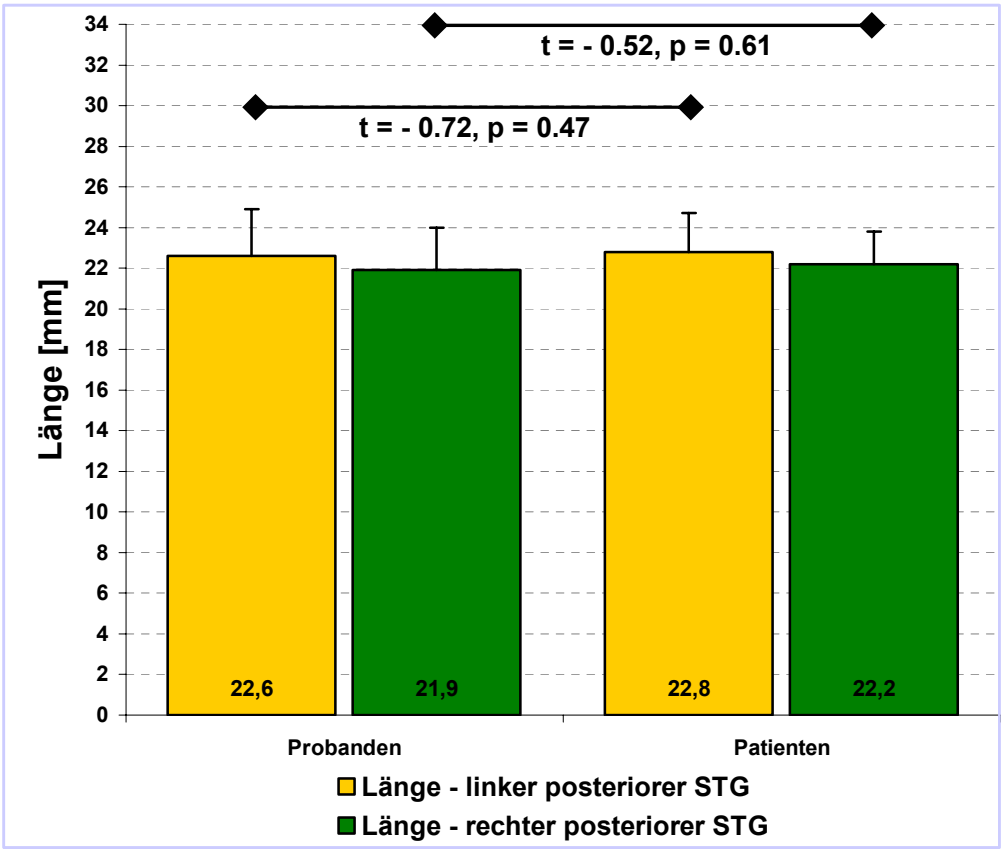


Abbildung 4.6.: Gruppenvergleich der Volumina des linken und rechten posterioren STG. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen und die Standardabweichungen als schmale Balken auf den Säulen.

4.6. Asymmetrie

Gemäß der Gleichung nach Galaburda liegt bei einem Asymmetriekoeffizienten AC < -0.05 eine linksseitig betonte Asymmetrie, bei einem AC > 0.05 eine rechtsseitige Asymmetrie vor. Bei einem AC zwischen -0.05 und 0.05 besteht Symmetrie zwischen beiden Seiten.

4.6.1. Asymmetrie des gesamten STG

Die Berechnung des Asymmetriekoeffizienten (AC) des gesamten STG für die gesunden Kontrollen ergab keine signifikanten Seitenunterschiede innerhalb der Untersuchungsgruppe (AC = -0.089, SD = 0.12). Ebenso fanden sich in der Untersuchungsgruppe der Patienten keine signifikanten Seitenunterschiede (AC = -0.099, SD = 0.13). Auch zwischen den Untersuchungsgruppen ließ sich keine signifikante Asymmetrie bezüglich des gesamten STG feststellen (t = 0.42, p = 0.67).

4.6.2. Asymmetrie der grauen Substanzklasse des anterioren STG

Eine Asymmetrie der grauen Substanzklasse des anterioren STG war weder bei den Patienten (AC = -0.25, SD = 0.24) noch bei den gesunden Kontrollpersonen (AC = -0.27, SD = 0.23) nachweisbar. Auch zwischen den Untersuchungsgruppen fanden sich keine signifikanten Seitenunterschiede (t = 0.38, p = 0.70) bezüglich der grauen Substanzklasse des anterioren STG (siehe Tabelle 4.2.).

4.6.3. Asymmetrie der grauen Substanzklasse des posterioren STG

Im posterioren STG war keine signifikante Asymmetrie der grauen Substanzklasse des posterioren STG bei den gesunden Probanden (AC = -0.029, SD = 0.15) festzustellen. Auch bei den Patienten ließ sich im posterioren STG keine signifikante Asymmetrie nachweisen (AC = -0.027, SD = 0.15). Zwischen den Untersuchungsgruppen lagen keine signifikanten Seitenunterschiede in der grauen Substanzklasse des posterioren STG vor (t = 0.08, p = 0.93).

4.7. Zusammenhang zwischen der grauen Substanzklasse des linken posterioren STG und Denkstörungen

Die Korrelationen zwischen der grauen Substanzklasse des linken posterioren STG und dem BPRS-Skalenitem Denkstörungen sind in Abbildung 4.7. graphisch dargestellt.

Für das BPRS-Item Denkstörungen ließen sich keine signifikanten Korrelationen nachweisen (r = 0.07, p = 0.65), womit kein signifikanter Zusammenhang zwischen der grauen Substanzklasse des linken posterioren STG und der Positivsymptomatik in Form von Denkstörungen gefunden werden konnte.

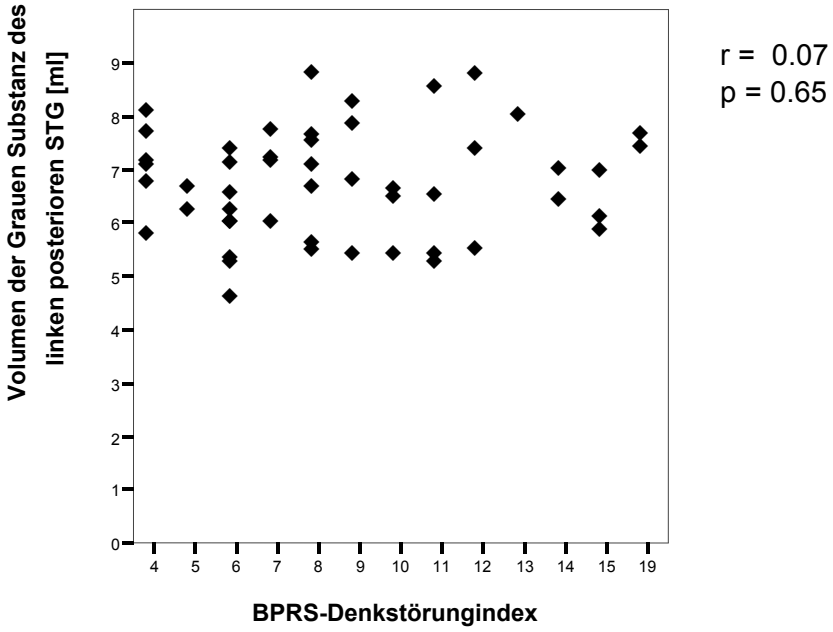


Abbildung 4.7.: Korrelation von BPRS-Denkstörungs-Index und Volumen der grauen Substanzklasse des linken posterioren STG.

5. Diskussion

Erstes Ziel der vorliegenden Studie sollte der Nachweis sein, dass bei schizophren erkrankten Personen im Vergleich zu gesunden Personen eine Verminderung der grauen Substanz des linken posterioren Gyrus temporalis superior vorliegt.
Das zweite Untersuchungsziel sollte die Bestätigung sein, dass im Vergleich von schizophrenen Patienten zu gesunden Kontrollprobanden im Bereich der grauen Substanzklasse des linken und rechten posterioren STG eine veränderte Asymmetrie bei den Patienten nachweisbar ist.
Als dritte Hypothese sollte nachgewiesen werden, dass ein invers korrelierender Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanzklasse des linken posterioren STG mit dem Index für formale Denkstörungen im BPRS bei schizophrenen Patienten besteht.

Diese Fragen wurden an standardisiert erhobenen MRT-Datensätzen von 50 schizophrener Patienten und 50 gesunden gematchten Kontrollprobanden untersucht.

5.1. Volumenreduktion

Bezüglich der ersten Hypothese, dass das Volumen der grauen Substanz des linken posterioren STG bei schizophrenen Patienten reduziert ist, ließ sich an Hand der vorliegenden Ergebnisse keine Bestätigung erbringen. Dies bestätigt eine Anzahl von früheren Studien, die über negative Befunde berichteten (DeLisi et al. 1994; Vita et al. 1995; Howard et al. 1995; Jacobsen et al. 1996; Sullivan et al. 1998; Marsh et al. 1999; Mathalon et al. 2001; Anderson et al. 2002).
Dagegen beschrieben Vorstudien eine lokale Pathologie mit Volumenreduktionen des Gyrus temporalis superior (Pearlson et al. 1999; Wright et al. 2000; Shenton et al. 2001). Erstmalig beschrieb Barta eine linksseitige Reduktion des posterioren STG bei schizophren Erkrankten (Barta et al. 1990; Shenton et al. 1992). In der Folgezeit fanden weitere Studien Volumenverluste des gesamten STG (Sanfilipo et al. 2002), des posterioren STG alleine (Nestor et al. 1993; Pearlson et al. 1997; Jacobsen et al. 1998; Rajarethinam et al. 2000), und spezifisch für die graue

Substanz des posterioren STG (O'Donnell et al. 1993; McCarley et al. 1993b; O'Donnell et al. 1995; Hajek et al. 1997; Hirayasu et al. 1998; Marsh et al. 1999; McCarley et al. 2002). Nach zusammenfassenden Review-Arbeiten der letzten Jahre liegt dabei ein durchschnittlicher Substanzverlust von 15 Prozent vor (Shenton et al. 1997; Wright et al. 2000; Shenton et al. 2001). Jüngste, methodisch hoch aufwendige Studien bestätigten Effektgrößen von neun bis elf Prozent (McCarley et al. 2002; Kasai et al. 2003).

Im Folgenden wird die fehlende Volumenreduktion der vorliegenden Studie im Vergleich zu Vorstudien diskutiert.

5.1.1. Vergleichbarkeit Probanden versus Patienten

Zunächst fällt auf, dass zum Gruppenvergleich herangezogene Populationen in ihrer Auswahl erheblich divergieren.
Obwohl bereits in der Literatur beschrieben wurde, dass geschlechtspezifische morphologische Unterschiede des Cerebrums zu beobachten sind (Flaum et al. 1995b; Highley et al. 1998; Bryant et al. 1999), berücksichtigte nicht jede mit der Volumetrie des STG befasste Studie die Geschlechtsverteilung. Ebenso selten wurden Einschlusskriterien wie Händigkeit oder Modus der Behandlung (ambulant oder stationär) beachtet.
Ähnlich widersprüchlich sind die Ergebnisse unter Betrachtung der klinischen Symptome. Teilweise wurden Studien an spezifischen Subpopulationen schizophren Erkrankter wie juvenile Formen (Jacobsen et al. 1996), schizophrene Spätformen (Barta et al. 1997) oder ausschließlich schizophrene Ersterkrankungen (DeLisi et al. 1994; Hirayasu et al. 1998) durchgeführt.
Unter Betrachtung schizophrener Störungen mit vorrangig positiven Symptomen berichteten Levitan und Woodruff von einer linksseitigen Reduktion des STG, die mit den Positivsymptomen korreliert werden konnte (Woodruff et al. 1997; Levitan et al. 1999), was Havermans aber nicht bestätigen konnte (Havermans et al. 1999). Anderson und Woodruff beschrieben andererseits einen Zusammenhang zwischen Reduktion des STG und der Minussymptomatik (Woodruff et al. 1997; Anderson et al. 2002), obwohl letzterer eine Patientenpopulation mit auditorischen Halluzinationen untersucht hat (Woodruff et al. 1997; Anderson et al. 2002).

Auch unter Beachtung der Verlaufsparameter der Erkrankungen fanden sich in den Vorstudien erhebliche Widersprüche.
So konnte Marsh bei chronisch schizophrenen Patienten zwar eine beidseitige Reduktion des STG nachweisen (Marsh et al. 1997). Dagegen fanden bei juvenilen schizophrenen Patienten Jacobsen eine Volumenzunahme des STG und Matsumoto eine Reduktion des echten STG (Jacobsen et al. 1996; Matsumoto et al. 2001).
In Untersuchungen von Ersterkrankungen beschrieben Hirayasu und Keshavan signifikante Reduktionen des STG bei Erkrankungsbeginn (Hirayasu et al. 1998; Keshavan et al. 1998). Dagegen konnte Havermans zu Beginn der schizophrenen Störungen keine signifikanten STG-Differenzen feststellen (Havermans et al. 1999). Und während Hirayasu zu Beginn des Beobachtungszeitraums eine signifikante Reduktion des linken posterioren STG bemerkte (Hirayasu et al. 1998), fand Jacobsen eine Reduktion beider STG (Jacobsen et al. 1996).
In Verlaufsbeobachtungen konnten teilweise signifikante Reduktionen festgestellt werden (DeLisi et al. 1995; Jacobsen et al. 1998), andererseits beobachtete Keshavan eine Volumenzunahme des STG (Keshavan et al. 1998).

5.1.2. Behandlung

Weitere Gründe für die Divergenz der vorliegenden Ergebnisse sind möglicherweise in der Gruppe der Patienten selbst zu finden.
Ein möglicher Faktor mag ein unterschiedlicher Grad der klinischen Stabilisierung der Patientenpopulation sein. Ein Vergleich zur Pilotstudie von McCarley (McCarley et al. 1993b) ist diesbezüglich jedoch nicht möglich, da in jener Studie keine psychometrischen Daten zum Vergleich erfasst wurden. Eine Replikationsstudie von McCarley (McCarley et al. 2002), in welcher er eine 15%-ige Reduktion der grauen Substanz des linken posterioren STG fand, beschrieb dagegen für die Patientenpopulation einen insgesamt niedrigeren BPRS-Gesamtscore mit 37 Punkten gegenüber 42 Punkten unserer Patientengruppe.

Wie Jacobsen hinweist, ist möglicherweise ein Medikationseffekt nicht zu vernachlässigen (Jacobsen et al. 1998). Auch Mathalon diskutiert den

Medikationseinfluss als im Effekt nicht abschätzbare Größe, weist aber darauf hin, dass sich Hinweise ergeben, dass die Medikation protektive Wirkungen und die Erkrankung selbst mit neurotoxischen Einflüssen begleitet sein könne. Insgesamt sieht er eine abschließende Aussage nicht möglich, da mögliche Einflussparameter noch nicht ausreichend kontrolliert sind (Mathalon et al. 2001).

5.1.3. Unterschiede in der Durchführung der Untersuchung

Auch in der technischen Durchführung bisheriger volumetrischer Studien finden sich erhebliche Unterschiede:

In vielen Studien werden die zu untersuchenden Regionen visuell gemessen und manuell volumetrisch erfasst. Bei einer fehlenden Segmentierung, d.h. Einteilung der Voxel in Substanzklassen in grau und weiß, besteht damit eine unsichere Methodik mit variabler Ergebnisbreite. Somit werden komplexe räumliche Strukturen uneinheitlich erfasst. Daher ist von einer erheblich variierenden Genauigkeit in der Bestimmung der Untersuchungsregionen auszugehen (Zetzsche et al. 2001; Meisenzahl et al. 2003).

Ebenso weist Wright in einer Metanalyse bisheriger volumetrischer Ergebnisse darauf hin, dass meist ausschließlich die Einzelregion des STG vermessen wurden, wobei keine oder gewöhnlicherweise nur eine kleine Anzahl anderer selektiver Untersuchungsareale als Vergleichsregionen hinzugezogen wurden, da der Arbeitsaufwand der Auswertung sehr arbeitsintensiv ist (Wright et al. 2000). Somit werden die bisherigen Methoden unter Betrachtung der zu Grunde liegenden Theorie eines Diskonnektivitäts-Syndroms schizophrener Störungen der Fragestellung nicht gerecht.

Apparativ-technischen Faktoren wie Schichtdicke, angewandte Sequenzen und Geschlechtsverteilung scheinen aber interessanterweise nach der Metanalyse von Wright letztlich keinen Einfluss auf die Ergebnislage zu haben (Wright et al. 2000). Wright bemerkt jedoch, dass in den bisherigen Untersuchungen in Bezug auf die nur geringfügig ausgeprägten beobachteten Veränderungen letztlich relativ kleine Untersuchungspopulationen untersucht wurden.

5.1.4. Unterschiede in der räumlichen Definition der Untersuchungsregionen

Vogeley definiert die STG-Länge als einen Einflussfaktor, der in den meisten Studien bisher nicht evaluiert wurde. Bisher berücksichtigten nur zwei Publikationen die Gesamtlänge des STG (Hajek et al. 1997; Vogeley et al. 1998a).

Anzumerken ist aber, daß Vogeley diese Annahme auf eine post-mortem-Studie stützt, aber lediglich zwei Studien bisher diesen methodischen Ansatz zur volumetrischen Untersuchung des STG anwandten (Vogeley et al. 1998a; Highley et al. 1999).
Während Highley eine linksseitige Reduktion des STG lediglich bei Frauen beobachtete und dies in einen Zusammenhang mit der gestörten Asymmetrie bei Schizophrenie brachte, die auf die Altersstruktur zurückgeführt wurde, fand Vogeley eine beidseitige Reduktion des STG bei Frauen, die er bemerkenswerterweise auf einen signifikanten Einfluss der reduzierten Gesamtlänge des STG zurückführte.
Somit zeigt auch der post-mortem-Vergleich schizophrener Erkrankungen zur volumetrischen Erhebung des STG keine einheitlich richtungsweisenden Ergebnisse.
Vogeleys Annahme ist jedoch nachvollziehbar, da bekanntermaßen zerebrale Strukturen in ihrer räumlichen Anlage erheblich variieren.

Letztendlich ist daraus der Schluss zu ziehen, dass allein durch die räumliche Definition der Makrostrukturen eine erhebliche Volumendifferenz und somit ein erheblicher Einfluss auf die Ergebnislage vorliegen kann.
Dies bestätigt Zetzsche in einer Arbeit, in der belegt werden kann, dass die Volumenreduktionen von Makrostrukturen letztlich Ausdruck abweichender Landmarken sein können (Zetzsche et al. 2001).

5.1.5. Fazit

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Ergebnisse der Studien, die die Hypothese bestätigen, unter methodischen Kriterien in ihrer Vergleichbarkeit eingeschränkt sind.

Daher wurden in der vorliegenden Studie die anatomischen Richtlinien von Shenton und McCarley (Shenton et al. 1992; McCarley et al. 1993a) angewandt, wie sie in Studien über den Gyrus temporalis superior allgemein gebräuchlich und etabliert sind, um Untersuchungsregionen mit hoher Reliabilität zu definieren.

Eine Kritik, dass die in der vorliegenden Studie untersuchte Patientenpopulation generell keine Divergenzen zur Normalpopulation aufzeigen könnte und somit das Negativergebnis im Kontext von insgesamt unauffälligen volumetrischen Teilergebnisse zu sehen ist, ist nicht zutreffend. Denn bei der Untersuchung von weiteren Substrukturen wurden an den untersuchten Patienten auffällige Befunde angetroffen: so konnte eine Reduktion des Hippokampus, eine Erweiterung des dritten Ventrikels sowie Erweiterungen der temporalen Liquorräume beobachtet werden (Meisenzahl et al. 2003).

5.2. Veränderte Asymmetrie

Bezüglich der zweiten Hypothese, dass bei schizophrenen Patienten eine regionale Asymmetrie der grauen Substanz des linken posterioren STG anzutreffen ist, wurden in post-mortem-Studien für den STG mit den Arealen der Heschel'schen Querwindungen und des Planum temporale (PT) physiologischerweise linksseitig größere Hirnstrukturen beschrieben (Kopp et al. 1976; Galaburda et al. 1978; Steinmetz et al. 1991; Barta et al. 1995). In diversen Untersuchungen an schizophrenen Patienten fanden sich wiederholt Hinweise auf eine Störung dieser physiologischen cerebralen Asymmetrie, wobei eine signifikante linksseitige Reduktion der grauen Substanz des posterioren STG beschrieben wurde (Anderson 2002, Kasai 2003, McCarley 2002). Daher wurde eine Asymmetriestörung für den gesamten STG und dessen Teilstrukturen in der

Pathogenese schizophrener Erkrankungen postuliert (Pearlson et al. 1997; Pearlson et al. 1999).

In der vorliegenden Studie fand sich aber im Gegensatz zu der bisher postulierten Beobachtung einer linksseitigen Lateralisierung der STG-Region bei allen in der Studie untersuchten Personen unter Einschluss des PT eine symmetrische Anlage des posterioren STG. Zwar wurde in anderen Studien an Schizophrenen ebenso eine vollständige Aufhebung der Seitenunterschiede des STG beobachtet (Howard et al. 1995; Kulynych et al. 1996; Jacobsen et al. 1996; Marsh et al. 1997; Holinger et al. 1999; Marsh et al. 1999; Rajarethinam et al. 2000), was als Störung der Asymmetrie interpretiert wurde, aber in den vorliegenden Ergebnissen fand sich diese Symmetrie auch bei den gesunden Probanden.

Unter genauer Betrachtung der Literatur finden sich jedoch bereits 1992 bei Shenton Hinweise auf ähnliche Ergebnisse, da diese ebenso bei gesunden Probanden keine solche Asymmetrie aufwiesen (Shenton et al. 1992). Und nach neueren Studien ist durchaus davon auszugehen, das die Erfassung der Asymmetrie cerebraler Strukturen erheblich von der anatomischen Definition abhängig ist (Zetzsche et al. 2001).

5.3. Korrelation formaler Denkstörungen mit Verringerungen der grauen Substanzklasse

Unter Betrachtung der bisherigen Ergebnisse ist die dritte Hypothese, dass psychometrisch erhobene formale Denkstörungen als klinisches Kernsymptom einer schizophrenen Störung mit den Verringerungen der grauen Substanz des linken posterioren STG invers korrelieren, zu untersuchen.

Im Widerspruch zu den meisten bisherigen Publikationen und der generellen Tendenz, welche auf Volumenalterationen und klinisch symptomatische Zusammenhänge hinweist (Wright et al. 2000; Shenton et al. 2001), konnten in der vorliegenden Studie weder strukturelle Alterationen als Basis einer funktionellen

Störung bzw. keine signifikanten kognitiven Defizite im Gruppenvergleich festgestellt werden. Somit konnte die Hypothese einer Korrelation mit formalen Denkstörungen mit Verringerung der grauen Substanz des linken posterioren STG nicht bestätigt werden.

5.3.1. Unzureichender Nachweis

In der für die Hypothese maßgeblichen Pilotstudie untersuchte Shenton 1992 15 rechtshändige, stationär behandelte Patienten (Shenton et al. 1992).
O'Donnell aus der Arbeitsgruppe von Shenton bestätigte das Ergebnis 1993 an demselben Patientenkollektiv (O'Donnell et al. 1993).
Dieselbe Patientenpopulation wurde im gleichen Jahr durch Nestor untersucht (Nestor et al. 1993). Hierbei wurde neben reduzierten Volumina des posterioren STG und des Gyrus parahippocampalis Korrelationen mit Beeinträchtigungen in Abstraktions- und Kategorisierungsfähigkeiten sowie verbalem Gedächtnis festgestellt, wobei Störungen der allgemeinen Gedächtnisfunktionen und der verbalen Assoziation geringer korrelierten.
Im Vergleich zu der 1992 erhobenen Kontrollpopulation konnte Shenton 1993 erneut an einem Einzelfall einen inversen Zusammenhang zwischen verminderten Volumina des STG mit Denkstörungen in Wortfindungen und Perseverationen darstellen (Shenton et al. 1993).
Somit wurde die Hypothese mehrmals bestätigt. Jedoch erfolgte diese Bestätigung jeweils an ein und derselben Patientenpopulation.

Ein direkter Vergleich der Patientenpopulationen der der vorliegenden Studie mit der Patientengruppe von Shenton ist jedoch nur bedingt möglich. Gründe hierfür sind das bei Shenton höhere Durchschnittsalter der Patienten, eine erhebliche längere, beinahe doppelt so lange Erkrankungsdauer sowie eine deutlich kleinere Fallzahl bei Shenton.

Zudem werden die genauen Punktzahlen vergleichbarer psychopathologischer Skalen durch Shenton nicht dargestellt, so dass auch ein psychometrischer Vergleich nicht möglich ist.

5.3.2. Fazit

Letztlich deckt sich das Ergebnis der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen jüngerer Studien:
Neuere Untersuchungen fanden, dass ein Zusammenhang zwischen Volumenreduktionen und formalen Denkstörungen geringer ausgeprägt, oder eher mit Minussymptomen assoziiert ist (Sanfilipo et al. 2002).
Teilweise ergaben sich sogar keine Korrelationen mit formalen Denkstörungen oder Positivsymptomen oder es fehlten bereits Volumendifferenzen (Zipursky et al. 1994; DeLisi et al. 1994; McCarley et al. 2002; Kasai et al. 2003).

Wie oben aufgeführt dürften für diese neuen, die Hypothese nicht unterstützenden Ergebnisse, maßgeblich die Patientenpopulationen selbst ursächlich sein.

Somit konnten die dieser Untersuchung zu Grunde liegenden Hypothesen wie folgt beantwortet werden:

In der Auswertung der experimentell kernspintomographisch erfassten Volumina der grauen Substanz des linken posterioren STG konnte keine Reduktion der grauen Substanz in den posterioren Anteilen des STG bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden festgestellt werden.

Daneben konnte keine gestörte Lateralisierung der Struktur des STG als spezifisches Merkmal schizophrener Störungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden an den untersuchten Kollektiven nachgewiesen werden.

Die hypothetisch postulierte inverse Assoziation von formalen Denkstörungen mit der Reduktion des linken posterioren STG bei schizophrenen Störungen konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls nicht festgestellt werden.

6. Zusammenfassung

Der Gyrus temporalis superior (STG) ist anatomischer Sitz von funktionell relevanten Zentren der Sprachorganisation und der Verarbeitung akustischer Reize. Durch temporo-limbische und die neocorticale Assoziationsfaserbündel ist er eng in das heteromodale (polymodale) assoziative kortikale Netzwerk eingebunden.

In der Diskussion über die Ätiologie schizophrener Störungen mit ihren Kernsymptomen akustische Halluzinationen und formale Denkstörungen wurde daher dem STG bereits sehr früh eine zentrale Rolle in der Pathogenese schizophrener Störungen zugeschrieben.

Post-mortem-Studien konnten diese Annahmen nicht ausreichend bestätigen. Mit Einführung moderner Bildgebungsverfahren wie der MRT erhärteten sich die Hinweise auf fokale Pathologien bei schizophrenen Störungen: Eine erste Studie von Shenton beschrieb 1992 eine linksseitige Reduktion des posterioren STG, die mit auditorischen Halluzinationen bzw. formalen Denkstörungen in Zusammenhang gestellt werden konnte. Darauf folgende Studien fanden wiederholt Hinweise auf eine linksseitige Volumenreduktion des STG, insbesondere der grauen Substanz, welche invers mit Halluzinationen und Denkstörungen korrelierte.

Allerdings gab es auch Ergebnisse, die eine Korrelation nicht bestätigten, so dass Befunde zwischen den Studien nicht konsistent waren, wobei methodische und technische Aspekte sowie die Auswahl und zu geringe Anzahl zu untersuchender Patienten und gesunder Kontrollpersonen für diese Unterschiede ursächlich gewesen sein könnten. Die Ätiologie der beobachteten Veränderungen blieb bisher ungeklärt. Neben einem neurodegenerativen Prozess wurde eine neuronale Entwicklungsstörung diskutiert.

Die vorliegenden Studie wirkt diesem mangelhaften Untersuchungsdesign entgegen und untersuchte in einem experimentellen Ansatz mit einer methodisch klar definierten kernspintomographischen Untersuchung unter Anwendung eines etablierten methodischen Verfahrens (BRAINS) mit hoher Spezifität und Sensitivität die Volumina ausgewählter Hirnregionen.

Dabei wurde auf eine strenge Auswahl einer männlichen Patientengruppe hoher Fallzahl mit bekannter Schizophrenie und einer nach Alter, Geschlecht und Händigkeit entsprechenden Kontrollgruppe geachtet.

Lokale Volumenreduktionen oder veränderte Lateralisierungsverhältnisse des STG sollten verifiziert und ein Zusammenhang zwischen den Symptomen der formalen Denkstörungen mit Reduktionen der grauen Substanz des linken posterioren STG bestätigt werden.
Es konnten unter Betrachtung des gesamten STG, seiner anterioren und posterioren Anteile einschließlich der grauen Substanz keine signifikanten Gruppendifferenzen beobachtet werden. Eine für schizophrene Störungen typische strukturelle Pathologie wurde nicht nachgewiesen.
Schließlich konnte eine gestörte Lateralisierung in der Region des linken und rechten posterioren STG bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nicht bestätigt werden. Eine inverse Korrelation von Voluminareduktionen des STG zu formalen Denkstörungen konnte ebenfalls nicht hergestellt werden. Somit konnte die weiterführende These einer Diskonnetivitätsstörung bei schizophrenen Störungen nicht bestätigt werden.
Die negativen Ergebnisse dieser Studie beruhen wohl im Vergleich zu den bisherigen Studien in erster Linie auf eine unterschiedliche Patientenpopulation bzw. auf einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf in der Population. Insbesondere scheinen hierbei die gute Symptomremission während der stationären Behandlung als auch das methodische Auswahlverfahren der zu untersuchen Probanden maßgeblich zu sein.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die hier vorgestellten Ergebnisse an einer großen Patientenstichprobe keine Reduktion der grauen Substanz des linken posterioren STG nachweisen konnten.
Darüber hinaus fanden sich in in der untersuchten Region keine Hinweise für gestörte Lateralisierungsverhältnisse bei schizophrenen Patienten.
Gleichzeitig weist die fehlende Assoziation von klinischen Daten mit der darunterliegenden anatomischen Makrostruktur des STG darauf hin, dass die Zusammenführung von strukturellen und funktionellen Daten nicht immer einfache Erklärungen für die Schizophrenieforschung liefern kann.

7. Literaturverzeichnis

Anderson JE, Wible CG, McCarley RW, Jakab M, Kasai K, Shenton ME. An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. Schizophr.Res. 2002; 58: 123-134.

Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. Arch.Gen.Psychiatry. 1982; 39: 784-788.

Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 1996; 93: 9985-9990.

Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. Arch.Gen.Psychiatry. 1992; 49: 943-958.

Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. Am.J.Psychiatry. 1990; 147: 1457-1462.

Barta PE, Petty RG, McGilchrist I, Lewis RW, Jerram M, Casanova MF, Powers RE, Brill LB, Pearlson GD. Asymmetry of the planum temporale: methodological considerations and clinical associations. Psychiatry Res. 1995; 61: 137-150.

Barta PE, Powers RE, Aylward EH, Chase GA, Harris GJ, Rabins PV, Tune LE, Pearlson GD. Quantitative MRI volume changes in late onset schizophrenia and Alzheimer's disease compared to normal controls. Psychiatry Res. 1997; 68: 65-75.

Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler SH, Mayerhoff DI, Lieberman JA. Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. Schizophr.Bull. 1992; 18: 437-448.

Bleuler F. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. 1911; Handbuch der Psychiatrie: Aschaffenburg, G Hrsg., Deuticke, Leipzig.

Bogerts B. The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms [see comments]. Schizophr.Bull. 1997; 23: 423-435.

Bogerts B. The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge. Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci. 1999; 249 Suppl 4: 2-13.

Bogerts B, Falkai P, Greve B, Schneider T, Pfeiffer U. The neuropathology of schizophrenia: past and present. J.Hirnforsch. 1993; 34: 193-205.

Brown AS, van Os J, Driessens C, Hoek HW, Susser ES. Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. Am.J.Psychiatry. 2000; 157: 190-195.

Bryant NL, Buchanan RW, Vladar K, Breier A, Rothman M. Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. Am.J.Psychiatry. 1999; 156: 603-609.

Buchanan RW, Vladar K, Barta PE, Pearlson GD. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. Am.J.Psychiatry. 1998; 155: 1049-1055.

Bunney BG, Potkin SG, Bunney WE. Neuropathological studies of brain tissue in schizophrenia. J.Psychiatr.Res. 1997; 31: 159-173.

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

Chua SE, McKenna PJ. Schizophrenia--a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. Br.J.Psychiatry. 1995; 166: 563-582.

Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Br.J.Psychiatry. 1980; 137: 383-386.

Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. Schizophr.Bull. 1985; 11: 471-486.

Crow TJ. Temporolimbic or transcallosal connections: where is the primary lesion in schizophrenia and what is its nature? [comment]. Schizophr.Bull. 1997; 23: 521-523.

Curtis VA, van Os J, Murray RM. The Kraepelinian dichotomy: evidence from developmental and neuroimaging studies. J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci. 2000; 12: 398-405.

Degreef G, Ashtari M, Bogerts B, Bilder RM, Jody DN, Alvir JM, Lieberman JA. Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients. Arch.Gen.Psychiatry. 1992; 49: 531-537.

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

DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. Psychiatry Res. 1997; 74: 129-140.

DeLisi LE, Tew W, Xie S, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, Lee G, Shedlack K, Smith AM, Grimson R. A prospective follow-up study of brain morphology and

cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. Biol.Psychiatry. 1995; 38: 349-360.

Duus P. Neurologisch-topische Diagnostik. 1995; 6. Auflage. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York.

Falkai P, Vogeley K, Maier W. [Structural brain changes in patients with schizophrenic psychoses. From focal pathology to network disorder]. Nervenarzt. 2001; 72: 331-341.

Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. J.Psychiatr.Res. 1995a; 29: 261-276.

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

Galaburda A, Sanides F. Cytoarchitectonic organization of the human auditory cortex. J.Comp Neurol. 1980; 190: 597-610.

Galaburda AM, Sanides F, Geschwind N. Human brain. Cytoarchitectonic left-right asymmetries in the temporal speech region. Arch.Neurol. 1978; 35: 812-817.

Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. Br.J.Psychiatry. 1995; 167: 786-793.

Häfner H. What is schizophrenia? Changing perspectives in epidemiology. Eur.Arch.Psychiatry Neurol.Sci. 1988; 238: 63-72.

Haglund MM, Ojemann GA, Hochman DW. Optical imaging of epileptiform and functional activity in human cerebral cortex. Nature. 1992; 358: 668-671.

Hajek M, Huonker R, Boehle C, Volz HP, Nowak H, Sauer H. Abnormalities of auditory evoked magnetic fields and structural changes in the left hemisphere of

male schizophrenics--a magnetoencephalographic-magnetic resonance imaging study. Biol.Psychiatry. 1997; 42: 609-616.

Hare EH, Price JS, Slater E. Mental disorder and season of birth. Nature. 1973; 241: 480-

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

Havermans R, Honig A, Vuurman EF, Krabbendam L, Wilmink J, Lamers T, Verheecke CJ, Jolles J, Romme MA, van Praag HM. A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. Schizophr.Res. 1999; 38: 151-158.

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

Highley JR, McDonald B, Walker MA, Esiri MM, Crow TJ. Schizophrenia and temporal lobe asymmetry. A post-mortem stereological study of tissue volume. Br.J.Psychiatry. 1999; 175:127-34: 127-134.

Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazzoni P, Kisler T, Arakaki H, Kwon JS, Anderson JE, Yurgelun-Todd D, Tohen M, McCarley RW. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. Am.J.Psychiatry. 1998; 155: 1384-1391.

Holinger DP, Faux SF, Shenton ME, Sokol NS, Seidman LJ, Green AI, McCarley RW. Reversed temporal region asymmetries of P300 topography in left- and right-handed schizophrenic subjects. Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol. 1992; 84: 532-537.

Holinger DP, Shenton ME, Wible CG, Donnino R, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Superior temporal gyrus volume abnormalities and thought disorder in left-handed schizophrenic men. Am.J.Psychiatry. 1999; 156: 1730-1735.

Howard R, Mellers J, Petty R, Bonner D, Menon R, Almeida O, Graves M, Renshaw C, Levy R. Magnetic resonance imaging volumetric measurements of the superior temporal gyrus, hippocampus, parahippocampal gyrus, frontal and temporal lobes in late paraphrenia. Psychol.Med. 1995; 25: 495-503.

Huber G. [The concept of substrate-close basic symptoms and its significance for the theory and therapy of schizophrenic diseases]. Nervenarzt. 1983; 54: 23-32.

Hultman CM, Sparen P, Takei N, Murray RM, Cnattingius S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. BMJ. 1999; 318: 421-426.

Jacobsen LK, Giedd JN, Castellanos FX, Vaituzis AC, Hamburger SD, Kumra S, Lenane MC, Rapoport JL. Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. Am.J.Psychiatry. 1998; 155: 678-685.

Jacobsen LK, Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Rajapakse JC, Frazier JA, Kaysen D, Lenane MC, McKenna K, Gordon CT, Rapoport JL. Temporal lobe morphology in childhood-onset schizophrenia [published erratum appears in Am J Psychiatry 1996 Jun;153(6):851]. Am.J.Psychiatry. 1996; 153: 355-361.

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

Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. Am.J.Psychiatry. 2003; 160: 156-164.

Keshavan MS, Haas GL, Kahn CE, Aguilar E, Dick EL, Schooler NR, Sweeney JA, Pettegrew JW. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? J.Psychiatr.Res. 1998; 32: 161-167.

Kopp N, Duvillard P, Tommasi M, Grimaud A. [Asymmetry of the cerebral hemispheres in man: a bridge binding the 1st and the 2d temporal gyri, superior face of the 2d temporal gyrus, and fusiform gyrus]. C.R.Seances.Soc.Biol.Fil. 1976; 170: 120-123.

Kraepelin E. Psychiatrie. 1896; Barth, Leipzig.

Kulynych JJ, Vladar K, Jones DW, Weinberger DR. Superior temporal gyrus volume in schizophrenia: a study using MRI morphometry assisted by surface rendering. Am.J.Psychiatry. 1996; 153: 50-56.

Levitan C, Ward PB, Catts SV. Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. Biol.Psychiatry. 1999; 46: 955-962.

Lewis G, David A, Andreasson S, Allebeck P. Schizophrenia and city life. Lancet. 1992; 340: 137-140.

Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. J.Psychiatr.Res. 1987; 21: 413-421.

Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. Biol.Psychiatry. 1999; 46: 729-739.

Machon RA, Mednick SA, Huttunen MO. Adult major affective disorder after prenatal exposure to an influenza epidemic. Arch.Gen.Psychiatry. 1997; 54: 322-328.

Malamud N. Psychiatric disorder with intracranial tumors of limbic system. Arch.Neurol. 1967; 17: 113-123.

Marneros A, Deister A, Rohde A. [Affective, schizoaffective and schizophrenic psychoses. A comparative long-term study]. Monogr Gesamtgeb.Psychiatr.Psychiatry Ser. 1991; 65: 1-454.

Marsh L, Harris D, Lim KO, Beal M, Hoff AL, Minn K, Csernansky JG, DeMent S, Faustman WO, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Structural magnetic resonance imaging abnormalities in men with severe chronic schizophrenia and an early age at clinical onset. Arch.Gen.Psychiatry. 1997; 54: 1104-1112.

Marsh L, Lim KO, Hoff AL, Harris D, Beal M, Minn K, Faustman WO, Csernansky JG, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Severity of schizophrenia and magnetic resonance imaging abnormalities: a comparison of state and veterans hospital patients. Biol.Psychiatry. 1999; 45: 49-61.

Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Arch.Gen.Psychiatry. 2001; 58: 148-157.

Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Hadjulis M, Pipe R, Murray R, Frangou S. Superior temporal gyrus abnormalities in early-onset schizophrenia: similarities and differences with adult-onset schizophrenia. Am.J.Psychiatry. 2001; 158: 1299-1304.

McCarley RW, Salisbury DF, Hirayasu Y, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, Zarate C, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. Arch.Gen.Psychiatry. 2002; 59: 321-331.

McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, Jolesz FA. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. Arch.Gen.Psychiatry. 1993a; 50: 190-197.

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

McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. MRI anatomy of schizophrenia. Biol.Psychiatry. 1999; 45: 1099-1119.

Meisenzahl EM, Frodl T, Zetsche T, Leinsinger G, Hegerl U, Hahn K, Möller HJ. Are Brain Volume Reductions in Male Schizophrenic Patients restricted to Specific Regions? (1. Revision). Schizophr.Res. 2003;

Menon RR, Barta PE, Aylward EH, Richards SS, Vaughn DD, Tien AY, Harris GJ, Pearlson GD. Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. Schizophr.Res. 1995; 16: 127-135.

Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. Ann.Neurol. 1990; 28: 597-613.

Mesulam MM, Geschwind N. On the possible role of neocortex and its limbic connections in the process of attention and schizophrenia: clinical cases of inattention in man and experimental anatomy in monkey. J.Psychiatr.Res. 1978; 14: 249-259.

Möller HJ, Deister A. Schizophrenie. 1999; 997-1067. In: Psychiatrie und Psychotherapie. Möller, H. J., Laux, G., and Kapfhammer, H. P., Springer Verlag, Stuttgart.

Mundt C, Kasper S. [Schizophrenia specificity of negative and basic symptoms]. Nervenarzt. 1987; 58: 489-495.

Murray RM, Jones P, O'Callaghan E. Fetal brain development and later schizophrenia. Ciba.Found.Symp. 1991; 156:155-63; discussion 163-70: 155-163.

Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW, Haimson J, Smith RS, O'Donnell B, Kimble M, Kikinis R, Jolesz FA. Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia [see comments]. Am.J.Psychiatry. 1993; 150: 1849-1855.

Nopoulos P, Torres I, Flaum M, Andreasen NC, Ehrhardt JC, Yuh WT. Brain morphology in first-episode schizophrenia. Am.J.Psychiatry. 1995; 152: 1721-1723.

O'Donnell BF, Shenton ME, McCarley RW, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, Jolesz FA. Conjoint left asymmetry of auditory P300 voltage and MRI volume of posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: a quantitative evaluation. Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.Suppl. 1995; 44:387-94: 387-394.

O'Donnell BF, Shenton ME, McCarley RW, Faux SF, Smith RS, Salisbury DF, Nestor PG, Pollak SD, Kikinis R, Jolesz FA. The auditory N2 component in schizophrenia: relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities. Biol.Psychiatry. 1993; 34: 26-40.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia. 1971; 9: 97-113.

Pandya DN. Anatomy of the auditory cortex. Rev.Neurol.(Paris.). 1995; 151: 486-494.

Pearlson GD. Superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia: a selective review. Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry. 1997; 21: 1203-1229.

Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, Menon RR, Richards SS, Aylward EH, Federman EB, Chase GA, Petty RG, Tien AY. Ziskind-Somerfeld Research Award 1996. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. Biol.Psychiatry. 1997; 41: 1-14.

Pearlson GD, Marsh L. Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. Biol.Psychiatry. 1999; 46: 627-649.

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

Rajarethinam RP, DeQuardo JR, Nalepa R, Tandon R. Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. Schizophr.Res.2000.Jan.21.;41.(2.):303.-12. 2000; 41: 303-312.

Roberts GW, Bruton CJ. Notes from the graveyard: neuropathology and schizophrenia. Neuropathol.Appl.Neurobiol. 1990; 16: 3-16.

Roberts GW, Colter N, Lofthouse R, Bogerts B, Zech M, Crow TJ. Gliosis in schizophrenia: a survey. Biol.Psychiatry. 1986; 21: 1043-1050.

Roberts GW, Colter N, Lofthouse R, Johnstone EC, Crow TJ. Is there gliosis in schizophrenia? Investigation of the temporal lobe. Biol.Psychiatry. 1987; 22: 1459-1468.

Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Feiner D, Rotrosen J, Wolkin A. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. Arch.Gen.Psychiatry 2000.May.;57.(5.):471.-80. 2000; 57: 471-480.

Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Rotrosen J, Wolkin A. Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. Psychiatry Res. 2002; 116: 1-23.

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

Shapleske J, Rossell SL, Woodruff PW, David AS. The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. Brain Res.Brain Res.Rev. 1999; 29: 26-49.

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

Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. N.Engl.J.Med. 1992; 327: 604-612.

Shenton ME, O'Donnell BF, Nestor PG, Wible CG, Kikinis R, Faux SF, Pollak SD, Jolesz FA, McCarley RW. Temporal lobe abnormalities in a patient with schizophrenia who has word-finding difficulty: use of high-resolution magnetic resonance imaging and auditory P300 event-related potentials. Harv.Rev.Psychiatry. 1993; 1: 110-117.

Shenton ME, Wible CG, McCarley RW. A review of magnetic resonance imaging of brain abnormalities in schizophrenia. 1997; 297-380. In: Brain imaging in Clinical Psychiatry. Marcel Dekker, Inc., New York.

Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M, Toone B. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. Am.J.Psychiatry. 2001; 158: 234-243.

Soyka M. [Addiction and schizophrenia. Nosological, clinical and therapeutic questions. 1. Alcoholism and schizophrenia]. Fortschr.Neurol.Psychiatr. 1994; 62: 71-87.

Steinmetz H, Volkmann J, Jancke L, Freund HJ. Anatomical left-right asymmetry of language-related temporal cortex is different in left- and right-handers. Ann.Neurol. 1991; 29: 315-319.

Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO, Marsh L, Pfefferbaum A. Patterns of regional cortical dysmorphology distinguishing schizophrenia and chronic alcoholism. Biol.Psychiatry. 1998; 43: 118-131.

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

Tamminga CA, Vogel M, Gao X, Lahti AC, Holcomb HH. The limbic cortex in schizophrenia: focus on the anterior cingulate. Brain Res.Brain Res.Rev. 2000; 31: 364-370.

Tien AY, Eaton WW, Schlaepfer TE, McGilchrist IK, Menon R, Powers R, Aylward E, Barta P, Strauss ME, Pearlson GD. Exploratory factor analysis of MRI brain structure measures in schizophrenia. Schizophr.Res. 1996; 19: 93-101.

Torrey EF. A viral-anatomical explantation of schizophrenia [see comments]. Schizophr.Bull. 1991; 17: 15-18.

van Os J, Jones P, Lewis G, Wadsworth M, Murray R. Developmental precursors of affective illness in a general population birth cohort. Arch.Gen.Psychiatry. 1997; 54: 625-631.

Vita A, Dieci M, Giobbio GM, Caputo A, Ghiringhelli L, Comazzi M, Garbarini M, Mendini AP, Morganti C, Tenconi F. Language and thought disorder in schizophrenia: brain morphological correlates. Schizophr.Res. 1995; 15: 243-251.

Vogeley K, Hobson T, Schneider-Axmann T, Honer WG, Bogerts B, Falkai P. Compartmental volumetry of the superior temporal gyrus reveals sex differences in schizophrenia--a post-mortem study. Schizophr.Res. 1998a; 31: 83-87.

Vogeley K, Hobson T, Schneider-Axmann T, Honer WG, Bogerts B, Falkai P. Compartmental volumetry of the superior temporal gyrus reveals sex differences in schizophrenia--a post-mortem study. Schizophr.Res. 1998b; 31: 83-87.

Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. Schizophr.Res. 1995; 16: 87-110.

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

Woodruff PW, Wright IC, Bullmore ET, Brammer M, Howard RJ, Williams SC, Shapleske J, Rossell S, David AS, McGuire PK, Murray RM. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. Am.J.Psychiatry. 1997; 154: 1676-1682.

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects (revised October 7, 2000). HIV.Clin.Trials. 2001; 2: 92-95.

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

Zakzanis KK, Heinrichs RW. Schizophrenia and the frontal brain: a quantitative review. J.Int.Neuropsychol.Soc. 1999; 5: 556-566.

Zakzanis KK, Poulin P, Hansen KT, Jolic D. Searching the schizophrenic brain for temporal lobe deficits: a systematic review and meta-analysis. Psychol.Med. 2000; 30: 491-504.

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

Zipursky RB, Marsh L, Lim KO, DeMent S, Shear PK, Sullivan EV, Murphy GM, Csernansky JG, Pfefferbaum A. Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. Biol.Psychiatry. 1994; 35: 501-516.

Zubin J. Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia? Schizophr.Bull. 1985; 11: 461-470.

8. Abkürzungen

3D-MPRAGE	T-1 gewichtete dreidimensionale MRT-Untersuchungssequenz (3D magnetization prepared rapid gradient echo sequence)
AC	Asymmetry Coefficient
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BRAINS	Bildverarbeitungssoftware (Brain Research: Analysis of Images)
CGI	Clinical Global Impression
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid)
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EPS	mittels Simpson Angus Extrapyramidal Side Effects Dating Scale
FOV	dreidimensionales Bilderfassungsfeld (Field Of View)
FTP	Protokoll zum Datentransfer zwischen Computern (File Transfer Protocol)
HDT	Hand Dominance Test
MR	Magnet-Resonanz
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MW	Mittelwert
PANSS	Skala für Positiv- und Negativsymptomatik
PD	Protonendichte
PT	Planum temporale
ROI	zu untersuchende Region (Region Of Interest)

SANS	Skala für Negativsymptomatik
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
STG	Gyrus temporalis superior (Superior Temporal Gyrus)
T1	Spin-Spin-Relaxationszeit
T2	Spingitter-Relaxationszeit
TE	Echozeit (Time of Echo)
TR	Repetitionszeit (Time of Repeat)
Voxel	dreidimensionales Bilddatensatzelement (Volume element)
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1.: Verwendeter Studien-MRT-Datensatz nach standardisiertem Sequenzprotokoll 16
Abbildung 3.2.: Datentransfer der MRT-Datensätze..... 17
Abbildung 3.3.: Darstellung des individuell angepassten Talairach-Koordinatensystems an einem strukturellen dreidimensionalen MRT-Datensatz..... 18
Abbildung 3.4.: Darstellung der interaktiven Bearbeitung des linken anterioren STG..... 20
Abbildung 4.1.: Gruppenvergleich intrakranielles Gesamtvolumen. 25
Abbildung 4.2.: Gruppenvergleich der Gesamtvolumina des linken und rechten STG. 26
Abbildung 4.3.: Gruppenvergleich der Volumina des linken und rechten anterioren STG. 27
Abbildung 4.4.: Gruppenvergleich der Volumina des linken und rechten posterioren STG. 28
Abbildung 4.5.: Gruppenvergleich der Volumina des linken und rechten anterioren STG. 29
Abbildung 4.6.: Gruppenvergleich der Volumina des linken und rechten posterioren STG. 30
Abbildung 4.7.: Korrelation von BPRS-Denkstörungs-Index und Volumen der grauen Substanzklasse des linken posterioren STG. 32

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1.: Demographische Ergebnisse..... 23
Tabelle 4.2.: Volumenergebnisse..... 24

11. Danksagung

Ich möchte allen danken, die mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht haben, insbesondere Herrn Prof. Dr. H.-J. Möller für seine custodiale Hand, Frau Dr. E. Meisenzahl für ihre motivierende Betreuung, und Herrn Dr. J. Strauß für seine Zeit und seinen Rat.
Nicht unerwähnt sollen alle diejenigen Geduldigen sein, die mir immer hilfreich, manchmal aufmunternd und antreibend, zur Seite standen.

12. Lebenslauf

28.01.1970	Geburt in Weilheim i. OB
1976 bis 1980	Grundschule Raisting, Landkreis Weilheim-Schongau
1980 bis1989	Gymnasium Weilheim, Weilheim i. OB
Mai 1989	Abitur
Juni 1989 bis Aug. 1990	Grundwehrdienst
1990 bis1997	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Sept. 1992	Erste ärztliche Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität München
März 1996	Zweite ärztliche Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Mai 1997	Dritte ärztliche Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Juli 1997 bis Dez. 1999	Arzt im Praktikum an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Jan. 1999	Approbation
Jan. 1999 bis Juni 2003	Assistenzarzt an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Juli 2003 bis Juni 2004	Assistenzarzt an der Neurologischen Klinik Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München