

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

**Interhemisphärische Kohärenzen und Corpus Callosum Größe bei Patienten mit Schizophrenie
eine Untersuchung der interhemisphärischen Konnektivität**

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
An der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
David A. B. Rehm
aus Herdecke

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Hegerl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Lange
Priv. Doz. Dr. Th. Mayer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Oliver Pogarell

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 05.07.2007

Inhalt

1 Einleitung

1.1. Schizophrenie und Hirnentwicklung	1
1.2. Gestörte Konnektivität bei Schizophrenie	2
1.3. Interhemisphärische Konnektivität	4
1.3.1 EEG-Kohärenz	4
1.3.2 Interhemisphärische Kohärenz bei Schizophrenie	5
1.3.3 Corpus Callosum	6
1.3.3.1. Anatomie des CC	6
1.3.3.2. Entwicklung des CC	7
1.3.3.3. CC-Missbildungen	7
1.3.3.4. CC und interhemisphärische Kohärenz	8
1.3.3.5. Anatomische Befunde des CC bei Schizophrenie	10
1.3.3.6. CC und Symptomatologie	12
1.3.4 Weitere Aspekte zur transkallosalen interhemisphärischen Konnektivität bei Schizophrenie	12
1.4 Fragestellung	13

2 Methodik

2.1. Untersuchungskollektiv	16
2.3.1 Patienten mit Schizophrenie	16
3.3.1 Gesunde Kontrollen	17
2.2 Rating Skalen	17
2.2.1 Händigkeitstest (Edinburgh Inventar)	17
2.2.2 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	18
2.2.3 Weitere klinische Test-Variablen	20
2.3 Elektroenzephalographie (EEG)	20
2.3.1 EEG-Aufzeichnung	20
2.3.2 Quantitative und qualitative EEG-Verarbeitung	21
2.3.2.1 Filterung	21
2.3.2.2 Visuelle Artefaktkorrektur	21
2.3.2.3 Artefaktkontrolle	22
2.3.2.4 Vigilanzkontrolle	22
2.3.2.5 Bipolare Datendarstellung	23
2.3.2.6 Segmentierung	24
2.3.2.7 Fast Fourier Transformation (FFT)	25

2.3.2.8	Kohärenzberechnung	26
2.3.2.9	Interhemisphärische Kohärenzen	28
2.4	Bildgebende Verfahren	29
2.4.1	MRT	29
2.4.2	Vermessung des Corpus Callosum	29
2.4.3	Unterteilung des CC	30
2.5	Statistische Analysen	32
2.5.1	Deskriptive Statistiken	32
2.5.2	Gruppenvergleich und Mittelwertvergleich	32
2.5.3	Einfluss der neuroleptischen Medikation	33
2.5.4	Korrelation CC-Größe und Kohärenzen	34
2.5.5	Korrelation PANSS mit Kohärenzen und CC-Größe	34
2.5.6	Signifikanzniveau	34
3	Ergebnisse	
3.1	Demographische Variablen	35
3.2	Corpus Callosum-Größe	35
3.3	Interhemisphärische Kohärenzen	36
3.4	Korrelation CC-Größe und interhemisphärischen Kohärenzen	37
3.4.1	Kontrollgruppe Gesunder	37
3.4.2	Gruppe der Patienten mit Schizophrenie	41
3.5	Korrelation PANSS mit Kohärenzen	44
3.6	Korrelationen PANSS mit CC-Größe	46
3.7	Medikamenteneinfluss der Neuroleptika	46
3.7.1	Korrelation Neuroleptika und Kohärenzen	46
3.7.2	Lineare Regression	48
3.7.3	Angenommene auf Neuroleptika-Einfluss adjustierte Kohärenzmittelwerte	48
3.7.4	Korrelationen von Kohärenzen und CC-Größe für die angenommenen auf den Neuroleptika-Einfluss adjustierten Werte	48
3.7.5	Korrelationen der PANSS mit den Kohärenzen für die angenommenen auf den Neuroleptika-Einfluss adjustierten Werte	52

4	Diskussion	53
4.1	Corpus Callosum (CC)-Größe	54
4.1.1	Klinische Variablen der PANSS-Skala und CC-Größe	54
4.2	Interhemisphärische Kohärenzen	54
4.2.1.	Interhemisphärische Kohärenzen und neuroleptische Medikation	55
4.2.2	Klinische Variablen der PANSS-Skala und Kohärenz	56
4.3.	CC-Größe und interhemisphärische Kohärenzen	57
4.3.1.	Interhemisphärische Hyperkonnektivität und Corpus Callosum	58
4.3.2.	Kortikale Aspekte der interhemisphärischen Konnektivitätsstörung	60
4.3.3.	Neuroleptika und Hyperkonnektivität	61
4.4.	Schwächen und Kritikpunkte	61
5	Zusammenfassung	63
	Referenzen	66
	Danksagung	79
	Lebenslauf	80

1. Einleitung

1.1 Schizophrenie und Hirnentwicklung

Bereits Kraepelin und Bleuler hatten die Vermutung, dass die Schizophrenie im Zusammenhang mit organischen Hirnveränderungen stehen würde (Kraepelin 1919; Bleuler 1911).

Heutzutage wird die Ursache der Erkrankung häufig in einer gestörten Hirnentwicklung gesehen, wobei der Zeitpunkt der Störung sowohl prä-, peri- oder postnatal liegen könnte (Marenco and Weinberger 2000). Verschiedenen Assoziationen von Einflüssen und Veränderungen in der kindlichen Entwicklung und erhöhtem Schizophrenie-Risiko wurden erforscht, z.B. pränatale Einflüsse wie mütterliche Infektionen in der Schwangerschaft (Brown et al. 2000), und perinatale Störungen wie Geburtskomplikationen (Cannon et al. 1993; Verdoux et al. 1997); oder es wurden motorische Störungen bei Kleinkindern als prädisponierend für die Entwicklung einer späteren Schizophrenie gefunden (Walker et al. 1994).

Die Neuroembryologische Hypothese zur Entstehung der Schizophrenie nimmt eine Entwicklungsstörung des Gehirns an, die wahrscheinlich auch genetisch determiniert ist (Weinberger and Lipska 1995). Diese genetische Disposition ist polygenetisch vererbt, (Risch 2000) und es wurden schon einige assoziierte Gen-Loci gefunden (Pulver 2000).

Da jedoch bei eineiigen Zwillingen die gleichzeitige Erkrankung beider an Schizophrenie nur die 50%-Marke erreicht (Gottesmann II 1991), ist die genetische Prädisposition allein noch keine ausreichende Erklärung für die klinische Manifestation der Schizophrenie. So scheinen in Zwillingsstudien nicht-geteilte Umweltfaktoren hauptverantwortlich für den Anteil der Anlage zur Schizophrenie zu sein, welcher auf Umweltfaktoren zurückzuführen ist (Tsuang et al. 2001). Auch Umweltfaktoren spielen demnach eine bedeutende Rolle.

So werden bei der Entstehung der Schizophrenie im Zusammenhang mit einer Hirnentwicklungsstörung frühe pathogenetische biologische Ereignisse postuliert, die dann erst später zu klinischer Manifestation führen (Chua and Murray 1996): die so entstehende frühe Störung könnte eine Disposition schaffen, die im Sinne des Vulnerabilitäts-Stress-Modells dann später zum Ausbruch einer Schizophrenie führt (Zubin and Spring 1977). Auch Weinberger nahm an, dass eine vorbestehende Hirn-Schädigung aus der frühen Kindheit durch Interaktion mit Ereignissen der normalen später auftretenden Entwicklung zur Manifestation der Erkrankung führt (Weinberger 1987). Dabei könnte eine anfangs klinisch stumme Hirn- Schädigung auch durch spätere, *normale* neuronale Entwicklungsprozesse,

welche dann aufgrund der Störung fehlerhaft ablaufen in Erscheinung treten (Marenco and Weinberger 2000).

Ein Beispiel aus der Tierforschung für die verzögerte Manifestation einer früheren Störung ist das später auftretende gestörte Verhalten von Ratten in der Adoleszenz, die eine frühe Schädigung des Hippokampus erfahren hatten (Lipska et al. 1998).

Mit Hilfe von Computer-Simulationen schlugen McGlashan und Hoffmann (2000) ein Modell vor, in dem Entwicklungsstörungen sowohl zu perinatalen, als auch zu adoleszenten Zeiten auftreten, die dann schließlich zu einer Störung der Konnektivität führen, welche eine mögliche pathologische Grundlage der Schizophrenie darstellt (s.u.).

1.2 Gestörte Konnektivität bei Schizophrenie

In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass lokale und lange axonale Äste anfangs übermäßig gebildet und anschließend wieder stark eliminiert werden (Bressoud and Innocenti 1999; LaMantia and Rakic 1990a). Mit dieser regressiven Phase geht die Synaptogenese einher, die zur Überproduktion von Synapsen führt, welche dann auch wieder teilweise abgebaut werden (Cragg 1975; Huttenlocher et al. 1982; Bourgeois and Rakic 1993).

Eine Fehlregulation des Verhältnisses von Produktion und Elimination von Axonen und Synapsen kann somit zu gestörter Konnektivität (d.h. die über Verbindungen miteinander abgestimmte Aktivität bzw. gemeinsame Aktivität neuronaler Systeme) führen, sei es eine Hypo-, Hyper- oder Dyskonnektivität.

Die Schizophrenie wird als Zustand von abweichender Konnektivität zwischen kortikalen Neuronen, besonders im präfrontalen und temporalen Kortex gesehen (Selemon and Goldman-Rakic 1999; Selemon 2001; Lewis and Lieberman 2000; McGlashan and Hoffman 2000).

Hypo- und Hyperkonnektivität:

Im Sinne einer Hyperkonnektivitäts-Hypothese (pathologisch verstärkte Konnektivität bei Patienten mit Schizophrenie) stellte Feinberg (Feinberg 1982) die Theorie einer fehlerhaften zu geringen Elimination von Synapsen und in der Entwicklung während der Adoleszenz auf.

Die Hypokonnektivitäts-Hypothese (pathologisch verminderte Konnektivität) nimmt im Gegensatz dazu eine zu starke Elimination von Synapsen in der Entwicklung an (Beaumont and Dimond 1973; Friston and Frith 1995; Keshavan et al. 1994).

Für die Hypokonnektivitäts-Hypothese sprechen Befunde von erhöhter neuronaler Dichte im zerebralen Kortex, insbesondere im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Selemon et al. 1995; Selemon et al. 1998). Im Lichte einer volumetrischen Reduktion des Frontallappens

(Schmitt et al. 2001) könnte dies auf eine Verminderung des interneuronalen Neuropils hinweisen, wie in der „Reduced Neuropil Hypothesis“ postuliert wurde (Selemon and Goldman-Rakic 1999). Ist das Neuropil reduziert, stehen die Neuronen dichter zusammen (Schlaug et al. 1993). Eine Verminderung des Neuropils impliziert eine Verminderung der Anzahl oder Größe seiner Komponenten, sprich axonale und dendritische Äste, dendritische Dornen, synaptische Endigungen sowie Glia und Anderes und somit eine Verminderung der über diese Strukturen vermittelte Konnektivität. Dazu passen auch Befunde von reduzierten dendritischen Dornen an Pyramidenzellen in Lamina III des präfrontalen Kortex (Glantz and Lewis 2000; Garey et al. 1998).

Auch robuste anatomische Befunde wie die Vergrößerung der Hirn-Ventrikel (Shenton et al. 2001) scheinen mit der Hypokonnektivitäts-Hypothese kompatibel zu sein.

Bemerkenswerterweise ist die Metachromatische Leukodystrophie, eine Erkrankung der weißen Substanz die zu einer Abnahme der kortikalen Verbindungen durch Demyelinisierung führt, mit schizophrenie-artigen Symptomen assoziiert (Hyde et al. 1992; Finelli 1985; Fukutani et al. 1999). Nicht nur sind hier vornehmlich frontale Regionen und Corpus Callosum von der Demyelinisierung betroffen, sondern die psychotischen Symptome treten bei Patienten mit spätem Ausbruch auf, bei denen der Ausbruch der Krankheit in der Adoleszenz oder dem frühen Erwachsenenalter lag, dem typischen Ausbruchsalter der Schizophrenie (Hyde et al. 1992).

Eine Hyperkonnektivitäts-Hypothese wurde auf Grund von Befunden erhöhter EEG-Kohärenz bei Patienten mit Schizophrenie angenommen (s.u., Kap. Kohärenz). Die Hyperkonnektivität betrifft eher die interhemisphärische Konnektivität und steht somit nicht unbedingt im Gegensatz zur oben erwähnten eher intrakortikalen Hypokonnektivität. So sind bei der Reduzierung des Neuropils hauptsächlich Interneuronen betroffen, deren Zellverlust im präfrontalen Kortex (Benes et al. 1991) für die Hyperkonnektivitäts-Hypothese spricht. Die Interneuronen beeinflussen umliegende Zellen wie z.B. pyramidale Zellen überwiegend über den inhibitorischen Transmitter GABA (Lewis 2000). Eine Abnahme der GABAergen Funktion wird durch eine Reduktion der GABA-Aufnahme im Kortex (Simpson et al. 1989) und die Reduktion Parvalbumin-positiver Zellen im präfrontalen Kortex (Beasley and Reynolds 1997), sowie eine Hochregulierung von GABA_A-Rezeptoren an Pyramidenzellen des präfrontalen Kortex von Patienten mit Schizophrenie (Benes et al. 1996) gestützt. Auch die verminderte Dichte der Axone von Chandelier-Zellen im dorsolateralen präfrontalen Kortex, einem Subtyp von Interneuronen welcher die proximalen Axone von Pyramidenzellen mit seinen inhibitorischen Synapsen umgibt, spricht für die verminderte GABAerge Inhibition (Woo et al. 1998). Diese Veränderungen betreffen insbesondere Lamina III und IV des präfrontalen Kortex (Pierri et al. 1999). Damit führt die verminderte GABAerge Aktivität im präfrontalen Kortex zu einer Abnahme des inhibitorischen Einflusses auf die

Pyramidenzellen, insbesondere in Lamina III. Die Pyramidenzellen aus Lamina III sind wiederum auch die Ursprungsorte von interhemisphärischen Verbindungen (s.u.), so dass Hinweise für eine interhemisphärische Störung vorliegen.

1.3 Interhemisphärische Konnektivität

1.3.1 EEG-Kohärenz

Die Analyse der EEG-Kohärenz gilt als Indikator für funktionelle Verbindungen zwischen verschiedenen kortikalen Regionen (Thatcher et al. 1986; Busk and Galbraith 1975; Sklar et al. 1972; Shaw 1981). Kohärenz beschreibt als Korrelations-Funktion den Zusammenhang zwischen EEG-Signalen in Hinsicht auf deren Frequenzspektrum. Da die EEG-Kohärenz unabhängig von der Amplitude ist, weil die Signale hinsichtlich ihres Frequenzspektrums untersucht werden und der Einfluss der Amplitude auf die Kohärenz zumindest bei größeren Distanzen (wie bei interhemisphärischen Kohärenzen) minimal ist (Nunez et al. 1997), ist die Kohärenz-Analyse eine relativ sichere Methode, da Differenzen der EEG-Power die Kohärenz nicht beeinflussen.

Kohärenz bei Gesunden:

In dem 2-Kompartimente Modell von Thatcher et al (Thatcher et al. 1986) wurde zwischen der Verteilung von langen und kurzen kortiko-kortikalen assoziativen Fasern unterschieden. Unter der Annahme, dass die Kohärenz mit der Dichte von Verbindungen steigt, postulierten Thatcher et al., dass die Kohärenz zwischen naheliegenden Elektroden hauptsächlich abhängig von lokalen Verbindungen ist, die durch intrakortikale Interneuronen gebildet werden. Dieses System aus kurzen oder lokalen Verbindungen besteht nach dem Modell von Braitenberg (1978) u.a. aus basalen Dendriten und axonalen Kollateralen und ist hauptsächlich der grauen Substanz zuzuordnen. Das zweite Kompartiment, die Kohärenz zwischen weit entfernten Elektroden, wird durch lange axonale Verbindungen verursacht. Das System der langen Verbindungen wiederum besteht nach Braitenberg (1978) vor allem aus apikalen Dendriten und den Haupt-Axonen und repräsentiert einen Großteil der weißen Substanz.

Thatcher et al. (1986) fanden durch multivariate Regressions-Analyse bei 189 gesunden Kindern, dass die interhemisphärische Kohärenz frontaler Regionen (F3-F4) am stärksten von parieto-okzipitalen Regionen abhängig waren, während der umgekehrte Fall nicht zutraf, die okzipitalen Kohärenzen also unabhängig von den frontalen waren. Dies wurde im Sinne der integrativen Funktion der frontalen Hirnlappen interpretiert, die in starker Konnektivität zu

anderen Hirnarealen durch lange axonale Verbindungen stehen, während die posterioren Regionen mehr spezifisch-lokalisierte Funktionen durch kurze Verbindungen ausüben.

Der Einfluss des Alterns auf die interhemisphärische Kohärenz bei gesunden Probanden wurde von Duffy (1996) an 371 Personen im Alter von 20 bis 79 Jahren untersucht. Es ergab sich eine generelle Tendenz zu einer Kohärenz-Abnahme. Dies scheint zu einer Verkleinerung des Corpus Callosum im Alter zu passen (Cowell et al. 1992; Laissy et al. 1993), weil durch das Corpus Callosum die wichtigsten kommissuralen Verbindungen ziehen (s.u.), sowie zu einer generellen Verminderung der weißen Substanz im Alter (Meier-Ruge et al. 1992).

1.3.2 Interhemisphärische Kohärenz bei Schizophrenie:

Studien zur interhemisphärischen Kohärenz (**Icoh**) in der Schizophrenie haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Eine frühe Studie fand eine verminderte Icoh von Patienten mit Schizophrenie und gesunder Linkshänder im Vergleich zu neurotischen Patienten und gesunden Rechtshändern (Shaw et al. 1983) und interpretierte dies im Sinne einer gestörten kallosalen Funktion und einer diffuseren, weniger lateralisierten kortikalen Organisation in der Schizophrenie. Ford et al. (1986) dagegen berichteten von einer erhöhten Icoh an medizierten Patienten. In der Studie von Ford et al., in der die Kohärenz im ruhigen Wachzustand mit geschlossenen Augen gemessen wurde, bestand die Kontrollgruppe aus einer Gruppe geriatrischer Patienten; die anderen Gruppen hatten andere psychiatrische Diagnosen. Einerseits kam man zu dem Schluss, dass die Kohärenz im Alter abnimmt, gleichzeitig ergaben sich in dieser Studie Hinweise, dass auch die neuroleptische Medikation die Kohärenz vermindert und dass die Patienten mit Schizophrenie mit neuroleptischer Medikation, dennoch eine erhöhte (auch interhemisphärische) Kohärenz hätten (Ford et al. 1986).

Im Gegensatz dazu konnte in der folgenden Studie von Merrin et al. (1989), die primär unmedizierte Patienten untersuchte (in Ruhe mit geöffneten Augen und nach Tasks), nach anschließender medikamentöser Behandlung kein signifikanter Effekt der Behandlung auf die Kohärenz gezeigt werden. Die interhemisphärische Kohärenz bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Patienten mit Störungen der Affektivität war im Theta-Bereich erhöht, allerdings zeigte ein post-hoc t-test, dass nur im Vergleich zur Gruppe mit affektiver Störung eine Signifikanz gegeben war.

Im Folgenden zeigten 2 Studien eine erhöhte Icoh bei Patienten mit Schizophrenie (Nagase et al. 1992; Wada et al. 1998), 1 Studie eine nicht-signifikant erhöhte Icoh (Mann et al. 1997), 1 Studien eine Abnahme (Winterer et al. 2001) und 1 Studie keinen Unterschied zwischen Patienten mit Schizophrenie und Kontrollen (Tauscher et al. 1998). Alle Studien

unterscheiden sich jedoch in verschiedenen methodologischen Aspekten wie Geschlecht, Medikation, EEG-Ableitung, analysierte Frequenzbänder, sowie EEG-Ableitung in Ruhe oder bei Aufgaben.

Somit besteht weiterer Forschungsbedarf im Sinne einer Untersuchung einer strengeren, einheitlicheren Kriterien genügenden Population.

Interhemisphärische Kohärenz und Symptomatik

Merrin et al. fanden einen Zusammenhang zwischen verminderter interhemisphärischer Alpha-Kohärenz und Negativsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie in Ruhe mit geöffneten Augen (Merrin and Floyd 1992) und mit geschlossenen Augen (Merrin and Floyd 1996).

1.3.3 Corpus Callosum

Für das Konzept der Schizophrenie als Konnektivitätsstörung die besonders auch die interhemisphärische Konnektivität betrifft, ist das Corpus Callosum (CC) von großer Bedeutung: es stellt die wichtigste kommissurale Verbindung zwischen den beiden Hemisphären dar und seine Integrität ist entscheidend für eine normale interhemisphärische Kommunikation (Gazzaniga 2000). Auch klinische Zusammenhänge zwischen CC-Störungen und Psychose weisen auf seine Bedeutung für die Schizophrenie hin (s.u.). Die Axone die durch das CC kreuzen entspringen im Kortex der jeweiligen Hemisphäre (ipsilateraler Kortex) vorwiegend in Lamina III und münden kontralateral in Lamina IV und V (Jacobson and Trojanowski 1974;Conti and Manzoni 1994;Jones et al. 1979).

Da sich bei Patienten mit Schizophrenie eine Größenabnahme der Pyramidenzellen in Lamina III des präfrontalen Kortex zeigt (Rajkowska et al. 1998;Pierri et al. 2001), besteht hier ein Hinweis für eine gestörte kortiko-kortikale Konnektivität, die vor allem das CC betreffen dürften.

1.3.3.1. Anatomie des CC

Untersuchungen an Primaten und Katzen haben gezeigt, das die Axone kortikaler Regionen das CC in topographischer Anordnung durchkreuzen (Pandya and Selzer 1986;Lomber et al. 1994): im hinteren Abschnitt des CC (Isthmus und Splenium) sind Fasern des visuellen Kortex, des posterioren Parietallappens und des temporalen Kortex enthalten; den mittleren Abschnitt des CC (Trunkus) durchkreuzen Fasern des sensomotorischen Kortex und der vorderen Inselregion; und die vorderen CC-Abschnitte (Rostrum, Genu), beinhalten Fasern des prämotorischen und präfrontalen Kortex.

Ähnlich scheint die Anordnung der Axone im menschlichen CC zu sein (de Lacoste et al. 1985).

Ein Großteil der kallosalen Projektionen ist exzitatorisch, die häufigsten Neurotransmitter sind Aspartat und Glutamat. Die inhibitorische Wirkung im kontralateralen Kortex wird vornehmlich über GABAerge Zwischenneuronen vermittelt, hier spielen die kallosalen Axone nur eine geringe Rolle (Conti and Manzoni 1994).

1.3.3.2. Entwicklung des CC

In der 8.-12. Woche der Embryonalentwicklung entsteht das CC, und im Zuge des Einwachsens von Axonen in die kontralaterale Hemisphäre bildet sich anfangs das Genu, von dem aus sich das CC weiter nach dorsal ausbildet (Kawamura et al. 2002). Seine endgültige Form hat das CC etwa im 9. Monat angenommen, wobei es in der weiteren Entwicklung noch bis etwa zum 30. Lebensjahr zu Volumenzunahme durch weiter zunehmende Myelinisierung der Axonscheiden und Vergrößerung des Axondurchmessers durch die Zunahme des Zytosols kommt (Pujol et al. 1993;Keshavan et al. 2002a;Giedd et al. 1999).

Bei der Katze findet sich in der frühen postnatalen Phase eine starke Abnahme der Anzahl der Axone im CC, die sich bis in die spätere postnatale Phase hinzieht, obgleich es gleichzeitig zu einer ausgeprägten Größenzunahme des CC mit einer Dickenzunahme der Axone kommt (Berbel and Innocenti 1988). Auch beim Rhesus-Affen werden etwa 70% der kallosalen Axone innerhalb der ersten 4 Monate nach der Geburt eliminiert (LaMantia and Rakic 1990b). Ähnlich findet sich beim Menschen eine Elimination von Axonen im CC während dessen Entwicklung (Clarke et al. 1989).

Das späte klinische Auftreten der Schizophrenie im frühen Erwachsenenalter und die sich bis ins Erwachsenenalter hinziehende Reifung des CC könnten auf eine mögliche Bedeutung des CC für die Pathogenese dieser Erkrankung hinweisen.

1.3.3.3. CC-Missbildungen

Entsprechend seiner zeitlichen Entwicklung kann es zu kompletten bzw. partiellen Agenesien des CC in der frühen Phase des Wachstums vom Genu nach dorsal kommen, während Hypoplasien des CC in der späten Phase der Volumenzunahme entstehen (Kawamura et al. 2002).

Nach David (David 1994;David et al. 1993) besteht ein Zusammenhang zwischen vollständiger oder partieller CC-Agenesie und Psychose, da die Erkrankungsrate in diesem

Falle erhöht war. Umgekehrt scheint auch die Prävalenz der partiellen CC-Agenesien in der Schizophrenie erhöht zu sein (Swayze et al. 1990).

Es wurde auch von weiteren Fällen von CC-Agenese in Assoziation mit schizophrener Symptomatik berichtet (Edelstyn et al. 1997; Motomura et al. 2002); in dem Fallbericht von Motomura et al. handelte es sich um eineiige Zwillinge mit vollständiger CC-Agenese und Schizophrenie, mit typischem Beginn der psychotischen Symptomatik bei 21 und 23 Jahren.

CC-Agenesien und interhemisphärische Kommunikation

Klinisch sind Patienten mit CC-Agenesien im Alltag oft unauffällig und fallen meist erst durch spezielle neuropsychologische Tests auf. So finden sich z.B. Störungen bei der bimanuellen Koordination (Jeeves 1986; Sauerwein and Lassonde 1994) und der räumlichen Lokalisation von Berührungen (Dennis 1976; Sauerwein and Lassonde 1994).

Bei CC-Dysgenesien gibt es Hinweise für eine gestörte interhemisphärische Kommunikation. In Tests, die auf die Unterschiede zwischen Transferbedingungen, in der die kontralaterale Hemisphäre mit einbezogen wird und Non-Transferbedingungen, in denen nur eine Hemisphäre beansprucht wird abzielen, zeigten kallosotomierte Patienten in Transferaufgaben wesentlich schlechtere Ergebnisse als in Non-Transferaufgaben (Geffen et al. 1985).

Es gibt auch Messungen von Reaktionszeit-Unterschieden von gekreuzten und ungekreuzten Bedingungen (CUD, crossed uncrossed difference), bei denen die Reaktionszeit auf einen visuellen Stimulus in der linken oder rechten Gesichtshälfte mit der ipsilateralen oder kontralateralen Hand gemessen wird: hier wiesen kallosotomierte Patienten eine verlängerte CUD auf (Aglioti et al. 1993; Tassinari et al. 1994), was als Indiz eines gestörten kallosalen Transfers gilt.

Auch die sogenannte transkallosale Inhibition, die bei Stimulation des motorischen Kortex mittels transkranieller Magnetstimulation nach einer kontralateralen Kontraktion von Handmuskeln zu einer ipsilateralen Inhibition führt, ist bei CC-Schäden aufgehoben oder tritt mit verlängerter Latenz ein (Meyer et al. 1995; Meyer et al. 1998).

1.3.3.4. CC und interhemisphärische Kohärenz

Die interhemisphärische Kohärenz ist bei CC-Pathologien verändert.

Der Zusammenhang zwischen der Integrität des CC und der Icoh wurde in einer Einzelfallstudie eines 28-jährigen Patienten mit Schizophrenie mit einem Lipom des Spleniums (durch Vergleich mit normativen Werten einer Durchschnitts-Population) untersucht. Hier war die Icoh im zentralen Kortex-Bereich für die Alpha- und Beta-

Frequenzbänder vermindert und im zentralen, parietalen, temporalen und okzipitalen Bereich für die Delta- und Theta-Frequenzbänder (Pinkofsky et al. 1997).

Um die Bedeutung von CC-Läsionen für die Konnektivität zwischen beiden Hemisphären zu beleuchten, untersuchten Montplaisir et al. (1990) die interhemisphärische Kohärenz bei zwei Patienten die aufgrund einer Epilepsie partiell kallosotomiert wurden. Die interhemisphärische Kohärenz im Schlaf wurde vor und nach der Operation untersucht. Es zeigte sich eine gute topographische Übereinstimmung zwischen resezierter Region und Abnahme der interhemisphärischen Kohärenz, mit einer Abnahme von frontalen Kohärenzen nach anteriorer Resektion und von okzipitalen Kohärenzen nach posteriorer Resektion des CC.

In einer Studie an vier Patienten mit CC-Agenesie und 4 Kontrollen die im Schlaf und im Wachzustand mit geschlossenen Augen durchgeführt wurde, hatten die Patienten eine verminderte interhemisphärische Kohärenz relativ zu den Kontrollen für die meisten Regionen (Nielsen et al. 1993). Die Autoren interpretierten dies im Sinne der interhemisphärischen Kohärenz als Maß für die interhemisphärische Aktivität des CC.

Kuks et al. (1987) fanden bei drei Kleinkindern mit CC-Agenesie im Vergleich zu drei neurologisch unauffälligen Kindern eine verminderte interhemisphärische Kohärenz des Schlaf-EEG im Delta-Bereich.

Allerdings wurde in einem Einzelfallbericht bei einem kallosotomierten Patienten kein Unterschied der interhemisphärischen Kohärenz in den Resektions-korrespondierenden Regionen im Vergleich zu Kontrollen gefunden (Corsi-Cabrera et al. 1995). Während die Autoren schlossen, dass die Rolle des CC nicht entscheidend für die interhemisphärische Kohärenz sei, wiesen Nielsen und Montplaisir darauf hin, dass keine präoperativen Daten vorhanden waren und distanzieren sich von diesem Urteil (Nielsen and Montplaisir 1996).

In einer weiteren Studie an 5 Jugendlichen und 2 Erwachsenen Patienten mit CC-Agenesie (Koeda et al. 1995) und einer gematchten Kontrollgruppe Gesunder wurde eine globale Reduktion der interhemisphärischen Kohärenzen gefunden (für frontale, parietale, zentrale und okzipitale Kohärenzen). Auch dies wurde im Sinne der wesentlichen Bedeutung des CC für die interhemisphärische Synchronisierung des EEG interpretiert.

Auch bei der Alzheimer-Erkrankung, bei der es zu einer Atrophie des CC, unabhängig von subkortikaler Degeneration der weißen Substanz kommt (Janowsky et al. 1996; Hampel et al. 2000), nahm die interhemisphärische Kohärenz mit einer Verkleinerung des CC ab und es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einem regional verkleinerten CC und korrespondierenden interhemisphärischen Kohärenzen (Pogarell et al. 2005).

1.3.3.5. Anatomische Befunde des CC bei Schizophrenie

Anatomische und bildgebende Studien hinsichtlich einer abweichenden CC-Größe in der Schizophrenie zeigen widersprüchliche Befunde, allerdings stehen nur wenige Ergebnisse welche die Aussage einer CC-Vergrößerung unterstützen einer größeren Anzahl einschließlich einer Metaanalyse gegenüber, welche eine CC-Verkleinerung postulieren, sowie einigen Untersuchungen welche keine signifikanten Unterschiede fanden. Damit geht die Tendenz insgesamt in Richtung einer CC-Verkleinerung bei Patienten mit Schizophrenie, bei den Studien welche eine Vergrößerung konstatierten wurden lediglich nicht einheitliche Untergruppen der Schizophrenie untersucht.

CC-Vergrößerung

In frühen Post mortem-Studien wurde bei Patienten mit Schizophrenie mit „schlechter Prognose“ (Rosenthal and Bigelow 1972) und mit auditorischen Halluzinationen (Jones and Miller 1981) von einer erhöhten Dicke des CC als primärem anatomischen Befund berichtet. Auch in einer weiteren Studie berichteten Bigelow et al. (1983) von einer erhöhten Dicke des CC bei Patienten mit Schizophrenie mit früher Erstmanifestation im Gegensatz zu Patienten mit später Erstmanifestation.

In einer MRT-Studie, welche versuchte genetische Faktoren zu berücksichtigen, hatten Patienten mit Schizophrenie ein vergrößertes CC im Vergleich zu gesunden Kontrollen, dabei hatten die Patienten mit positiver Familienanamnese (erkrankte Verwandten 1. Grades) die höchsten Werte (Uematsu et al. 1987).

CC-Verkleinerung

In einer Meta-Analyse (Woodruff et al. 1995) die 313 Patienten und 281 Kontrollen von 1984-93 untersuchte, ergab sich eine leichte aber signifikante Verkleinerung des CC von ca. 0,25 cm². Auch weitere Studien berichteten von CC-Verkleinerungen in der Schizophrenie (Tibbo et al. 1998;Keshavan et al. 2002b;Bachmann et al. 2003). Andere fanden eine Verkürzung des CC (Colombo et al. 1994;Hoppner et al. 2001), eine Verkleinerung des posterioren Segments (Woodruff et al. 1997), des Genu und des Splenium (Downhill, Jr. et al. 2000), sowie des Rostrum und des vorderen Trunkus (Goghari et al. 2005).

Dagegen wurden in weiteren Studien keine signifikanten Größenunterschiede oder nur Tendenzen gefunden (Highley et al. 1999;Meisenzahl et al. 1999;Sachdev and Brodaty 1999;Chua et al. 2000;Rossell et al. 2001), Meisenzahl et al. (1999) fanden z.B. eine signifikante Reduktion der Subregion C3 des CC bei Patienten mit positiver familiärer Vorgeschichte.

Verminderte Anzahl von Axonen, Axondurchmesser, gestörte Myelinisierung:

Eine Verkleinerung des CC kann seine Ursache in einer verminderten Anzahl von interhemisphärischen Axonen, oder aber in einer Abnahme des Durchmessers der Axone (und/oder ihrer Myelin-Scheiden) haben.

Für eine verminderte Anzahl von Axonen bzw. die Abnahme der Faserdichte gibt es Hinweise für Frauen mit Schizophrenie (Highley et al. 1999), aber auch für die Abnahme des Axon- Durchmessers bzw. seiner Myelin-Scheiden gibt es Indizien, z.B. im Sinne einer verminderten fraktionalen Anisotropie im Diffusion tensor imaging (Foong et al. 2000; Agartz et al. 2001).

Hulshoff et al. (2004) fanden im MRT bei einem recht großen Patientenkollektiv von 159 Patienten mit Schizophrenie oder schizophreniformen Störungen eine verminderte Dichte des CC (Genu und Trunkus). Dabei korrelierte die Schwere der Erkrankung mit einer Dichteabnahme im CC. Die Dichteabnahme des CC war gleichzeitig mit einer fokalen Dichteabnahme der grauen Substanz von kortikalen und subkortikalen Regionen (Thalamus) assoziiert. Ähnlich berichteten Diwadkar et al. (2004) von einer verminderten Signalintensität im T₁-gewichteten MRT in allen kallosalen Subregionen (Genu, Trunkus, Isthmus, Splenium) im Vergleich zu Kontrollen und Patienten ohne Schizophrenie.

Diese T₁-Intensitätsabnahme, die abhängig von der Quantität an H₂-Protonen ist, können verschiedene ursächliche Pathologien zugrunde liegen wie eine gestörte Myelinisierung, sowie Veränderungen der Faserdichte und der mikrotubulären Dichte in Axonen (Diwadkar et al. 2004). Im Rahmen der postnatal zunehmenden Myelinisierung kommt es im MRT zur einer Signalintensitätszunahme (Barkovich and Kjos 1988). Im Einklang mit einer generell veränderten Myelinisierung der weißen Substanz in der Schizophrenie (Lim et al. 1999) spricht die Signalintensitätsabnahme also für eine mögliche Störung der Myelinisierung und damit der Konnektivität. Auch in einer weiteren Studie war im MRT die Myelin-Wasserfraktion der T₂-Relaxationszeit der weißen Substanz und besonders im Genu des CC bei Patienten mit Schizophrenie vermindert, gleichzeitig fehlte die Zunahme dieser Myelin-Fraktion mit dem Alter in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie im Gegensatz zur Kontrollgruppe (Flynn et al. 2003). Auch hier wurde eine gestörte Myelinisierung als Grundlage einer Konnektivitätsstörung diskutiert.

Wie oben schon erwähnt zeigen sich ja auch bei der späten Form der Metachromtischen Leukodystrophie, bei der es u.a. zu einer Demyelinisierung des CC kommt, schizophrenieartige Symptome (Hyde et al. 1992).

1.3.3.6. CC und Symptomatologie

Günther et al. (1991) fanden bei 15 Patienten mit Schizophrenie mit Negativsymptomatik ein verkleinertes CC im Vergleich zu 14 Patienten mit Positivsymptomatik. Allerdings war der Unterschied zur Kontrollgruppe nicht signifikant. Dabei lag aber auch die CC-Größe der Kontrollen zwischen den beiden Patientengruppen.

In der Studie von Tibbo et al. (1998) zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der CC-Größe und negativen Symptomen (d.h. je kleiner das CC um so ausgeprägter die Negativsymptomatik), ähnlich fanden Woodruff et al. (1997) eine Korrelation zwischen der Verkleinerung des anterioren CC und psychomotorischer Verarmung.

Auch Andere (Foong et al. 2001) ermittelten eine Verkleinerung des Genu vom CC, die mit der Schwere negativer Symptome korrelierte. Dagegen ergab sich in der Studie von Downhill (Downhill, Jr. et al. 2000) keine Korrelation mit Negativ-Symptomen, sondern eine negative Korrelation zwischen CC-Größe und der Schwere der Positiv-Symptomatik (d.h. je kleiner das CC umso schwerer die Positiv-Symptomatik).

In der Studie von Hoff (Hoff et al. 1994) die für weibliche Patienten mit Erstmanifestation eine CC-Verkleinerung nachwies, fehlte bei den Patienten mit Schizophrenie die bei den Gesunden bestehende Assoziation zwischen kognitiver Funktion und CC-Größe.

1.3.4 Weitere Aspekte zur transkallosalen interhemisphärischen Konnektivität bei Schizophrenie

Unter Verwendung von Experimenten zur taktilen Erkennung der Hände, die sich als effektiv für die Unterscheidung von Split-Brain-Affen (kallosotomiert) zu Kontrollen erwiesen hatten, wiesen die Patienten mit Schizophrenie einen reduzierten Transfer taktiler Informationen im Verhältnis zu den Kontrollpersonen auf (Green 1978).

Patienten mit Schizophrenie mit Positivsymptomatik zeigten eine verminderte Fähigkeit bekannte Objekte in der linken nondominanten Hand zu identifizieren, im Vergleich zur Erkennungs- Leistung ihrer rechten Hand und der Leistung von Kontrollen mit beiden Händen (Dimond et al. 1979). Ähnliche Resultate wurden auch in einer weiteren Studie zur taktilen Diskriminierung beider Hände von Formen gefunden, bei der die Patienten mit Schizophrenie generell schlechter als die Kontrollen abschnitten, mit der schlechtesten Leistung bei der kontralateralen Identifizierung (Carr 1980). Auch Hatta et al. (1984) fanden bei Schizophrenie-Patienten mit Wahn-Symptomatik und Halluzinationen eine erhöhte Fehlerhaftigkeit bei intermanuellen Matching-Tasks im Vergleich zu den Kontrollen.

Weitere Hinweise auf einen gestörten interhemisphärischen Transfer in der Schizophrenie geben Experimente zur Worterkennung, die bei gesunden schneller bei bilateraler Projektion

in beide Hemisphären im Vergleich zur Projektion in die sprachdominante Hemisphäre ist (Mohr et al. 1994b). Dieser Effekt fehlte bei Patienten mit Schizophrenie (Mohr et al. 2000) und bei einem kallosotomierten Patienten (Mohr et al. 1994a).

Der sogenannte Stroop-Effekt (beim Stroop-Effekt führt Inkongruenz des präsentierten Wortes mit dessen Farbe zu einer verzögerten Reaktionsgeschwindigkeit (Hemmung), während diese bei Kongruenz zunimmt (Faszilitation; die Kombination beider Effekte (Vergleich der Reaktionszeiten von kongruenten und Inkongruenten Stimuli) ist der CSE)), der im Zusammenhang mit präfrontaler Aktivierung steht (Audenaert et al. 2001) gibt in seiner interhemisphärischen Variante bei Patienten mit Schizophrenie Hinweise auf eine gestörte interhemisphärische Kommunikation. Ein gesteigerter bilateral kombinierter Stroop-Effekt (CSE, combined stroop-effect) wurde im Sinne einer möglichen exzessiven kallosalen Konnektivität gedeutet, (David 1993) und in abgewandelter Form als Indikator einer verminderten interhemisphärischen (transkallosalen) Hemmung interpretiert (Phillips et al. 1996).

Bei CC-Läsionen fehlt auch die sog. transkallosale Inhibition (TI, ein Phänomen der transkraniellen Magnetstimulation, welches Muskelinhibitions-Potentiale im EMG untersucht und unabhängig von der Motivation des Patienten ist) (Meyer et al. 1995; Meyer et al. 1998). Studien an neuroleptisch medizierten Patienten mit Schizophrenie geben Hinweise auf eine Verlängerung der TI sowohl ohne eine Veränderung der Latenz (Hoppner et al. 2001; Bajbouj et al. 2004) als auch mit verzögerter Latenz (Boroojerdi et al. 1999) sowie mit verminderter Stärke und unveränderter Latenz (Fitzgerald et al. 2002). Allerdings wurde später bei nicht-medizierten Patienten mit Schizophrenie eine im Verhältnis zu Gesunden verkürzte mittlere TI gemessen, gleichzeitig hatten aber in der selben Studie neuroleptisch medizierte Patienten keine signifikant reduzierte mittlere TI (Daskalakis et al. 2002).

Dies weist auf die Bedeutung der neuroleptischen Medikation auf die interhemisphärische Konnektivität bei Patienten mit Schizophrenie hin.

So bleibt also insgesamt die Frage offen, welcher Art die Veränderung der interhemisphärischen Kommunikation oder Konnektivität in der Schizophrenie sind, da die Ergebnisse widersprüchlich zu sein scheinen (was wie oben erwähnt auf eine Vielzahl verschiedener Einflussfaktoren, unter anderem den Medikamenteneinfluss zurückzuführen ist).

1.4 Fragestellung:

Ausgehend von vielen elektrophysiologischen und anatomischen Hinweisen wird in dieser Studie der Frage einer interhemisphärischen Konnektivitätsstörung als einem grundlegenden

Aspekt der Schizophrenie nachgegangen. Es wird die Hypothese untersucht, dass die interhemisphärische Konnektivität bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen gestört ist.

Diese Störung könnte sich erstens strukturell in einer Veränderung der CC-Größe widerspiegeln.

Zweitens könnte eine veränderte interhemisphärische Kohärenz in der Schizophrenie vorliegen, welche als funktioneller Parameter die interhemisphärische Konnektivität untersucht.

Zusätzlich besteht die Frage, ob diese strukturellen und neurophysiologischen Veränderungen in der Schizophrenie von klinischen Parametern wie Positiv- und Negativsymptomatik abhängen, da hierzu Hinweise in der Literatur bestehen (dies könnte auch eine Ursache der Widersprüchlichkeiten in der Literatur sein).

Hauptfragestellung:

Um strukturelle und funktionelle Untersuchungen in Verbindung zu bringen, soll hier erstmals ein möglicher Zusammenhang von CC-Größe und interhemisphärischen Kohärenzen untersucht werden: es besteht die Annahme, dass diesbezüglich Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollen bestehen könnten, welche Hinweise auf die Art der interhemisphärischen Konnektivitätsstörung geben würden (z.B. eine Hyper- oder Hypokonnektivität).

Es wird postuliert, dass Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen bei der Korrelation zwischen interhemisphärischen Kohärenzen mit der CC-Größe bestehen.

Aus diesen Fragestellungen heraus wurden folgende Analysen durchgeführt:

- Mittelwertvergleich interhemisphärischer Kohärenzen zwischen Patienten mit Schizophrenie und Kontrollgruppe für die Frequenzbänder Delta, Theta, Alpha, und Beta
- Mittelwertvergleich der CC-Größe (midsagittale Fläche) für das gesamte CC und einzelne Subregionen zwischen den beiden Gruppen
- Korrelation von sowohl interhemisphärischen Kohärenzen als auch CC-Flächen (als Maß der CC-Größe) mit klinischen Variablen der Positiv- und Negativsymptomatik nach der PANSS-Skala, sowie mit der Gesamt-Skala der PANSS und einer psychopathologischen Globalskala der PANSS
- Korrelation zwischen CC-Größe (Gesamtfläche und Subregionen) und den interhemisphärischen Kohärenzen bei Patienten und Kontrollen (Hauptfragestellung)

Aufgrund der Heterogenität der Literatur bestanden keine gerichteten Hypothesen. Damit handelt es sich insgesamt um eine explorative Analyse und die Signifikanzen wurden daher keiner Bonferroni-Korrektur unterzogen.

In Hinsicht auf methodologische Schwierigkeiten wie sie in der Literatur auftreten, wurden nur rechtshändige männliche Patienten untersucht, welche auf Gewicht und Größe kontrolliert wurden.

Da es sich um medizierte Patienten handelt, wurde auch eine Untersuchung des Medikamenten-Einflusses auf die Kohärenzen durchgeführt. Im Falle eines signifikanten Einflusses sollten die oben aufgeführten Untersuchungen zusätzlich mit den auf den Medikamenteneinfluss korrigierten Werten explorativ untersucht werden.

Es war nicht beabsichtigt, das gesamte umfangreiche Auswertungsmaterial bei der vorliegenden explorativen Untersuchung zur Darstellung zu bringen. Es werden lediglich die relevanten statistischen Auswertungen im Ergebnisteil aufgeführt.

2 Methodik

2.1. Untersuchungskollektiv

Die Daten (EEGs und Corpus Callosum-Daten) aller Patienten und Kontrollpersonen entstammen einem kombinierten neurophysiologisch-bildgebenden Studienprojekt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, das im Rahmen eines Forschungsschwerpunktes zu neurophysiologischen und hirnmorphologischen Veränderungen bei der Schizophrenie von den Arbeitsgruppen Neurophysiologie (Prof. Dr. Hegerl) und Bildgebung (PD Dr. Meisenzahl) initiiert und durchgeführt wurde.

2.1.1 Patienten mit Schizophrenie

Es wurden 50 Patienten mit Schizophrenie der o.g. Studie untersucht.

Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 30,7 (s = 8,45 Jahre) Jahre, mit einem Alter von 18 bis 50 Jahren.

Es handelt sich um männliche rechtshändige Patienten, deren Diagnose einer Schizophrenie von mind. zwei Psychiatern nach den DSM-IV Kriterien gestellt wurde.

Die Patienten erhielten seit mind. 2 Wo neuroleptische Medikamente und befanden sich in klinisch stabilem Zustand.

Medikation:

Mittlere Chlorpromazinäquivalente 282,9 (s = 196,45); Im einzelnen erhielten die Patienten:

Clozapin (7), Olanzapin (3), Amisulprid (1), Haloperidol (2),

Fluspirilen (1), Pimozid (1), Perazin (1), Risperidon (2), Keine Medikation (3), Kombination aus Haloperidol + Perazin (1), Clozapin + Pimozid (1), Clozapin+ Fluspirilen (1), Clozapin + Olanzapin (1), Clozapin + Risperidon (1), Flupenthixol + Perazin (1),

Zusätzliche Antidepressive Medikation: Citalopram (1), Paroxetin (1), Fluvoxamin (1), Trimipramin + Lithium (1).

(Fehlende Daten für die Fälle „Keine Medikation“)

Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten betrug 6,8 (s = 7,40) Jahre mit einer Dauer von 2 Monaten bis 25 Jahren und die Anzahl der Hospitalisierungen lag im Bereich von 1 bis 14.

Nach der Artefaktkontrolle und der Segmentierung der EEGs (s.u.) blieben nur 27 Patienten mit hinreichender EEG-Länge für die weiteren Analysen übrig.

2.1.2 Gesunde Kontrollen

Es wurden 50 gesunde Probanden der o.g. Studie untersucht. Es handelt sich um rechtshändige gesunde männliche Personen die in Bezug auf Alter und Bildungsgrad an die Patientengruppe angepasst waren.

Das mittlere Alter der gesunden Probanden betrug 27,1 (s = 7,04 Jahre) Jahre mit einem Alter von 18 bis 44 Jahren.

Weder die Kontrollpersonen noch ihre Verwandten 1. Grades litten unter psychischen oder neurologischen Erkrankungen.

Auch hier blieben von ursprünglich 50 Probanden nach der Artefaktkontrolle und Segmentierung nur 25 Probanden mit hinreichender EEG-Länge für die weiteren Analysen übrig.

Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für Patienten und Kontrollen waren:

anamnestische Kopfverletzungen, neurologische Erkrankungen, Cortisol-oder Benzodiazepin-Medikation in den letzten 3 Monaten, zusätzliche andere psychische Erkrankungen und eine elektrokonvulsive Therapie in der Patientengeschichte.

2.2 Rating Skalen

2.2.1 Händigkeitstest (Edinburgh Inventar)

Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Inventar festgestellt um zu gewährleisten, dass alle Studienteilnehmer rechtshändig waren.

Der Test enthält Items über Tätigkeiten wie Schreiben und Zeichnen aber auch Items die stärker durch das individuelle Verhaltensrepertoire bestimmt sind wie z.B. das Öffnen einer Kiste oder das Halten eines Besens.

Es handelt sich um die 10 Items: Schreiben, Zeichnen, Werfen, Halten einer Schere, Zähne putzen, Halten eines Messers, Halten eines Löffels, die obere Hand beim Halten eines Besens,

Anzünden eines Streichholzes und Öffnen einer Kiste.

Bei der Ausführung sollten die Probanden ankreuzen, welche Hand sie bei den obenstehenden Tätigkeiten verwendeten. Hierbei sollten bei Tätigkeiten die nur mit einer Hand ausgeführt werden können (und nur bei expliziter Aufforderung mit der anderen Hand versucht würden) zwei Kreuze (++) gemacht werden. Tätigkeiten, die gewöhnlich mit der

dominanten Hand gemacht werden, sollten nur einmal angekreuzt werden. Bei Unsicherheit sollten die Patienten beide Kästchen (rechts und links) ankreuzen. Die Probanden wurden dazu angehalten Fragen nur dann unbeantwortet zu lassen, wenn sie mit der in Frage stehenden Tätigkeit keinerlei Erfahrungen hatten. Die Angabe der Händigkeit auf einer quantitativen Skala wird mittels eines Seitenquotienten gebildet. Dieser Quotient errechnet sich aus dem Verhältnis von der Differenz der rechtsseitigen und linksseitigen Punktzahlen zu der Summe von rechtsseitigen und linksseitigen Punktzahlen, multipliziert mit 100.

Der Edinburgh Inventar ist eine kurze, einfache Methode um die Händigkeit für neuropsychologische Arbeiten zu erheben (Oldfield 1971).

2.2.2 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al. 1987)

Die PANSS-Skala ist eines der am häufigsten verwendeten Instrumente zur Erfassung der Psychopathologie bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, insbesondere der Positiv- und Negativ-Symptomatik.

Die PANSS ist eine Methode, die in relativ kurzer Zeit mit relativ geringem Training des Klinikern erfolgen kann. Sie zeigte eine sehr gute innere Konsistenz und Reliabilität. Die mittlere Interrater Reliabilität der Skalen-Items betrug 0,78 für die Negativ-, 0,79 für die Positiv- und 0,83 für die psychopathologische Globalskala (Kay et al. 1988). Die Test-Retest Reliabilität betrug 0,80, 0,68 und 0,60 (Kay et al. 1987). Für die deutsche Version der PANSS wurde eine Interrater-Übereinstimmung (nach 3 Trainingssitzungen) mit einem Expertenstandard von 86% für die Negativ- sowie jeweils 90% für die Positiv- und die psychopathologische Globalskala angeführt (Müller et al. 2000).

Die PANSS hat 18 Items aus der BPRS (Overall and Gorham 1962) und 12 Items aus dem Psychopathology Rating Schedule (PRS) (Singh and Kay 1975) übernommen. Insgesamt umfasst sie so 30 Items. Neben einer psychopathologische Globalskala mit 16 Items enthält sie sieben Items mit Plus-Symptomen und sieben Items mit Negativ-Symptomen, die jeweils noch in sieben Ausprägungsgraden eingestuft werden (1 nicht vorhanden; 2 minimal; 3 leicht; 4 mittel; 5 mittelstark; 6 stark; 7 extrem;).

Die Items der Plus-Skala sind:

Wahnvorstellungen; Formale Denkstörungen; Halluzinationen; Erregung; Größenwahn; Argwohn/Verfolgungswahn; Feindseligkeit.

Items der Minus-Skala:

Affektverarmung; Emotionale Isolation; Kontaktmangel; Passiv-apatheische Isolation; Vermindertes abstraktes Denkvermögen; Mangelnde Spontaneität und Gesprächsfähigkeit; Stereotypes Denken.

Items der Psychopathologischen Globalskala:

Leibliche Befindlichkeitsstörungen; Angst; Schuldgefühle; Gespanntheit; Manieriertheit/Posieren; Depression; Verlangsamte Motorik; Unkooperativität; Ungewöhnliche Denkinhalte; Desorientierung; Aufmerksamkeitsschwäche; Verminderte Urteils- und Einsichtsfähigkeit; Gestörte Willensbildung; Mangelnde Impulskontrolle; Selbstbezogenheit; Aktive soziale Meidung;

Die Plus- und Negativskalen haben so einen potentiellen Spielraum von je 7 bis 49 und von 16 bis 112 bei der psychopathologischen Globalskala.

Die psychopathologische Globalskala ist als separates Maß für die Schwere der Erkrankung und als zusätzliche Referenz oder als Kontrollmaß gedacht um die syndromalen Punktzahlen der Plus-/Negativskalen besser interpretieren zu können.

Zusätzlich lässt sich noch durch Subtraktion der Negativ-Skala von der Positiv-Skala eine zusammengesetzte Skala (composite scale) bilden, die einen bipolaren Score von -24 bis +42 aufweist, je nach Überwiegen der Plus- oder der Minussymptomatik, sie ist als eine gutes Maß für die Ausprägung beider Skalen zu sehen. Die zusammengesetzte Skala kann auch zur Klassifizierung eines vorwiegend positiven Syndromtypen (Score positiv) oder eines vorwiegend negativen Syndromtypen (Score negativ) verwendet werden.

Eine weitere Möglichkeit der Typisierung ist die Einteilung in vorwiegend positive Syndromtypen wenn mind. 3 positive Items mit „mittel“ (= 4) oder höher eingestuft wurden und entsprechend eine Einteilung in vorwiegend negative Syndromtypen bei mind. 3 negativen Items die mit 4 oder höher bewertet wurden.

Klassifizierung der Patienten nach der PANSS:

	Minimum	Maximum	MW	Standardabw.
PANSS positiv	7	24	13,4	5,5
PANSS negativ	13	35	27,0	6,6
PANSS gesamt (positiv + negativ)	23	57	40,4	9,6
Composite Scale (positiv - negativ)	- 25	- 2	- 13,6	7,4
Psychopathologische Globalskala	12	69	41,5	11,1

Damit handelt sich anhand der „Composite Scale“ (zusammengesetzte Skala) um Patienten mit vorwiegend negativem Syndromtyp, da der Score durchgehend negativ ist.

2.2.3 Weitere klinische Test-Variablen

Alle Patienten wurden außerdem den folgenden klinischen Tests unterzogen:

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale (Overall and Gorham 1962): MW: 44,7 (s = 12,8)

SANS: Scale for Assessment of negative Symptoms (Andreasen 1989): MW 54,3 (s = 21,5)

GAS: Global assessment Scale (Endicott et al. 1976): 58,2 (s = 19,6)

2.3 Elektroenzephalographie (EEG)

2.3.1 EEG-Aufzeichnung

Das EEG wurde in einer Kabine aufgenommen, die elektrisch abgeschirmt und relativ geräuscharm war. Die Patienten befanden sich im Wachzustand mit geschlossenen Augen. Die Elektroden aus Zinn/Zinnchlorid wurden mit Elektroden-Gel versehen und nach einem erweiterten internationalen 10/20 System mit 32 Kanälen mittels einer Elektroden-Haube über der Kopfhaut angebracht. Zusätzlich wurde eine EOG- (Elektrokulogramm) Elektrode zur Kontrolle der Augenbewegungen angebracht. Die Elektroden waren bei der Ableitung gegen Cz als Referenz verschaltet.

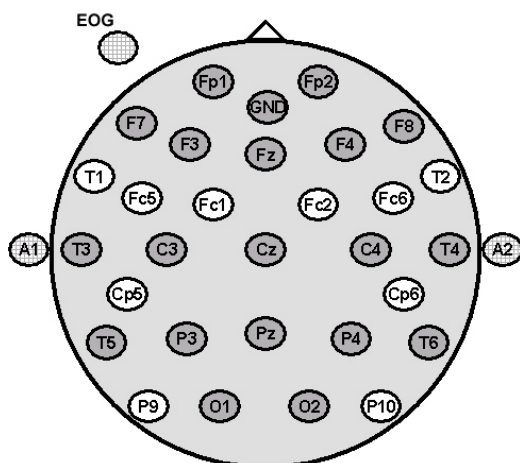


Abb.1 Schema der EEG-Elektroden mit 32 Kanälen, die mittels einer Elektroden-Haube in gleichmäßigen Abständen über der Kopfhaut angebracht werden.

Die Impedanz zwischen Elektroden und Haut wurde unter 5 K Ω gehalten.

Voreingestellt waren ein Tiefpassfilter von 50 Hz und ein Bandsperfilter (Notch-Filter) für 50 Hz: der Notch-Filter dient der Eliminierung von Störeinflüssen durch das Stromnetz

(Wechselstrom von ca. 50 Hz). Er hat eine Bandbreite von 5 Hz, symmetrisch um die eingestellte Notchfrequenz (d.h. 50 Hz +/- 2,5 Hz). Der Flankenanstieg betrug immer 24 dB/octave. Die Abtastrate betrug 250 Hz.

2.3.2 Quantitative und qualitative EEG-Verarbeitung

Für die EEG-Aufnahme, Speicherung und Verarbeitung wurde die Software „Vision Analyzer“ der Firma Brain Products GmbH verwendet.

Alle EEGs wurden mit 32 Kanälen digitalisiert (250Hz Sampling Rate) und für die weiteren Analysen gespeichert.

2.3.2.1 Filterung

Auf alle EEGs wurde nochmals ein Hochpass- und ein Tiefpassfilter angewendet.

Der Hochpassfilter wurde auf eine Zeitkonstante von 0,3 Sek (d.h. untere Grenzfrequenz bei 0,5Hz, linearer Bereich bei ca. 1,5 Hz) eingestellt. Die Grenzfrequenz bzw. die Zeitkonstante geben die Frequenz an, bei welcher das Signal um 3 dB geringer als das Eingangssignal ist, das Eingangssignal also in etwa um 70,7% verringert wird. Die Filter sind als phasenshifffreie Butterworth-Filter implementiert.

Der Tiefpassfilter wurde mit einer Frequenz von 50Hz angewendet. Dies ist die Frequenz, bei der die Amplitude um 10% reduziert ist.

Die Steilheit des Filters (Flankenanstieg der Filterkurve) wurde bei beiden Filtern auf 24 dB/Okt. eingestellt.

2.3.2.2 Visuelle Artefakt-Korrektur

Die visuelle Artefaktkontrolle mit der Funktion „Raw data inspector“ des Programms Vision Analyzer diente dazu, ausgewählte artefaktüberlagerte Bereiche des EEGs manuell zu markieren. Die Markierung wurde so gewählt, dass immer das gesamte EEG (alle Ableitungen, nicht nur einzelne Ableitungen an bestimmten Zeitabschnitten) markiert wurde. Zeigte sich also in einer Ableitung z.B. ein Muskelartefakt, wurde das gesamte EEG in der Zeitspanne des Auftretens dieses Artefaktes markiert.

Mit dieser Funktion wurden alle artefaktbedingt unbrauchbaren Bereiche markiert, die in der Artefakt- und Vigilanzkontrolle ermittelt wurden. Sie konnten dann bei einem späteren Schritt, der „Segmentation“ (s.u.), herausgeschnitten werden. Hier ließ sich dann auch genau erkennen, welche zeitliche Länge das übriggebliebene EEG besaß und es konnte im Weiteren beurteilt werden, ob die Länge ausreichend war (s.u.).

2.3.2.3 Artefaktkontrolle:

Die Artefaktkontrolle wurde durch visuelle Inspektion zweier Untersucher unabhängig voneinander durchgeführt und mittels „Raw data inspector“ markiert.

Kontrolliert wurden:

- Muskelartefakte: hochfrequente Wellen im Bereich von ca. 50 Hz, meist auch mit hoher Amplitude
- Wechselstromartefakte: Artefakte mit regelmäßiger Frequenz von ca. 50 Hz
- Weitere Stromartefakte wie z.B. Spikes durch Betätigung von Schaltern u.ä.
- EKG-Artefakte: meist gut zu erkennen, da EKG-ähnlich mit entsprechender Frequenz
- Schwitzartefakte: langsame Frequenzen im Delta-Bereich
- Augenbewegungsartefakte: diese können durch Beachtung der EOG-Ableitung kontrolliert werden: augenscheinliche abnorme Muster die sich durch mehrere Ableitungen ziehen und mit Mustern im EOG übereinstimmen, können als Augenmuskelartefakte angesehen werden.

Die ausgewerteten EEG-Ableitungen sollten frei von den o.g. Artefakten sein, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen.

Je nach untersuchtem Frequenzbereich wurden gering ausgeprägte Muskelartefakte belassen, in der vorliegenden Untersuchung lagen sie oberhalb des untersuchten Frequenzbereichs (2-30 Hz) und wurden zudem durch den Tiefpassfilter von 50 Hz teilweise herausgefiltert.

Auch langsame Artefakte (z.B. Schweiß-Artefakte) wurden belassen, wenn sie gering ausgeprägt waren, oder wenn sie unterhalb des untersuchten Frequenzbereichs von 2-30Hz lagen und schon in den Bereich des Hochpassfilters fielen (Zeitkonstante 0,3 Sek, linearer Bereich bei 1,5 Hz).

2.3.2.4 Vigilanzkontrolle:

In unserer Untersuchung sollten die EEGs bei Patienten im wachen Zustand mit geschlossenen Augen untersucht werden: um dies zu gewährleisten, mussten die EEGs visuell auf die Vigilanz (Wachheit) des Patienten kontrolliert werden.

Die Abschnitte, welche nicht die folgenden Kriterien für Vigilanz erfüllten, bzw. eine Vigilanzminderung aufwiesen wurden mittels der Funktion „Raw data inspector“ (s.o.) markiert.

Kriterien für Vigilanz bzw. Vigilanzminderung:

- Vorwiegend Alpha-Rhythmus (8-12 Hz), definiert als mind. 50% Alpha-Rhythmus in einem Abschnitt (z.B. pro 2-Sekunden Segment).
- Der Alpha-Rhythmus sollte im wachen Zustand bevorzugt okzipital zu finden sein, eine Verlagerung nach frontal ist schon als Vigilanzminderung zu sehen
- In der Einschlafphase kommt es im EEG zunehmend zur Abflachung der Amplitude und Verlagerung in den Beta-Bereich (13-30 Hz).
- In der Tiefschlafphase weist das EEG vorwiegend Theta-/Delta-Rhythmus auf, große Wellen mit relativ hoher Amplitude.

Eine Amplituden-Abnahme musste in Relation zum Gesamt-EEG gesehen werden. Eine geringe Amplitude per se musste kein Anzeichen einer Vigilanzminderung sein. Mögliche Einflussgrößen wären hier z.B. die Dicke der Kopfschwarte und individuelle Abweichungen. Einzelne generalisierte Verlangsamungen über kurze Zeiträume können auch im Wachzustand bei Gesunden vorkommen: sie mussten daher nicht zwingend bei der Vigilanzkontrolle entfernt werden. Insbesondere bei Patienten mit Schizophrenie, die unter Neuroleptika-Behandlung stehen, finden sich im Wachzustand häufig intermittierende Verlangsamungen im EEG, so dass auch hier die Relation zum gesamten EEG zu beachten war.

2.3.2.5 Bipolare Datendarstellung

Die Verwendung von bipolaren Verschaltungen des EEGs, die räumlich relativ nah aneinander liegen (ca. 2-3 cm voneinander entfernt), kann bei Kohärenzberechnungen Artefakte erheblich verringern. So werden Effekte durch Referenz-Elektroden verhindert und auch Effekte durch Weiterleitung/Volume-Effekte (Resultat: zu hohe Kohärenz) können deutlich reduziert werden (Nunez et al. 1997).

Bipolare Transformation:

Diese Transformation erfordert die Erzeugung neuer Kanäle aus „linearen Kombinationen“ (linear derivation) schon existierender Kanäle. Die neuen Kanäle berechnen sich aus Koeffizienten, die existierenden Kanälen zugeordnet werden, nach der Formel:

Neuer Kanal = Koeff1 * Kanal1 + Koeff2 * Kanal2 + usw.

Mittels der linearen Kanalableitung wurden die Daten in die bipolare Verschaltung gebracht: es blieb ein 10-Kanal EEG, nur die relevanten Kanäle wurden noch beibehalten. Folgende bipolare Verschaltungen wurden gebildet:

links: F3-C3, C3-P3, P3-O1, F7-T3, T3-T5

rechts: F4-C4, C4-P4, P4-O2, F8-T4, T4-T6

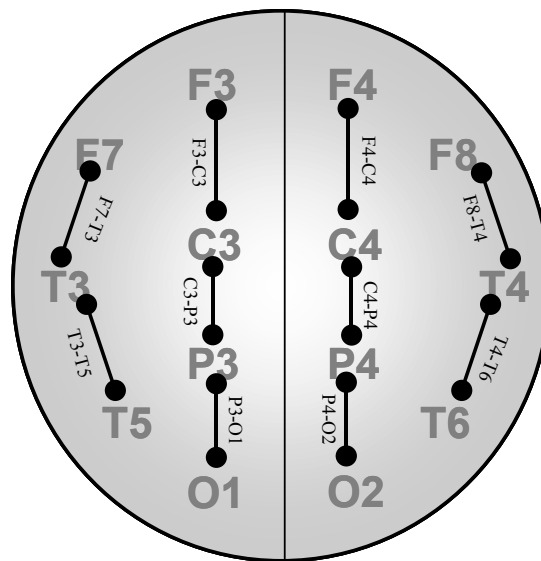


Abb. 2 Schema zur bipolaren Verschaltung der Kanäle zum 10-Kanal EEG (mit jeweils 5 bipolaren Verschaltungen pro Hemisphäre) mittels „linear derivation“ im Programm „Vision Analyzer“

2.3.2.6 Segmentierung

Die Segmentierung ist für die weitere Berechnung (s.u.) notwendig. Gleichzeitig werden die in der Artefaktkontrolle markierten Segmente herausgefiltert. Zur weiteren Berechnung der Daten wurden diese in 2-Sekunden Abschnitte segmentiert.

Jedes EEG sollte eine Mindestlänge von 60 Segmenten a 2 Sekunden (also 120 Sekunden) aufweisen, da bei Kohärenzberechnungen mit zu wenigen Segmenten die Kohärenzen irrtümlich zu hoch oder zu niedrig ausfallen können (Nunez et al. 1997). Daher wurden nach der Segmentierung die EEGs, welche nicht die erforderliche Mindestlänge aufwiesen

verworfen. Von ursprünglich 50 Patienten und 50 gesunden Kontrollen blieben 27 Patienten und 25 gesunde Kontrollen mit einer EEG-Länge von mindestens 60 Segmenten (2 Minuten) übrig, die zur weiteren Berechnung zur Verfügung standen.

2.3.2.7 Fast Fourier Transformation (FFT)

Die FFT ist ein Algorithmus zur computergestützten Frequenzanalyse (Spektralanalyse) mittels derer ein bestimmtes EEG-Segment rechnerisch in seine Frequenzkomponenten zerlegt wird. Das Ergebnis der Frequenzanalyse wird durch Amplitude, Phase und Frequenz der EEG-Wellen bestimmt. Dabei wird geprüft, welcher Anteil einer Grundwelle (Sinuswelle) und der dazugehörigen harmonischen Oberwellen in einem EEG-Segment enthalten sind.

Es wird die Kovarianz der Abtastwerte des Signals mit den entsprechenden Werten einer bestimmten Sinuswelle und ihren Oberwellen bestimmt.

Die Länge des untersuchten EEG-Segments bestimmt die Länge (Frequenz) der ersten harmonischen Grundwelle und damit auch die weitere Analyse hinsichtlich der ganzzahligen Oberwellen. Daher wird die FFT bei der Berechnung für jedes Segment (hier 2 Sekunden) separat ausgeführt, da die Zugrundelegung einer Grundwelle mit einer Länge des gesamten EEGs nicht sinnvoll wäre. Bei der hier verwendeten Segmentlänge von zwei Sekunden bedeutet das also eine Frequenz von 0,5Hz mit einer Auflösung von 0,5Hz (Oberwellen von 1Hz, 1,5Hz, 2Hz usw.).

Als Ergebnis erhält man zunächst ein Amplituden- und ein Phasen-Spektrum, die Verrechnung dieser beiden Komponenten ergibt das sog. „Power-Spektrum“ (da die Ausgabe in μV^2 als Power erfolgt; siehe auch nächster Abschnitt).

Die so resultierenden Daten geben an, wie stark die einzelnen Frequenzen im EEG vertreten sind.

Zur Vereinfachung für die weiteren Kohärenz-Berechnungen (s.u.) wurde die FFT mit einer Auflösung (Resolution) von 1Hz durchgeführt, so dass also das Ergebnis des in den EEG-Segmenten enthaltenen Frequenzspektrums in 1Hz-Schritten ausgegeben wurde.

Bei der Fouriertransformation wird davon ausgegangen, dass sich das Ausgangssignal periodisch wiederholt. Da diese Voraussetzung bei der Transformation von EEG-Segmenten in der Regel nicht gegeben ist, geht die Differenz zwischen dem Spannungswert zu Beginn des Segmentes und dem Spannungswert am Ende des Segmentes als Sprungstelle in die Berechnung der Fouriertransformation ein und führt zur Verfälschung der zu berechnenden Daten. Um diesen Effekt zu verringern wird über das zu transformierende Segment ein Datenfenster gelegt, das die EEG-Daten in den Randbereichen dämpft, das sog. „Hanning-Fenster“. Es wurde hier mit einem Anwendungsbereich von 100% verwendet.

Durch die Multiplikation mit Datenfenstern wird die Varianz des EEG-Signals gedämpft, aus diesem Grund wird vor der Anwendung der Fouriertransformation ein Korrekturfaktor berechnet, mit dem die Daten nach der Fouriertransformation multipliziert werden. Diese Korrektur stellt sicher, dass die Gesamtvarianz des transformierten Signals mit der Gesamtvarianz des ursprünglichen Signals übereinstimmt.

2.3.2.8 Kohärenzberechnung

Kohärenz ist eine Korrelations-Funktion. Sie liefert ein Maß für die Abhängigkeit der Daten zwischen 2 Kanälen und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Kohärenz beschreibt den Zusammenhang zwischen EEG-Signalen in Hinsicht auf deren Frequenz-Spektrum (mittels FFT errechnet, s.o.): Phasen- Verschiebungen und Stärke des Signals haben hier keinen Einfluss. Der Wert „1“ bedeutet, dass 2 Signale für alle Frequenzen identisch sind, bzw. dass sie 100%ig miteinander korrelieren. Der Wert „0“ besagt dass die 2 Signale völlig unabhängig voneinander für alle Frequenzen sind (d.h. dass sie überhaupt nicht miteinander korrelieren).

Die Kohärenz der Signale C1 und C2 berechnet sich nach der Formel:

$$COH(c_1, c_2)^2(f) = |S(c_1, c_2)(f)|^2 / (|S(c_1, c_1)(f)| |S(c_2, c_2)(f)|),$$

mit

$$S(c_1, c_2)(f) = \sum (c_{1,i}(f) - avg(c_1(f))) (c_{2,i}(f) - avg(c_2(f))).$$

In der zweiten Formel wird über die *Segmentnummer i* summiert und auch die Bildung des *Mittelwertes avg* bezieht sich auf die Segmente bei festgehaltener *Frequenz f* und festem *Kanal c*.

$S(c_1, c_1)(f)$ und $S(c_2, c_2)(f)$ sind die sog. Power-Spektral Dichte Funktionen von jeweils $C1(t)$ und $C2(t)$.

$S(c_1, c_2)(f)$ ist die sog. Kreuz-Spektral Dichte Funktion zwischen $C1(t)$ und $C2(t)$.

Die Power-Spektral Dichte Funktion (Power-Spektrum) geht aus der Autokorrelations-Funktion bei einem Signal hervor: diese ist ein Maß für den Frequenzgehalt (das Frequenzspektrum) im Zeitverlauf (also an den Zeitpunkten t und $t + x$).

Wird die Autokorrelations-Funktion dann (Fast)-Fourier-transformiert (s.o.), kommt man zum Power-Spektrum.

Die Kreuz-Spektral Dichte Funktion (Kreuz-Spektrum) geht wiederum aus der Kreuzkorrelations-Funktion zweier Signale hervor, wie beim Power-Spektrum ist das Kreuz-Spektrum die Fourier-Transformation der Kreuzkorrelation.

Die Kreuzkorrelations-Funktion beschreibt für zwei unterschiedliche Signale die Abhängigkeit ihrer Werte, auch hier wird die Korrelation über die zwei Zeitpunkte t und $t + x$ der zwei Signale gebildet ($C_1(t)$ zur Zeit t und $C_2(t)$ zur Zeit $t + x$). Wie bei der Autokorrelation geht es um die Frequenzfunktion, also das Frequenzspektrum im Zeitverlauf.

So lässt sich also die Kohärenz-Funktion der Signale C_1 und C_2 wie folgt veranschaulichen:

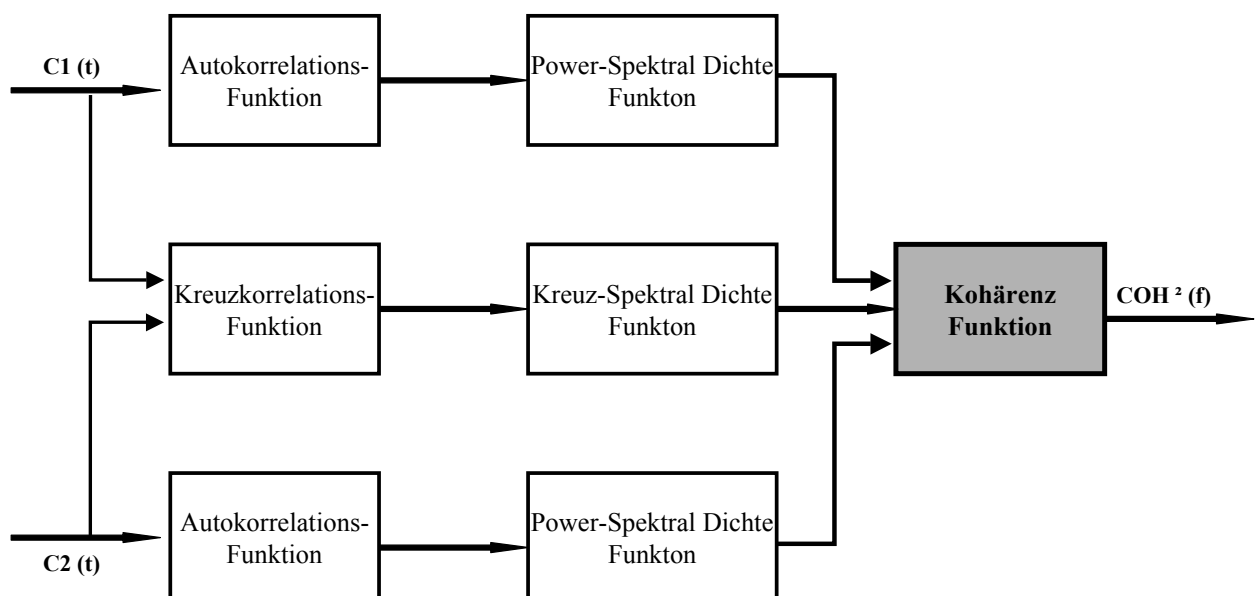


Abb. 3 Schema zur Bildung der Kohärenz aus zwei Signalen C_1 und C_2 (modifiziert nach Başar (1998); aus der Auto- und Kreuzkorrelationsfunktion der beiden Signale werden durch Fourier-Transformation die Power- und Kreuzspektral-Dichtfunktionen gebildet, welche gemeinsam in die Berechnung der Kohärenzfunktion eingehen.

2.3.2.9 Interhemisphärische Kohärenzen

Es wurden fünf interhemisphärische Kohärenzen gebildet:

F3-C3 \Leftrightarrow F4-C4; F7-T3 \Leftrightarrow F8-T4;

C3-P3 \Leftrightarrow C4-P4; T3-T5 \Leftrightarrow T4-T6;

P3-O1 \Leftrightarrow P4-O2;

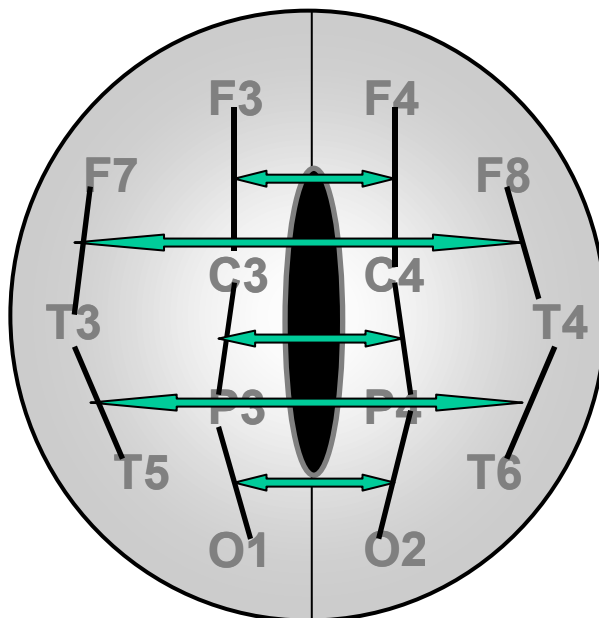


Abb. 4 Fünf interhemisphärische Kohärenzen zwischen den fünf bipolaren Verschaltungen pro Hemisphäre

Da die FFT mit einer Auflösung von 1 Hz erfolgte, wurden die Kohärenzen auch in 1 Hz-Schritten ausgegeben: also von 0-1Hz, von 1-2Hz usw.

Für die vorliegende Untersuchung war der Bereich von 2 bis 30 Hz von Interesse.

Der Bereich < 2 Hz wurde ausgespart, weil er innerhalb des Bereichs des Hochpassfilters (s.o.) mit einem linearen Bereich von 1,5 Hz liegt und somit durch diesen partiell gefiltert wird.

2.4 Bildgebende Verfahren

2.4.1 MRT

Zur Darstellung und Vermessung des Corpus Callosum (Balken) wurden die Gehirne der Patienten mit Hilfe der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) untersucht. Es wurde ein 1.5 Tesla-Magnetom-Vision-Gerät von Siemens verwendet. Dabei wurden koronare T2- und protonengewichtete Dual-Echo-Sequenzen angefertigt mit folgenden Werten:

TR (Repetitionzeit) 3710 ms, TE (Echozeit) 22/90 ms;

Totale Akquisitionszeit 9 min, Zahl der Akquisitionen 1;

FOV 230mm; Matrix 240 × 256, Schicht-Dicke 3 mm;

Des Weiteren wurde eine dreidimensionale MPRAGE-Sequenz akquiriert mit den Werten:

TR/TE 11,6 ms/4,9 ms; Totale Akquisitionszeit 8 min, Zahl der Akquisitionen 1;

FOV 230 mm; Matrix 240 × 256, Schicht-Dicke 1,5 mm;

Mit Hilfe des kommerziellen Software- Programms Analyze (ANALYZE, Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, MN) wurden die Bilder von 16 auf 8 Bit reduziert und in eine gleichförmige Matrix von 256 × 256, sowie auf 192 Schnitte mit einer Schichtdicke von 1,5 mm transformiert. Dieses war nötig um im weiteren Vorgehen mit dem Software-Programm BRAINS (Brain Research: Analysis of Images, Networks, and Systems; entwickelt durch Andreasen et al. 1997) arbeiten zu können.

Die Bilder wurden dann mit BRAINS räumlich-dreidimensional nach der Methode von Talairach (Talairach and Tournoux 1993) ausgerichtet um Schichten zu bekommen, auf denen keine Balken-Strukturen von der Mittellinie abwichen.

2.4.2 Vermessung des Corpus Callosum (CC, Balken)

Zur Vermessung des CC wurde wieder das Programm ANALYZE verwendet.

Die Bestimmung der Fläche des gesamten CC und der Fläche von fünf Subregionen erfolgte an den sagittalen T1-gewichteten MRT-Schichten, die am besten den midsagittalen Teil des Balkens repräsentierten (Hampel et al. 1998; Meisenzahl et al. 1999). Für diese Schichtauswahl galten die folgenden hierarchisch ausgewählten anatomischen Richtlinien (Talairach and Tournoux 1993): zuerst wurden Schichten ausgewählt, die keine, oder nur minimale weiße Substanz in dem kortikalen Mantel, der den Balken umgibt aufwiesen. Erfüllte mehr als eine Schicht dieses Kriterium, wurde zusätzlich der mittlere Nucleus thalamicus als anatomischer Anhaltspunkt hinzugezogen. Auf der ausgewählten Schicht war in diesem Fall die Adhesio interthalamica, welche rechte und linke mediale Thalamus-Kerne

miteinander verbindet sichtbar, oder aber nur der kleinste Teil des Thalamus entweder der rechten oder der linken Seite.

In einem dritten Schritt, zur Bestätigung der Schichtauswahl wenn in zwei Schichten eine ähnliche Menge thalamischer Substanz sichtbar war, wurden das transparente Septum (Septum pellucidum) und der zerebrale Aquädukt (Aquaeductus mesencephali) als weitere anatomische Anhaltspunkte verwendet.

Nachdem die midsagittale Schicht bestimmt war, wurde die gesamte Fläche des CC auf einer SGI workstation durch manuelles Umfahren des äußeren CC-Randes auf dieser Schicht bestimmt, unter Benutzung des Programms ANALYZE (s.o.).

2.4.3 Unterteilung des CC

Im Folgenden wurden die fünf Subregionen des CC in zwei weiteren Schritten vermessen nach Hampel et. al. (Hampel et al. 1998):

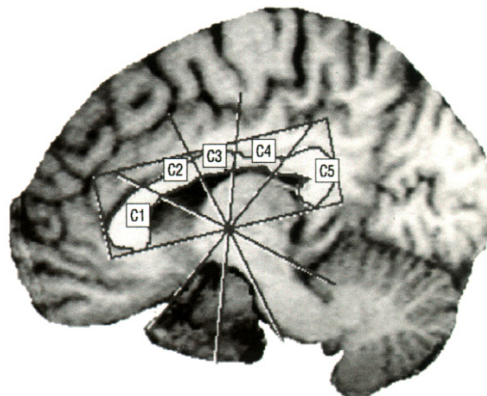


Abb. 5 Einteilung des CC in fünf Subregionen durch Unterteilung mittels radialer Division in Abschnitte mit gleichem Abstand

Zuerst wurde ein Rechteck über das CC gelegt, dessen untere Seite tangential die tiefsten Punkte der anterioren und posterioren Balkenteile schnitt. Die Länge des Rechtecks wurde durch zwei Linien bestimmt, die im rechten Winkel zu dieser unteren Linie standen und den hintersten und vordersten Punkt des CC schnitten. Dann wurde im zweiten Schritt ein radialer Divisor (siehe Abbildung) von 10 in gleichem Abstand zueinander stehenden Strahlen die durch einen Mittelpunkt verlaufen, mit seinem Mittelpunkt auf die Mitte der

unteren Linie des Rechtecks gelegt. Die vier Strahlen oberhalb dieser Linie teilten so den Balken in die 5 Subregionen C1-C5 (von rostral nach okzipital) ein.

Diese fünf Subregionen entsprechen verschiedenen kommissuralen Projektionen: C1 entspricht den präfrontalen und prämotorischen Bereichen, C2 den präzentralen, C3 den postzentralen, C4 den posterioren parietalen und den superioren temporalen und C5 den inferioren temporalen und den okzipitalen Regionen (Pandya and Selzer 1986).

Für jede Region des CC wurde automatisch die Anzahl der Pixel bestimmt und mit der Pixel-Größe multipliziert um so absolute Werte in Quadratmillimetern (mm^2) für die Gesamtfläche und die fünf Subregionen (C1-C5) des CC zu erhalten.

Reliabilität der Balkenmessungen:

Da die Vermessung des Balkens mit diesem Verfahren teilweise manuell erfolgte, musste es auf seine Fehlerhaftigkeit bzw. seine Verlässlichkeit untersucht werden.

Um die Interrater Reliabilität (Reliabilität der Messung bei verschiedenen Forschern) zu prüfen, wurde die Gesamtfläche des Balkens bei 10 zufällig ausgewählten Subjekten durch 2 unabhängige Forscher (welche die Diagnose nicht kannten) vermessen.

Für die Intrarater Reliabilität (Reliabilität der Messung bei verschiedenen Messungen eines Forschers) wurden die Subregionen des Balkens bei 10 zufällig ausgewählten Subjekten von einem Forscher zwei mal vermessen.

Der Intraclass-Korrelationskoeffizient für die Gesamtfläche des Balkens betrug für die Interrater-Reliabilität 0,98 und für die Intrarater-Reliabilität 0,97. Im Falle der Balken-Subregionen reichte die Intrarater-Reliabilität von 0,94 für die Region C1 bis 0,91 für die Region C5 (Frodl et al. 2001).

Subsumierung zu weiteren Abschnitten

Die Regionen C1 bis C5 wurden durch einfaches Addieren der Volumina in die zusätzlichen eher unspezifischen Subregionen C1C2 ($C1+C2$), C2C3 ($C2+C3$), C3C4 ($C3+C4$), C4C5 ($C4+C5$) und C2C3C4 ($C2+C3+C4$) eingeteilt.

2.5 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, Version 11.0.1).

2.5.1 Deskriptive Statistiken

Demographische Daten

Die demographischen Daten Alter, Größe und Gewicht wurden mittels SPSS mit deskriptiven statistischen Parametern (Mittelwerte, Standardabweichung, Minimal-Maximalwert, Range) dargestellt.

Kohärenzwerte

Die im Programm „Vision Analyzer“ errechneten Kohärenzwerte wurden in das Programm SPSS für die statistische Auswertung importiert.

Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der Interhemisphärischen Kohärenzen für die einzelnen Frequenzbänder berechnet, dabei wurden nur die Werte für den zu untersuchenden Frequenzbereich von 2-30 Hz berücksichtigt.

Die einzelnen Frequenzbänder wurden wie folgt definiert:

Delta (δ) = 1 bis < 4 Hz

Theta (θ) = 4 bis < 8 Hz

Alpha (α) = 8 bis < 12 Hz, $\alpha 1$ = 8 bis < 10 Hz, $\alpha 2$ = 10 bis < 12 Hz

Beta (β) = 12 bis < 30 Hz, $\beta 1$ = 12 bis < 18 Hz, $\beta 2$ = 18 bis < 24 Hz, $\beta 3$ = 24 bis < 30 Hz.

2.5.2 Gruppenvergleich und Mittelwertvergleich

Demographische Daten

Die beiden Untersuchungsgruppen wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben auf signifikante Differenzen hin untersucht. Im Falle eines signifikanten Gruppenunterschiedes bei einzelnen Variablen sollte dann eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit diesen Variablen als Kovariante erfolgen.

Interhemisphärische Kohärenzen

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die Variablen beider Untersuchungsgruppen auf ihre Normalverteilung hin überprüft.

Es folgte der Levene-Test für Varianzgleichheit, bei ungleichen Varianzen wurde das Ergebnis mit Freiheitsgradkorrektur verwendet.

Lag Normalverteilung vor, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet, um festzustellen, ob sich die Mittelwerte signifikant unterscheiden.

Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Mittelwertvergleich mittels des U-Tests nach Mann-Whitney vorgenommen.

Bei dem Mittelwertvergleich wurden die Mittelwerte jeweils für die einzelnen Frequenzbänder miteinander verglichen.

CC-Größe

Mittels Kovarianzanalyse mit dem Gesamthirnvolumen als Kovariable (ANCOVA) wurde der Einfluss des Gesamthirnvolumens auf die Gruppenunterschiede bei der CC-Größe und seiner Subregionen (C1-C5) zwischen Patienten und gesunden Probanden untersucht.

Dann wurden die Mittelwerte der CC-Größe und der CC-Subregionen C1-C5 wie oben beschrieben nach Überprüfung auf Normalverteilung und Varianzgleichheit mittels t-Test oder Mann-Whitney-U-Test verglichen.

2.5.3 Einfluss der neuroleptischen Medikation

Die Chlorpromazin-Äquivalente (CPZ) in mg als Maß für die Neuroleptika-Therapie wurden mit den Kohärenzen nach Pearson korreliert.

In diesem Fall wurde auch schon das Augenmerk auf tendenziell signifikante Werte ($p < 0,1$ 2-seitig) gelenkt, da hier die Frage nach einem möglichen Einfluss bestand, der dann weiter untersucht werden sollte.

Lineare Regression

Für den Fall dass für die Kohärenz-Werte ein signifikanter oder ein tendenziell signifikanter ($p < 0,1$; 2-seitig) negativer Zusammenhang zu den CPZ vorlag, sollte dann zusätzlich eine lineare Regression durchgeführt werden, um diese Kohärenzen in Hinsicht auf den Einfluss der CPZ zu korrigieren. Mit diesen angenommenen korrigierten Kohärenz-Werten sollten nochmals die oben aufgeführten Berechnungen des Mittelwertvergleichs der Kohärenzen und der Korrelation mit der CC-Größe durchgeführt werden. Damit sollte der Einfluss der Neuroleptika auf diese Parameter exploriert werden.

2.5.4 Korrelation CC-Größe und Kohärenzen

Zur Untersuchung des Zusammenhangs von CC-Größe und den interhemisphärischen Kohärenzen zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe wurden Korrelationen nach Pearson berechnet, da es sich um intervallskalierte Parameter handelt.

2.5.5 Korrelation PANSS mit Kohärenzen und CC-Größe

Um den Einfluss der klinischen Ausprägung der Schizophrenie auf die interhemisphärischen Kohärenzen und die CC-Größe zu untersuchen, wurden in der Patientengruppe die Werte der PANSS-Skalen (PANSS pos und PANSS neg. sowie PANSS gesamt, s. Kap. Untersuchungskollektiv) mit den Kohärenzen und den CC-Flächen nach Spearman Rangkorreliert, da bei der PANSS Ordinalskalen-Niveau vorliegt.

2.5.6 Signifikanzniveau

Alle Ergebnisse wurden als signifikant angesehen, wenn die Signifikanz bei $p < 0,05$ lag. Da diese Studie explorativen Charakter hat, wurde das Signifikanzniveau nicht mit der Bonferroni-Methode (Korrektur für multiple Testung) korrigiert, um so einen Typ 2-Fehler zu vermeiden (falsch negative Ergebnisse). Außerdem wurden aus diesem Grund die Signifikanzen immer 2-Seitig angegeben.

Hinweis:

Wie bereits in der Einleitung erwähnt werden bei der Fülle von Auswertungen bei der vorliegenden explorativen Untersuchung im Ergebnisteil nur die relevanten Ergebnisse dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Variablen

Die demographischen Daten Alter, Größe und Gewicht unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe (siehe Tabelle).

Mittelwertvergleich von Alter, Größe und Gewicht

	Gesunde Probanden	Patienten	p-werte (t-Test)
Alter (Jahre) MW	27,12 (s = 7,04)	30,7 (s = 8,45)	0,105
Min.-Max. (range)	18-44 (26)	18-50 (32)	
Größe (m) MW	1,81 (s = 0,07)	1,79 (s = 0,07)	0,3
Min.-Max. (range)	1,68-1,94 (0,26)	1,65-2,02 (0,37)	
Gewicht (Kg) MW	73,76 (s = 7,86)	80,2 (s = 15,9)	0,07
Min.-Max. (range)	59-92 (33)	57-123 (66)	

s = Standardabweichung; MW = Mittelwert

3.2 Corpus Callosum (CC)-Größe

In der Kovarianzanalyse zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Gesamthirnvolumens auf die CC-Größenunterschiede zwischen den beiden Gruppen unter Berücksichtigung des Gesamthirnvolumens als Kovariable. Es bestanden keine signifikanten Mittelwert-Unterschiede bei dem Gesamthirnvolumen zwischen beiden Gruppen. Der Mittelwert für das Gesamthirnvolumen in cm^3 betrug bei den Kontrollen 1337,74 (s = 110,00, Max 1500,50, Min 1051,62, range 448,88) und bei den Patienten 1254,76 (s = 92,45, Max 1498,93, Min 1116,32, range 382,61), Signifikanz $p = 0,13$ (t-test).

Im Mittelwertvergleich der CC-Größe und der CC-Subregionen C1 bis C5 ergaben sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe. Der Mittelwert für die gesamte CC-Fläche betrug $600,62\text{mm}^2$ (s = 75,55) bei den Patienten und $612,22\text{mm}^2$ (s = 79,23) bei den Kontrollen, Signifikanz $p = 0,59$ (t-test). Der Mittelwert für die C1-Fläche betrug $167,19\text{mm}^2$ (s = 18,58) bei den Patienten und $168,98\text{mm}^2$ (s = 30,08) bei den Kontrollen, $p = 0,79$; für die C2-Fläche $88,81\text{mm}^2$ (s = 17,06) bei den Patienten und $92,07\text{mm}^2$ (s = 13,96) bei den Kontrollen, $p = 0,45$; für die C3-Fläche $75,97\text{mm}^2$ (s = 18,64) bei den Patienten und $76,39\text{mm}^2$ (s = 12,99) bei den Kontrollen, $p = 0,92$; für die C4-Fläche $77,77\text{mm}^2$ (s = 20,27) bei den Patienten und $78,16\text{mm}^2$ (s = 17,80)

bei den Kontrollen, $p = 0,94$; für die C5-Fläche $159,77 \text{ mm}^2$ ($s = 21,56$) bei den Patienten und $165,27 \text{ mm}^2$ ($s = 25,28$) bei den Kontrollen, $p = 0,405$.

3.3 Interhemisphärische Kohärenzen

Die Mittelwerte der Interhemisphärischen Kohärenzen unterschieden sich zwischen der Gruppe der gesunden Probanden und der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie nur im Beta-Bereich.

Es ergaben sich signifikant erhöhte Kohärenz-Mittelwerte für die Gruppe der Patienten mit Schizophrenie im Beta-Frequenzbereich:

Beta FC (Frontozentral):

Kohärenz- Mittelwert Gesunde	Kohärenz- Mittelwert Patienten	Signifikanz (t-Test bei unabh. Stichproben)
MW = 0,054 ($s = 0,028$)	MW = 0,074 ($s = 0,039$)	$p = 0,044^*$

$* = p < 0,05$

Beta3 FC:

Kohärenz- Mittelwert Gesunde	Kohärenz- Mittelwert Patienten	Signifikanz (Mann- Whitney-U Test)
MW = 0,037 ($s = 0,029$)	MW = 0,063 ($s = 0,044$)	$p = 0,015^*$

$* = p < 0,05$

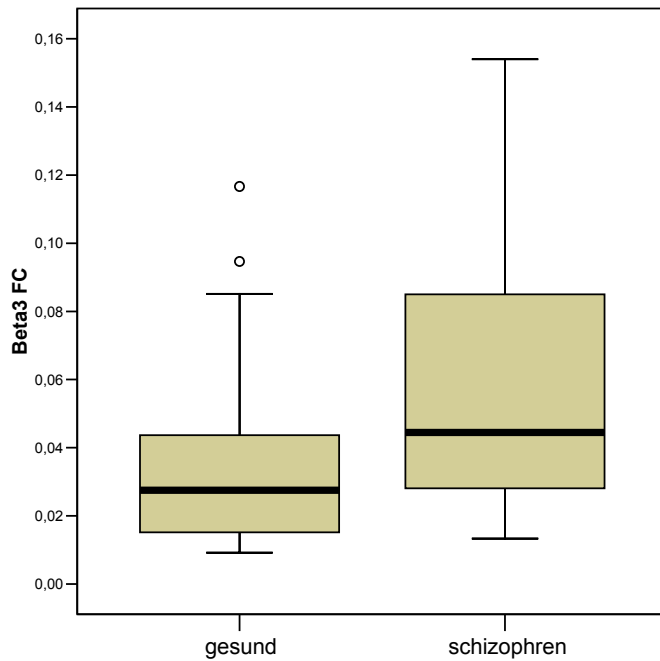


Abb.6: Interhemisphärische Kohärenzen Beta3 FC von gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie

3.4 Korrelation CC-Größe und interhemisphärischen Kohärenzen

Die Korrelationen zwischen den interhemisphärischen Kohärenzmittelwerten und den Mittelwerten der CC-Größe und seiner Subregionen wiesen sowohl in der Patientengruppe als auch in der Kontrollgruppe signifikante Werte auf.

3.4.1. Kontrollgruppe Gesunder

Korrelationen im Sinne eines negativen Zusammenhangs gab es in der Kontrollgruppe bevorzugt im Beta-Bereich sowie vereinzelt im Delta-Bereich, wobei die Kohärenzen vornehmlich mit den CC-Subregionen C2 und C3 korrelierten.

Positive Korrelationen konnten nur im Alpha-Bereich gezeigt werden. Hier war es die Region C4C5 (aber nicht die einzelnen Subregionen C4 und C5 für sich), die mit den Alpha-Kohärenzen signifikant korrelierte.

Signifikante negative Korrelationen in der Gruppe gesunder Probanden:

Frequenzbereich und Kohärenz	CC-Fläche	Pearson- Korrelation r =	Signifikanz p =
Delta FC	C2	-0,421	0,036*
	C3	-0,560	0,004***
	C2C3	-0,533	0,006**
Beta PO	C3	-0,512	0,009**
Beta TT	C2	-0,492	0,013*
Beta2 PO	C3	-0,448	0,025*
Beta3 FC	C3	-0,412	0,041*
Beta3 CP	CC Gesamt	-0,459	0,021*
	C2	-0,608	0,001***
	C1C2	-0,404	0,045*
	C2C3	-0,543	0,005**
	C3C4	-0,432	0,031*
	C2C3C4	-0,528	0,007**
	C4C5	-0,401	0,047*
Beta3 PO	CC Gesamt	-0,477	0,016*
	C2	-0,403	0,046*
	C3	-0,526	0,007**
	C1C2	-0,438	0,029*
	C2C3	-0,505	0,010*
	C3C4	-0,511	0,009**
	C2C3C4	-0,508	0,009**

Signifikante positive Korrelationen in der Gruppe gesunder Probanden:

Alpha FC	C4C5	+0,401	0,047*
Alpha2 FC	C4C5	+0,428	0,033*

* = $p < 0,05$ *** = $p < 0,005$ ** = $p < 0,01$

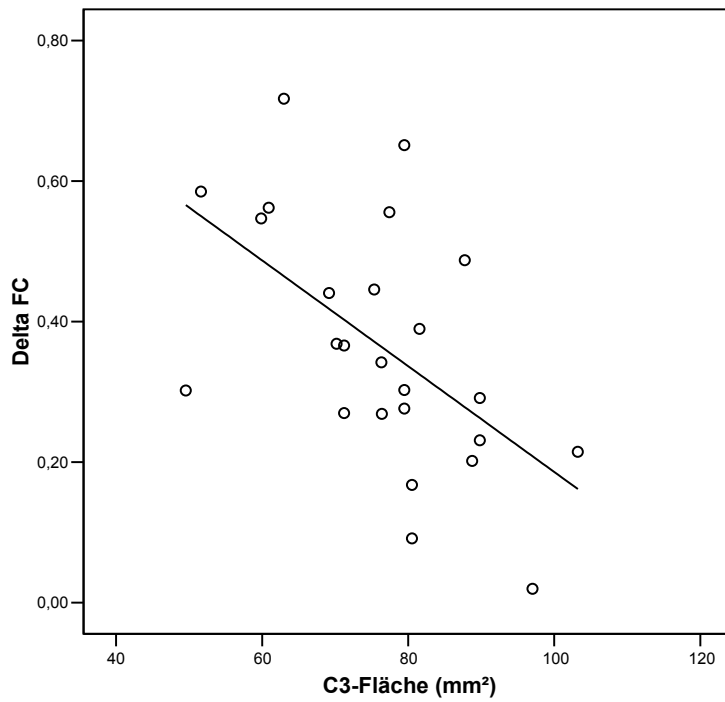


Abb.7: Negative Korrelation der interhemisphärischen Kohärenz Delta FC mit der C3-Fläche des CC bei den Gesunden

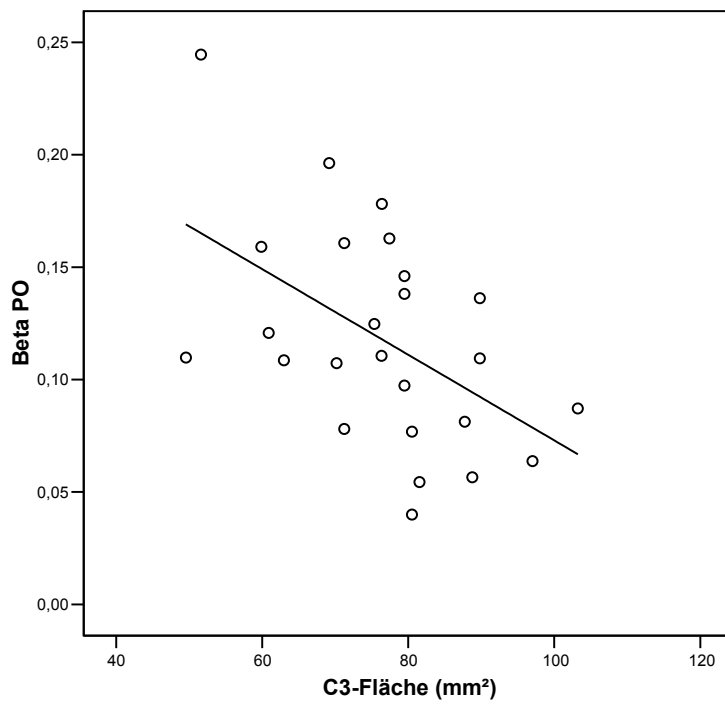


Abb.8: Negative Korrelation der interhemisphärischen Kohärenz Beta PO mit der C3-Fläche des CC bei den Gesunden

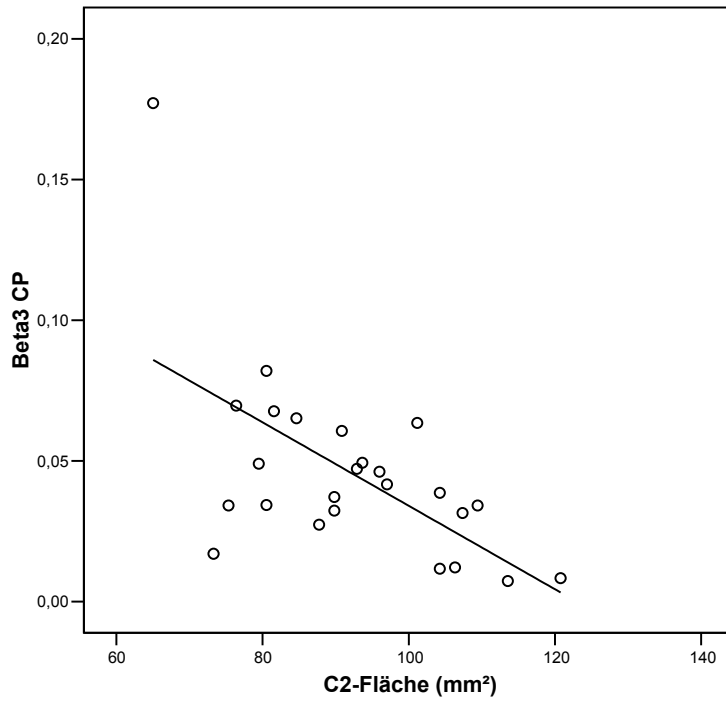


Abb.9: Negative Korrelation der interhemisphärischen Kohärenz Beta3 CP mit der C2-Fläche des CC bei den Gesunden

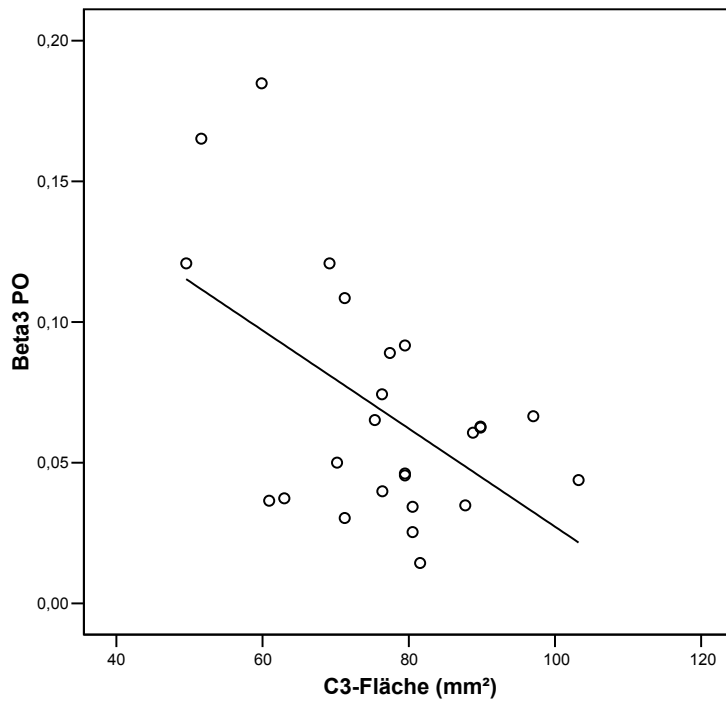


Abb.10: Negative Korrelation der interhemisphärischen Kohärenz Beta3 PO mit der C3-Fläche des CC bei den Gesunden

3.4.2 Gruppe der Patienten mit Schizophrenie

In der Patientengruppe wurden ausschließlich positive signifikante Korrelationen nachgewiesen. Sie zeigten sich für alle Frequenzbereiche, jedoch bevorzugt im Alpha-Bereich. Hier waren es besonders die CC-Subregionen C2, C3 und C4 (und deren summierte Unterabschnitte), die bevorzugt mit den frontozentralen (FC), zentroparietalen (CP) und temporo-temporalen (TT) Kohärenzen Zusammenhänge aufwiesen.

Signifikante positive Korrelationen in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie:

Frequenzbereich und Kohärenz	CC-Fläche	Pearson- Korrelation r =	Signifikanz p =
Delta TT	C1	0,422	0,028*
Theta FC	C3	0,391	0,044*
Alpha FC	C4	0,403	0,037*
	C3C4	0,397	0,040*
Alpha TT	C2	0,393	0,042*
	C3	0,430	0,025*
	C2C3	0,437	0,023*
	C3C4	0,433	0,024*
	C2C3C4	0,458	0,016*
	C4C5	0,396	0,041*
Alpha2 FC	C4	0,434	0,024*
	C3C4	0,430	0,025*
	C2C3C4	0,389	0,045*
	C4C5	0,389	0,045*
Alpha2 CP	C3	0,411	0,033*
	C4	0,391	0,044*
	C2C3	0,394	0,042*
	C3C4	0,435	0,023*
	C2C3C4	0,389	0,045*
Alpha2 TT	C3	0,407	0,035*
	C2C3	0,388	0,045*
	C3C4	0,410	0,034*
	C2C3C4	0,416	0,031*
Beta2 PO	C2	0,516	0,006**
	C1C2	0,394	0,042*
	C2C3	0,457	0,017*
	C2C3C4	0,439	0,022*

* = $p < 0,05$ ** = $p < 0,01$

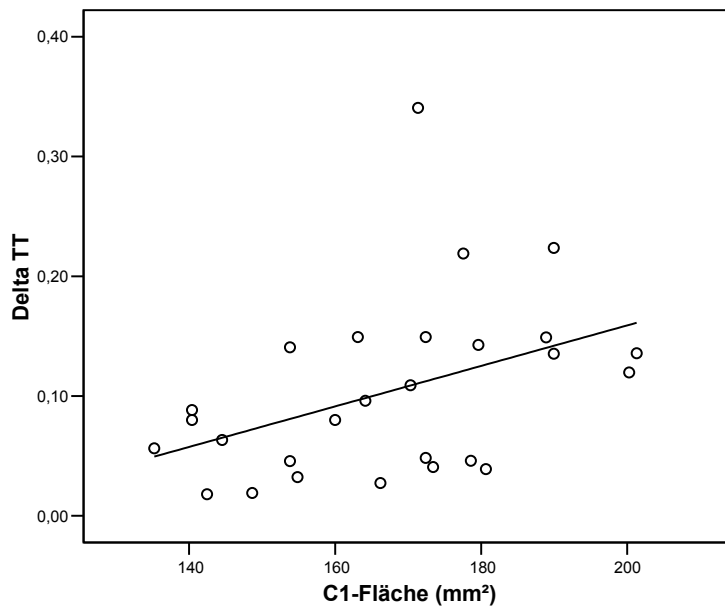


Abb.11: Positive Korrelation der interhemisphärischen Kohärenz Delta TT mit der C1-Fläche des CC bei den Patienten mit Schizophrenie

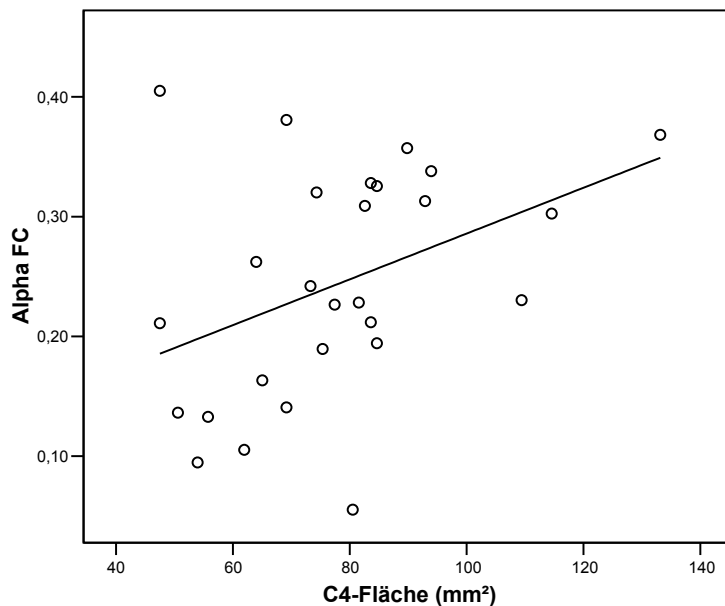


Abb.12: Positive Korrelation der interhemisphärischen Kohärenz Alpha FC mit der C4-Fläche des CC bei den Patienten mit Schizophrenie

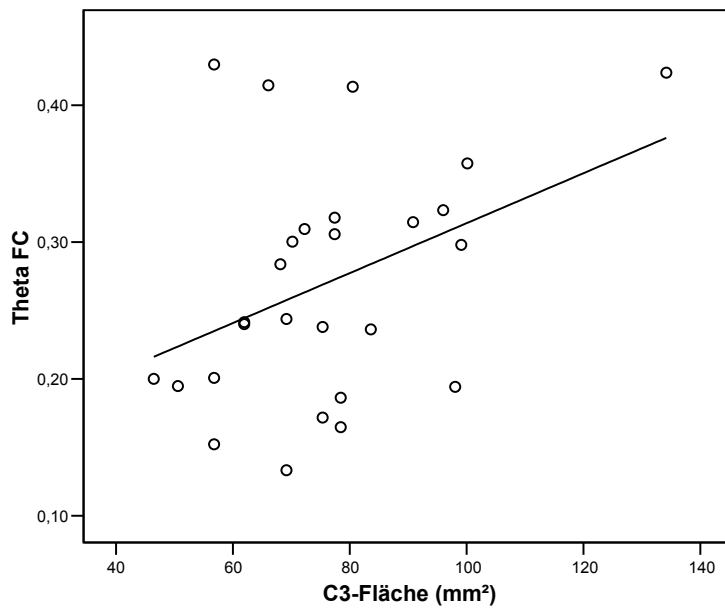


Abb.13: Positive Korrelation der interhemisphärischen Kohärenz Theta FC mit der C3-Fläche des CC bei den Patienten mit Schizophrenie

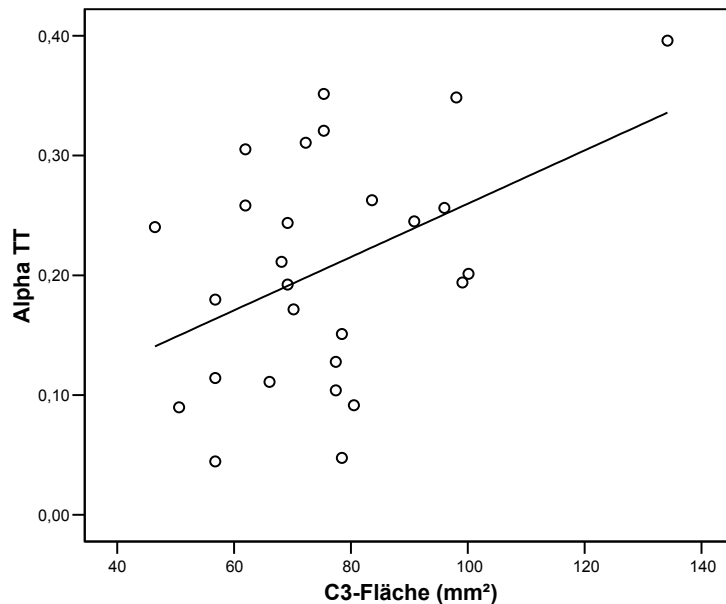


Abb.14: Positive Korrelation der interhemisphärischen Kohärenz Alpha TT mit der C3-Fläche des CC bei den Patienten mit Schizophrenie

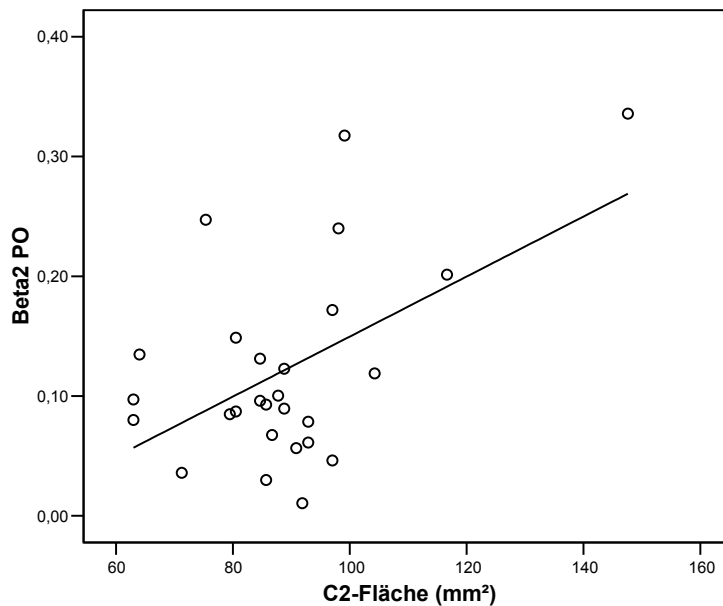


Abb.15: Positive Korrelation der interhemisphärischen Kohärenz Beta 2 PO mit der C2-Fläche des CC bei den Patienten mit Schizophrenie

3.5 Korrelationen PANSS mit Kohärenzen:

Um einen Einfluss der Psychopathologie auf die Kohärenzen zu erfassen, wurden die klinischen Parameter der PANSS mit den Kohärenz-Mittelwerten korreliert.

Dabei wurden jeweils die Plus-Skala, die Minus-Skala, die Gesamt-Skala (Gesamtsumme der Items aus Plus und Minus Skala) und die Psychopathologische Globalskala mit den Kohärenzen korreliert.

Signifikante positive Zusammenhänge ließen sich hier bei der Psychopathologischen Globalskala im Theta-Frequenzbereich, für frontotemporale (FT) und temporo-temporale (TT) Kohärenzen finden:

	Kohärenz	Spearman-Rho Korrelation $r =$	Signifikanz $p =$
Psychopathologische Skala der PANSS	Theta FT	0,509	0,007 **
	Theta TT	0,614	0,001 ***

** = $p < 0,01$

*** = $p < 0,005$

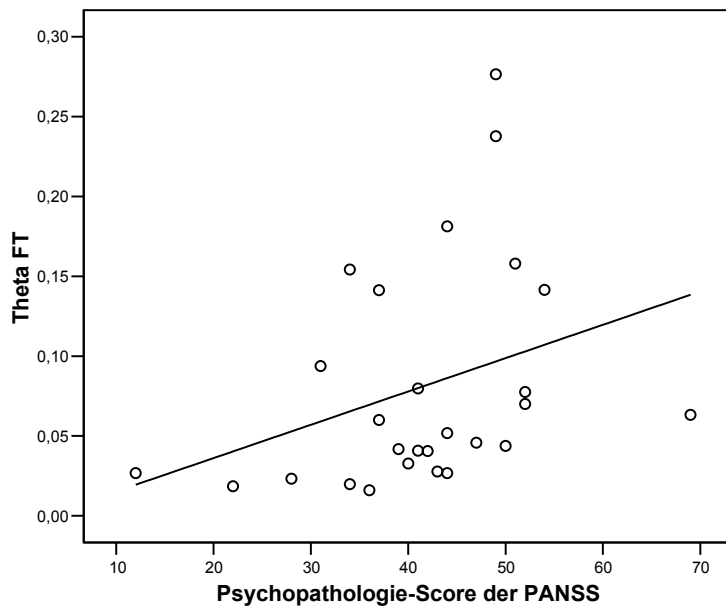


Abb.16: Korrelation der interhemisphärischen Kohärenz Theta FT mit der Psychopathologie-Skala der PANSS

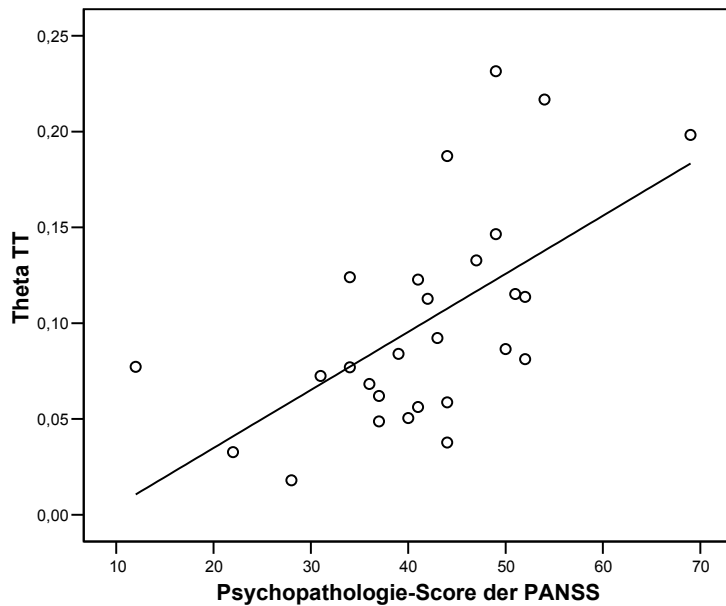


Abb.17: Korrelation der interhemisphärischen Kohärenz Theta TT mit der Psychopathologie-Skala der PANSS

3.6 Korrelation PANSS mit CC-Größe

Die Spearman-Rho Korrelationen der PANSS-Skalen (s.o.) mit der CC-Fläche und seiner Subregionen ergaben keine signifikanten Zusammenhänge (Details siehe Anhang)

3.7 Medikamenteneinfluss der Neuroleptika

Für die Berechnungen für den Neuroleptikaeinfluss wurden die Chlorpromazinäquivalente in mg verwendet. Vier Patienten erhielten kein neuroleptische Medikation.

Der Mittelwert betrug 251,5mg, mit einer Range von 0 bis 720mg, s = 205,8.

3.7.1 Korrelation Neuroleptika und Kohärenzen

Zwischen den Chlorpromazin-Äquivalenten (CPZ) und den Kohärenzen gab es für einige Werte signifikante und tendenziell signifikante negative Zusammenhänge. Dieses traf ausschließlich zu für Kohärenzen im zentroparietalen (CP) und parietookzipitalen (PO) Elektroden-Bereich. Gleichzeitig fanden sich diese Zusammenhänge in allen Frequenzbereichen.

Es handelte sich um die Kohärenzen:

Delta ($\delta = 1 \text{ bis } < 4 \text{ Hz}$): CP, Theta ($\theta = 4 \text{ bis } < 8 \text{ Hz}$): CP,

Alpha ($\alpha = 8 \text{ bis } < 12 \text{ Hz}$): PO, Alpha 2 ($\alpha 2 = 10 \text{ bis } < 12 \text{ Hz}$): PO,

Beta ($\beta = 12 \text{ bis } < 30 \text{ Hz}$): CP, Beta1 ($\beta 1 = 12 \text{ bis } < 18 \text{ Hz}$): CP,

Beta 2 ($\beta 2 = 18 \text{ bis } < 24 \text{ Hz}$):PO.

Pearson-Korrelationen zwischen Kohärenzen und CPZ (n = 23)

		Delta fc	Delta cp	Delta po	Delta ft	Delta tt	Theta fc	Theta cp
CPZ	r =	0,011	-0,322	-0,483	0,294	-0,241	0,008	-0,567
	p =	0,958	0,134	*0,02	0,174	0,268	0,973	*** 0,005

		Theta po	Theta ft	Theta tt	Alpha fc	Alpha cp	Alpha po	Alpha ft
CPZ	r =	-0,232	-0,078	-0,067	-0,296	-0,314	-0,405	-0,205
	p =	0,287	0,725	0,762	0,171	0,144	0,055	0,347

		Alpha tt	Beta fc	Beta cp	Beta po	Beta ft	Beta tt	Alpha1fc
CPZ	r =	-0,055	-0,112	-0,370	-0,350	-0,051	-0,030	-0,250
	p =	0,805	0,610	0,082	0,102	0,816	0,893	0,249

		Alpha1cp	Alpha1ft	Alpha1tt	Alpha1po	Alpha2fc	Alpha2ft	Alpha2cp
CPZ	r =	-0,329	-0,178	-0,055	-0,192	-0,216	-0,160	-0,220
	p =	0,125	0,415	0,801	0,379	0,321	0,465	0,314

		Alpha2tt	Alpha2po	Beta1fc	Beta2fc	Beta3fc	Beta1ft	Beta2ft
CPZ	r =	-0,016	-0,520	-0,227	-0,081	0,66	0,040	-0,055
	p =	0,941	* 0,011	0,297	0,714	0,764	0,856	0,804

		Beta3ft	Beta1cp	Beta2cp	Beta3cp	Beta1tt	Beta2tt	Beta3tt
CPZ	r =	-0,027	-0,400	-0,235	-0,376	-0,109	-0,084	0,068
	p =	0,903	▪ 0,058	0,281	0,202	0,620	0,703	0,757

		Beta1po	Beta2po	Beta3po	
CPZ	r =	-0,257	-0,454	-0,208	<i>r = Korrelationskoeffizient</i>
	p =	0,236	* 0,030	0,340	<i>p = Signifikanzniveau</i>

▪ = $p < 0,1$ tendenziell signifikant
 * = $p < 0,05$ ** = $p < 0,01$
 *** = $p < 0,005$

fc (FC) = frontozentral; ft (FT) = frontotemporal; cp (CP) = zentroparietal;
 tt (TT) = temporo-temporal; po (PO) = parietookzipital

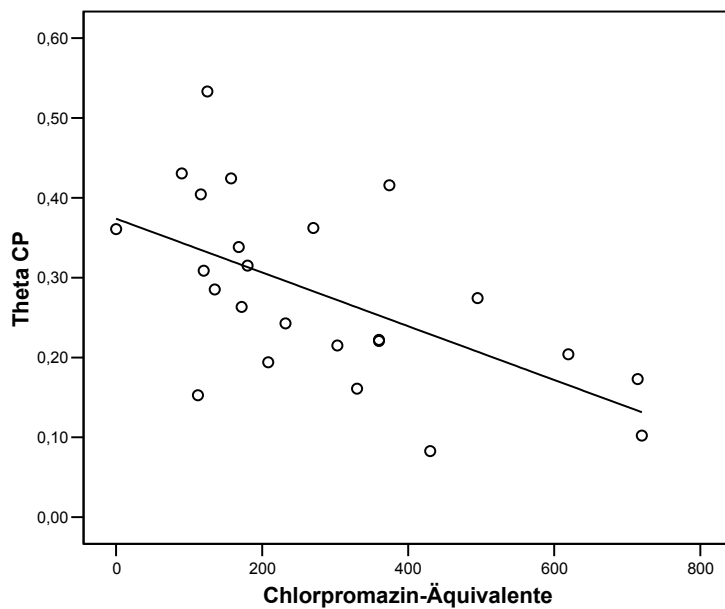


Abb.18: Korrelation von Chlorpromazin-Äquivalenten und der interhemisphärischen Kohärenz Theta CP

3.7.2 Lineare Regression

Für alle oben angeführten Kohärenz-Werte, welche einen signifikanten oder tendenziell signifikanten negativen Zusammenhang zu den Chlorpromazin-Äquivalenten (CPZ) aufwiesen, wurde zusätzlich eine lineare Regression mit CPZ als unabhängiger und den Kohärenz-Werten als abhängiger Variable durchgeführt. Die so korrigierten Kohärenzen wurden zusätzlich in den Analysen berücksichtigt.

3.7.3 Angenommene auf Neuroleptika-Einfluss adjustierte Kohärenzmittelwerte

Die mittels linearer Regression auf den Einfluss der Chlorpromazin-Äquivalente korrigierten Werte zeigten die folgende signifikant erhöhte Kohärenz:

Theta CP (Zentroparietal):

Kohärenz- Mittelwert Gesunde	Kohärenz- Mittelwert Patienten	Signifikanz (t-Test bei unabhängigen Stichproben)
MW = 0,222 (s = 0,068)	MW = 0,270 (s = 0,091)	p = 0,036 *

* = $p < 0,05$

3.7.4 Korrelationen von Kohärenzen und CC-Größe für die angenommenen auf den Neuroleptika-Einfluss adjustierten Werte

Bei den Korrelationen ergaben sich für die angenommenen, mittels linearer Regression auf den Neuroleptika-Einfluss (Chlorpromazin-Äquivalente, CPZ) korrigierten Werte einige zusätzliche positive Zusammenhänge im Alpha- und Beta-Bereich bei parietookzipitalen (PO) Kohärenzen, besonders für die C2- und C3-Subregionen.

Korrelationen für die auf CPZ-Einfluss korrigierten Kohärenzen:

Frequenzbereich und Kohärenz	CC-Fläche	Pearson- Korrelation r =	Signifikanz p =
Adj. Alpha PO	CC Gesamt	0,434	0,024 *
	C2	0,551	0,003 ***
	C3	0,487	0,010 *
	C1C2	0,424	0,028 *
	C2C3	0,548	0,003 ***
	C3C4	0,421	0,029 *
	C2C3C4	0,504	0,007 **

Adj. Alpha2 PO	CC Gesamt	0,431	0,025*
	C2	0,585	0,001***
	C3	0,478	0,012*
	C5	0,385	0,048*
	C1C2	0,462	0,015*
	C2C3	0,560	0,002***
	C3C4	0,392	0,043*
	C2C3C4	0,495	0,009**
Adj. Beta2 PO	CC Gesamt	0,430	0,025*
	C2	0,672	0,000***
	C3	0,514	0,006**
	C5	0,391	0,044*
	C1C2	0,528	0,005**
	C2C3	0,624	0,001***
	C2C3C4	0,503	0,007**

* = $p < 0,05$ ** = $p < 0,01$ *** = $p < 0,005$

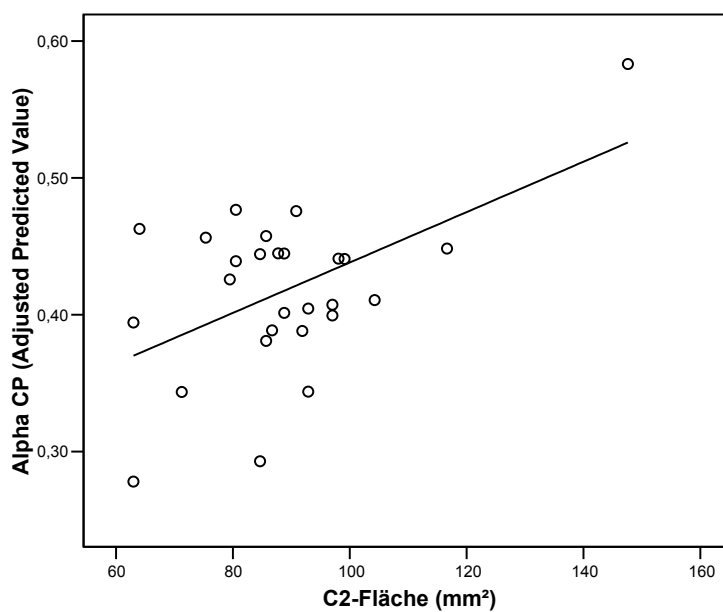


Abb.19: Positive Korrelation der adjustierten interhemisphärischen Kohärenz Alpha CP mit der C2-Fläche des CC bei den Patienten mit Schizophrenie

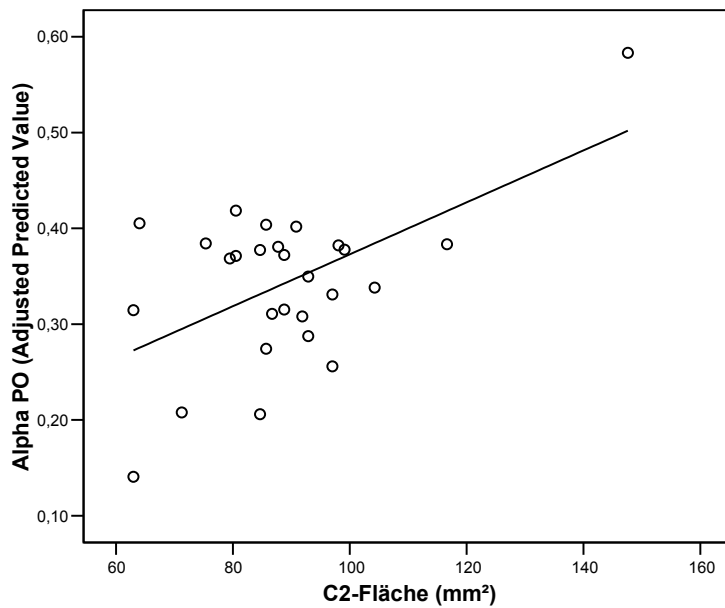


Abb.20: Positive Korrelation der adjustierten interhemisphärischen Kohärenz Alpha PO mit der C2-Fläche des CC bei den Patienten mit Schizophrenie

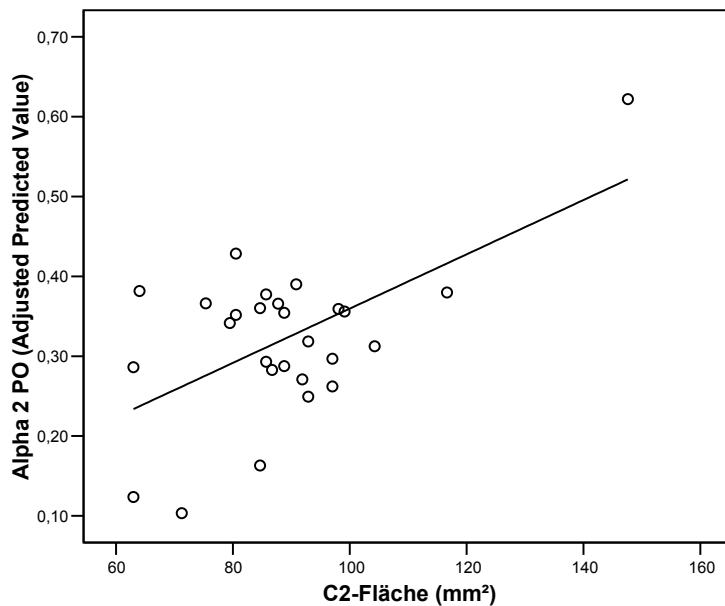


Abb.21: Positive Korrelation der adjustierten interhemisphärischen Kohärenz Alpha 2 PO mit der C2-Fläche des CC bei den Patienten mit Schizophrenie

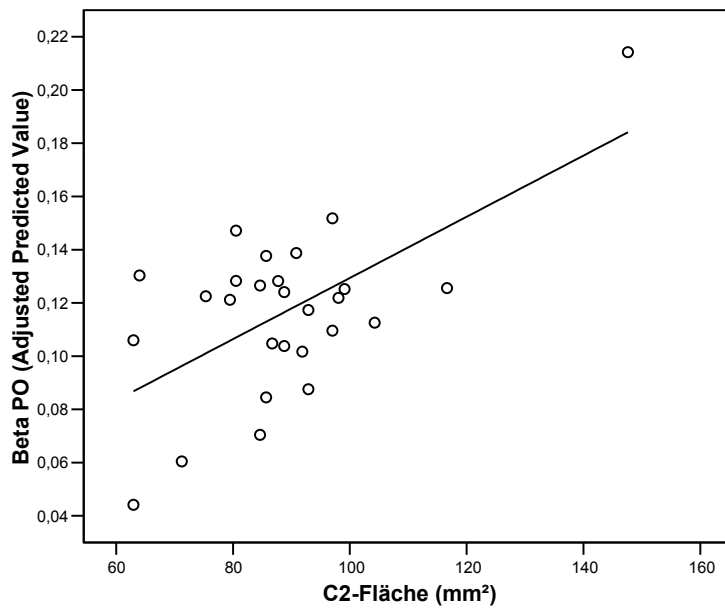


Abb.22: Positive Korrelation der adjustierten interhemisphärischen Kohärenz Beta PO mit der C2-Fläche des CC bei den Patienten mit Schizophrenie

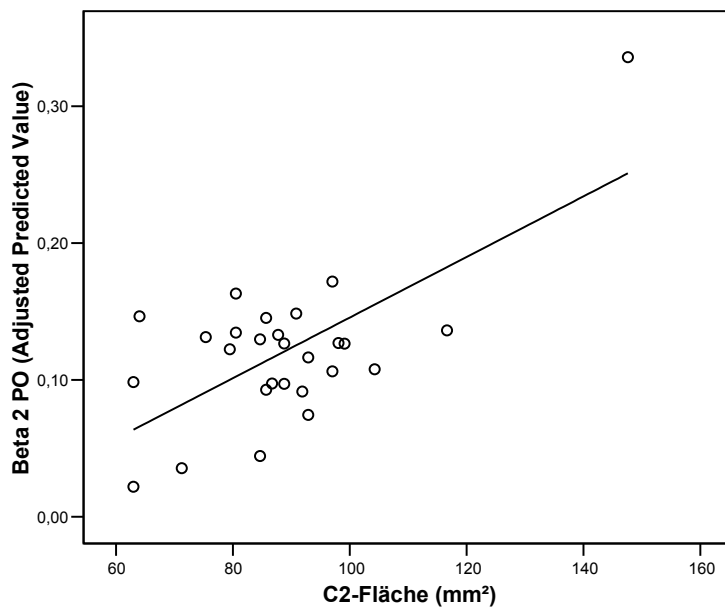


Abb.23: Positive Korrelation der adjustierten interhemisphärischen Kohärenz Beta 2 PO mit der C2-Fläche des CC bei den Patienten mit Schizophrenie

3.7.5 Korrelationen der PANSS mit den Kohärenzen für die angenommenen auf den Neuroleptika-Einfluss adjustierten Werte

Bei den mittels linearer Regression auf den CPZ-Einfluss korrigierten Werten gab es für die Gesamt-Skala der PANSS signifikante negative Korrelationen im Alpha-Bereich:

	Kohärenz	Spearman-Rho Korrelation $r =$	Signifikanz $p =$
PANSS gesamt (positiv + negativ)	Alpha PO	-0,384	0,048*
	Alpha1 FC	-0,410	0,034*
	Alpha2 PO	-0,403	0,037*

* = $p < 0,05$

4 Diskussion

Überblick

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass bei der Erkrankung der Schizophrenie eine Störung der interhemisphärischen Konnektivität vorliegt.

An der interhemisphärischen Konnektivität kommt dem Corpus Callosum als wichtigster kommissuraler Verbindung eine entscheidende Bedeutung zu. Funktionell gibt die Analyse der interhemisphärischen Kohärenz Aufschluss über das Maß der Synchronisation des EEG beider Hemisphären.

Um Hinweise über die Art der interhemisphärischen Konnektivitätsstörung zu erhalten, wurde die CC-Größe, die interhemisphärische Kohärenz, und als Kombination struktureller und funktioneller Parameter die Korrelation der Kohärenzen mit der CC-Größe an 27 Patienten mit Schizophrenie und 25 gematchten Kontrollen untersucht.

Zusätzlich wurde der Einfluss klinischer Variablen (z.B. Positiv- und Negativsymptomatik) auf die CC-Größe und der Medikation auf die interhemisphärischen Kohärenzen untersucht.

Die CC-Größe wurde anhand der midsagittalen Fläche im MRT vermessen. Dabei fand auch eine Unterteilung des CC in 5 Unterabschnitte statt, welche verschiedenen kommissuralen Projektionen entsprechen. Die EEG-Kohärenzen wurden zwischen sich entsprechenden bipolaren Verschaltungen beider Hemisphären mittels Fourier-Transformation für die Frequenzbereiche Delta, Theta, Alpha und Beta berechnet.

Mit dem Statistikprogramm SPSS wurden die Daten statistisch ausgewertet. Es handelte sich um eine explorative Analyse, da keine gerichtete Hypothese hinsichtlich der Art der Konnektivitätsstörung vorlag. Daher wurde keine Bonferroni-Korrektur vorgenommen und die Signifikanzen wurden grundsätzlich 2-seitig angegeben.

Es zeigten sich signifikant erhöhte interhemisphärische Kohärenzen bei den Patienten mit Schizophrenie im frontozentralen Beta-Frequenzbereich.

Die interhemisphärischen Kohärenzen korrelierten bei den Patienten signifikant positiv mit der CC-Größe, während bei den Gesunden vorwiegend negative signifikante Korrelationen zu finden waren. Diese Ergebnisse wurden bei Berücksichtigung des Neuroleptika-Einflusses noch deutlicher. Bei der Analyse von Kohärenzen und der klinischen PANSS-Skala ergaben sich nur Korrelationen mit der globalen Psychopathologie, aber nicht mit der Positiv- oder Negativ-Symptomatik.

4.1 Corpus Callosum (CC)-Größe

Für die midsagittale Gesamtfläche und die 5 Sub-Regionen C1 bis C5 waren unter Berücksichtigung des Gesamthirnvolumen in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe festzustellen.

Anhand von MRT-Studien zeichnet sich die Tendenz einer CC-Verkleinerung in der Schizophrenie ab. Rossel et al. (2001) wiesen darauf hin, dass es sich wohl häufig um zu kleine Kollektive handelt um die geringe Verkleinerung des CC nachzuweisen. Sie verglichen ihren Befund einer nicht signifikanten CC-Verkleinerung von auch etwa 0,25 cm² mit der Meta-Analyse von Woodruff et al. (1995) und postulierten, dass sie zwar ein fast identisches Ergebnis erhalten hätten, nur wären für ein signifikantes Ergebnis theoretisch 308 Patienten und Kontrollen nötig gewesen, ähnlich der genannten Meta-Analyse. Dies weist auf das eventuelle Vorliegen eines Typ 2-Fehlers (falsch negativ) aufgrund von zu geringen Patientenzahlen, da die CC-Größenunterschiede insgesamt gering zu sein scheinen.

Insofern stellt das in der vorliegenden Studie erhaltene Ergebnis keinen Widerspruch zu der Literatur dar, da das untersuchte Kollektiv wahrscheinlich zu klein ist um CC-Größenunterschiede nachzuweisen. Allerdings kann ein Unterschied zwischen Patienten mit Schizophrenie und Kontrollen auch nicht ausgeschlossen werden.

4.1.1 Klinische Variablen der PANSS-Skala und CC-Größe

Die CC-Größe einschließlich seiner Sub-Regionen korrelierte weder mit positiver oder negativer Symptomatik gemessen anhand der PANSS-Skala, noch mit der psychopathologischen Globalskala und der Gesamt-PANSS.

Die Studienlage in der Literatur hinsichtlich der Korrelation von positiver und negativer Symptomatik mit der CC-Größe ist widersprüchlich. Dies legt die Interpretation nahe, dass sich tatsächlich Patienten mit vorwiegend positiven und negativen Symptomen nicht hinsichtlich der CC-Größe unterscheiden, sondern das mögliche CC-Verkleinerungen wie sie in der Literatur gefunden wurden eher mit der gesamten Psychopathologie der Schizophrenie einhergehen.

4.2 Interhemisphärische Kohärenzen (Icoh)

Die Mittelwerte der interhemisphärischen Kohärenzen waren in der Patientengruppe im Beta-Frequenzbereich und in dem obersten Teilbereich des Beta-Spektrums, dem Beta3-Bereich für frontozentrale Kohärenzen signifikant erhöht.

Unter ähnlichen Konditionen (in Ruhe, mit geschlossenen Augen) an unmedizierten Patienten ergab sich auch in einer anderen Studie eine erhöhte Icoh im Beta- und Deltafrequenzbereich, allerdings für okzipitale und temporale (nur Delta) Icoh (Nagase et al. 1992). Auch global erhöhte Icoh im Alpha- und Theta-Bereich (Ford et al. 1986) wurden bei Patienten mit Schizophrenie gefunden.

Eine Studie bei unbehandelten Patienten mit Schizophrenie (EEG-Ableitung mit geschlossenen Augen) konnte nur einen Trend einer erhöhten frontalen Icoh nachweisen, führte die Berechnungen allerdings nur für den gesamten Frequenzbereich von 0,5-30Hz durch (Mann et al. 1997).

Andere Studien fanden eine signifikante, temporal erhöhte Icoh im Theta-Bereich nur im Vergleich zu Patienten mit Affektiver Störung (Merrin et al. 1989) und eine erhöhte Icoh der Patienten mit Schizophrenie bei Photo-Stimulation (Wada et al. 1998).

Weitere Studien fanden keinen Unterschied der Icoh bei unbehandelten Patienten mit Schizophrenie (Tauscher et al. 1998), sowie eine verminderte temporale Icoh im Delta-Bereich bei chronischen Patienten mit Schizophrenie (Winterer et al. 2001).

Insgesamt scheint also die vorliegende Untersuchung in Übereinstimmung mit der Literatur zu erhöhten interhemisphärischen Kohärenzen bei der Schizophrenie zu stehen. Die Inkonsistenz der Literatur ist dabei wahrscheinlich auch durch methodologische Unterschiede (siehe auch Einleitung) und Fehlerquellen bedingt; so wird z.B. in den o.g. Studien kaum die in der vorliegenden Untersuchung angewendete bipolare Verschaltung verwendet, die in der Lage ist, technische Artefakte zu verringern (Nunez et al. 1997). Auch eine hinreichende zeitliche Länge von mind. 2 Minuten des abgeleiteten EEGs wurde von einigen nicht gewährleistet oder angegeben; ein zu kurzes EEG kann falsch hohe oder niedrige Kohärenzen ergeben (Nunez et al. 1997).

4.2.1. Interhemisphärische Kohärenzen und neuroleptische Medikation

Für zentroparietale und parietookzipitale Icoh zeigte sich in allen Frequenzbereichen anhand der Korrelationsanalysen (Pearson-Korrelation), dass die Höhe der Kohärenzen umgekehrt proportional der Tagesdosis an Chlorpromazin-Äquivalenten war. Die Neuroleptika schienen also zu verminderten interhemisphärischen Kohärenzen zu führen.

Daher wurde nochmals eine Berechnung der mittels linearer Regression hinsichtlich der Medikation korrigierten Werte durchgeführt, um den Einfluss der neuroleptischen Medikation zu berücksichtigen. Es ergab sich dabei eine weitere signifikant erhöhte Kohärenz bei den Patienten mit Schizophrenie im zentroparietalen Theta-Bereich.

Dies passt zu der Untersuchung von Ford et al. mit ähnlichen Versuchsbedingungen, in der auch medizierte Patienten im Wachzustand mit geschlossenen Augen untersucht wurden:

die Autoren berichteten von einer erhöhten Kohärenz bei den Patienten mit Schizophrenie und schlossen ähnlich wie hier, dass die Patienten auch trotz der Neuroleptika noch eine erhöhte Kohärenz aufwiesen, obwohl es auch in dieser Studie Hinweise gab, dass die Medikation die Kohärenz vermindert (Ford et al. 1986).

Auch die Erfahrung, dass generell durch Psychopharmaka hervorgerufene EEG-Effekte den von der jeweiligen psychiatrischen Störung verursachten Veränderungen entgegenwirken (Herrmann and Winterer 1996), würde zu der Annahme passen, dass die bei der Schizophrenie evtl. erhöhten interhemisphärischen Kohärenzen durch die neuroleptische Medikation wieder vermindert würden.

Merrin et al. (1989) konnten allerdings auch keinen Einfluss der neuroleptischen Medikation auf die Kohärenzen zeigen, wobei in dieser Studie nur 7 Patienten bezüglich des Medikamenteneinflusses untersucht wurden.

Damit wird die unter der Berücksichtigung der neuroleptischen Medikation erhöhte interhemisphärische Kohärenz bei Patienten mit Schizophrenie im Theta-Bereich nur bedingt von der Literatur bestätigt. Diese Erhöhung der Icoh liefert einen Hinweis auf eine verstärkte interhemisphärische Konnektivität in der Schizophrenie.

4.2.2 Klinische Variablen der PANSS-Skala und Kohärenz

Auch für die interhemisphärischen Kohärenzen ließen sich keine differenziellen Zusammenhänge mit der Positiv- oder Negativ-Symptomatik anhand der PANSS feststellen. Vielmehr zeigten sich signifikante positive Korrelationen zwischen frontotemporalen Icoh im Theta-Bereich und der psychopathologischen Globalskala der PANSS. Die Berechnung der hinsichtlich der Medikation korrigierten Werte ergab signifikante negative Korrelationen von frontalen, zentroparietalen und parietookzipitalen Icoh im Alpha-Bereich mit der Gesamtskala der PANSS.

Dies scheint im Kontrast zu Untersuchungen zu stehen, die einen Zusammenhang zwischen verminderter interhemisphärischer Alpha-Kohärenz und Negativsymptomatik nachwiesen (Merrin and Floyd 1992; Merrin and Floyd 1996). Interessanterweise verwendeten die Autoren zur Erfassung der Negativsymptomatik die sog. BPRS (Brief psychiatric rating scale; (Overall and Gorham 1962) mit den Items: „Affektverarmung“, „Emotionale Isolation“ und „verlangsamte Motorik“: letztere ist aber in der PANSS ein Item der psychopathologischen Globalskala, so dass hier möglicherweise gar kein Widerspruch zu den eigenen Ergebnissen besteht.

Die Korrelation der interhemisphärischen Kohärenzen in der Patientengruppe im Theta- und im Alphafrequenzbereich mit der globalen Psychopathologie-Skala der PANSS und der

Gesamtskala der PANSS, gibt im Hinblick auch auf die bei den Patienten mit Schizophrenie gegenüber den Kontrollen erhöhten interhemisphärischen Kohärenzen den Hinweis, dass in der Gesamterkrankung der Schizophrenie pathologische Veränderungen der interhemisphärischen Kohärenzen vorliegen, die nicht auf einzelne Subtypen beschränkt sind.

So gibt es auch Hinweise, dass sich bei gesunden Zwillingen von Patienten mit Schizophrenie abnorme interhemisphärische EEG-Kohärenzen finden (Mann et al. 1997; Winterer et al. 2001). Dies bestätigt, dass es sich bei Kohärenzveränderungen in der Schizophrenie eher um globale Veränderungen handelt, die nicht auf bestimmte Subtypen beschränkt sind, sondern bereits als anlagebedingte Faktoren bei dieser Erkrankung vorkommen.

Insgesamt spricht das für die Einheit der als Subtypen erscheinenden Positiv- und Negativsymptom-Dimensionen, die eigentlich jeweils Teil-Aspekte des Krankheitsbilds der Schizophrenie sind (Schroder 1998; Sass and Parnas 2003), welches somit auch einheitliche Kohärenz-Veränderungen und einheitliche CC-Veränderungen (siehe Abschnitt CC und Symptomatologie) aufweisen dürfte.

4.3. CC-Größe und interhemisphärische Kohärenzen

Bei den Patienten korrelierte die Höhe der interhemisphärischen Kohärenzen mit der CC-Größe in allen Frequenzbereichen. Dies fand sich in der Kontrollgruppe (mit Ausnahme einer Alpha-Kohärenz mit dem kombinierten C4C5-Segment) nicht: bei den Gesunden waren die Icoh des Delta- und Beta-Bereichs vielmehr im entgegengesetzten Sinn umgekehrt proportional zur CC-Größe. Der positive korrelative Zusammenhang bei den Patienten mit Schizophrenie schien zudem noch abhängig vom Neuroleptika-Einfluss zu sein und war unter dessen Berücksichtigung noch deutlicher.

Dieses Ergebnis weist möglicherweise auf wesentliche Unterschiede in der Verbindung beider Hemisphären zwischen Patienten mit Schizophrenie und Gesunden hin.

Es könnte für die interhemisphärische Kommunikation über das CC bei Gesunden inhibitorischen Mechanismen eine größere Bedeutung zukommen als bei Patienten mit Schizophrenie. Durch diese Inhibition über das CC würden bei den Gesunden dann mit steigender CC-Größe die interhemisphärischen Kohärenzen sinken.

Auch angesichts der erhöhten interhemisphärischen Kohärenzen bei den Patienten mit Schizophrenie (besonders unter Berücksichtigung der neuroleptischen Medikation) könnten diese Ergebnisse für eine interhemisphärische Hyperkonnektivität in der Schizophrenie sprechen, an der auch das CC beteiligt ist.

4.3.1. Interhemisphärische Hyperkonnektivität und Corpus Callosum

Es stellt sich nun die Frage, wie eine erhöhte interhemisphärische Konnektivität mit der in der Literatur beschriebenen Tendenz einer CC-Verkleinerung (s.o.) in Einklang zu bringen ist. Strukturell kommen ursächlich für ein verkleinertes CC sowohl eine verminderte Anzahl an Axonen als auch eine verminderte Myelinisierung der Axone in Betracht.

Abgesehen von einem Post-mortem-Befund einer verminderten Axon-Zahl bei weiblichen Patienten mit Schizophrenie im Gegensatz zu männlichen Patienten (Highley et al. 1999), der aber nach Kontrolle des Gehirngewichts nur noch ein statistischer Trend war, gibt es viele Hinweise für eine verminderte Myelinisierung der kallosalen Axone (Lim et al. 1999; Foong et al. 2000; Agartz et al. 2001; Flynn et al. 2003; Hulshoff et al. 2004; Diwadkar et al. 2004). Angesichts der nur sehr geringen CC-Verkleinerung wie sie in der Literatur gefunden wird (s.o.), spricht diese verminderte Myelinisierung sogar für eine eher erhöhte Anzahl an Axonen. So wurde z.B. in der Studie von Flynn et al. (2003) bei verminderter Myelin-Wasserfraktion im Genu des CC kein Größenunterschied gefunden.

Es besteht bei verschiedenen Axon-Typen eine unterschiedliche Ausprägung der Myelinisierung. Schnelle stark myelinisierte Fasern verbinden die sensorischen Rindenfelder, während die höheren kortikalen Zentren wie der präfrontale Kortex durch dünnere, geringer myelinisierte Fasern verbunden sind (Aboitiz et al. 1992).

Da in der Schizophrenie besonders der präfrontale Kortex Veränderungen aufweist (s.u.), sind hier wahrscheinlich die dort vornehmlich vorhandenen dünneren Faserarten betroffen. Hier kann es aber leicht zu Fehlern bei Post-mortem-Zählungen kommen, da diese dünnen Fasern bei lichtmikroskopischen Untersuchungen durch die geringe optische Auflösung schlecht dargestellt werden. Weil das menschliche Gehirn schwierig für die Elektronenmikroskopie zu präparieren ist (Harrison 1999), wurde es meist lichtmikroskopisch untersucht. Auch die oben aufgeführte Studie von Highley et al. (1999) zählte die Axone lichtmikroskopisch. Bei Mäusen wurde beispielsweise elektronenmikroskopisch das Vierfache an Axonen im Vergleich zur Lichtmikroskopie gezählt (Koppel and Innocenti 1983).

Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Schizophrenie Neuronen aus präfrontalen Regionen dichter zusammenliegen, mit kleineren Neuronen bei gleichzeitig erhöhter Neuronenzahl (Rajkowska et al. 1998), bsd. in Lamina III bis VI (Pakkenberg 1993; Selemon et al. 1998). Dies spricht also für die Annahme, dass über das CC projizierende Neuronen aus präfrontalen Regionen bei Patienten mit Schizophrenie dünner sind mit gleichzeitig erhöhter Axonzahl (denn diese sind ja die Fortsetzung der Neuronen), auch wenn dies mikroskopisch erschwert nachzuweisen ist.

Nimmt man als Ursache der Schizophrenie eine Entwicklungsstörung des Gehirns an (Weinberger and Lipska 1995;Chua and Murray 1996;McGlashan and Hoffman 2000;Marenco and Weinberger 2000), gibt es weitere Aspekte, die bei dem erwähnten Befund eines leicht verkleinerten CC auf eine vermehrte Anzahl an kallosalen Axonen hindeuten. In der frühen Entwicklung des CC geht die Elimination von Axonen gleichzeitig mit einer Volumenzunahme einher (Berbel and Innocenti 1988;Clarke et al. 1989), welche durch Zunahme des Zytosols der Axone und seiner Myelinscheiden bedingt ist und sich noch bis in die dritte Lebens-Dekade hinzieht (Pujol et al. 1993;Giedd et al. 1999;Keshavan et al. 2002). Es könnte somit bei einer Störung dieses CC-Wachstums, mit einer zu geringen Elimination von Axonen und einer gleichzeitig verminderten Größenzunahme und Myelinisierung, zu vermehrter Axon-Zahl und verminderter Myelinisierung dieser Axone des CC kommen.

Zusammenfassend gibt es also einige Indizien für eine erhöhte Anzahl an kallosalen Axonen in der Schizophrenie, was aber offensichtlich lichtmikroskopisch schwer nachzuweisen ist (s.o.). Dabei handelt es sich wahrscheinlich vornehmlich um die geringer myelinisierten Projektionen des Neokortex, welche anzahlmäßig vermehrt aber gleichzeitig dünner wären. Somit könnte eine erhöhte Anzahl von Axonen, trotz verminderter Myelinisierung Grundlage der interhemisphärischen Hyperkonnektivität sein. Dies steht im Einklang mit der Hypothese einer Entwicklungsstörung des Gehirnes, bei der im Rahmen der Reifung des CC dessen Wachstum gestört ist und die Elimination und gleichzeitige Myelinisierung nur unzureichend stattfinden.

Ob es sich zudem auch um eine veränderte Qualität der kallosalen Projektionen handelt, z.B. einer zusätzlichen Verminderung inhibitorischer Projektionen, muss offen bleiben: bekannt ist nur, das die über das CC projizierenden Neuronen überwiegend exzitatorischer Natur sind, mit wenigen inhibitorischen Neuronen (Conti and Manzoni 1994).

Es sei noch erwähnt, dass es auch Anhalte für eine geringere strukturelle Asymmetrie des Gehirns in der Schizophrenie gibt (Crow et al. 1989;Falkai et al. 1992;Bilder et al. 1994;Falkai et al. 1995;DeLisi et al. 1997;Petty 1999), also eine verminderte Lateralisierung bestimmter Strukturen und Funktionen. Interessanterweise scheint das Verhältnis des Grades der Lateralisierung und der interhemisphärischen Konnektivität umgekehrt proportional zu sein: je asymmetrischer die Gehirnstrukturen organisiert sind, umso weniger Inter-Konnektivität zeigen sie (Witelson and Goldsmith 1991;Aboitiz et al. 1992). Damit passt also auch diese Dyskonnektivitäts-Hypothese einer verminderten Asymmetrie der

Gehirnhälften bei Patienten mit Schizophrenie zu der Annahme einer interhemisphärischen Hyperkonnektivität.

4.3.2. Kortikale Aspekte der interhemisphärischen Konnektivitätsstörung

Veränderungen der Transkallosalen Inhibition (TI) in der Schizophrenie zeigten Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten (z.B. Daskalakis et al. 2002). Dies weist darauf hin, dass eventuell Veränderungen kortikaler Strukturen und nicht das CC selber vornehmlich für die modifizierte TI in der Schizophrenie verantwortlich sind, da bestimmte Neuroleptika an kortikalen Dopamin-Rezeptoren wirken (Möller et al. 2001).

Auch die Befunde von verzögerter Latenz und unveränderter Latenz der TI (Hoppner et al. 2001; Bajbouj et al. 2004; Boroojerdi et al. 1999; Fitzgerald et al. 2002) wurden auf medikamentöse Effekte zurückgeführt. Sie könnten durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen von typischen und atypischen Neuroleptika bedingt sein, worauf Fitzgerald et al. (2002) hinwies: in ihrer Studie erhielten die Patienten atypische Neuroleptika, in der Studie von Boroojerdi et al. (1999) hatten die Patienten dagegen typische Neuroleptika erhalten.

Außerdem führten Fitzgerald et al. ihr Ergebnis aufgrund der fehlenden Latenz-Veränderung eher auf kortikale inhibitorische Mechanismen statt auf CC-Pathologien zurück.

Dass auch kortikale Strukturen an der interhemisphärischen Kommunikation beteiligt sind, steht ohne Zweifel, da ja die kallosalen Axone dort entspringen und einmünden: sie entspringen vorwiegend in Lamina III und münden im kontralateralen Kortex vorwiegend in Lamina IV und V (Jacobson and Trojanowski 1974; Jones et al. 1979; Conti and Manzoni 1994).

Pathologische Veränderungen in der Schizophrenie, welche auf gestörte kortikale inhibitorische Mechanismen hindeuten, sind u.a. in der Lamina III des präfrontalen Kortex gefunden worden. Betroffen sind die Pyramidenzellen umgebenden GABAergen Interneuronen, so dass die Pyramidenzellen in Lamina III des präfrontalen Kortex Schizophrener einem verminderten inhibitorischen Einfluss ausgesetzt sein dürften (z.B. Lewis 2000, siehe auch Einleitung, Kap. 1.2).

Der in der vorliegenden Untersuchung gefundene positive korrelative Zusammenhang zwischen der CC-Größe und interhemisphärischen Kohärenzen bei den Patienten mit Schizophrenie, aber umgekehrte Zusammenhang bei den Kontrollen, könnte somit auch durch Veränderungen von kortikalen inhibitorischen Mechanismen in der Schizophrenie entstehen. Dabei kommt in Betracht eine verminderte Inhibition von Pyramidenzellen in

Lamina III des Neokortex, welche die Ursprungsorte der interhemisphärischen Projektionen sind.

Bei Gesunden würde wiederum mit steigender CC-Größe auch verstärkt diese kortikale Inhibition aktiviert werden, so dass eine normale interhemisphärische Kommunikation resultiert, welche dagegen in der Schizophrenie erhöht scheint (passend auch zu dem Bild einer erhöhten interhemisphärischen Kohärenz als Hinweis auf eine erhöhte interhemisphärische Kommunikation bei dieser Erkrankung).

4.3.3. Neuroleptika und Hyperkonnektivität

Über eine Inhibition von Pyramidenzellen, welche bei Patienten mit Schizophrenie einer verminderten GABAergen Inhibition ausgesetzt sind, scheint u.a. auch die Dopamin-antagonistische Wirkung der Neuroleptika zu wirken.

Dopamin inhibiert GABAerge Neuronen (Retaux et al. 1991). GABAerge Neuronen wiederum, welche Pyramidenzellen inhibieren, scheinen bei der Schizophrenie pathologisch vermehrte Afferenzen dopaminergischer Interneuronen zu erhalten, so dass also die GABAergen Neuronen vermehrt inhibiert werden (Benes 2000). Damit scheint bei der Schizophrenie eine verminderte Inhibitionswirkung GABAerger Interneuronen auf die Pyramidenzellen zu bestehen, also eine Disinhibition der Pyramidenzellen (mit resultierender Hyperkonnektivität, s.o.).

Die Dopamin-Antagonisierung durch Neuroleptika würde also die daraus resultierende Hyperkonnektivität reduzieren. Dies passt zu den Ergebnissen einer erhöhten interhemisphärischen Kohärenz und einer erhöhten Korrelation zwischen der Kohärenz und der CC-Größe nach Berücksichtigung des Neuroleptika-Einflusses.

4.4 Schwächen und Kritikpunkte

Ein wesentliches Problem ist die geringe Größe des Untersuchungskollektivs von 27 Patienten und 25 Kontrollen, da aufgrund des Artefakt-Kriteriums der ausreichenden EEG-Länge fast die Hälfte der Patienten und Kontrollen von der Untersuchung ausgeschlossen werden mussten (siehe Methodik). Dass das nicht nur für die CC-Größe ein Problem ist (s.o.), sondern auch für die Kohärenzen und damit auch die Korrelation beider Parameter, ist zu vermuten. Durch die geringe Anzahl liegen einzelne Werte auch leichter außerhalb der Normalverteilung. Eine post-hoc Analyse ergab, dass dies für einige Werte der Fall war. Die Analyse ergab aber auch, dass es sich bei den Ausreißern um unauffällige, eher lange EEGs handelte und somit um artefaktarme EEGs.

Ein weiteres Problem ist möglicherweise die klinische Heterogenität der untersuchten Patienten mit Schizophrenie, was die Ergebnisse verfälschen könnte, sollten der Erkrankung je nach Klinik unterschiedliche Pathologien zugrunde liegen, wie manche Autoren vermuten (z.B. Crow 1980; Liddle et al. 1994; Mojtabai and Rieder 1998). Dagegen sprechen allerdings nicht nur die eigenen Ergebnisse (s.o.) sondern auch Modelle, welche die Heterogenität der Schizophrenie wieder zu einem Krankheitsbild vereinigen (z.B. Andreasen et al. 1998; Schroder 1998; Sass and Parnas 2003).

Die Effekte der neuroleptischen Medikation auf die EEG-Kohärenzen stellen ein wesentliches Problem dar, vor allem wäre für eine valide Evaluation der Frage nach diesen Effekten auf die Konnektivität eine (auch ausreichend lang) unbehandelte Patientengruppe nötig gewesen. Zudem könnten schon typische und atypische Neuroleptika unterschiedliche Veränderungen in der Konnektivität hervorrufen (s.o.), was die Ergebnisse zusätzlich verfälschen könnte.

Ein weiteres mögliches Problem hinsichtlich der EEG-Kohärenzen könnte die Frage nach der Relevanz der Ergebnisse im Beta-Frequenzbereich darstellen: diese spielen bei den Ruhe-EEGs mit geschlossenen Augen eine untergeordnete Rolle, wie sich auch an der Höhe der Kohärenz-Mittelwerte zeigt: sie unterscheiden sich zwar in signifikantem Maße zwischen Patienten und Kontrollen, die Unterschiede sind aber absolut gesehen sehr gering, da auch die absoluten Werte der Icoh sehr gering ausfallen (z.B. für Beta-FC $0,074 \pm 0,039$ bei den Patienten und $0,054 \pm 0,028$ bei den Kontrollen; dagegen befinden sich z.B. interhemisphärische Kohärenzen im Bereich Alpha1 durchaus auf einem Niveau von 0,4). Da Kohärenzen eine Korrelations-Funktion sind, könnte man hier von einer fehlenden „klinischen“ Relevanz sprechen. Der obere Beta- und der Gamma-Rhythmus (20-40Hz) hat zudem eher eine Bedeutung bei Aufgaben-assoziierten Messungen, so werden beispielsweise fehlende interhemisphärische Kohärenzen in diesem Bereich während Aufgaben-Bewältigung bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Kontrollen gefunden (Strelets et al. 2002). Ob diese Kritik allerdings gerechtfertigt ist, lässt sich anhand der Literatur nicht beurteilen; zumindest sind die Ergebnisse im Beta-Bereich hoch signifikant. Zuletzt sei noch auf die Problematik der Kohärenz-Analyse als solcher hingewiesen, da generell bei jeder der verwendeten Methoden mögliche Fehlerquellen vorhanden sind („each EEG coherence method has its own potential source of error“). So können z.B. Artefakte durch Weiterleitung („volume conduction) und Referenz-Elektroden-Artefakte durch eine bipolare Verschaltung verhindert werden, diese ist aber wiederum anfällig für Artefakte durch die bipolare Ausrichtung (Nunez et al. 1997; Nunez et al. 1999).

5 Zusammenfassung

Zahlreiche Befunde deuten auf eine Störung der interhemisphärischen Konnektivität bei Patienten mit Schizophrenie. Funktionell wurden beispielsweise Veränderungen der interhemisphärischen Kohärenz gefunden. Die Kohärenz gilt als ein Indikator für funktionelle Verbindungen zwischen den entsprechenden Hirnregionen und ist in ihrer interhemisphärischen Variante ein Maß für die Synchronisation des EEG zwischen den korrespondierenden bilateralen Regionen.

Für die interhemisphärische Kohärenz und die interhemisphärische Konnektivität kommt dem Corpus Callosum (CC) als wichtigster kommissuraler Verbindung der Hemisphären eine entscheidende Bedeutung zu. Gleichzeitig ist bei CC-Pathologien einerseits die Prävalenz der Schizophrenie erhöht und es findet sich andererseits bei Patienten mit Schizophrenie ein erhöhtes Vorkommen von CC-Pathologien. Strukturelle MRT-Befunde deuten auf ein leicht verkleinertes CC bei Patienten mit Schizophrenie. Zusätzlich finden sich pathologische Veränderungen in der Lamina III des präfrontalen Kortex von Patienten mit Schizophrenie, dem Ursprungsort der kallosalen Projektionen. Auch Entwicklungshypothesen finden Bezug zu einer Pathologie des CC bei Patienten mit Schizophrenie: seine Entwicklung, bei der die Elimination von Axonen mit zunehmender Myelinisierung und Vergrößerung einhergeht, zieht sich bis in die dritte Lebensdekade hin und zeigt damit Parallelen zur späten klinischen Manifestation der Erkrankung.

Aufgrund der Heterogenität der Befunde ist allerdings nicht klar, welcher *Art* die Störung der interhemisphärischen Konnektivität bei Patienten mit Schizophrenie ist. Eine Hypokonnektivität würde z.B. die Assoziation zwischen CC-Agenesien und Schizophrenie vermuten lassen, neuro- und psychophysiologische Experimente deuten eher in Richtung einer Hyperkonnektivität. Ziel der Arbeit war die explorative Untersuchung der Frage, ob eine Störung der interhemisphärischen Konnektivität bei Patienten mit Schizophrenie vorliegt und welcher Art diese interhemisphärische Konnektivitätsstörung sein könnte.

Es wurden 27 männliche Patienten mit chronischer Schizophrenie und 25 gematchte Kontrollen untersucht. Anhand des Ruhe-EEGs wurden fünf interhemisphärische Kohärenzen bipolarer Verschaltungen berechnet. Mittels MRT wurde die CC-Größe durch Vermessung der midsagittalen Fläche des CC ermittelt und in fünf Unterabschnitte unterteilt. Neben der Analyse auf Unterschiede bezüglich der Kohärenzen und der CC-Größe, wurden die interhemisphärischen Kohärenzen mit der CC-Größe korreliert, um über die Verbindung von strukturellen und funktionellen Parametern Hinweise über die Integrität der interhemisphärischen Konnektivität zu erhalten. Zusätzlich wurde der Einfluss der

neuroleptischen Medikation und die Abhängigkeit der Kohärenzen und der CC-Größe von klinischen Parametern anhand der PANSS-Skala untersucht.

Die Mittelwerte frontozentraler interhemisphärischer Kohärenzen waren im Beta-Frequenzbereich signifikant bei den Patienten mit Schizophrenie gegenüber den Kontrollpersonen erhöht. Dabei zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Neuroleptika-Dosis und der Höhe der Kohärenzen. Für die CC-Größe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Klinisch korrelierten frontale und frontotemporale Theta-Kohärenzen mit der Psychopathologischen Globalskala, aber nicht mit der Positiv- oder Negativsymptomatik.

Die Pearson-Korrelationen der interhemisphärischen Kohärenzen mit der CC-Größe zeigten bei den Patienten für alle Frequenzbereiche signifikant positive Korrelationen zwischen den interhemisphärischen Kohärenzen besonders in mittleren Segmenten des CC. Nach Berücksichtigung des Neuroleptika-Einflusses waren diese Korrelationen noch deutlicher. Dagegen wiesen die Gesunden negative Korrelationen zwischen allen interhemisphärischen Kohärenzen im Delta- und Beta-Frequenzbereich ebenfalls besonders in mittleren CC-Segmenten auf.

Damit bestehen Hinweise für eine interhemisphärische Hyperkonnektivität bei Patienten mit Schizophrenie. Während bei Gesunden mit steigender CC-Größe die interhemisphärische Konnektivität abnimmt, nimmt sie bei den Patienten mit Schizophrenie zu.

Im Rahmen einer Entwicklungshypothese mit gestörter kallosaler Entwicklung könnte die in der Literatur gefundene Tendenz einer CC-Verkleinerung für eine vermehrte Anzahl an Axonen, mit verminderter Myelinisierung sprechen, da in der kallosalen Entwicklung die Größenzunahme und zunehmende Myelinisierung mit der massiven Elimination von Axonen einhergeht. Eine verminderte Elimination von Axonen könnte somit die Grundlage einer interhemisphärischen Hyperkonnektivität sein. Verkleinerungen von Pyramidenzellen in Lamina III des präfrontalen Kortex, den Ursprüngen der kallosalen Axone scheinen dies zu bestätigen. Auch psychophysiologische Experimente unterstützen eine interhemisphärische Hyperkonnektivitäts-Hypothese. Ähnlich wird sie durch das Modell einer verminderten Lateralisierung bei Patienten mit Schizophrenie unterstützt, welche mit einer Hyperkonnektivität einhergeht.

Ein weiterer Aspekt der interhemisphärischen Hyperkonnektivität ist eine verminderte Inhibition auf kortikaler Ebene, welche durch eine Funktionsabschwächung inhibitorischer GABAerger Interneuronen in Lamina III des präfrontalen Kortex erklärt wird. Die GABAergen Interneuronen werden ihrerseits durch dopaminerge Afferenzen inhibiert, welche bei Patienten mit Schizophrenie pathologisch vermehrt sind. Es resultiert daher eine Disinhibition der Pyramidenzellen, den Ursprungsorten kortikaler Projektionen. Neuroleptika als Dopamin-Antagonisten würden damit diese Hyperkonnektivität reduzieren.

Die signifikante Korrelation der Kohärenzen mit der globalen Psychopathologie, aber nicht mit den jeweiligen Positiv- oder Negativ-Skalen spricht eher für die Einheit dieser Symptomkonstellationen, unter dem Vollbild der Schizophrenie.

Referenzen

- Aboitiz,F., Scheibel,A.B., Fisher,R.S., and Zaidel,E., 1992. Individual differences in brain asymmetries and fiber composition in the human corpus callosum. *Brain Res.* 598, 154-161.
- Agartz,I., Andersson,J.L., and Skare,S., 2001. Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport.* 12, 2251-2254.
- Aglioti,S., Berlucchi,G., Pallini,R., Rossi,G.F., and Tassinari,G., 1993. Hemispheric control of unilateral and bilateral responses to lateralized light stimuli after callosotomy and in callosal agenesis. *Exp Brain Res.* 95, 151-165.
- Andreasen,N.C., 1989. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl.* 49-58.
- Andreasen,N.C., Paradiso,S., and O'Leary,D.S., 1998. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull.* 24, 203-218.
- Audenaert,K., Lahorte,P., Brans,B., van Laere,K., Goethals,I., van Heeringen,K., and Dierckx,R.A., 2001. The classical stroop interference task as a prefrontal activation probe: a validation study using 99Tcm-ECD brain SPECT. *Nucl Med Commun.* 22, 135-143.
- Bachmann,S., Pantel,J., Flender,A., Bottmer,C., Essig,M., and Schroder,J., 2003. Corpus callosum in first-episode patients with schizophrenia--a magnetic resonance imaging study. *Psychol Med.* 33, 1019-1027.
- Bajbouj,M., Gallinat,J., Lang,U.E., Roricht,S., and Meyer,B.U., 2004. Abnormalities of inhibitory neuronal mechanisms in the motor cortex of patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry.* 37, 74-80.
- Barkovich,A.J. and Kjos,B.O., 1988. Normal postnatal development of the corpus callosum as demonstrated by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 9, 487-491.
- Basar,E., 1998. *Brain Function and Oscillations.* Springer, Berlin Heidelberg.
- Beasley,C.L. and Reynolds,G.P., 1997. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schizophr Res.* 24, 349-355.
- Beaumont,J.G. and Dimond,S.J., 1973. Brain disconnection and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 123, 661-662.
- Benes,F.M., 2000. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* 31, 251-269.
- Benes,F.M., McSparren,J., Bird,E.D., SanGiovanni,J.P., and Vincent,S.L., 1991. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry.* 48, 996-1001.
- Benes,F.M., Vincent,S.L., Marie,A., and Khan,Y., 1996. Up-regulation of GABAA receptor binding on neurons of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Neuroscience.* 75, 1021-1031.

- Berbel,P. and Innocenti,G.M., 1988. The development of the corpus callosum in cats: a light- and electron-microscopic study. *J Comp Neurol.* 276, 132-156.
- Bigelow,L.B., Nasrallah,H.A., and Rauscher,F.P., 1983. Corpus callosum thickness in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 142, 284-287.
- Bilder,R.M., Wu,H., Bogerts,B., Degreeef,G., Ashtari,M., Alvir,J.M., Snyder,P.J., and Lieberman,J.A., 1994. Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 151, 1437-1447.
- Bleuler,E., 1911. *Dementia praecox or the group of schizophrenias.* International Universities Press, New York.
- Borojerdi,B., Topper,R., Foltys,H., and Meincke,U., 1999. Transcallosal inhibition and motor conduction studies in patients with schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry.* 175, 375-379.
- Bourgeois,J.P. and Rakic,P., 1993. Changes of synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. *J Neurosci.* 13, 2801-2820.
- Braitenberg,V., 1978. *Cortical architectonics: general and areal.* M.A.B.Brazier and H.Petsche (Eds.), *Architectonics of the cerebral cortex.* Raven Press, New York, pp. 443-465.
- Bressoud,R. and Innocenti,G.M., 1999. Typology, early differentiation, and exuberant growth of a set of cortical axons. *J Comp Neurol.* 406, 87-108.
- Brown,A.S., Cohen,P., Greenwald,S., and Susser,E., 2000. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry.* 157, 438-443.
- Busk,J. and Galbraith,G.C., 1975. EEG correlates of visual-motor practice in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 38, 415-422.
- Cannon,T.D., Mednick,S.A., Parnas,J., Schulsinger,F., Praestholm,J., and Vestergaard,A., 1993. Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Arch Gen Psychiatry.* 50, 551-564.
- Carr,S.A., 1980. Interhemispheric transfer of stereognostic information in chronic schizophrenics. *Br J Psychiatry.* 136, 53-58.
- Chua,S.E. and Murray,R.M., 1996. The neurodevelopmental theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology. *Ann Med.* 28, 547-555.
- Chua,S.E., Sharma,T., Takei,N., Murray,R.M., and Woodruff,P.W., 2000. A magnetic resonance imaging study of corpus callosum size in familial schizophrenic subjects, their relatives, and normal controls. *Schizophr Res.* 41, 397-403.
- Clarke,S., Kraftsik,R., Van der,L.H., and Innocenti,G.M., 1989. Forms and measures of adult and developing human corpus callosum: is there sexual dimorphism? *J Comp Neurol.* 280, 213-230.
- Colombo,C., Bonfanti,A., and Scarone,S., 1994. Anatomical characteristics of the corpus callosum and clinical correlates in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 243, 244-248.

- Conti,F. and Manzoni,T., 1994. The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons. *Behav Brain Res.* 64, 37-53.
- Corsi-Cabrera,M., Trias,G., Guevara,M.A., Haro,R., and Hernandez,A., 1995. EEG interhemispheric correlation after callosotomy: one case study. *Percept Mot Skills.* 80, 504-506.
- Cowell,P.E., Allen,L.S., Zalatimo,N.S., and Denenberg,V.H., 1992. A developmental study of sex and age interactions in the human corpus callosum. *Brain Res Dev Brain Res.* 66, 187-192.
- Cragg,B.G., 1975. The development of synapses in the visual system of the cat. *J Comp Neurol.* 160, 147-166.
- Crow,T.J., 1980. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J.* 280, 66-68.
- Crow,T.J., Ball,J., Bloom,S.R., Brown,R., Bruton,C.J., Colter,N., Frith,C.D., Johnstone,E.C., Owens,D.G., and Roberts,G.W., 1989. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry.* 46, 1145-1150.
- Daskalakis,Z.J., Christensen,B.K., Chen,R., Fitzgerald,P.B., Zipursky,R.B., and Kapur,S., 2002. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry.* 59, 347-354.
- David,A.S., 1993. Callosal transfer in schizophrenia: too much or too little? *J Abnorm Psychol.* 102, 573-579.
- David,A.S., 1994. Schizophrenia and the corpus callosum: developmental, structural and functional relationships. *Behav Brain Res.* 64, 203-211.
- David,A.S., Wacharasindhu,A., and Lishman,W.A., 1993. Severe psychiatric disturbance and abnormalities of the corpus callosum: review and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 56, 85-93.
- de Lacoste,M.C., Kirkpatrick,J.B., and Ross,E.D., 1985. Topography of the human corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol.* 44, 578-591.
- DeLisi,L.E., Sakuma,M., Kushner,M., Finer,D.L., Hoff,A.L., and Crow,T.J., 1997. Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 23, 255-271.
- Dennis,M., 1976. Impaired sensory and motor differentiation with corpus callosum agenesis: a lack of callosal inhibition during ontogeny? *Neuropsychologia.* 14, 455-469.
- Dimond,S.J., Scammell,R.E., Pryce,I.G., Huws,D., and Gray,C., 1979. Callosal transfer and left-hand anomia in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 14, 735-739.
- Diwadkar,V.A., DeBellis,M.D., Sweeney,J.A., Pettegrew,J.W., and Keshavan,M.S., 2004. Abnormalities in MRI-measured signal intensity in the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res.* 67, 277-282.
- Downhill,J.E., Jr., Buchsbaum,M.S., Wei,T., Spiegel-Cohen,J., Hazlett,E.A., Haznedar,M.M., Silverman,J., and Siever,L.J., 2000. Shape and size of the corpus callosum in

- schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res.* 42, 193-208.
- Duffy, F.H., McAnulty, G.B., and Albert, M.S., 1996. Effects of age upon interhemispheric EEG coherence in normal adults. *Neurobiol Aging.* 17, 587-99.
- Edelstyn, N.M., Oyebode, F., Riddoch, M.J., Soppitt, R., Moselhy, H., and George, M., 1997. A neuropsychological perspective on three schizophrenic patients with midline structural defects. *Br J Psychiatry.* 170, 416-421.
- Endicott, J., Spitzer, R.L., Fleiss, J.L., and Cohen, J., 1976. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 33, 766-771.
- Falkai, P., Bogerts, B., Greve, B., Pfeiffer, U., Machus, B., Folsch-Reetz, B., Majtenyi, C., and Ovary, I., 1992. Loss of sylvian fissure asymmetry in schizophrenia. A quantitative post mortem study. *Schizophr Res.* 7, 23-32.
- Falkai, P., Bogerts, B., Schneider, T., Greve, B., Pfeiffer, U., Pilz, K., Gonsiorczyk, C., Majtenyi, C., and Ovary, I., 1995. Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. *Schizophr Res.* 14, 161-176.
- Feinberg, I., 1982. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res.* 17, 319-334.
- Finelli, P.F., 1985. Metachromatic leukodystrophy manifesting as a schizophrenic disorder: computed tomographic correlation. *Ann Neurol.* 18, 94-95.
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Daskalakis, Z.J., deCastella, A., and Kulkarni, J., 2002. A study of transcallosal inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Schizophr Res.* 56, 199-209.
- Flynn, S.W., Lang, D.J., Mackay, A.L., Goghari, V., Vavasour, I.M., Whittall, K.P., Smith, G.N., Arango, V., Mann, J.J., Dwork, A.J., Falkai, P., and Honer, W.G., 2003. Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Mol Psychiatry.* 8, 811-820.
- Foong, J., Maier, M., Clark, C.A., Barker, G.J., Miller, D.H., and Ron, M.A., 2000. Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 68, 242-244.
- Foong, J., Symms, M.R., Barker, G.J., Maier, M., Woermann, F.G., Miller, D.H., and Ron, M.A., 2001. Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. *Brain.* 124, 882-892.
- Ford, M.R., Goethe, J.W., and Dekker, D.K., 1986. EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects. *Biol Psychiatry.* 21, 1175-88.
- Friston, K.J. and Frith, C.D., 1995. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci.* 3, 89-97.
- Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Muller, D., Greiner, J., Juckel, G., Leinsinger, G., Hahn, H., Moller, H.J., and Hegerl, U., 2001. Corpus callosum and P300 in schizophrenia. *Schizophr Res.* 49, 107-119.

- Fukutani, Y., Noriki, Y., Sasaki, K., Isaki, K., Kuriyama, M., Kurosawa, K., and Ida, H., 1999. Adult-type metachromatic leukodystrophy with a compound heterozygote mutation showing character change and dementia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 53, 425-428.
- Garey, L.J., Ong, W.Y., Patel, T.S., Kanani, M., Davis, A., Mortimer, A.M., Barnes, T.R., and Hirsch, S.R., 1998. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 65, 446-453.
- Gazzaniga, M.S., 2000. Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? *Brain.* 123 (Pt 7), 1293-1326.
- Geffen, G., Nilsson, J., Quinn, K., and Teng, E.L., 1985. The effect of lesions of the corpus callosum on finger localization. *Neuropsychologia.* 23, 497-514.
- Giedd, J.N., Blumenthal, J., Jeffries, N.O., Rajapakse, J.C., Vaituzis, A.C., Liu, H., Berry, Y.C., Tobin, M., Nelson, J., and Castellanos, F.X., 1999. Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 23, 571-588.
- Glantz, L.A. and Lewis, D.A., 2000. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 57, 65-73.
- Goghari, V.M., Lang, D.J., Flynn, S.W., Mackay, A.L., and Honer, W.G., 2005. Smaller corpus callosum subregions containing motor fibers in schizophrenia. *Schizophr Res.* 73, 59-68.
- Gottesmann II, 1991. *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness.* Freeman, New York.
- Green, P., 1978. Defective interhemispheric transfer in schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 87, 472-480.
- Gunther, W., Petsch, R., Steinberg, R., Moser, E., Streck, P., Heller, H., Kurtz, G., and Hippus, H., 1991. Brain dysfunction during motor activation and corpus callosum alterations in schizophrenia measured by cerebral blood flow and magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry.* 29, 535-555.
- Hampel, H., Teipel, S.J., Alexander, G.E., Horwitz, B., Pietrini, P., Hippus, H., Moller, H.J., Schapiro, M.B., and Rapoport, S.I., 2000. Corpus callosum measurement as an in vivo indicator for neocortical neuronal integrity, but not white matter pathology, in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 903, 470-476.
- Hampel, H., Teipel, S.J., Alexander, G.E., Horwitz, B., Teichberg, D., Schapiro, M.B., and Rapoport, S.I., 1998. Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging analysis. *Arch Neurol.* 55, 193-198.
- Harrison, P.J., 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain.* 122 (Pt 4), 593-624.
- Hatta, T., Yamamoto, M., and Kawabata, Y., 1984. Functional hemispheric differences in schizophrenia: interhemispheric transfer deficit or selective hemisphere dysfunction? *Biol Psychiatry.* 19, 1027-1036.

- Herrmann,W.M. and Winterer,G., 1996. [Electroencephalography in psychiatry--current status and outlook]. *Nervenarzt.* 67, 348-359.
- Highley,J.R., Esiri,M.M., McDonald,B., Roberts,H.C., Walker,M.A., and Crow,T.J., 1999. The size and fiber composition of the anterior commissure with respect to gender and schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 45, 1120-1127.
- Hoff,A.L., Neal,C., Kushner,M., and DeLisi,L.E., 1994. Gender differences in corpus callosum size in first-episode schizophrenics. *Biol Psychiatry.* 35, 913-919.
- Hoppner,J., Kunesch,E., Grossmann,A., Tolzin,C.J., Schulz,M., Schlafke,D., and Ernst,K., 2001. Dysfunction of transcallosally mediated motor inhibition and callosal morphology in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 104, 227-235.
- Hulshoff,P.H., Schnack,H.G., Mandl,R.C., Cahn,W., Collins,D.L., Evans,A.C., and Kahn,R.S., 2004. Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity. *Neuroimage.* 21, 27-35.
- Huttenlocher,P.R., de Court, Garey,L.J., and Van der,L.H., 1982. Synaptogenesis in human visual cortex--evidence for synapse elimination during normal development. *Neurosci Lett.* 33, 247-252.
- Hyde,T.M., Ziegler,J.C., and Weinberger,D.R., 1992. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol.* 49, 401-406.
- Jacobson,S. and Trojanowski,J.Q., 1974. The cells of origin of the corpus callosum in rat, cat and rhesus monkey. *Brain Res.* 74, 149-155.
- Janowsky,J.S., Kaye,J.A., and Carper,R.A., 1996. Atrophy of the corpus callosum in Alzheimer's disease versus healthy aging. *J Am Geriatr Soc.* 44, 798-803.
- Jeeves,M.A., 1986. Callosal Agenesis: Neuronal and developmental adaptations. F.Lepore, M.Ptito, and H.H.Jasper (Eds.), *Two hemispheres-one brain: functions of the corpus callosum.* Alan R. Liss Inc., New York, pp. 403-421.
- Jones,E.G., Coulter,J.D., and Wise,S.P., 1979. Commissural columns in the sensory-motor cortex of monkeys. *J Comp Neurol.* 188, 113-135.
- Jones,G.H. and Miller,J.J., 1981. Functional tests of the corpus callosum in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 139, 553-557.
- Kawamura,T., Nishio,S., Morioka,T., and Fukui,K., 2002. Callosal anomalies in patients with spinal dysraphism: correlation of clinical and neuroimaging features with hemispheric abnormalities. *Neurol Res.* 24, 463-467.
- Kay,S.R., Fiszbein,A., and Opler,L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13, 261-276.
- Kay,S.R., Opler,L.A., and Lindenmayer,J.P., 1988. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res.* 23, 99-110.
- Keshavan,M.S., Anderson,S., and Pettegrew,J.W., 1994. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res.* 28, 239-265.

- Keshavan,M.S., Diwadkar,V.A., DeBellis,M., Dick,E., Kotwal,R., Rosenberg,D.R., Sweeney,J.A., Minshew,N., and Pettegrew,J.W., 2002a. Development of the corpus callosum in childhood, adolescence and early adulthood. *Life Sci.* 70, 1909-1922.
- Keshavan,M.S., Diwadkar,V.A., Harenski,K., Rosenberg,D.R., Sweeney,J.A., and Pettegrew,J.W., 2002b. Abnormalities of the corpus callosum in first episode, treatment naive schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 72, 757-760.
- Koeda,T., Knyazeva,M., Njiokiktjien,C., Jonkman,E.J., de Sonnevill,L., and Vildavsky,V., 1995. The EEG in acallosal children. Coherence values in the resting state: left hemisphere compensatory mechanism? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 95, 397-407.
- Koppel,H. and Innocenti,G.M., 1983. Is there a genuine exuberancy of callosal projections in development? A quantitative electron microscopic study in the cat. *Neurosci Lett.* 41, 33-40.
- Kraepelin,E., 1919. *Dementia praecox or the group of schizophrenias.* Churchill Livingstone Inc., New York.
- Kuks,J.B., Vos,J.E., and O'Brien,M.J., 1987. Coherence patterns of the infant sleep EEG in absence of the corpus callosum. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 66, 8-14.
- Laissy,J.P., Patrux,B., Duchateau,C., Hannequin,D., Hugonet,P., Ait-Yahia,H., and Thiebot,J., 1993. Midsagittal MR measurements of the corpus callosum in healthy subjects and diseased patients: a prospective survey. *AJNR Am J Neuroradiol.* 14, 145-154.
- LaMantia,A.S. and Rakic,P., 1990a. Axon overproduction and elimination in the corpus callosum of the developing rhesus monkey. *J Neurosci.* 10, 2156-2175.
- LaMantia,A.S. and Rakic,P., 1990b. Axon overproduction and elimination in the corpus callosum of the developing rhesus monkey. *J Neurosci.* 10, 2156-2175.
- Lewis,D.A., 2000. The organization of the cortical circuitry. P.J.Harrison and G.W.Roberts (Eds.), *The neuropathology of schizophrenia-Progress and Interpretation.* University Press, Oxford, pp. 235-256.
- Lewis,D.A. and Lieberman,J.A., 2000. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron.* 28, 325-334.
- Liddle,P., Carpenter,W.T., and Crow,T., 1994. Syndromes of schizophrenia. Classic literature. *Br J Psychiatry.* 165, 721-727.
- Lim,K.O., Hedehus,M., Moseley,M., de Crespigny,A., Sullivan,E.V., and Pfefferbaum,A., 1999. Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry.* 56, 367-374.
- Lipska,B.K., al Amin,H.A., and Weinberger,D.R., 1998. Excitotoxic lesions of the rat medial prefrontal cortex. Effects on abnormal behaviors associated with neonatal hippocampal damage. *Neuropsychopharmacology.* 19, 451-464.
- Lomber,S.G., Payne,B.R., and Rosenquist,A.C., 1994. The spatial relationship between the cerebral cortex and fiber trajectory through the corpus callosum of the cat. *Behav Brain Res.* 64, 25-35.

- Mann,K., Maier,W., Franke,P., Roschke,J., and Gansicke,M., 1997b. Intra- and interhemispheric electroencephalogram coherence in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Biol Psychiatry*. 42, 655-663.
- Mann,K., Maier,W., Franke,P., Roschke,J., and Gansicke,M., 1997a. Intra- and interhemispheric electroencephalogram coherence in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Biol Psychiatry*. 42, 655-663.
- Marenco,S. and Weinberger,D.R., 2000. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol*. 12, 501-527.
- McGlashan,T.H. and Hoffman,R.E., 2000. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry*. 57, 637-648.
- Meier-Ruge,W., Ulrich,J., Bruhlmann,M., and Meier,E., 1992. Age-related white matter atrophy in the human brain. *Ann N Y Acad Sci*. 673, 260-269.
- Meisenzahl,E.M., Dresel,S., Frodl,T., Schmitt,G.J., Preuss,U.W., Rossmuller,B., Tatsch,K., Mager,T., Hahn,K., and Moller,H.J., 2000. D2 receptor occupancy under recommended and high doses of olanzapine: an iodine-123-iodobenzamide SPECT study. *J Psychopharmacol*. 14, 364-370.
- Meisenzahl,E.M., Frodl,T., Greiner,J., Leinsinger,G., Maag,K.P., Heiss,D., Hahn,K., Hegerl,U., and Moller,H.J., 1999a. Corpus callosum size in schizophrenia--a magnetic resonance imaging analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 249, 305-312.
- Meisenzahl,E.M., Frodl,T., Greiner,J., Leinsinger,G., Maag,K.P., Heiss,D., Hahn,K., Hegerl,U., and Moller,H.J., 1999b. Corpus callosum size in schizophrenia--a magnetic resonance imaging analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 249, 305-312.
- Merrin,E.L. and Floyd,T.C., 1992. Negative symptoms and EEG alpha activity in schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 8, 11-20.
- Merrin,E.L. and Floyd,T.C., 1996. Negative symptoms and EEG alpha in schizophrenia: a replication. *Schizophr Res*. 19, 151-61.
- Merrin,E.L., Floyd,T.C., and Fein,G., 1989. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 25, 60-6.
- Meyer,B.U., Roricht,S., Grafm,v.E., Kruggel,F., and Weindl,A., 1995. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*. 118 (Pt 2), 429-440.
- Meyer,B.U., Roricht,S., and Woiciechowsky,C., 1998. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol*. 43, 360-369.
- Möller,H.J., Müller,N., and Bandelow,B., 2001. Neuroleptika. Pharmakologische Grundlagen, klinisches Wissen und therapeutisches Vorgehen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

- Mohr,B., Pulvermuller,F., Cohen,R., and Rockstroh,B., 2000. Interhemispheric cooperation during word processing: evidence for callosal transfer dysfunction in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 46, 231-239.
- Mohr,B., Pulvermuller,F., Rayman,J., and Zaidel,E., 1994a. Interhemispheric cooperation during lexical processing is mediated by the corpus callosum: evidence from the split-brain. *Neurosci Lett.* 181, 17-21.
- Mohr,B., Pulvermuller,F., and Zaidel,E., 1994b. Lexical decision after left, right and bilateral presentation of function words, content words and non-words: evidence for interhemispheric interaction. *Neuropsychologia.* 32, 105-124.
- Mojtabai,R. and Rieder,R.O., 1998. Limitations of the symptom-oriented approach to psychiatric research. *Br J Psychiatry.* 173, 198-202.
- Montplaisir,J., Nielsen,T., Cote,J., Boivin,D., Rouleau,I., and Lapierre,G., 1990. Interhemispheric EEG coherence before and after partial callosotomy. *Clin Electroencephalogr.* 21, 42-7.
- Motomura,N., Satani,S., and Inaba,M., 2002. Monozygotic twin cases of the agenesis of the corpus callosum with schizophrenic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 56, 199-202.
- Nagase,Y., Okubo,Y., Matsuura,M., Kojima,T., and Toru,M., 1992. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases. *Biol Psychiatry.* 32, 1028-34.
- Nielsen,T., Montplaisir,J., and Lassonde,M., 1993. Decreased interhemispheric EEG coherence during sleep in agenesis of the corpus callosum. *Eur Neurol.* 33, 173-6.
- Nielsen,T.A. and Montplaisir,J., 1996. Is interhemispheric connectivity reduced after callosotomy? A critique. *Percept Mot Skills.* 83, 348-350.
- Nunez,P.L., Silberstein,R.B., Shi,Z., Carpenter,M.R., Srinivasan,R., Tucker,D.M., Doran,S.M., Cadusch,P.J., and Wijesinghe,R.S., 1999. EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *Clin Neurophysiol.* 110, 469-86.
- Nunez,P.L., Srinivasan,R., Westdorp,A.F., Wijesinghe,R.S., Tucker,D.M., Silberstein,R.B., and Cadusch,P.J., 1997. EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 103, 499-515.
- Oldfield,R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 9, 97-113.
- Overall,J.E. and Gorham,D.R., 1962a. Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep.* 10, 799-812.
- Overall,J.E. and Gorham,D.R., 1962b. Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep.* 10, 799-812.
- Pakkenberg,B., 1993. Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical disectors. *Biol Psychiatry.* 34, 768-772.

- Pandya,D.N. and Selzer,B., 1986a. The topography of commissural fibres. F.Lepore, M.Ptito, and H.H.Jasper (Eds.), Two hemispheres-one brain. Functions of the corpus callosum. Alan R. Liss Inc., New York, pp. 47-73.
- Pandya,D.N. and Selzer,B., 1986b. The topography of commissural fibres. F.Lepore, M.Ptito, and H.H.Jasper (Eds.), Two hemispheres-one brain. Functions of the corpus callosum. Alan R. Liss Inc., New York, pp. 47-73.
- Petty,R.G., 1999. Structural asymmetries of the human brain and their disturbance in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 25, 121-139.
- Phillips,M.L., Woodruff,P.W., and David,A.S., 1996. Stroop interference and facilitation in the cerebral hemispheres in schizophrenia. *Schizophr Res.* 20, 57-68.
- Pierri,J.N., Chaudry,A.S., Woo,T.U., and Lewis,D.A., 1999. Alterations in chandelier neuron axon terminals in the prefrontal cortex of schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry.* 156, 1709-1719.
- Pierri,J.N., Volk,C.L., Auh,S., Sampson,A., and Lewis,D.A., 2001. Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 58, 466-473.
- Pinkofsky,H.B., Struve,F.A., Meyer,M.A., Patrick,G., and Reeves,R.R., 1997. Decreased multi-band posterior interhemispheric coherence with a lipoma on the corpus callosum: a case report of a possible association. *Clin Electroencephalogr.* 28, 155-159.
- Pogarell,O., Teipel,S.J., Juckel,G., Gootjes,L., Moller,T., Burger,K., Leinsinger,G., Moller,H.J., Hegerl,U., and Hampel,H., 2005. EEG coherence reflects regional corpus callosum area in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 76, 109-111.
- Pujol,J., Vendrell,P., Junque,C., Marti-Vilalta,J.L., and Capdevila,A., 1993. When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Ann Neurol.* 34, 71-75.
- Pulver,A.E., 2000. Search for schizophrenia susceptibility genes. *Biol Psychiatry.* 47, 221-230.
- Rajkowska,G., Selemon,L.D., and Goldman-Rakic,P.S., 1998. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry.* 55, 215-224.
- Retaux,S., Besson,M.J., and Penit-Soria,J., 1991. Synergism between D1 and D2 dopamine receptors in the inhibition of the evoked release of [3H]GABA in the rat prefrontal cortex. *Neuroscience.* 43, 323-329.
- Risch,N.J., 2000. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature.* 405, 847-856.
- Rosenthal,R. and Bigelow,L.B., 1972. Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 121, 259-264.
- Rossell,S.L., Shapleske,J., Fukuda,R., Woodruff,P.W., Simmons,A., and David,A.S., 2001. Corpus callosum area and functioning in schizophrenic patients with auditory--verbal hallucinations. *Schizophr Res.* 50, 9-17.

- Sachdev,P.S. and Brodaty,H., 1999. Mid-sagittal anatomy in late-onset schizophrenia. *Psychol Med.* 29, 963-970.
- Sass,L.A. and Parnas,J., 2003. Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophr Bull.* 29, 427-444.
- Sauerwein,H.C. and Lassonde,M., 1994. Cognitive and sensori-motor functioning in the absence of the corpus callosum: neuropsychological studies in callosal agenesis and callosotomized patients. *Behav Brain Res.* 64, 229-240.
- Schlaug,G., Armstrong,E., Schleicher,A., and Zilles,K., 1993. Layer V pyramidal cells in the adult human cingulate cortex. A quantitative Golgi-study. *Anat Embryol (Berl).* 187, 515-522.
- Schmitt,A., Weber-Fahr,W., Jatzko,A., Tost,H., Henn,F.A., and Braus,D.F., 2001. [Current overview of structural magnetic resonance imaging in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 69, 105-115.
- Schroder,J., 1998. [Subsyndromes in chronic schizophrenia. The heterogeneity of schizophrenic psychoses]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 66, 15-31.
- Selemon,L.D., 2001. Regionally diverse cortical pathology in schizophrenia: clues to the etiology of the disease. *Schizophr Bull.* 27, 349-377.
- Selemon,L.D. and Goldman-Rakic,P.S., 1999. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 45, 17-25.
- Selemon,L.D., Rajkowska,G., and Goldman-Rakic,P.S., 1995. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry.* 52, 805-818.
- Selemon,L.D., Rajkowska,G., and Goldman-Rakic,P.S., 1998. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol.* 392, 402-412.
- Shaw,J.C., 1981. An introduction to the coherence function and its use in EEG signal analysis. *J Med Eng Technol.* 5, 279-88.
- Shaw,J.C., Colter,N., and Resek,G., 1983. EEG coherence, lateral preference and schizophrenia. *Psychol Med.* 13, 299-306.
- Shenton,M.E., Dickey,C.C., Frumin,M., and McCarley,R.W., 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 49, 1-52.
- Simpson,M.D., Slater,P., Deakin,J.F., Royston,M.C., and Skan,W.J., 1989. Reduced GABA uptake sites in the temporal lobe in schizophrenia. *Neurosci Lett.* 107, 211-215.
- Singh,M.M. and Kay,S.R., 1975. A comparative study of haloperidol and chlorpromazine in terms of clinical effects and therapeutic reversal with benztropine in schizophrenia. Theoretical implications for potency differences among neuroleptics. *Psychopharmacologia.* 43, 103-113.
- Sklar,B., Hanley,J., and Simmons,W.W., 1972. An EEG experiment aimed toward identifying dyslexic children. *Nature.* 240, 414-416.

- Strelets, V.B., Novototsky-Vlasov, V.Y., and Golikova, J.V., 2002. Cortical connectivity in high frequency beta-rhythm in schizophrenics with positive and negative symptoms. *Int J Psychophysiol.* 44, 101-115.
- Swayze, V.W., Andreasen, N.C., Ehrhardt, J.C., Yuh, W.T., Alliger, R.J., and Cohen, G.A., 1990. Developmental abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia. *Arch Neurol.* 47, 805-808.
- Talairach, J. and Tournoux, P., 1993. *Referencial Oriented Cerebral MRI Anatomy: Atlas of Stereotaxic Anatomical Correlations for Gray and White Matter.* Thieme Medical Publishers, Inc., New York, NY.
- Tassinari, G., Aglioti, S., Pallini, R., Berlucchi, G., and Rossi, G.F., 1994. Interhemispheric integration of simple visuomotor responses in patients with partial callosal defects. *Behav Brain Res.* 64, 141-149.
- Tauscher, J., Fischer, P., Neumeister, A., Rappelsberger, P., and Kasper, S., 1998. Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 44, 438-47.
- Thatcher, R.W., Krause, P.J., and Hrybyk, M., 1986. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 64, 123-43.
- Tibbo, P., Nopoulos, P., Arndt, S., and Andreasen, N.C., 1998. Corpus callosum shape and size in male patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 44, 405-412.
- Tsuang, M.T., Stone, W.S., and Faraone, S.V., 2001. Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 40, s18-s24.
- Uematsu, M., Kaiya, H., Eguchi, K., Mizutani, H., Nishida, A., Ofuji, M., Morikiyo, M., Yamashita, M., Amaki, Y., Kodama, Y., and Tadeuchi, K., 1987. Mid-sagittal brain features of schizophrenia by MRI with special references to family history. R.Takahashi, P.Flor-Henry, J.Gruzelier, and S.Niwa (Eds.), *Cerebral Dynamics, Laterality and Psychopathology.* Elsevier Science Publishers, New York, pp. 389-397.
- Verdoux, H., Geddes, J.R., Takei, N., Lawrie, S.M., Bovet, P., Eagles, J.M., Heun, R., McCreadie, R.G., McNeil, T.F., O'Callaghan, E., Stober, G., Willinger, M.U., Wright, P., and Murray, R.M., 1997. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry.* 154, 1220-1227.
- Wada, Y., Nanbu, Y., Jiang, Z.Y., Koshino, Y., and Hashimoto, T., 1998. Interhemispheric EEG coherence in never-medicated patients with paranoid schizophrenia: analysis at rest and during photic stimulation. *Clin Electroencephalogr.* 29, 170-6.
- Walker, E.F., Savoie, T., and Davis, D., 1994. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 20, 441-451.
- Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 44, 660-669.
- Weinberger, D.R. and Lipska, B.K., 1995. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res.* 16, 87-110.

- Winterer,G., Egan,M.F., Radler,T., Hyde,T., Coppola,R., and Weinberger,D.R., 2001. An association between reduced interhemispheric EEG coherence in the temporal lobe and genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res.* 49, 129-43.
- Witelson,S.F. and Goldsmith,C.H., 1991. The relationship of hand preference to anatomy of the corpus callosum in men. *Brain Res.* 545, 175-182.
- Woo,T.U., Whitehead,R.E., Melchitzky,D.S., and Lewis,D.A., 1998. A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95, 5341-5346.
- Woodruff,P.W., McManus,I.C., and David,A.S., 1995. Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 58, 457-461.
- Woodruff,P.W., Phillips,M.L., Rushe,T., Wright,I.C., Murray,R.M., and David,A.S., 1997. Corpus callosum size and inter-hemispheric function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 23, 189-196.
- Zubin,J. and Spring,B., 1977. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 86, 103-126.

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Hegerl für die freundliche Überlassung des interessanten Themas bedanken.

Für das angenehme Arbeitsklima und die sympathische Atmosphäre möchte ich mich bei der gesamten Abteilung von Prof. Hegerl bedanken.

Ganz herzlich danken möchte ich meinem geschätzten Betreuer Herrn Dr. med. Oliver Pogarell. Ebenso möchte ich Roland Mergl für die freundliche Unterstützung bei der Statistik danken. Für die Hilfe bei Computerproblemen stand Jörg Kunz immer tatkräftig zur Seite. Ein herzlicher Dank sei auch an alle EEG-Assistentinnen ausgesprochen.

Für die zusätzliche Unterstützung und einen Beitrag zum guten Arbeitsklima einen herzlichen Dank an Dr. med. Christoph Mulert. Erwähnt seien auch alle Mitdoktoranden, allen voran Gregor Leicht, Verena Mittermeier (hier zusätzlichen Dank für die gute gemeinsame Musik im Alzheimer-Saal), Elisabeth Menzinger, Ruth Schopper und Michael Brunnermeier, sowie die Biologin Doris Rupp, einen herzlichen Dank für die gemeinsame Zeit an alle.

Dem Sekretär von Prof. Hegerl, Wolfgang Kotsowilis sei gedankt für die Unterstützung, die netten Gespräche und die Jazz-Abende.

Für die Unterstützung und Förderung meiner musikalischen Aktivitäten in der Psychiatrischen Klinik möchte ich mich ganz herzlich beim Klinikdirektor Prof. H.J. Möller bedanken, ebenso bei Prof. Rainer Rupprecht und Dr. med. Cornelius Schüle für die gemeinsame Musik und ihr musikalisches Können.

Meinem Cousin Philipp Rehm sei für die zusätzliche statistische Hilfe gedankt.

Zuletzt den größten Dank an meine über Alles geschätzten Eltern, welche mir meinen gesamten Werdegang ermöglichten und meine Fähigkeiten liebevoll förderten und mich jederzeit unterstützten.

Lebenslauf

Geboren am 22.08.1976 in Herdecke als Sohn eines Biochemikers und einer Englisch- und Deutschlehrerin. Schulzeit an der Rudolf-Steiner-Schule in Witten, abgeschlossen mit dem Abitur 1996, 1993/94 halbjährlicher Auslandsaufenthalt in Sacramento, Kalifornien.

Nach dem Zivildienst in der sog. individuellen Schwerstbehindertenbetreuung Beginn mit dem Studium der Biologie an der Philipps-Universität Marburg im WS1997/98 für ein Semester. Ab dem SS 1998 Studium der Humanmedizin in Marburg mit Wechsel an die LMU München zum SS 2001 nach dem 1. Staatsexamen. Hier Abschluss des Studiums mit dem 3. Staatsexamen im Frühjahr 2005. Während des Praktischen Jahres Auslandsaufenthalte in Straßburg (Frankreich) und Sierre (Schweiz).

Beginn der klinischen Tätigkeit in der Inneren Medizin zum 1. August 2005 in Weilheim in Oberbayern mit Wechsel zum 1. Januar 2006 in die II. Medizinische Abteilung von Prof. O.A. Müller am Rotkreuz-Krankenhaus in München.

In der Freizeit Sportklettern und Tango argentino sowie intensives Violinspiel, ehemaliger Konzertmeister des Jugend Sinfonie Orchesters Bochum, des Studenten-Sinfonie-Orchesters Marburg, des European Medical Students Orchestra und aktuell seit 2004 Konzertmeister des Bayrischen Ärzteorchesters.