

- Fort-de-France, Frankreich
- 12.2007– 03.2008 2. Terial in Innere Medizin an der Universitätsklinik Homburg
- 04.2007-7.2008 3. Terial in Dermatologie an der Universitätsklinik Homburg

**Auslandssemester:**

- 10.2004-6.2005 Erstes Jahr des klinischen Studienabschnittes an der  
Universität de Rennes 1, Frankreich
- 02.2007-07.2007 Blockpraktika in Innere Medizin, Chirurgie, Pädiatrie,  
Gynäkologie, Urologie und Anästhesien am Clinico  
Universitario de Valladolid, Spanien

**Famulaturen:**

- 07.2005-09.2005 Famulatur in Onkologie am St. Lukes Hospital, Malta
- 02.2006-03.2006 Famulatur in Anästhesie im Ambulaten OP-Zentrum  
Wiebelskirchen
- 03.2006-04.2006 Famulatur in Psychiatrie an der Universitätsklinik des  
Saarlandes
- 08.2006-09.2006 Famulatur in neurologischer Rehabilitation am Centre Bouffard  
Vercelli, Cerbère, Frankreich
- 07.2006 Famulatur in Hals-Nasen-Ohrenheilkunde an der  
Universitätsklinik Ulm

**Berufliche Tätigkeit:**

- 01.2009 Aufnahme der Tätigkeit als Assistenzarzt an der Klinik für  
Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Ulm

## 9. Lebenslauf

### Angaben zur Person:

Name: Mühlberger, Michael  
Wohnort: Brandenburgweg 19  
D-89075 Ulm  
Tel: 0049731265326  
Geburtsdatum: 21.05.1981  
Geburtsort: Ulm  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch  
Vater: Mühlberger, Manfred Jonathan, Realschullehrer  
Mutter: Mühlberger, Marie-Luise

### Schulische Ausbildung:

1988-2001 Freie Waldorfschule Ulm  
07.2001 Abitur in Ulm

### Zivildienst:

2001-2002 Tätigkeit in der Pflege im Rehabilitationskrankenhaus Ulm

### Medizinstudium:

10.2002-09.2004 Vorklinischer Studienabschnitt an der Universität des Saarlandes  
09.2004 Ärztliche Vorprüfung  
10.2004-07.2008 Klinischer Studienabschnitt an der Universität des Saarlandes  
11.2008 Ärztliche Prüfung und Erteilung der Approbation

### Praktisches Jahr:

08.2007-11.2007 1. Terial in Chirurgie am Centre Hospitalier Universitaire de

## **8. Danksagungen**

An erster Stelle geht mein Dank an Prof. Dr. P. Falkai, meinen Doktorvater, und an Dr. T. Wobrock, der mir bei der Planung, Durchführung und Abfassung der Arbeit eine unersetzbare Hilfe war. Beide begleiteten den Fortgang meiner Arbeit auch noch nach dem Wechsel von der Universitätsklinik des Saarlandes an die Universitätsklinik von Göttingen und ermöglichten mir so die Dissertation.

Prof. Dr. O. Gruber und dem gesamten Team des Imaging-Labors der psychiatrischen Klinik in Homburg /Saar, möchte ich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten, der Hilfe und der guten Arbeitsatmosphäre danken.

Frau M. Schnur danke ich für die vorausgegangenen Vorbereitungen der MRT-Aufnahmen.

Besonderer Dank gilt dem Statistiker Thomas Schneider-Axmann aus Bremen.

Außerdem danke ich dem Personal der Neuroradiologie in Homburg/Saar, das an der Entstehung der Bilder beteiligt war, sowie allen Patienten und gesunden Probanden, deren Aufnahmen mir zur Verfügung standen.

re.	rechts
ROI	Region of Interest
RV	Relative Volumina
Ser	Serin
sd	Standardabweichung
SPSS	Computerprogramm für die statistische Auswertung
STG	superior temporal gyrus
Sub	Substanzkonsum
Sz	Schizophrener Patient
THC	Tetrahydrocannabinol
U1	Untersuchung 1
U0	Screeninguntersuchung
VAL	Valin
VBM	voxel-basierte Morphometrie
VI.	Volumen links
Vr.	Volumen rechts
vs.	gegen (versus)
WM	Weißer Substanz
YMRS	Young Mania Rating Score
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Diff%	prozentuale Differenz
DRD3	Dopaminrezeptor 3
F	F Statistik
df	Freiheitsgrade
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
g	Gram
GABA	Gamma – Aminobuttersäure
GAF	Global Assessment of Functioning
Gly	Glycin
GM	graue Substanz (grey matter)
GS	graue Substanz
GTS	Gyrus temporalis superior
ICC	Intraclasscorrelation
ICD-10	10. Revision der “International Classification of Diseases“
Kontr	Kontrollen
kg	Kilogramm
l.	links
li	links
Li	Lithium
m	Mittelwert
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Scale
MANCOVA	mehrfaktorielle Kovarianzanalyse (multivariant analysis of covariance)
MMST	Mini Mental State Test
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MR	Magnet Resonance
MRlcro	Computerprogramm zur Markierung der ROI
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
ms	Millisekunden
N	Samplegröße
OCD	Obsessive-Compulsive Disorder
p	Signifikanzwert, Irrtumswahrscheinlichkeit 1.Art
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positron-Emissions-Tomographie
r.	rechts

Tabelle 14:	Einfluss von Lithium bei bipolaren Patienten MANCOVA (Faktor Lithium, angeglichen für Alter, Bildung, Geschlecht)	S. 52
Tabelle 15:	Einfluss der Behandlung mit anderer Stimmungsstabilisierender Therapie	S. 53

### 7.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Markierung des GTS in der Koronarebene	S. 33
Abbildung 2:	Markierung des GTS in der Sagitalebene	S. 34
Abbildung 3:	Markierung des GTS in der Transversalebene	S. 35

### 7.4. Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
5-HAT-2A	Serotonin
AI	Asymmetrie Koeffizient
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse (analysis of variance)
AV	Absolute Volumina
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
Bip	Bipolare Patienten
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
bzw.	beziehungsweise
C	Kontrollen
ca.	circa
CGI	Clinical Global Impression Score
cm	Zentimeter
cmm	Kubikmillimeter
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CPZ	Chlorpromazin
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom-P450-System
d. h.	das heißt

104) Youn T, Park HJ, Kim JJ, Kim MS, Kwon JS. Altered hemispheric asymmetry and positive symptoms in schizophrenia: equivalent current dipole of auditory mismatch negativity. Schizophr Res. 2003 Feb 1;59(2-3):253-60

105) Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G (2002) Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. BMJ 325: 1199

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse neuerer volumetrischer MR-Studien bezüglich GTS	S. 21
Tabelle 2:	Soziodemographische Variablen der bipolaren Patienten	S. 25
Tabelle 3:	Soziodemographische Variablen der gesunden Kontrollgruppe	S. 26
Tabelle 4:	Soziodemographische Variablen der Zwangspatienten	S. 27
Tabelle 5:	Soziodemographische und klinische Variablen der ersterkrankten Schizophrenen	S. 38
Tabelle 6:	Berechnung der Retest/Interrater-Reliabilität	S. 39
Tabelle 7:	Darstellung und Vergleich der soziodemographischen und klinischen Variablen der MR-Stichproben	S. 41
Tabelle 8:	Vergleich der Hirnvolumina in den Diagnosegruppen	S. 43
Tabelle 9:	Vergleich der Hirnvolumina – Subgruppen-Analyse (Bonferroni)	S. 43
Tabelle 10:	Einfluss von intervenierenden Variablen und Darstellung der korrigierten p-Werte nach Bonferroni-Korrektur in der Gesamt- und Subgruppen-Analyse	S. 46
Tabelle 11:	Einfluss familiärer Belastung	S. 47
Tabelle 12:	Einfluss von Substanzkonsum (ANOVA)	S. 49
Tabelle 13:	Einfluss von Substanzkonsum (adjustiert für Alter und Bildung, bei absoluten Volumina auch für Geschlecht (ANCOVA))	S. 50

- 94) Tregellas JR, Shatti S, Tanabe JL, Martin LF, Gibson L, Wylie K, Rojas DC. Gray matter volume differences and the effects of smoking on gray matter in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 Dec;97(1-3):242-9. Epub 2007 Sep 24
- 95) Trepel Martin, *Lehrbuch der Neuroanatomie Auflage 3*; 2004
- 96) Vogeley K, Hobson T, Schneider-Axmann T, Honer WG, Bogerts B, Falkai P. Compartmental volumetry of the superior temporal gyrus reveals sex differences in schizophrenia--a post-mortem study. *Schizophr Res.* 1998 May 25;31(2-3):83-7
- 97) Vogeley, K. und Falkai, P., *Brain Imaging in Schizophrenia, Current Opinion in Psychiatry* (1999) 41-46
- 98) Wilke M, Kaufmann C, Grabner A, Putz B, Wetter TC, Auer DP: Gray matter-changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a statistical parametric mapping study. *Neuroimage* 2001; 13: 814-824
- 99) Wobrock T, Pajonk FG, Falkai P (2004) Schizophrenie. *Epidemiologie, Ätiopathogenese, Symptomatologie, Diagnostik und Differenzialdiagnostik. Fortschr Neurol Psychiat* 72, 98-113
- 100) Wicke L, *Atlas der Röntgenanatomie*; Urban & Schwarzenberg; 3. Auflage 1985
- 101) Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, Friston KJ, Murray RM, McGuire PK: Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 35: 1-14
- 102) Yamasue H, Iwanami A, Hirayasu Y, Yamada H, Abe O, Kuroki N, Fukuda R, Tsujii K, Aoki S, Ohtomo K, Kato N, Kasai K. Localized volume reduction in prefrontal, temporolimbic, and paralimbic regions in schizophrenia: an MRI parcellation study *Psychiatry Res.* 2004 Sep 15;131(3):195-207
- 103) Yoo SY, Roh MS, Choi JS, Kang DH, Ha TH, Lee JM, Kim IY, Kim SI, Kwon JS. Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *J Korean Med Sci.* 2008 Feb;23(1):24-30



prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry* 2001; 158(2): 234-243

86) Smith, R.C., Calderon, M., Ravinchandran, G.K., et al.: Nuclear magnetic resonance of schizophrenia: A preliminary study, *Psychiatry Res.* 12, 137-147 (1984)

87) Soyka M (2000) Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behaviour. *Br J Psychiatry* 176: 345-350

88) Spalleta G, Tomaiuolo F, Marino V, Bonaviri G, Trequattrini A, Caltagirone C: Chronic schizophrenia as a brain misconnection syndrome: a white matter voxel-based morphometry study. *Schizophr Res* 2003; 64: 15-23

89) Spencer MD, Moorhead TW, McIntosh AM, Stanfield AC, Muir WJ, Hoare P, Owens DG, Lawrie SM, Johnstone EC. Grey matter correlates of early psychotic symptoms in adolescents at enhanced risk of psychosis: a voxel-based study. *Neuroimage.* 2007 Apr 15;35(3):1181-91. Epub 2007 Jan 25

90) Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB (1996) Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 20 (1-2): 145-151

91) Szeszko PR, Christian C, Macmaster F, Lencz T, Mirza Y, Taormina SP, Easter P, Rose M, Michalopoulou GA, Rosenberg DR. Gray Matter Structural Alterations in Psychotropic Drug-Naive Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder: An Optimized Voxel-Based Morphometry Study. *Am J Psychiatry.* 2008 Apr 15

92) Takahashi T, Wood SJ, Soulsby B, Kawasaki Y, McGorry PD, Suzuki M, Velakoulis D, Pantelis C. An MRI study of the superior temporal subregions in first-episode patients with various psychotic disorders *Schizophr Res.* 2009 Sep;113(2-3):158-66. Epub 2009 Jul 16

93) Talairach, J. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the human Brain; 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging; Thieme 1988

- 77) Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264: 2511-2518
- 78) Salgado-Pineda P, Baeza I, Perez-Gomez M, Vendrell P, Junque C, Bargallo N, Bernardo M: Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Neuroimage* 2003; 19(2, part 1): 365-375
- 79) Salgado-Pineda P, Junque C, Vendrell P, Baeza I, Bargallo N, Falcon C, Bernardo M: Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *Neuroimage* 2004; 21: 840-847
- 80) Schmitt A, Weber-Fahr W, Jatzko A, Tost H, Henn FA, Braus DF. Current overview of structural magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; 69: 105-15
- 81) Shapleske J, Rossel SL, Chitnis XA, Suckling J, Simmons A, Bullmore ET, Woodruff PW, Davis AS: A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cereb Cortex* 2002; 12: 1331-1341
- 82) Shenton ME., Kikinis et al; Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in Schizophrenia: A quantitative magnetic resonance imaging study. *N. Eng. J. Med.*; 1992, 327: 604-612
- 83) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49: 1-52
- 84) Shibata DK. Differences in brain structure in deaf persons on MR imaging studied with voxel-based morphometry. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Feb;28(2):243-9
- 85) Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M, Toone B. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with

- 69) Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DR, Singh H, Bellack AS, Kee K, Morrison RL, Yadam DG (1990) Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 16: 31-56
- 70) Nabeyama M, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakao T, Nakatani E, Togao O, Yoshizato C, Yoshioka K, Tomita M, Kanba S. Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Res*. 2008 Aug 30;163(3):236-47. Epub 2008 Jul 29
- 71) Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G. The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 (Suppl. 382): 58-64
- 72) Olivera AA, Kiefer MW, Manley NK (1990) Tardive dyskinesia in psychiatric patients with substance abuse. *Am J Alcohol Abuse* 16: 57-66
- 73) Paillere-Martinot M, Caclin A, Artiges E, Poline JB, Joliot M, Mallet L, Recasens C, Attar-Levy D, Martinot JL. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 50(1-2): 19-26
- 74) Pearlson GD, Petty RG, Ross CA, Tien AY (1996) Schizophrenia: a disease of heteromodal association cortex? *Neuropsychopharmacology* 14: 1-17
- 75) Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, Menon RR, Richards SS, Aylward EH, Federman EB, Chase GA, Petty RG, Tien AY. Ziskind-Somerfeld Research Award 1996. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1997 Jan 1;41(1):1-14
- 76) Rasanen P, Tiihonen J, Isohanni M, Rantakallio P, Lehtonen J, Moring J (1998) Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior: a 26-year followup study of an unselected birth cohort. *Schizophr Bull* 24(3): 437-441

- 61) Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S. Genetik schizophrener Störungen. Neuere Konzepte und Befunde. Nervenarzt 1999; 70: 955-969
- 62) Marcelis M, Suckling J, Woodruff P, Hofman P, Bullmore E, van Os J: Searching for structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. Psychiatry Res 2003; 122: 153-167
- 63) Marsh L, Harris D, Lim KO, Beal M, Hoff AL, Minn K, Csernansky JG, Dement S, Faustman WO, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Structural magnetic resonance imaging abnormalities in men with severe chronic schizophrenia and an early age at clinical onset. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 1104 – 1112
- 64) Martínez-Granados B, Brotons O, Martínez-Bisbal MC, Celda B, Martí-Bonmati L, Aguilar EJ, González JC, Sanjuán J. Spectroscopic metabolomic abnormalities in the thalamus related to auditory hallucinations in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2008 Jul 21
- 65) McCarley RW, Wible CG, Frumin M, et al.; MRI anatomy of schizophrenia. Biol Psychiatry (United States), May 1 1999, 45(9) p1099-119
- 66) McGrath JJ, Murray RM. Risc factors for schizophrenia: from conception to birth. In: Weinberger D, Hirsch SR. Schizophrenia, 2003, pp. 232-250
- 67) Mondelli V, Dazzan P, Gabilondo A, Tournikioti K, Walshe M, Marshall N, Schulze KK, Murray RM, McDonald C, Pariante CM. Pituitary volume in unaffected relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. 1: Psychoneuroendocrinology. 2008 Aug;33(7):1004-12. Epub 2008 Jul 21
- 68) Moorhead TW, Job DE, Whalley HC, Sandeson TL, Johnstone EC, Lawrie SM: Voxel-based morphometry of comorbid schizophrenia and learning disability: analyses in normalized and native spaces using parametric and nonparametric statistical methods. Neuroimage 2004; 22: 188-202

- 51) Kovasznay B, Fleischer J, Tanenberg-Karant M, Jandorf L, Miller AD, Bromet E (1997) Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophr Bull* 23: 195-201
- 52) Kraepelin, E.: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* III. Band. Leipzig: Barth, 1913
- 53) Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie.* Leipzig; Barth, 5. Auflage, 1896
- 54) Krebs MO, Guillin O, Bourdell MC, Schwartz JC, Olie JP, Poirier MF et al. (2000) Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 5, 558-562
- 55) Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Kasai K, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW: Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage* 2002; 17: 1711-1719
- 56) Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV (2002) Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 63: 892-909
- 57) Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormalities in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 110-20
- 58) Lázaro L, Caldú X, Junqué C, Bargalló N, Andrés S, Morer A, Castro-Fornieles J. Cerebral activation in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder before and after treatment: A functional MRI study. *J Psychiatr Res.* 2008 Feb 6
- 59) Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME (1994) Cannabis abuse and course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 51: 273-279
- 60) Mai JK, Assheuer J, Paxinos G: *Atlas of the Human Brain;* Academic Press 1997

- 42) Hulshoff Pol HE, Brans RG, van Haren NE, Schnack HG, Langen M, Baare WF, van Oel CJ, Kahn RS (2004b) Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55(2): 126-30
- 43) Ingraham LJ, Kety SS (2000) Adoption studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 97, 18-22
- 44) Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250: 274-285
- 45) Jacobi, W., Winkler, H.: Enzephalographische Studien an chronisch schizophrenen Patienten. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1927; 81:299-332
- 46) Job DE, Whalley HC, McConnel S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM: Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2002; 17: 880-889
- 47) Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 924-926
- 48) Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK. Independent diagnosis of adoptees and relatives defined by DSM-III in the provincial and national samples of the danish adoption study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 456-468
- 49) Kim JJ, Mohamed S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Regional neural dysfunction in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 542-548
- 50) Kissling W, Höffler J, Seemann U, Müller P, Rüter E, Trenckmann U, Uber A, Graf v. d. Schulenburg JM, Glaser P, Glaser T, Mast O, Schmidt D. Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiat* 1999; 67: 29-36

compulsive disorder patients and high-risk siblings: a preliminary voxel-based morphometry study. : *Neurosci Lett.* 2008 Apr 11;435(1):45-50. Epub 2008 Feb 12

35) Giuliana N. R., Calhounabc V. D., Pearlsonabc G. D., Francisd A., Buchanand R. W.: Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia; *Schizophrenia Research* Volume 74, Issue 2, Pages 135-147 (1 May 2005)

36) Gottesmann EI, Bertelsen A. Confirming an expressed genotype for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 867- 872

37) Grant Steen R., PhD, Courtney Mull, MD, McClure R, MD, Hamer R. M., PhD and Lieberman J. A., MD; Brain volume in first-episode schizophrenia; Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies; *The British Journal of Psychiatry* (2006) 188: 510-518. doi: 10.1192/bjp.188.6.510

38) Häfner H, an der Heiden W, Hambrecht M, Riecher-Rössler A, Maurer K, Löffler W, Fätkenheuer B, Gupta S. Ein Kapitel systematischer Schizophrenieforschung – Die Suche nach kausalen Erklärungen für den Geschlechtsunterschied im Ersterkrankungsalter. *Nervenarzt* 1993; 64: 706-716

39) Harrison, P.J.: The Neuropathology of Schizophrenia. A critical Review of the Data and their Interpretation. *Brain* 122 (Pt 4), 1999: 593 – 624

40) Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE: Regional Deficits in Brain Volume in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies, *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2233-2245

41) Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, Cahn W, Collins DL, Evans AC, Kahn RS (2004a) Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity. *Neuroimage* 21(1): 27-35

- 26) Dworkin RH (1994) Pain insensitivity in schizophrenia: A neglected phenomenon and some implications. *Schizophrenia Bulletin* 20, 235-248
- 27) Duvernoy, HM: *The Human Brain; Surface, Blood Supply and Three-Dimensional Sectional Anatomy*; SpringerWienNewYork 1999
- 28) Dye SM, Spence SA, Bench CJ, Hirsch SR, Stefan MD, Sharma T, Grasby PM. No evidence for left superior temporal dysfunction in asymptomatic schizophrenia and bipolar disorder. PET study of verbal fluency. : *Br J Psychiatry*. 1999 Oct;175:367-74
- 29) Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2008 Aug;165(8):937-9
- 30) Falkai P, Bogerts B. Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 1986; 236: 154 – 161
- 31) Falkai, P.; Bogerts, B.: *Neuropathology in: Gelder M. et al. (Herausg.) The Oxford Textbook of Psychiatry*, 1999
- 32) Falkai P, Honer WG, Schneider-Axmann T. Entorhinal cortex pre-alpha-cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 937 – 943
- 33) Fujiwara H, Shimizu M, Hirao K, Miyata J, Namiki C, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Female specific anterior cingulate abnormality and its association with empathic disability in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jul 22
- 34) Gilbert AR, Keshavan MS, Diwadkar V, Nutche J, Macmaster F, Easter PC, Buhagiar CJ, Rosenberg DR. Gray matter differences between pediatric obsessive-



17) Cardno AG, Gottesman II (2000) Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics.

Am J Med Genet 97, 12-17

18) Chen HH, Nicoletti MA, Hatch JP, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Monkul ES, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC. Abnormal left superior temporal gyrus volumes in children and adolescents with bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2004 Jun 3;363(1):65-8

19) Choi JS, Kim HS, Yoo SY, Ha TH, Chang JH, Kim YY, Shin YW, Kwon JS. Morphometric alterations of anterior superior temporal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 2006;23(5):290-6

20) Crow TJ. The two syndrome concept: origins and current status.

*Schizophr Bull* 1985; 11: 471-486

21) Crow, T.J., Johnstone, E.C., Owen, F., Owens, D.G.C.: Positive and negative symptoms and their relation to the two syndrom concept of schizophrenia. In: *Biological psychiatry 1985*. Shagass, C., Josiassen, R.C., Bridger, W.H., Weiss, K.J., Stoff, D., Simpson, G.M. (eds). Amsterdam, New York: Elsevier, 1986

22) Cuffel BJ, Heithoff KA, Lawson W (1993) Correlates of patterns of substance abuse among patients with schizophrenia. *Hosp Com Psychiatry* 44: 247-251

23) Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg.). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 - Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern-Göttingen-Toronto; Huber, 1999

24) Drake RE, Mueser KT (2000) Psychosocial approaches to dual diagnosis. *Schizophr Bull* 26: 105-118

25) Duke PJ, Pantelis C, McPhillips MA, Barnes TR (2001) Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia: epidemiological study in central London. *Br J Psychiatry* 179: 509-513

- 8) Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P (2002) Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252: 86-92
- 9) Bestehorn M, Tischler B, Glaser P, Mast O, Schmidt D. Repräsentative Studie zur Verteilung schizophrener Patienten auf medizinische Versorgungseinrichtungen in Deutschland. *Fortschr Neurol Psychiat* 1999; 67:487-492
- 10) Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg G (Hrsg.). *Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig; Deuticke, 1911
- 11) Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005 Jun;28(2):443-67
- 12) Buchana RW, Vladar K, Barta PE, Pearlson GD. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1049-1055
- 13) Buchanan, R.W., Francis, A., Arango, C., Miller, K., Lefkowitz, D.M., McMahon, R.P., Barta, P.E. and Pearlson, G.D., 2004. Morphometric assessment of the heteromodal association cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 161 (2), 322–331.)
- 14) Cannon TD, van Erp TG, Huttunen M, Lönqvist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjöld-Nordenstam CG, Gur RE, Yan M. Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:1084-1091
- 15) Cannon T.D., Kaprio J. et al; The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:67-76
- 16) Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1080–109

## 7. Verzeichnisse

### 7.1. Literaturverzeichnis

1) Ananth H, Popescu I, Critchley HD, Good CD, Frackowiak RSJ, Dolan RJ: Cortical and subcortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1497-1505

2) Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Ozler S, Kara B, Ozler Z, Kanmaz E, Mermi O, Tezcan E. Hippocampus and amygdalar volumes in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jul 1;32(5):1283-6. Epub 2008 Apr 9

3) Bahn S. Gene expression in bipolar disorder and schizophrenia. New approaches to old problems. *Bipolar Disorder* 2002; 4 (Suppl. 1): 70-72

4) Bartzokis G., MD; Beckson M., MD; Lu Po H., MA; Nuechterlein K. H., PhD; Edwards N., MA; Mintz J., PhD; Age-Related Changes in Frontal and Temporal Lobe Volumes in Men; A Magnetic Resonance Imaging Study; *Arch Gen Psychiatry*.2001;58:461-465

5) Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2003 Jul-Aug;37(4):287- 95

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

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

Programmen, die die Voxel in graue Substanz, weiße Substanz und Liquorräume trennen, eine hohe Genauigkeit des Untersuchers erfordert.

Prinzipiell ergänzen sich beide Methoden, wobei der hypothesengeleitete ROI-Ansatz, vermutlich auch in Zukunft noch seine Bedeutung behalten wird. Eine Weiterentwicklung der MR-Techniken wie Hirn-Diffusions-Tensor-Bildgebung wird uns erlauben, Anomalitäten der weißen Substanz mit anderem Informationsgehalt zu erkennen wie die ausschließliche Messung mit der ROI-Methode.

Eine Segmentation, d.h. das Gewebe in graue und weiße Substanz und Liquorräume zu trennen, kann die volumetrische Messung unterstützen. Die Segmentation wird oft automatisiert oder semi-automatisiert durchgeführt.

In den vorliegenden Studien der Volumetrie kortikaler Gyri, wurde zum Teil nur graue Substanz, zum Teil auch weiße Substanz in die Messung einbezogen. Dadurch ist der Vergleich verschiedener Studien problematisch. Es ist schwierig eine Studie in der die graue Substanz untersucht wurde, mit einer Studie zu vergleichen in der graue und weiße Substanz zusammen untersucht wurde. Auch sind post-mortem Messungen der Gewebe- und Flüssigkeitsvolumina nicht mit denen in vivo zu vergleichen.

Die Auflösung des Magnet-Resonanz-Tomographen ist auch wichtig, er sollte technische Voraussetzungen erfüllen wie die Homogenität des Magnetfeldes, was die Segmentation des Gewebes in verschiedene Gewebekomponenten stark beeinflusst. Die Inhomogenität des Magnetfeldes ist also ein kritischer Faktor für die Qualität der MRT-Bildgebung und als Konsequenz auch für die Qualität der Post-Prozessierung der MRT-Bilder. Die meisten der modernen Magnetresonanztomographen verwenden Magnetfelder von über 1.5 Tesla, mit einer eventuellen besseren Auflösung, die es ermöglicht, auch geringere volumetrische Unterschiede zu erkennen.

### **6.7.1. Zukunftsausblick**

Die technische Qualität und der Reichtum an Informationen die aus MRT-Studien gewonnen werden, haben über die vergangene Dekade beträchtlich zugenommen. Außerdem haben neue Segmentationsalgorithmen die Genauigkeit der Gewebeklassifizierung verbessert. Es bleibt derzeit unklar, ob der voxelweise Vergleich (VBM) oder der regionspezifische Ansatz (ROI) vorzuziehen ist, insbesondere, wenn es sich um große Rindenbereiche wie den Gyrus temporalis superior handelt.

Gegen den ROI-Ansatz spricht die arbeitsintensive manuelle Markierung der ROIs (der frühere Goldstandard), welche selbst mit der Hilfe von semi-automatisierten

wiesen ein signifikant geringeres Volumen der grauen Substanz des Heschl'schen Gyrus, des Planum Temporale und des kaudalen GTS als alle anderen Gruppen auf. Die veränderte Hirnmorphologie ließ sich also nur in einzelnen Subregionen des GTS nachweisen. In vielen vorherigen Studien, inklusive in der vorliegenden wurde der GTS als Gesamtheit untersucht, wodurch feine Veränderungen einzelner Subregionen schlechter erfasst bzw. Unterschiede, welche nur dort bestehen, übersehen werden.

### **6.7. Grenzen der vorliegenden Studie und der MR-Volumetrie allgemein**

Um möglichst reproduzierbare und valide Ergebnisse zu erhalten, sollten einige Voraussetzungen bei der Durchführung und Auswertung der strukturellen MRT-Studie gewährleistet sein.

Kleinere Volumeneinheiten (genannt Voxel), erlauben eine präzisere Bestimmung der unregelmäßigen Kontur der Gehirnareale. Durch kleinere Voxel kann eine versehentliche Mitmarkierung benachbarter Hirnstrukturen vermieden werden. Viele frühe Studien verwendeten Markierungen nicht in jeder Schicht und errechneten dann das Volumen mit diesen Lücken. Dies beschränkt offensichtlich die Genauigkeit der Messung. In unserer Studie wurden dünne Schichten und keine Lücken zwischen den Schichten verwendet, um ein möglichst genaues Volumen messen zu können.

Frühere Studien basierten lediglich auf subjektiven visuellen Einschätzungen von Anomalitäten. Heute ist die Wichtigkeit einer genauen Abgrenzung der untersuchten interessierenden Hirnregion (ROI) unbestritten. Die ROIs sollten objektiv und klar definiert werden, damit das Ergebnis nicht von der messenden Person abhängt. Solche objektiv definierten Kriterien sollten detaillierte den ROIs spezifische und definierte „Landmarken“ beinhalten. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit werden Ergebnisse deshalb auf Ihre Genauigkeit bei der Messung durch ein- und dieselbe Person (Intra-Rater-Reliabilität) und bei Messung durch voneinander unabhängige Personen getestet (Interrater Reliabilität). Diese Korrelationen sollten mindestens bei  $r > 0.85$  liegen. In unserer Studie betragen sie  $r > 0.95$ .

charakterisiert wird, der in jungen Jahren beginnt. Für eine erhebliche Gewichtung des letzteren Faktors spricht die Meta-Analyse von Steen et al., welche bereits bei Ersterkrankten signifikante Volumenminderungen nachweist.

Eine mögliche Erklärung für unser Ergebnis in der vorliegenden Studie könnte die Tatsache sein, dass hirnmorphologische Veränderungen bei Ersterkrankten weniger wahrscheinlich nachgewiesen werden können, da diese möglicherweise erst mit dem Krankheitsverlauf deutlich (d.h. signifikant) zunehmen. Auch in der Meta-Analyse von Steen et al. Finden sich solche Studien.

Über die Entwicklung der Veränderungen der Hirnmorphologie während der Erkrankung liefern Studien Hinweise, die Ersterkrankte mit chronisch Schizophrenen vergleichen bzw. Kollektive im Verlauf mehrfach hirnvolumetrisch (Längsschnitt) untersuchen. Derartige Daten liegen bis heute jedoch sehr wenig vor. Einige Autoren vermuteten eine zunehmende Veränderung, zunächst hippocampal bei Ersterkrankten bis zur Volumenreduktion in Amygdala und kortikaler grauer Substanz bei chronisch Schizophrenen. Im Vergleich von Ersterkrankten und chronisch Schizophrenen fand man zwar keinen Hinweis eines Krankheitsfortschritts vom Hippocampus zur Amygdala, wohl aber eine Zunahme der kortikalen Veränderungen insgesamt (Ellison-Wright et al., 2008).

Es ist allerdings auch anzunehmen, dass einige zuvor durchgeführte Studien, die nur Ersterkrankte untersuchten und keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Hirnmorphologie und Erkrankung nachweisen konnten, im Sinne eines Publikationsbias nicht veröffentlicht wurden.

Der Nachweis von Veränderungen in der Hirnmorphologie scheint auch davon abzuhängen, ob man den GTS als Gesamtheit untersucht, oder ob man ihn in seine anatomischen Subregionen aufteilt und jede von ihnen einzeln betrachtet. In einer Studie von Takahashi et al. 2009 wurde der GTS in Subregionen gegliedert (Planum Temporale, Heschl'scher Gyrus, Planum Polare, rostraler GTS und kaudaler GTS), die alle einzeln untersucht wurden. Untersucht wurden neben anderen psychiatrischen Patienten (chronisch Schizophrene, Patienten mit schizoaffektiver Störung, Patienten mit schizophreniformen Störungen, Patienten mit affektiven Psychosen, sowie mit anderen psychiatrischen Krankheitsbildern, gesunden Kontrollen) auch 162 ersterkrankte Schizophrene. Die ersterkrankten Schizophrenen

Hirnmorphologie korreliert. Sie wiesen eine Volumenreduktion ausschließlich links bei Patienten, sowohl bei 41 halluzinierenden als auch bei 31 nicht halluzinierenden, nach. Wie bereits oben beschrieben konnten auch Salgado- Pineda et al. 2004 keinen Einfluss der Händigkeit auf die graue und weiße Substanz des GTS bei 14 chronisch erkrankte Patienten (7 männlich, 7 weiblich, Rechtshänder) und 14 gesunden Kontrollen feststellen, zusätzlich wurde das Geschlecht der Probanden berücksichtigt. Paillere-Martinot et al. 2001 fanden ebenso keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Hirnvolumen von grauer und weißer Substanz des GTS von 20 männlichen chronisch erkrankten Patienten und 20 männliche gesunde Kontrollen. Die Homogenität der ausgewählten Probanden wird wohl am ehesten gewährleistet, indem zwei Studien vom selben Studienteam betrieben werden. Hulshoff et al. führten zwei Studien durch. In beiden Studien wurde die graue und weiße Substanz des GTS von 159 Patienten und 158 gesunde Kontrollen gemessen, einmal 2001, einmal 2004, jeweils von chronisch schizophrenen oder Patienten mit schizophrener Störung. Eine beidseitige Volumenreduktion bei Patienten wurde in beiden Studien festgestellt. Studien können demnach verbessert werden, indem ein Studienteam seine Studien wiederholt und die Rahmenbedingungen allenfalls minimal ändert, so dass eventuelle Unterschiede in den Ergebnissen besser auf eine bestimmte Ursache zurückführbar sind.

Eine Vielzahl von Studien untersuchten schizophrene Patientenkollektive im MRT, sowohl chronisch Erkrankte, als auch Ersterkrankte wie in der vorliegenden Studie. Doch womöglich lassen sich Hirnvolumetrische Veränderungen aufgrund des „neurotoxischen“ Effektes der Zeit in der Psychose bei chronisch Erkrankten wesentlich besser nachweisen.

Eine von Steen et al. verfasste Metaanalyse fasst bisherige Befunde aus 66 Studien an ersterkrankten Schizophrenen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zusammen (Steen et al.; 2006). In der Zusammenschau wurde eine signifikante Verringerung des Gesamthirnvolumens sowie des Hippocampus bei den Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachtet.

Es kann bisher nicht gesagt werden, ob es sich bei der Schizophrenie um einen neurodegenerativen Prozess handelt, der mit Eintritt der klinischen Symptomatik beginnt, oder ob die Erkrankung besser als ein Hirnentwicklungsprozess



Marcellis et al. 2003 untersuchten beispielsweise graue und weiße Substanz des GTS von 31 chronisch erkrankten Patienten, 32 nicht psychotische, Angehörige 1. Grades und 27 gesunde Kontrollen, ohne eine Volumenreduktion festzustellen, während Spalletta et al. 2003 die weiße Substanz des GTS von 28 chronisch erkrankten Patienten untersuchte und dabei eine beidseitige Volumenreduktion bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen feststellen konnte. Ebenso variierten die Ergebnisse von Sigmundson et al. 2001 und Ananth et al. 2002, die beide die graue und weiße Substanz des Temporallappens untersuchten. Ein Unterschied zwischen dem Studienaufbau bestand lediglich im Patientenkollektiv. Während Sigmundson et al. eine beidseitige Volumenreduktion bei chronisch erkrankten Rechtshändern mit Negativsymptomatik fanden, besaßen die von Ananth et al. untersuchten Patienten diese Eigenschaften nicht und es ließ sich kein Volumenunterschied im Vergleich zu Kontrollen feststellen. Das Patientenkollektiv zweier Studien sollte sich also möglichst ähneln, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, d. h. Rechtshänder sollten nur mit anderen Rechtshändern verglichen werden, Patienten mit Negativsymptomatik nur mit Patienten mit ähnlicher Klinik.

Die Einschlusskriterien für die Probanden sollten gut durchdacht sein, um auch keine intervenierenden Variablen zu übersehen. Wright et al. 1999 z. B. untersuchten die graue Substanz des GTS von 42 chronisch erkrankte Patienten und 52 gesunde Kontrollen ohne eine Volumenreduktion festzustellen, während bei einer Studie von Willke et al. 2001 die selben Kriterien vorlagen und eine beidseitige Volumenreduktion bei Patienten nachgewiesen wurde, ebenso wie bei Moorhead et al. 2004. Dass die Auswahl der Probanden für das Ergebnis entscheidend ist, verdeutlichen andere Studien, die ebenfalls die graue Substanz des GTS betrachten, sich jedoch in den Eigenschaften der Probanden unterscheiden. Salgado- Pineda et al. 2003 untersuchten z. B. ebenfalls die graue Substanz von 13 männliche Patienten (Neuroleptika-naive Rechtshänder) und konnten hier keinen Unterschied zu gesunden Kontrollen nachweisen. Job et al. 2002 hingegen konnte ohne diese Einschränkungen im Patientenkollektiv beidseits Volumenreduktion der grauen Substanz des GTS bei ersterkrankten Patienten nachweisen, ebenso wie Kubicki et al. 2002, die die graue Substanz von Ersterkrankten untersuchten, die zusätzlich an affektiven Psychosen litten. Shapleske et al. 2002 verdeutlichten bei der Messung der grauen Substanz des GTS von 72 chronisch erkrankten Patienten und 32 gesunde Kontrollen, dass die klinische Symptomatik nicht unbedingt mit der

## **6.5. Heterogenität der volumetrischen hirmmorphologischen Messungen bei Schizophrenie**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in 15 voxel-basierenden morphometrischen Studien, über 50 % eine Volumenreduktion im linken STG und linken medialen Temporallappen berichten (Honea et al., 2005). 50 % berichten über volumetrische Reduktionen im linken parahippocampalen Gyrus, rechten GTS, linken inferioren frontalen Gyrus und linken medialen frontalen Gyrus.

Es ist interessant zu beachten, dass mindestens 31 % der Studien keine Verminderung des Volumens im linken medialen Temporallappen fanden.

## **6.6. Wichtigkeit eines repräsentativen Patientenkollektivs (Erkrankungsstadium)**

Mehrere Erklärungen könnten für die Heterogenität der Funde zutreffend sein und sind somit auch mögliche Erklärungsansätze für die Ergebnisse in unserer Studie. Z. B. variierte die Methodik zwischen unserer und den anderen Studien, sowie die zwischen den anderen Studien untereinander, beträchtlich.

Betrachten wir uns die bisher durchgeführten Studien einmal genauer, so fällt auf, dass sich die meisten Studien in wesentlichen Punkten unterscheiden, die auf das Ergebnis entscheidenden Einfluss haben könnten. Einige Studien beschäftigten sich bezüglich des Temporallappens beispielsweise nur mit der grauen oder der weißen Substanz oder ausschließlich mit dem vorderen oder hinteren Anteil, andere mit dem Temporallappen insgesamt. Ebenso variierten die Patientenkollektive zwischen den Studien. Einige untersuchten Ersterkrankte, andere chronisch Erkrankte oder deren Angehörige. Manche untersuchten ausschließlich Patienten, die bestimmte Merkmale aufwiesen (Jugendliche, Raucher, Rechtshänder, halluzinierende Patienten, Taube...). Im folgenden sind einige Beispiele aufgezählt, wobei bei dem Begriff Patienten ausschließlich an Schizophrenie erkrankte, nicht Bipolare oder Zwangspatienten, gemeint sind.

Verhalten und höherer Arbeitslosigkeit (Drake & Mueser 2000; Lacro et al., 2002; Linszen et al., 1994; Mueser et al., 1990; Olivera et al., 1990; Rasanen et al., 1998; Shenton et al., 1992; Soyka 2000; Swofford et al., 1996).

Trotz der hohen Prävalenz von Substanzmissbrauch bei schizophrenen Patienten und dem vermuteten Einfluss von Cannabismissbrauch als einem zusätzlichen biologischen Risikofaktor für Ausbruch oder Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung gibt es wenige Erkenntnisse bezüglich des Einflusses eines komorbiden Substanzmissbrauches auf die Hirnstruktur bei schizophrenen Patienten. In der hier vorgelegten Arbeit findet sich eher eine Bestätigung dafür, dass Patienten mit komorbidem Substanzkonsum nicht mehr volumetrischen Unterschiede im Temporallappen bzw. GTS aufweisen, als solche ohne Substanzkonsum. Ein „toxischer“ Effekt von Cannabis auf die Hirnstruktur kann also nicht angenommen werden.

#### **6.4. Klinischer Symptomatik und familiäre Belastung**

Zusätzlich zu vergleichenden voxel-basierenden morphometrischen Ergebnissen für Patienten und gesunde Kontrollen, wurden Resultate für Patienten mit und ohne verbale akustische Halluzinationen in der Vorgeschichte verglichen (Shapleske et al., 2002). Man kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit akustischen Halluzinationen Volumenreduktionen in der linken Insula und dem angrenzenden Temporallappen aufwiesen.

Diese Studien demonstrieren, dass morphologische Anomalitäten bei Schizophrenen besser untersucht werden können, wenn die Patienten gemäß ihrer Symptome gruppiert werden. Folgende voxel-basierte morphometrische Studien sollten ebenfalls diesen Ansatz mitberücksichtigen. Unterschiedliche Ergebnisse könnten auch durch die unterschiedlichen Stichproben und hohe Patientenheterogenität bedingt sein.

Ein familiärer Einfluss auf das Volumen des GTS im Sinne einer höheren Krankheitsassoziation, wenn ein Familienmitglied ebenfalls erkrankt ist, fand sich nicht. Damit liess sich die in der Literatur beschriebene familiäre Komponente (Cannon et al. 1998) nicht bestätigen.

Andere Studien beschäftigten sich mit der Zwangsstörung im Kindesalter. Betroffene Regionen für eine Volumenreduktion sind der orbitofrontale Kortex, Gyrus cinguli und das Putamen (Szeszko et al., 2008). Auch angehörige erkrankter Kinder wiesen eine Vergrößerung der betroffenen Strukturen auf als gesunde Kontrollen, jedoch weniger als die Erkrankten selbst (Gilbert et al., 2008). Es zeigte sich auch ein Abfall der Aktivität der betroffenen, zunächst hyperaktiven, Hirnregionen bei Kindern, die nach einer Therapie mit einer Verbesserung der Symptomatik einherging. Eine Studie erbrachte als Ergebnis eine Volumenreduktion des inferioren und medialen Frontallappens, der Insula, des Gyrus cinguli und des GTS von Zwangspatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Eine Volumenvergrößerung der grauen Substanz wurde im Gyrus postcentralis, sowie im Thalamus und im Putamen festgestellt. Außerdem standen die gemessenen Veränderungen des Gyrus postcentralis in Korrelation mit der Schwere der Symptomatik (Yoo et al., 2008). Bei dieser insgesamt sehr heterogenen Datenlage, lassen unsere Ergebnisse eher darauf schliessen, dass keine konsistenten Unterschiede bzw. Volumenreduktionen im GTS bei Zwangskranken bestehen.

### **6.3. Substanzmissbrauch und Schizophrenie**

Ein Substanzmissbrauch ist bei schizophrenen Patienten sehr verbreitet und stellt die psychiatrische Komorbidität mit der höchsten Prävalenz dar (Cuffel et al., 1993). Die geschätzte Lebenszeitprävalenz für Substanzmissbrauch bei der Schizophrenie liegt zwischen 10 – 65 % (Kovaszny et al., 1997; Mueser et al., 1990; Regier et al., 1990). Neben legalen Substanzen wie Alkohol und Tabak ist Cannabis die am häufigsten von schizophrenen Erkrankten missbrauchte illegale Droge. Erhöhter Cannabiskonsum wird als ein Risikofaktor für das Auftreten einer späteren schizophrenen Erkrankung diskutiert (Bersani et al., 2002; Zammit 2002). In neueren epidemiologischen Studien wurde in Europa ein Cannabismissbrauch bei männlichen Schizophrenen unter 36 Jahren von bis zu 60 % festgestellt (Duke et al., 2001). Persistierender komorbider Substanzmissbrauch (SUD) führt zu einem schwereren Krankheitsverlauf im Sinne von längeren und häufigeren Krankenhausaufenthalten, höheren Rückfallraten, einer erhöhten Rate von extrapyramidal-motorischen Störungen, niedrigerer Adhärenz bezüglich der Medikation, häufigerem aggressiven

### **6.2.1.2. Bipolare Patienten**

Ebenso wie die Schizophrenie, stellen die Zwangs- und die bipolare Störung Krankheitsbilder dar, die in dieser und vorheriger Studien volumetrisch, in einigen Fällen auch diagnoseübergreifend, untersucht wurden.

Der entorhinale Kortex war z.B. bei den schizophrenen Patienten im Vergleich zu den Kontrollen kleiner (Pearlson et al., 1997). Dies traf für Patienten mit einer bipolaren Störung jedoch nicht zu. Schizophrene, jedoch nicht bipolare Patienten wiesen eine Veränderung der normalen Asymmetrie des posterioren GTS auf. Auch der linke anteriore GTS und die rechte Amygdala waren bei schizophrenen Patienten verkleinert, nicht aber bei Patienten mit einer bipolaren Störung. Die linke Amygdala war verkleinert und der rechte anteriore GTS vergrößert bei Patienten mit einer bipolaren Störung, nicht aber bei schizophrenen Patienten (Pearlson et al., 1997). Außerdem wurde im Gegensatz dazu beschrieben, dass bipolare Patienten eine signifikant vergrößerte linke Amygdala (Brambilla et al., 2005) und eine signifikante Volumenreduktion der weißen Substanz des rechten und linken GTS aufwiesen (Chen et al., 2004). Damit fanden sich bei der bipolaren Störung die Veränderungen überwiegend subkortikal, während bei der Schizophrenie die kortikalen Volumendefizite imponierten.

### **6.2.1.3. Zwangspatienten**

Bei Zwangspatienten fand man im anterioren GTS eine signifikante bilaterale Volumenreduktion bei Erkrankten (Choi et al., 2006). Man fand auch in fMRT-Studien, dass mit einer Verbesserung der Verhaltensdaten der Zwangspatienten auch eine gesteigerte Aktivität im orbitofrontalen Kortex, im mittleren Frontallappen und in temporalen Regionen einher ging. Es ergab sich auch eine Beteiligung von posterioren Gehirnregionen, insbesondere des Kleinhirns. Mit der Besserung der Symptomatik wurde auch eine Normalisierung der Hirnaktivität verbunden (Nabeyama et al., 2008).

Weiterhin wurde eine Volumenreduktion im Hippocampus-Amygdala-Komplex bei Zwangspatienten im Vergleich zu Kontrollen entdeckt (Atmaca et al., 2008).

Verbindung stehen, in Abhängigkeit von der Seite des Gehirns, die mehr von der volumetrischen Reduktion betroffen ist (Kim et al., 2000).

Auch wurde spekuliert, dass Anomalitäten des Temporallappens mit dem Auftreten und der Ausprägung der Positivsymptomatik zusammenhängen, während Veränderungen des Frontallappens eher mit der Negativsymptomatik assoziiert wird. Diese Vermutung war mit den modernen bildgebenden Daten in einigen Studien in Einklang zu bringen.

Die Strukturen des GTS und des medialen Temporallappens sind dicht miteinander verbunden und könnten als Bindeglied zwischen Gedächtnis und Assoziation in Reden und Sprache betrachtet werden, besonders in der linken dominanten Hemisphäre. Die Berichte über Zusammenhänge mit einem Hirnareal kann aber nie die Beteiligung anderer Areale gerade bei solchen komplexen Vorgängen ausschließen. Eine umgekehrte Korrelation zwischen linken posterioren STG-Volumen und formalen Denkstörungen wurde beschrieben (Shenton et al., 1992). Eine ausgeprägtere Positivsymptomatik, also z. B. höhere Werte in der psychopathologischen Rating-Skala BPRS, können mit einem verminderten Volumen des linken posterioren GTS zusammenhängen (Marsh et al., 1997).

Diese Befunde von volumetrischen Anomalitäten im MRT werden durch Berichte von funktionellen Veränderungen, z. B. den ereigniskorrelierten Potentialen wie P300 (McCarley et al., 1993), Hypoperfusion in PET-Studien (Pearlson et al., 1997), und Defizite in Aufmerksamkeitsprozessen ergänzt. Speziell auch für die Temporalregion wurde die Hypothese vertreten, dass anormale Asymmetrien bei schizophren Erkrankten in der Hirnentwicklung entstehen und zumindest teilweise genetisch mitbedingt sind (Crow et al., 1986).

In unserer Studie fanden sich diese Zusammenhänge nicht. Allerdings zeigen auch viele der oben erwähnten Studien uneinheitliche Ergebnisse. Eine Vereinheitlichung der Rahmenbedingungen und der Details der Studien ist deshalb wie oben erwähnt unabdingbar, um methodische Probleme für diese Differenzen auszuschließen.

Viele vergangene Studien, die Unterschiede in der kortikalen grauen Substanz untersuchten, benutzen die „region of interest“ (ROI) – Methode um die Volumina zu begrenzen. Einige neuere Studien benutzten statt dessen die „Voxel-basierte-Morphometrie“ (VBM), eine automatische Ganz-Hirn-Magnetresonanz-Messtechnik. Giuliana et al 2005 verglichen in einer Studie die beiden Methoden indem sie die graue Substanz von schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen untersuchten. Durch die ROI- Methode wurde festgestellt, das verminderte dorsolaterale und prefrontale graue Substanz und veränderte Symmetrie des inferioren Parietallappens bei schizophrenen Patienten bestand (Buchanan et al.; 2004). Also wurde vermutet, dass diese Funde sich auch in der Voxel-basierten Morphometrie bestätigen ließen (Giuliana et al.;2005). Wie vorausgesagt zeigte sich eine verringerte graue Substanz links inferior und rechts im superioren Frontallappen bei Schizophrenen. Zusätzlich jedoch zeigte sich eine Verringerung der grauen Substanz im mittleren und superioren Temporallappen, was mit der ROI-Methode nicht nachgewiesen werden konnte. Die Haupterklärung für diese Unterschiede könnten methodische Unterschiede zwischen der ROI- und der Voxel basierten Methode sein. Obwohl die Voxel-basierte-Morphometrie schnell und voll automatisch ist, löst sie die manuelle ROI-Methode nicht vollständig ab. Beide Methoden liefern verschiedene Informationen und sollten deshalb beide benutzt werden.

Die Strukturen, die in unserer und in anderen Studien erfasst wurden, sind nicht immer identisch und beinhalten beispielsweise in unterschiedlicher Art und Weise Areale des linken Fasciculus arcuatus, den Heschel'schen Gyrus (primär auditorischer Kortex), den Fasciculus uncinatus und die Brodman Areale 21 und 22. In der rechten Hemisphäre sind das der rechte Fasciculus arcuatus, der primär auditorische Kortex und die Brodmann Areale 38, 22 und 41.

Die Vielfalt der Volumendefizite in der Region sollte auch im Licht der bekannten morphologischen Varianten des GTS betrachtet werden, die in den Studien zum Teil unterschiedlich gehandhabt wurden. Oft wurde nicht das Volumen des gesamten GTS markiert, sondern z. B. nur des hinteren oder vorderen Abschnitts.

Morphometrische Anomalitäten im GTS stehen oft in Verbindung mit dem Typ und der Ausprägung der Symptome. Z. B. wurde beschrieben, dass Anomalitäten des anterioren und posterioren GTS mit psychotischen und negativen Symptomen in

Bisherige Studien ergaben vergrößerte Ventrikel, und eine Reduktion von Temporal-, Parietallappen, sowie Veränderungen subkortikaler Strukturen (Cerebellum, Basalganglien, Thalamus) (Shenton et al., 2001). Auf die Wichtigkeit weiterer Studien zur Charakterisierung der volumetrischen Veränderungen im Krankheitsverlauf wird von etlichen Autoren aufmerksam gemacht (Shenton et al., 2001; Lawrie et al., 1998).

## **6.2.1. Relevanz der Hirnmorphologie für die einzelnen Patientengruppen**

### **6.2.1.1. Schizophrene Patienten**

In einem veröffentlichten Review, das die Ergebnisse von 15 bis 2004 veröffentlichten Studien gegenüberstellt, fanden 57 % volumetrische Defizite in der linken Hemisphäre und 50 % Defizite in der rechten Hemisphäre (Honea et al., 2005). Diese Ergebnisse sind auch von Berichten über Volumenreduktionen der temporalen Strukturen in aktuellen MRT- und Postmortemuntersuchungen des anterioren, posterioren und gesamten GTS wesentlich beeinflusst.

Andere Studien konnten diese Ergebnisse, ebenso wie die vorliegende Studie, nicht bestätigen. Manche Studien ergaben eine linksseitige Lateralisierung der morphologischen Veränderung (Volumeneduktion), manche eine bilaterale Veränderung. In der vorliegenden Studie konnte weder das eine noch das andere bestätigt werden. In einer Studie ergab sich ein bilaterales Defizit des Planum temporale, sowie fehlende Asymmetrie der Oberfläche (Matsumoto et al., 2001). In einigen Berichten (McCarley et al., 1999; Shenton et al., 2001) ergaben sich Anomalitäten des GTS in 67 – 81 % wenn die Analyse nicht nur auf die graue Substanz beschränkt ist, im Gegensatz zu den 50 – 57 % die in einer anderen Veröffentlichung genannt wurden (Honea et al., 2005).

Dies veranlasst zur Vermutung, dass die Sensitivität von voxel-basierter Morphometrie nicht mit der von Region of Interest Studien äquivalent ist.



Eine Übersicht über die nächsten darauf folgenden Studien wurde 2001 veröffentlicht (Schmitt et al., 2001). In diesen fanden sich, was die Ventrikel und den Temporallappen betrifft, ähnliche Ergebnisse wie in einer anderen vergleichenden Übersicht (Shenton et al., 2001). Abweichungen in den Reviews ergaben sich für den Frontallappen (mit 70,4% höherer Anteil der Studien mit Volumenreduktion bei Schmitt et al.) und das Cerebellum (mit 60% höherer Anteil der Studien mit Volumenreduktion bei Schmitt et al.). Außerdem wird im Review von Schmitt et al. bei 83% der Studien eine Verminderung der grauen Substanz beschrieben, während nur in 43,5% eine Verminderung des Gesamthirnvolumens beobachtet wurde.

## **6.2. Relevanz der Hirnmorphologie für die Klinik**

Bei der Schizophrenie ist von einem erhöhten familiären Risiko auszugehen, wobei von komplexen und multifaktoriellen genetischen Hintergrund auszugehen ist. Es spielen sowohl genetische als auch umweltbedingte Risikofaktoren eine Rolle. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Veränderung der Hirnmorphologie mit diesen genetischen und nicht genetischen Risikofaktoren in Verbindung steht. Jedoch ist bis heute unbekannt, wie diese sich genau im Einzelnen auf die Volumenänderung der grauen bzw. weißen Substanz auswirken.

Klinische Symptome wie Stimmenhören sind überzufällig häufig mit einer lokalisierten Veränderung in der korrespondierenden Region im Gehirn assoziiert. Besonders der Gyrus temporalis superior ist aus diesem Grund als anatomischer Sitz von funktionell relevanten Zentren der Sprachorganisation anzusehen und für die akustische Verarbeitung, also das Hörens und Verstehen akustischer Reize eine sehr interessante Region.

Pathologische Veränderungen des Temporallappens mit seinen funktionellen Zentren, insbesondere des Gyrus temporalis superior (GTS), wurden schon lange mit Denkstörungen, akustischen Halluzinationen und Wahngedanken in Zusammenhang gebracht (Kraepelin 1896). Insgesamt wird eine zentrale Rolle des GTS in der Pathogenese schizophrener Erkrankungen angenommen (McCarley et al., 1993; Pearlson et al., 1996).

Trotzdem sollte man sich vor Augen halten, dass Veränderungen der Hirnmorphologie sich nicht auf einzelne Hirnstrukturen, wie den GTS beschränken.

Einige andere signifikante Einflüsse auf die Hirnvolumina konnten festgestellt werden. So ergaben sich signifikante Geschlechtsdifferenzen für das GM-Volumen (gesamte Volumen der grauen Substanz) und für das absolute rechte und linke GTS-Volumen (jeweils reduziert bei weiblichen Patienten).

Die Bildungsdauer korrelierte signifikant positiv mit dem GM Volumen (total, Kontrollen, Bipolare) und mit dem linken absoluten GTS Volumen (OCD-Patienten), sowie signifikant negativ mit dem rechten relativen GTS Volumen (Kontrollen).

Es ergab sich außerdem in der Gruppe der bipolaren Patienten ein Trend zu kleinerem (linken und rechten) absoluten GTS Volumen bei Patienten, die aktuell Mood-Stabilizer nahmen und zu kleinerem rechten und absoluten GTS Volumen bei bipolaren Patienten mit psychotischen Symptomen. Das GM Volumen war signifikant erniedrigt bei bipolaren Patienten mit Neuroleptikaeinnahme.

### **6.1.2. Kontroverse und Einklang mit anderen Studien**

Obwohl in der Mehrzahl der Studien eine Volumenreduktion des GTS gefunden wurde, konnte auch in anderen Studien, wie in der hier vorgelegten, diese Reduktion nicht repliziert werden (Marcelis et al., 2003; Salgado-Pineda et al., 2003 und 2004; Paillere-Martinot et al., 2001; Ananth et al., 2002). Mögliche Gründe für diese Inkonsistenz der Studien sollen später erörtert werden.

1977 wurde das MRT in der Medizin eingeführt und viele Untersuchungen in der Hirnforschung wurden möglich. In einer Metaanalyse, werden 40 MRT-Studien an schizophrenen Patienten (1986-1996) zusammengefasst (Lawrie & Abukmeil, 1998). Die meisten dieser Studien ergaben ein leicht vermindertes Gesamthirnvolumen bei Schizophrenen (gemittelte Reduktion 3%), sowie Verkleinerungen des Temporallappens (6% links, 9,5% rechts) bei 80% der Studien (Studien, die isoliert den GTS untersuchten, fanden alle eine Verminderung in der grauen Substanz), der Amygdala-Hippocampusregion (6,5 links, 5,5 rechts), des Frontallappens (1-5,5% in 60% der Studien), des Parietallappens (60% der 15 Studien), des Okzipitallappens (44% der 9 Studien) und Cerebellums (69% Negativfunde in 13 Studien).

Die Volumina wurden in unserer Studie beidseits gemessen um auch evtl. existierende Asymmetrien zu entdecken. Außerdem wurde nach Korrelationen zwischen der Hirnstruktur und z.B. Drogenkonsum und Psychopathologie gesucht.

Das Hauptergebnis der Untersuchung lässt sich damit zusammenfassen, dass sich bei der statistische Auswertung keine signifikanten relativen GTS-Volumendifferenzen zwischen den Diagnosegruppen ergaben. Einflüsse auf das Hirnvolumen zeigten sich für Alter, Bildungsdauer und Geschlecht. Aber auch bei Berücksichtigung dieser intervenierenden Variablen konnten keine signifikanten Volumenunterschiede zwischen den Diagnosegruppen gefunden werden.

### **6.1.1. Erkenntnisse durch die vorliegende Studie**

Eine mögliche Erklärung für das im Verhältnis zur Kontrollgruppe und den anderen beiden Krankheitsbildern numerisch eher erhöhte gesamte Volumen der grauen Substanz sowie des absoluten Volumens des GTS bei den schizophren Erkrankten, was gegen die ursprüngliche Hypothese einer vermuteten Volumenreduktion spricht, ist am ehesten auf das deutlich jüngerer Alter dieser Gruppe zurückzuführen.

Dies wird dadurch belegt, dass diese Unterschiede zumindest zur Kontrollgruppe im gematchten Sample verschwindet und Alter die weitaus stärkste negative Korrelation mit der Hirnmorphologie zeigt (Abnahme des Volumens mit zunehmendem Alter). Für alle Diagnosegruppen korrelierte das Alter negativ mit dem grauen Substanz Volumen. Das Alter korrelierte diagnoseübergreifend allerdings im Gesamtsample signifikant positiv mit dem relativen GTS-Volumen, d.h. der Alterseffekt ist vermutlich für andere Hirnbereiche ausgeprägter, z. B. frontal.

In unserer Studie konnten wir ein ein- oder beidseitiges Volumedefizit (Reduktion) im Temporallappen (GTS) von ersterkrankten schizophrenen Patienten nicht nachweisen. Eine signifikante Relevanz von Drogenkonsum auf das GTS-Volumen schizophrener Patienten konnte nach Berücksichtigung des Altereffekts ebenso nicht festgestellt werden.

## **6. Diskussion**

### **6.1. Bedeutung und Ziele der vorliegenden Studie**

Diese Arbeit beschreibt den Hintergrund und die theoretischen Überlegungen, die Methodik und die Ergebnisse einer volumetrischen Untersuchung des Gyrus temporalis superior auf MRT-Aufnahmen. Das Patienten- bzw. Probandenkollektiv bestand aus ersterkrankten schizophrenen Patienten, einer gesunden Kontrollgruppe, bipolaren Patienten und Zwangspatienten.

In den bisher vorhandenen volumetrischen Studien wurde zumeist eine Krankheitsgruppe mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Wenige Studien verglichen Patienten mit zwei Krankheitsentitäten (z. B. Schizophrenie mit bipolarer Störung), eine Studie mit 3 psychiatrischen Kollektiven und einer gesunden Kontrollgruppe liegt bis dato nicht vor. Der Reiz dieses Ansatzes besteht darin, diagnosespezifischen Effekten nachzugehen, d.h. die Frage zu beantworten, ob ein volumetrischer, ein- oder beidseitiger Unterschied des GTS, also einer Region mit in den meisten Studien erkennbaren Volumenreduktion bei schizophren Erkrankten, zwischen ersterkrankten schizophrenen Patienten, bipolaren Patienten, Zwangspatienten und Kontrollen besteht. Neben den Volumenunterschieden sind Unterschiede in der Asymmetrie bezüglich des GTS interessant, da eine aufgehobene oder umgekehrte Asymmetrie der Größe des Temporallappens bzw. des GTS als „diagnosespezifisch“ für Schizophrenie diskutiert wird (z. B. in den Arbeiten von Crow et al.). Zudem können Einflüsse von Krankheitsvariablen auf die Hirnstruktur bei unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen untersucht werden.

Viele derartige Fragen wurden in Hirnmorphologischen MR-Studien gestellt und konnten in den Einzelkollektiven (trotz der sich ständig verbessernden technischen Studienbedingungen) nur unzureichend beantwortet werden.

Die Beschränkung der schizophrenen Patienten auf Ersterkrankte sollte dazu beitragen, bereits früh im Verlauf morphometrische Unterschiede festzustellen, ohne dass der Effekt der langjährigen antipsychotischen Behandlung das Bild verfälscht. Weiterhin sollte erfasst werden, ob die Veränderungen am Temporallappen diagnosespezifisch sind und eine Korrelation zur klinischen Symptomatik besteht.

Zu berücksichtigen ist, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit modernen Neuroleptika (sogenannten Atypika) behandelt wurden. Bezüglich des Volumens der grauen Substanz findet sich hier eine Abstufung mit den niedrigsten Volumina bei den Patienten unter konventioneller Neuroleptikabehandlung, gefolgt von den Patienten unter Atypika und schließlich dem höchsten Volumen bei den Patienten ohne Neuroleptikaeinnahme.

### **5.6.2. Einfluss von klinischen Variablen bei bipolaren Patienten**

Aus der Literatur liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass bipolare Patienten mit psychotischen Symptomen ähnliche Volumenreduktionen aufweisen wie schizophrene Patienten. Deswegen wurde das Vorhandensein von psychotischen Symptomen bei der Gruppe der bipolaren Patienten als relevanter Einflussfaktor aufgefasst und ein Vergleich der Patienten mit und ohne psychotische Symptome durchgeführt.

Für die Ermittlung des Einflusses des Faktors psychotische Symptome auf GTS-Volumen wurde eine Kovarianzanalyse gerechnet ((M)ANCOVA mit den Faktoren Lithium, Geschlecht, Kovariaten Alter, Bildungsdauer).

Dabei ergaben sich keine signifikanten GTS-Differenzen zwischen Patienten mit und ohne psychotische Symptome. Es ergab sich lediglich ein Trend zu kleinerem rechten absoluten GTS Volumen bei bipolaren Patienten mit psychotischen Symptomen (15,8 ccm vs. 17,3 ccm;  $p = 0.065$ ).

Weiterhin wurde untersucht, ob die Anzahl manischer und depressiver Episoden im Sinne einer Abstufung der Schwere des Krankheitsverlaufs einen Einfluss auf das Hirnvolumen zeigt. Es wurden hier partielle Korrelationen adjustiert für Alter, Bildungsdauer und Geschlecht zwischen Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter und Anzahl depressiver und manischer Episoden (jeweils maximal 20) und abhängigen Variablen berechnet.

Dabei ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen GTS-Volumina und den Krankheitsverlaufsdaten.

GTS links (mm <sup>3</sup> )	23	15752	2895	16	16723	2311	6,2	1,33	2,12	0,15
GTS rechts (mm <sup>3</sup> )	23	16595	2059	16	17297	1962	4,2	1,33	1,78	0,19
Relatives Volumen								2,31	0,83	0,45
GTS links/GS (%)	23	2,166	0,421	15	2,317	0,258	7,0	1,32	1,03	0,32
GTS rechts/GS (%)	23	2,270	0,222	15	2,403	0,210	5,9	1,32	1,43	0,24
Asymmetriekoeffizient 2*(r.-l.) / (r.+l.)								1,33	0,46	0,50

n=Samplegröße, m=Mittelwert, sd=Standardabweichung, df=Freiheitsgrade, F=F Statistik, p=Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Ordnung, Li=Lithium

Tabelle 15:

<b>Einfluss der Behandlung mit anderer stimmungsstabilisierender Therapie</b>										
GTS Volumen (cm <sup>3</sup> )	Nie andere Therapie			aktuell andere Therapie			% Differenz aktuell vs nie	Faktor andere Therapie		
	n	m	sd	n	m	sd		df	F	p
Graue Substanz total (cm <sup>3</sup> )	10	759,92	82,56	28	717,65	75,32	-5,6	1,32	1,46	0,24
Absolutes Volumen								2,32	2,35	0,11
GTS links (mm <sup>3</sup> )	11	17468	1689	28	15632	2843	-10,5	1,33	3,83	0,059
GTS rechts (mm <sup>3</sup> )	11	18136	1629	28	16391	1973	-9,6	1,33	3,25	0,080
Relatives Volumen								2,31	1,03	0,37
GTS links/GS (%)	10	2,325	0,295	28	2,190	0,391	-5,8	1,32	1,73	0,20
GTS rechts/GS (%)	10	2,411	0,206	28	2,291	0,226	-5,0	1,32	1,40	0,25
Asymmetriekoeffizient 2*(r.-l.) / (r.+l.)								1,33	0,82	0,37

n=Samplegröße, df=Freiheitsgrade, r.=rechts, l.=links, m=Mittelwert, F=F Statistik, sd=Standardabweichung, p=Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Ordnung

Ähnlich wie bei den schizophren Erkrankten wurde auch untersucht, ob die Behandlung mit Neuroleptika einen Einfluss auf das Hirnvolumen hat. Der Einfluss des Faktors Neuroleptikaeinnahme (keine, konventionelle, atypische) wurde durch eine Kovarianzanalyse ermittelt ((M)ANCOVA mit den Faktoren Lithium, Geschlecht, Kovariaten Alter, Bildungsdauer).

Hier zeigte sich, dass das Volumen der grauen Substanz (GM) im 3-Gruppen-Vergleich (20 Pat. ohne Neuroleptika vs. 3 Pat. mit konventionellen Neuroleptika vs. 14 Pat. mit atypischen Neuroleptika) signifikant erniedrigt bei Patienten unter Neuroleptikabehandlung war (df = 2,3, F = 4.53, p = 0.019). Es ergaben sich keine signifikanten Neuroleptika-Effekte auf das relative und absolute GTS-Volumen.

mit THC-Konsum, Alter bei Erstkonsum, CPZ-Äquivalenten (Tagesdosis und kumulative Dosis) und Hirnvolumina. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten Faktoren und den GTS-Volumina.

## 5.6. Einfluss intervenierender Variablen bei bipolaren Patienten

### 5.6.1 Einfluss von Medikamenteneffekten bei bipolaren Patienten

Aus der Literatur geht hervor, dass Lithium und Stimmungsstabilisierer (wie Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin) einen Einfluss auf das Hirnvolumen haben können, deswegen wurde der Einfluss dieser Variablen in der Gruppe der bipolaren Patienten untersucht.

Der Einfluss dieser Faktoren Lithium (ja/nein) und Stimmungsstabilisierer (ja/nein) auf das GTS Volumen wurde mittels Kovarianzanalyse ((M)ANCOVA mit den Faktoren Lithium bzw. Stimmungsstabilisierer), Faktor Geschlecht und den Kovariaten Alter, Bildungsdauer berechnet.

Es ergaben sich keine signifikanten GTS-Differenzen zwischen Patienten mit und ohne Lithium (siehe Tabelle 14). Auch die Differenzen zwischen Patienten ohne Mood-Stabilizer und solchen, die andere Mood-Stabilizer nahmen, waren nicht signifikant. Es ergab sich aber ein Trend zu kleinerem (linken und rechten) absoluten GTS Volumen bei Patienten, die aktuell andere Mood-Stabilizer (Stimmungsstabilisierer) nahmen (siehe Tabelle 15). Die Berechnung für die einzelnen spezifischen Präparate wurde wegen zu kleiner Gruppengrößen nicht durchgeführt.

Tabelle 14:

<b>Einfluss von Lithium bei bipolaren Patienten</b>										
<b>MANCOVA (Faktor Lithium, angeglichen für Alter, Bildung, Geschlecht)</b>										
GTS Volumen (cm <sup>3</sup> )	Bipolar ohne Lithium			Bipolar mit Lithium			% Differenz Li vs kein Li	Faktor Lithium		
	n	m	sd	n	m	sd		df	F	p
Graue Substanz total (cm <sup>3</sup> )	23	732,69	74,01	15	722,76	87,12	-1,4	1,32	0,48	0,49
Absolutes Volumen								2,32	1,28	0,29

Es ergab sich hier kein signifikanter Unterschied der relativen GTS-Volumina sowie des gesamten Volumens der grauen als auch der weißen Substanz im 2-Gruppenvergleich.

Die Auswertung wurde nun noch einmal durchgeführt, wobei die schizophrenen Patienten nach Vorliegen **eines Substanzkonsums in der Vorgeschichte** unterschieden wurden und die Subgruppen verglichen wurden.

Es erfolgte eine ANCOVA mit den entsprechenden Subgruppenanalysen ohne Bonferroni-Korrektur. Die intervenierenden Variablen waren Alter und Bildung und für die graue und weiße Substanz zusätzlich der Faktor Geschlecht. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen und den GTS-Volumina.

Ergänzend erfolgte noch ein 2-Gruppenvergleich ohne Kontrollen mittels (M)ANCOVA mit dem Faktor Substanzmissbrauch (mit / ohne), adjustiert für CPZ-Tagesdosis, Alter, Bildungsdauer, für absolute Volumina zusätzlich für Geschlecht). Da sich zwischen Sz mit und ohne Substanzmissbrauch signifikante Altersdifferenzen u. Bildungsdauerdifferenzen ergaben, wurden diese Kovariaten generell in die Analyse aufgenommen, ebenso CPZ-Tagesdosis. Für die absolute GM-/WM-Volumina wurde zusätzlich Geschlecht als Faktor aufgenommen, da hier signifikante Einflüsse vorlagen.

Hier ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen hinsichtlich des GTS-Volumens.

Als letzte Gruppenunterscheidung wurde nach dem Vorliegen eines Cannabismissbrauchs (Lebenszeit) unterschieden. Im Vergleich der Patienten mit und ohne THC-Missbrauch waren die Schizophrenen ohne THC-Missbrauch signifikant älter und hatten eine längere Bildungsdauer. Daraufhin erfolgte eine ANOVA mit Subgruppenanalyse Kontrollen, Schizophrene ohne THC-Missbrauch ohne Bonferroni-Korrektur und ohne intervenierende Variablen. Hier ergab sich ein Trend zur Erhöhung des rechten GTS-Volumens bei Schizophrenen mit THC-Missbrauch. Allerdings ergab sich für den GTS aus den multivariaten Analysen keine Signifikanzen oder Trends, so dass diese univariaten Ergebnisse nicht als sicher interpretiert werden sollten.

Weiterhin wurden Nicht-Parametrische Korrelationen (Spearman) berechnet, um den Einfluss von THC-Konsum abzugrenzen. Korreliert wurden die Anzahl der Wochen



Weißer Substanz	0,15	0,057
Relatives Volumen (graue Substanz)		
links	0,37	0,15
rechts	0,50	0,55

Legende siehe unter Tabelle 14

In einem zweiten Schritt wurden die demographischen Daten und die Psychopathologie schizophrener Patienten ohne und mit Substanzmissbrauch verglichen.

Die Schizophrenen ohne Substanzmissbrauch waren signifikant älter als die Schizophrenen mit Substanzkonsum (im Mittel 30,8 versus 25,6 Jahre;  $p = 0.016$ ) und sie hatten eine längere Bildungsdauer (Schuljahre inklusive Ausbildung) (15,4 versus 13,6 Jahre;  $p = 0.013$ ). Die CPZ-Dosis (Äquivalente) war höher bei Schizophrenen mit Substanzmissbrauch (415 versus 305 CPZ-Äquiv.), allerdings nicht signifikant. Die Kontrollen waren insgesamt signifikant älter als die schizophren erkrankten Patienten (im Mittel 39,6 Jahre alt).

Es erfolgte eine Wiederholung des Vergleichs der beiden Subgruppen hinsichtlich des GTS-Volumens (ANCOVA) mit Subgruppenanalysen ohne Bonferroni-Korrektur. Die intervenierenden Variablen waren Alter und Bildung, für die graue und weiße Substanz zusätzlich der Faktor Geschlecht.

Tabelle 13:

<b>Einfluss von Substanzmissbrauch (adjustiert für Alter und Bildung, bei absoluten Volumina auch Geschlecht, ANCOVA)</b>										
	Sz ohne Sub			Sz mit Sub			Diff% Sz mit vs. Sz ohne	Faktor Substanzmissbrauch		
	n	m	sd	n	m	sd		df	F	p
Absolutes Volumen (insgesamt)										
Graue Substanz	28	736,257	71,37	19	773,776	77,93	5,1	1, 40	0,4	0,53
Weißer Substanz	28	433,239	53,36	19	457,194	56,04	5,5	1, 40	1,1	0,29
Relatives Volumen										
GTS links	25	2,162	0,32	16	2,070	0,31	-4,2	1, 36	1,0	0,33
GTS rechts	25	2,137	0,35	16	2,208	0,28	3,3	1, 36	0,4	0,55

Sz=Schizophrene, Sub=Substanzkonsum, Diff%=Differenz in Prozent, n=Fallzahl, m=Mittelwert, sd=Standardabweichung, F=F Statistik, df=Freiheitsgrade, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art, AV=Absolute Volumina in ccm, GM=Graue Substanz, WM=Weiße Substanz, RV GTS=Relative Volumina des GTS in % von GM, Li=links, Re=rechts

vs. Kontrollen, danach im 2-Gruppenvergleich als Subgruppenanalyse, d.h. also schizophrene Patienten mit vs. schizophrene Patienten ohne Substanzmissbrauch und schizophrene Patienten mit Substanzkonsum vs. Kontrollen.

Es ergaben sich signifikante Unterschiede des gesamten Volumens der grauen Substanz im 3-Gruppenvergleich (schizophrene Patienten mit Substanzkonsum wiesen das höchste, Kontrollen das niedrigste Geamtvolumen der grauen Substanz auf;  $p = 0.026$ ), aber bezüglich des relativen GTS-Volumens ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen.

Der signifikante Unterschied im 3-Gruppenvergleich wird hauptsächlich durch das signifikant höhere Volumen der gesamten grauen Substanz der schizophrenen Patienten mit Substanzmissbrauch im Vergleich zu den Kontrollen getragen (im 2-Gruppenvergleich dieser Gruppen  $p = 0.009$ ).

Zwischen schizophrenen Patienten mit und ohne Substanzmissbrauch fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Volumens der gesamten grauen Substanz (2-Gruppen-Vergleich).

Das Volumen der gesamten weißen Substanz war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Diagnosegruppen.

Tabelle 12:

Einfluss von Substanzmissbrauch (ANOVA)														
	Kontrollen			Sz ohne Substanzmissbrauch			Sz mit Substanzmissbrauch			Sz mit vs. Sz ohne	Sz mit vs. Kontrollent	Faktor Substanzkonsum (3-Gruppenvergleich)		
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd	Diff%	Diff%	df	F	p
Absolutes Volumen														
Graue Substanz	55	718,185	77,89	28	736,257	71,37	19	773,776	77,93	5,1	7,7	2,99	3,8	<b>0,026</b>
Weiße Substanz	55	429,717	52,46	28	433,239	53,36	19	457,194	56,04	5,5	6,4	2,99	1,9	0,15
Relatives Volumen GTS														
links	37	2,201	0,30	25	2,162	0,32	16	2,070	0,31	-4,2	-6,0	2,75	1,0	0,36
rechts	37	2,269	0,36	25	2,137	0,35	16	2,208	0,28	3,3	3,3	2,75	1,1	0,34

Subgruppenanalyse		
	Sz mit Sub/Sz ohne Sub	Sz mit Sub/Kontrollen
	p	p
Absolutes Volumen		
Graue Substanz	0,095	<b>0,009</b>

### **5.5.2. Einfluss klinischer Variablen und der Medikation bei Schizophrenie**

Es wurden partielle Korrelationen adjustiert für Alter, Bildungsdauer und Geschlecht zwischen Krankheitsverlaufsdaten, Psychopathologie und Neuroleptika-Dosis (CZP-Äquivalente) und abhängigen Variablen (Volumina) berechnet.

Dabei ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen GTS-Volumina und den intervenierenden Variablen, es konnte lediglich ein Trend für die positive Korrelation zwischen rechtem relativen GTS-Volumen und dem Ausmass der Positivsymptomatik gefunden werden ( $r = 0.30$ ;  $p = 0.08$ ; Spearman Rank Korrelationen). Nach Korrektur für multiples Testen verschwand dieser Trend.

### **5.5.3. Einfluss von Drogenkonsum bei schizophren Erkrankten**

Da aus der Literatur bekannt ist, dass ein erheblicher Anteil der schizophren Ersterkrankten einen komorbiden Substanzmissbrauch aufweist (15 – 65 %), wurde der Einfluss von komorbidem Drogenkonsum auf das Hirnvolumen ausführlich untersucht. Hierzu wurden Subgruppen der Patienten mit und ohne Substanzmissbrauch (nach ICD-10-Kriterien) im Laufe ihres Lebens (Lebenszeit) gebildet. Als unabhängige Variablen wurden dabei angenommen:

- Substanzmissbrauch (Schizophrene mit und ohne Missbrauch von Substanzen, hier zu 100 % THC)

Abhängige Variablen waren:

- Absolute Volumina der grauen und weißen Substanz
- Relatives GTS-Volumen links und rechts

Intervenierende Variablen waren dabei:

- Geschlecht
- Alter bei der MRT-Aufnahme
- Bildungsdauer (Schule und weiterführende Ausbildung)
- CPZ-Dosis
- Alter bei Erstkonsum

Die Auswertung zum Substanzmissbrauch erfolgte mittels ANOVA zunächst in einem 3-Gruppenvergleich, d.h. schizophrene Patienten mit vs. ohne Substanzmissbrauch

Schizophreniegruppe spezifisch waren, deren Auswertungen sich also nur auf schizophrene Ersterkrankte bezogen und vor allem den klinische Krankheitsverlauf betrafen (Psychosendauer in Wochen, Prodromdauer, PANSS (positiv, negativ, allgemein, total), CGI, GAF, MMSE, CPZ (Tagesdosis und kumulative Gesamtdosis)).

Auch wurde untersucht, ob es Mittelwertdifferenzen in GTS-Volumina von Schizophrenen mit ebenfalls an Schizophrenie erkrankten Angehörigen und denen ohne familiäre Belastung mit Schizophrenie gab.

### 5.5.1. Einfluss familiärer Belastung bei schizophren Erkrankten

Statistisch wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt ((M)ANCOVA) unter Berücksichtigung der intervenierenden Variablen (Kovariaten) Geschlecht, Alter und Bildungsdauer.

Tabelle 11:

Einfluss familiärer Belastung										
GTS Volumen (cm <sup>3</sup> )	keine Schizophrenie in der Familie			Schizophrenie in der Familie			% Differenz Ja vs. Nein	ANOVA/ANCOVA		
	n	m	sd	n	m	sd		df	F	p
Graue Substanz total (cm <sup>3</sup> )	28	764,86	77,17	12	735,12	62,92	-3,9	1,34	0,95	0,34
Absolutes Volumen										
GTS links (mm <sup>3</sup> )	28	16036	2563	12	16372	2308	2,1	1,34	0,19	0,67
GTS rechts (mm <sup>3</sup> )	28	16371	2768	12	16418	2514	0,3	1,34	0,05	0,82
Relatives Volumen										
GTS links/GS (%)	28	2,102	0,305	12	2,232	0,295	6,2	1,34	0,19	0,67
GTS rechts/GS (%)	28	2,147	0,341	12	2,233	0,284	4,0	1,34	0,01	0,93
Asymmetriekoeffizient 2*(r.-l.) / (r.+l.)	28	0,019	0,138	12	0,001	0,122	-	1,34	0,01	0,93

n=Samplegröße, m=Mittelwert, sd=Standardabweichung, %Diff=Differenz in Prozent, F=F Statistik, df=Freiheitsgrade, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung

Es ergaben sich keine signifikanten GTS-Mittelwertdifferenzen zwischen Schizophrenen mit und ohne schizophrenen Erkrankten in der Familie (erst- und zweitgradige Verwandte).

Tabelle 10:

<b>Einfluss von intervenierenden Variablen und Darstellung der korrigierten p-Werte nach Bonferroni-Korrektur in der Gesamt- und Subgruppen-Analyse</b>									
<b>MANCOVA (Faktor Diagnose; angeglichen für Geschlecht, Alter, Bildung)</b>									
	Alter	Bildung	Geschlecht	Faktor Diagnosegruppe			Subgruppenanalyse (Bonferroni)		
	p	p	p	df	F	p	Sz vs C	Bip vs C	OCD vs C
Graue Substanz total (ccm)	0,000	0,010	0,000	3,130	1,80	0,15	1,00	0,23	1,00
Absolutes Volumen	0,059	0,72	0,091	6,262	1,40	0,21			
GTS links (mm <sup>3</sup> )	0,11	0,42	0,060	3,131	0,47	0,71	1,00	1,00	1,00
GTS rechts (mm <sup>3</sup> )	0,017	0,66	0,038	3,131	1,97	0,12	0,60	0,86	1,00
Relatives Volumen	0,22	0,49	0,96	6,260	0,98	0,44			
GTS links/GS (%)	0,087	0,53	0,78	3,130	0,58	0,63	1,00	1,00	1,00
GTS rechts/GS (%)	0,20	0,23	0,81	3,130	0,91	0,44	0,77	1,00	1,00
Asymmetriekoeffizient									
2*(r.-l.) / (r.+l.)	0,49	0,63	0,95	3,131	1,43	0,24	1,00	1,00	0,92

F=F Statistik, df=Freiheitsgrade, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, Sz=Schizophrene Patienten, Bip=Bipolare Patienten, OCD=Zwangspatienten, C=Kontrollen

Im Ergebnis ergaben sich auch unter Berücksichtigung der intervenierenden Variablen keine signifikanten Gruppenunterschiede. In der Subgruppenanalyse zeigten die individuellen Diagnosegruppen im Vergleich zu den Kontrollprobanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Zweigruppenvergleich).

## 5.5. Einfluss intervenierender Variablen bei Schizophrenie

Wie bereits beschrieben, wurde versucht zu ermitteln, welche intervenierenden und klinischen Variablen das GTS-Volumen schizophrener Ersterkrankter beeinflussen. Die Variablen waren einerseits die für alle Patienten gültigen (Geschlecht, Händigkeit, Alter, Bildungsdauer), andererseits die, welche für die

Geschlechtsdifferenzen. Für alle abhängigen Variablen ergaben sich keine signifikanten Einflüsse des Faktors Händigkeit.

Weiterhin wurden bivariate Korrelationen zwischen Alter, Bildung und den abhängigen Variablen nach Pearson berechnet. Für alle Diagnosegruppen korrelierte das Alter negativ mit dem Volumen der gesamten grauen Substant. Das Alter korrelierte im Gesamtsample signifikant positiv mit dem relativen GTS-Volumen. Die Bildung korrelierte signifikant positiv mit dem Volumen der gesamten grauen Substanz (Gesamtsample, Kontrollen, Bipolare) und mit dem linken absoluten GTS Volumen (Zwangspatienten), sowie signifikant negativ mit dem rechten relativen GTS Volumen (Kontrollen).

Da sich im Vergleich der demografischen Variablen (Alter, Geschlecht, Bildung, Händigkeit), welche alle einen potentiellen und für Subgruppen hier gesicherten Einfluss auf das Hirnvolumen aufweisen, Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen ergaben, aber sich bei der Analyse der verschiedenen intervenierenden Variablen nur für Alter, Bildungsdauer und Geschlecht signifikante Einflüsse auf das GTS-Volumen zeigten, wurde die Hauptauswertung und die Subgruppenauswertung nur für die intervenierenden Variablen Alter, Bildungsdauer und Geschlecht adjustiert.

Die vergleichende Statistik unter Adjustierung für o.g. intervenierenden Variablen wurde bezüglich des Gesamthirnvolumens der grauen Substanz (GM) und des Asymmetriekoeffizienten mittels univariater Kovarianzanalyse (ANCOVA mit den Faktoren Diagnose, Geschlecht, Kovariaten Alter und Bildungsdauer), für das absolute und das relative GTS Volumen mit Hilfe der multivariaten Kovarianzanalyse (MANCOVA mit den Faktoren Diagnose, Geschlecht, Kovariaten Alter, Bildungsdauer) durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen wurden ebenfalls mit Hilfe der multivariaten Kovarianzanalyse (MANCOVA mit den Faktoren Diagnose, Geschlecht, Kovariaten Alter, Bildungsdauer, jeweils für bipolare, schizophrene und Zwangspatienten vs. Kontrollen) berechnet.

Es wurde für multiples Testen nach Bonferroni korrigiert.

In der Subgruppenanalyse wurde nun betrachtet, ob sich Unterschiede der Patienten einer Diagnosegruppe lediglich zu der Kontrollgruppe ergaben. Auch in den Subgruppenanalysen zeigten sich keine signifikanten Mittelwertdifferenzen. Damit ergaben sich in der statistischen Auswertung keine signifikanten GTS-Volumendifferenzen zwischen den Diagnosegruppen.

#### **5.4 Berücksichtigung des Einflusses intervenierender Variablen**

Mit den demographischen Daten der 4 Diagnosegruppen wurden intervallskalierte Variablen erstellt, mit denen Fallzahl, Mittelwert, Standardabweichung und Mittelwertvergleich (Faktor Diagnose) durch einfaktorielle ANOVA ermittelt wurden. Kategorielle Variablen waren die Fallzahlen der einzelnen Kategorien. Mit dem Chi<sup>2</sup>-Test wurde auf Unabhängigkeit getestet. Es ergaben sich signifikante Altersdifferenzen, bipolare Patienten waren am ältesten, gefolgt von Kontrollen und Zwangspatienten, schizophrene Patienten waren am jüngsten. Die Bildungsdauer war zwischen den Patientengruppen signifikant verschieden (am längsten bei den Kontrollen, am kürzesten bei den schizophrenen Patienten). Der Anteil der weiblichen Probanden war am höchsten bei den Kontrollen und am kleinsten bei den Schizophrenen, über alle 4 Diagnosegruppen war die Geschlechtsungleichverteilung aber nicht signifikant. Die Händigkeitsverteilung war zwischen den Diagnosegruppen nicht signifikant verschieden. Die vergleichende Statistik zwischen den Diagnosegruppen hinsichtlich der soziodemografischen Parameter wurde bereits detailliert in Abschnitt 5.2. dargestellt.

Um den Einfluss der o.g. Variablen auf das Hirnvolumen zu untersuchen, wurde eine zweifaktorielle ANOVA mit den Faktoren Diagnose und Geschlecht bzw. eine ANOVA mit den Faktoren Diagnose und Händigkeit durchgeführt.

Es ergaben sich signifikante Geschlechtsdifferenzen für das GM-Volumen und für das absolute rechte und linke GTS-Volumen (jeweils reduziert bei weiblichen Patienten). Für das relative GTS-Volumen ergaben sich keine signifikanten

Tabelle 8:

Vergleich der Hirnvolumina in den Diagnosegruppen											
	Kontrollen (C) (N = 37)		Schizophrene Patienten (SZ) (N = 40)		Bipolare Patienten (Bip) (N = 40)		Zwangspat. (OCD) (N = 27)		MANOVA		
	m	sd	m	sd	m	sd	m	sd	F	df	p
Gesamtvolumen der grauen Substanz (cm <sup>3</sup> )	731,93	84,75	755,94	73,68	726,52	78,66	724,05	59,45	1,4	3, 139	0,25
Abs. Volumen									0,8	6, 280	0,54
GTS links (mm <sup>3</sup> )	16085	2584	16136	2464	16308	2830	16645	2576	0,3	3, 140	0,84
GTS rechts (mm <sup>3</sup> )	16591	3075	16385	2663	17022	2182	16284	1978	0,6	3, 140	0,61
Rel. Volumen									1,6	6, 278	0,14
GTS links (%)	2,201	0,295	2,141	0,304	2,258	0,418	2,295	0,277	1,4	3, 139	0,24
GTS rechts (%)	2,269	0,357	2,173	0,324	2,352	0,291	2,252	0,229	2,2	3, 139	0,087
Asymmetrie- koeffizient (AI)											
2 * (r. - l.) / (r. + l.)	0,026	0,141	0,013	0,132	0,050	0,152	-0,017	0,137	1,3	3, 140	0,29

m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F Statistik, df = Freiheitsgrade, p = Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Ordnung

Sowohl für das absolute, als auch für das relative GTS-Volumen ergaben sich keine signifikanten Diagnoseeffekte.

Tabelle 9:

Vergleich der Hirnvolumina – Subgruppen-Analysen (Bonferroni)			
	Sz vs. C	Bip vs. C	OCD vs. C
Graue Substanz Gesamt (cm <sup>3</sup> )	1,00	0,23	1,00
Absolutes Volumen			
GTS links (mm <sup>3</sup> )	1,00	1,00	1,00
GTS rechts (mm <sup>3</sup> )	0,60	0,86	1,00
Relatives Volumen			
GTS links / GM (%)	1,00	1,00	1,00
GTS rechts / GM (%)	0,77	1,00	1,00
Asymmetriekoeffizient			
2 * (r. - l.) / (r. + l.)	1,00	1,00	0,92



M = Männer; F = Frauen; MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale; YMRS = Young Mania Rating Scale; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; MMSE = Mini Mental Status Examination; CGI = Clinical Global Impressions; GAF = Global Assessment of Functioning; CPZ = Chlorpromazin-Äquivalente.

Es ergaben sich insgesamt signifikante Differenzen bezüglich des Alters und des Bildungsstandes, wobei die schizophrenen erkrankten Patienten das jüngste Alter und den niedrigsten Bildungsstand aufwiesen.

### **5.3. Vergleich der GTS-Volumina zwischen den Diagnosegruppen**

Berechnet wurden Fallzahl, Mittelwert und Standardabweichung für die abhängigen Variablen (absolutes und relatives GTS-Volumen, Asymmetrie-Index). Dann wurde die prozentuale Differenz der Mittelwerte zwischen den Kontrollen und jeweils den 3 Patientengruppen (Schizophrene, Bipolare, OCD-Patienten) gebildet.

Die vergleichende Statistik bezüglich des Gesamthirnvolumens der grauen Substanz (GM), des Asymmetriekoeffizienten, für das absolute und das relative GTS Volumen wurde mit Hilfe der multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden ebenfalls mit Hilfe der multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) (jeweils Bipolare, Schizophrene und OCD-Patienten vs. Kontrollen) durchgeführt und für multiples Testen nach Bonferroni korrigiert (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 7:

<b>Darstellung und Vergleich der soziodemografischen und klinischen Variablen der MR- Stichproben</b>											
	Kontr. N = 37		Schiz. N = 40		Bip. N = 40		OCD N = 27				
	m	sd	m	sd	m	sd	m	sd	F	df	p
Alter bei MRTI (Jahre)	35,00	11,45	28,13	7,00	43,35	12,25	35,06	9,81	14,49	3, 140	<0.0005
Schule und Ausbildung (Bildungsjahre)	15,07	2,72	12,81	2,80	13,96	2,88	13,60	2,36	4,41	3, 137	0,005
Krankheitsdauer (Jahre)					13,72	10,65					
Erstmanifestationsalter (Jahre)					28,89	9,36					
Anzahl depressiver Episoden (max. 20)					7,39	7,36					
Anzahl manischer Episoden (max. 20)					7,92	8,29					
MADRS (Score)					4,47	3,30					
YMRS (Score)					2,63	2,82					
Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) (Wochen)			43,75	56,91							
Dauer der unbehandelten Erkrankung (DUI) (Wochen)			188,30	179,95							
PANSS positiv Score			21,48	6,50							
PANSS negativ Score			22,13	6,85							
PANSS allgemeine Psychopathologie Score			47,45	9,89							
PANSS Gesamtscore			91,05	17,99							
CGI Score			5,72	0,69							
GAF Score			31,38	13,10							
MMSE Score			29,43	1,11							
CPZ Tagesdosis			318,50	307,00							
CPZ kummulative Gesamtdosis			8816,5	-							
									Chi <sup>2</sup>	df	p
Geschlecht (M / F)	15 / 22		27 / 13		21 / 19		13 / 14		5,94	3	0,11
Händigkeit (rechts / nicht rechts)	30 / 7		34 / 6		34 / 6		24 / 3		0,75	3	0,86
Höchster Abschluss (Haupt/Real/Abi/Studium)	4 / 11 / 9 / 13		10 / 8 / 6 / 4		12 / 7 / 11 / 10		5 / 13 / 3 / 5		15,94	9	0,068
Psychotische Symptome (Ja / Nein)					29 / 10						
Neuroleptika (Nein / Konventionelle / Atypika)					20 / 3 / 15						
Lithium (Nein / Ja)					23 / 16						
Andere Mood Stabilizer (Nein / Ja)					11 / 28						
Neuroleptika (Nein / Konventionelle / Atypika) Famil. Belastung mit Schizophrenie (Nein / Ja)			1 / 2 / 37 28 / 12								

m = Mittelwert; sd = Standardabweichung,

F = F Statistik, df = Freiheitsgrade, p = Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Ordnung

## **5.2. Soziodemografische und klinische Variablen der untersuchten MR-Stichproben im Vergleich**

Von den in die Gesamtstudie eingeschlossenen Probanden konnten aus verschiedenen Gründen nicht alle MR-tomografisch untersucht werden. Bei einem kleinen Teil der Probanden kam es organisatorischen Gründen (z. B. Termenschwierigkeiten) nicht zur MR-Untersuchung, ein anderer Teil lehnte die MR-Untersuchung wegen „Platzangst“ ab oder brach sie deswegen vorzeitig ab, ein weiterer kleiner Teil der durchgeführten MR-Untersuchungen konnte wegen schlechter Bildqualität nicht ausgewertet werden (Einzelfälle).

Damit konnten bei den bipolaren Patienten insgesamt 40 MR-Datensätze, bei den schizophren ersterkrankten Patienten insgesamt ebenfalls 40 MR-Datensätze, bei den Zwangspatienten 27 MR-Datensätze und bei der gesunden Kontrollgruppe 37 MR-Datensätze ausgewertet werden. Mit der voxel-basierten Morphometrie (VBM) unter Zuhilfenahme des Programms SPM 2 wurde das gesamte Hirnvolumen und mit dem ROI-Tool des Programms MRICro (siehe technische Parameter) manuell das Volumen des GTS rechts und links ermittelt werden.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Überprüfung auf Reliabilität

Die Reliabilität ist ein Maß für die Güte der Methode die zur Messung einer bestimmten Variablen eingesetzt wird.

Zur Überprüfung der Güte der Messungen wurde zunächst die Intra-Rater- oder Retest-Reliabilität bestimmt, d.h. an einem bestimmten Objekt (hier: GTS-Volumen) wird zweimal dieselbe Messung vorgenommen und die Messwerte miteinander verglichen. Die Retest Reliabilität wurde mittels der Intraclasscorrelation (ICC) berechnet und war mit  $ICC > 0,95$  bei  $n=10$  sehr hoch.

Zusätzlich wurden bei 8 Probanden die Messungen von zwei unabhängigen Untersuchern vorgenommen und die Ergebnisse der GTS-Volumina miteinander verglichen. Auch die Interrater Reliabilität wurde mittels ICC berechnet und bei  $n=8$  betrug die  $ICC > 0,97$ .

Tabelle 6:

Berechnung der Retest/Interrater-Reliabilität							
		Pearson-Korr.	Interklassen-Korr. (ICC)			Pearson-Korr.	ICC
Retest links (Messung orig. x Messung 2)	r	0,990	0,985	Retest rechts (Messung orig. x Messung 2)	r	0,978	0,974
	p	0,000			p	0,000	
	n	10			n	10	
Interrater links (Messung orig. x Messung 3)	r	0,967	0,970	Retest rechts (Messung orig. x Messung 3)	r	0,988	0,985
	p	0,000			p	0,000	
	n	8			n	8	
Interrater links (Messung orig. x Messung 4)	r	0,978	0,977	Interrater rechts (Messung orig. x Messung 4)	r	0,976	0,974
	p	0,000			p	0,000	
	n	8			n	8	

Volumen und den Faktoren Diagnose, Geschlecht sowie den Kovariaten Alter, Bildungsdauer (MANCOVA).

Anschließend erfolgten noch Subgruppenanalysen mit jeweils Diagnosegruppen (Schizophrene vs. Kontrollen, Bipolar vs. Kontrollen, OCD vs. Kontrollen) mit Korrektur der p-Werte nach Bonferroni.

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS für PC, Version 14.0 verwendet.

Die Zielvariablen wurden folgendermaßen ermittelt:

- n Die mit dem Programm MRIcro angezeigten Voxelzahlen der Region of Interest (ROI) (hier: GTS) entsprachen den Volumina in cmm (1 Voxel entspricht 1 Kubikmillimeter). Diese absoluten Volumina in cmm wurden in eine Tabelle übertragen.
- n Unter Zuhilfenahme des Gesamthirnvolumens wurde das jeweilige relative GTS Volumen als Quotient aus absolutem GTS Volumen und Gesamthirnvolumen berechnet.

Bei der diagnoseübergreifenden weiteren statistischen Auswertung wurden als abhängige Variablen die Volumina (absolute GTS-Volumina links und rechts in cmm, relative GTS-Volumina links und rechts in % des Gesamthirnvolumens und der GTS Asymmetrie Koeffizient nach Galaburda) und als unabhängige Variablen die Diagnosegruppen betrachtet.

Der GTS Asymmetrie Koeffizient AI wurde wie folgt berechnet:

- n  $AI = (2 * (Vr. - Vl.) / (Vr. + Vl.))$ , wobei V = Volumen; r = rechts und l = links.

Als intervenierende Variablen wurden untersucht:

- Geschlecht
- Händigkeit
- Alter
- Bildungsdauer
- für die Bipolare Störung: Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter, Anzahl depressiver u. manischer Episoden, MADRS, YMRS, Psychotische Symptome, Neuroleptika, Lithium, andere Stimmungsaufheller
- für die Schizophren Ersterkrankten: Psychosedauer (Wochen), Prodrom-Dauer, PANSS (positiv, negativ, allgemein, total), CGI, GAF, MMSE, CPZ (Tagesdosis u. kumulative Gesamtdosis)

Bei der Hauptauswertung wurde anhand der gefundenen relevanten Einflussfaktoren auf das Gesamthirnvolumen (Graue Substanz) eine multivariate Kovarianzanalyse vorgenommen mit den abhängigen Variablen absolutes GTS Volumen, relatives GTS

## 4.5. Statistik

Zur Berechnung statistischer Unterschiede zwischen den Gruppen bei normalverteilten Variablen wurde die Methode der Varianzanalyse verwendet.

Als Varianzanalyse bezeichnet man eine Gruppe datenanalytischer und mustererkennender statistischer Verfahren, die zahlreiche unterschiedliche Anwendungen zulassen. Ihnen gemeinsam ist, dass sie Varianzen und Prüfgrößen berechnen, um Aufschlüsse über die hinter den Daten steckenden Gesetzmäßigkeiten zu erlangen. Die Varianz einer oder mehrerer Zielvariable(n) (oder auch abhängige Variablen genannt) wird dabei durch den Einfluss einer oder mehrerer Einflussvariablen (Faktoren, wie z.B. die Diagnose) erklärt. Je nachdem, ob eine oder mehrere Zielvariablen vorliegen, unterscheidet man zwei Formen der Varianzanalyse

- n die univariate Varianzanalyse, nach der englischen Bezeichnung analysis of variance auch als ANOVA bezeichnet
- n die multivariate Varianzanalyse, nach der englischen Bezeichnung multivariate analysis of variance auch als MANOVA bezeichnet

Je nachdem, ob ein oder mehrere Faktoren vorliegen, unterscheidet man zwischen einfaktorieller (einfacher) und mehrfaktorieller Varianzanalyse. Werden zusätzliche andere Faktoren als mögliche intervenierende Variablen (Einflussvariablen oder Kovariaten) berücksichtigt, so wird eine uni- oder multifaktorielle Kovarianzanalyse (ANCOVA oder MANCOVA) durchgeführt.

Mit Hilfe der Bonferroni-Methode oder Bonferroni-Korrektur wird die Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen neutralisiert, also die Fehlerwahrscheinlichkeit für multiples Testen korrigiert.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten in Bezug auf die Fragestellungen der Arbeit wurde wie folgt vorgenommen:

Als abhängige Variablen (Zielvariablen) wurden die absoluten und relativen Volumenwerte für den GTS beidseits verwendet.

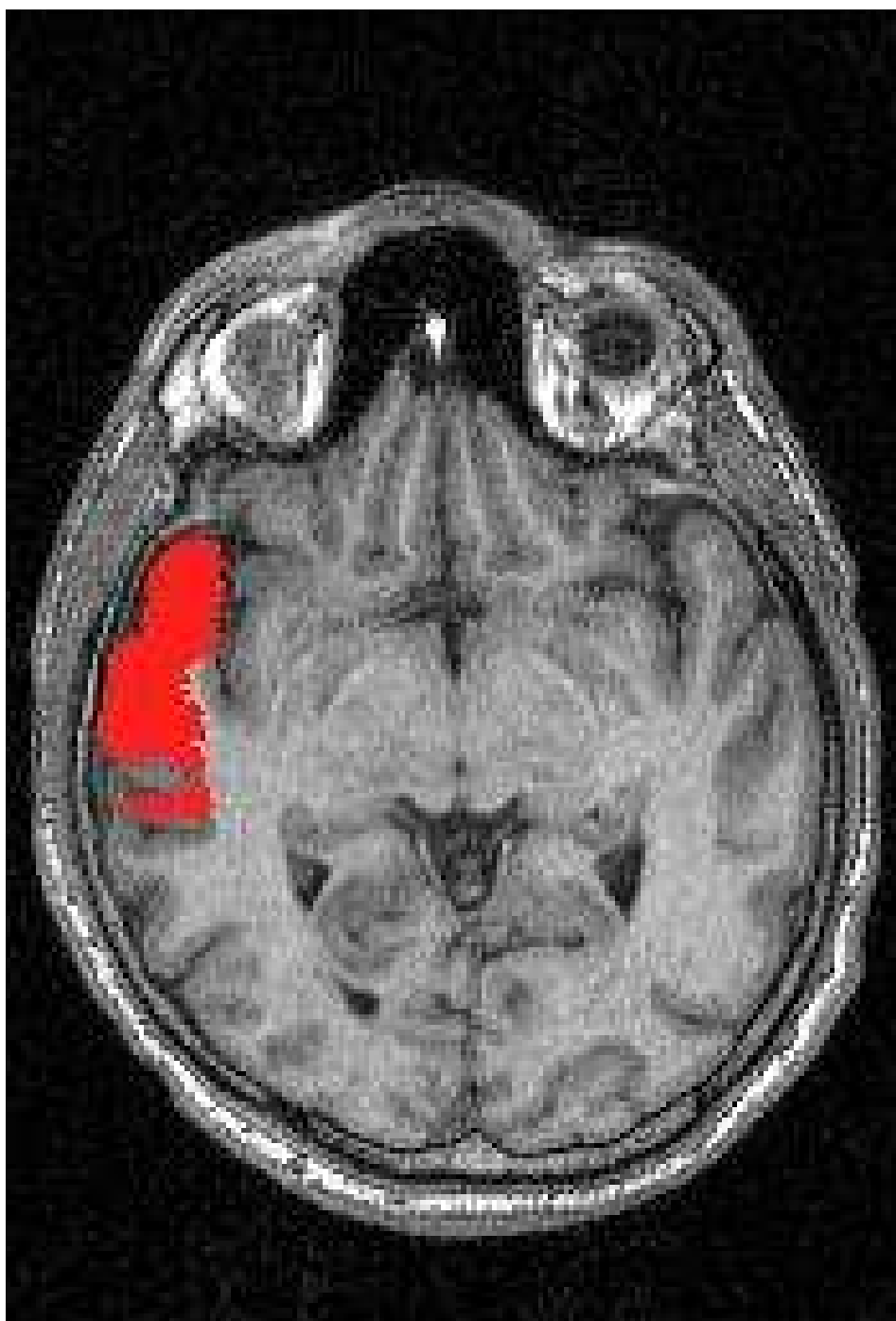


Abbildung 3

Legende: Markierung des rechten GTS in der Transversalebene, T1-gewichtetes MR-Schnittbild.



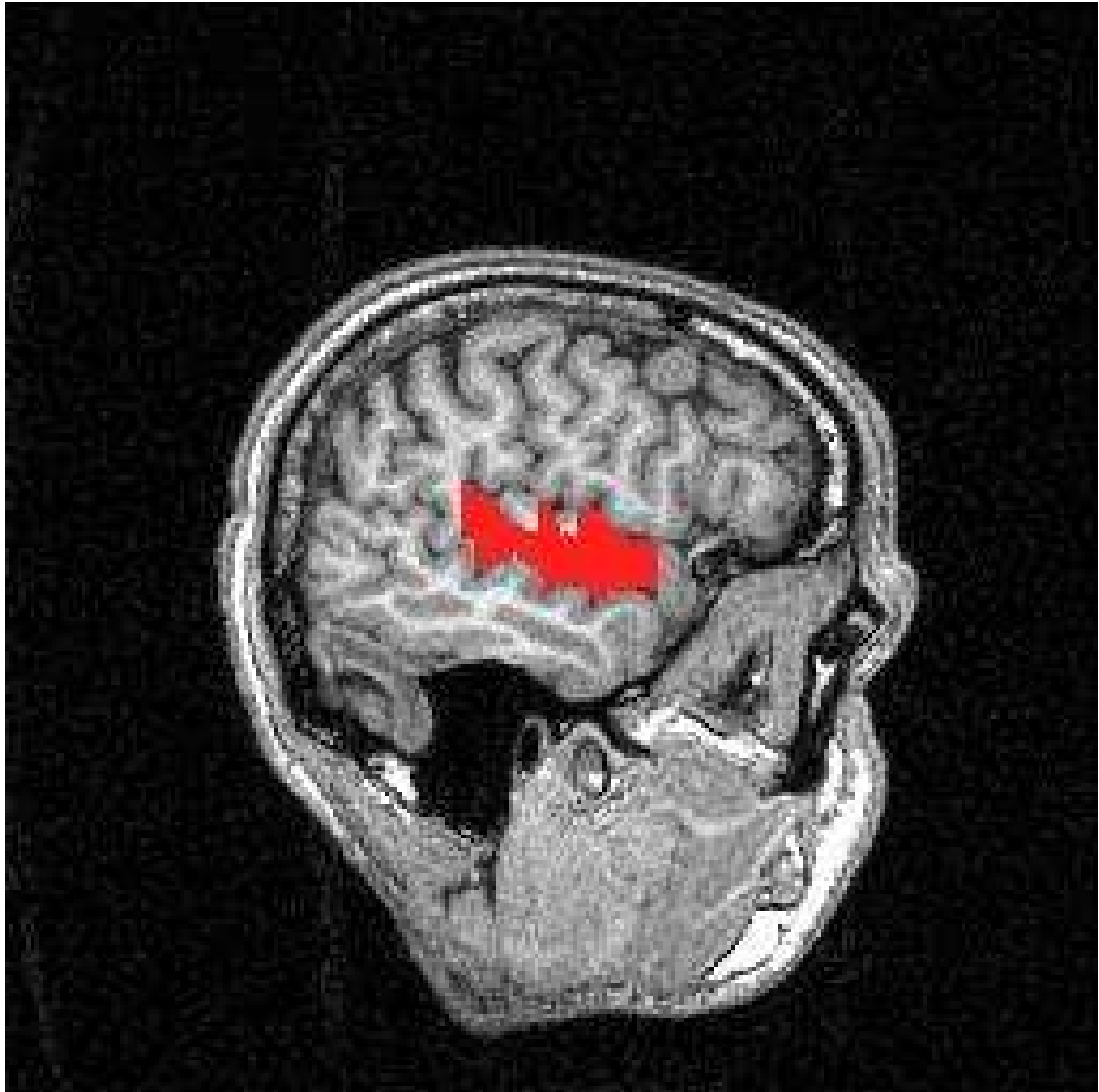


Abbildung 2

Legende: Markierung des rechten GTS in der Sagittalebene, T1-gewichtetes MR-Schnittbild.

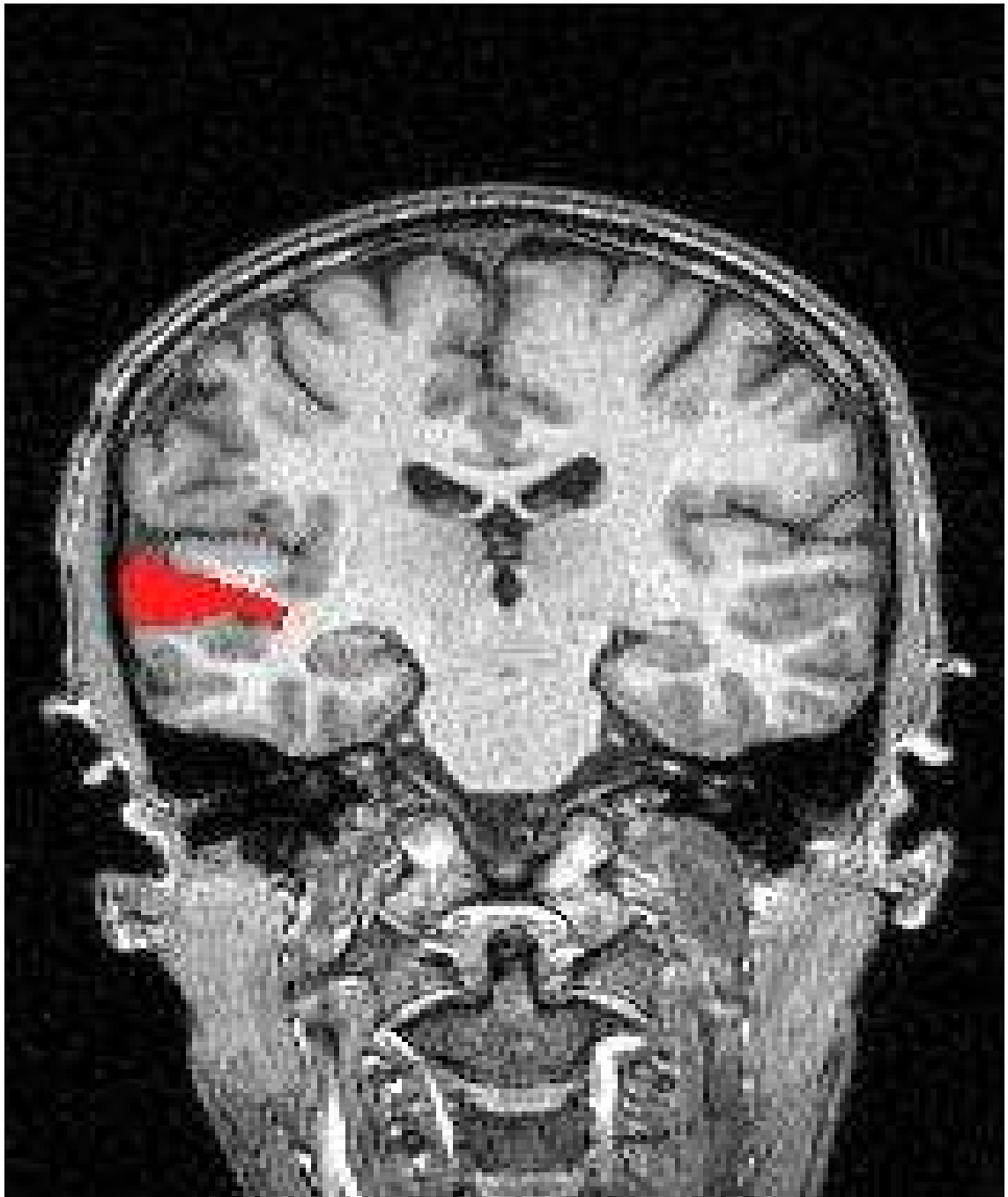


Abbildung 1

Legende: Markierung des rechten GTS in der Konorarebene, T1-gewichtetes MR-Schnittbild.

Gyrus angularis und den Gyrus supramarginalis. Somit war auch die Abgrenzung nach dorsal festgelegt.

Begrenzung nach lateral: Lateral neben dem Gyrus befindet sich auf allen Schnittebenen Liquorraum, gegen den er sehr einfach abzugrenzen ist.

Begrenzung nach medial: Für die Abgrenzung nach medial dienten die Sulci lateralis und temporalis superior. Eine zwischen den beiden tiefsten Punkten dieser Sulci gezogene Linie stellte die mediale Begrenzung dar. Weiter dorsal galt dasselbe mit dem Tiefpunkt des Sulcus temporalis superior und dem Beginn der Heschl'schen Querwindungen.

Abgrenzung der Heschl'schen Querwindungen, die nicht markiert wurden: Es mussten die rostrale und die dorsale Grenze der Heschl'schen Querwindungen bestimmt werden. Der am weitesten rostral gelegene Schnitt, auf dem die Heschl'schen Querwindungen eindeutig eine eigene, abgrenzbare Erhebung darstellten, wurde als ihre rostrale Grenze definiert. Nach dorsal stellte die Abgrenzung kein Problem dar, weil die Heschl'schen Querwindungen nach dorsal an Größe zunehmen und leicht als eigene Gyri erkannt werden können.

Begrenzung nach kranial: Auf den weiter rostral gelegenen Schnitten befindet sich Liquorraum um den Gyrus, danach sitzen die Heschl'schen Querwindungen dem Gyrus temporalis superior auf. Wie diese abgegrenzt wurden, wurde in den beiden vorherigen Absätzen beschrieben.

Für die Festlegung der Anatomischen Grenzen des GTS wurde mit der Hilfe folgender anatomischer Atlanten gearbeitet:

- Co-Planar Stereotaxic Atlas of the human Brain; 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging; Jean Talairach, Pierre Tournoux, Thieme 1988
- The Human Brain; Surface, Blood Supply and Three-Dimensional Sectional Anatomy; Henri M. Duvernoy; SpringerWienNewYork 1999
- Atlas der Röntgenanatomie; Lothar Wicke, Urban & Schwarzenberg; 3. Auflage 1985
- Atlas of the Human Brain; Jürgen K. Mai, Joseph Assheuer, George Paxinos; Academic Press 1997

Regionen markiert und die umfahrene Fläche gemessen werden, bei mehreren Schnitten wird durch die Angabe der Anzahl der Voxel das Volumen ermittelt (Ansatz des Region of Interest, ROI). Das Programm wurde von Chris Rorden; University of South Carolina, entwickelt – frei verfügbar unter der Internet-Adresse: <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>.

#### **4.4 Definition der anatomischen Grenzen des GTS**

Der GTS liegt im Temporallappen und wird durch den Sulcus lateralis, den Sulcus temporalis superior, den Sulcus parietooccipitalis und gedachten Verbindungslinien vom Sulcus parietooccipitalis zum Sulcus lateralis und vom Sulcus lateralis zum Sulcus temporalis superior begrenzt, wobei hier die Abgrenzung schwer fällt. Rostral endet der STG im Temporallappenpol. Die Oberfläche wird von der Pia mater bedeckt. Auf der dorsalen Fläche des STG sind die Gyri transversi (Heschl'schen Gyri) angelegt.

Zur Festlegung reliabler Grenzen des Gyrus temporalis superior und Abgrenzung zu den ihn umgebenden Strukturen galt es, eine einheitliche Vorgehensweise zu finden. Im grundsätzlichen Vorgehen wurde der Gyrus temporalis superior in allen Schnitten in der Koronarebene markiert. Danach dienten die Horizontal- und Sagitalebene zur Korrektur. Die Festlegung der genauen Grenzen in der Koronarebene musste auf alle Schnitte anwendbar sein und die allseits den GTS umliegenden Strukturen berücksichtigen.

Begrenzung nach rostral und kaudal: Mit der Begrenzung begonnen wurde in dem am weitesten rostral gelegenen Frontalschnitt, in dem zum ersten Mal der Sulcus temporalis superior eindeutig zu sehen war. Damit wurden zugleich zwei Grenzen auf einmal gesetzt:

- die Abgrenzung zum kaudal gelegenen Gyrus temporalis medius, er beginnt an der tiefsten Stelle des Sulcus temporalis superior
- die Abgrenzung zum rostral gelegenen Temporalpol, an dem alle 3 Gyri des Temporallappens zusammenlaufen.

Begrenzung nach dorsal: Als nächstes wurde der am weitesten dorsal gelegene Schnitt der Frontalebene gesucht, auf dem die Fossa lateralis cerebri noch eindeutig auszumachen war. An dieser Stelle teilt sich der Gyrus temporalis superior in den

Einsicht				
G12 Willensschwäche	1	4	2,32	1,066
G13 Mangelnde Impulskontrolle	1	6	3,02	1,501
G14 Selbstbezogenheit	1	6	3,18	1,420
G15 Aktives soziales Vermeidungsverhalten	1	7	3,25	1,445
G16 Desorientiertheit	1	5	1,10	1,543
Depressivität (MADRS)				
1 sichtbare Traurigkeit	0	6	2,32	1,352
2 mitgeteilte Tr.	0	4	2,12	1,211
3 reduzierter Schlaf	0	5	2,00	1,254
4 reduzierter Appetit	0	4	1,23	1,337
5 Konzentrationsmangel	0	4	2,49	1,037
6 Antriebsmangel	0	5	2,18	1,104
7 Gefühl der Gefühllosigkeit	0	4	1,98	1,094
8 Suicidgedanken	0	6	0,84	1,320
9. Innere Anspannung	1	6	3,02	0,935
10. pessimistische Gedanken	0	4	1,30	0,999
MADRS-Gesamt-Score	6	38	19,30	6,641

### 4.3. MR technische Parameter und Volumetrie

Die MR-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Scanner der Fa. Siemens, Typ Sonata, in der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Die volumetrischen Auswertungen erfolgten an T1-gewichteten Bildern, Sequenz IR/GR als MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo), Typ 3D, Voxel 1x1x1 cmm; Matrix 176 x 256 x 256, mit den Zeiten TR = 1900 ms; TE = 4 ms; TI = 700 ms; Flip-Winkel 15 Grad.

Die Volumetrie erfolgte mit dem Programm MRICro, einem Imaging Tool, welches ANALYZE-Formate, DICOM, NEMA, GE, Interfile, ECAT, Picker, Siemens, Elscint, VFF, VoxBo, und Rohbilddaten verwerten (lesen) kann. Mit MRICro kann auch in SPM konvertiert werden. Die Visualisierung schließt Standartschnitte, schiefe Schnittebenen und Volumenmarkierungen ein. Mit MRICro können bestimmte

PANSS-Einzelitems				
Positivsymptome				
P1 Wahnideen	1	6	4,35	1,424
P2 Formale Denkstörungen	1	5	2,95	1,090
P3 Halluzinationen	1	7	2,83	1,617
P4 Erregung	1	6	3,02	1,347
P5 Größenideen	1	6	1,78	1,391
P6 Misstrauen	1	7	4,10	1,434
P7 Feindseligkeit	1	6	2,37	1,262
Negativsymptome				
N1 Affektverflachung	1	6	3,53	1,171
N2 Emotionaler Rückzug	1	7	3,43	1,345
N3 Mangelnder affektiver Rapport	1	6	3,12	1,403
N4 Soziale Passivität und Apathie	1	7	3,27	1,388
N5 Schwierigkeiten beim abstrakten Denken	1	6	2,77	1,419
N6 Mangel an Spontantität und Flüssigkeit der Sprache	1	6	2,88	1,415
N7 Stereotype Gedanken	1	6	3,18	1,214
Allgemeine Psychopathologie				
G1 Sorge um die Gesundheit	1	6	3,58	1,062
G2 Angst	2	7	3,97	1,098
G3 Schuldgefühle	1	6	2,40	1,487
G4 Anspannung	1	6	3,97	1,301
G5 Manierismen und unnatürliche Körperhaltung	1	6	2,78	1,250
G6 Depressionen	1	7	3,70	1,499
G7 Motorische Verlangsamung	1	5	1,98	1,142
G8 Unkooperatives Verhalten	1	5	2,22	1,316
G9 Ungewöhnliche Denkinhalte	1	6	4,17	1,341
G10 Mangelnde Aufmerksamkeit	1	6	2,55	1,048
G11 Mangel an Urteilsfähigkeit und	1	6	3,32	1,347

die erreichten Ergebnisse in psychologischen Tests (PANSS, MMST, GAF) und die klinische Symptomatik der Patienten berücksichtigt (formale Denkstörungen, Misstrauen, Wahnideen etc.). Für alle Faktoren wurden wieder die Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt.

Tabelle 5:

<b>Soziodemografische und klinische Variablen der ersterkrankten Schizophrenen (Samplegröße N = 61)</b>				
	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
Alter (in Jahren)	18	46	28,57	7,639
Körpergröße (cm)	155	195	175,79	9,651
Körpergewicht (kg)	55,0	178,0	78,603	20,9483
Psychosedauer bis U1 (Wochen)	1	268	42,70	55,449
Prodromdauer bis U1 (Wochen)	2	720	168,84	160,050
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)	17	45	27,39	7,815
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium insgesamt	8	20	12,62	2,951
Anzahl der Schuljahre ohne spätere Ausbildung	8	13	10,49	1,757
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium des Vaters	8	20	12,52	2,837
Anzahl der Schuljahre ohne spätere Ausbildung des Vaters	8	13	9,55	1,899
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium der Mutter	8	18	10,63	2,571
Anzahl der Schuljahre ohne spätere Ausbildung der Mutter	8	13	9,22	1,552
PANSS positiv Score	8	35	21,75	5,991
PANSS negativ Score	8	36	22,18	6,871
PANSS allgemein Score	25	65	47,77	9,531
PANSS total Score	43	123	91,67	17,434
GAF bei Aufnahme	15	65	30,10	12,348
CGI bei Aufnahme	4	7	5,83	0,668
MMST Gesamtscore	24	30	29,26	1,290

Studium der Mutter				
Anzahl der Schuljahre ohne spätere Ausbildung der Mutter	8	13	9,97	1,497

### Patienten mit Zwangsstörung

Zu den Zwangspatienten zählten 30 Personen zwischen 19 und 54 Jahren. Die Ausbildungsdauer lag zwischen 8 und 18 Jahren. Die Ausbildungsdauer der Eltern lag jeweils bei 9 bis 18 Jahren. Bei Erstuntersuchung wurde allen Patienten das gesamte Hirnvolumen gemessen.

Für die statistische Auswertung wurden Mittelwerte und Standardabweichung für jeden dieser Faktoren berechnet errechnet.

Tabelle 4:

<b>Soziodemografische Variablen der Zwangspatienten (Samplegröße N = 25)</b>				
	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
Alter (in Jahren)	19	54	35,30	9,483
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium insgesamt	8	18	12,72	2,011
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium des Vaters	9	18	12,50	2,106
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium der Mutter	9	18	12,50	2,106

### Ersterkrankte schizophrene Patienten

Die ersterkrankten Schizophrenen stellten mit 61 Personen die größte Patientengruppe dar (größte untersuchte Gruppe überhaupt waren die gesunden Kontrollen mit 69 Personen). Zusätzlich zu den Faktoren Alter, Größe, Gewicht, Bildung (eigene und die der Eltern), Gesamthirnvolumen und Prodromdauer wurden



## Gesunde Kontrollpersonen

Zu den gesunden Kontrollen zählten 69 Personen zwischen 19 und 66 Jahren. Von einem Großteil der Kontrollen wurden Körpergröße (Person mit geringster Größe 160 cm, größte Person 195 cm) und Gewicht (leichteste Person 55 kg, schwerste Person 130 kg) mitberücksichtigt. Die Ausbildungsdauer lag zwischen 12 und 19 Jahren. Die Ausbildungsdauer der Eltern lag bei 9 bis 18 Jahren für den Vater und 9 bis 18 Jahren für die Mutter. Es wurden zusätzlich jeweils von der betreffenden Person, deren Vater und deren Mutter, die Schuljahre ohne anschließende Ausbildung berücksichtigt. Für die statistische Auswertung wurden Mittelwerte und Standardabweichung für jeden dieser Faktoren berechnet errechnet.

Tabelle 3:

<b>Soziodemografische Variablen der gesunden Kontrollgruppe (Samplegröße N = 69)</b>				
	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
Alter (in Jahren)	19	66	33,76	9,849
Körpergröße (cm)	160	195	177,61	8,340
Körpergewicht (kg)	55,0	130,0	77,984	18,3999
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium insgesamt	12	19	15,16	2,542
Anzahl der Schuljahre ohne spätere Ausbildung	9	13	11,79	1,695
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium des Vaters	9	18	14,27	2,959
Anzahl der Schuljahre ohne spätere Ausbildung des Vaters	8	13	10,50	1,871
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive	9	18	12,33	2,578

## 4.2. Klinische und soziodemographische Daten der Patientengruppen

Die MRT-Aufnahmen stammten alle von Probanden aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Die Probanden bzw. Patienten wurden vor Beginn der Studie ausführlich aufgeklärt und gaben schriftlich Ihre Einwilligung zur Teilnahme (Informed Consent). Für die Studie lag ein positives Votum der zuständigen Ethik-Kommission (Ärztammer des Saarlandes) vor.

### 4.2.1. Deskriptive Statistik aller in die Studie eingeschlossenen Probanden

#### Bipolare Patienten

Zu dieser Gruppe zählten 44 Personen im Alter zwischen 22 und 66 Jahren. Die Ausbildungsdauer lag zwischen 8 und 18 Jahren. Die Ausbildungsdauer der Eltern lag bei 8 bis 18 Jahren für den Vater und 8 bis 18 Jahren für die Mutter.

Für die statistische Auswertung wurden Mittelwerte und Standardabweichung für jeden dieser Faktoren berechnet.

Tabelle 2:

<b>Soziodemografische Variablen der bipolaren Patienten (Samplegröße N = 44)</b>				
	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
Alter (in Jahren)	22	66	43,41	12,058
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium gesamt	8	18	13,80	2,825
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium des Vaters	8	18	12,78	2,734
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium der Mutter	8	18	10,67	2,561

## 4. Material und Methoden

### 4.1. Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Dissertation sollte untersucht werden,

- n ob ein volumetrischer, ein- oder beidseitiger Unterschied des GTS zwischen ersterkrankten schizophrenen Patienten, bipolaren Patienten, Zwangspatienten und gesunden Kontrollpersonen besteht.

Weiterhin sollte ermittelt werden,

- n ob die natürliche Asymmetrie des GTS bei den Patientengruppen vermindert oder aufgehoben ist.

Ferner sollten die

- n Zusammenhänge und der Einfluss intervenierender Variablen wie Alter, Geschlecht, Bildung und Drogenkonsum auf die Hirnstruktur (GTS Volumen) dargestellt werden.

Bisher wurden in der Literatur konsistent nur Volumenreduktionen des GTS bei schizophrenen Patienten beschrieben.

In der vorliegenden Doktorarbeit sollte deswegen insbesondere darauf geachtet werden,

- n ob Veränderungen auch schon bei Ersterkrankten nachweisbar sind und ob eine „Krankheitsspezifität“ vorliegt oder sich Volumenreduktionen auch bei anderen Krankheitsbildern wie der bipolaren Erkrankung oder der Zwangsstörung finden lassen (diagnoseübergreifender Ansatz).

			tauben Patienten	
graue Substanz des gesamten Gehirns	32 Schizophrene, 32 gesunde Patienten	14 Patienten mit Nikotinabusus, 18 Nichtraucher	Volumenreduktion des des orbitofrontalen Kortex, der Insula, des GTS, des präfrontalen Kortex, des medialen Temporallappen und des Gyrus cinguli (jeweils bilateral). Vergrößerter lateraler präfrontalen Kortex bei Rauchern.	Tregellas et al. 2007
Präfrontal- und Temporallappen, in 15 ROIs aufgeteilt, graue und weiße Substanz, bilateral	27 Patienten, 27 gesunde Kontrollen, angeglichen in Alter, Geschlecht und sozialem Standard	schizophrene Patienten	Volumenreduktion der grauen Substanz bilateral im anterioren Gyrus cinguli, im posterioren GTS und im inferioren Frontallappen. Linksseitige Volumenreduktion des Hippocampus und der Insula.	Yamasue et al. 2004

	(angepasst in Alter und Geschlecht)		Patienten	
graue Substanz des GTS	25 Patienten (14 männlich, 11 weiblich), 29 gesunde Kontrollen (13 männlich, 16 weiblich)	Chronisch Erkrankte	Beidseitige Volumenreduktion bei Patienten	Moorhead et al. 2004
graue und weiße Substanz des GTS	14 Patienten (7 männlich, 7 weiblich, Rechtshänder), 14 gesunde Kontrollen	Chronisch Erkrankte	kein Volumenunterschied	Salgado- Pineda et al. 2004
graue Substanz des GTS	34 Patienten, 36 gesunde Kontrollen	Ersterkrankte	Beidseits Volumenreduktion bei Patienten	Job et al. 2002
graue Substanz des GTS	32 Patienten 18 gesunde Kontrollen	19 ersterkrankte Schizophrene, 16 Ersterkrankte mit Affektiven Psychosen	Beidseits Volumenreduktion bei Patienten	Kubicki et al. 2002
graue und weiße Substanz des GTS	159 Patienten, 158 gesunde Kontrollen	chronisch Schizophrene oder Patienten mit schizophreniformen Störungen	Beidseits Volumenreduktion bei Patienten	Hulshoff et al. 2004
graue Substanz versch. Hirnteile Dichte (D)	137 Jugendliche	Angststörung, Halluzinationen, sprachliches Defizit, Retardierung	positive Korrelation zw. Dichte der grauen Substanz des dorsomedialen Thalamus, des linken Gyrus parahippocampalis und des linken Hippocampus. Sprachliches Defizit negativ korreliert mit D des Cerebellums und mit dem mittleren Temporallappen bei Männern, sowie mit den Kleinhirnhemisphären und dem rechten inferioren Temporallappen bei Frauen. Angststörung negativ korreliert mit D des dorso- medialen Thalamus bei Männern.	Spencer et al. 2007
graue und weiße Substanz des GTS	53 Patienten 51 gesunde Kontrollen	von Geburt an taube Patienten	Volumenreduktion der grauen Substanz des posterioren GTS bei	Shibata et al. 2007

### 3.9. Zusammenfassung der Ergebnisse aktueller Studien

Wie bereits erwähnt, wurden zahlreiche MR-volumetrische Studien bei chronisch kranken und ersterkrankten schizophrenen Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse relevanter Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 1:

<b>Ergebnisse neuerer volumetrischer MR-Studien bezüglich des GTS</b>				
<b>Untersuchte Hirnregion</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Diagnosen</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Literatur</b>
graue und weiße Substanz des GTS	31 Patienten, 32 nicht psychotische, Angehörige 1.Grades, 27 gesunde Kontrollen	chronisch Erkrankte	kein Volumenunterschied	Marcelis et al. 2003
weiße Substanz des GTS	28 Patienten, 28 gesunde Kontrollen, (angeglichen in Alter), Geschlecht und Bildung)	chronisch Erkrankte	Beidseitige Volumenreduktion bei Patienten	Spalletta et al. 2003
graue und weiße Substanz des GTS	27 Patienten 27 gesunde Kontrollen	Chronisch erkrankte Rechts- händler mit Negativ- Symptomatik	beidseitige Volumenreduktion bei Patienten	Sigmundson et al. 2001
graue und weiße Substanz des GTS	20 Patienten, 20 gesunde Kontrollen	Chronisch erkrankte	kein Volumenunterschied	Ananth et al. 2002
graue Substanz des GTS	72 Patienten, 32 gesunde Kontrollen	41 halluzinierende, 31 nicht halluzinierende, chronisch Erkrankte	Volumenreduktion links bei Patienten	Shapleske et al. 2002
graue und weiße Substanz des GTS	159 Patienten, 158 gesunde Kontrollen	Schizophrene oder Patienten mit schizophrener Störung, chronisch Erkrankte	Beidseitige Volumenreduktion bei Patienten	Hulshoff et al. 2001
graue Substanz des GTS	13 männliche Patienten, (Rechtshänder), 13 gesunde Kontrollen	Ersterkrankte, Paranoide, Neuroleptika-naive	Kein Volumenunterschied	Salgado- Pineda et al. 2003
graue und weiße Substanz des GTS	20 männliche Patienten, 20 männliche gesunde Kontrollen	Chronisch Erkrankte	kein Volumenunterschied	Paillere- Martinot et al. 2001
graue Substanz des GTS	42 Patienten, 52 gesunde Kontrollen	Chronisch Erkrankte	kein Volumenreduktion	Wright et al. 1999
graue Substanz des GTS	48 Patienten, 48 gesunde Kontrollen	Chronisch Erkrankte	Beidseitige Volumenreduktion bei	Willke et al. 2001

mittels MRT die anormale hemisphärische Lateralisierung bei schizophrenen Patienten untersucht. Es wurden 15 Patienten mit gesunden Kontrollen verglichen, die in Alter und Geschlecht angeglichen waren. Alle Patienten unterzogen sich auch Fragebögen zur Erfassung positiver und negativer Symptome, mit besonderem Augenmerk auf akustische Halluzinationen. Die Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass bei Schizophrenen prä-auditive automatische Prozesse gestört ablaufen. Vor allem in der linken Hemisphäre ließ sich dies nachweisen. Außerdem ergab sich eine Korrelation mit positiven Symptomen, vor allem mit akustischen Halluzinationen und linksseitiger Dysfunktion des GTS bei Schizophrenen (Youn et al., 2003).

Neben einer Veränderung des GTS scheinen auch Veränderungen des Thalamus Einfluss auf das Auftreten akustischer Halluzinationen zu haben (Martinez-Granados et al., 2008).

Insgesamt zeigen sich aber die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien uneinheitlich.

Der komplette GTS von Schizophrenen, deren Angehörigen sowie Kontrollen wurde aber auch schon bezüglich akustischer Halluzinationen untersucht, ohne dass sich ein Zusammenhang ergab (Marcelis et al., 2003). So wurden weibliche und männliche Patienten untersucht und mit Kontrollen in 2 Studien verglichen, einmal chronisch Erkrankte und einmal Ersterkrankte. In beiden Studien ließ sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang finden (Salgado-Pineda et al., 2003; Salgado-Pineda et al., 2004). Andere Studien konnten ebenso wenig einen Zusammenhang nachweisen (Ananth et al., 2002; Paillere-Martinot et al., 2001).

Manche Studien konzentrierten sich ausschließlich auf die Graue Substanz des GTS (Wright et al., 1999), die durchgeführte Studie mit chronisch Erkrankten konnte jedoch auch keinen signifikanten Zusammenhang liefern.

Über Rechts-Links-Asymmetrien konnte vereinzelt berichtet und eine signifikante Volumenreduktion ausschließlich linksseitig bei chronisch Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden werden (Shapleske et al., 2002).

Insgesamt findet sich also bei der Zwangsstörung hinsichtlich volumetrischer Unterschiede im Vergleich zu Kontrollen ein sehr heterogenes Bild.

### **3.7. Geschlechtsspezifische morphologische Befunde**

Die Bildgebung in der Gehirnforschung ergab Volumenreduktionen des GTS und eine abnorme Asymmetrie bei Schizophrenen, doch diese Funde waren nicht konstant. Eine post-mortem-Studie untersuchte 17 Schizophrene im Vergleich mit 20 gesunden Kontrollen, die in Alter und Geschlecht angeglichen waren. Das Gesamtvolumen des GTS war nicht unterschiedlich aber eine signifikante Reduktion der grauen Substanz im mittleren Gebiet, von den Corpora mamilaria bis zum Corpus geniculatum laterale, konnte bei Schizophrenen nachgewiesen werden. Außerdem war dieser Befund bei weiblichen Patienten ausgeprägter als bei männlichen (Vogeley et al., 1998).

Ein weiterer geschlechtsspezifischer Befund wurde erhoben: bei Schizophrenen lässt sich eine Störung im empathischen Empfinden und Verhalten nachweisen, die möglicherweise auf eine Störung des Gyrus cinguli, der wesentlich für empathische Prozesse ist, zurück zu führen sind. In der MRT-Studie wurden die Gehirne von 24 Schizophrenen und von 20 gesunden Kontrollen untersucht. Außerdem wurde das Empathievermögen durch Fragebögen erfasst. Die weiblichen Patienten wiesen beidseits Volumenreduktionen im ventralen und dorsalen Gyrus cinguli im Vergleich mit gesunden Kontrollen auf. Außerdem erzielten schizophrene Patienten ein niedrigeres Ergebnis im verwendeten Empathietest als die gesunden Kontrollen. Bei den weiblichen Patienten lag eine negative Korrelation zwischen den Ergebnissen und dem dorsalen linken Gyrus cinguli vor (Fujiwara et al., 2008).

Die veränderte Hirnmorphologie bei Schizophrenie könnte demnach auch zum Teil geschlechtsspezifisch sein.

### **3.8. Morphologische Befunde mit Assoziation zu akustischen Halluzinationen**

Es liegt bei der Funktion des GTS nahe, eine Korrelation der Volumenveränderung zu Symptomen wie akustische Halluzinationen zu vermuten. So wurde zunächst



bilaterale Volumenreduktion bei Erkrankten, was ein Mitwirken dieser Region in der Pathophysiologie des Zwangs vermuten lässt (Choi et al., 2006).

Frontale subkortikale Strukturen von Zwangspatienten, welche die meisten berichteten Veränderungen aufwiesen, wurden bei 11 Zwangspatienten mit 19 Kontrollen in einer fMRT-Studie verglichen, und zwar vor und nach einer Verhaltenstherapie der Patienten. Mit verbessertem Verhalten der Zwangspatienten konnte auch eine gesteigerte Aktivität im orbitofrontalen Kortex, im mittleren Frontallappen und in temporalen Regionen festgestellt werden. Es ergab sich auch eine Beteiligung von posterioren Gehirnregionen, insbesondere des Kleinhirns. Mit der Besserung der Symptomatik kann allerdings auch eine Normalisierung der Hirnaktivitäten eingehen (Nabeyama et al., 2008).

Eine andere Manifestation der Zwangsstörung zeigt sich im Hippocampus-Amygdala-Komplex, der sich beidseits verkleinert zeigt im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Atmaca et al., 2008).

Bereits im Kindesalter können morphologische Veränderungen des Gehirns bei Zwangspatienten nachweisbar sein. Untersuchte Kinder weisen eine signifikant vergrößerte graue Substanz auf als Kontrollen, wobei die Schwere der Symptomatik mit der Vergrößerung positiv korreliert, nicht jedoch mit Ängstlichkeit und Depression. Betroffene Regionen sind der orbitofrontale Kortex, der Gyrus cinguli und das Putamen (Szeszko et al., 2008).

Auch angehörige erkrankter Kinder wiesen eine Vergrößerung der betroffenen Strukturen auf als gesunde Kontrollen, jedoch weniger als die Erkrankten selbst (Gilbert et al., 2008).

Es zeigte sich auch ein Abfall der Aktivität der betroffenen, zunächst hyperaktiven, Hirnregionen bei Kindern, die nach einer Therapie mit Verbesserung der Symptomatik einging (Lázaro et al., 2008).

Eine große morphologische MRT-Studie, die viele Gehirnregionen umfasste wurde durchgeführt, mit dem Ergebnis einer Volumenreduktion des inferioren und medialen Frontallappens, der Insula, des Gyrus cinguli und des GTS von Zwangspatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Yoo et al., 2008). Eine Volumenvergrößerung der grauen Substanz wurde im Gyrus postcentralis, sowie im Thalamus und im Putamen festgestellt. Außerdem standen die gemessenen Veränderungen des Gyrus postcentralis in Korrelation mit der Schwere der Symptomatik.

Amygdala, die anderen gemessenen temporalen Strukturen wiesen jedoch keine Veränderungen auf (Brambilla et al., 2005).

In einer PET-Studie, sollte untersucht werden ob die bekannten GTS-Veränderungen auch bei asymptomatischen Schizophrenie-Patienten und bei bipolaren Patienten zu finden sind. In der Studie ließ sich die Annahme jedoch nicht belegen (Dye et al., 1999).

Auch wurde untersucht, ob Veränderungen des GTS bei bipolaren Patienten sich erst im Laufe der Erkrankung nachweisen lassen, oder ob erkrankte Kinder bereits Veränderungen aufweisen. Es wurden 16 bipolare Kinder und Jugendliche in einer volumetrischen MRT-Studie mit 21 gesunden Kontrollen verglichen. Es zeigten sich signifikant kleinere Volumina in der weißen Substanz des rechten und linken GTS bei den Patienten (Chen et al., 2004).

Die beiden Erkrankungen, Schizophrenie und bipolare Störung wurden auch hinsichtlich einer vermuteten Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysenachse gegenübergestellt (Mondelli et al., 2008). Die Mechanismen die dazu führen sind jedoch nach wie vor unklar. In einer MRT-Studie sollte das Volumen der Hypophyse, als Maß für die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysenachse, bei Schizophrenen und Bipolaren ermittelt werden, außerdem sollte auch auf einen familiären Zusammenhang geachtet werden. Das Patientenkollektiv bestand aus 26 chronisch schizophrenen oder Patienten mit schizoaffektiver Störung, 44 nichterkrankten Angehörigen ersten Grades, 29 Patienten mit einer bipolaren Störung sowie 38 nicht betroffenen Angehörigen, außerdem 46 gesunden Kontrollen. Tatsächlich konnte bei Schizophrenen eine Vergrößerung der Hypophyse festgestellt werden, sowie bei deren Angehörigen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Für die bipolare Gruppe konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

### **3.6. Morphologische Befunde bei Patienten mit einer Zwangsstörung**

Der GTS könnte auch eine Rolle in der Pathophysiologie der Zwangsstörung spielen. In einer volumetrische MRT-Studie, in der das Volumen der grauen Substanz des anterioren GTS (rostraler GTS und Planum polare) von 22 Zwangspatienten und 22 gesunden Kontrollen untersucht wurde, zeigte sich als Ergebnis eine signifikante

(Hippocampus, entorhinaler Kortex) in histopathologischen Schnitten gefunden (Benes et al., 1991; Falkai et al., 1986). Eine mögliche Ursache für diese Zellverarmung ist eine gestörte Migration der Neuronen in die höheren Schichten der Hirnrinde während der embryonalen Entwicklung durch genetische und/oder umweltbedingte Auslöser. Derartige Veränderungen wurden insbesondere auch im Temporallappen (Vogelely & Falkai, 1999), dem präfrontalen Kortex (Benes et al., 1991) und dem limbischen System (Hippocampus, Gyrus cingulus und entorhinaler Kortex) (Benes & Bird 1987) gefunden.

### **3.5. Morphologische Befunde bei bipolaren Patienten**

Ebenso wie die morphologischen Veränderungen des Temporallappens bei Schizophrenen werden dort auch Volumenänderungen bei bipolaren Patienten vermutet. Frühere MRT-Studien berichteten über mediale und laterale kortikale Asymmetrien des Temporallappens schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Spezifität der temporalen Veränderungen für Schizophrenie ist nicht klar und dieser Fragestellung wurde bereits in einigen Studien nachgegangen. In einer Studie (Pearlson et al., 1997) wurden 46 Schizophrene Patienten mit 60 gesunden Kontrollen und 27 bipolaren Patienten MR-volumetrisch verglichen. Gemessen wurden die bilateralen Volumina des anterioren und posterioren GTS, der Amygdala und des entorhinalen Kortex, sowie mehrerer medialer temporalen Strukturen und das Gesamthirnvolumen. Mehrere regionale Veränderungen unterschieden die Schizophrenie von der bipolaren Störung. Der entorhinale Kortex war bei den schizophrenen Patienten im Vergleich zu den Kontrollen kleiner. Dies traf für Patienten mit einer bipolaren Störung jedoch nicht zu. Schizophrene, jedoch nicht bipolare Patienten wiesen eine Veränderung der normalen Asymmetrie des posterioren GTS auf. Auch der linke anteriore GTS und die rechte Amygdala waren bei schizophrenen Patienten verkleinert, nicht aber bei Patienten mit einer bipolaren Störung. Die linke Amygdala war verkleinert und der rechte anteriore GTS vergrößert bei Patienten mit einer bipolaren Störung, nicht aber bei schizophrenen Patienten.

Eine weitere Messung von 24 Gehirnen bipolarer Patienten wurde durchgeführt, unter der Annahme ein abnormales Amygdala-Volumen, jedoch ein normales Hippocampus- und Temporallappen-Volumen zu erhalten, verglichen mit 36 gesunden Kontrollen. Bipolare Patienten hatten eine signifikant vergrößerte linke

Stimmen als akustische Halluzinationen die potenziell mit dem Hirnvolumen assoziiert sind. Pathologische Veränderungen des Temporallappens mit seinen funktionellen Zentren, insbesondere des Gyrus temporalis superior (GTS), werden schon lange als Ursache von Denkstörungen, akustischen Halluzinationen und Wahngedanken angenommen (Kraepelin 1896). Dieser Verdacht wurde durch die Beobachtung schizophrenieähnlicher Symptome bei Läsionen durch raumfordernde Prozesse, Infarkte und Traumata in limbischen und paralimbischen Strukturen des Temporal- und Frontallappens, bei im linken Temporallappen lokalisierten fokalen Epilepsien und bei fokalen Läsionen des Planum temporale sowie durch elektrische Stimulation des GTS bestätigt, so dass eine zentrale Rolle des GTS in der Pathogenese schizophrener Symptome bzw. der Erkrankung selbst als wahrscheinlich angenommen wird (Pearlson et al., 1996).

### **3.4. Morphologische Befunde des GTS bei Schizophrenie**

In 193 MRT-Studien an schizophrenen Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe von 1988 bis 2000, fanden 80% der Studien vergrößerte Seitenventrikel sowie eine Verkleinerung temporaler Regionen (unter Einbeziehung des GTS) und 73% einen vergrößerten dritten Ventrikel (Shenton et al., 2001). Die Ergebnisse bezüglich der Abschnitte der Seitenventrikel sind jedoch uneinheitlich, die meisten Vergrößerungen fanden sich im Körper und im okzipitalen Horn (Lawrie & Abukmeil, 1998).

Eine deutsche Übersicht über die Studien wurde 2001 veröffentlicht (Schmitt et al., 2001). In diesen Untersuchungen fanden sich, was die Vergrößerung der Ventrikel und die Reduktion des Temporallappenvolumens betrifft, ähnliche Ergebnisse wie vorherige Studien (Shenton et al., 2001), es ergaben sich jedoch höhere Volumenreduktionen für den Frontallappen (70,4%) und das Cerebellum (60%). Außerdem beschreiben 83% der Studien nur die graue Substanz als vermindert, während 43,5% der Studien eine Verminderung des Gesamthirnvolumens nachweisen konnten.

Die gefundenen Volumenänderungen in manchen Hirnabschnitten finden teilweise ein histologisches Korrelat. So wurden bei schizophrenen Patienten Verminderungen der Anzahl und Dichte von Interneuronen im Temporallappen und anderen Regionen

### 3.3. Gyrus temporalis – Morphologie und Funktion

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

Der Temporallappen liegt unterhalb des Sulcus lateralis und besteht aus den Gyri temporalis superior, medius und inferior. Diese werden von den Sulci temporalis superior und inferior getrennt. Nach medial grenzt der Gyrus temporalis superior an die Insula und auf seiner Oberfläche befinden sich die Gyri temporalis transversus (Heschl Querwindungen).

Der Temporallappen ist der neokorticale Manifestationsort des auditorischen Systems. Mikroanatomisch liegen laminare, parallel zum Sulcus lateralis, von Temporallappenpol bis Parietalkortex angeordnete Zellschichten mit einer besonderen gürtelförmigen Schicht (belt line) vor, deren Zytoarchitektur die Grenzen des Temporallappens überschreitet.

Funktional ist der GTS ein Teil des heteromodalen (polymodalen) assoziativen kortikalen Netzwerkes und umfasst die primäre Hörrinde im Heschel'schen Gyrus (Brodmann Areal 41), zuzüglich von Anteilen des unimodalen und heteromodalen auditiven assoziativen Hörareals (Brodmann Areale 22 und 42).

Zudem besteht eine Einbindung an die temporo- limbischen und die neokorticalen Assoziationsfaserbündel (Pearlson 1997).

An der primären Hörrinde (Heschel-Querwindungen) endet die Hörbahn. Sie liegt im Sulcus lateralis versteckt. Als primärer Endigungsort der Hörbahn ist die Hörrinde für die interpretationsfreie Bewusstwerdung der auditorischen Impulse (z.B. als Ton oder Klang, nicht aber z.B. als Sprache oder Musik) zuständig. Lateral der primären Hörrinde im GTS liegt die sekundäre Hörrinde, sowie das sensorische Sprachzentrum (Wernicke-Region). Es ist der Ort der Interpretation der in der primären Hörrinde ankommenden Impulse, z.B. das Erkennen und Interpretieren der Sprache. Als solches Wernicke Sprachzentrum ist es nur in der dominanten (meist linken) Hemisphäre ausgebildet.

Die zentrale Rolle, die der Temporallappen im Gehirn für Hören und Verstehen spielt, können einige Symptome der Schizophrenie erklären, wie z.B. das Auftreten von

Vergleich zur CCT jedoch die gute Auflösung und das Fehlen von Strahlenbelastung. Mit dem MRT können alle Patientengruppen also ohne gesundheitliche Risiken, gegebenenfalls sogar wiederholt, untersucht werden. Immer wichtiger für die Hirnforschung werden auch speziellere Techniken wie die Magnetresonanztomographie (MRT), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) (Vogeley & Falkai 1999; Falkai et al., 2000).

Mit Hilfe des CCT wurde gezeigt, dass Schizophrene im Durchschnitt weitere Ventrikel zu haben scheinen als gesunde bzw. andere Versuchsgruppen (Johnstone et al., 1976).

1977 wurde das MRT in der Medizin eingeführt und viele weitere Untersuchungen in der Hirnforschung wurden möglich. 1984 zeigten sich in der ersten MRT-Studie über Schizophrenie keine signifikanten Unterschiede. Das Versuchskollektiv bestand aus 9 schizophrenen Patienten und 5 Kontrollen (Smith et al., 1984).

Darauf folgende Untersuchungen der Hirnmorphologie durch bildgebende Verfahren bewiesen jedoch Veränderungen bei schizophrenen Patienten (Falkai & Bogerts, 1999; Harrison 1999). Insbesondere morphologische Veränderungen der Liquorräume, des Kortex, des Thalamus, der Basalganglien und der limbischen Kerne wurden beobachtet. Veränderungen der Hirnmorphologie sind nicht auf einzelne Hirnstrukturen beschränkt. Nahezu sämtliche Autoren weisen auf die Wichtigkeit weiterer Studien hin um neue Erklärungsansätze für die Pathologie der Erkrankung finden zu können (Shenton et al., 2001; Lawrie et al., 1998).

In einer Metaanalyse, die 40 Studien (1986-1996) zusammenfasst (Lawrie & Abukmeil, 1998), ergaben die meisten dieser Studien ein leicht Vermindertes Gesamthirnvolumen bei Schizophrenen (gemittelte Reduktion 3%), sowie Verkleinerungen des Temporallappens (6% links, 9,5% rechts) bei 80% der Studien (Studien, die isoliert den GTS untersuchten, fanden alle eine Verminderung in der grauen Substanz), der Amygdala-Hippocampusregion (6,5 links, 5,5 rechts), des Frontallappens (1-5,5% in 60% der Studien, eine frontale Untereinheit wurde untersucht und eine Volumenreduktion gefunden (Buchanan et al., 1998)), des Parietallappens (60% der 15 Studien), des Okzipitallappens (44% der 9 Studien) und Cerebellums (69% Negativfunde in 13 Studien).

der tardiven Dyskinesie nach Neuroleptikabehandlung, in anderen Studien hingegen nicht, was auf den Einfluss der unterschiedlichen ethnischen Zusammensetzung der Untersuchungspopulation zurückgeführt werden könnte. Ein verstärkter Dinukleotid-Repeat des 172-176 Basenpaar-Allels im Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gen auf Chromosom 11p13, einer Stelle zum Beginn und Aufrechterhaltung der DRD3-Expression, wurde mit einer späten, auf Neuroleptika respondierenden Form der Schizophrenie (Late-onset) in Zusammenhang gebracht (Krebs et al., 2000).

### **3.2. Hirnvolumetrische Messungen bei Schizophrenie**

Morphologische Veränderungen des Gehirns bei schizophrenen Patienten konnten in zahlreichen Studien im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Dabei können sowohl genetische als auch umweltbedingte Risikofaktoren (z. B. Schwangerschaftskomplikationen) eine Rolle spielen. Das genaue Zusammenspiel der einzelnen Faktoren ist jedoch noch nicht vollständig klar und es ist noch nicht im einzelnen bekannt, wie diese sich auf die Volumenänderung der grauen bzw. weißen Substanz auswirken.

Die ersten bildgebenden Studien bei schizophrenen Patienten in vivo wurden mit der Pneumoencephalographie durchgeführt. So wurde beispielsweise in der ersten pneumoencephalographischen Untersuchung eine Erweiterung der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels bei 18 von 19 untersuchten Personen nachgewiesen, eine Erweiterung des linken Seitenventrikels fand sich bei fast der Hälfte des untersuchten Patientenkollektivs (9 von 19 Patienten) (Jacobi & Winkler 1927). Zunächst dominierte trotzdem die Meinung, Veränderungen der Hirnmorphologie bei schizophrenen Patienten seien nicht nachweisbar und Veränderung der Hirnmorphologie hätte keinen Zusammenhang mit der Erkrankung. (1. internationaler Kongress für Neuropathologie, Rom, 1952). Diese Ansicht hielt sich bis zur Einführung moderner bildgebender Verfahren in der Hirnforschung.

Die Struktur des Gehirns kann sowohl mit der MR- oder computertomographischen Bildgebung (cmRT oder CCT), als auch postmortem im histologischen Schnitt beurteilt werden. Für das MRT zur Darstellung der Hirnmorphologie sprechen im

epidemiologischen Stichprobe) ein weitaus häufigeres Vorkommen einer Schizophrenie beobachtet. Diese Daten wurden auch in neueren Studien mit einer Konkordanzrate von 41-65 % bei monozygoten und 0-28 % bei dizygoten Zwillingen bestätigt (Cardno & Gottesman 2000). Bei der dargestellten nicht 100 %igen Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen liegt es nahe, eine reduzierte Penetranz anzunehmen, die auf Gen-Umwelt-Interaktionen zurückzuführen ist. Die Lebenszeitprävalenz von Angehörigen ersten Grades für die Manifestation einer schizophrenen Psychose oder eines nicht-psychotischen schizophrenieähnlichen Syndroms liegt mit 5-10,8 % deutlich höher als in der übrigen Bevölkerung und ist etwa so hoch wie das Erkrankungsrisiko adoptierter sogenannter High-risk-Kinder (Ingraham & Kety 2000). Interessanterweise haben Kinder von erkrankten und nicht-betroffenen eineiigen Zwillingen das gleiche Erkrankungsrisiko, was wiederum ein Hinweis auf die genetische Komponente bei der Krankheitsentstehung ist (Gottesman & Bertelsen 1989). Genetisch vermittelte Anlagen zur Entwicklung einer Schizophrenie können sich auch in geringerer Ausprägung manifestieren, so dass lediglich die Kriterien der schizophrenen Spektrumerkrankungen erfüllt werden. Familiäre Umgebungsfaktoren erscheinen auch hier eher von untergeordneter Bedeutung, wie in den Adoptionsstudien zu erkennen ist (Kendler et al., 1994). Für die familiäre Häufung der Schizophrenie sind mit hoher Wahrscheinlichkeit mehrere untereinander interagierende Genkonstellationen verantwortlich, von denen jede nur einen kleinen Teil zum Erkrankungsrisiko beiträgt (Maier et al., 1999).

Bei sogenannten Kopplungsuntersuchungen (überzufällige gemeinsame Vererbung von Allelen eines polymorphen Markergens (Kandidatengenansatz) oder eines Markergenorts und eines Krankheitsgenortes innerhalb von Familien (systematischer Genomscan)) konnten auf den Chromosomenabschnitten 1q, 2, 18p - im wesentlichen aber auf den Chromosomen 5q, 6p, 8p, 10p, 13q und 22q Kandidatengenregionen für schizophrene Psychosen vermutet werden (Bahn 2002).

In Assoziationsstudien (Vergleich einer Patienten- mit einer Kontrollstichprobe hinsichtlich eines krankheitsassoziierten genetischen Merkmals) ergaben sich Anhaltspunkte für eine Assoziation von Schizophrenie mit verschiedenen Systemen wie z. B. dem dopaminergen System. So zeigte eine Variante des D3-Rezeptorgens (Variante 2-2) in einigen Untersuchungen einen Zusammenhang mit der Häufigkeit



### **3.1.3. Ätiopathogenese**

Die Schizophrenie ist eine komplexe Erkrankung, bei der die Ursachen noch weitgehend unbekannt sind. Das "Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell" (Nuechterlein et al., 1994) geht von einer permanent, d.h. auch im interepisodischen Intervall vorhandenen subklinischen - neuropsychologisch und psychophysiologisch nachweisbaren - Vulnerabilität i.S. einer Disposition für die Manifestation einer Schizophrenie aus, deren Ursache in genetischen und/oder nicht-genetischen Einflüssen (z.B. Geburtskomplikationen) gesehen wird. Genetische Faktoren können zu ca. 50 % die Basisvulnerabilität erklären. Schwangerschaft- und Geburtskomplikationen erhöhen das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, um ca. weitere 1 – 2 %. In der Kindheit können zusätzliche Faktoren wie z. B. der frühe Verlust eines Elternteils, körperliche Misshandlung oder sexueller Missbrauch das Risiko für eine spätere psychische Störung erhöhen. Endogene und exogene Stressoren biologischer und psychosozialer Natur, führen dann bei reduzierter Verarbeitungskapazität und nicht ausreichenden Bewältigungsstrategien zu einem passageren Funktionsversagen mit der klinischen Konsequenz einer akuten psychotischen Symptomatik.

Der Begriff Risikofaktor wurde wegen terminologischer Unklarheiten näher gefasst. Dabei werden Faktoren, die zwar mit der Erkrankung assoziiert sind, aber ihr nicht vorangehen, nicht mehr als eigentliche Risikofaktoren aufgefasst. Parameter, welche nicht kausal mit der Krankheit verknüpft sind, ihr jedoch zeitlich vorgeschaltet sind, werden als Risikoindikatoren bezeichnet. Unter Risikofaktoren im eigentlichen Sinn werden Variablen verstanden, welche der Störung zeitlich vorangehen und in einem kausalen Zusammenhang mit der Erkrankung vermutet werden. Sie werden auch als sogenannte „risikomodulierende Faktoren“ bezeichnet (McGrath & Murray 2003).

#### **3.1.3.1 Genetische Faktoren**

Eine genetische Komponente (polygener Erbgang) ist durch Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien belegt. So wurde bei eineiigem im Vergleich zu zweieiigen Zwillingspaaren (höhere Konkordanzrate von 46 % zu 9 % in einer großen

ätiopathogenetischen Überlegungen heraus mit der Konsequenz einer mehr ursachenorientierten, kausal angreifenden Therapie eine enorme Bedeutung zu (Wobrock et al., 2004). In dem vorliegenden Kapitel wird versucht, den bei der Krankheitsentstehung und –aufrechterhaltung vorliegenden Mechanismen durch die Beschreibung der bisherigen Befunde auf verschiedenen Forschungsrichtungen näher zu kommen.

### **3.1.2. Epidemiologie**

Die Lebenszeitprävalenz, d.h. das Risiko einer bestimmten Person, im Laufe des Lebens mindestens einmal an einer schizophrenen Episode zu erkranken, liegt weltweit zwischen 0,5 und 1,6 %. Die Anzahl der Ersterkrankungen im Hauptrisikualter (15-59 Jahre) (Inzidenzrate) liegt zwischen 0,16 und 0,42 pro 1000 Einwohner und die Erkrankungshäufigkeit zu einem bestimmten Zeitraum in einer definierten Bevölkerung schwankt zwischen 1,4 und 4,6 pro 1000 Einwohner (Punktprävalenz) (Jablensky 2000). Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen dem 15. und dem 35. Lebensjahr auf. Das Lebenszeitrisko zwischen den Geschlechtern ist gleich, Männer erkranken jedoch etwa 3-4 Jahre früher als Frauen, wobei als Ursache psychosoziale, subtypologische und neurohumorale Faktoren wie eine Schutzwirkung des Östrogens diskutiert werden (Häfner et al., 1993). Unter Personen mit niedrigem Bildungsabschluss und niedrigem sozioökonomischem Status sind schizophrene Psychosen gehäuft zu finden, was darauf zurückgeführt wird, dass es durch die Krankheit selbst bereits früh (teilweise schon im Vorstadium der Krankheit) zu einer Beeinträchtigung des sozialen Status kommen kann. In Deutschland befinden sich etwa 97 % aller Kranken mit Schizophrenie in ambulanter Behandlung, nur ca. 3 % in einer stationären Langzeitbehandlung (Besthehorn et al., 1997). Die Schizophrenie zählt zu den zehn am häufigsten zur Behinderung („Disability Adjusted Life Years“) führenden Erkrankungen im Alter von 15-44 Jahren. Die direkten und indirekten Kosten sind denen somatischer Volkskrankheiten mindestens vergleichbar und werden pro Jahr in Deutschland bei ca. 400.000 erkrankten Patienten auf 4 bis 9 Milliarden Euro geschätzt (Kissling et al., 1999). Die Hälfte aller psychiatrischen Versorgungsleistungen in vielen Ländern muss für Patienten mit einer Schizophrenie verwandt werden.

### **3. Einleitung**

#### **3.1. Allgemeines, Epidemiologie und Ätiopathogenese der Schizophrenie**

##### **3.1.1. Allgemeines**

Die Schizophrenie ist eine komplexe Erkrankung, die wesentliche Bereiche des seelischen Erlebens beeinträchtigt und durch ein charakteristisches Störungsmuster in den Bereichen Denken, Wahrnehmung, Ichfunktionen, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik gekennzeichnet ist. Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis können in wechselnder Ausprägung ebenfalls beeinträchtigt sein, während Bewusstseinslage und Orientierung in der Regel ungestört sind. Die Krankheitsbezeichnung Schizophrenie geht auf E. Bleuler (Bleuler 1911) zurück, der darunter eine Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens sowie des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit verstand. Im Gegensatz zu E. Kraepelin (Kraepelin 1896), der die Dementia praecox mit stets ungünstiger Prognose dem manisch-depressiven Irresein gegenüberstellte, beschrieb Bleuler mit seiner Konzeption der Gruppe der Schizophrenien bereits die ätiologische und prognostische Heterogenität der Erkrankung. In der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen nach ICD-10, Kapitel V (F), werden in der Rubrik F 2 die Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen aufgrund ihrer ähnlichen psychopathologischen Symptome zusammengefasst (Dilling et al., 1999). Obwohl im triadischen System die Schizophrenie eine Hauptgruppe der endogenen Psychosen darstellt und die Schizophrenie als funktionelle Störung den hirnorganischen Erkrankungen gegenübergestellt wird, werden im Zuge der Erforschung der neurobiologischen Grundlagen dieser Erkrankung zunehmend ebenfalls hirnstrukturelle Veränderungen bei an Schizophrenie Erkrankten gefunden (Falkai et al. 1986). Das Konzept, die Schizophrenie als Hirnentwicklungsstörung zu betrachten, wird durch zahlreiche Befunde gestützt und steht nicht im Widerspruch zur multifaktoriellen Betrachtungsweise, bei der Umwelteinflüssen ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Manifestation der Störung zukommt.

Die Schizophrenie zählt weltweit zu den zehn am meisten die Lebensqualität und den gesamten Menschen beeinträchtigenden Erkrankungen. Damit kommt der Weiterentwicklung effizienter Behandlungsstrategien für dieses Krankheitsbild aus

## 2. Summary

The presented doctoral thesis deals with the MR-volumetric assessment of the superior temporal gyrus (STG) in patients suffering from different psychiatric diseases. The MR sample consists of 40 first-episode schizophrenia patients, 40 patients with bipolar disorder, 27 patients with obsessive-compulsive disorder and 37 healthy control subjects. With this study the issues was addressed if there is a volumetric difference of the superior temporal gyrus between these diagnostic groups mentioned above. The STG volumes have been measured bilaterally to discover possible asymmetries. Furthermore, the influence of clinical variables as well as psychopathology and substance abuse on brain morphology has been investigated. The volumetric measurements were performed with the Region of Interest approach (manually tracing STG) using the program MRlcro and T1-weighted MR scans (1,5 Tesla, 1 mm voxel). The repeated measurements of 10 MR scans (10 subjects) provided good retest and interrater reliability showing an intraclass correlation of more than 0.95.

As the main result no significant differences in the STG volumes between the different diagnostic groups could be detected. Intervening variables did not show any significant influence on STG volume (except age, education and gender).

In conclusion, in this study using a multicohort approach no disease-related STG volume reduction could be observed in first-episode schizophrenia patients. This contrasts with several reports in the literature comparing first-episode schizophrenia with healthy controls.

## 1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der vergleichenden volumetrischen Untersuchung des Gyrus temporalis superior (GTS) auf MRT-Aufnahmen bei verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern. Von insgesamt 40 bipolaren Patienten, 40 ersterkrankten schizophrenen Patienten, 27 Zwangspatienten und 37 gesunden Kontrollprobanden konnten MR-Datensätze ausgewertet werden.

Die GTS-Volumina wurden beidseits gemessen, um auch evtl. existierende Asymmetrien zu entdecken. Außerdem wurde nach Korrelationen zwischen der Hirnstruktur und klinischen Variablen wie z.B. Krankheitsdauer, Drogenkonsum oder Psychopathologie gesucht.

Die volumetrischen Messungen wurden mit dem Programm MRIcro auf T1-gewichteten MR-Aufnahmen (1,5 Tesla, 1 mm Voxel) nach der Region of Interest Methode mit manuellem Tracing durchgeführt. Die Wiederholungsmessungen an 10 Probanden erbrachten sehr gute Retest- und Interrater-Reliabilitäten mit einer Intraclass-Korrelation von über 0.95.

Bei der statistischen Auswertung (MANOVA) ergaben sich keine signifikanten GTS - Volumendifferenzen zwischen den Diagnosegruppen, auch bei der Analyse der relevanten intervenierenden Variablen ergaben sich (mit Ausnahme von Alter, Bildungsdauer und Geschlecht) keine signifikanten Einflüsse auf das GTS-Volumen. Damit ergab sich bei den ersterkrankten schizophrenen Patienten anhand der hier untersuchten diagnoseübergreifenden Stichprobe keine krankheitsspezifische Volumenminderung des GTS. Dies kontrastiert mit den Befunden aus anderen Studien, in denen eine Volumenminderung des GTS bei an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe beschrieben wurde.

<b>7.</b>	<b>Verzeichnisse</b>	S. 72
7.1.	Literaturverzeichnis	S. 72
7.2.	Tabellenverzeichnis	S. 84
7.3.	Abbildungsverzeichnis	S. 85
7.4.	Abkürzungsverzeichnis	S. 85
<b>8.</b>	<b>Danksagungen</b>	S. 88
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	S. 89

<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	S. 39
5.1.	Überprüfung auf Reliabilität	S. 39
5.2.	Soziodemographische und klinische Variablen der untersuchten MR-Stichproben im Vergleich	S. 40
5.3.	Vergleich der GTS-Volumina zwischen den Diagnosegruppen	S. 42
5.4.	Berücksichtigung des Einflusses intervenierender Variablen	S. 44
5.5.	Einfluss intervenierender Variablen bei Schizophrenie	S. 46
5.5.1.	Einfluss familiärer Belastung bei schizophren Erkrankten	S. 47
5.5.2.	Einfluss klinischer Variablen und der Medikation bei Schizophrenie	S. 48
5.5.3.	Einfluss von Drogenkonsum bei schizophren Erkrankten	S. 48
5.6.	Einfluss intervenierender Variablen bei bipolaren Patienten	S. 52
5.6.1.	Einfluss von Medikamenteneffekten bei bipolaren Patienten	S. 52
5.6.2.	Einfluss von klinischen Variablen bei bipolaren Patienten	S. 54
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	S. 55
6.1.	Bedeutung und Ziele der vorliegenden Studie	S. 55
6.1.1.	Erkenntnisse durch die vorliegende Studie	S. 56
6.1.2.	Kontroverse und Einklang mit anderen Studien	S. 57
6.2.	Relevanz der Hirnmorphologie für die Klinik	S. 58
6.2.1.	Relevanz der Hirnmorphologie für die einzelnen Patientengruppen	S. 59
6.2.1.1.	Schizophrene Patienten	S. 59
6.2.1.2.	Bipolare Patienten	S. 62
6.2.1.3.	Zwangspatienten	S. 62
6.3.	Substanzmissbrauch und Schizophrenie	S. 63
6.4.	Klinische Symptomatik und familiäre Belastung	S. 64
6.5.	Heterogenität der volumetrischen hirmorphologischen Messungen bei Schizophrenie	S. 65
6.6.	Wichtigkeit eines repräsentativen Patientenkollektivs (Erkrankungsstadium)	S. 65
6.7.	Grenzen der vorliegenden Studie und der MR-Volumetrie allgemein	S. 69
6.7.1.	Zukunftsausblick	S. 70

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	S. 6
<b>2.</b>	<b>Summary</b>	S. 7
<b>3.</b>	<b>Einleitung</b>	S. 8
3.1.	Allgemeines, Epidemiologie und Ätiopathogenese der Schizophrenie	S. 8
3.1.1.	Allgemeines	S. 8
3.1.2.	Epidemiologie	S. 9
3.1.3.	Ätiopathogenese	S. 10
3.1.3.1.	Genetische Faktoren	S. 10
3.2.	Hirnvolumetrische Messungen bei Schizophrenie	S. 12
3.3.	Gyrus temporalis superior – Morphologie und Funktion	S. 14
3.4.	Morphologische Befunde des GTS bei Schizophrenie	S. 15
3.5.	Morphologische Befunde bei bipolaren Patienten	S. 16
3.6.	Morphologische Befunde bei Patienten mit Zwangsstörung	S. 17
3.7.	Geschlechtsspezifische morphologische Befunde	S. 19
3.8.	Morphologische Befunde mit Assoziation zu akustischen Halluzinationen	S. 19
3.9.	Zusammenfassung der Ergebnisse aktueller Studien	S. 21
<b>4.</b>	<b>Material und Methoden</b>	S. 24
4.1.	Fragestellung der Arbeit	S. 24
4.2.	Klinische und soziodemographische Daten der Patientengruppen	S. 25
4.2.1.	Deskriptive Statistik aller in die Studie eingeschlossener Patienten	S. 25
4.3.	MR technische Parameter und Volumetrie	S. 30
4.4.	Definition der anatomischen Grenzen des GTS	S. 31
4.5.	Statistik	S. 36



Widmung:

Meiner Familie, meinen Freunden und meiner Freundin Kim in Dankbarkeit gewidmet

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Universität des Saarlandes  
Homburg / Saar  
Prof. Dr. med. P. Falkai

**Vergleichende volumetrische Untersuchung des Gyrus temporalis  
superior bei schizophrener Ersterkrankung, bipolarer Störung,  
Zwangsstörung , sowie gesunden Kontrollprobanden**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

Vorgelegt von: Michael Mühlberger, geboren am 21.05.1981 in Ulm

Erscheinungsjahr: 2010