

Aus dem C. und O. Vogt- Institut für Hirnforschung
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Katrin Amunts

Mikrostrukturelle Veränderungen im unteren Parietallappen des Gehirns bei Schizophrenie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Alena Bräuer

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachterin: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Simon B. Eickhoff

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Schizophrenie als integrative Störung – ein Krankheitskonzept	1
1.1.1 Desintegration sensorischer Funktionen im IPL bei Schizophrenie als Grundlage von Störungen des formalen Denkens und der Sprache	2
1.1.2 IPL und verändertes Ich-Bewusstsein bei Schizophrenie.....	3
1.1.3 Soziale Kognition und die Beteiligung des IPL bei Schizophrenie	5
1.1.4 IPL ein kognitives Areal mit entwicklungsbedingter Vulnerabilität für Schizophrenie.....	6
1.2 Makroanatomie und Zytoarchitektur des IPL beim gesunden Menschen	7
1.3 Morphologie des IPL bei an Schizophrenie erkrankten Patienten.....	8
1.3.1 Makrostrukturelle Studien des IPL bei Schizophrenie.....	9
1.3.2 Qualitative histologische Untersuchungen des IPL von Schizophreniepatienten	11
1.3.3 Quantitative histologische Analysen neuronaler Zellen in der grauen Substanz von Schizophreniepatienten.....	12
2 Ziele der Arbeit	15
3 Material und Methoden	15
3.1 Hirnsammlung und histologische Aufarbeitung der postmortem Gehirne	15
3.2 Abgrenzung der IPL Areale	18
3.3 Digitalisierung und Vorbereitung der histologischen Schnitte für die Messung des Grey Level Index (GLI)	18
3.4 Quantifizierung der Zytoarchitektur durch Dichteprofile.....	21
3.5 Statistische Analyse.....	23
4 Ergebnisse.....	26
4.1 Schizophrenie und Zelldichte gemittelt über alle IPL-Areale.....	26
4.2 Areal-spezifische Effekte der Schizophrenie auf die Volumendichte der Zellkörper der Hirnrinde	27
4.3 Laminäre Verteilung des GLI bei Schizophrenen und Kontrollen	29
5 Diskussion.....	32

5.1	Interpretation von veränderten Zellpackungsdichten im IPL von Schizophreniepatienten	32
5.1.1	Methodischer Vergleich mit stereologisch-optischer Dissektorstudie im IPL schizophrener Gehirne.....	33
5.1.2	Laminaspezifische Veränderungen des GLI bei Schizophrenie durch die Zellanzahl	38
5.1.3	Bedeutung von neuronaler Migration für das zytoarchitektonische Profil des IPL bei Schizophrenie und Besonderheiten in der vertikalen Organisation der IPL-Kortex	39
5.2	Selektive Vulnerabilität einzelner Laminae und IPL Areale bei Schizophrenie	40
5.3	Ergebnisse im Kontext diagnostischer Klassifikationssysteme für psychische Störungen.....	47
5.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	50
6	Literaturverzeichnis	51
	Danksagung	

Zusammenfassung

Schizophrenien zeichnen sich durch Veränderungen des Denkens und der Wahrnehmung aus, aber auch durch ein inkohärentes Ich-Erleben. Diese Symptome deuten auf eine Dysfunktion kortikaler Assoziationsgebiete hin, zu denen der untere Parietallappen (IPL) gehört. Funktionelle Bildgebungsstudien bestätigen eine Desintegration multimodaler Informationen im IPL, da dort eine veränderte neuronale Aktivität nachgewiesen werden konnte, die mit klinischen Erstrangsymptomen korreliert. Unbekannt ist jedoch, ob und inwieweit hierbei die Verteilung von Nervenzellen und damit die Architektur der Hirnrinde im IPL gestört ist. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit ein mikrostrukturelles, quantitatives und daher untersucherunabhängiges Verfahren angewendet, mit dem zytoarchitektonische Unterschiede zwischen Schizophrenen (n= 24, Subtypisierung nach DSM-IV-Kriterien: paranoid, desorganisiert, undifferenziert) und Kontrollen (n= 24) bestimmt werden können. Dabei wurden Zelldichteprofile in der Hirnrinde des IPL von der Lamina I/II-Grenze bis zur Rinden-Mark-Grenze analysiert. Die Profilkurven stammen aus den 7 zytoarchitektonisch definierten Arealen des IPL. Signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe ($p < 0.05$) ergaben sich in den Arealen PGp und PGa des Gyrus angularis und PFop und PFcm in der Tiefe der Sylvischen Fissur. Die Analyse der Subtypen zeigte, dass zytoarchitektonische Veränderungen in PGp hauptsächlich, aber nicht ausschließlich beim paranoiden Subtyp vorkommen. Während im rostralen Areal PFt Veränderungen ausschließlich für den paranoiden Subtyp gefunden wurden, sind Abweichungen im Areal PFm ausschließlich für den undifferenzierten Subtyp charakteristisch. Die arealabhängigen Unterschiede zeigten sich besonders durch Verringerungen der Zelldichte in Laminae IIIa und V und Zunahmen der Zelldichte in Laminae II, IIIc und IV beim paranoiden Subtyp, sowie Zunahmen der Zelldichte in Laminae IIIc, IV und Va beim undifferenzierten Subtyp. Diese regional und laminär spezifischen Veränderungen deuten auf eine selektive Vulnerabilität des IPL bei Schizophrenie hin. Die zytoarchitektonischen Abweichungen von den Gehirnen der Kontrollpersonen ist Ausdruck unterschiedlicher intra und- interkortikaler Konnektivität, die zu einer Störung assoziativer Leistungen führt.

Abkürzungsverzeichnis

BA	Brodmann Areal
Bin	Kortikaler Messsektor
ED	Euklidische Distanz
GLI	Grey Level Index
IPL	Inferiorer Parietallappen
NSS	Neurologische soft signs
PGp, PGa	Zytoarchitektonische Areale des Gyrus angularis (Caspers et al., 2006)
PF, PFm	Kaudale, zytoarchitektonische Areale des Gyrus supramarginalis (Caspers et al., 2006)
PFt, PFop, PFcm	Rostro-ventrale, zytoarchitektonische Areale des Gyrus supramarginalis (Caspers et al., 2006)
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
ToM	Theory of Mind
TPJ	Temporoparietale Junction

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vergleichende Darstellung der Zytoarchitektonik des Areals PF eines gesunden und an einer Schizophrenie erkrankten Menschen.....	12
Abb. 2: Hemisphäre mit koronaren Hirnscheiben.....	17
Abb. 3: Binarisierung des histologischen Grauwertbildes durch Anwendung eines Schwellenwertverfahrens: a) 8-bit-Grauwertbild b) Binärbild.....	19
Abb. 4: Streuung Nervenzellen nach Bildsegmentierung.....	20
Abb. 5: a) GLI-Bild (beispielhaft PGp) b) Extraktion GLI-Profile	21
Abb. 6: Messung der mittleren neuronalen Zelldichte innerhalb eines Bins.....	22
Abb. 7: Säulengraphik der generellen neuronalen Zelldichte extrahiert aus den GLI-Profilen des gesamten IPL-Kortex: a) Effekt der Diagnose auf den mittleren GLI b) Effekt der hemisphärischen Seite auf den mittleren GLI c) Interaktionseffekt der Kovarianten Diagnose x hemisphärischer Seite.....	27
Abb. 8: Mittlere GLI-Profilkurven der rostralen IPL- Areale des Gyrus supramarginalis	30
Abb. 9: Mittlere GLI-Profilkurven der zytoarchitektonischen Areale PF und PFm des kaudalen Gyrus supramarginalis	31
Abb. 10: Mittlere GLI-Profilkurven der Areale des Gyrus angularis	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bisherige postmortem Grey Level Index (GLI-) Studien zur Analyse der Zellpackungsdichte in der grauen Substanz schizophrener Gehirne.....	14
Tabelle 2: Charakteristika der Hirnsammlung	16
Tabelle 3: Korrelation der kortikalen Weite jeder Lamina eines IPL-Areals mit dem zugehörigen Bin	24
Tabelle 4: Areale des unteren Parietallappens mit signifikanten Unterschieden in der neuronalen Zelldichte	28

1 Einleitung

Die Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes von Schizophrenien spricht gegen eine rein fokale Pathologie im Gehirn (Falkai et al., 2001). Dies bedeutet, dass das hirnstrukturelle Korrelat in Hirnarealen zu suchen ist, die Bestandteile von Netzwerken sind. Für die Durchführung einer neuroanatomisch basierten Studie in der grauen Substanz eines Assoziationsareals sprechen die bei Schizophrenien fehlenden Wachheits- und Bewusstseinsstörungen (Dilling et al., 2014), die eine Lokalisation der Pathologie im Kortex wahrscheinlich machen. Zudem ist die Heterogenität der Symptompräsentation durch eine integrative Störung mit Beteiligung multimodaler Assoziationsareale erklärbar (Pearlson et al., 1996; Ross und Pearlson, 1996). Bisherige Studien haben hauptsächlich den frontalen Assoziationskortex untersucht. Dysfunktionen des unteren Parietallappens (IPL) sind jedoch auch mit klinischen Schizophreniesymptomen vereinbar (Torrey, 2007). Zudem gibt es zahlreiche makrostrukturelle Studien, welche die Veränderung hirmorphologischer Parameter im IPL schizophrener Patienten aufzeigen (für eine Übersicht, z.B. Yildiz et al., 2011). Es ist jedoch unklar, inwieweit es ein mikrostrukturelles Korrelat gibt. Daher wird in der vorliegenden Arbeit die Zytoarchitektur der Areale des unteren Parietallappens in postmortem Gehirnen von Patienten mit Schizophrenie untersucht und deren Zelldichteprofil mit gesunden Gehirnen verglichen.

1.1 Schizophrenie als integrative Störung – ein Krankheitskonzept

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wird die Vorstellung vertreten, dass „das mannigfaltige klinische Bild der Schizophrenie als ein Konglomerat von kortikalen und direkten oder indirekten subcorticalen Herdsymptomen auf[ge]faßt [werden muss]“ (Angyal, 1934, S. 108). Zudem verweist Angyal in seinem 1934 veröffentlichten Artikel darauf, „dass der Krankheitsprozess [der Schizophrenie] feinerer und diffuserer Natur ist, so dass wir das Auftreten von aus der Neurologie bekannten gröberen Herdsymptomen nur ausnahmsweise erwarten dürfen“ (Angyal, 1934, S. 109). Die Evidenz für diese Vorstellung liefert die moderne Hirnforschung mit ihrem dichotomen Konzept der Integration und Segregation (Eickhoff und Grefkes, 2011a; Friston, 2002; Tononi et al., 1994, 1998). Während der Begriff der „Integration“ die geordnete

Interaktion von Hirnarealen beschreibt, erfasst der Begriff der „Segregation“ die arealspezifische, strukturelle Heterogenität. Jedes Hirnareal zeigt eine individuelle Komplexität von intra- und interarealen Faserverbindungen (strukturelle Konnektivität). Insbesondere Assoziationsareale wie der in der vorliegenden Arbeit untersuchte untere Parietallappen (IPL) haben zahlreiche Faserverbindungen zu anderen Hirnregionen (Caspers et al., 2011a). Im Jahr 1933 macht von Miskolczy in Gehirnen von an Schizophrenie erkrankten Patienten die Beobachtung der „arealen Diskontinuität“ der Schizophrenie (Miskolczy 1933, S. 204) und führt aus: „der Herd des stärksten Prozesses wandert von einer Area in die andere, er springt vom Frontalpol auf das Parietalläppchen über, wobei auch die Ausdehnung auf die übereinadergeschichteten Laminae, welche verschiedene Aufgaben erfüllen, eine bedeutende Rolle spielen muß.“ (Miskolczy 1933, S. 206). Die heutige Hirnforschung bestätigt, dass es sich bei der Schizophrenie um eine integrative Störung im neuronalen Netzwerksystem handelt (Zhang et al., 2012; Zalesky et al., 2011; Skudlarski et al., 2010; Fornito et al., 2012; Pettersson-Yeo et al., 2011; Catani und ffytche, 2005). In diesem Netzwerk ist von den Assoziationsarealen insbesondere der Frontallappen untersucht wurden (Torrey, 2007). Im folgendem wird erläutert, warum der untere Parietallappen eine wichtige Bedeutung in der Pathogenese der Schizophrenie einnimmt.

1.1.1 Desintegration sensorischer Funktionen im IPL bei Schizophrenie als Grundlage von Störungen des formalen Denkens und der Sprache

Der Begriff der Schizophrenie beschreibt eine Dissonanz zwischen Denken und Erleben der eigenen Person. Hiervon abzugrenzen ist die dissoziative Identitätsstörung („multiple Persönlichkeit“) als deren Charakteristikum die Abspaltung (Dissoziation) von Bewusstseinsfunktionen angesehen werden kann (Dilling et al, 2014). Historisch geht das Konzept der Schizophrenie u.a. auf Eugen Bleuler zurück, der in seinem Buch „Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien“ die „Assoziationslockerung“, welche dem heutigen Begriff der Denkzerfahrenheit entspricht, als eines der 4 „Grundsymptome“ von Schizophrenien definiert hat. Er schreibt zur Störung assoziativer Funktionen: „Die Assoziationen verlieren ihren Zusammenhang. Von den tausend Fäden, die unsere Gedanken leiten, unterbricht die Krankheit in unregelmäßiger Weise da und dort bald einzelne, bald mehrere, bald einen großen Teil. [...] Klangassoziationen bekommen eine ungewohnte Bedeutung; ebenso die mittelbaren

Assoziationen.“ (Bleuler 1911, S. 10). Die Besonderheit des IPL im Vergleich zu anderen Assoziationsgebieten besteht darin, dass er als „an association area of association areas“ (Geschwind, 1965) angesehen wird. Wesentliche Aufgabe des unteren Parietallappens ist die Prozessierung multimodaler Informationen. So ist der kaudale IPL bei kognitiven Aufgaben wie Aufmerksamkeits- und Sprachverarbeitung (Gillebert et al., 2013; Corbetta und Shulman, 2002; Jakobs et al., 2012), Verarbeitung von Rechenprozessen (Wu et al., 2009), sowie moralischen Entscheidungsprozessen beteiligt (Caspers et al., 2011b), der rostrale IPL dagegen bei Handlungsbeobachtung und Verarbeitung komplexer Informationen (Caspers et al., 2010). Während Joseph (1982) insbesondere die Bedeutung des Gyrus angularis als wesentliche Hirnregion für die Verarbeitung verschiedener Sinnesmodalitäten und der Generierung eines Gesamteindrucks identifizierte, verwies Mesulam (1998) darauf, dass der gesamte posteriore Parietallappen als kritische Instanz der multimodalen Informationsverarbeitung angesehen werden muss. Insgesamt wundert es daher nicht, wenn Torrey (2007) schlussfolgert, dass die sensorische Desintegration im IPL Voraussetzung für die Entwicklung schizophrener Symptome ist. Auch Pearlson et al. (1996) betont, dass die heteromodalen Assoziationsfelder des Neocortex wichtige Hirnregionen sind, die bei der Schizophrenie involviert sind. Die Desintegration assoziativer Funktionen führt nicht nur zu einer Inkohärenz des Denkens (Denkzerfahrenheit), sondern äußert sich auch im Sprechen (Scharfetter, 2010a). Wesentliche Funktionen in der semantischen Verarbeitung werden durch den Gyrus angularis übernommen (Seghier, 2013; Binder et al., 2009). Studien bei Patienten mit Schizophrenie zeigen, dass Defizite in der Prozessierung semantischer Informationen mit formalen Denkstörungen korrelieren (Sass et al., 2014; Jamadar et al., 2013). Zudem konnte eine veränderte Verarbeitung phonologischer Assoziationen (Spitzer et al., 1994), die primär im kaudalen Anteil des Gyrus supramarginalis stattfindet (Caspers et al., 2012), bei Schizophreniepatienten eruiert werden.

1.1.2 IPL und verändertes Ich-Bewusstsein bei Schizophrenie

Das Ich-Bewusstsein ist die Gewissheit des wachen, bewussteinaklen Menschen sich selbst zu erfahren (Scharfetter C, 2010b) und sich in der Perspektive der 1. Person über eine zeitliche Progredienz einheitlich, selbstbestimmt, sowie eigenständig und in klarer Abgrenzung zur Umwelt (Ich-Demarkation) zu erleben (Sass und Parnas, 2003).

Demgegenüber haben Patienten mit Schizophrenie ein verändertes Ich-Bewusstsein, welches sich in Form von Depersonalisations- und Derealisationserleben widerspiegelt. Die Beteiligung des IPL bei Depersonalisationserleben wird durch eine PET-Studie bestätigt, die eine Hyperaktivität im Gyrus angularis von Personen mit Depersonalisationserleben zeigen konnte (Simeon et al., 2000). Die subjektiv erlebte Entfremdung des Selbst ist ein Prädiktor für den Übergang eines Prodromalstadiums in einen produktiv-psychotischen Zustand (Parnas et al., 2014; Nelson et al., 2012; Schultze-Lutter et al., 2010). Zudem ist ein gestörtes Ich-Bewusstsein verantwortlich für die sog. Erste-Rang-Symptome nach Schneider (Sass, 2013; Nordgaard und Parnas, 2014). Interessanterweise konnte in einer funktionellem Magnetresonanztomographie Studie (fMRT) (Jardri et al., 2011a) gezeigt werden, dass eine Zunahme des *blood oxygenation level dependent (BOLD)*-Signals des rechten IPL positiv mit der Ausprägung von Erste-Rang-Symptome korreliert. Eine Zunahme der Signalintensität im rechten IPL ist bedingt durch die Zunahme der neuronalen Aktivität im Rahmen psychotischen Erlebens und kann als „*state-marker*“ für eine akut psychotische Episode betrachtet werden. Der IPL scheint insbesondere eine Bedeutung bei der Zuschreibung eines Stimulus zu seinem Urheber zu haben. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Menschen Schwierigkeiten haben selbstgenerierte Stimuli und deren Handlungskonsequenz als solche zu identifizieren (Jardri et al., 2011a). Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) über dem rechten IPL eines 11-jährigen Jungen mit einer „*Childhood Onset Schizophrenia*“, die sich klinisch in Form von akustisch-verbale Halluzinationen, Fremdbeeinflussungserleben und heteroaggressiven Verhaltensweisen zeigte, führte zu einer verbesserten Wahrnehmung der eigenen Handlung, sowie deren Effekt und somit zu einer Reduktion von dem Gefühl der Fremdbeeinflussung (Jardri et al., 2009). Wenn eine rTMS jedoch über dem rechten IPL von gesunden Probanden durchgeführt wird, bedingt dies eine gestörte Selbst-Fremd-Differenzierung (Uddin et al., 2006). Es wurde demonstriert, dass gesunde Probanden nach rechtseitiger Stimulation des IPL ihr eigenes Gesicht erschwert von fremden Gesichtern unterscheiden können. Die Stimulation über dem linksseitigen IPL zeigte dagegen keine veränderte Ausführung des Selbst-Fremd-Paradigma. Theoretische Grundlage des Konzepts der gestörten Selbst-Fremd-Differenzierung ist das insbesondere von Frith (1992) propagierte gestörte Selbstmonitoring bei Schizophrenie. Er geht davon aus, dass Patienten mit Erste-Rang-Symptome und dem Gefühl des von außen Gemachten ihre eigene

Handlungsintention nicht identifizieren können und ihre Handlung dadurch kontrollieren, dass sie die Konsequenz einer Handlung beobachten, aber diese nicht aus der Perspektive der ersten Person erleben. Indem die Perspektive der dritten Person eingenommen wird, entsteht bei einem an einer Schizophrenie erkrankten Menschen das Gefühl, dass die eigene Handlung nicht selbst gesteuert ist, sondern fremdkontrolliert ist. Synofzik et al. (2010) bestätigt in seiner neuropsychologischen Studie mit schizophrenen Patienten, dass die Attribution der Urheberschaft eng mit der erwarteten sensorischen Konsequenz der eigenen Handlung korreliert. Die Missattribution einer Handlung bei Schizophrenie ist somit Ausdruck einer Störung der Prädiktion im Rahmen des Abgleichvorganges vorausgesagter und tatsächlicher sensorischer Konsequenz einer Handlung (Voss et al., 2010; Hauser et al., 2011). Beeinflussungserleben, bei dem der Patient sich als passiv und von außen gesteuert erlebt, ist also nicht nur ein auf den IPL beschränktes lokales Problem (Schnell et al., 2008; Farrer et al., 2004; Spence et al., 1997), sondern betrifft den IPL als wichtige sensorische Integrationsinstanz in einer neuronalen Netzwerkstruktur. Ein neuronales Netzwerk, das bei der Rekrutierung der Selbst-Referenz aktiviert wird, ist das sogenannte *Default Mode-Netzwerk* (Greicius et al., 2003; Raichle et al., 2001). Insbesondere der kaudale IPL scheint sich an diesem Netzwerk zu beteiligen (Caspers et al., 2011a).

1.1.3 Soziale Kognition und die Beteiligung des IPL bei Schizophrenie

In der sozialen Interaktion ist neben einem einheitlich erlebten Ich (Ich-Bewusstsein) und der Gewissheit der Kontinuität, sowie der Kohärenz im Selbstsein, die Fähigkeit des gedanklichen Einfühlens in andere Menschen von wesentlicher Bedeutung („*Theory of Mind*“). Bei Patienten mit Schizophrenie gibt es Hinweise, dass die Fähigkeit sich selbst und anderen mentale Zustände zu zuschreiben, gestört ist (Green und Horan, 2010; Brüne, 2005; Sprong et al., 2007). Dies impliziert auch die Erkenntnis der möglichen Divergenz des eigenen mentalen Zustands von dem einer anderen Person („*knowledge about beliefs*“ bzw. „*cognitive ToM*“) (Shamay-Tsoory, Shur et al., 2007). Hiervon abgegrenzt werden affektive ToM-Leistungen d.h. die Fähigkeit des empathischen Einfühlens und die Bewertung des emotionalen Zustandes des Gegenübers („*knowledge about emotions*“) (Shamay-Tsoory, Shur et al., 2007). Es

wurde nachgewiesen, dass beide ToM-Komponenten die *tempoparietal junction (TPJ)*-Region involvieren (Sebastian et al., 2012), die durch die kaudale Windung des Gyrus supramarginalis und den Gyrus temporalis superior gebildet wird. Andere funktionelle Studien konnten auch eine Beteiligung des Gyrus angularis bei der Ausführung von ToM-Aufgaben zeigen (Apperly et al., 2004). Bora und Pantelis (2013) zeigten, dass ToM-Leistungen in ähnlicher Weise bei Patienten mit einer erstmaligen schizophrenen Episode und chronisch schizophrenen Patienten gestört sind. Es wurden zudem ToM-Defizite bei nicht erkrankten Familienangehörigen festgestellt (Bora und Pantelis, 2013). Mit zunehmender Remission schizophrener Symptome scheinen ToM-Defizite abzunehmen (Bora, et al. 2009). Während Kosmidis et al. (2011) zeigte, dass ToM-Defizite generell bei Schizophreniepatienten vorkommen und unabhängig von klinischen Symptomen sind, berichtet Csukly et al. (2014), dass sie häufiger bei Patienten mit Negativsymptomatik auftreten. In einer Metaanalyse von Sprong et al. (2007) wurden ToM-Defizite in allen diagnostischen Subgruppen der Schizophrenie gefunden. Die Beobachtung von Brüne (2005), dass Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit einer Persönlichkeitsstörung weniger manipulativ in der interpersonellen Interaktion sind, ist vereinbar mit der Unfähigkeit des Einfühlens in andere Menschen bei gestörtem ToM. Als neuronales Korrelat für das ToM-System wurden zuletzt die Spiegelneurone angesehen. Mehta et al. (2014) zeigte mittels transkranieller Magnetstimulation, dass eine verminderte Spiegelneuronenaktivität mit reduzierten ToM-Fähigkeiten verbunden sind. Spiegelneuronen wurden vornehmlich im IPL und inferioren frontalen Gyrus gefunden (Gallese und Goldmann, 1998). Im IPL scheint insbesondere das Areal PFT bei Aufgaben des Spiegelneuronensystems beteiligt zu sein (Caspers et al., 2010).

1.1.4 IPL ein kognitives Areal mit entwicklungsbedingter Vulnerabilität für Schizophrenie

Schizophrenien werden als eine Entwicklungsstörung der cerebralen Kortex angesehen (Catts et al., 2013; Fatemi et al., 2009; Weinberger und Marenco, 2003). Der untere Parietallappen zeigt als multimodales Assoziationsareal im Vergleich zu den primären Hirnrindenarealen eine späte kortikale Entwicklung (Ross und Pearlson, 1996; Gogtay et al., 2004). So erreicht die graue Substanz des Parietallappens ihre maximale Ausdehnung erst vor der Adoleszenz (Giedd et al., 1999), die neben dem jungen

Erwachsenenalter häufiger Zeitpunkt für Krankheitsmanifestation einer Schizophrenie ist (Mueser und McGurk, 2004). Zudem weisen der Gyrus angularis und der Gyrus supramarginalis eine späte Myelinsierung auf (Flechsig, 1920). Das Ausmaß der Myelinisierung der Faserbahnen zwischen frontalem und parietalem Kortex korreliert positiv mit der kognitiven Kontrolle von Exekutivfunktionen (Fair et al., 2007), die von der Kindheit zum Erwachsenenalter zunimmt (Catts et al., 2013) und bei der Schizophrenie gestört ist (Eisenberg und Berman, 2010). Felskey et al. (2012) konnte zeigen, dass bei der Schizophrenie eine Genvariation des Myelin-assoziierten Glykoprotein mit einem Volumenverlust im Parietallappen verbunden ist. Eine Vulnerabilität des IPL bei Schizophrenie ergibt sich somit durch die zeitliche Koinzidenz von genetisch determinierter kortikaler Entwicklung und der Entwicklung von höheren kognitiven Funktionen. Schizophreniepatienten mit einem genetischen Polymorphismus im *DISC1*-Gen (*Disrupted in Schizophrenia 1*-Gen) zeigen eine reduzierte kortikale Dicke des linken Gyrus supramarginalis (Brauns et al., 2011) und einen veränderten kognitiven Phänotyp (Rampino et al., 2014) d.h. funktionelle Domänen wie z.B. Arbeitsgedächtnisleistungen sind bei *DISC1*-Genträgern gestört.

1.2 Makroanatomie und Zytoarchitektonik des IPL beim gesunden

Menschen

Der inferiore Parietallappen besteht aus zwei Gyri, dem rostral gelegenen Gyrus supramarginalis und dem kaudal gelegenen Gyrus angularis. Die beiden Gyri sind durch den Sulcus intraparietalis vom superioren Parietallappen abgegrenzt und, wenn vorhanden durch den Sulcus intermedius primus (Jensen Sulcus) voneinander getrennt. Nach Ono et al. (1990) wird der Sulcus intermedius primus nur in 24% der rechtsseitigen und in 80% der linksseitigen Hemisphären gefunden. Nach rostral reicht der Gyrus supramarginalis bis an den Gyrus postcentralis und geht an der lateralen Oberfläche im Bereich der Sylvischen Fissur in das Operculum parietale über. Die kaudale Windung des Gyrus supramarginalis grenzt an den Gyrus temporalis superior und bildet die *temporoparietale Junction (TPJ)*. Der Gyrus angularis wird durch den Sulcus angularis in einen rostralen und kaudalen Anteil gegliedert. Während für primäre und sekundäre Hirnareale makroskopische Landmarken (Sulci und Gyri) oft zuverlässige Prädiktoren für die Lokalisation von Arealen sind (Fischl et al., 2008), zeigt der IPL als multimodale Assoziationskortex mit höheren kognitiven Funktionen

eine höhere Variabilität in der Ausdehnung zytoarchitektonischer Areale (Caspers et al., 2006; Caspers et al., 2008). Nach Brodmann (1909) werden die beiden Lobuli des IPL durch je ein zytoarchitektonisches Areal bedeckt, der Gyrus supramarginalis durch das zytoarchitektonische Areal BA 40 und der Gyrus angularis durch BA 39. Von Economo und Koskinas (1925) konnten zeigen, dass der Gyrus supramarginalis ein Hauptareal PF hat, welches etwa BA 40 entspricht. Anhand lokaler Besonderheiten im zytoarchitektonischen Muster untergliederten von Economo und Koskinas das Hauptareal PF in fünf kortikale Abschnitte. Der kortikale Abschnitt im Hauptareal PF mit einem dünnen Kortex wurde PFt ("*tenuicorticalis*") bezeichnet. PFop ("*opercular*") bedeckte das Operculum parietale. Die Bezeichnung PFcm ("*columnata magnacellularis*") wurde von der säulenförmigen Anordnung großer Pyramidenzellen abgeleitet und PFm ("*magnacellularis*") stand für die Pyramidenzellgröße in dem kortikalen Abschnitt. Caspers et al. (2006) konnte mit Hilfe eines Untersucher-unabhängigen Kartierungsverfahrens in 10 postmortem-Gehirnen zeigen, dass es sich nicht nur um lokale Variationen eines Hauptmusters handelt, sondern dass einzelne zytoarchitektonische Areale voneinander abgrenzbar sind. Zudem konnte gezeigt werden, dass der Gyrus angularis abweichend von der Hirnkarte von Economo und Koskinas nicht aus einem Hauptareal (PG), sondern aus zwei zytoarchitektonischen Arealen (PGa, PGp) besteht (Caspers et al., 2012; Caspers et al., 2006). Das zytoarchitektonische Areal PGp ist im kaudalen Anteil des Gyrus angularis lokalisiert, das zytoarchitektonische Areal PGa bedeckt den rostralen Anteil des Gyrus angularis. In der vorliegenden Arbeit wird die zytoarchitektonische Parzellierung der IPL Kortex nach Caspers et al. (2006) berücksichtigt.

1.3 Morphologie des IPL bei an Schizophrenie erkrankten Patienten

Im Fokus der vorliegenden Arbeit liegt die graue Substanz des IPL. Diese wurde bei Schizophreniepatienten bisher hauptsächlich auf makrostruktureller Ebene analysiert. Die Grundlage hierfür waren in der Regel *in vivo* Messungen geometrischer Parameter insbesondere von Volumendaten in MRT-Sequenzen (Yildiz et al., 2011). Auch wenn die strukturelle Bildgebung ihre Legitimation in der Schizophrenieforschung darin findet, dass sie eine explorative *Power* bezüglich der Detektion 3-D morphologischer Veränderungen wie z.B. dem arealen Volumen hat, ist die Methode ungeeignet, um festzustellen, ob makroskopische Veränderungen ein zellmorphologisches Korrelat

haben (Torrey, 2007). Dies liegt daran, dass bildmorphologischen Studien, die den IPL meist auf Grundlage makroskopischer Landmarken (Sulci) und der lobulären Ausdehnung abgrenzen, eine zu niedrige Auflösung haben, um die intrinsische Organisation der Kortex zu erfassen. *Ultrahigh resolution* (>3T MRI) Bildgebung, die auch die Teilaspekte der laminären Struktur erfasst, beschränkt sich bisher weitgehend auf gesunde Gehirne (Zhang et al., 2011), so dass die in der vorliegenden Arbeit verwendete automatisierte-mikroskopische Bildgebung bisher die einzige Methode ist, mit der eine Veränderung des laminären Verteilungsmuster von Neuronen ermittelt werden kann. Ein Ansatz, der die Dreidimensionalität von MRI Studien mit der kortikalen Auflösung mikroskopischer Studien verbindet, ist das kürzlich veröffentlichte *BigBrain* Projekt (Amunts et al., 2013). Hierbei wurden 20 µm dicke histologische Schnitte eines Gehirns einer gesunden 65-jährigen Frau digitalisiert und erstmals vollständig rekonstruiert, so dass die Zytoarchitektonik des Gehirns erstmals simultan in allen drei orthogonalen Schichten betrachtet werden kann.

1.3.1 Makrostrukturelle Studien des IPL bei Schizophrenie

Auf der makrostrukturellen Ebene konnten Volumenänderungen der grauen Substanz des IPL schizophrener Patienten detektiert werden. Volumetrische Variabilität im Vergleich zu Gesunden war assoziiert mit der Krankheitsdynamik der Schizophrenie (erstmalige psychotische Episode vs. zeitlich progredientes psychotisches Erleben) (Minatogawa-Chang et al., 2009; Whitford et al., 2006; Nierenberg, 2005; Jayakumar et al., 2005; Mitelman et al., 2009) als auch mit der klinischen Symptompräsentation, insbesondere mit sogenannten Erstrangsymptomen (Danivas et al., 2009; Thomann et al., 2009; Maruff et al., 2005) und einem niedrigeren Wert im *Global Assessment of Functioning (GAF)-Score* zur Beurteilung sozialer und beruflicher Funktionsbereiche (Wilke et al., 2001). Zudem zeigte Cooke et al. (2008) eine positive Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz des IPL und der Krankheitseinsicht. Der IPL schizophrener Patienten, die positiv auf eine kognitive Verhaltenstherapie ansprachen, hatte im Vergleich zu schizophrenen Patienten mit einem geringen Ansprechen auf Psychotherapie prätherapeutisch ein größeres graues Substanzvolumen (Premkumar et al., 2009). Interessanterweise scheinen kognitive Funktionsstörungen bei Patienten mit erstmaliger schizophrener Psychose mit einem Verlust der grauen Substanz des IPL (BA 40) zu korrelieren (Minatogawa-Chang et al., 2009). Eine weitere

Studie (Salgado-Pineda et al., 2003) demonstrierte, dass Patienten mit schlechteren Werten im *Continuous Performance Test (CPT)*, einem Test zur Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit und Daueraufmerksamkeit, ein vermindertes kortikales Volumen des Gyrus supramarginalis und Gyrus angularis aufwiesen. Der Krankheitsbefall des IPL ist mit der Ausbildung einer li> re Hemisphärenasymmetrie verbunden (Zhou et al., 2007; Buchanan et al., 2004; Niznikiewicz et al., 2000; Frederikse et al., 2000). Unter Berücksichtigung, dass der IPL einen sexuellen Dimorphismus zeigt mit einem beim Mann linksseitig größeren IPL als bei der Frau (Frederikse et al., 1999), hat Frederikse et al. (2000) festgestellt, dass insbesondere der linkshemisphärische IPL von männlicher Schizophreniepatienten eine frühzeitige Veränderung des Volumens zeigt, wogegen diese Veränderung bei weiblichen Schizophreniepatienten nicht festgestellt werden konnte. Caspers et al. (2008) bestätigte, dass auch die zytoarchitektonischen Subareale des IPL geschlechtsspezifische, volumetrische Unterschiede aufweisen. So ist insbesondere das Areal PFcm beim Mann signifikant größer als bei der Frau (Caspers et al., 2008). Für die Untersuchung Schizophrenie spezifischer Unterschiede bedeutet dies, dass die untersuchten postmortem Gehirne schizophrener Menschen und die Kontrollgehirne geschlechtsangepasst sein sollten (Torrey, 2007) und günstigster Weise von ausschließlich männlichen Schizophreniepatienten stammen sollten. Weitere geometrische Parameter zur Verifizierung morphologischer Unterschiede des IPL bei Schizophrenie sind kortikale Dicke und kortikales Oberflächenareal. Venkatasubramanian et al. (2011) demonstrierte eine Korrelation zwischen alterierender Kortexdicke des rechten Gyrus angularis und Erstrangsymptomen nach Schneider. An Schizophrenie erkrankte Patienten, die nicht die Kriterien der Erstrangsymptome erfüllten und gesunde Probanden zeigten keine veränderte kortikale Dicke. Die kortikale Dicke des IPL bei schizophrenen Patienten korreliert aber auch mit sogenannten *neurologischen soft signs (NSS)* (Hirjak et al., 2014), d.h. diskreten neurologischen Funktionsstörungen im Bereich der motorischen Koordination (z.B. Diadochokinese), dem Reflexniveau, sowie der sensorischen Integration (z.B. Stereognosie), die primär bei Schizophreniepatienten mit Negativ-Symptom-Spektrum eruierbar sind (Hembram et al., 2014). Palaniyappan und Liddle (2012a) konnten im Gyrus angularis keine veränderte kortikale Dicke feststellen. Signifikante kortikale Dickeunterschiede fanden sich vielmehr im Gyrus supramarginalis der *DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)* klassifizierten

Schizophreniepatienten. Zudem ermittelte die Studie (Palaniyappan und Liddle, 2012a) ein signifikant reduziertes kortikales Oberflächenareal des links- und rechtshemisphärischen Gyrus supramarginalis sowie des linken Gyrus angularis. Bemerkenswert ist auch, dass ein genetisches Risiko für Schizophrenie assoziiert ist mit Veränderungen in der kortikalen Dicke (Jung et al., 2011; Li et al., 2012; Brauns et al., 2011). Insgesamt ist festzuhalten, dass die kortikale Dicke und das kortikale Oberflächenareal immer auch die Integrität kortikaler Laminae widerspiegelt (Zilles und Amunts, 2012) und sich so die Frage stellt, ob makrostrukturelle Veränderungen ein Korrelat auf mikrostruktureller Ebene haben.

1.3.2 Qualitative histologische Untersuchungen des IPL von Schizophreniepatienten

Qualitative histologische Untersuchungen des IPL von Schizophreniepatienten wurden primär in den 1930er durchgeführt (Miskolczy, 1933; Angyal, 1934) und basierten methodisch auf einer untersucherabhängigen und damit subjektiven mikroskopischen Beurteilung der kortikalen IPL-Struktur. So beschreibt Miskolczy (1933, S.204) einen „Schwundprozeß der Nervenzellen und Lücken in den sonst wohlangeordneten Zellreihen der Rindenarchitektur“ in Gehirnen von an Schizophrenie erkrankten Patienten entdeckt haben. Dies ist zunächst einmal eine deskriptive Aussage darüber, dass die reguläre Zellanordnung und damit die laminäre Organisation verändert erscheinen. Es bleibt jedoch unbeantwortet, ob die beobachteten Veränderungen den IPL einheitlich betreffen. Zudem besteht das Problem, dass der IPL eine hohe anatomische Variabilität von makroskopisch sichtbaren Landmarken wie Sulci und Gyri aufweist (Ingalls, 1914; Bailey und von Bonin, 1951). In der Konsequenz bedeutet dies, dass neuropathologische Veränderungen als solche nur als spezifisch für die Schizophrenie deklariert werden können, wenn die Methode mit der diese detektiert wurden die Kriterien der Reliabilität, Replizierbarkeit und Objektivität erfüllt. Eine solche histologische Untersuchungsmethode ist die untersucherunabhängige Messung von GLI-Werten (Schleicher et al., 1999) über die gesamte kortikale Dicke, wie sie in der vorliegenden Arbeit angewendet worden ist. Eine solche quantitative histologische Analyse der laminären Verteilung der Neurone ist sinnvoll, da sich bei der mikroskopischen Betrachtung der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Schnitte zwar Charakteristika der zytoarchitektonischen IPL Areale (Caspers et al., 2006) zeigten,

mögliche Veränderungen der Zellarchitektur in den Gehirnen der an Schizophrenie erkrankten Patienten aber nicht unmittelbar visuell erfassbar waren. Zur Demonstration dient Abb. 1, welche das Areal PF des Gehirns eines gesunden Menschen und eines an Schizophrenie erkrankten Menschen vergleichend zeigt.

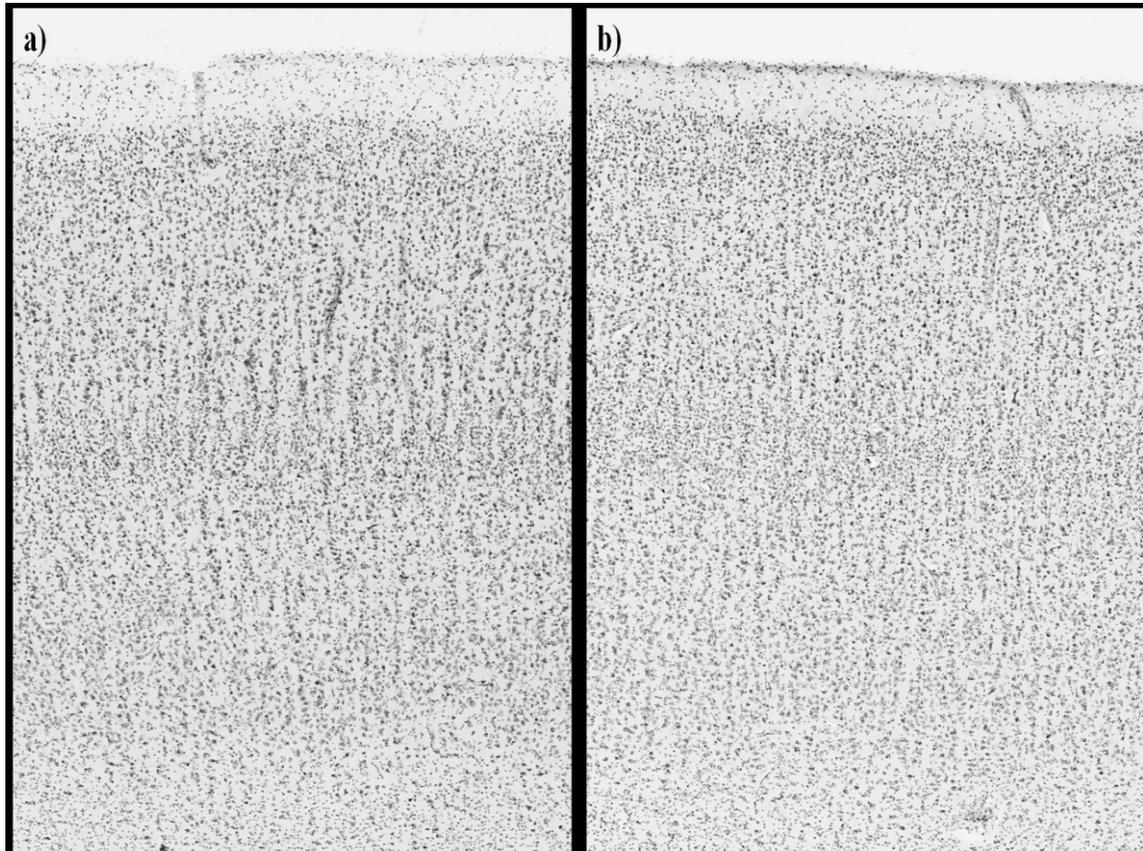


Abb. 1: Vergleichende Darstellung der Zytoarchitektonik des Areals PF eines a) gesunden Menschen, b) eines an Schizophrenie erkrankten Menschen.

1.3.3 Quantitative histologische Analysen neuronaler Zellen in der grauen Substanz von Schizophreniepatienten

Die Dichte neuronaler Zellen in der grauen Substanz des IPL schizophrener Gehirne wurde bisher nur in der postmortem Studie von (Smiley et al., 2012) bestimmt. Dieser wendete die optische Dissektormethode auf den Gyrus supramarginalis an und unterteilte die komplette kortikale Dicke in jeweils zwei Messfelder. Das erste Messfeld umfasste die supragranulären Laminae (I-III), das zweite Messfeld Lamina IV und die infragranulären Schichten (Laminae V und VI). Eine Analyse der neuronalen Zelldichte des Gyrus angularis erfolgte nicht. In der statistischen Auswertung (Gruppen x Lamina

x Hemisphären ANOVA) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p= 0.67$) zwischen der neuronalen Zelldichte gesunder und schizophrener Gehirne. Im Vergleich zu gesunden Gehirnen hatten schizophrene Gehirne eine um 6% größere neuronale Zelldichte in der linken Hemisphäre. Dagegen zeigte die rechte Hemisphäre schizophrener Gehirne eine um 9% geringere neuronale Zelldichte. Der über den gesamten Kortex des Gyrus supramarginalis (Laminae I-VI) gemessene hemisphärische Unterschied war jedoch nicht signifikant. Eine weitere optische Dissektorstudie wurde von Pakkenberg (1993) durchgeführt. Dieser ermittelte die neuronale Zellzahl im gesamten Parietallappen d.h. nicht explizit im IPL und kombinierte die Messung mit der Analyse des parietalen Volumens und der parietalen, neuronalen Zelldichte. Weder die neuronale Zellzahl, noch das kortikale Volumen und die neuronale Zelldichte schizophrener Gehirne zeigten einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu gesunden Gehirnen. Beiden optischen Dissektorstudien (Pakkenberg, 1993; Smiley et al., 2012) ist gemeinsam, dass sie das interessierte parietale Messfeld durch makroskopische Landmarken an der lateralen Hirnoberfläche (Sulci, Gyri) definiert haben und somit die heterogene intrinsische Organisation des IPL (Caspers et al., 2006) nicht berücksichtigt haben. In der vorliegenden Studie werden daher erstmalig die sieben, zytoarchitektonischen Areale des IPL (Caspers et al., 2006) auf Unterschiede im Verteilungsmuster der Neurone in den kortikalen Schichten untersucht. Die hierzu angewendete *Grey Level Index* (GLI-) Methode (Amunts et al., 2007) wurde bereits erfolgreich zur Untersuchung von Veränderungen der Mikrostruktur verschiedener Hirngebiete eingesetzt (Kawasaki et al., 2000; Vogeley et al., 2003; Hurlemann et al., 2005; Tepest et al., 2008). Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse bisheriger GLI-Dichteprofilanalysen in schizophrenen, postmortem Gehirnen.

Studie	Hirnregion	Anzahl schizophrener Gehirne/ Anzahl gesunder Gehirne	Histologische Färbung	Mittlere Dosis Neuroleptika (mg)/ Mittlere Dauer der Erkrankung (Jahre)	Unterschiede IPL Kortex bei Schizophrenie
Kawasaky et al. (2000)	BA 10	n= 10 (m: 5, w: 5)/ n= 10 (m: 5, w: 5)	Modifizierte Silberfärbung nach Gallyas	Nicht erwähnt/ m: 22.00, w: 23.75	↓ mittlerer GLI, signifikante GLI ↓ in Lamina III-VI
Vogeley et al. (2003): Modifikation der GLI-Methode nach Kawaskay et al. (2000)	BA 10	n= 20 (m: 10, w: 10)/ n= 20 (m: 10, w: 20)	Modifizierte Silberfärbung nach Gallyas	27,012.5 (Dosis der letzten 6 Monate prämortem)/ 19.82	Signifikant ↓ GLI in Lamina I-VI
Hurlemann et al. (2005)	CA1-CA4	n= 16 (m: 8, w: 8)/ n= 16 (m:8, w: 8)	Modifizierte Silberfärbung nach Gallyas	siehe Vogeley et al. (2003)	Kein veränderter GLI, keine veränderte Arealgröße der pyramidalen Lamina (CA1-CA4)
Trepest et al. (2008)	BA 9	gleiche Gehirne wie Vogeley et al. (2003)	Modifizierte Silberfärbung nach Gallyas	siehe Vogeley et al. (2003)	Signifikante GLI ↑ in Lamina V männlicher Gehirne; nach Ausschluss der Gehirne mit Fixationszeit in Formalin >5 Jahre signifikante GLI ↓ in Lamina V +VI der rechten Hemisphäre männlicher Patienten

Tabelle 1: Bisherige postmortem Grey Level Index (GLI-) Studien zur Analyse der Zellpackungsdichte in der grauen Substanz schizophrener Gehirne. CA= Cornu ammonis, BA= Brodmann Areal, m= männliche Gehirne, w= weibliche Gehirne, n= Anzahl

2 Ziele der Arbeit

Wenn die strukturelle Heterogenität des IPL bei gesunden Menschen durch die Abgrenzbarkeit zytoarchitektonischer Areale wiedergespiegelt wird und der IPL frühzeitig im Krankheitsverlauf der Schizophrenie involviert ist, stellt sich die Frage, ob die Manifestation der Erkrankung im IPL mit mikrostrukturellen Veränderungen der Hirnrinde korreliert. Die vorliegende postmortem Studie analysiert daher durch neuronale Zelldichtemessungen in der grauen Substanz, basierend auf der GLI-Methode, das zytoarchitektonische Profil der IPL Areale des an einer Schizophrenie erkrankten Menschen. Folgende Fragen sollen beantwortet werden: (i) Gibt es postmortem im Gehirn von an Schizophrenie erkrankten Patienten eine Variabilität in der Volumendichte neuronaler Zellen, die in der Konsequenz zu einem abweichendem laminären Muster des IPL Kortex führt? (ii) Gibt es Hinweise dafür, dass der Krankheitsbefall des IPL hemisphärisch unterschiedlich ist? (iii) Sind alle IPL Areale gleichermaßen bei schizophrener Erkrankung betroffen? (iv) Welchen Einfluss hat die Symptompräsentation auf die kortikale Architektur? Gibt es selektive Unterschiede in den IPL Arealen abhängig von der Zugehörigkeit zu einer diagnostischen Subgruppe der Schizophrenie?

3 Material und Methoden

3.1 Hirnsammlung und histologische Aufarbeitung der postmortem Gehirne

Die in der vorliegenden zytoarchitektonischen Studie analysierten postmortem Gehirne stammen aus der *Inferior Parietal Collection* des *Stanley Medical Research Institute* in Irland (<http://www.stanleyresearch.org/dnn/Default.aspx?tabid=199>, s. auch Tabelle 2). Insgesamt umfasst die Sammlung 48 Hemisphären. Hiervon stammen 24 Hemisphären von weißen, männlichen Körperspendern ohne psychiatrischer Vorgeschichte und 24 Hemisphären (14 linksseitige, 10 rechtsseitige) von einem demographisch ähnlichen Kollektiv, bei denen sich in einem mittleren Alter von 19.04 Jahren eine schizophrene Symptomatik klinisch erstmalig manifestiert hat.

<i>Determinanten</i>	Kontrollen (n= 24)	Gehirne von an Schizophrenie erkrankten Patienten (n= 24)
<i>Demografische</i>		
Alter zum Todeszeitpunkt (Jahre)	44.3 (\pm 9.3) ^{a)}	39.83 (\pm 10.7)
Geschlecht / Rasse	männlich/ kaukasisch	männlich/ kaukasisch
<i>Gehirngewebe</i>		
Anzahl Gehirnhemisphären (rechts: links)	10:14	10: 14
Gefrierzeit (Stunden) des Leichnams bis zur Fixierung des Gehirns	6.1 (\pm 4.9)	6.9 (\pm 4.8)
Fixationszeit in Formalin (Monate)	rechtsseitige Hemisphären: 50.4 (21-83) linksseitige Hemisphären: 64.7 (22-90) ^{b)}	rechtsseitige Hemisphären: 51.3 (24-88) linksseitige Hemisphären: 60.1 (19-91) ^{b)}
pH-Wert	6.67 (\pm 0.2)	6.52 (\pm 0.2)
Gehirngewicht (gram)	1479.3 (\pm 102.9)	1469.5 (\pm 100.8)
<i>Klinische Merkmale</i>		
Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation (Jahre)		19.1 (\pm 5.8)
Krankheitsdauer (Jahre)		20.8 (\pm 10.3)
Subtyp der Schizophrenie nach DSM-IV (n)		
paranoid: undifferenziert: desorganisiert		7:16:1
Lebenszeitdosis Antipsychotika/ Fluphenazin-Äquivalente (mg)		39501.04 (50- 300000) ^{b)}
Anwendung psychotroper Substanzen (n)		
C2: Drogen: Zigaretten	9:5:5	12:18:18
Todesursache		
kardiopulmonal: Suizid: andere	21:0:3	13:6:5

Tabelle 2: Charakteristika der Hirnsammlung

n= Anzahl der Körperspender, ^{a)} Mittelwert (\pm Standardabweichung), ^{b)} Mittelwert und Range (min-max)

Insgesamt erfüllten nach *DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition der American Psychiatric Association)* 16 der schizophrenen Patienten die diagnostischen Kriterien einer undifferenzierten Schizophrenie, 7 Patienten wurden in die Gruppe der paranoiden Schizophrenie eingeordnet und bei 1 Patienten wurde die Diagnose einer desorganisierten Schizophrenie gestellt. Alle Patienten hatten im Verlauf ihrer psychiatrischen Erkrankung eine antipsychotische Medikation und hatten prämortale eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 20,79 Jahren.

Alle postmortem Gehirne wurden in rostrokaudaler Richtung in 3-5cm große Gewebeblöcke geschnitten. Im Anschluss erfolgte eine Fixierung in Formalin und vor dem Einfrieren eine Kryokonservierung in einer 30%igen Sucrose-Lösung. Aus den Gefrierblöcken, die den IPL enthielten wurden 60 µm dicke koronare Schnittserien erstellt (Abb. 2). Hiervon wurde jeder 17. Schnitt (Abstand zwischen zwei Schnitten= 1.02 mm) mit einer Thioninlösung (für Nissl-Färbung) gefärbt und mit Permount-Medium eingedeckelt.



Abb. 2: Hemisphäre mit koronaren Hirnscheiben

3.2 Abgrenzung der IPL Areale

Die Abgrenzung der sieben IPL-Areale erfolgte mikroskopisch und nach den durch Caspers et al. (2006) etablierten zytoarchitektonischen Kriterien für die Differenzierung von IPL-Arealen. Diese Kriterien implizieren, dass Nervenzellen innerhalb eines Areals zwischen Lamina II und VI unterschiedlich angeordnet und verteilt sind, d.h. dass IPL-Areale sich durch ein spezifisches cytoarchitektonisches Profil voneinander unterscheiden. Auf jedem histologischen Schnitt mit eindeutig abgrenzbarem Areal wurde eine *Region of Interest* (ROI) markiert, die ca. 1-2 cm des Kortex umfasste. Zur repräsentativen Darstellung jedes Areals wurden jeweils 3 ROIs pro Areal und Hemisphäre auf 3 unterschiedlichen histologischen Schnitten ausgewählt. Zudem musste eine ROI zum Einschluss in weitere Verarbeitungs- und Analyseschritte folgende Bedingungen erfüllen: (i) eine ROI durfte keine histologischen Artefakte aufweisen, (ii) innerhalb einer ROI mussten die 6 Laminae eindeutig abgrenzbar sein und parallel zur Kortexoberfläche verlaufen, (iii) eine ROI durfte nicht direkt an der Grenze zu einem benachbarten Areal lokalisiert sein. Die visuelle Abgrenzung der Areale erfolgte verblindet, d.h. es war nicht bekannt, welche Hirnschnitte von schizophrenen oder gesunden Körperspendern stammten. Eine Zuordnung erfolgte erst vor der statistischen Auswertung.

3.3 Digitalisierung und Vorbereitung der histologischen Schnitte für die Messung des Grey Level Index (GLI)

Die auf einem histologischen Schnitt markierte ROI wurde in einer mäanderförmigen Sequenz von Einzelbildern und einer Auflösung von $1.02 \times 1.02 \mu\text{m}^2/\text{Pixel}$ unter einer ZEISS AxioCamMRm Kamera, die mit einem Lichtmikroskop (ZEISS Axioplan 2) verbunden war, eingescannt. Die digitale Mikroskopie erfolgte mit einem Zeiss Plan Neofluar 5x/0,15 Objektiv. Zur Verbesserung des Kontrasts wurde ein Grün-Gelb-Filter verwendet. Der motorisierte Objektisch des Mikroskops, der Autofocus und der Digitalisierungsprozess wurde durch die Software ZEISS Axioversion 4.7 gesteuert. Nachdem alle Einzelbilder zu einem Gesamtbild integriert waren (stitching), erfolgte eine Konvertierung in ein 8 bit Grauwertbild. In einem weiteren Prozessierungsschritt wurde anhand eines nach Schleicher et al. (1999) modifizierten

Schwellenwertverfahrens ein Binärbild erstellt. Hierbei wurden Nissl-gefärbte neuronale Zellkompartimente als Strukturen vom umgebenden Neuropil segmentiert. Eine Modifizierung ("*Tresholding*") war notwendig, da bisherige zytoarchitektonische Studien mit 20 μm dicken histologischen Schnitten, und nicht wie in der hier vorliegenden Studie mit 60 μm dicken histologischen Schnitten, durchgeführt wurden. Unter Berücksichtigung, dass die Schnittstärke positiv mit dem Grad der Überlagerung neuronaler Zellen korreliert, besteht bei inadäquater Schwellenwertadaptierung grundsätzlich die Möglichkeit, dass Zellen im Binärbild übersegmentiert werden und somit der Anteil der Zellen je Volumeneinheit falsch hoch gemessen wird. Zur Kontrolle, dass Nervenzellen durch den gewählten Schwellenwert mit möglichst genauer Pixelanzahl im Binärbild abgebildet werden, wurden mit einem Image J Makro (Version 1.42u) Nervenzellen im histologischen Grauwertbild umrandet (Abb. 3a)) und deren Konturfläche mit der im Binärbild verglichen (Abb. 3b)). Da der Segmentierungsprozess zusätzlich durch die Inhomogenität der Nervenzellen erschwert werden kann, wurden insgesamt 4 Gruppen von Nervenzellen abgegrenzt: (i) Nervenzellen, die sich klein und hell im 8-bit-Bild darstellen und (ii) solche, die sich groß und hell präsentieren, sowie (iii) kleine, dunkle Nervenzellen und (iv) große, dunkle Nervenzellen.

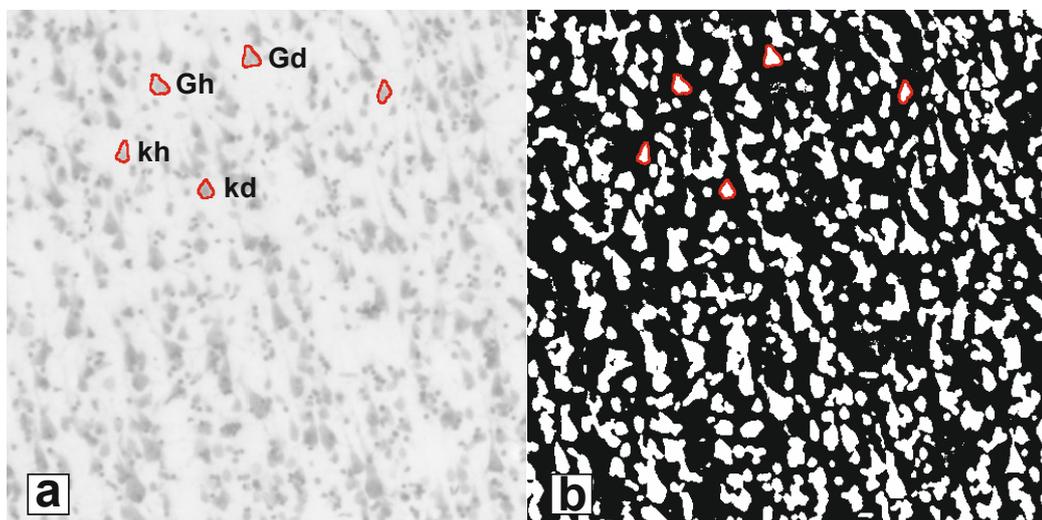


Abb. 3: Binarisierung des histologischen Grauwertbildes durch Anwendung eines Schwellenwertverfahrens: a) 8-bit-Grauwertbild mit manuell umrandeten Nervenzellen (rote Linien: Gh große helle Zelle, Gd große dunkle Zelle, kh kleine helle Zelle, kd kleine dunkle Zelle). b) Binärbild mit den segmentierten Zellen. Die durch eine rote Konturlinie begrenzten Flächen entsprechen den im Grauwertbild markierten Nervenzellen.

Die Auswertung der Image J-Daten mit Excel zeigte, dass die Darstellung neuronaler Zellen im 8-bit-Grauwertbild nur geringfügig von der Abbildung im Binärbild abwich. Die Anzahl von Pixeln, mit der Nervenzellen im Grauwertbild bzw. im Binärbild dargestellt wurden, diente als Maß für die adäquate Abbildung der Nervenzellen nach Segmentierung (Abb. 4). Insgesamt betrug die mittlere prozentuale Abweichung 3,528%.

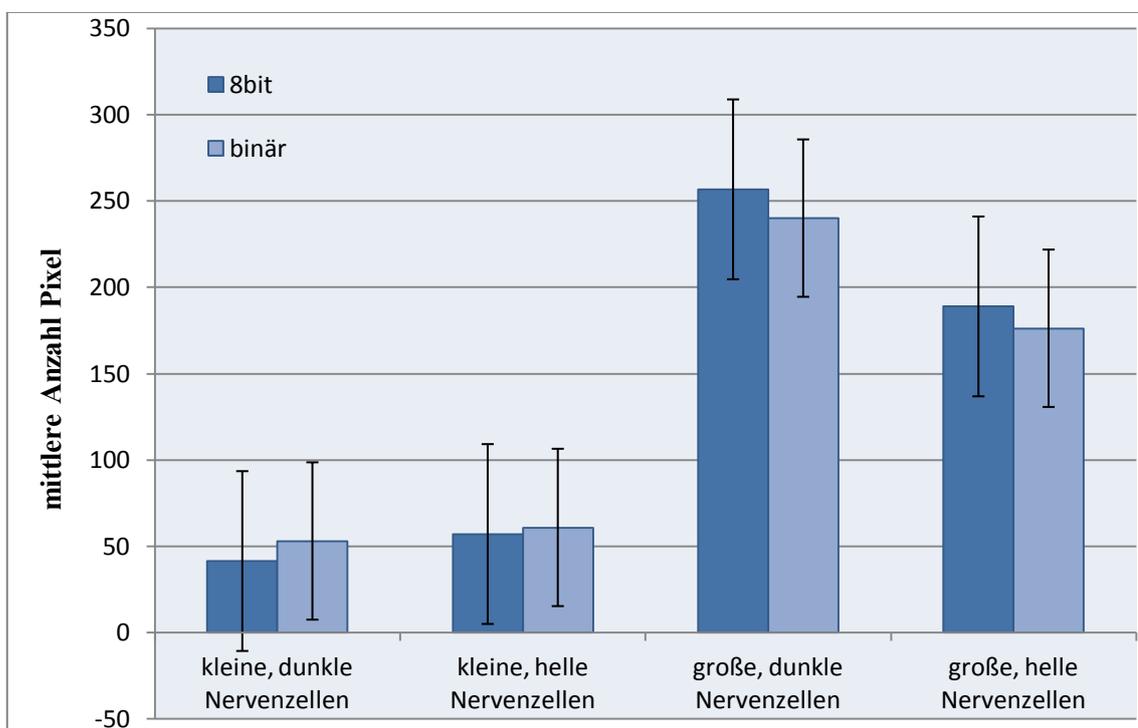


Abb. 4: Streuung Nervenzellen nach Bildsegmentierung: Nach dem Segmentierungsprozess wurden die Nervenzellen im Binärbild im Mittel mit einer ähnlichen Anzahl von Pixeln dargestellt.

Der kortikale Abschnitt jeder ROI wurde mit quadratischen Messfeldern, sogenannten tiles bedeckt. In jedem dieser tiles wurde der Anteil segmentierter Zellen bestimmt, der mit der lokalen Volumendichte neuronaler Zellen, dem *Grey Level Index* (GLI) korreliert. Durch das Segmentierungsverfahren ist der GLI unabhängig von der inhomogenen Färbung einzelner histologischer Schnitte. Unter der Annahme einer konstanten Verteilung nicht neuronaler Zellen (Gliazellen und Endothelzellen) (Wree et al., 1982) indiziert ein hoher GLI einen hohen Volumenanteil neuronaler Zellen. Die

lokal gemessenen GLI-Werte wurden zu einem GLI-Bild (Abb. 5a)) integriert. GLI-Bilder wurden im Anschluss für die Extraktion von Zelldichteprofilen verwendet.

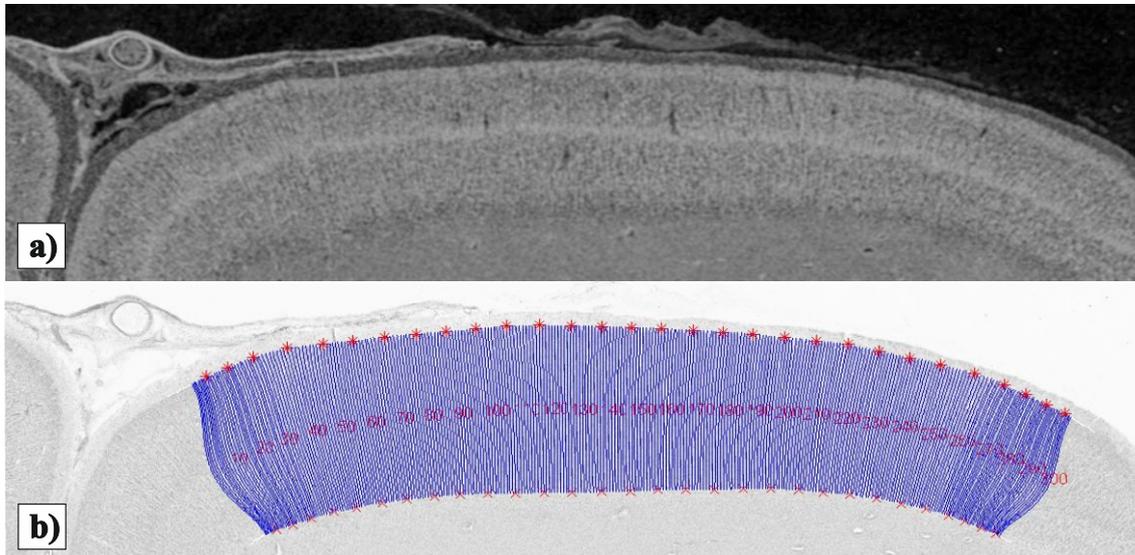


Abb. 5: a) **GLI-Bild** (hier beispielhaft PGp): hohe GLI-Werte (Zellkörper)= weiße Pixel (Grauwert 255), niedrige GLI-Werte (Neuropil)= schwarze Pixel (Grauwert 0) b) **Extraktion GLI-Profile** entlang von kurvi-linearen Traversen zwischen innerer und äußerer Konturlinie

3.4 Quantifizierung der Zytoarchitektonik durch Dichteprofile

Das laminäre Verteilungsmuster von neuronalen Zellen innerhalb der ROIs wurde durch GLI-Profile (Abb. 5b)) erfasst. Hierzu wurde jede ROI (3 pro Areal und Hemisphäre) mit äquidistanten, kurvenförmigen Traversen überlagert (Schleicher et al., 2005b), die senkrecht zur kortikalen Oberfläche verliefen und sich zwischen einer manuell eingezeichneten äußeren Konturlinie an der Lamina I/II-Grenze und am Übergang zwischen Lamina VI/Mark (innere Konturlinie) ausspannten. Die zytoarchitektonische Quantifizierung einer ROI erfolgte durch die Bestimmung von GLI-Werten entlang von 20 Traversen (Abstand der Traversen= 3 μ m) und der Extraktion von jeweils einer mittleren Profilkurve pro ROI. Aus den GLI-Profilkurven aller ROIs wurde pro Areal und Hemisphäre jeweils ein medianes Profil berechnet. Da die kortikale Dicke interindividuell in den einzelnen postmortem Gehirnen variiert, wurden hierfür im Vorfeld alle GLI-Profile auf eine kortikale Länge von 16 Bins standardisiert (Schleicher et al., 2005b) und in jedem Bin ein mittlerer GLI-Wert bestimmt werden (Amunts et al., 2003). Somit bilden 16 Bins eine kortikale Dicke von 100 % ab (Abb. 6). Ein Bin

spiegelt 6,25% der gesamten kortikalen Dicke wieder, wobei Bins grundsätzlich nicht-überlappende kortikale Sektoren sind. Die Anzahl von 16 Bins orientiert sich am *Sampling Theorem* (Schleicher et al., 2005b) und garantiert letztendlich, dass jede kortikale Lamina durch mindestens zwei Bins dargestellt wird. In der Konsequenz sind Bins unabhängig von einer interaktiven Abgrenzung zytoarchitektonisch definierter Laminae. Da ein Zelldichteprofil nicht nur durch interindividuelle Unterschiede der laminären Dicke verfälscht werden kann, sondern auch durch absolute Zelldichteunterschiede zwischen den Laminae der einzelnen Gehirne, wurden die in den Bins gemessenen Mittelwerte der Zelldichten normalisiert. Dazu wurde für jedes IPL-Areal der Mittelwert der gemessenen mittleren Zelldichten über alle Laminae (Bins) und Hemisphären gleich 1.0 gesetzt. Ein GLI-Wert > 1.0 sagt somit aus, dass die gemessene Zelldichte relativ größer ist, während ein GLI-Wert von < 1.0 ausdrückt, dass die gemessene Zelldichte relativ geringer ist (siehe Abb. 8-10). Insgesamt sind Werte ungleich 1.0 ein Indiz dafür, dass die gemessene Zelldichte spezifisch für den kortikalen Sektor des jeweiligen Areals ist und ein für das jeweilige Areal charakteristisches zytoarchitektonisches Profil zu erwarten ist. Eine Bestätigung hat mit einem entsprechenden statistischen Signifikanztest zu erfolgen.

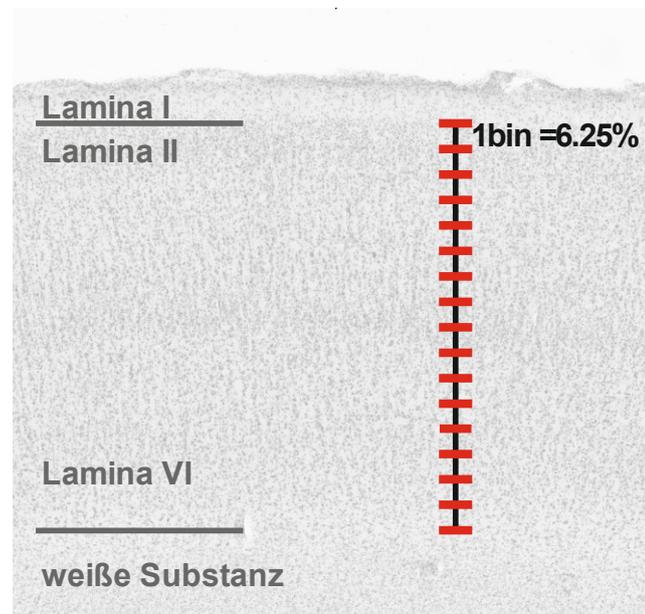


Abb. 6: Messung der mittleren neuronalen Zelldichte innerhalb eines Bins: Der IPL-Kortex, hier Areal PFm, wurde in 16 gleichgroße Bins aufgeteilt, die horizontal zu der kortikalen Oberfläche verlaufen. Bins decken die Laminae II-VI ab (= kortikale Tiefe von 100%). Rote Linien markieren die Ausdehnung des jeweiligen Bins.

3.5 Statistische Analyse

Zur Verifizierung, ob die Schizophrenie einen statistisch messbaren Effekt auf die kortikale Mikrostruktur des IPL hat, wurden Unterschiede der neuronalen GLI-Dichteprofile zwischen den einzelnen Gehirnen mit der Methode der Varianzanalyse (= *Analysis of Variance*= ANOVA) ermittelt. In einem ersten Analyseschritt wurde getestet, ob der Faktor Diagnose oder Hemisphäre einen signifikanten Einfluss auf die mittlere neuronale Zelldichte aller IPL-Areale (abhängige Variable) hat. Hierzu wurde eine 2x2-faktorielle ANOVA mit den unabhängigen Variablen Diagnose (Stufen: Erkrankt, Nicht-Erkrankt) und Hemisphäre (Stufen: links, rechts) durchgeführt. In einem zweiten Analyseschritt, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (= *repeated* ANOVA) für die Faktoren 16 Bins, sieben IPL-Areale und den beiden diagnostischen Subgruppen (paranoide vs. undifferenzierte Schizophrenie) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < .05$ festgelegt. Nach der Analyse statistischer Signifikanzen wurden Bins wieder einer anatomischen Lamina zugeordnet. Auf diese Weise konnte visualisiert werden, welche Laminae am deutlichsten zu einer signifikanten Variabilität der Zelldichteprofile von Schizophrenen und Gesunden beigetragen haben. Hierfür musste für die sieben IPL-Areale manuell die vertikale Ausdehnung jeder Lamina (Lamina II-VI) mithilfe eines Image J-Tools ausgemessen werden. Da 16 Bins einer kortikalen Tiefe von 100% entsprechen, konnten Bins mit der jeweiligen Lamina korreliert werden (Tabelle 3).

Um die Unähnlichkeit der GLI-Dichteprofilkurven von den IPL-Arealen Schizophrener und Gesunder zu beschreiben, wurde die Euklidische Distanz (ED) bestimmt. Je größer die Euklidische Distanz ist, desto größer die Unähnlichkeit zwischen den Profilkurven der IPL-Kortices Schizophrener und Gesunder.

<u>IPL-Areal PFop</u>	Mittlere Weite einer Lamina in mm	Anteil an der Gesamtkortex in %	Präsentiert durch Bin bis	
Lamina II	263,57	12,60	1	3
Lamina III	790,70	37,80	3	9
Lamina IV	139,33	6,66	9	10
Lamina V	471,22	22,53	10	13
Lamina VI	426,97	20,41	13	16
Mittlere kortikale Gesamtdicke	2091,78			
Mittlere Weite eines Bins	130,74			
<u>IPL-Areal PFt</u>	Mittlere Weite einer Lamina in mm	Anteil an der Gesamtkortex in %	Präsentiert durch Bin bis	
Lamina II	259,84	12,61	1	3
Lamina III	723,90	35,14	3	8
Lamina IV	148,21	7,20	8	9
Lamina V	490,36	23,81	9	13
Lamina VI	437,47	21,24	13	16
Mittlere kortikale Gesamtdicke	2059,79			
Mittlere Weite eines Bins	128,74			
<u>IPL-Areal PF</u>	Mittlere Weite einer Lamina in mm	Anteil an der Gesamtkortex in %	Präsentiert durch Bin bis	
Lamina II	262,07	12,41	1	2
Lamina III	785,38	37,19	2	8
Lamina IV	166,26	7,87	8	10
Lamina V	478,72	22,67	10	13
Lamina VI	419,16	19,85	13	16
Mittlere kortikale Gesamtdicke	2111,60			
Mittlere Weite eines Bins	131,97			

<u>IPL-Areal Pfm</u>	Mittlere Weite einer Lamina in mm	Anteil an der Gesamtkortex in %	Präsentiert durch Bin bis	
Lamina II	284,17	13,35	1	3
Lamina III	793,18	37,26	3	9
Lamina IV	190,35	8,94	9	10
Lamina V	461,15	21,66	10	13
Lamina VI	399,95	18,79	13	16
Mittlere kortikale Gesamtdicke	2128,79			
Mittlere Weite eines Bins	133,05			
<u>IPL-Areal PfcM</u>	Mittlere Weite einer Lamina in mm	Anteil an der Gesamtkortex in %	Präsentiert durch Bin bis	
Lamina II	237,13	12,02	1	2
Lamina III	769,96	39,01	2	9
Lamina IV	122,24	6,19	9	10
Lamina V	448,12	22,71	10	13
Lamina VI	396,07	20,07	13	16
Mittlere kortikale Gesamtdicke	1973,51			
Mittlere Weite eines Bins	123,34			
<u>IPL-Areal PGa</u>	Mittlere Weite einer Lamina in mm	Anteil an der Gesamtkortex in %	Präsentiert durch Bin bis	
Lamina II	253,59	12,03	1	2
Lamina III	755,86	35,86	2	8
Lamina IV	200,93	9,53	8	10
Lamina V	471,51	22,37	10	13
Lamina VI	426,12	20,21	13	16
Mittlere kortikale Gesamtdicke	2108,01			
Mittlere Weite eines Bins	131,75			

IPL-Areal PGp	Mittlere Weite einer Lamina in mm	Anteil an der Gesamtkortex in %	Präsentiert durch	
			Bin	bis
Lamina II	280,12	12,15	1	2
Lamina III	867,76	37,62	2	8
Lamina IV	200,14	8,68	8	10
Lamina V	524,32	22,73	10	13
Lamina VI	434,07	18,82	13	16
Mittlere kortikale Gesamtdicke	2306,41			
Mittlere Weite eines Bins	144,15			

Tabelle 3: Korrelation der kortikalen Weite jeder Lamina eines IPL-Areals mit dem zugehörigen Bin: 16 Bins entsprechen einer kortikalen Dicke von 100 % (Lamina II-VI). 1 Bin entspricht 6,25% der Kortex.

4 Ergebnisse

4.1 Schizophrenie und Zelldichte gemittelt über alle IPL-Areale

Der Effekt der Faktoren ‘Diagnose’ und ‘Hemisphäre’ auf den GLI, gemittelt über alle IPL-Areale und die Gesamtheit aller Bins, wurde mithilfe einer Zwei-Wege-Varianzanalyse (*two-way-ANOVA*) getestet. Die deskriptive Statistik zeigte einen tendenziell niedrigeren mittleren GLI-Wert in der Gruppe Schizophrener (*Mean ± SD*: 36.75 ± 1.86) im Vergleich zu den Kontrollen (*Mean ± SD*: 37.54 ± 1.76) (Abb. 7a). Die Differenz ist jedoch nicht signifikant ($p= 0.1176$). Bezüglich des Einflusses der hemisphärischen Seite auf den mittleren GLI konnte ein signifikanter Unterschied ($p= 0.0152$) (Abb. 7b) festgestellt werden. In der linken Hemisphäre wurde ein mittlerer GLI von $37.68 \pm SD 1.58$ gemessen, während in der rechten Hemisphäre die neuronale Zelldichte geringer war (*Mean ± SD*: 36.40 ± 1.94). Ein Interaktions-Effekt von hemisphärischer Seite und Diagnose wurde nicht beobachtet ($p= 0.8910$) (Abb. 7c). Die Abnahme des mittleren GLI-Wertes im IPL-Kortex Schizophrener im Vergleich zu den Kontrollen war ähnlich für die linke (*Mean ± SD*: 37.31 ± 1.69 vs. 38.05 ± 1.43) und rechte Hemisphäre (*Mean ± SD*: 35.96 ± 1.86 vs. 36.84 ± 2.01). Da der mittlere GLI-Wert, der über alle IPL-Areale und der gesamten kortikalen Weite ermittelt wurde gelegentlich einen Trend zu niedrigeren GLI-Werten bei schizophrenen Samples zeigte

und durch die hohe interindividuelle Variabilität bedingt sein konnte, wurde eine ergänzende Analyse der einzelnen IPL-Areale und der jeweiligen kortikalen Sektoren (Bins) durchgeführt.

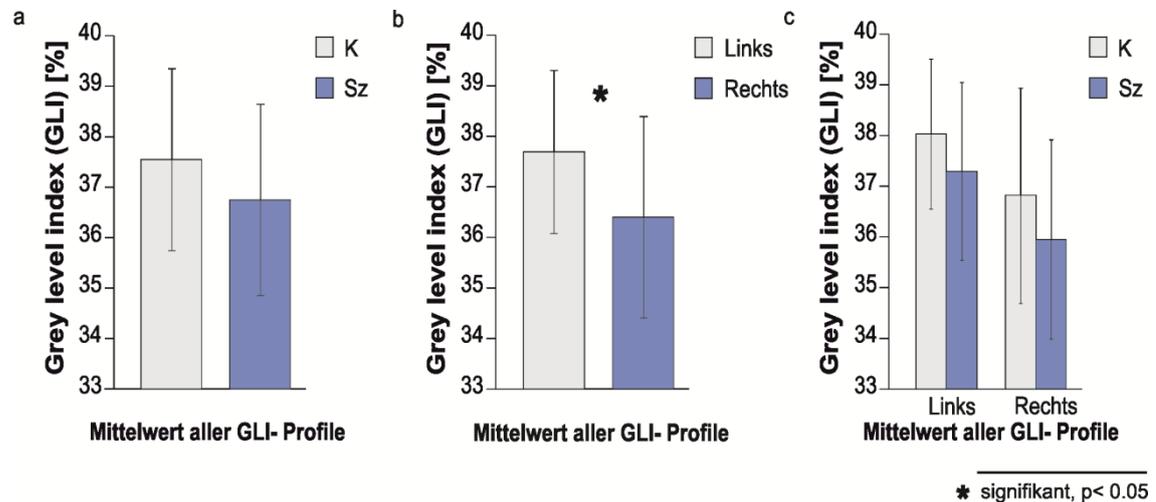


Abb. 7: Säulengraphik der generellen neuronalen Zelldichte extrahiert aus den GLI-Profilen des gesamten IPL-Kortex (x-Achse): **a)** Effekt der Diagnose auf den mittleren GLI **b)** Effekt der hemisphärischen Seite auf den mittleren GLI **c)** Interaktionseffekt der Kovarianten Diagnose x hemisphärischer Seite. Erwähnenswert ist, dass der GLI (y-Achse) den mittleren Volumenanteil aller Nissl-gefärbten Zellelemente widerspiegelt, der über alle Bins und alle IPL-Areale gemessen wurde. Ein GLI-Wert von z.B. 33 % verweist darauf, dass 67% der grauen Substanz (Referenzvolumen) durch Neuropil repräsentiert ist (ANOVA; Sz= schizophrene Gehirne (n=24), K= Kontrollen (n=24); Säulengraphik mit Standardabweichung SD.

4.2 Arealspezifische Effekte der Schizophrenie auf die Volumendichte der Zellkörper der Hirnrinde

Die Messung mittlerer, jeweils arealspezifischer GLI-Werte der sieben IPL-Areale ergab statistisch signifikante Unterschiede ($p < .05$, *repeated*-ANOVA) (Tabelle 4) sowohl in einigen Arealen, die im Bereich des Gyrus angularis lokalisiert sind, als auch in Arealen, die den Gyrus supramarginalis bedecken. Die mittleren GLI-Werte der Areale PGp und PGa des Gyrus angularis, sowie der Areale PFcm und PFop des kaudalen Teils des Operculum parietale unterscheiden sich bei an Schizophrenie erkrankten Patienten in einzelnen Laminae signifikant von denen der Kontrollen. Um festzustellen, ob die klinische Symptompräsentation ein das zytoarchitektonische Muster beeinflussender Faktor ist, wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse (paranoide

Schizophrenie, undifferenzierte Schizophrenie) durchgeführt. Hierbei ergab sich eine statistische Evidenz für Subgruppen spezifische Effekte. Veränderte GLI-Werte in den Arealen PFcm, PFop und PGa zeigen sich als gemeinsames Merkmal aller schizophrenen Gruppen (Gesamtgruppe, undifferenziertes Sample und paranoides Sample). Die Zugehörigkeit zur paranoiden Subgruppe war zusätzlich mit einer signifikant abweichenden neuronalen Volumendichte in dem Areal PFt korreliert. Für die Gruppe der undifferenzierten Schizophrenie wurden signifikante Unterschiede im zytoarchitektonischen Profil des Areals PFm gefunden. Der ermittelte signifikante Unterschied im Areal PGp in der schizophrenen Gesamtgruppe wurde hauptsächlich durch die Fälle der paranoiden Subgruppe bedingt, während sich in der Gruppe der undifferenzierten Schizophrenie dieser Unterschied nicht zeigte. PF war das einzige IPL-Areal, in dem keine statistisch signifikanten Veränderungen der Mikrostruktur gefunden wurden.

Areale	Gesamtgruppe	paranoid	undifferenziert
PGp	0.0208	0.0233	n.s.
PGa	0.0380	0.0357	0.0199
PFm	n.s.	n.s.	0.0301
PF	n.s.	n.s.	n.s.
PFcm	0.0157	0.0039	0.0291
PFt	n.s.	0.0045	n.s.
PFop	0.0438	0.0014	0.0240

Tabelle 4: Areale des unteren Parietallappens mit signifikanten Unterschieden in der neuronalen Zelldichte; n.s. nicht signifikant, Signifikanzlevel $p < .05$; repeated -measures ANOVA basierend auf 16 bin-means, 7 zytoarchitektonische Areale und Diagnose. Blau markierte p-Werte: signifikante Unterschiede, die typisch für die paranoide Subgruppe waren, grün markierter p-Wert: signifikanter Unterschied, der auf die Gruppe der undifferenzierte Schizophrenie begrenzt war.

4.3 Laminäre Verteilung des GLI bei Schizophrenen und Kontrollen

In den Abb. 8-10 werden die normalisierten mittleren GLI-Dichteprofile dargestellt. Es zeigen sich Unterschiede im laminären Muster der IPL-Areale zwischen Kontrollen und Schizophrenen und den verschiedenen Formen der Schizophrenie. Die Euklidische Distanz (ED) wurde als Maß für die Unähnlichkeit zwischen den GLI-Profilen schizophrener Gehirne und den der Kontrollen genutzt. Die Messung der ED erfasst relative Veränderungen der Volumendichte v.a. neuronaler Zellkörper, wobei BINs als GLI-Messeinheiten den jeweiligen Laminae zugeordnet werden. Die Unterschiede im Profilkurvenverlauf der schizophrenen Gesamtgruppe im Vergleich zur gesunden Gruppe betrafen sowohl die supragranulären als auch die infragranulären Laminae. In der Subgruppenanalyse der paranoid schizophrenen Stichprobe zeigte sich für die rostralen Areale PFcm, PFop, PFt des Gyrus supramarginalis eine Abnahme des mittleren GLI in Lamina IIIc und am Übergang der Lamina V/VI, jedoch eine Zunahme in Lamina II. Für die beiden Areale des Gyrus angularis (PGa, PGp) zeigte sich insbesondere eine Abnahme der neuronalen Zelldichte in der Lamina IIIa. Zudem demonstrierten die Profile der paranoiden Subgruppe eine höhere mittlere Zelldichte in der Lamina IV aller IPL-Areale, die in der *repeated*-ANOVA signifikant waren. Die mittleren GLI-Profilkurven der undifferenzierten, schizophrenen Stichprobe ergab erniedrigte neuronale Zelldichten in der Lamina VI der Areale PFop, PFm und PGa, die alle drei sich signifikant von denen der Kontrollen unterscheiden. Weitere Unterschiede waren in PFop und PGa in Form eines erhöhten Volumenanteils neuronaler Zellen in der Lamina IIIc erkennbar.

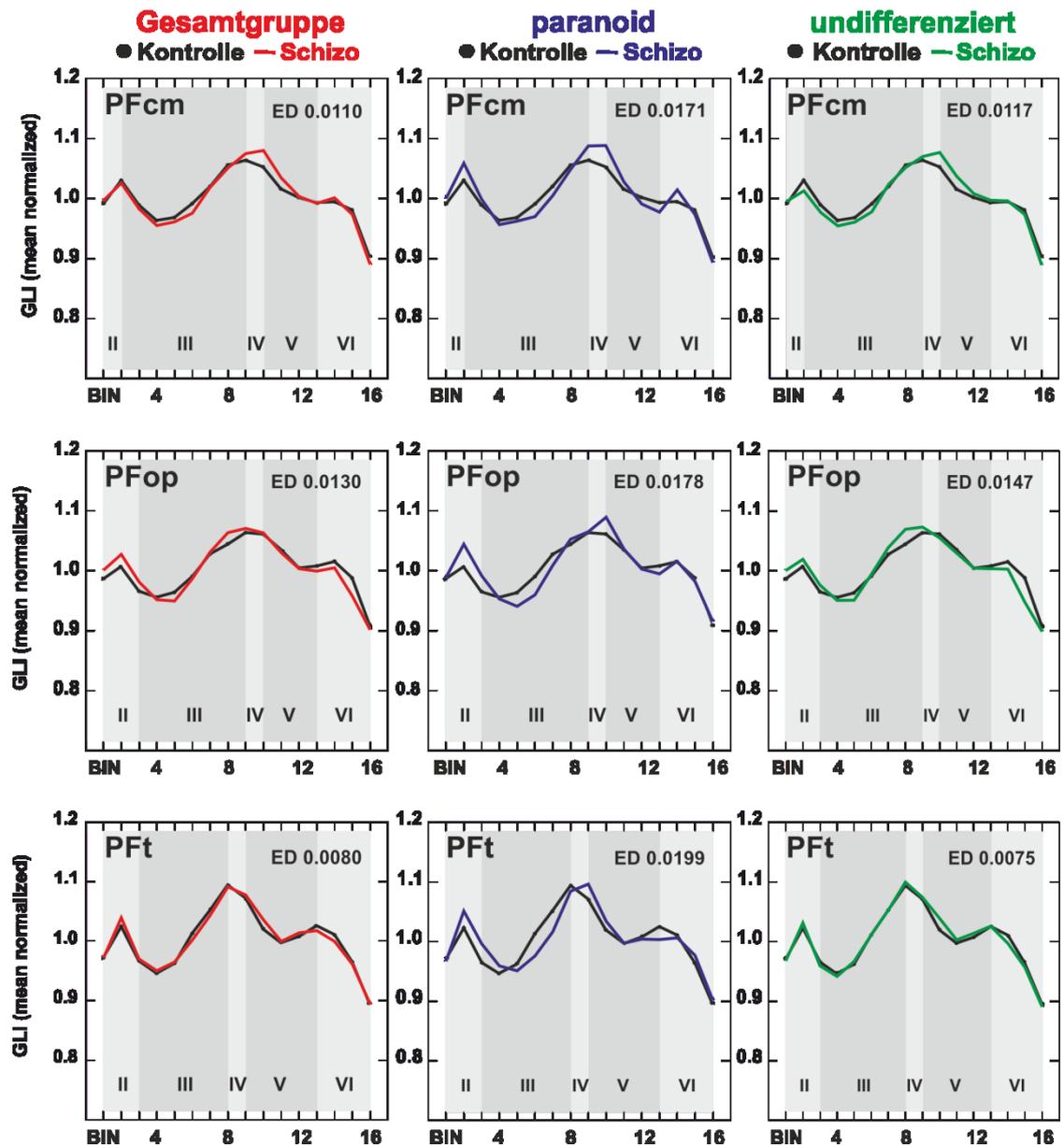


Abb. 8: Mittlere GLI-Profilkurven der rostralen IPL- Areale des Gyrus supramarginalis: Veränderungen im mittleren GLI- Profil der Areale PFcm und PFop sind Subgruppen übergreifend zu finden, Veränderungen im mittleren GLI- Profil des Areals Pft sind spezifisch für den paranoiden Subtyp; Profile quantifizieren laminäre Unterschiede durch Messung eines mittleren GLI-Wertes in jedem der 16 äquidistanten Messfelder (Bin), römische Zahlen: Laminae, ED: Euklidische Distanz (ED > 0.01 hohe Unähnlichkeit der Profilkurven, ED = 0 keine Unähnlichkeit).

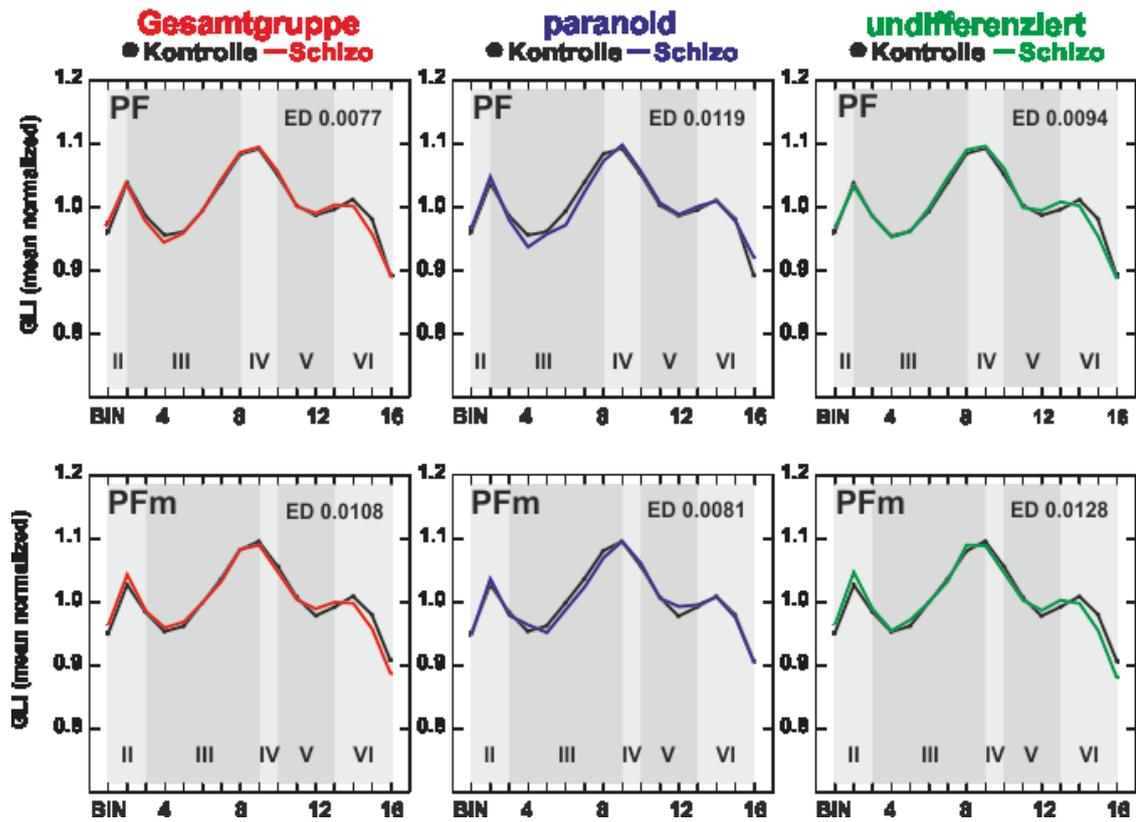


Abb. 9: Mittlere GLI-Profilkurven der zytoarchitektonischen Areale PF und PFM des kaudalen Gyrus supramarginalis: Veränderungen im mittleren GLI-Profil des Areals PFM sind spezifisch für den undifferenzierten Subtyp; Profile quantifizieren laminäre Unterschiede durch Messung eines mittleren GLI-Wertes in jedem der 16 äquidistanten Messfelder (Bin), römische Zahlen: Laminae, ED: Euklidische Distanz (ED > 0.01 hohe Unähnlichkeit der Profilkurven, ED = 0 keine Unähnlichkeit).

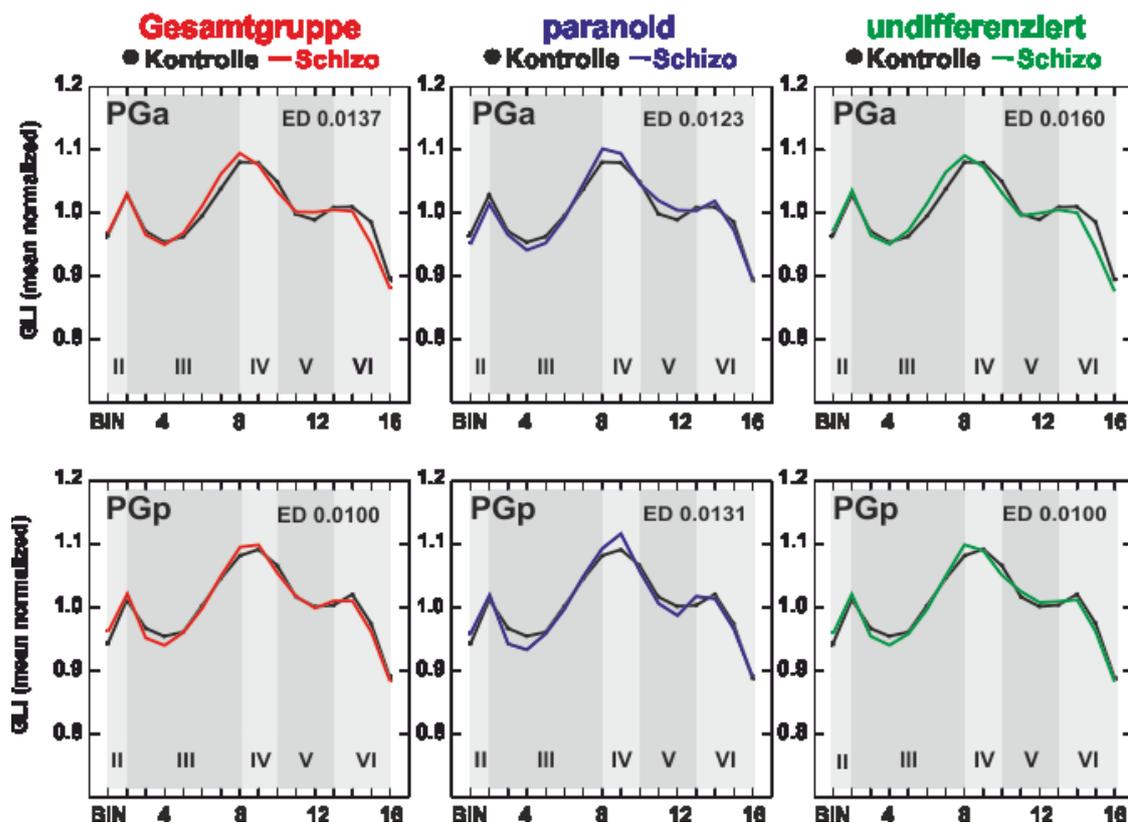


Abb. 10: Mittlere GLI-Profilkurven der Areale des *Gyrus angularis*: Veränderungen im mittleren GLI-Profil des Areals PGa sind Subgruppen übergreifend zu finden, Veränderungen im mittleren GLI-Profil von PGp sind hauptsächlich durch die Fälle der paranoiden Subgruppe bedingt; Profile quantifizieren laminäre Unterschiede durch Messung eines mittleren GLI-Wertes in jedem der 16 äquidistanten Messfelder (Bin), römische Zahlen: Laminae, ED: Euklidische Distanz (ED > 0.01 hohe Unähnlichkeit der Profilkurven, ED = 0 keine Unähnlichkeit).

5 Diskussion

5.1 Interpretation von veränderten Zellpackungsdichten im IPL von Schizophreniepatienten

Um die im Vergleich zu gesunden Menschen veränderten GLI-Profile von Schizophreniepatienten interpretieren zu können, muss berücksichtigt werden, dass der GLI ein untersucherunabhängiger Messparameter ist, welcher den Volumenanteil von Perikarya erfasst (Wree et al., 1982). Eine Veränderung des GLI kann bedingt sein durch unterschiedliche Zytoarchitektonik zwischen Arealen oder zwischen gesunden und erkrankten Gehirnen (Kawasaky et al., 2000; Vogeley et al., 2003; Trepest et al., 2008; Tabelle 1). Ein Einfluss interarealer Unterschiede im GLI und der Zytoarchitektonik wurde in der vorliegenden Arbeit durch mikroskopische Identifikation der vergleichbaren zytoarchitektonischen Areale ausgeschlossen. Die bei

der Schizophrenie relevanten geometrischen und zellulären Parameter mit Einfluss auf die Zellpackungsdichte und somit auf das kortikale GLI-Profil sind Laminadicke, Neuronengröße- und Anzahl sowie numerische Packungsdichte. Veränderungen dieser Parameter können unter Umständen durch Störungen während der kortikalen Reifung, z.B. Migrationsstörungen, hervorgerufen werden.

5.1.1 Methodischer Vergleich mit stereologisch-optischer Dissektorstudie im IPL schizophrener Gehirne

Die GLI-Profilanalysen der vorliegenden Arbeit wurden in postmortem Hirnschnitten der IPL- Hirnsammlung des *Stanley Research Institutes* durchgeführt. Eine quantitativ-histologische Untersuchung der selbigen Hirnschnitte erfolgte bereits durch Smiley et al. (2012) unter Anwendung der stereologisch-optischen Dissektormethode. Smiley et al. (2012) konnte keine signifikanten Veränderungen der kortikalen Dicke, der Neuronendichte und Neuronengröße in den histologischen Schnitten schizophrener Gehirne feststellen.

Unter dem Aspekt, dass die vorliegende Studie mithilfe der GLI-Methode signifikante Unterschiede in der Volumendichte von Nervenzellen zeigen konnte, stellt sich die Frage, inwieweit sich die Studie von Smiley et al. (2012) in der methodischen Herangehensweise von der vorliegenden Arbeit unterscheidet. Neben der Anwendung einer anderen quantitativen-histologischen Messmethode, unterscheiden sich die beiden Studien bezüglich der Bestimmung der IPL- Messfelder, der Untergliederung der Kortex in laminäre Abschnitte und der Differenzierung von Subgruppen.

Im folgendem wird unter Berücksichtigung bisheriger Erkenntnisse über die Struktur des IPL bei Gesunden und an Schizophrenie erkrankten Menschen die Sinnhaftigkeit der methodischen Vorgehensweise der vorliegenden Studie erläutert.

(i) Bestimmung von IPL- Messfeldern

In der quantitativ-histologischen Studie von Smiley et al. (2012) wurden die Messfelder anhand makroanatomischer, an der kortikalen Oberfläche befindlichen Landmarken definiert. Smiley et al. (2012) berücksichtigt somit die makroskopische Untergliederung des IPL in Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis.

Ein methodischer Nachteil entsteht dadurch, dass Smiley et al. (2012) zwar eine histologische Methode anwendet, jedoch die heterogene Organisation des IPL auf mikrostruktureller Ebene nicht einbezieht. Dies ist jedoch zur Abbildung von zellulären Messparametern wie der Zelldichte erforderlich. Caspers et al. (2006) konnte in gesunden Gehirnen eine zytoarchitektonische Parzellierung des Gyrus angularis in das Areal PGa und PGp zeigen, sowie eine Untergliederung des Gyrus supramarginalis in 5 zytoarchitektonische Areale nachweisen (PFt, PFop, PF, PFm, PFcm). Dementsprechend berücksichtigt die vorliegende Studie, dass der IPL in sieben zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale untergliedert ist. Diese Vorgehensweise wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauert, da gezeigt werden konnte, dass in der Gesamtgruppe schizophrener Gehirne nicht alle zytoarchitektonischen Areale des Gyrus supramarginalis ein signifikant verändertes zytoarchitektonisches Profil hatten. Krankheitsassoziierte Veränderungen des Zelldichteprofiles der IPL- Kortex können somit nur detektiert werden, wenn die bereits im gesunden bestehende zytoarchitektonische Heterogenität berücksichtigt wird. Diese spiegelt sich ebenfalls auf Ebene der Makrokonnektivität wieder. So konnte Caspers et al. (2011a) mittels probabilistischer Traktographie demonstrieren, dass die an der freien Oberfläche des IPL liegenden und in rostro-kaudaler Sequenz angeordneten Areale PFt, PF, PFm, PGa und PGp über Faserbahnen der weißen Substanz mit anderen Hirnregionen verbunden sind. Hierbei zeigten die rostralen IPL Areale (Gyrus supramarginalis) eine bevorzugte strukturelle Konnektivität mit Arealen des somatosensorischen Kortex, des prämotorischen Kortex und des oberen Parietallappchens. Die kaudalen Areale (Gyrus angularis) hatten eine besonders ausgeprägte Konnektivität zu präfrontalen Arealen, dem auditorischen Kortex, dem höheren visuellen Kortex, sowie zu Arealen des inferioren und rostralen Temporallappens. Bei schizophrenen Patienten mit einer Defizitsymptomatik scheinen insbesondere die aus dem Gyrus angularis in die weiße Substanz absteigenden Faserverbindungen verändert zu sein. So konnte Kirkpatrick et al. (1999) zeigen, dass MAP-2 (Mikrotubuli-assoziiertes Protein 2) immunreaktive interstitielle Zellen der weißen Substanz in BA39 vermehrt waren. Unter der Annahme, dass es sich bei den interstitiellen Zellen um Reste der Subplattenneurone handelt (Meyer et al., 1992; Kostovic und Rakic, 1980; Chun und Shatz, 1989), die embryologisch eine Rolle bei der Entstehung von Faserverbindungen zwischen kortikalen Arealen spielen (Suárez-Solá et al., 2009), kann geschlossen werden, dass das Konnektivitätsmuster der

weißen Substanz auch Einfluss auf die darüber liegenden graue Substanz hat. Mars et al. (2011) konnte mittels diffusionsgewichteter MRT *in vivo* zeigen, dass die vom rechten IPL ausgehenden Faserbahnen ihre Ursprünge in rostro-kaudal angeordneten Arealen haben, die weitgehend kompatibel mit den zytoarchitektonisch definierten IPL-Arealen waren (Caspers et al., 2006; Caspers et al., 2008).

Insgesamt kann vermutet werden, dass die IPL Areale mit einem veränderten zytoarchitektonischen Profil bei Schizophrenie eine andere strukturelle Einbindung im kortikalem Netzwerksystem (Ruschel et al., 2013; Caspers et al. 2011a) zeigen. Um dies zu untersuchen wäre ein integrativer Ansatz nötig, der mikroskopisch gewonnene anatomische Informationen über den IPL mit einem *in-vivo* Traktographie-Algorithmus kombiniert (Caspers et al., 2013b). Bis dato erfolgte keine Anwendung eines solchen Ansatzes auf Gehirne schizophrener Patienten.

(ii) Untergliederung der Kortex in laminäre Abschnitte

In der vorliegenden Studie wurde jede Lamina mit mindestens 2 Messfeldern (BINs) erfasst, so dass eine größere Wahrscheinlichkeit besteht auch geringfügige Veränderungen innerhalb einer Lamina zu erfassen. Demgegenüber hat Smiley et al. (2012) eine Segregation der Kortex in gelegentlich zwei Abschnitte durchgeführt, nämlich einem oberen kortikalem Abschnitt bestehend aus Lamina I-III und einem unterem kortikalem Abschnitt mit Einschluss der Lamina IV-VI. Dieses Vorgehen ist ungenau, da laminaspezifische Zelldichten- und Zellanordnungen vernachlässigt werden.

Barbas (1986) zeigte, dass das Ausmaß der laminären Differenzierung nicht nur eng mit der Konnektivität einer Region korreliert, sondern auch mit der Position einer Hirnregion innerhalb einer strukturellen Netzwerkhierarchie. Für den IPL als assoziative Region bedeutet dies, dass im Vergleich zu primären Hirnarealen zwar eine über dem Kortex gemittelte, geringere Zelldichte vorliegt (Collins et al., 2010), jedoch ein hohes Maß an interarealen Faserverbindungen gegeben ist (Scholtens et al., 2014). Da Schizophrenien als Diskonnektionsstörung angesehen werden, die Assoziationsareale in unterschiedlichem Ausmaß auf Ebene der Makro- und Mikrokonnektivität betreffen (Fitzsimmons et al., 2013; Fornito et al., 2012), ist neben der Untergliederung des IPL in sieben zytoarchitektonischen Areale, somit für jede Lamina eines IPL Areals die typische neuronale Anordnung und Zelldichte zu berücksichtigen. Von dem neuronalen

Volumentanteil einer Lamina kann dann indirekt auf das Ausmaß der intrakortikalen Konnektivität geschlossen werden. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die GLI-Messung nicht zwischen neuronalen Subpopulationen differenzieren kann. Dies bedeutet, dass der gleiche GLI-Wert durch relativ mehr kleine Nervenzellen oder durch relativ weniger große Nervenzellen erzielt werden kann. Die Feststellung der vorliegenden Studie, dass der generelle GLI-Wert von Schizophreniepatienten d.h. der über den gesamten Kortex und alle Areale ermittelte Zelldichtewert nicht signifikant von dem gesunder Menschen abwich, lässt sich durch einen inhomogenen Effekt von Schizophrenie auf die verschieden geformten neuronalen Zellen bestimmter Laminae erklären (Rajkowska et al., 1998). Zum Beispiel kann der Effekt einer relativen Abnahme von großen pyramidalen Zellen in Lamina IIIc durch relativ mehr kleine pyramidale Zellen in Lamina V kompensiert werden. Zudem ist es unter Berücksichtigung von in-vivo Messungen, die den Hinweis auf eine Reduktion der kortikalen Dicke im IPL von Schizophreniepatienten geben (Palaniyappan und Liddle, 2012a), nicht gänzlich auszuschließen, dass bei konstanter Zellzahl GLI-Veränderungen durch eine kortikale Dickenabnahme bedingt sind. Es muss jedoch angemerkt werden, dass ein direkter Vergleich von in-vivo-Messungen der kortikalen Dicken in MRT-Bildern und Messungen der kortikalen Dicken in postmortem Gehirnen nicht möglich ist. Dies liegt daran, dass zwar im postmortem Hirnschnitt die Rinden-Mark-Grenze durch die neuronale Zelldichte bestimmt wird, jedoch im MR-Bild die Ausdehnung der kortikalen Laminierung durch den Grad der Myelinisation bestimmt ist (Fatterpekar et al., 2002). Der Rinden-Mark-Kontrast im MR-Bild, insbesondere im T1-gewichteten, wird also von der Myeloarchitektonik bestimmt und weniger durch die Zytoarchitektonik, so dass eine abweichende Rinden-Mark-Abgrenzung zu potentiell falschen kortikalen Dicken in der T1-gewichteten MRT führt. Zudem besteht bei der Dickenmessung des Kortex das Problem, dass die kortikale Oberfläche aus Sulci und Gyri besteht (Wagstyl et al., 2015; Fischl und Dale, 2000). Das Ausmaß der Kortexfaltung lässt sich mit dem Gyriifikationsindex von Zilles et al. (1988) bestimmen. Dieser beschreibt das Verhältnis der gesamten kortikalen Kontur inklusiver Sulci und Gyri zu einer äußeren Kontur, die tangential zur kortikalen Gesamtoberfläche verläuft. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Gyriifikation positiv mit der kortikalen Oberfläche korreliert und durch die kortikale Dicke beeinflusst wird, jedoch nicht durch die Anzahl der Neuronen (Mota und Herculano-Houzel, 2015). Bei Patienten mit einer Schizophrenie konnte mittels

kranieller Magnetresonanztomographie eine Hypogyrifikation im Bereich des Gyrus temporalis superior/ inferiorer Parietallappen demonstriert werden (Palaniyappan und Liddle, 2012b). Zudem konnte Csernansky et al. (2008) eine abnormale sulcale Gestaltung im Bereich des Operculum parietale zeigen. Interessanterweise zeigen die IPL-Areale PFop und PFcm eine enge Lokalisation zu den beschriebenen gyralen und sulcalen Veränderungen, so dass spekuliert werden kann, ob signifikante Veränderungen des zytoarchitektonischen Profils der beiden IPL-Areale möglicherweise mit einer veränderten Gyrifikation einhergehen. Eine Herausforderung für zukünftige Studien wird es sein zytoarchitektonische Informationen aus postmortem Untersuchungen mit in-vivo Daten aus MRT-Untersuchungen zu kombinieren (Geyer et al., 2011; Walters et al., 2007).

(iii) Differenzierung von Subgruppen

In der vorliegenden Studie wurden mögliche Subgruppenunterschiede durch eine kollektivspezifische Analyse schizophrener Gehirne erfasst. Hierbei sollte die mit einer schizophrenen Subgruppe assoziierte Dysfunktion wie z.B. visuelle Halluzination nicht einem veränderten zytoarchitektonischen Profil zugeordnet werden, sondern vielmehr berücksichtigt werden, dass ein Hirnrindenareal nicht nur anhand seiner Zytoarchitektur klassifiziert werden kann, sondern auch anhand seiner funktionell relevanten Neuronen und der damit einhergehenden charakteristischen Verteilung von Neurotransmitter-Rezeptoren (Zilles und Amunts, 2009).

Alle Areale, die in der vorliegenden Studie ein signifikant verändertes mittleres Zelldichteprofil bei Schizophrenie hatten, zeichnen sich auch durch eine arealspezifische Rezeptorstruktur aus (Caspers et al., 2013a). Diese wiederum bestimmt die Funktion eines Areals und die Einbindung in das funktionelle Netzwerksystem (Seghier, 2013; Yeo et al., 2011). Die mikrostrukturelle Affektion von Arealen des rostralen und des kaudalen IPLs bei Schizophrenie, lässt vermuten, dass entsprechend der klinisch dominierenden Symptomatik bestimmte funktionelle Domänen des rostralen und kaudalen IPL gestört sind. Für die Entstehung von schizophrenen Symptomen ist insbesondere interessant, dass der rostrale IPL bei Prozessen der Handlungskontrolle- und Verarbeitung involviert ist (Caspers et al., 2010; Rozzi et al., 2008), der kaudale IPL dagegen bei kognitiven Aufgaben wie Sprachverarbeitung und Aufmerksamkeit (Seghier, 2013). Eine Dysfunktion im rostralen IPL bei Schizophrenie

ist somit z.B. gut mit Fremdbeeinflussungserleben (Jardri et al., 2011a; Schnell et al., 2008) vereinbar, eine inadäquate Informationsverarbeitung im kaudalen IPL dagegen z.B. mit Halluzinationen (Jardri et al., 2011b; Plewnia et al., 2007).

Zusammenfassend ist die vorliegende Studie der von Smiley et al. (2012) überlegen, da sie die im gesunden festgestellte zytoarchitektonische Heterogenität des IPL bei der Bestimmung der Zellvolumendichten in schizophrenen Gehirnen berücksichtigt und so arealspezifische Veränderungen des Zelldichte-Neuropil-Verhältnisses bei Schizophrenie aufzeigen konnte.

5.1.2 Laminaspezifische Veränderungen des GLI bei Schizophrenie durch die Zellanzahl

Ein Faktor, der die Zelldichte beeinflussen kann, ist eine Abnahme der Neuronenzahl. Die einzige Studie, die im parietalen Kortex Schizophrener diese Thematik untersucht hat, konnte jedoch keine Evidenz dafür liefern, dass die Anzahl an Nervenzellen sich bei Schizophrenie verändert (Pakkenberg, 1993). Auch die regelmäßige Einnahme von Antipsychotika (Haloperidol, Olanzapin) führt zu keiner relevanten Abnahme der neuronalen Gesamtanzahl. So zeigte eine Zellzählungsstudie im parietalen Kortex von antipsychotikaexponierten Affen eine signifikant niedrigere Gliazellanzahl, jedoch keine Veränderung der Anzahl der Nervenzellen (Konopaske et al., 2007). Bei einer Folgeuntersuchung des parietalen Cortex der antipsychotikaexponierten Affen konnte Konopaske et al. (2008) eine 20.5% niedrigere Astrozytenanzahl und eine nicht signifikante Erniedrigung der Oligodendrozytenanzahl um 12.9% feststellen. In der *Stanley "Parietal Collection"* mit schizophrenen Männern, die zu Lebzeiten Antipsychotika einnahmen, wurde eine reduzierte Oligodendrozytendichte in der Lamina III der BA 39 schizophrener Gehirne ermittelt (Vostrikov et al., 2013). Die in der vorliegenden Arbeit verwendete GLI-Methode misst alle Nissl-gefärbten Elemente und erfasst somit sowohl Nervenzellen als auch Gliazellen. In der Konsequenz kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass Veränderungen des GLI in den IPL Arealen auch durch Veränderungen der Gliazellanzahl beeinflusst sein können. Hier ist insbesondere auf die in der Gruppe der paranoiden Schizophrenie festgestellte mittlere GLI-Erniedrigung in Lamina IIIa des Areals PGa und PGp (siehe Abb. 8) zu verweisen, die möglicherweise durch eine Gliazellerniedrigung bedingt ist. Demgegenüber ist die insbesondere in der Lamina IIIc des Areal PGa festgestellte GLI-Erhöhung in allen

schizophrenen Gehirnen (siehe ebenfalls Abb.8) am ehesten Ausdruck einer Zunahme der neuronalen Zelldichte, da der erhöht gemessene mittlere GLI-Wert höchstwahrscheinlich schon die Reduktion von Gliazellen einbezieht. Insgesamt ist jedoch zu betonen, dass dieselbe Studie (Vostrikov et al., 2013) keine signifikanten Alterationen in BA 40 gefunden hat. Zudem haben andere postmortem Untersuchungen schizophrener Gehirne gezeigt, dass Veränderungen der Gliazelldichte nicht zwangsläufig mit Veränderungen der neuronalen Zelldichte korrelieren (Cotter, 2002; Schmitt et al., 2009).

5.1.3 Bedeutung von neuronaler Migration für das zytoarchitektonische Profil des IPL bei Schizophrenie und Besonderheiten in der vertikalen Organisation der IPL-Kortex

Die laminaspezifischen Veränderungen der GLI-Profile können theoretisch auch durch eine abweichende Kortikogenese bei Schizophrenie erklärt werden (Muraki und Tanigaki, 2015). Ein relativer Anstieg des GLI könnte Ausdruck für eine lokale Akkumulation von Neuronen sein, die eine abweichende Migration zeigen. Franco et al. (2011) konnte demonstrieren, dass die Soma-Translokation von früh- und spätgebildeten Neuronen auf einem intakten Reelin-Signal-Weg basiert. Im IPL von Schizophreniepatienten ergab die Auszählung von Reelin-immunreaktiven Zellen ein Reelindefizit (Kirkpatrick et al., 2001). Die Lamina I des IPL schizophrener Gehirne zeigte eine signifikante Abnahme der Dichte von Reelin-immunreaktiven Zellen um 21%, in Lamina VI um 34%. Die Laminae II-V zeigten mit 59-65% eine besonders ausgeprägte Dichteabnahme von Reelin-immunreaktiven Zellen. Für die Lamina II konnte keine Korrelation zwischen veränderter Dichte von Reelin-immunreaktiven Zellen und der Dichte Nissl-gefärbter Neurone ermittelt werden.

Nicht nur die horizontalen Schichten der IPL-Kortex scheinen bei der Schizophrenie eine veränderte Organisation zu zeigen, sondern auch die vertikalen Kolumnen, welche durch die GLI-Messung parallel zur Oberfläche miterfasst werden (Schleicher et al. 2005a), sind scheinbar anders organisiert (Casanova et al., 2008; Casanova et al., 2005). So konnte gezeigt werden (Casanova et al., 2008; Casanova et al., 2005), dass von den kaudalen zu den rostralen neokortikalen Arealen die Zellpackungsdichte zunimmt und das Volumen der Minikolumnen dagegen abnimmt. Dies scheint bei

Schizophrenie auch der Fall im Gyrus fusiformis zu sein (Di Rosa et al., 2009), der wie auch der IPL bei der Erkennung mimischer Affektausdrücke beteiligt ist und eine veränderte funktionelle Aktivierung bei Schizophrenie zeigt (Streit, 2001). Zudem wurde darüber berichtet, dass die mit normalem Altern assoziierte Abnahme des Minikolumenraumes (Arendt, 2004; Chance et al., 2006) bei Schizophrenie insbesondere im Assoziationskortex ausbleibt und somit die Neuroplastizität gestört ist (Chance et al., 2008; Di Rosa et al., 2009). Insgesamt unterstützen die hier beschriebenen Studienergebnisse, sowohl die Theorie, dass es sich bei der Schizophrenie um eine Diskonnektionsstörung handeln kann (Fitzsimmons et al., 2013; Fornito et al., 2012), als auch die Vorstellung, dass die Schizophrenie eine mit der Entwicklungs- und Weitergestaltung der Hirnrinde assoziierte Störung ist (Rapoport et al., 2005).

5.2 Selektive Vulnerabilität einzelner Laminae und IPL Areale bei Schizophrenie

Der GLI korreliert invers mit dem Neuropil (Schleicher et al., 1990; Schleicher et al., 1999; Schleicher et al., 2005a). Im IPL Schizophrener ist das Neuropil-Zell-Verhältnis entsprechend der sich bei Schizophrenie manifestierenden lamina- und arealassozierten Zellpackungsdichten verändert. Die durch Selemon und Goldman-Rakic (1999) propagierte *“reduced neuropil hypothesis”* bei Schizophrenie ist im IPL nur auf bestimmte Laminae der zytoarchitektonischen Areale anwendbar.

Vorherige zytoarchitektonische Studien haben die GLI-Methode erfolgreich angewendet, um Veränderungen in der grauen Substanz des frontalen Assoziationskortex von Schizophreniepatienten zu detektieren. Treppe et al. (2008) zeigte bei männlichen Schizophreniepatienten in BA 9 eine selektive GLI-Erhöhung der Lamina V. In der hier vorliegenden GLI-Studie des IPL wurde insbesondere in den Gehirnen der Patienten mit einer undifferenzierten Schizophrenie eine mittlere GLI-Erhöhung der Lamina Va festgestellt. Die dominierenden Zellen der Lamina V sind die Pyramidenzellen, die relativ dichter gepackt sind aufgrund einer anzunehmenden Abnahme des Neuropils (Selemon und Goldman-Rakic, 1999). Strukturell wird das Neuropil u.a. durch die dendritischen Dornfortsätze (*Spines*) der Pyramidenzellen gebildet, die glutamaterge Rezeptoren z.B. vom NMDA-Typ haben (Petralia et al., 1994). Interessanterweise ist die mittlere NMDA-Rezeptordichte im Areal Pfm von

Gesunden im Vergleich zu allen anderen IPL-Arealen am größten (Caspers et al., 2013a), so dass spekuliert werden kann, ob die spezifische Veränderung von PFM bei Patienten mit undifferenzierter Schizophrenie Ausdruck eines glutamatergen Defizits ist. Dies wäre kompatibel mit der Glutmathypothese bei Schizophrenie (Hu et al., 2014). Diese geht davon aus, dass es bei Schizophrenie zu einer Unterfunktion des glutamatergen NMDA-Rezeptors kommt (Gonzalez-Burgos und Lewis, 2012; Olney und Farber, 1995). Der NMDA-Rezeptor kann dabei in seinen Rezeptoreinheiten verändert (Schmitt et al., 2010) oder auch vermindert phosphoryliert sein (Li et al., 2009), so dass sich die synaptische Plastizität (Schmitt et al., 2011) verändert. Eine Retraktion des Neuropils, die teilweise laminaspezifisch zu sein scheint (Black et al., 2004) ist auch Ausdruck eines Verlusts von *Spines* und damit vereinbar mit einer verminderten synaptischen Transmission. Davidsson et al. (1999) konnten demonstrieren, dass das synaptische Vesikelprotein rab3a im parietalen Kortex von Schizophreniepatienten reduziert war und eine verminderte Synapsendichte angenommen werden kann. Darüber hinaus wird das Neuropil auch durch Gliazellen gebildet. Rajkowska et al. (2002) fand in der Lamina V des dorsolateralen Präfrontalkortex von Schizophreniepatienten eine Reduktion der GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) immunreaktiven Astrozyten, so dass eine veränderte Neuronen-Glia Interaktion in der Lamina V nicht auszuschließen ist. In der Folge kann dies zu einer Dysfunktion führen. In Affenstudien konnte gezeigt werden, dass insbesondere die Lamina V Ausgangspunkt für kortikostriatale Projektionen ist (Jones et al., 1977). Dabei hat der posteriore parietale Kortex insbesondere Faserverbindungen zum Nucleus caudatus und Putamen (Selemon und Goldman-Rakic, 1985; Yeterian und Pandya, 1993). Beide Strukturen zeigen bei Schizophrenie volumetrische Veränderungen (Mamah et al., 2007; Hokama et al., 1995). Zudem fanden sich klinisch psychotische Symptome bei einem männlichen Patienten mit lakunärem Infarkt des Putamen (Farid und Mahadun, 2009).

Eine Vulnerabilität der Lamina V bei Schizophrenie ist möglicherweise auch durch ihre hohe Dichte an D2-Rezeptoren bedingt (Lidow et al., 1991; Meador-Woodruff, et al 1996). Denn Dopamin ist ein wichtiger Neuromodulator, um die Bedeutung („*Saliency*“) von Umweltreizen einzuordnen (Heinz und Schlagenhauf, 2010; Kapur et al., 2005). In diesem Kontext konnte gezeigt werden, dass sog. Prädiktionsfehler, d.h. das Maß der Abweichung der erwarteten und tatsächlich eingetretenen Konsequenz

einer Handlung oder Stimulusverarbeitung, eine Bedeutung bei der Entstehung von Halluzinationen haben (Horga et al., 2014) und die Art der Entscheidungsfindung bei Schizophreniepatienten beeinflussen. Letzteres ist assoziiert mit einer parietalen Dysfunktion (Paulus et al., 2002). Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Gehirne von Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie zeigten nicht nur eine veränderte neuronale Zellpackungsdichte in Lamina V, sondern auch ein signifikant verändertes GLI-Profil des Areals Pft. Das Areal Pft ist involviert bei Funktionen des Spiegelneuronensystems, wie die Handlungsbeobachtung- und Nachahmung, sowie der Zuweisung einer Urheberschaft zu einem bestimmten Handlungseffekt (Caspers et al., 2010). Bei Schizophrenie kommt es häufig zu einer Fehlattribution von Handlungen und dem Gefühl des von außen Gemachten, da der von einem Schizophreniepatienten erwartete und tatsächlich erlebte Handlungseffekt voneinander abweichen (Kato et al., 2011; Buccino und Amore, 2008; Arbib und Mundhenk, 2005). Eine wesentliche Bedeutung für die Entstehung psychotischen Erlebens hat also die Vorhersage eines Handlungseffektes. Kilner et al. (2007) hat die Theorie der Vorhersagekodierung (*predictive coding*) aufgestellt, nach der Vorhersagefehler eines Handlungseffektes durch reziproke Interaktionen auf kortikaler Ebene entstehen. Für das Spiegelneuronensystem bedeutet dies, dass insbesondere die Areale mit Beteiligung bei der Handlungsbeobachtung hierarchisch organisiert sind und die anatomische Konnektivität zwischen diesen Arealen reziprok ist. Unter dem Aspekt, dass Pft in der Gruppe der paranoiden Schizophrenie ein signifikant verändertes zytoarchitektonisches GLI-Profil gezeigt hat, stellt sich also die Frage, welche Bedeutung Pft bei der hierarchischen Informationsverarbeitung im IPL von Schizophreniepatienten hat. Nach der Theorie von Kilner et al. (2007) besteht ein beidseitiger Informationsfluss d.h. *feedforward*-Verbindungen zu höheren kortikalen Arealen und *backward*-Verbindungen zu sekundären, sowie primären Hirnrindenarealen. Vorhersagefehler würden also aus hierarchisch niedrigeren Arealen via *forward*-Verbindungen zu höheren kortikalen Arealen wie dem Assoziationskortex des IPL geschickt. Für Pft würden hieraus *backward*-Verbindungen zu S1 und primär visuellen Kortexabschnitten resultieren, da diese Hirnareale eine hohe strukturelle Konnektivität mit Pft haben (Caspers et al., 2011a). In der Schlussfolgerung kann die Hypothese aufgestellt werden, dass es bei Schizophrenie zu einer Störung des reziproken Informationsflusses kommt und hierdurch Vorhersagefehler nicht minimiert werden können, so dass die Input-Information divergent zur multimodal verarbeiteten Information ist. Interessanterweise

zeigen im Areal PFt von Patienten mit paranoider Schizophrenie die Laminae II und III einen veränderten mittleren GLI-Wert. Diese supragranulären Laminae gelten als Input für kortikokortikale Verbindungen (Opris I, 2013; Das und Gilbert, 1995; Kritzer und Goldman-Rakic, 1995), so dass ein veränderter Informationsfluss zwischen S1 und IPL vorstellbar ist. Zudem ist bei einem veränderten mittleren GLI-Wert in Laminae V des Areals PFt von Patienten mit paranoider Schizophrenie eine veränderte *feedback*-Projektion zu S1 und anderen primär sensorischen Arealen anzunehmen, da *feedback*-Axone im Vergleich zu den *feedforward*-Axonen primär von den infragranulären Laminae ausgehen (Pandya und Sanides, 1973; Markov et al., 2013).

Ein weiteres zytoarchitektonisches Areal, welches ein verändertes Zelldichteprofil bei der paranoiden Schizophrenie zeigte, war das Areal PGp. Dieses Areal gleicht von der Rezeptorstruktur dem extrastriären, visuellen Kortex (Caspers et al., 2012) und hat eine hohe strukturelle Konnektivität mit den höheren visuellen Arealen, der Insula, sowie dem Temporallappen mit auditorischem Kortex und Hippocampus (Caspers et al., 2011a). Alle zuletzt genannten Hirnstrukturen haben eine zentrale Bedeutung in der Pathologie der Schizophrenie. Eine insuläre Dysfunktion bei Schizophrenie ist u.a. mit einer veränderten Prozessierung des mimischen und auditorischen Affektes assoziiert (Wylie und Tregellas, 2010), strukturelle Veränderungen des Hippokampus bei Schizophrenie (Harisson, 2004) sind ebenso detektiert wurden, wie Störungen des deklarativen Gedächtnisses (Preston et al., 2005) und die Assoziation von Positivsymptomatik mit einer Dysfunktion temporaler Strukturen (Zierhut et al., 2010). Zudem ist spannend, dass weitgehend alle IPL Areale schizophrener Patienten mit signifikanter mittlerer Zelldichteprofiländerung (PFt, PGp, PFm, PGa) Faserverbindungen zum motorischen Kortex haben (Caspers et al., 2011a). Im Kontext der Vorhersagetheorie von Kilner et al. (2007), kann spekuliert werden, dass dies Ausdruck einer veränderten motorischen Handlungskontrolle bei Schizophrenie ist. Erwähnenswert ist auch die Beteiligung des ventralen Anteils von PFm im ventralen Aufmerksamkeitssystem (Cieslik et al., 2010; Eickhoff et al., 2011b), sowie die Konnektivität von PFm zum intraparietalen Sulcus (IPS) als Bestandteil des dorsalen Aufmerksamkeitssystems (Vossel et al., 2012; Fox et al., 2006). Es kann also die Hypothese aufgestellt werden, dass bei der Schizophrenie durch die Affektion von PFm eine andere aufmerksamkeitsgesteuerte Selektion von sensorischen Stimuli erfolgt und so die motorische Antwort von dem erwarteten motorischen Effekt abweicht. Zudem

scheint PFM die TPJ-Region mitzubilden (Mars et al., 2011), so dass die Vulnerabilität von PFM bei Schizophrenie und eine möglicherweise hiermit einhergehende veränderte Aufmerksamkeit für soziale Reize (Wible, 2012) zu einer undynamischen und situationsunangemessenen, sozialen Kommunikation führen könnte.

Auf laminärer Ebene war in der Gruppe der paranoiden Schizophrenie der mittlere GLI von Lamina V und IIIa erniedrigt. In welcher Form es durch eine Abnahme der neuronalen Zelldichte zu veränderten intrakortikalen und kortikokortikale Faserverbindungen kommt, ist in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurden. Benes et al. (1987) konnte jedoch im cingulären Kortex von an Schizophrenie erkrankten Menschen für die Lamina IIIa eine Zunahme von axonalen Faserbahnen demonstrieren und nahm an, dass hierdurch möglicherweise ein vermehrter assoziativer Input bedingt ist. Kürzlich konnte in einer bei Patienten mit einer erstmaligen schizophrenen Episode durchgeführten *Resting-State*-Studie anhand Theta-Band-Oszillationen eine Hyperkonnektivität innerhalb eines Netzwerkes aus linkem inferiorem frontalem/orbitofrontalem Kortex, lateralem und medialem temporalem Kortex, sowie dem IPL festgestellt werden (Andreou et al., 2014). Da die Generation der Theta-Band-Oszillation auf einem Zusammenspiel glutamaterger Pyramidenzellen und Parvalbumin-positiver GABA-Interneuronen basiert (Sohal et al., 2009; Bartos et al., 2007), verweist das Ergebnis auch auf eine für die Mikroebene veränderte intersynaptische Mikrokonnektivität. In der für diese Arbeit durchgeführten Studie zeigen sich nicht nur für die Laminae mit glutamatergen Pyramidenzellen veränderte Zelldichte/ Neuropil-Verhältnisse, sondern auch für die Lamina II, in der ca. 1/3 aller Interneurone GABA-positiv sind (Lewis, 2000). Ein erhöhter mittlerer GLI der Lamina II konnte insbesondere bei Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie gefunden werden und lässt auf eine Veränderung der Lamina II schließen. Diese scheint jedoch nicht spezifisch für den IPL als Assoziationsareal zu sein, sondern eine arealübergreifende Veränderung bei Schizophrenie zu sein, welche möglicherweise auf einen Netzwerkeffekt hindeutet. So berichtete Pennington et al. (2008) im insulären Kortex über eine reduzierte Somagröße der Neurone der Lamina II. Zudem scheint es bei Schizophrenie auch für die Lamina II des cingulären Kortex eine veränderte Anordnung neuronaler Zellen zu geben (Benes und Bird, 1987). Bisher wurden Pathologien der Lamina II durch eine bei Schizophrenie veränderte GABAerge synaptische Transmission erklärt (Benes und Berretta, 2001). Insbesondere ein GABA-

Defizit scheint einen psychotropen Effekt zu haben (Ahn et al., 2011) und mit einer Hochregulation von GABAA-Rezeptoren an pyramidalen Zellen von schizophrenen Patienten (Volk et al., 2002) einherzugehen. Eine hohe mittlere Dichte GABA-erger Rezeptoren wurde beim Gesunden insbesondere im Gyrus angularis gefunden (Caspers et al., 2013a), aber auch im Areal PFT, welches neben PGp in der Gruppe der paranoiden Schizophrenie ein signifikant verändertes Zelldichteprofil zeigte. Eine Vulnerabilität der Areale PFT, PGp und PGa bei Schizophrenie ist möglicherweise nicht nur verbunden mit einem veränderten GABA-Rezeptorprofil der Lamina II und einer veränderten inhibitorischen Projektion zu Lamina III und V (Keverne, 1999), sondern gegebenenfalls auch Ausdruck einer Affektion des durch das GABA-System modulierten kognitiven Funktionsniveaus (Möhler, 2009). Bei Schizophrenie treten kognitive Defizite mit einer Störung der neuronalen Synchronizität auf, die durch das GABA-System gesteuert wird (Chen et al., 2014; Lewis et al., 2012; Gonzalez-Burgos et al., 2011). In der Folge ist es nicht verwunderlich, dass neue therapeutische Ansätze gesucht werden, die in das GABAerge System von Schizophreniepatienten eingreifen und so möglicherweise zu einer Besserung der Kognition führen (Buchanan et al., 2011; Vinkers et al., 2010). Neben dem GABAergen Rezeptorsystem spielt auch der D1-Rezeptor eine Rolle bei Schizophrenie und wurde als bedeutender Faktor bei der Entstehung von Arbeitsgedächtnisdefiziten identifiziert (Williams und Castner, 2006; Tura et al., 2008). Hirvonen et al. (2006) konnte zeigen, dass hohe D1-Rezeptordichten u.a. im Gyrus angularis mit einem erhöhten genetischen Risiko verbunden sind an einer Schizophrenie zu erkranken. Dies ist spannend, da das Areal PGa bei Gesunden die höchste mittlere D1-Rezeptordichte von allen IPL-Arealen gezeigt hat (Caspers et al., 2013a) und PGa in der hier vorliegenden Studie unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer schizophrenen Subgruppe ein signifikant verändertes mittleres GLI-Profil im Vergleich zu den Kontrollen gezeigt hat.

Eine Zunahme der mittleren Zelldichte in den Laminae IIIc/ IV zeigte sich nicht nur für die paranoide Subgruppe, sondern auch in der Subgruppe der undifferenzierten Schizophrenie. Im dorsolateralen präfrontalen Assoziationskortex wurden erhöhte Zelldichten bei Schizophrenie als Hinweis für eine Reduktion des u.a. von Axonterminalen und dendritischen *Spines* gebildeten interneuronalen Raums gewertet (Lewis und Sweet, 2009; Selemon und Goldman-Rakic, 1999). Dieser Erklärungsansatz ist auf den parietalen Assoziationskortex übertragbar, da es ausgeschlossen werden

kann, dass eine Zunahme der Zelldichte durch eine veränderte neuronale Gesamtanzahl des parietalen Kortex bedingt ist (Pakkenberg, 1993). Zudem ist die von Davidsson et al. (1999) gefundene Reduktion des synaptischen Vesikelproteins rab3a im parietalen Kortex von an Schizophrenie erkrankten Menschen vereinbar mit einer reduzierten Spinedichte. Eine verminderte *Spinedichte* wurde in Studien des präfrontalen Assoziationskortex insbesondere selektiv für die Basaldendriten der Pyramidenzellen der tiefen Lamina III gefunden (Kolluri et al., 2005; Glantz und Lewis, 2000; Garey et al., 1998) und war mit einer Reduktion der Somagröße assoziiert (Pierri et al., 2001; Rajkowska et al., 1998). Eine reduzierte Somagröße konnte Smiley et al. (2012) nicht für die Lamina III des Gyrus supramarginalis zeigen, was jedoch nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen im präfrontalen Assoziationskortex steht. Vielmehr wird erneut deutlich wie wichtig die arealbezogene Auswertung ist, um neuronale Veränderungen im Gyrus supramarginalis von postmortem Gehirnen schizophrener Menschen zu detektieren. So war insbesondere das volumetrisch größte Areal des Gyrus supramarginalis (Caspers et al., 2008), nämlich PF, in keiner Subgruppenanalyse der vorliegenden Studie signifikant verändert. Ein fehlendes Signifikanzniveau für die Somagröße in Lamina III des Gyrus supramarginalis in der Studie von Smiley et al. (2012) ist somit möglicherweise durch die Gesamtbetrachtung des Gyrus supramarginalis ohne dezidierte Berücksichtigung der zytoarchitektonischen Areale bedingt. Grundsätzlich kann angenommen werden, dass es bei Schizophrenie zu einem reduzierten exzitatorischen Input an den Basaldendriten der Pyramidenzellen der Lamina IIIc kommt (Lewis und Sweet, 2009). Da der IPL u.a. exzitatorische Afferenzen von der dorsalen Thalamuskerngruppe (v.a. die medialen Anteile des Pulvinar) erhält (Baleydier und Morel, 1992; Schmahmann und Pandya, 1990; Asanuma et al., 1985), kann spekuliert werden, ob ein verändertes Zelldichte/ Neuropil-Verhältnis in den Laminae IIIc/ IV Ausdruck einer veränderten thalamokortikalen Konnektivität ist (Divac et al., 1977; Jones und Burton, 1976). Eine Volumenreduktion des Pulvinars konnte in den Gehirnen von an Schizophrenie erkrankten Menschen nachgewiesen werden (Byne et al., 2007; Highly et al., 2003; Kemether et al., 2003). Dennoch ist zu erwähnen, dass thalamokortikale Afferenzen nur einen geringen Anteil des gesamten exzitatorischen Inputs an den Dendriten der Pyramidenzellen ausmachen (Ahmed et al., 1994) und insbesondere die intrinsischen Axonkollaterallen von Pyramidenzellen der einzelnen IPL-Areale, sowie kallosale Projektionen von anderen Hirnregionen den interneuronalen Raum von Lamina III prägen (Katsuki und Constantinidis, 2012).

Die von Vogeley et al. (2003) bei Schizophrenie berichtete signifikante GLI-Reduktion in allen sechs Laminae der Kortex des Brodmann Areals 10 (BA 10) zeigt im Kontext der vorliegenden zytoarchitektonischen Studie im IPL, dass die menschlichen Assoziationsareale bei Schizophrenie nicht homogen betroffen sind. Obwohl ausgeprägte frontoparietale Faserverbindungen bestehen (Caspers et al., 2011a), unterscheiden sich der IPL und BA 10 bereits in gesunden Gehirnen bezüglich der Zytoarchitektur und der funktionellen Spezialisierung (Bludau et al., 2014; Semendeferi et al., 2001; Petrides et al., 2012). Während der IPL aus sieben zytoarchitektonischen Arealen besteht (Caspers et al., 2006), zeigt das Brodmann Areal 10, welches den frontalen Pol des menschlichen Gehirns bildet zwei zytoarchitektonische Areale, das frontopolare Areal 1 (Fp1) und das frontopolare Areal 2 (Fp2) (Bludau et al., 2014). Mittels Meta-Analyse über verschiedene funktionelle Bildgebungsstudien konnte eine aufgabenbezogene funktionelle Konnektivität von Fp1 und Fp2 mit dem linken Gyrus angularis (v.a. PGa), sowie zwischen Fp1 und dem rechten IPL (PFm) festgestellt werden (Bludau et al., 2014). Bei einer Schizophrenie kommt es zu einer funktionellen Diskonnektion von BA10 und dem IPL. Diese konnte bei der Ausführung kognitiver Aufgaben wie z.B. dem Arbeitsgedächtnis (Kim et al., 2003; Barch und Csernansky, 2007) festgestellt werden, aber auch im aufgabenfreien Intervall, in dem das Gehirn eine funktionelle Grundaktivität („*resting state*“) besitzt (Zhou et al., 2015). Es handelt sich bei der Schizophrenie also um ein komplexes Diskonnektionssyndrom mit einer veränderten funktionelle Interaktion von kortikalen Arealen im neuronalen Netzwerkverband, sowie lokalen lamina- und arealbezogenen Veränderungen. Dabei können arealabhängige Veränderungen als mögliches Korrelat klinisch dominierender Symptome angesehen werden. Auf zytoarchitektonischer Ebene zeigt sich ein verändertes Zelldichte/ Neuropil-Verhältnis, welches regional variiert und auf unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen im IPL und BA 10 hinweist.

5.3 Ergebnisse im Kontext diagnostischer Klassifikationssysteme für psychische Störungen

Die Diagnosemanuale zur Klassifikation psychischer Störungen sind aktuell die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebene ICD (*International Classification of Diseases*)-10 bzw. die durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) modifizierte ICD-10-GM (*German modification*) mit dem

Kapitel V „Psychische und Verhaltensstörungen“ (Graubner B, 2013), sowie das DSM-V-Klassifikationssystem (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) der *American Psychiatric Association* (APA). Während die ICD-10-GM und die DSM-IV eine kategoriale Einteilung der Schizophrenie beinhaltet (Klosterkötter, 1999), werden bei der 2013 veröffentlichten DSM-V keine Schizophrenie-Subgruppen mehr berücksichtigt (Jäger et al., 2012). Die innerhalb des DSM-V Kapitels „*Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders*“ beschriebenen psychotischen Störungen werden durch fünf gemeinsame, diagnoseübergreifende Domänen definiert. Die Diagnose der Schizophrenie darf nur gestellt werden, wenn zwei oder mehrere der folgenden Domänen („A-Kriterien“, floride Symptome) über einen Monat bei fehlendem Behandlungsversuch und weniger als einen Monat bei suffizienter Therapie vorhanden sind: Wahn, Halluzinationen, desorganisiertes Denken und Sprechen, grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten, Negativsymptomatik. Zudem muss bei Krankheitsbeginn einer Schizophrenie von den fünf genannten Domänen mindestens eine der ersten drei genannten Domänen vorhanden sein, ansonsten wird eine andere psychotische Störung wahrscheinlicher. Insbesondere bei einer Vorgeschichte mit autistischer Entwicklungsstörung wird die Diagnose einer Schizophrenie nur dann gestellt, wenn für über 1 Monat ausgeprägte Wahnphänomene und Halluzinationen auftreten. Weitere diagnostische Kriterien der Schizophrenie sind, dass die Symptome des Störungsbildes mindestens 6 Monate andauern inklusive des einen Monats mit der zuvor genannten floriden Symptomatik, der Betroffene eine Einschränkung des sozialen und/oder beruflichen Funktionsniveau erlebt hat, eine (schizo-) affektive Störung ausgeschlossen worden ist und das psychotische Erleben nicht substanzinduziert ist oder eine organische Genese hat. Die Aufhebung diagnostischer Subgruppen im DSM-V-Klassifikationssystem ist im Kontext der Ergebnisse in der vorliegenden Studie insofern interessant, dass gezeigt werden konnte, dass bestimmte IPL-Areale (PGa, PFop, PFcm) subgruppenübergreifende Veränderungen des mittleren Zelldichteprofiles zeigen. Die zytoarchitektonischen Befunde in den Arealen PGa, PFop und PFcm von Schizophreniepatienten sind somit möglicherweise über den Langzeitverlauf stabile Indikatoren für eine Erkrankung an einer psychotischen Störung, so dass entgegen der geringen Symptomstabilität diagnostischer Gruppen (Chen et al., 1996; Goldberg und Weinberger, 1995) das zytoarchitektonische Profil ein möglicher stabiler Marker klinischer Phänotypen sein könnte. Insbesondere die Dimension kognitiver Störungen wird bei der Diagnosestellung der Schizophrenie immer relevanter (Barch und Ceaser,

2012). Es ist jedoch festzuhalten, dass die kaudalen IPL-Areale mit ihren überwiegend kognitiven Funktionen, aber auch bei anderen psychischen Störungen betroffen sind. So konnte gezeigt werden, dass volumetrische Veränderungen des IPL, sowohl bei der paranoiden Schizophrenie als auch bei bipolaren Patienten mit überwiegend manischen Episoden auftreten können (Cui et al., 2011) und somit die selektiven Veränderungen in den IPL Arealen PGp und Pft, welche in der Gruppe der paranoiden Schizophrenie gefunden wurden ist, möglicherweise auch bei bipolaren Patienten mit einer überwiegend manischen Symptomatik auftritt. Hiermit vereinbar ist die Feststellung, dass Schizophrenien und bipolare Störungen ein gleiches genetisches Risikoprofil aufweisen (Craddock et al., 2006; Green et al., 2005). Zudem treten bipolare und affektive Störungen häufiger bei Verwandten von Schizophreniepatienten auf und zwar nicht nur bei den Verwandten 1. Grades, sondern auch bei Verwandten 2. oder 3. Grades (Maier et al., 2002). Das Konzept der schizophrenen Subgruppen wurde auch häufig kritisiert, da gezeigt werden konnte, dass mit längerem Krankheitsverlauf sich vermehrt die Diagnose der undifferenzierten Schizophrenie herauskristallisiert (Kendler et al., 1985). Angesichts einer spezifischen Vulnerabilität des IPL-Areals Pfm in der Gruppe der undifferenzierten Schizophrenie kann spekuliert werden, ob die Zytoarchitektur des IPL-Areals Pfm erst im späteren Krankheitsverlauf verändert ist. Insgesamt wird deutlich, dass weder ein rein phänotypischer, noch ein rein neurobiologischer Ansatz die Komplexität der schizophrenen Erkrankung umfassend und spezifisch definiert. Daher ist die Übertragung des systembiologischen Ansatzes auf das Krankheitskonzept der Schizophrenie sinnvoll. Dies bedeutet, dass ein Assoziationsgebiet wie der IPL nicht als isoliertes kortikales Modul betrachtet werden darf, sondern als eine wesentliche Integrationsregion im interagierenden Gesamtsystem des menschlichen Gehirns angesehen werden muss (Eickhoff und Grefkes, 2010). Es stellt sich also nicht nur die Frage, wie z.B. eine genetische Eigenschaft sich auf den Phänotypen auswirkt, sondern auch welche zeitliche Komponente dieser Prozess in Anspruch nimmt und inwieweit dies einen Einfluss auf die kausale Struktur-Funktions-Beziehung hat. Die Verbindung von Hirnregionen wird nicht nur durch die anatomische Konnektivität beschrieben, sondern auch durch die funktionelle Konnektivität, die die zeitliche Korrelation von räumlich getrennten neurophysiologischen Prozessen (Friston et al., 1993) beschreibt und sich in Form von Aktivierung bzw. Deaktivierung bestimmter Hirnregionen zeigt. Nur wenn es gelingt, die intrinsische Konnektivität eines Hirnareals und die damit assoziierte Mikrostruktur

in Zusammenhang mit ihren Effekt auf andere Hirnregionen zu bewerten, wird es gelingen die klinische Heterogenität von Schizophrenien zu begreifen.

5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Durch den Vergleich des zytoarchitektonischen Profils des IPL- Kortex gesunder Gehirne und der Gehirne von an einer Schizophrenie erkrankten Menschen liefert die vorliegende Arbeit neue Erkenntnisse über die zellulären Grundlagen der Schizophrenie in einer Hirnregion mit assoziativen und integrativen Funktionen. Während bisherige mikrostrukturelle Studien hauptsächlich den präfrontalen Assoziationskortex untersucht haben, wird durch die vorliegende Arbeit die Bedeutung des IPL im Krankheitskonzept der Schizophrenie unterstrichen.

Von den sieben zytoarchitektonisch unterschiedlichen IPL- Arealen (Caspers et al., 2008) ist nicht jedes Areal bei Schizophrenie betroffen. Während die Areale PGa und PGp, die den Gyrus angularis bilden, bei der Schizophrenie weitgehend betroffen sind, sind die Areale des Gyrus supramarginalis nicht einheitlich im Krankheitsprozess der Schizophrenie einbezogen. Unter der Vorstellung, dass es sich bei der Schizophrenie um eine systemische Erkrankung des Gehirns mit einer entwicklungsgeschichtlichen Genese (Rapoport et al., 2012) handelt, ist anzunehmen, dass auch andere psychiatrische Erkrankungen ohne neurodegenerative Komponente wie z.B. autistische Störungen (Cristino et al., 2014) auf zellulärer Ebene einen heterogenen Befall des IPL zeigen. Zukünftige Untersuchungen zur Struktur des IPL bei psychiatrischen Erkrankungen sollten daher die zytoarchitektonische Parzellierung des IPL berücksichtigen.

Zudem konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass der Volumenanteil neuronaler Zellen in den supragranulären Laminae, der Lamina IV und den infragranulären Laminae von an Schizophrenie erkrankten Menschen im Vergleich zu gesunden Gehirnen verändert ist. Hieraus ergibt sich für das jeweilige zytoarchitektonische IPL- Areal ein verändertes Zelldichte-Neuropil-Verhältnis, welches möglicherweise auch Einfluss auf die Beteiligung des IPL im kortikalen Netzwerkssystem hat. Um ein verbessertes Verständnis von kortikalen Netzwerkstrukturen zu bekommen, ist es somit zukünftig sinnvoll Ergebnisse einer veränderten Mikroarchitektur und Mikrokonnektivität des IPL mit makroanatomischen Informationen über Faserbahnenverläufe zu verknüpfen.

Im Hinblick auf die klinische Subklassifikation der Schizophrenie konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass Zelldichteveränderungen in bestimmten IPL- Arealen subgruppenübergreifend waren. Arealabhängige Veränderungen sind somit als mögliches Korrelat klinisch dominierender Symptomatik zu sehen. Insbesondere die kaudalen IPL- Areale mit ihren kognitiven Funktionen zeigten ein unabhängig von der schizophrenen Subgruppe verändertes zytoarchitektonisches Profil. Für den Fall, dass die Aufhebung schizophrener Subgruppen in zukünftigen diagnostischen Klassifikationssystemen fortbesteht, ergibt sich die Notwendigkeit Studienpatienten anhand anderer Kriterien wie z.B. der kognitiven Domäne oder genetischen Markern zu klassifizieren. Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Beteiligung multimodaler Assoziationsareale und insbesondere eine heterogene Beteiligung des IPL bei Schizophrenie zu finden ist.

6 Literaturverzeichnis

- Ahmed B, Anderson JC, Douglas RJ, Martin KA, Nelson JC (1994) Polyneuronal innervation of spiny stellate neurons in cat visual cortex. *J Comp Neurol* 341(1):39-49.
- Ahn K, Gil R, Seibyl J, Sewell RA, D'Souza DC (2011) Probing GABA receptor function in schizophrenia with iomazenil. *Neuropsychopharmacology* 36(3):677-683. doi: 10.1038/npp.2010.198.
- American Psychiatric Association (APA) (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (APA) (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Washington, DC: APA.
- Amunts K, Schleicher A, Ditterich A, Zilles K (2003) Broca's region: Cytoarchitectonic asymmetry and developmental changes. *J. Comp. Neurol.* 465:72-89.
- Amunts K, Schleicher A, Zilles K (2007) Cytoarchitecture of the cerebral cortex—more than localization. *Neuroimage* 37(4):1061-1068.
- Amunts K, Lepage C, Borgeat L, Mohlberg H, Dickscheid T, Rousseau M, Bludau S, Bazin, Lewis LB, Oros-Peusquens A, Shah NJ, Lippert T, Zilles K, Evans AC (2013) BigBrain: An Ultrahigh-Resolution 3D Human Brain Model. *Science* 340:1472-1475.
- Andreou C, Nolte G, Leicht G, Polomac N, Hanganu-Opatz IL, Lambert M, Engel AK, Mulert C (2014) Increased Resting-State Gamma-Band Connectivity in First-Episode Schizophrenia. *Schizophr Bull* first published online August 28, 2014. doi: 10.1093/schbul/sbu121.

- Angyal Lv (1934) Zur Bedeutung des interparietalen Syndroms bei der Schizophrenie. *Archiv f. Psychiatrie* 102:107-119.
- Apperly IA, Samson D, Chiavarino C, Humphreys GW (2004) Frontal and temporo-parietal lobe contributions to theory of mind: neuropsychological evidence from a false-belief task with reduced language and executive demands. *J Cogn Neurosci* 16: 1773-1784.
- Arbib MA, Mundhenk TN (2005) Schizophrenia and the mirror system: an essay. *Neuropsychologia* 43:268-280.
- Arendt T (2004) Neurodegeneration and plasticity. *International Journal of Developmental Neuroscience* 22(7):507-514. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2004.07.007.
- Asanuma C, Andersen RA, Cowan WM (1985) The thalamic relations of the caudal inferior parietal lobule and the lateral prefrontal cortex in monkeys: divergent cortical projections from cell clusters in the medial pulvinar nucleus. *J Comp Neurol* 241(3):357-381.
- Bailey P, Bonin G von (1951) *The Isocortex of Man*. University of Illinois Press, pp 214-215.
- Baleydier C, Morel A (1992) Segregated thalamocortical pathways to inferior parietal and inferotemporal cortex in macaque monkey. *Vis Neurosci* 8(5):391-405.
- Barbas H (1986) Pattern in the laminar origin of corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.* 252:415-422.
- Barch DM, Csernansky JG (2007) Abnormal Parietal Cortex Activation During Working Memory in Schizophrenia: Verbal Phonological Coding Disturbances Versus Domain-General Executive Dysfunction. *American Journal of Psychiatry* 164(7):1090-1098.
- Barch DM, Ceaser A (2012) Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci* 16(1):27-34. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.015.
- Bartos M, Vida I, Jonas P (2007) Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 8:45-56.
- Benes FM, Majocha R, Bird ED, Marotta CA (1987) Increased vertical axon numbers in cingulate cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 44(11):1017-1021.
- Benes FM, Bird ED (1987) An Analysis of the Arrangement of Neurons in the Cingulate Cortex of Schizophrenic Patients. *Arch Gen Psychiatry* 44(7):608-616. doi:10.1001/archpsyc.1987.01800190024004.
- Benes FM, Berretta S (2001) GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 25(1):1-27.
- Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL (2009) Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 19(12):2767-2796.
- Black JE, Kodish IM, Grossman AW, Klintsova AY, Orlovskaya D, Vostrikov V, Uranova N, Greenough WT (2004) Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161(4):742-744.
- Bleuler E (1911) *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Deuticke, Leipzig Wien. Unveränderter, autorisierter Reprint. Minerva Publikation, München 1978, S. 10.

- Bludau S, Eickhoff SB, Mohlberg H, Caspers S, Laird AR, Fox PT, Schleicher A, Zilles K, Amunts K (2014) Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *Neuroimage* 93(2):260-275. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.052.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C (2009) Theory of mind impairment in schizophrenia: metaanalysis. *Schizophr Res* 109(1-3):1-9. doi: 10.1016/j.schres.2008.12.020.
- Bora E, Pantelis C (2013) Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 144(1-3):31-36. doi: 10.1016/j.schres.2012.12.013.
- Brauns S, Gollub RL, Roffman JL, Yendiki A, Ho B, Wassink TH, Heinz A, Ehrlich S (2011) DISC1 is associated with cortical thickness and neural efficiency. *NeuroImage* 57:1591-1600.
- Brodmann K (1909) Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig, Barth.
- Brüne M (2005) "Theory of Mind" in Schizophrenia: A Review of the Literature. *Schizophr Bull* 31(1): 21-42.
- Buccino G, Amore M (2008) Mirror neurons and the understanding of behavioural symptoms in psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry* 21(3):281-285. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282fbc32.
- Buchanan RW, Francis A, Arango C, Miller K, Lefkowitz DM, McMahon RP, Barta PE, Pearson GD (2004) Morphometric assessment of the heteromodal association cortex in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161(2):322-331.
- Buchanan RW, Keefe RS, Lieberman JA, Barch DM, Csernansky JG, Goff DC, Gold JM, Green MF, Jarskog LF, Javitt DC, Kimhy D, Kraus MS, McEvoy JP, Mesholam-Gately RI, Seidman LJ, Ball MP, McMahon RP, Kern RS, Robinson J, Marder SR (2011) A Randomized Clinical Trial of MK-0777 for the Treatment of Cognitive Impairments in People with Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 69(5): 442-449.
- Byne W, Fernandes J, Haroutunian V, Huacon D, Kidkardnee S, Kim J, Tatusov A, Thakur U, Yiannoulos G (2007) Reduction of right medial pulvinar volume and neuron number in schizophrenia. *Schizophr Res* 90:71-75.
- Casanova MF, Kreczmanski P, Trippe II J, Switala A, Heinsen H, Steinbusch HWM, Schmitz C (2008) Neuronal distribution in the neocortex of schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 158:267-277.
- Casanova MF, Zeeuw L de, Switala A, Kreczmanski P, Korr H, Ulfing N, Heinsen H, Steinbusch HWM, Schmitz C (2005) Mean cell spacing abnormalities in the neocortex of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 133:1-12.
- Catani M, ffytche DH (2005) The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain* 128:2224-2239.
- Catts VS, Fung SJ, Long LE, Joshi D, Vercammen A, Allen KM, Fillman SG, Rothmond DA, Sinclair D, Tiwari Y, Tsai SY, Weickert TW, Weickert, CS (2013) Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 7:60. doi: 10.3389/fncel.2013.00060. eCollection 2013.

- Caspers S, Geyer S, Schleicher A, Mohlberg H, Amunts K, Zilles K (2006) The human inferior parietal cortex: Cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *NeuroImage* 33:430-448.
- Caspers S, Eickhoff S, Geyer S, Scheperjans F, Mohlberg H, Zilles K, Amunts K (2008) The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Struct Funct* 212:481-495.
- Caspers S, Zilles K, Laird AR, Eickhoff SB (2010) ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *Neuroimage* 50(3):1148-1167. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.112.
- Caspers S, Eickhoff S, Rick T, Kapri A von, Kuhlen T, Huang R, Shah NJ, Zilles K (2011a) Probabilistic fibre tract analysis of cytoarchitectonically defined human inferior parietal lobule areas reveals similarities to macaques. *NeuroImage* 58:362-380.
- Caspers S, Heim S, Lucas MG, Stephan E, Fischer L, Amunts K, Zilles K (2011b) Moral concepts set decision strategies to abstract values. *PLoS One* 6 (4): e18451.
- Caspers S, Amunts K, Zilles K (2012) Chapter 28- Posterior Parietal Cortex: Multimodal Association Cortex. In: *The Human Nervous System (Third Edition)* (Mai JK, Paxinos G, eds), pp 1036-1055. San Diego: Academic Press.
- Caspers S, Schleicher A, Bacha-Trams M, Palomero-Gallagher N, Amunts K, Zilles K (2013a) Organization of the human inferior parietal lobule based on receptor architectonics. *Cereb Cortex* 23(3):615-628. doi: 10.1093/cercor/bhs048.
- Caspers S, Eickhoff SB, Zilles K, Amunts K (2013b) Microstructural grey matter parcellation and its relevance for connectome analyses. *Neuroimage* 80:18-26. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.003.
- Chance SA, Casanova MF, Switala AE, Crow TJ, Esiri MM (2006) Minicolumn thinning in temporal lobe association cortex but not primary auditory cortex in normal human ageing. *Acta Neuropathol.* 111(5):459-464.
- Chance SA, Casanova MF, Switala AE, Crow TJ (2008) Auditory cortex asymmetry, altered minicolumn spacing and absence of ageing effects in schizophrenia. *Brain* 131: 3178-3192.
- Chen YR, Swann AC, Burt DB (1996) Stability of diagnosis in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153(5):682-686.
- Chen CM, Stanford AD, Mao X, Abi-Dargham A, Shungu DC, Lisanby SH, Schroeder CE, Kegeles LS (2014) GABA level, gamma oscillation, and working memory performance in schizophrenia. *Neuroimage Clin.* 4:531-539. doi: 10.1016/j.nicl.2014.03.007.
- Chun JJ, Shatz CJ (1989) Interstitial cells of the adult neocortical white matter are the remnant of the early generated subplate neuron population. *J Comp Neurol.* 282(4):555-569.
- Cieslik EC, Zilles K, Kurth F, Eickhoff SB (2010) Dissociating bottom-up and top-down processes in a manual stimulus-response compatibility task. *J Neurophysiol* 104(3):1472-1483.

- Collins CE, Airey DC, Young NA, Leitch DB, Kaas JH **(2010)** Neuron densities vary across and within cortical areas in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107: 15927-15932.
- Corbetta M, Shulman GL **(2002)** Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3(3):201-215.
- Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP **(2002)** Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex* 12(4):386-394.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ **(2006)** Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull* 32(1):9-16.
- Cristino AS, Williams SM, Hawi Z, An JY, Bellgrove MA, Schwartz CE, da Fontoura Costa L, Claudianos C **(2014)** Neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders represent an interconnected molecular system. *Molecular Psychiatry* 19:294–301. doi: 10.1038/mp.2013.16.
- Csernansky JG, Gillespie SK, Dierker DL, Anticevic A, Wang L, Barch DM, van Essen DC **(2008)** Symmetric abnormalities in sulcal patterning in schizophrenia. *NeuroImage* 43:440–446.
- Csukly G, Polgár P, Tombor L, Benkovits J, Réthelyi J **(2014)** Theory of mind impairments in patients with deficit schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* 55: 349–356.
- Cui L, Li M, Deng W, Guo W, Ma X, Huang C, Jiang L, Wang Y, Collier DA, Gong Q, Li T **(2011)** Overlapping clusters of gray matter deficits in paranoid schizophrenia and psychotic bipolar mania with family history. *Neurosci Lett* 489(2):94-98. doi: 10.1016/j.neulet.2010.11.073.
- Danivas V, Kalmady S, Arasappa R, Behere R, Rao N, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN **(2009)** Inferior parietal lobule volume and schneiderian first-rank symptoms in Antipsychotic-Naive schizophrenia: A 3-Tesla MRI study. *Indian J Psychol Med* 31:82.
- Das A, Gilbert CD **(1995)** Long-range horizontal connections and their role in cortical reorganization revealed by optical recording of cat primary visual cortex. *Nature* 375:780-784.
- Davidsson P, Gottfries J, Bogdanovic N, Ekman R, Karlsson I, Gottfries CG, Blennow K **(1999)** The synaptic-vesicle-specific proteins rab3a and synaptophysin are reduced in thalamus and related cortical brain regions in schizophrenic brains. *Schizophrenia Research* 40:23-29.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH **(2014)** Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien (9. Auflage), Huber.
- Di Rosa E, Crow TJ, Walker MA, Black G, Chance SA **(2009)** Reduced neuron density, enlarged minicolumn spacing and altered ageing effects in fusiform cortex in schizophrenia. *Psychiatry Research* 166:102-115.
- Divac I, Lavail JH, Rakic P, Winston KR **(1977)** Heterogeneous afferents to the inferior parietal lobule of the rhesus monkey revealed by the retrograde transport method. *Brain Res* 123(2):197-207.

- Eickhoff SB, Grefkes C (2010) Kapitel 10- Systemtheorie und Dynamic Causal Modelling. In: Neurobiologie der Psychotherapie (2. Auflage) (Schiepek G, ed), pp 142-174. Stuttgart: Schattauer.
- Eickhoff SB, Grefkes C (2011a) Approaches for the integrated analysis of structure, function and connectivity of the human brain. *Clin. EEG Neurosci.* 42 (2):107-121.
- Eickhoff SB, Pomjanski W, Jakobs O, Zilles K, Langner R (2011b) Neural correlates of developing and adapting behavioral biases in speeded choice reactions – an fMRI study on predictive motor coding. *Cereb Cortex* 21(5):1178-1191.
- Eisenberg DP, Berman KF (2010) Executive Function, Neural Circuitry, and Genetic Mechanisms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35:258-277; doi:10.1038/npp.2009.111.
- Fair DA, Dosenbach NU, Church JA, Cohen AL, Brahmbhatt S, Miezin FM, Barch DM, Raichle ME, Petersen SE, Schlaggar BL (2007) Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(33):13507-13512.
- Falkai P, Vogele K, Maier W (2001) Hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen. Von der fokalen Pathologie zur Netzwerkstörung. *Nervenarzt* 72:331-341.
- Farid F, Mahadun P (2009) Schizophrenia-like psychosis following left putamen infarct: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 3:7337. doi:10.4076/1752-1947-3-7337.
- Farrer C, Franck N, Frith CD, Decety J, Georgieff N, d'Amato T, Jeannerod M (2004) Neural correlates of action attribution in schizophrenia. *Psychiatry Research* 131(1):31-44.
- Fatemi SH, Folsom TD (2009) The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. *Schizophrenia Bulletin* 35:528-548.
- Fatterpekar GM, Naidich TP, Delman BN, Aguinaldo JG, Gultekin SH, Sherwood CC, Hof PR, Drayer BP, Fayad ZA (2002) Cytoarchitecture of the human cerebral cortex: MR microscopy of excised specimens at 9.4 Tesla. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:1313-1321.
- Felsky D, Voineskos AN, Lerch JP, Nazeri A, Shaikh SA, Rajji TK, Mulsant BH, Kennedy JL (2012) Myelin-Associated Glycoprotein Gene and Brain Morphometry in Schizophrenia *Front Psychiatry* 3:40.
- Fischl B, Dale A (2000) Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97:11050-11055.
- Fischl B, Rajendran N, Busa E, Augustinack J, Hinds O, Yeo BT, Mohlberg H, Amunts K, Zilles K (2008) Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb Cortex* 18(8):1973-1980.
- Fitzsimmons J, Kubicki M, Shenton ME (2013) Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry* 26 (2): 172-187.
- Flechsig P (1920) Anatomie des menschlichen Gehirns und Rückenmarks. Verlag von Georg Thieme, Leipzig 1920:12-13.
- Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET (2012) Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Connectivity* 62:2296-2314.

- Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME (2006) Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *PNAS* 103 (26):10046-10051. doi: 10.1073/pnas.0604187103.
- Franco SJ, Martinez-Garay I, Gil-Sanz C, Harkins-Perry SR, Müller U (2011) Reelin regulates cadherin function via Dab1/Rap1 to control neuronal migration and lamination in the neocortex. *Neuron* 69(3):482-497. doi: 10.1016/j.neuron.2011.01.003.
- Frederikse M (2000) Sex Differences in Inferior Parietal Lobule Volume in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157:422-427.
- Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RS (1993) Time-dependent changes in effective connectivity measured with pet. *Human Brain Mapping* 1:69-79.
- Friston KJ (2002) Beyond phrenology: what can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annu. Rev. Neurosci.* 25:221-250.
- Frith CD (1992) Chapter 7- Schizophrenia as a Disorder of Self-Awareness. In: *The cognitive neuropsychology of Schizophrenia. Essays in cognitive psychology.* Psychology Press, pp 114-115.
- Gallese V, Goldman A (1998) Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends Cogn Sci* 2(12):493-501.
- Garey LJ, Ong WY, Patel TS, Kanani M, Davis A, Mortimer AM, Barnes TR, Hirsch SR (1998) Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65(4):446-453.
- Geschwind N (1965) Disconnexion syndromes in animal and man. Part 1. *Brain* 88 (2): 237-256.
- Geyer S, Weiss M, Reimann K, Lohmann G, Turner R (2011) Microstructural Parcellation of the Human Cerebral Cortex- From Brodmann's Post-Mortem Map to in vivo Mapping with High-Field Magnetic Resonance Imaging. *Front Hum Neurosci* 5:19. doi: 10.3389/fnhum.2011.00019. eCollection 2011.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL (1999) Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 2(10):861-863.
- Gillebert CR, Mantini D, Peeters R, Dupont P, Vandenberghe R (2013) Cytoarchitectonic mapping of attentional selection and reorienting in parietal cortex. *Neuroimage* 67:257-272. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.026.
- Glantz LA, Lewis DA (2000) Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57(1):65-73.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF 3rd, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM (2004) Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(21):8174-8179.
- Goldberg TE, Weinberger DR (1995) A case against subtyping in schizophrenia. *Schizophr Res* 17(2):147-152.
- Gonzalez-Burgos G, Fish KN, Lewis DA (2011) GABA Neuron Alterations, Cortical Circuit Dysfunction and Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Neural Plasticity*, vol. 2011, Article ID 723184, 24 pages. doi: 10.1155/2011/723184.

- Gonzalez-Burgos G, Lewis DA (2012) NMDA receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 38 (5):950-957.
- Graubner B (2013) ICD-10-GM 2014: internationale statistische Klassifikationen der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Deutscher Ärzteverlag.
- Green EK, Raybould R, Macgregor S, Gordon-Smith K, Heron J, Hyde S, Grozeva D, Hamshere M, Williams N, Owen MJ, O'Donovan MC, Jones L, Jones I, Kirov G, Craddock N (2005) Operation of the schizophrenia susceptibility gene, neuregulin 1, across traditional diagnostic boundaries to increase risk for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 62(6):642-648.
- Green MF, Horan WP (2010) Social Cognition in Schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science* 19 (4):243-248.
- Harrison PJ (2004) The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 174(1):151-162. Epub 2004 Mar 6.
- Hauser M, Knoblich G, Repp BH, Lautenschlager M, Gallinat J, Heinz A, Voss M (2011) Altered sense of agency in schizophrenia and the putative psychotic prodrome. *Psychiatry Research* 186(2-3):170-176.
- Heinz A, Schlagenhauf F (2010) Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: Salience Attribution Revisited. *Schizophr Bull.* 36(3):472-485.
- Hembram M, Simlai J, Chaudhury S, Biswas P (2014) First Rank Symptoms and Neurological Soft Signs in Schizophrenia. *Psychiatry Journal*, Article ID 931014, 11 pages. doi: 10.1155/2014/931014.
- Highley JR, Walker MA, Crow TJ, Esiri MM, Harrison PJ (2003) Low medial and lateral right pulvinar volumes in schizophrenia: a postmortem study. *Am J Psychiatry* 160(6):1177-1179.
- Hirjak D, Wolf RC, Stieltjes B, Hauser T, Seidl U, Schröder J, Thomann PA (2014) Cortical signature of neurological soft signs in recent onset schizophrenia. *Brain Topogr.* 27(2):296-306.
- Hirvonen J, van Erp TG, Huttunen J, Aalto S, Nägren K, Huttunen M, Lönqvist J, Kaprio J, Cannon TD, Hietala J (2006) Brain dopamine d1 receptors in twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163(10):1747-1753.
- Hokama H, Shenton ME, Nestor PG, Kikinis R, Levitt JJ, Metcalf D, Wible CG, O'Donnell BF, Jolesz FA, McCarley RW (1995) Caudate, putamen, and globus pallidus volume in schizophrenia: a quantitative MRI study. *Psychiatry Res.* 61(4):209-229.
- Horga G, Schatz KC, Abi-Dargham A, Peterson BS (2014) Deficits in predictive coding underlie hallucinations in schizophrenia. *J Neurosci.* 34(24):8072-8082. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0200-14.2014.
- Hu W, MacDonald ML, Elswick DE, Sweet RA (2014) The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Annals of the New York Academy of Sciences.* doi: 10.1111/nyas.12547.

- Hurlemann R, Tepest R, Maier W, Falkai P, Vogele K (2005) Intact hippocampal gray matter in schizophrenia as revealed by automatized image analysis postmortem. *Anat Embryol* 210:513-517.
- Ingalls NW (1914) The parietal region in the primate brain. *J. Comp. Neurol.* 24:291-341.
- Jäger M, Frasch K, Lang FU, Becker T (2012) Auflösung des Schizophreniebegriffes. *Der Nervenarzt* 83(3):345-354.
- Jakobs O, Langner R, Caspers S, Roski C, Cieslik EC, Zilles K, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB (2012) Across-study and within-subject functional connectivity of a right temporoparietal junction subregion involved in stimulus-context integration. *NeuroImage* 60:2389-2398.
- Jamadar S, O'Neil KM, Pearlson GD, Ansari M, Gill A, Jagannathan K, Assaf M (2013) Impairment in semantic retrieval is associated with symptoms in schizophrenia but not bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 73(6):555-564.
- Jardri R, Delevoeye-Turrell Y, Lucas B, Pins D, Bulot V, Delmaire C, Thomas P, Delion P, Goeb JL (2009) Clinical practice of rTMS reveals a functional dissociation between agency and hallucinations in schizophrenia. *Neuropsychologia* 47(1):132-138.
- Jardri R, Pins D, Lafargue G, Very E, Ameller A, Delmaire C, Thomas P (2011a) Increased Overlap between the Brain Areas Involved in Self-Other Distinction in Schizophrenia. *PLoS ONE* 6(3): e17500. doi:10.1371/journal.pone.0017500.
- Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P (2011b) Cortical Activations During Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia: A Coordinate-Based Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 168:73-81.
- Jayakumar PN, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Keshavan MS (2005) Optimized voxel-based morphometry of gray matter volume in first-episode, antipsychotic-naïve schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29:587-591.
- Jones EG, Burton H (1976) Areal differences in the laminar distribution of thalamic afferents in cortical fields of the insular, parietal and temporal regions of primates. *J Comp Neurol* 168(2):197-247.
- Jones EG, Coulter JD, Burton H, Porter R (1977) Cells of origin and terminal distribution of corticostriatal fibers arising in the sensory-motor cortex of monkeys. *J Comp Neurol.* 173(1):53-80.
- Joseph R (1982) The neuropsychology of development hemispheric laterality, limbic language, and the origin of thought. *J Clin Psychol* 38(1):4-33.
- Jung WH, Kim JS, Jang JH, Choi J, Jung MH, Park J, Han JY, Choi C, Kang D, Chung CK, Kwon JS (2011) Cortical Thickness Reduction in Individuals at Ultra-High-Risk for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 37:839-849.
- Kapur S, Mizrahi R, Li M (2005) From dopamine to salience to psychosis—linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res.* 79(1):59-68.
- Kato Y, Muramatsu T, Kato M, Shibukawa Y, Shintani M (2011) Magnetoencephalography Study of Right Parietal Lobe Dysfunction of the Evoked

- Mirror Neuron System in Antipsychotic-Free Schizophrenia. *PLoS ONE* 6(11): e28087. doi: 10.1371/journal.pone.0028087.
- Katsuki F, Constantinidis C (2012). Unique and shared roles of the posterior parietal and dorsolateral prefrontal cortex in cognitive functions. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 6:17. doi: 10.3389/fnint.2012.00017.
- Kawasaki Y, Vogele K, Jung V, Tepest R, Hütte H, Schleicher A, Falkai P (2000) Automated image analysis of disturbed cytoarchitecture in Brodmann area 10 in schizophrenia: A post-mortem study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 24:1093-1104.
- Kean C (2009) Silencing the Self: Schizophrenia as a Self-disturbance. *Schizophr Bull.* 35(6):1034-1036.
- Kemether EM, Buchsbaum MS, Byne W, Hazlett EA, Haznedar M, Brickman AM, Platholi J, Bloom R (2003) Magnetic resonance imaging of mediodorsal, pulvinar, and centromedian nuclei of the thalamus in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60(10):983-991.
- Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT (1985) Subtype stability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 142(7):827-832.
- Keverne EB (1999) GABA-ergic neurons and the neurobiology of schizophrenia and other psychoses. *Brain Research Bulletin* 48 (5): 467-473. doi: 10.1016/S0361-9230(99)00025-8.
- Kilner JM, Friston KJ, Frith CD (2007) Predictive coding: an account of the mirror neuron system. *Cogn Process* 8:159-166. doi: 10.1007/s10339-007-0170-2.
- Kim JJ, Kwon JS, Park HJ, Youn T, Kang DH, Kim MS, Lee DS, Lee MC (2003) Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a [15(O)]H₂O PET study. *Am J Psychiatry* 160(5):919-923.
- Kirkpatrick B, Conley RC, Kakoyannis A, Reep RL, Roberts RC (1999) Interstitial cells of the white matter in the inferior parietal cortex in schizophrenia: An unbiased cell-counting study. *Synapse* 34(2):95-102.
- Kirkpatrick B, Dotson AG, Conley RR, Roberts RC (2001) Reelin-immunoreactive cells in the neocortex in schizophrenia A stereological study. *Society For Neuroscience Abstracts* 27(1):617.
- Klosterkötter J (1999) Psychiatrische Klassifikation. Grundidee und bisherige Entwicklung eines un abgeschlossenen Prozesses. *Fortschr Neurol Psychiatr* 67(12):558-573.
- Kolluri N, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA (2005) Lamina-specific reductions in dendritic spine density in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162(6):1200-1202.
- Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA (2007) Effect of Chronic Exposure to Antipsychotic Medication on Cell Numbers in the Parietal Cortex of Macaque Monkeys. *Neuropsychopharmacology* 32:1216-1223. doi: 10.1038/sj.npp.1301233.

- Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Sweet RA, Pierri JN, Zhang W, Sampson AR, Lewis DA (2008) Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 63(8):759-765.
- Kosmidis MH, Giannakou M, Garyfallos G, Kiosseoglou G, Bozikas VP (2011) The Impact of Impaired “Theory of Mind” on Social Interactions in Schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society* 17:511-521. doi: 10.1017/S1355617711000300.
- Kostovic I, Rakic P (1980) Cytology and time of origin of interstitial neurons in the white matter in infant and adult human and monkey telencephalon. *J Neurocytol.* 9(2):219-242.
- Kritzer MF, Goldman-Rakic PS (1995) Intrinsic circuit organization of the major layers and sublayers of the dorsolateral prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 359:131-143.
- Lewis DA (2000) GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31(2-3):270-276.
- Lewis DA, Sweet RA (2009) Schizophrenia from a neural circuitry perspective: advancing toward rational pharmacological therapies. *J Clin Invest* 119(4):706-716. doi:10.1172/JCI37335.
- Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW (2012) Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci.* 35(1):57-67. doi: 10.1016/j.tins.2011.10.004.
- Li B, Devidze N, Barengolts D, Probst N, Sphicas E, Apicella AJ, Malinow R, Emamian ES (2009) NMDA Receptor Phosphorylation at a Site Affected in Schizophrenia Controls Synaptic and Behavioral Plasticity. *The Journal of Neuroscience* 29(38):11965-11972; doi: 10.1523/JNEUROSCI.2109-09.2009.
- Li X, Alapati V, Jackson C, Xia S, Bertisch HC, Branch CA, DeLisi LE (2012) Structural abnormalities in language circuits in genetic high-risk subjects and schizophrenia patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 201:182-189.
- Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Rakic P (1991) Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using [3H]raclopride, [3H]spiperone and [3H]SCH23390. *Neuroscience.* 40(3):657-671.
- Maier W, Lichtermann D, Franke P, Heun R, Falkai P, Rietschel M (2002) The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res* 57(2-3):259-266.
- Mamah D, Wang L, Barch D, de Erausquin GA, Gado M, Csernansky JG (2007) Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 89: 59-71.
- Markov NT, Vezoli J, Chameau P, Falchier A, Quilodran R, Huissoud C, Lamy C, Misery P, Giroud P, Ullman S, Barone P, Dehay C, Knoblauch K, Kennedy H (2013) The anatomy of hierarchy: Feedforward and feedback pathways in macaque visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 522(1):225-259.
- Mars RB, Jbabdi S, Sallet J, O'Reilly JX, Crosson PL, Olivier E, Noonan MP, Bergmann C, Mitchell AS, Baxter MG, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Tomassini

- V, Miller KL, Rushworth MFS (2011) Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human parietal cortex and comparison with human and macaque resting-state functional connectivity. *J. Neurosci.* 31 (11):4087-4100.
- Maruff P, Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, Soulsby B, Suckling J, Bullmore ET, Pantelis C (2005) Reduced volume of parietal and frontal association areas in patients with schizophrenia characterized by passivity delusions. *Psychol. Med.* 35:783-789.
- Meador-Woodruff JH, Damask SP, Wang J, Haroutunian V, Davis KL, Watson SJ (1996) Dopamine Receptor mRNA Expression in Human Striatum and Neocortex. *Neuropsychopharmacology* 15:17-29. doi:10.1016/0893-133X(95)00150-C.
- Mehta UM, Thirthalli J, Basavaraju R, Gangadhar BN, Pascual-Leone A (2014) Reduced mirror neuron activity in schizophrenia and its association with theory of mind deficits: evidence from a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Bull* 40(5):1083-1094. doi: 10.1093/schbul/sbt155.
- Mesulam MM (1998) From sensation to cognition. *Brain* 121:1013-1052.
- Meyer G, Wahle P, Castaneya-Perdomo A, Ferres-Torres R (1992) Morphology of neurons in the white matter of the adult human neocortex. *Exp Brain Res.* 88(1):204-212.
- Minatogawa-Chang TM, Schaufelberger MS, Ayres AM, Duran FL, Gutt EK, Murray RM, Rushe TM, McGuire PK, Menezes PR, Sczufca M, Busatto GF (2009) Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: A population-based study of first-episode psychosis. *Schizophrenia Research* 113:200-209.
- Miskolczy D (1933) Über das anatomische Korrelat der Schizophrenie. *Z. f. d. g. Neur. u. Psych.* 147:509-554.
- Mitelman SA, Canfield EL, Newmark RE, Brickman AM, Torosjan Y, Chu K, Hazlett EA, Haznedar MM, Shihabuddin L, Buchsbaum MS (2009) Longitudinal Assessment of Gray and White Matter in Chronic Schizophrenia: A Combined Diffusion-Tensor and Structural Magnetic Resonance Imaging Study. *TONIJ* 3:31-47.
- Möhler H (2009) Role of GABAA receptors in cognition. *Biochem Soc Trans.* 37(Pt 6):1328-1333. doi: 10.1042/BST0371328.
- Mota B, Herculano-Houzel S (2015) Cortical folding scales universally with surface area and thickness, not number of neurons. *Science* 349 (6243): 74-77. doi: 10.1126/science.aaa9101.
- Mozolic JL, Hugenschmidt CE, Peiffer AM, Laurienti PJ (2012) Multisensory Integration and Aging. In: *The Neural Bases of Multisensory Processes* (Murray MM, Wallace MT, eds), Chapter 20. Boca Raton (FL): CRC Press.
- Mueser KT, McGurk SR (2004) Schizophrenia. *Lancet* 363(9426):2063-2072.
- Muraki K, Tanigakin K (2015) Neuronal migration abnormalities and its possible implications for schizophrenia. *Front. Neurosci.* 9:74. doi: 10.3389/fnins.2015.00074.
- Nelson B, Thompson A, Yung AR (2012) Basic self-disturbance predicts psychosis onset in the ultra high risk for psychosis "prodromal" population. *Schizophr. Bull.* 38 (6):1277-1287.

- Nierenberg J (2005) Reduced Left Angular Gyrus Volume in First-Episode Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 162:1539-1541.
- Niznikiewicz M (2000) Abnormal Angular Gyrus Asymmetry in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157:428-437.
- Nordgaard J, Parnas J (2014) Self-disorders and the Schizophrenia Spectrum: A Study of 100 First Hospital Admissions. *Schizophr Bull.* doi: 10.1093/schbul/sbt239.
- Olney JW, Farber NB (1995) Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52(12):998-1007.
- Ono M, Kubik S, Abernathy CD (1990) *Atlas of the Cerebral Sulci*. Stuttgart/ New York, Thieme.
- Opris I (2013) Inter-laminar microcircuits across neocortex: repair and augmentation. *Front Syst Neurosci* 7:80. doi: 10.3389/fnsys.2013.00080.
- Pakkenberg B (1993) Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical disectors. *Biological Psychiatry* 34:768-772.
- Palaniyappan L, Liddle PF (2012a) Dissociable morphometric differences of the inferior parietal lobule in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262:579-587.
- Palaniyappan L, Liddle P (2012b) Aberrant cortical gyrification in schizophrenia: a surface-based morphometry study. *J Psychiatry Neurosci* 37:399-406.
- Pandya DN, Sanides F (1973) Architectonic parcellation of the temporal operculum in rhesus monkey and its projection pattern. *Anat. Embryol.* 139:127-161.
- Parnas J, Carter J, Nordgaard J (2014) Premorbid self-disorders and lifetime diagnosis in the schizophrenia spectrum: a prospective high-risk study. *Early Intervention in Psychiatry*. doi: 10.1111/eip.12140.
- Paulus MP, Hozack NE, Zauscher BE, Frank L, Brown GG, McDowell J, Braff DL (2002) Parietal dysfunction is associated with increased outcome-related decision-making in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry* 51(12):995-1004.
- Pearlson GD, Petty RG, Ross CA, Tien AY (1996) Schizophrenia: A Disease of Heteromodal Association Cortex? *Neuropsychopharmacology* 14(1):1-17.
- Pennington K, Dicker P, Hudson L, Cotter DR (2008) Evidence for reduced neuronal somal size within the insular cortex in schizophrenia, but not in affective disorders. *Schizophr Res.* 106(2-3):164-171. doi: 10.1016/j.schres.2008.08.022.
- Petralia RS, Wang YX, Wenthold RJ (1994) The NMDA receptor subunits NR2A and NR2B show histological and ultrastructural localization patterns similar to those of NR1. *J Neurosci.* 14(10):6102-6120.
- Petrides M, Tomaiuolo F, Yeterian EH, Pandya DN (2012) The prefrontal cortex: comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex* 48(1):46-57. doi: 10.1016/j.cortex.2011.07.002.
- Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechelli A (2011) Dysconnectivity in schizophrenia: Where are we now? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35:1110-1124.
- Pierri JN, Volk CL, Auh S, Sampson A, Lewis DA (2001) Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58(5):466-473.

- Plewnia C, Bischof F, Reimold M (2007) Suppression of verbal hallucinations and changes in regional cerebral blood flow after intravenous lidocaine: A case report. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31:301-303.
- Premkumar P, Fannon D, Kuipers E, Peters ER, Anilkumar AP, Simmons A, Kumari V (2009) Structural magnetic resonance imaging predictors of responsiveness to cognitive behaviour therapy in psychosis. *Schizophrenia Research* 115:146-155.
- Preston AR, PhD, Shohamy D, Tamminga CA, Wagner AD (2005) Hippocampal Function, Declarative Memory, and Schizophrenia: Anatomic and Functional Neuroimaging Considerations. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 5: 249-256.
- Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1998) Neuronal and Glial Somal Size in the Prefrontal Cortex: A Postmortem Morphometric Study of Schizophrenia and Huntington Disease. *Arch Gen Psychiatry* 55(3):215-224. doi: 10.1001/archpsyc.55.3.215.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Makkos Z, Meltzer H, Overholser J, Stockmeier C (2002) Layer-specific reductions in GFAP-reactive astroglia in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophr Res.* 57(2-3):127-138.
- Rampino A, Walker RM, Torrance HS, Anderson SM, Fazio L, Di Giorgio A, Taurisano P, Gelao B, Romano R, Masellis R, Ursini G, Caforio G, Blasi G, Millar JK, Porteous DJ, Thomson PA, Bertolino A, Evans KL (2014) Expression of DISC1-interactome members correlates with cognitive phenotypes related to schizophrenia. *PLoS One* 9(6):e99892. doi: 10.1371/journal.pone.0099892. eCollection 2014.
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR (2005) The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol. Psychiatry* 10 (5):434-449.
- Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N (2012) Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry* 17:1228–1238. doi: 10.1038/mp.2012.23.
- Ross CA, Pearlson GD (1996) Schizophrenia, the heteromodal association neocortex and development: potential for a neurogenetic approach. *Trends in Neurosciences* 19:171-176.
- Rozzi S, Ferrari PF, Bonini L, Rizzolatti G, Fogassi L (2008) Functional organization of inferior parietal lobule convexity in the macaque monkey: electrophysiological characterization of motor, sensory and mirror responses and their correlation with cytoarchitectonic areas. *Eur J Neurosci* 28 (8):1569-1588.
- Ruschel M, Knošche TR, Friederici AD, Turner R, Geyer S, Anwender A (2013) Connectivity architecture and subdivisions of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI. *Cerebral Cortex*, 24(9):2436-2448.
- Salgado-Pineda P, Baeza I, Pérez-Gómez M, Vendrell P, Junqué C, Bargalló N, Bernardo M (2003) Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *NeuroImage* 19: 365-375.
- Sass LA, Parnas J (2003) Schizophrenia, Consciousness, and the Self. *Schizophr Bull* 29 (3):427-444.

- Sass LA **(2013)** Self-disturbance and schizophrenia: Structure, specificity, pathogenesis (Current issues, New directions). *Schizophrenia Research*. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.017.
- Sass K, Heim S, Sachs O, Straube B, Schneider F, Habel U, Kircher T **(2014)** Neural correlates of semantic associations in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264(2):143-154.
- Scharfetter C **(2010a)** Allgemeine Psychopathologie: Eine Einführung. 6., überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart:144-145.
- Scharfetter C **(2010b)** Allgemeine Psychopathologie: Eine Einführung. 6., überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart:71.
- Schleicher A, Zilles K **(1990)** A quantitative approach to cytoarchitectonics: Analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. *J. Microscopy* 157: 367-381.
- Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Morosan P, Zilles K **(1999)** Observer-Independent Method for Microstructural Parcellation of Cerebral Cortex: A Quantitative Approach to Cytoarchitectonics. *NeuroImage* 9:165-177.
- Schleicher A, Zilles K **(2005a)** The verticality index: A quantitative approach to the analysis of the columnar arrangement of neurons in the primate neocortex. In: *Neocortical Modularity and the Cell Minicolumn* (M.F. Casanova, ed.), pp 181-185. New York: Nova Biomedical Books.
- Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Morosan P, Eickhoff S, Kowalski T, Vos K, Amunts K, Zilles K **(2005b)** Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anatomy and Embryology* 210:373-386.
- Schleicher A, Morosan P, Amunts K, Zilles K **(2009)** Quantitative Architectural Analysis: A New Approach to Cortical Mapping. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 39:1568-1581.
- Schmahmann JD, Pandya DN **(1990)** Anatomical investigation of projections from thalamus to posterior parietal cortex in the rhesus monkey: a WGA-HRP and fluorescent tracer study. *J Comp Neurol* 295(2):299-326.
- Schmitt A, Steyskal C, Bernstein HG, Schneider-Axmann T, Parlapani E, Schaeffer EL, Gattaz WF, Bogerts B, Schmitz C, Falkai P **(2009)** Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol.*117(4):395-407. doi: 10.1007/s00401-008-0430-y.
- Schmitt A, Koschel J, Zink M, Bauer M, Sommer C, Frank J, Treutlein J, Schulze T, Schneider-Axmann T, Parlapani E, Rietschel M, Falkai P, Henn FA **(2010)** Gene expression of NMDA receptor subunits in the cerebellum of elderly patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 260(2):101-111. doi: 10.1007/s00406-009-0017-1.
- Schmitt A, Wobrock T, Falkai P **(2011)** Neurobiologie der chronisch schizophrenen Erkrankungen: Progressive Enzephalopathie oder Störung der Neuroplastizität? *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 12 (2):157-161.
- Schnell K, Heekeren K, Daumann J, Schnell T, Schnitker R, Möller-Hartmann W, Gouzoulis-Mayfrank E **(2008)** Correlation of passivity symptoms and dysfunctional visuomotor action monitoring in psychosis. *Brain* 131 (10):2783-2797.
- Scholtens LH, Schmidt R, de Reus MA, van den Heuvel MP **(2014)** Linking macroscale graph analytical organization to microscale neuroarchitectonics in the macaque connectome. *J. Neurosci.* 34:12192-12205.

- Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J (2010) Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr. Bull.* 36 (1):182-191.
- Sebastian CL, Fontaine NM, Bird G, Blakemore SJ, De Brito SA, McCrory, EJ, Viding E (2012) Neural processing associated with cognitive and affective Theory of Mind in adolescents and adults. *Soc Cogn Affect Neurosci* 7 (1): 53-63.
- Seghier ML (2013) The Angular Gyrus: Multiple Functions and Multiple Subdivisions. *Neuroscientist* 19(1):43-61.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1985) Longitudinal Topography and Interdigitation of Corticostriatal Projections in the Rhesus Monkey *The Journal of Neuroscience* 5 (3):776-794.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1999) The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 45:17-25.
- Semendeferi K, Armstrong E, Schleicher A, Zilles K, Van Hoesen GW (2001) Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. *Am J Phys Anthropol* 114(3):224-241.
- Simeon D, Guralnik O, Hazlett EA, Spiegel-Cohen J, Hollander E, Buchsbaum MS (2000) Feeling Unreal: A PET Study of Depersonalization Disorder. *Am J Psychiatry* 157:1782-1788.
- Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, Stevens MC, Calhoun VD, Skudlarska BA, Pearlson G (2010) Brain Connectivity Is Not Only Lower but Different in Schizophrenia: A Combined Anatomical and Functional Approach. *Schizophrenia: N-methyl-D-aspartate Receptor Dysfunction and Cortical Connectivity* 68:61-69.
- Smiley JF, Konnova K, Bleiwas C (2012) Cortical thickness, neuron density and size in the inferior parietal lobe in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 136:43-50.
- Sohal VS, Zhang F, Yizhar O, Deisseroth K (2009) Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature* 459:698-702.
- Spence SA, Brooks DJ, Hirsch SR, Liddle PF, Meehan J, Grasby PM (1997) A PET study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusions of alien control). *Brain.* 120(11):1997-2011.
- Spitzer M, Weisker I, Winter M, Maier S, Hermle L, Maher BA (1994) Semantic and phonological priming in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 103(3):485-494.
- Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, Van Engeland H (2007) Theory of mind in schizophrenia: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 191:5-13.
- Streit M (2001) Disturbed Facial Affect Recognition in Patients With Schizophrenia Associated With Hypoactivity in Distributed Brain Regions: A Magnetoencephalographic Study. *American Journal of Psychiatry* 158:1429-1436.
- Suárez-Solá ML, González-Delgado FJ, Pueyo-Morlans M, Medina-Bolívar OC, Hernández-Acosta NC, González-Gómez M, Meyer G (2009) Neurons in the white matter of the adult human neocortex. *Front Neuroanat.* 3:7. doi: 10.3389/neuro.05.007.2009. eCollection 2009.
- Synofzik M, Thier P, Leube DT, Schlotterbeck P, Lindner A (2010) Misattributions of agency in schizophrenia are based on imprecise predictions about the sensory consequences of one's actions. *Brain* 133(1):262-271.
- Tepest R, Vogeley K, Viebahn B, Schneider-Axmann T, Honer WG, Falkai P (2008) Automated gray level index measurements reveal only minor cytoarchitectonic changes of Brodmann area 9 in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 163:183-192.

- Thomann PA, Wüstenberg T, Santos VD, Bachmann S, Essig M, Schröder J (2009) Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychol. Med.* 39:371.
- Tononi G, Sporns O, Edelman GM (1994) A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91(11):5033-5037.
- Tononi G, Edelman GM, Sporns O (1998) Complexity and coherency: integrating information in the brain. *Trends Cogn Sci* 2(12):474-484.
- Torrey EF (2007) Schizophrenia and the inferior parietal lobule. *Schizophrenia Research* 97:215-225.
- Tura E, Turner JA, Fallon JH, Kennedy JL, Potkin SG (2008) Multivariate analyses suggest genetic impacts on neurocircuitry in schizophrenia. *Neuroreport* 19(6):603-607. doi:10.1097/WNR.0b013e3282fa6d8d.
- Uddin LQ, Molnar-Szakacs I, Zaidel E, Iacoboni M (2006) rTMS to the right inferior parietal lobule disrupts self-other discrimination. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 1(1):65-71.
- Venkatasubramanian G, Jayakumar PN, Keshavan MS, Gangadhar BN (2011) Schneiderian first rank symptoms and inferior parietal lobule cortical thickness in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35:40-46.
- Vinkers CH, Mirza NR, Olivier B, Kahn RS (2010) The inhibitory GABA system as a therapeutic target for cognitive symptoms in schizophrenia: investigational agents in the pipeline. *Expert Opin Investig Drugs* 19(10):1217-1233. doi: 10.1517/13543784.2010.513382.
- Vogeley K, Tepest R, Schneider-Axmann T, Hütte H, Zilles K, Honer WG, Falkai P (2003) Automated image analysis of disturbed cytoarchitecture in Brodmann area 10 in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 62:133-140.
- Volk DW, Pierri JN, Fritschy JM, Auh S, Sampson AR, Lewis DA (2002) Reciprocal alterations in pre- and postsynaptic inhibitory markers at chandelier cell inputs to pyramidal neurons in schizophrenia. *Cereb Cortex* 12(10):1063-1070.
- Von Economo K, Koskinas G (1925) *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen.* Wien, Springer.
- Voss M, Moore J, Hauser M, Gallinat J, Heinz A, Haggard P (2010) Altered awareness of action in schizophrenia: a specific deficit in predicting action consequences. *Brain* 133(10):3104-3112.
- Vossel S, Weidner R, Driver J, Friston KJ, Fink GR (2012) Deconstructing the Architecture of Dorsal and Ventral Attention Systems with Dynamic Causal Modeling. *The Journal of Neuroscience* 32(31):10637-10648; doi: 10.1523/JNEUROSCI.0414-12.2012.
- Vostrikov VM, Kolomeets NS, Uranova NA (2013) Reduced oligodendroglial density in the inferior parietal lobule and lack of insight in schizophrenia. *European Journal of Psychiatry* 27(2):111-121. doi: 10.4321/S0213-61632013000200004.
- Wagstyl K, Ronan L, Goodyer IM, Fletcher PC (2015) Cortical thickness gradients in structural hierarchies. *NeuroImage* 111:241-250. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.02.036.
- Walters NB, Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K, Egan GF, Watson JD (2007) Observer-independent analysis of high-resolution MR images of the human cerebral cortex: in vivo delineation of cortical areas. *Hum Brain Mapp* 28(1):1-8.

- Weinberger DR, Marenco S (2003) Schizophrenia as a Neurodevelopmental Disorder. In: Schizophrenia, Second Edition (Hirsch SR, Weinberger DR, eds), Chapter 18. Blackwell Science Ltd, Oxford, UK. doi: 10.1002/9780470987353.ch18.
- Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TFD, Gomes L, Brennan J, Harris AWF, Gordon E, Williams LM (2006) Progressive grey matter atrophy over the first 2–3 years of illness in first-episode schizophrenia: A tensor-based morphometry study. *NeuroImage* 32:511-519.
- Wible CG (2012) Schizophrenia as a Disorder of Social Communication. *Schizophrenia Research and Treatment*, vol. 2012, Article ID 920485, 12 pages. doi: 10.1155/2012/920485.
- Wilke M, Kaufmann C, Grabner A, Pütz B, Wetter TC, Auer DP (2001) Gray Matter-Changes and Correlates of Disease Severity in Schizophrenia: A Statistical Parametric Mapping Study. *NeuroImage* 13:814-824.
- Williams GV, Castner SA (2006) Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory. *Neuroscience* 139(1):263-276. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.09.028.
- World Health Organisation (WHO) (1992) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. WHO, Royal College of Psychiatrists, Genf.
- Wree A, Schleicher A, Zilles K (1982) Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *Journal of Neuroscience Methods* 6:29-43.
- Wu SS, Chang TT, Majid A, Caspers S, Eickhoff SB, Menon V (2009) Functional heterogeneity of inferior parietal cortex during mathematical cognition assessed with cytoarchitectonic probability maps. *Cereb Cortex* 19(12):2930-2945.
- Wylie KP, Tregellas JR (2010) The role of the insula in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 123:93-104.
- Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, Roffman JL, Smoller JW, Zollei L, Polimeni JR, Fischl B, Liu H, Buckner RL (2011) The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 106:1125-1165.
- Yeterian EH, Pandya DN (1993) Striatal connections of the parietal association cortices in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 332(2):175-197.
- Yildiz M, Borgwardt SJ, Berger GE (2011) Parietal Lobes in Schizophrenia: Do They Matter? *Schizophrenia Research and Treatment* 2011:1-15.
- Zalesky A, Fornito A, Seal ML, Cocchi L, Westin C, Bullmore ET, Egan GF, Pantelis C (2011) Disrupted Axonal Fiber Connectivity in Schizophrenia. *N-Methyl-D-Aspartate Receptor Function and Cortical Connectivity in Schizophrenia* 69:80-89.
- Zhang Z, Liu S, Lin X, Teng G, Yu T, Fang F, Zang F (2011) Development of laminar organization of the fetal cerebrum at 3.0T and 7.0T: a postmortem MRI study. *Neuroradiology* 53:177-184.
- Zhang Y, Lin L, Lin C, Zhou Y, Chou K, Lo C, Su T, Jiang T (2012) Abnormal topological organization of structural brain networks in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 141:109-118.
- Zhou S, Suzuki M, Takahashi T, Hagino H, Kawasaki Y, Matsui M, Seto H, Kurachi M (2007) Parietal lobe volume deficits in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research* 89:35-48.
- Zhou Y, Ma X, Wang D, Qin W, Zhu J, Zhuo C, Yu C (2015) The selective impairment of resting-state functional connectivity of the lateral subregion of the frontal pole in schizophrenia. *PLoS One* 10(3):e0119176. doi: 10.1371/journal.pone.0119176. eCollection 2015.

- Zierhut K, Bogerts B, Schott B, Fenker D, Walter M, Albrecht D, Steiner J, Schütze H, Northoff G, Düzel E, Schiltz K **(2010)** The role of hippocampus dysfunction in deficient memory encoding and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 183(3):187-194. doi: 10.1016/j.psychresns.2010.03.007.
- Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann HJ **(1988)** The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol (Berl)* 179(2):173-179.
- Zilles K, Amunts K **(2009)** Receptor mapping: architecture of the human cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* 22 (4):331-339.
- Zilles K, Amunts K **(2012)** Chapter 23- Architecture of the Cerebral Cortex. In: *The Human Nervous System (Third Edition)* (Juergen K. Mai, George Paxinos, eds), pp 836-895. San Diego: Academic Press.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Cécile und Oskar Vogt-Institut für Hirnforschung der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, für diese Möglichkeit und die Bereitstellung von optimalen Arbeitsbedingungen im Forschungszentrum Jülich möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Karl Zilles herzlich danken. Dankbar anerkennen möchte ich auch die kritischen und äußerst konstruktiven und wertvollen inhaltlichen Anmerkungen bei der Verfassung der vorliegenden Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers für das Überlassen dieses interessanten Themas und die großzügige fachliche Unterstützung und Beratung bei der Erstellung dieser Arbeit. Durch ihre offene, konstruktive, wertschätzende und motivierende Haltung hat sie mich über die gesamte Zeit der Promotion in vorbildlicher Weise und mit großem Engagement unterstützt.

An Herrn Dr. rer. medic. Sebastian Bludau geht ein großes Dankeschön für seine Geduld und tatkräftige Unterstützung bei der technischen Umsetzung der mikroskopischen Digitalisierung und Bildverarbeitung, sowie bei der Beantwortung von Fragen zur Matlab-Software.

Bei Herrn Dr. ing. Axel Schleicher möchte ich mich für seine kompetente und zielgerichtete Hilfe bei der Beantwortung statistischer Fragen bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mich während meines Studiums der Humanmedizin und meines Promotionsvorhabens zu jeder Zeit nach ihren Möglichkeiten unterstützt haben. Zudem danke ich meinen Geschwistern für ihre aufbauenden Worte und meinen Großmüttern für ihren fortwährenden Glauben an mich.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Bonn, den 26.06.2016

Alena Bräuer