Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor/Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Schnitzler

Titel:

Volumetrische Veränderungen des erweiterten sozio-affektiven „*Default Mode*“ Netzwerks bei Schizophrenie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin/Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Alexander Lautwein

(2017)

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

gez.:
Dekan: Herr Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Herr Prof. Dr. med. Simon B. Eickhoff
Zweitgutachter: Frau Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Diese Arbeit widme ich meiner Frau, Franziska Lautwein, die mich stets und auch bei dieser Arbeit begleitet und unterstützt hat.

Zusammenfassung

Vor Kurzem wurde durch die Publikation von Amft et al. (2014) das sogenannte sozial-affektive *Default Mode* Netzwerk oder eSAD eingeführt. Dieses setzt sich aus Regionen zusammen, welche (1) sowohl dem DMN angehören, (2) soziale und (3) emotionale Aufgaben ausführen oder (4) eine starke Verbindung zu diesen Regionen zeigen. Das Netzwerk schließt ein breites Spektrum der sozialen als auch affektiven Funktionen eines Menschen mit ein. Auf Grund der reproduzierbar wiederkehrenden sozialen und affektiven Defizite in Schizophreniepatienten sowie bereits erbrachten Nachweisen für morphologische Veränderungen von einzelnen dieser Regionen, ist ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und diesem eSAD naheliegend.

Es wurde auf Volumenunterschiede in eSAD Regionen bei Schizophreniepatienten und ihre mögliche Beziehung zur Psychopathologie getestet. Dafür wurde die Gehirnmorphologie von 119 Patienten und Kontrollen analysiert. Das Volumen der grauen Substanz in den individuellen eSAD Regionen konnte mittels Voxel basierter Morphometrie identifiziert und auf statistisch signifikante Unterschiede getestet werden. Diese morphologischen Veränderungen wurden auf mögliche Zusammenhänge zu den PANSS Scores sowie der Krankheitsdauer von 139 Patienten hin untersucht.

Es konnten signifikante Volumenabnahme der grauen Substanz innerhalb zehn der zwölf Regionen des eSAD detektiert werden. Die temporo-parietale Junktion, der dorso-mediale präfrontale Kortex und die Basalganglien der rechten Hemisphäre des Gehirns korrelierten negativ mit mindestens zwei der auf Zusammenhänge untersuchten PANSS Elemente. Die Krankheitsdauer und die Symptome „Manierismen und Posieren“ sowie Halluzinationen korrelierten ebenfalls negativ mit zwei der eSAD Regionen.

Es zeigten sich Volumenreduktionen der grauen Substanz in ausgedehnten Teilen des eSAD bei Schizophrenie. Hervorzuheben sind einerseits der rechte TPJ und dmPFC, welche die stärksten und meisten Korrelationen mit Symptomen und Krankheitsdauer aufwiesen und damit vermutlich eine Kernfunktion des Netzwerkes aufweisen. Andererseits korrelierten Halluzinationen als eines der häufigsten Symptome mit der Hälfte der eSAD Regionen. Dies bedeutet, dass Atrophien des eSAD im Zusammenhang mit einem Defizit sozio-affektiver Kognition, vornehmlich in sozialem sowie zwischenmenschlichem Verhalten der Patienten, einen Teil der klinischen Manifestation der Schizophrenie hervorrufen. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die Regionen trotz der Netzwerkintegration, basierend auf den jeweiligen Funktionsschwerpunkten, mit dem Vorhandensein und der Schwere bestimmter Symptome assoziiert sind.

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA:	A*nalysis of Variance* (Varianzanalyse)
BOLD:	*blood oxygenation level dependent* (vom Blutsauerstoffniveau abhängiger Kontrast)
CT:	Computer-Tomographie
DMN:	*Default Mode Network* (*Default* Modus Netzwerk)
DSM-5	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5 (diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen)
eSAD:	*extended social affective Default Mode Network* (erweitertes sozio-affektives *Default Mode* Netzwerk)
FDR:	*False Discovery Rate*
GABA:	Gamma Amino-Buttersäure
ICD-10:	*International Statistical Classification of Diseases* 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten)
fMRT:	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
MACM:	*meta-analytic connectivity modeling* (metaanalytische Modellierung von Vernetzungen)
MENT:	*Mentalizing Network* (Mentalisierungsnetzwerk)
MRT:	Magnet-Resonanz-Tomographie
MTS:	*magnetization transfer ration* (Magnetisierungs-Übertragungs-Verhältnis)
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI:	*Regions of Interest* (Zielregionen)
SAD:	*social affectiv Default* (sozial-affektives *Default*)
T:	Tesla
T1:	Zeitkonstante/Wichtung T1
T2:	Zeitkonstante/Wichtung T2
TE:	*echo time* (Echozeit)
TR:	*repetition time* (Wiederholungszeit)
VBM:	*Voxel based Morphometry* (Voxel basierte Morphometrie)

Regionen:

ACC:	anteriorer cingulärer Kortex
AML:	anteriore Mittellinien-Regionen
Amy/Hippo-Komplex:	Amygdala/Hippocampus-Komplex
aMTS:	anteriorer medialer temporaler Sulcus
BG:	Basalganglien
dmPFC:	dorso-medialer präfrontaler Kortex
MTS:	medialer temporaler Sulcus
PFC:	medialer präfrontaler Kortex
SGC:	subgenual cingulärer Kortex
STG:	superiorer temporaler Gyrus
TPJ:	temporo-parietaler Kortex
vmPFC:	ventro-medialer präfrontaler Kortex

Tests:

BPRS:	*Brief Psychiatric Rating Scale*
CASH:	*Comprehensive Assessment of Symptoms and History*
PANSS:	*Positive and Negative Syndrome Scale*
PSE:	*Present State Examination*
SANS:	*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*
SAPS:	*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*

Im Text aufgeführte PANSS Elemente:

G4:	*tension* (Gespanntheit)
G5:	*mannerism and posturing* (Manieriertheit und Posieren)
G7:	*motor retardation* (verlangsamte Motorik)
G13:	*disturbance of volition* (Störung der Willensbildung)
G16:	*active social avoidance* (aktive soziale Meidung)
N4:	*passive/apathetic social withdrawal* (passiv-apathische soziale Isolation)
P3:	*hallucinatory behavior* (Halluzinationen)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung ... 1
   1.1 Das *Default Mode* Netzwerk (DMN) ... 1
      1.1.1 Ursprünge und Interpretation des DMN ... 1
      1.1.2 Frühe Annahmen funktioneller Implementierung ... 2
      1.1.3 Erweitertes (sozial, affektives) Funktionsspektrum ... 3
   1.2 Das erweiterte sozio-affektive *Default Mode* Netzwerk (eSAD) ... 4
   1.3 Schizophrenie ... 7
      1.3.1 Epidemiologie ... 9
      1.3.2 Symptome ... 10
      1.3.3 Unterformen ... 11
      1.3.4 Diagnostik ... 12
      1.3.5 Diagnostische Hilfsmittel ... 13
      1.3.6 Therapie ... 15
      1.3.8 Ätiologie ... 16
      1.3.7 Verlauf ... 19
   1.4 Aktueller Forschungsstand: morphologische Veränderungen des schizophrenen Gehirns ... 20
   1.5 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie ... 22
   1.6 Ziele und Fragestellung der Arbeit ... 24
2. Methodik ... 26
   2.1 Studienteilnehmer ... 26
   2.2 Auswahl der Zielregionen ... 28
   2.3 Bildverarbeitung und Analysen ... 30
   2.4 Reduktion des Volumens der grauen Substanz ... 31
      2.4.1 Statistische Analyse ... 32
   2.5 Korrelationen von Volumenveränderungen und PANSS ... 34
      2.5.1 Statistische Analyse ... 35
3. Ergebnisse ... 37
   3.1 Die eSAD Zielregionen und die Reduktion von grauer Substanz ... 37
   3.2 Zusammenhang des eSAD mit PANSS und Krankheitsdauer ... 42
4. Diskussion ... 45
   4.1 Anmerkung zur Medikation ... 47
   4.2 Atrophien und Korrelationen in eSAD Regionen ... 47

4.2.1 Regionen der anterioren Mittellinie 51
4.2.2 Precuneus und TPJ 55
4.2.3 Temporallappenregionen 59
4.2.4 Basalganglien 61
4.2.5 Halluzinationen 62
4.2.6 Manierismen 64
4.2.7 Krankheitsdauer 65
4.3 Die Störung des eSAD Netzwerkes in der Schizophrenie 66
5. Schlussfolgerung 69
6. Literatur- und Quellenverzeichnis: 72
7. Anhang 86
8. Danksagung 88
9. Eidesstattliche Versicherung 89

1. Einleitung

1.1 Das *Default Mode* Netzwerk (DMN)

1.1.1 Ursprünge und Interpretation des DMN

Seit längerem sind mehrere Regionen bekannt, die im Gegensatz zu den meisten anderen Gehirnarealen bei einer Vielzahl verschiedener zielgerichteter Aufgaben eine Aktivitätsminderung zeigen (Raichle et al., 2001). Diese weisen über Studien hinweg eine hohe lokale Konsistenz auf und sind in den letzten Jahren in den Fokus der Forschung getreten. Die Möglichkeit zur Ermittlung dieser Aktivitätsminderung entsteht dabei durch den Vergleich zwischen der Messung der Aktivität unter Absolvierung einer Aufgabe und während eines vordefinierten Ruhezustands (z.B. ruhig liegender Proband mit geschlossenen Augen) (Gusnard et al., 2001b). Dabei kann zu beiden Zeitpunkten mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) der zerebrale Blutfluss sowie mittels funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) die Sauerstoffextraktionsfraktion bestimmt werden, was auch als BOLD (*blood oxygenation level dependent*) Signal bezeichnet wird. Auch wenn dieses Phänomen nicht gänzlich geklärt ist, stellt ein überproportionaler Anstieg des zerebralen Blutflusses und eine daraus resultierende verminderte Sauerstoffextraktionsfraktion eine Äußerung von neuronaler Aktivität dar (Fransson, 2005). Diese Funde lassen die Hypothese zu, dass es während passiven kognitiven Zuständen also der Abwesenheit von extern fokussierter Aufmerksamkeit, einen physiologischen organisierten Ruhe oder *Default* (eng.: Voreinstellung) Modus gibt. Daraus folgend ist zu vermuten, dass dieser bei zielgerichteten Aufgaben eine vergleichsweise reduzierte Aktivität zeigt und somit seine funktionelle Einbindung in Ruhe zum Einsatz kommt (Raichle et al., 2001). Des Weiteren scheint dieser Effekt der Deaktivierung mit dem Ausmaß der Komplexität der Aufgaben zuzunehmen (McKiernan et al., 2003).

Eine erste Beschreibung dieser Regionen findet sich dabei bereits bei Shulman et al. (1997), welche eine Re-Analyse von neun Studien funktioneller Bildgebung (PET) publizierten. Raichle et al. (2001) stellen allerdings die Ersten da, die neben der Bestätigung der Ergebnisse in diesen Regionen den Begriff des *Default Mode* Netzwerks einführten. Zu diesem Netzwerk gehören der posteriore cinguläre Kortex, der Precuneus,

der retrospleniale Kortex, der ventrale und dorsale mediale präfrontale Kortex sowie die angrenzenden Anteile des parietalen, temporalen und occipitalen Kortex nach Gusnard et al. (2001b). Des Weiteren wurden explizit die hippokampale Formation, der Parahippocampus (Buckner et al., 2008) der anteriore cinguläre Kortex (ACC) und der supramarginale Gyrus beziehungsweise die temporo-parietale Junktion (TPJ) (Schilbach et al., 2012) in Studien wiederholt als Bestandteil des DMN aufgeführt. Die Regionen zeigen dabei ein gleichgerichtetes Verhalten, was einen Rückschluss auf eine vorhandene intrinsische Organisation als Netzwerk liefert. So kann bei den Regionen einerseits eine Ko-Aktivierung im Sinne einer synchronen Veränderung der Amplitude des BOLD Signals nachgewiesen werden. Auch wenn dieses Signal nicht direkt eine Aktivierung im Ruhezustand bestimmen kann, da kein externer Stimulus vorliegt (Beckmann et al., 2005, Greicius et al., 2009), bestätigt dies den funktionellen Zusammenhang des Netzwerks. Andererseits findet sich eine weitere Bestätigung in neueren Studien in denen sich neben der funktionellen Konnektivität ebenfalls eine strukturelle Vernetzung der Regionen zeigte. Damit ist das Vorhandensein von neuronalen Faserverbindungen in der weißen Substanz des menschlichen Gehirns zwischen den Arealen des DMN gemeint. Diese der Informationsübermittlung dienenden axonalen Bahnen stellen die anatomischen Verbindungen der Regionen dar (Greicius et al., 2009, Teipel et al., 2010).

1.1.2 Frühe Annahmen funktioneller Implementierung

Bis heute ist die Funktion des DMN nicht gänzlich entschlüsselt. Bekannt ist, dass das Gehirn in Ruhe einen sehr hohen Energieverbrauch hat, der die Ausmaße der neuronalen Antwort bei zielgerichteter Aufmerksamkeit deutlich übersteigt (Sokoloff et al., 1955). Es ist deshalb anzunehmen, dass das DMN in wichtige physiologische Aufgaben verwickelt und sowohl in die Verarbeitung von externen als auch internen Stimuli integriert ist (Raichle et al., 2001). Die Verarbeitung von externen Stimuli bezieht sich dabei auf das Monitoring der Umwelt im Sinne einer Orientierung, Interpretation und Überwachung unbewusster peripherer Bewegungen (Gusnard et al., 2001b) im Ruhezustand, also ohne zielgerichtete Fokussierung. Die Verarbeitung interner Stimuli bezieht sich auf sensorische Informationen über den Körper. Dies könnte als evolutionäre Schutzfunktion des DMN interpretiert werden, bei der Informationen über die Umwelt und den eigenen Körper gesammelt werden, bis es zu einem Ereignis kommt, in dem zielgerichtete Aufmerksamkeit notwendig ist, woraufhin das DMN dann seine Aktivität

zurücknimmt und sich andere Areale der Reaktion auf die Situation widmen (Raichle et al., 2001). Die in Ruhe generierte hohe Aktivität wird allerdings auch mit einer Vielzahl von nach innen gerichteter Stimulus-unabhängiger Funktionen assoziiert. So zeigt sich die Aktivität des DMN im Zusammenhang mit dem Denken der Person über sich selbst (D'Argembeau et al., 2005, Schneider et al., 2008), möglicherweise im Sinne einer inneren Stimme, sowie dem Reflektieren über andere (Gusnard et al., 2001b). Des Weiteren scheint das DMN auch am gedanklichen projizieren, das heißt dem Vermögen einer Person sich mittels Gedanken in eine andere Situation zu versetzen (Schacter et al., 2007, Buckner et al., 2008) beteiligt zu sein. Einige Autoren sprechen ebenfalls über das Schweifenlassen von Gedanken in Ruhe im Zusammenhang mit den Funktionen des DMN (Mason et al., 2007). Dies wird zum einen dadurch gestützt, dass das Gedankenschweifen bei reduziertem externen Stimulus automatisch zunimmt (Buckner and Vincent, 2007). Zum anderen kann es bei einer Schädigung des mPFC, welcher sowohl einen Teil des DMN darstellt als auch mit der Funktion des *wandering mind* assoziiert ist, zu einer Abnahme spontan generierter Gedanken in Ruhe bis hin zur mentalen Leere kommen (Mason et al., 2007). Da auch die Bewertung von Vergangenem und Planung der Zukunft dem DMN zugeschrieben wird, wird vermutet, dass dieses Netzwerk essenziell für das Konzept von (zukunftsgerichteten) Tagträumen ist (Binder et al., 1999, Gusnard et al., 2001b). Diese psychologischen und mentalen Prozesse stellen ebenfalls eine evolutionär sinnvolle Aufgabe dar. Durch die selbst und fremd bezogene Evaluation sowie die Reflektion von vergangenen Ereignissen und die darauf basierende Generierung zukünftiger Szenarien, hatte das Individuum wegen dieser Vorbereitung in potenziell gefährlichen Situationen einen deutlichen Überlebensvorteil.

1.1.3 Erweitertes (sozial, affektives) Funktionsspektrum

Das funktionelle Spektrum des DMN scheint weit größer zu sein, als anfangs vermutet. So zeigt das DMN beispielsweise auch während einer Sedierung bis hin zur Bewusstlosigkeit immer noch intrinsische Aktivität (Vincent et al., 2007) und scheint somit auch Aufgaben über das Bewusste hinaus zu haben (Raichle and Snyder, 2007). Des Weiteren wird durch neuere Studien über die Funktionen des Netzwerks und dessen Areale das Konzept, dass das DMN ausschließlich in Abwesenheit von spezifischen Aufgaben eine vermehrte Aktivität zeigt, immer mehr in Frage gestellt. So wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass dem Netzwerk zugehörige Areale auch in andere

Funktionen implementiert sind und bei spezifischer Beanspruchung des jeweiligen Aufgabenfeldes vermehrte Aktivität zeigen. Zu diesen Funktionen gehört beispielsweise die Prozessierung von Sprache (Binder et al., 2009) und Erinnerungen (Spreng et al., 2009) in einigen Anteilen des DMN. Außerdem werden sowohl soziale als auch affektive Aufgaben durch DMN Areale prozessiert (Schilbach et al., 2012, Northoff et al., 2006). Zu diesen Funktionen gehört unter anderem die bereits erwähnte Fähigkeit sich in die Perspektive und Gedanken anderer hinein versetzen zu können. Dies wird auch als *Theory of mind* Funktion bezeichnet und insbesondere von mPFC und der temporo-parietalen Junktion verarbeitet (Amodio and Frith, 2006, Bzdok et al., 2013b, Forbes and Grafman, 2010). Des Weiteren wurden auch die Verarbeitung von moralischem Denken und Empathie Anteilen des DMN zugeschrieben (Bzdok et al., 2012b). Dieser soziale Bezug bestätigt sich durch die Beobachtung, dass, während Probanden ihren Verstand schweifen lassen, diese vor allem von Gedanken mit sozialem Inhalt berichten, das heißt beginnen über sich oder andere Personen nachzudenken (Schilbach et al., 2008). Unter anderem konnten Laird et al. (2009) dabei die Einbindung des DMN in der emotionalen Verarbeitung nachweisen, obwohl bereits frühe Studien gezeigt haben, dass beispielsweise der ACC, welcher in neueren Studien ebenfalls dem DMN zugerechnet wird (Schilbach et al., 2012), in die Verarbeitung von Schmerz integriert ist (Rainville et al., 1997). Zusammenfassend bedeutet dies, dass das DMN, trotz der verminderten Aktivität während vieler zielgerichteter Aufgaben, in einigen Arealen während bestimmter Aufgaben durchaus vermehrte Aktivität zeigt, wie der Prozessierung von emotionalen oder sozialen Inhalten. Dieser sozio-affektive Anteil des DMN stellt dabei eine der Hauptfunktionen in einem spezifischen Anteil des Netzwerkes da (Schilbach et al., 2012) und bildet so die Grundlage des eSAD.

1.2 Das erweiterte sozio-affektive *Default Mode* Netzwerk (eSAD)

Zu einer der neueren Studien, die sich explizit mit dem Konzept der Implementierung und Prozessierung sozialer und emotionaler Inhalte innerhalb des DMN beschäftigt, gehören Schilbach et al. (2012), welche diese Ansicht des funktionellen Aufgabenfeldes des Netzwerks deutlich vorangebracht haben. Zu diesem Zeitpunkt gab es bereits eine Vielzahl an Arbeiten über das DMN und dessen zugehörige Regionen, sowie zur Thematik der sozialen Kognition in einigen von diesen. Kommend von der Idee, dass beides sprich Aktivität in Ruhe und die Verarbeitung sozialer Inhalte, auf introspektive

Prozessierung hindeuten könnten und dies häufig auch mit emotionalen Gedanken in Verbindung gebracht wird, wurden diese Punkte in einer Arbeit untersucht. In ihrem metaanalytischen Ansatz gelang es ihnen, Regionen, die dem DMN angehöhren (1), soziale Aufgaben bewältigen (2) und in emotionale Verarbeitung integriert sind (3), zunächst separat zu detektieren. Im nächsten Schritt konnte dann gezeigt werden, dass es zwischen diesen drei Gruppen deutliche Überlappungen gab, was die Vermutung der Integration von Anteilen des DMN in sozio-affektiven Funktionen untermauert und die beschriebene Idee der introspektiven Verarbeitung stützt.

Basierend auf dieser Evidenz, ergibt sich eine Gruppe von sieben Regionen, welche sowohl Teil des DMN sind, als auch soziale oder emotionale Aufgaben ausführen. Diese setzen sich aus der Amygdala, dem ACC, dem Precuneus, dem dmPFC, dem SGC und der beidseitigen TPJ zusammen und werden nach Amft et al. (2014) als sozial affektives *Default* (SAD) bezeichnet. Dieses SAD stellt damit den spezifisch und quantitativ konsistent beschriebenen Anteil des DMN dar, der Aktivität während der Ausführung sozialer und/oder emotionaler Aufgaben zeigt. Es ist an dieser Stelle wichtig zu erwähnen, dass es sich wie oben aufgeführt nicht um alle Regionen des DMN handelt und das SAD somit ein Subnetzwerk des DMN darstellt. Trotz der großen Anzahl an Studien über das DMN und seine funktionelle Implementation, ist das SAD bisher nur wenig untersucht.

Es gibt allerdings eine Vielzahl an Studien, die Veränderungen des DMN bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen gezeigt haben. Dies schließt Erkrankungen wie Depression (Hamani et al., 2011, Orosz et al., 2012), Autismus, Alzheimer Demenz und Schizophrenie mit ein (Buckner et al., 2008, Greicius et al., 2004, Menon, 2011), bei welchen die Patienten ein soziales und affektives Defizit aufweisen. Interessanterweise scheinen sich diese Veränderungen gehäuft in den sozio-affektiven Regionen des DMN, sprich dem SAD zu finden. Das Augenmerk der Forschung sollte sich also nicht nur zum besseren Verständnis des DMN und seiner funktionellen Integration in soziale und affektive Kognition, sondern auch wegen der vorwiegenden Beteiligung des SAD an psychiatrischen Erkrankungen auf dieses Subnetzwerk richten.

Um dem nachzukommen haben es sich Amft et al. (2014) zur Aufgabe gemacht, zum einen die funktionelle Vernetzung dieser Regionen untereinander genauer zu untersuchen und nach möglichen weiteren Regionen zu suchen, welche ebenfalls eine hohe Verbundenheit zu diesen zeigen, aber vielleicht nicht Bestandteil des DMN sind. Somit ergab sich die Definition eines erweiterten SAD sprich eSAD Netzwerkes. Zum anderen

sollten auch die jeweiligen Funktionen dieses Netzwerkes oder genauer die Funktionsverteilung beziehungsweise -zugehörigkeit der jeweiligen Regionen gefunden und charakterisiert werden.

Da das SAD über zwei unterschiedliche Ansätze definiert ist, nämlich zum einen über die verringerte Aktivität bei einer Vielzahl zielgerichteter Aufgaben (entsprechend der anderen DMN Regionen), aber zum anderen auch über die Aktivitätszunahme bei sozialen und affektiven Aufgaben, musste dies bei der Bestimmung der Konnektivität der Regionen berücksichtigt werden. Um dem zu entsprechen, haben Amft et al. (2014) unter Verwendung der SAD Regionen, ermittelt durch Schilbach et al. (2012), als Ursprung der Testung, sowohl das Analyseverfahren der meta-analytischen Ko-Aktivierung (MACM) verwendet, als auch auf funktionelle Konnektivität im „Ruhezustand" getestet. Da wie oben beschrieben auch Regionen, die ursprünglich nicht dem DMN angehören auf funktionellen Zusammenhang mit dem SAD hin überprüft werden sollten, wurden alle Regionen des Gehirns, die in beiden erwähnten Analysen mit mindestens zwei der Ausgangsregionen Konnektivität beziehungsweise Ko-Aktivierung zeigten, in das daraus folgende erweiterte SAD (eSAD) Netzwerk aufgenommen. Das durch diese Herangehensweise entstandene Netzwerk enthielt dadurch neben den SAD Regionen auch die rechten und linken ventralen Basalganglien (BG), den linken mittleren anterioren temporalen Sulcus (aMTS), den linken und rechten Komplex bestehend aus Amygdala und Hippocampus (Amy/Hippo-Komplex) sowie den ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC).

Die funktionelle Analyse war dann darauf ausgelegt, zum einen die konsistent wiederkehrenden Funktionen selbst zu identifizieren. Zum anderen sollte dies aber auch Aufschluss darüber geben, ob bestimmte Regionen enger miteinander bei der Ausführung bestimmter Aufgaben zusammenarbeiten als mit anderen. Daraus ergaben sich durch Clusterung der Ergebnisse in der Arbeit von Amft et al. (2014) vier Subgruppen. Dabei scheint der PCC/Prc und der dmPFC vor allem in die Verarbeitung sozialer Inhalte und die Prozessierung von selbstbezogenen und auf andere bezogene Gedanken sowie Selbst-Projektion beteiligt zu sein. Die TPJ und aMTS/aMTG spielen ebenfalls in einem eher sozialen Kontext eine Rolle mit einem möglichen Einschluss auf das bewusste Wahrnehmen des Selbst und der Abgrenzung zu anderen. Außerdem scheinen sie in die Ausführung von Sprachfunktionen integriert zu sein. Die Aufgaben des Amy/Hippo-Komplex setzen sich dabei vorwiegend aus der Prozessierung und Verbindung von emotionalen Inhalten und Erinnerungen sowie der Verarbeitung von

Umweltinformationen zusammen. Die übrigen Regionen bilden hier eine funktionell eher heterogene Gruppe mit Aufgaben wie der Verarbeitung von Motivation oder der Modulation von Affekten.
Zusammenfassend setzt sich das eSAD also aus insgesamt zwölf Hirnregionen zusammen, welche (1) sowohl dem DMN angehören, (2) soziale und (3) emotionale Aufgaben ausführen oder (4) eine starke Verbindung zu diesen Regionen zeigen. Das eSAD stellt somit, basierend auf einem Subnetzwerk des DMN, ein robust definiertes Netzwerk mit sozio-affektivem Funktionsschwerpunkt dar.

1.3 Schizophrenie

Ein soziales und affektives Defizit kommt in vielen psychiatrischen Erkrankungen zum Ausdruck. Eine der schwerwiegendsten Pathologien mit einem solchen Defizit stellt die Erkrankung der Schizophrenie dar. Dieses Krankheitsbild wird nach der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) dem Formkreis der schizophrenen, schizotypen und wahnhaften Störungen zugeordnet (Weltgesundheitsorganisation et al., 2005). Es ist das häufigste Krankheitsbild dieser Gruppe und gehört als psychiatrisches Krankheitsbild nach Erkrankungen des Herzkreislauf- und Verdauungssystems zu den Krankheiten mit den höchsten Behandlungskosten (Böhm and Cordes, 2010).
Erstmals durch Emil Kraepelin als Dementia praecox beschrieben (Andreasen, 1997), verstand dieser die Krankheit als einen vorzeitigen rasch verlaufenden Verfall der geistigen Leistungsfähigkeit. Da dieser Begriff unter anderem einen grundsätzlich fortscheitenden dementiellen Verfall suggerierte, wurde er von Eugen Bleuler durch den Begriff der Schizophrenie abgelöst (Bleuler, 1911).
Bis heute bleibt die Frage nach der Ursache der Erkrankung jedoch ungeklärt. Auch wenn sich genetische (Maier et al., 1999, Falkai and Maier, 2006), auf Persönlichkeit, soziale Fähigkeiten (Dworkin et al., 1994) oder auch auf die jeweilige Biografie (Lukoff et al., 1984) und Umwelt bezogene Risikofaktoren, wie Komplikationen bei Schwangerschaft und Geburt (Geddes et al., 1999), Migration (Cantor-Graae, 2007) oder dem Leben in Städten (Krabbendam and Van Os, 2005), nachweisen ließen beziehungsweise diskutiert werden, ist darüber hinaus kein einheitliches Konzept über die Genese der Erkrankung identifiziert worden. Dies lässt daher viel Spielraum für Hypothesen zu dieser Thematik. So wurde vermutet, dass es sich dabei um eine rein psychische Erkrankung handeln könnte (Andreasen, 1997). Heute wird jedoch davon ausgegangen, dass es so wie auch

bei anderen psychiatrischen Erkrankungen ein biologisches Korrelat innerhalb des Gehirns gibt, wie beispielsweise bereits bei Falkai et al. (2001) beschrieben. Es ist anzunehmen, dass es sich bei der Genese der Erkrankung ähnlich wie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen um ein multifaktorielles Geschehen handelt, basierend auf dem Vulnerabilitäts-Stress Modell, welches durch Zubin and Spring (1977) beschrieben wurde. Zu erwähnen ist allerdings auch, dass eine andere Gruppe von Autoren hingegen, wie beispielsweise O'Donnell and Grace (1998) die Schizophrenie nicht als eine eigenständige Krankheit sondern vielmehr als ein Konglomerat von mehreren Störungen ansehen.

Auch wenn die Genese letztlich nicht geklärt ist, basiert diese Arbeit auf dem Gedanken eines einheitlichen Störungsmodells mit einer vielseitigen Variation der symptomalen Ausprägung. Das Vorhandensein und die Ausprägung der Symptome sowie der jeweilige Verlauf variieren dabei stark. Neben der fehlenden Ursache ist dies auch der Grund für die sowohl historische als auch aktuell herrschende Uneinigkeit der Zuordnung und Gruppierung der Symptome.

Das Krankheitsbild zeichnet sich dabei durch Störungen des Denkens, des Wahrnehmens, der Affektivität, des Antriebs und der Psychomotorik aus, woraus sich auch die am häufigsten beschriebenen Symptome ergeben. Eines der häufigsten dieser Symptome sind Halluzinationen, welche bei der Mehrheit der Patienten auftreten und meistens akustischer Natur sind (Kircher and Gauggel, 2008, David, 2004). Neben diesen werden bei vielen Patienten auch formale Denkstörungen beschrieben. Darunter versteht man eine Störung des Denkablaufes, was sich vor allem durch Zerfahrenheit, Ideenflucht, umständliches oder vom Patienten als gehemmt empfundenes Denken ausdrückt (Andreasen and Grove, 1986). Des Weiteren stellt der Wahn eines der Hauptsymptome der Schizophrenie dar. Dieser wird klassischerweise als ein Symptom beschrieben bei dem die Patienten unter einer festgefahrenen Vorstellung leiden, welche auf falschen Überzeugungen beruht und oft nur schwer nachvollziehbar ist. Diesem Symptom liegt dabei ein komplexes multifaktorielles und multidimensionales Geschehen zu Grunde (Garety and Freeman, 1999). Der Wahn fällt dabei in das Feld der inhaltlichen Denkstörung. Ein häufiges Beispiel dafür ist der Glaube von anderen beobachtet zu werden. Ebenfalls häufig beschrieben sind sogenannte Ich-Störungen. Dabei haben die Patienten den Eindruck, dass ihre Gedanken von außen manipuliert werden, was sich beispielsweise im Gefühl des Entzuges, der Eingebung, der Ausbreitung oder des Lautwerdens von Gedanken äußern kann (Leube and Pauly, 2008). Außerdem treten auch

Störungen der Affektbildung auf. Diese können sich auf unterschiedlichste Art äußern. So konnten bei Schizophreniepatienten sowohl Einschränkung des eigenen Erfahrens, aber auch des Ausdrucks von Affekten sowie dessen Wahrnehmung bei anderen identifiziert werden (Trémeau, 2006). Zu diesen gehören beispielsweise auch Symptome wie Affektverarmung und Einschränkungen der Empathie-Fähigkeit, die zu den sogenannten Negativsymptomen zählen. Diese werden im Gegensatz zu den bisherigen Symptomen nicht als ein Zuwachs oder Veränderungen bestimmter Verhaltensweisen oder Wahrnehmung beschrieben, sondern eher mit einem Verlust dieser. Dies wird im Laufe der Arbeit allerdings noch ausführlicher erläutert. Neben den die Psyche betreffenden Symptomen kann auch die Motorik bei Schizophreniepatienten in Mitleidenschaft gezogen sein, was sich in Form von Katatonie äußern kann. Dabei kann es zum Verharren in einer oft bizarren Haltung kommen (Kahlbaum, 2013, Weder et al., 2008).

Das Krankheitsbild ist darüber hinaus über schubweise auftretende psychotische Phasen gekennzeichnet mit teilweise gutem Ansprechen auf antipsychotische Therapie, aber auch über mögliche chronisch anhaltende Symptomatik mit häufig eher schlechtem Ansprechen auf Psychopharmaka (Gaebel, 2005, Hescheler et al., 2013).

1.3.1 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz, das heißt das Risiko in seinem Leben einmal an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt weltweit etwa bei 0,7 Prozent (Tandon et al., 2008), wobei die Jahresprävalenz bei 0,8% bis 0,9% kaum davon abweicht (Wittchen and Jacobi, 2005).Die (Jahres-)Inzidenz, also das Neuauftreten der Schizophrenie innerhalb eines Jahres wird auf 0,01% bis 0,02% geschätzt (Saha et al., 2006). Das Erkrankungsalter liegt dabei im Schnitt bei etwa 15 bis 30 Jahren und macht bis zum 30. Lebensjahr etwa zwei Drittel der Erkrankungen aus mit wenigen Fällen vor dem 15. Lebensjahr. Manifestationen nach dem 40. Lebensjahr werden als Spätschizophrenien bezeichnet. Schizophrenie tritt bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auf, wobei neuere Studien eine leichte Häufung auf Seiten der Männer vermuten (1,4:1) (McGrath et al., 2008) . Des Weiteren scheinen männliche Schizophreniepatienten durchschnittlich in etwa drei bis vier Jahre früher betroffen zu sein, so zeigt sich der Erkrankungsgipfel bei Männern etwa von 20 bis 25 Jahren und bei Frauen etwa von 25 bis 30 Jahren. Dieser Vorteil geht der weiblichen Population jedoch ab dem 45. Lebensjahr verloren, wo sich eine deutliche

Zunahme der Inzidenz im Vergleich zur gleichaltrigen männlichen Gruppe abzeichnet (Hafner et al., 1991). Da dies in etwa mit der Menopause korreliert, wird eine mögliche protektive Funktion des Östrogens vermutet (Riecher-Rossler, 2002). Durch das frühe Auftreten der meisten Fälle bis zum 30. Lebensjahr, ist es nicht verwunderlich, dass sich dies auf Grund der Schwere der Erkrankung auch auf die zu erwartende Lebenszeit auswirkt (Hafner and an der Heiden, 1997, Jablensky, 1995). Dies lässt sich unter anderem durch die deutlich erhöhte Suizidrate in der Population der an Schizophrenie erkrankten erklären, wobei vor allem Halluzinationen das Risiko zu erhöhen scheinen (Brown et al., 2000).

1.3.2 Symptome

Bis heute konnte sich keine der bisher veröffentlichten Einteilungen der Symptome der Schizophrenie durchsetzen, auch wenn aus pragmatischen Gründen im klinischen Alltag Katalogisierungen nach DSM und ICD gängig sind und zum Einsatz kommen. So teilte einst Bleuler (1911) dem schizophrenen Krankheitsbild Grundsymptome zu. Diese auch als primär bezeichneten Symptome waren notwendige Bestandteile der Erkrankung, konnten aber von sekundären Symptomen, die keine obligaten, aber mögliche Bestandteile der Erkrankung nach Bleuler waren, begleitet sein. Zu diesen gehörten neben Störungen der Intelligenz, des Gedächtnisses, sowie der Schrift und Sprache auch die heute als Kernsymptome der Erkrankung angenommenen Halluzinationen und Wahn. Die Grundsymptome, welche häufig als die „vier A“ bezeichnet werden, bestehen aus Assoziationsstörung, Ambivalenz, Affektivität und Autismus.

1950 wurden unter Kurt Schneider in seinem Werk „der klinischen Psychopathologie“ die eher vernachlässigten Symptome des Wahns und der Halluzinationen durch die Einteilung in Erst- und Zweit-Rang Symptome deutlich in den Vordergrund gerückt (Schneider, 2007). Dabei setzten sich Symptome ersten Ranges aus Halluzinationen mit kommentierendem und imperativen Charakter, Ich-Störungen und Wahnwahrnehmungen zusammen. Symptome zweiten Ranges schlossen Halluzinationen anderer Sinneskanäle, Wahngedanken sowie Akoasmen, welche akustische Halluzinationen im Sinne von einfachen oder amorphen Geräuschen beschreiben, und Zönästhesien, welche sich als Körperempfindungsstörungen verschiedenster, teils bizarrer Wahrnehmungen darstellen, ein. Des Weiteren veränderte sich auch das Konzept der Diagnosefindung. Während für

Bleuler die Grundsymptome obligat waren, stellten die Erstrangsymptome für Schneider „nur“ Erscheinungsformen mit besonderer Gewichtung dar.

Crow (1980) teilte die Symptome der Schizophrenie in einen ersten und einen zweiten Typ auf. Dieses Konzept wurde auch von Andreasen and Olsen (1982) aufgegriffen, der den ersten Typ als positive Symptomatik bezeichnete. Dieses Symptombild zeigte sich vor allem in akuten Schüben mit gutem Ansprechen auf Neuroleptikagabe und spiegelte eher einen Überschuss oder eine Störung normaler Funktionen wieder. Diese Gruppe setzte sich aus Halluzinationen, Wahn, formalen Denkstörungen und Desorganisation zusammen. Der zweite Typ beziehungsweise die negative Symptomgruppe, zeigte ein eher schlechtes Ansprechen auf (typische) Neuroleptika und setzte sich nach Andreasen aus den „sechs A“ (Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie, Aufmerksamkeitsstörung, Asozialität) zusammen, welche eher eine verminderte Tätigkeit oder Verlust normaler Funktionen darstellten.

Huber (1983) ging davon aus, dass die Negativ-Symptome eine Basis der Schizophrenieerkrankung darstellen, was er in seinem Konzept der Basisstörung zusammenfasste.

Die letzte zu erwähnende und eine weit verbreitete Auffassung der symptomalen Einteilung der Schizophrenie, ist der dreidimensionale Ansatz (Liddle, 1987). Die drei daraus resultierenden Syndrome sollten in unterschiedlichem Ausmaß bei allen Erkrankten nachzuweisen sein. Sie setzten sich aus dem Syndrom der psychomotorischen Verarmung, was am ehesten der Gruppe der Negativ-Symptome entspricht, der Realitätsverzerrung, welches eher die Positiv-Symptome enthält und der Desorganisation zusammen. Letzteres spiegelt dabei Symptome wider die bis dato eher inkonsistent der positiven beziehungsweise negativen Symptomgruppe zuzuordnen waren, wie beispielsweise zerfahrenes Denken oder inhaltliche Sprachverarmung.

1.3.3 Unterformen

Zusätzlich zu der Einteilung der Symptome werden auch bestimmte Unterformen der Schizophrenie unterschieden. An dieser Stelle wird dabei nur auf die Einteilung des auch in Deutschland verwendeten ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation et al., 2005) eingegangen, welche zusätzlich tabellarisch aufgeführt ist (Tabelle 1).

Die paranoide Schizophrenie stellt die häufigste Form dar und zeichnet sich vor allem durch Wahnvorstellungen und akustische Halluzinationen aus. Die hebephrene Unterform zeigt ein eher affektiv verändertes Symptombild, wobei bei der katatonen

Schizophrenie vor allem die psychomotorischen Aspekte der Erkrankung im Vordergrund stehen. Bei einem alleinigen Vorherrschen von Negativ-Symptomen wird am ehesten von einer Schizophrenia simplex gesprochen. Des Weiteren gehören zu dieser Einteilung die postschizophrene Depression, welche eine depressive Episode im Anschluss an einen schizophrenen Schub darstellt und das schizophrene Residuum, welches im Abschnitt „Verlauf“ besprochen wird. Falls letztlich keine klare Zuteilung möglich sein sollte, aber dennoch die Diagnosekriterien einer Schizophrenie erfüllt sind, wird dies als undifferenzierte Schizophrenie bezeichnet.

Tabelle 1: Klassifikation schizophrener und anderer Wahnhafter Störungen nach ICD 10 (nach Weltgesundheitsorganisation et al. (2005))

ICD 10 Gruppen	Beschreibung/ Untergruppen
F20	**Schizophrenie**
	F20.1 Paranoide Schizophrenie
	F20.2 Hebephrene Schizophrenie
	F20.3 Katatone Schizophrenie
	F20.4 Undifferenzierte Schizophrenie
	F20.5 Postschizophrene Depression
	F20.6 Schizophrenes Residuum
	F20.7 Schizophrenia simplex
	F20.8 sonstige Schizophrenie
F21	**Schizotype Störung**
F22	**Anhaltende wahnhafte Störung**
F23	**Akute vorübergehende psychotische Störung**
F24	**induzierte wahnhafte Störung**
F25	**Schizo-affektive Störung**
F26	**Sonstige nicht organische psychotische Störung**

Überblick über die Diagnosen klassifiziert nach ICD inklusive aller Störungen der gleichen Gruppe sowie der entsprechenden Kodierung (nach(Weltgesundheitsorganisation et al., 2005)

1.3.4 Diagnostik

Nach ICD-10 werden die schizophrenen Symptome in acht Gruppen aufgeteilt. Die Diagnose Schizophrenie ist dann zu stellen, wenn ein oder mehr Symptome der Gruppe eins bis vier beziehungsweise zwei oder mehr Symptome der Gruppe fünf bis acht für mindestens einen Monat vorliegen (Weltgesundheitsorganisation et al., 2005). Dabei müssen andere Ursachen wie andere Erkrankungen des Gehirns, Drogen-Abusus sowie -Entzug und andere Intoxikationen vorher ausgeschlossen werden. In diesem

Zusammenhang sollte auch eine komplette körperliche und neurologische Untersuchung erfolgen, ein Differenzialblutbild erstellt werden, die Laborparameter für Leber, Nieren, Schilddrüse und das C-reaktive-Protein bestimmt, sowie ein cCT oder cMRT durchgeführt werden (Menke et al., 2006).

Die Gruppe eins bis vier enthält dabei vor allem Ich-Störungen, Wahn-Symptomatik und akustische Halluzinationen. Die Gruppen fünf bis acht setzen sich unter anderem aus Halluzinationen von anderen Sinnessystemen, formalen Denkstörungen sowie katatonen und negativen Symptomen zusammen (Weltgesundheitsorganisation et al., 2005). Die Gruppen sind in Tabelle 2 noch einmal im Überblick zusammengefasst.

Tabelle 2: Gruppeneinteilung der Schizophrenie Symptome nach ICD 10 (Weltgesundheitsorganisation et al., 2005)

ICD 10 Symptom-gruppen	Inhalt
1	Gedanken-lautwerden, -eingebung, -entzug, -ausbreitung
2	Kontroll- und Beeinflussungswahn, Wahnwahrnehmung, Gefühl des Gemachten
3	Stimmen hören (kommentierend/dialogisch)
4	anhaltender, kulturell unangemessener, unrealistischer Wahn
5	Anhaltende Halluzinationen anderer Sinnesmodalitäten
6	Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Danebenreden
7	Katatone Symptome Erregung, Stereotypien, wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus, Stupor
8	Negative Symptome Apathie, Sprachverarmung, verflachte/inadäquate Affekte

Einteilung nach ICD 10 der acht zur Diagnosestellung der Schizophrenie herangezogenen Gruppen mit den jeweiligen Bestandteilen (nach Weltgesundheitsorganisation et al. (2005)

1.3.5 Diagnostische Hilfsmittel

Zur Erfassung und Beurteilung der Schwere der Schizophreniesymptome wurde eine Vielzahl von Hilfsmitteln im Laufe der Zeit entwickelt. Zu diesen zählen die *Present State Examination* (PSE) (Wing et al., 1977), die *Brief Psychiatric Rating Scale* ((BPRS) entwickelt von Overall und Gorham (1962); (McGorry et al., 1988)), die *Krawiecka-Manchester-Scale* (Krawiecka et al., 1977), sowie der *Comprehensive Assessment of Symptoms and History* (CASH) (Andreasen et al., 1992) um nur einige zu nennen.

Mit dem *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (Andreasen, 1989), und dem *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) (erwähnt in Andreasen et al. (1995)) wurde dem damals neuen Modell der dichotomen Aufteilung der Symptome in

positive und negative Gruppen Rechnung getragen, indem jedem der beiden Gruppen ein eigene Skala gewidmet wurde. Diese wurden von dem gleichen Autor verfasst, welcher auch diese zweigeteilte Gruppierung der Symptomatik definiert hatte.

Der SANS befasst sich dabei mit den negativ oder Minus-Symptomen der Schizophrenie, zu denen Symptome gehören, welche eher Ausdruck eines Verlustes oder eines Defizites bestimmter kognitiver Fähigkeiten sind. Der SANS umfasst im Einzelnen: Affektive Verflachung und Abstumpfung, Alogie, Willensschwäche/Apathie, Anhedonie/ Ungeselligkeit und Aufmerksamkeit (Andreasen, 1989).

Der SAPS enthält hingegen die positiv oder Plus-Symptome der Schizophrenie, welche Ausdruck eines Überschusses von kognitiven Funktionen sind. Dieser Score erfasst die folgenden Symptomgruppen: Halluzinationen, Wahn, bizarres Verhalten und positive formale Denkstörung (Andreasen, 1984).

Diese Aufteilung findet sich auch in dem von Kay et al. (1987) entwickelten *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Wegen des weltweit hohen Stellenwertes des PANSS einerseits und seiner Anwendung in dieser Arbeit andererseits, soll an dieser Stelle nur auf diese Skala im Detail eingegangen werden: Die Erhebung des PANSS findet in einem formalisierten Interview mit dafür geschultem Personal statt, wobei es sich meistens um den approbierten behandelnden Psychiater handelt. Es werden dabei die im PANSS enthaltenen 30 Symptome abgefragt und jeweils auf einer Skala von eins (Symptom nicht vorhanden) bis sieben (extrem ausgeprägtes Symptom) vom Befragenden bewertet. Die Symptome sind dabei in drei Gruppen aufgeteilt: die erste Gruppe umfasst sieben Positiv-Symptome, die zweite Gruppe sieben Negativ-Symptome, die dritte Gruppe 16 generelle psychopathologische Symptome. Der Interviewer bewertet das Vorhandensein und die Schwere der Symptome dann nach direkten Aussagen des Untersuchten, eigenen Beobachtungen sowie den Aussagen von Angehörigen und des Krankenhauspersonals. Dies nimmt in etwa 30 bis 40 Minuten in Anspruch. Jedem der Symptome sowie deren Abstufung sind dabei genaue Definitionen im PANSS beigefügt. Die weltweit hohe Bedeutung des PANSS zur Erfassung der Psychopathologie in der Forschung ergibt sich durch die nachweislich hohe *Interrater*- sowie *Retest*-Reliabilität nach ausführlicher Standardisierung (Kay et al., 1988). Im Folgenden ist der PANSS Fragebogen noch einmal tabellarisch in die Skalen mit seinen jeweils zugehörigen Elementen aufgeschlüsselt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Überblick: Elemente des PANSS Fragebogens

Skalen	Bestandteile	Original	Übersetzung durch Autoren
Positivskala	P1	*Delusions*	Wahn
	P2	*Conceptual disorganization*	formale Denkstörung
	P3	*Hallucinatory behavior*	Halluzination
	P4	*Exitement*	Erregung
	P5	*Grandiosity*	Größenwahn
	P6	*Suspiciousness/ presecution*	Misstrauen
	P7	*Hostility*	Feindseligkeit
Negativskala	N1	*Blunted affect*	Affektverarmung
	N2	*emotional withdrawal*	emotionale Isolation
	N3	*poor rapport*	mangelnde Beziehungsfähigkeit
	N4	*passiv/apathic social withdrawal*	passiv apathische soziale Isolation
	N5	*Difficulty in abstract thinking*	Schwierigkeiten in abstraktem Denken
	N6	*Lack of spontaneity and flow of conversation*	mangelnde Spontanität/ Gesprächsfähigkeit
	N7	*Stereotyped thinking*	stereotypes Denken
generelle pathopsychologische	G1	*Somatic concern*	somatische Befindlichkeitsstörung
Skala	G2	*Anxiety*	Angst
	G3	*Guiltfeelings*	Schuldgefühle
	G4	*Tension*	Gespanntheit
	G5	*Mannerisms and posturing*	Manieriertheit und Posieren
	G6	*Depression*	Depression
	G7	*Motor retardation*	verlangsamte Motorik
	G8	*Uncooperativeness*	Unkooperativität
	G9	*Unusual thought content*	ungewöhnliche Denkinhalte
	G10	*Disorientation*	Desorientiertheit
	G11	*Poor attention*	Aufmerksamkeitsschwäche
	G12	*Lack of judgement and insight*	mangelnde Urteils- und Einsichtsfähigkeit
	G13	*Disturbance of volition*	Störung der Willensbildung
	G14	*Poor impulse control*	mangelnde Impulskontrolle
	G15	*Preoccupation*	Selbstbezogenheit
	G16	*Active social avoidance*	aktive soziale Meidung

Tabellarische Darstellung aller zu erfassenden Bestandteile des PANSS Fragebogens nach Kay et al. (1987). Eingeteilt nach Skalen mit der originalen Betitelung der Bestandteile und einer durch den Autoren dieser Arbeit erstellten Übersetzung

1.3.6 Therapie

Das Therapiekonzept der Schizophrenie besteht nach den Leitlinien der DGPPN (Gaebel, 2005), welche die Handlungsanweisungen und Richtlinien für den klinischen psychiatrischen Alltag darstellen, in einem multimodalen Ansatz, der dann individuell

durch den behandelnden Psychiater dem jeweiligen Patienten angepasst wird. Dieser setzt sich aus pharmakologischen, anderen somatischen und psychosozialen Verfahren, sowie der Rehabilitation zusammen. Die pharmakologische Therapie besteht dabei primär aus der Anwendung von typischen und atypischen Antipsychotika, welche auch als Neuroleptika bezeichnet werden (Gaebel, 2005). Typische Neuroleptika entwickeln ihre antipsychotische Wirkung in erster Linie über einen dopaminantagonistischen Effekt, vorwiegend vermittelt über D2-Rezeptoren (Strange, 2001). Zu diesen zählen sowohl Butyrophenone, welche potent und selektiv dopaminantagonistisch wirken, sowie trizyklische Neuroleptika, welche zusätzlich je nach Wirkstoff serotonin- und histaminantagonistisch, alpha-adrenolytisch und anticholinerg wirken (Hescheler et al., 2013). Während vor allem die durch die Blockade von Dopamin-Rezeptoren hervorgerufenen extrapyramidal-motorischen Störungen als unerwünschte Wirkung berücksichtigt müssen werden (Strange, 2001), kann die zusätzlich sedierende Eigenschaft auch als gewünschter Effekt genutzt werden. Atypische Neuroleptika antagonisieren vor allem mesolimbische Dopamin-D4-Rezeptoren und können außerdem, je nach Wirkstoff, serotoninantagonistisch am 5-HT2-Rezeptor und Alpha1-Rezeptoren, sowie agonistisch an 5-HT1A-Rezeptor wirken (Hescheler et al., 2013). Auf Grund der besseren Nebenwirkungsprofils vor allem in Bezug auf die extrapyramidal-motorischen Störungen sowie der höheren Ansprechrate bei Negativ-Symptomen, stellen atypische Neuroleptika die Medikation der Wahl dar (Gaebel, 2005). Die Pharmaka werden neben der Akuttherapie auch zur Rezidivprophylaxe eingesetzt. Darüber hinaus werden auch andere Substanzklassen in Kombination zusätzlich eingesetzt wie beispielsweise Benzodiazepine, Antikonvulsiva, Lithium oder Antidepressiva (Gaebel, 2005). Neben der medikamentösen Therapie spielen im multimodalen Therapiekonzept der Schizophrenie auch psychotherapeutische Verfahren eine Rolle. Unter diesen haben sich die Psychoedukation sowie kognitive Verhaltenstherapie bewährt (Gaebel, 2005). Als Ultima Ratio oder als Mittel erster Wahl bei Katatonie ist die Elektrokrampftherapie indiziert (Gaebel, 2005).

1.3.8 Ätiologie

Wie bereits zu Beginn des Kapitels erwähnt, gibt es aus Mangel an klarer Evidenz eine Vielzahl an Hypothesen über die Ätiologie der Schizophrenie. Für die kausale Genese der Erkrankung scheint demnach momentan ein multifaktorieller Ansatz, der Aspekte

mehrerer Hypothesen berücksichtigt, der plausibelste zu sein. Ein anerkanntes Modell eines solchen Ansatzes wurde bereits 1977 veröffentlicht (Zubin and Spring, 1977). Ihr Vulnerabilitäts-Stress-Modell schließt dabei eine Vulnerabilität, bedingt durch prädisponierende Faktoren und durch die Lebenssituation des Patienten bedingten Stress in das Konzept der Entstehung der Erkrankung mit ein.

Zu den prädisponierenden Faktoren gehören unter anderem Gene, die mit einem nachweislich erhöhten Risiko für die Manifestation der Erkrankung behaftet sind. Zu diesen Genen gehören beispielsweise das Neuregulin-1-Gen oder das Dystrobrevin-Gen (Falkai and Maier, 2006). Ersteres spielt sowohl eine wichtige Rolle in der Hirnentwicklung als auch in der Aufrechterhaltung von Myelinscheiden, sowie von synaptischen Vorgängen. Eine Veränderung bei Schizophreniepatienten scheint sich dabei eher in der Quantität als der Qualität der Genprodukte zu äußern (Corfas et al., 2004, Harrison and Law, 2006). Das Neuregulin-1-Gen und das Dystrobrevin-Gen scheinen darüber hinaus beide Funktionen an glutamatergen Synapsen zu übernehmen (Harrison and Weinberger, 2005). Dies sind nur einige der reproduzierbaren Risiko-Gene für Schizophrenie, wobei davon auszugehen ist, dass deren Anzahl mit weiterer Forschung noch ansteigen wird. Insgesamt wird die Heritabilität auf 50% geschätzt (Shields and Gottesman, 1977).

Neben diesen genetischen Faktoren, zeigten sich auch direkte Veränderungen der neurochemischen Vorgänge, welche mit der Pathophysiologie der Schizophrenie in Verbindung stehen könnten. Zu dieser komplexen Dysbalance gehören beispielsweise eine Überaktivität des Dopamin-Systems, welche bereits von Carlsson (1967) beschrieben worden ist, sowie des serotonergen Systems (Abi-Dargham et al., 1997). Allerdings scheinen auch das bereits erwähnte glutamaterge (Kornhuber et al., 1989) sowie GABAerge System (Garbutt and van Kammen, 1983) betroffen zu sein.

In Zusammenhang mit Veränderungen des Neurotransmitterniveaus kann auch der Missbrauch von Drogen das Risiko zur Entwicklung einer Schizophrenie erhöhen. Explizit hat sich dies für Dopamin-stimulierende Drogen wie beispielsweise Cannabis nachweisen lassen (Arseneault et al., 2004).

Darüber hinaus wird vermutet, dass psychosoziale Einflussfaktoren bei der Entstehung von Schizophrenie eine Rolle spielen: So können das Sozialleben beeinflussende Faktoren wie ein niedriger IQ (Zammit et al., 2004), eine vermindertes Hörvermögen beziehungsweise Taubheit (Thewissen et al., 2005), ein gestörtes familiäres Umfeld (Lukoff et al., 1984) oder sogar physischer oder sexueller Missbrauch in der Kindheit

(Read et al., 2005) die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie erhöhen. Insbesondere wurde dies für den Zusammenhang mit Migration und dem Leben beziehungsweise Aufwachsen in Städten nachgewiesen (Cantor-Graae, 2007, Krabbendam and Van Os, 2005). Das Risiko für Migranten scheint sich dabei nicht nur in erster Generation, sondern sogar vermehrt in der zweiten Generation zu erhöhen (Cantor-Graae, 2007). Außerdem konnte wiederholt nachgewiesen werden, dass das Leben beziehungsweise das Aufwachsen in Städten die Erkrankungswahrscheinlichkeit im Vergleich zu in ländlichen Regionen aufwachsenden Menschen nicht nur erhöht, sondern einer der wichtigsten psychosozialen Faktoren ist (Marcelis et al., 1998, Mortensen et al., 1999). Es scheint dabei keine zusätzliche Abhängigkeit von soziodemographischen Faktoren wie ethnischen Gruppen, Drogenmissbrauch oder der Größe des sozialen Netzes bestehen zu müssen, was bedeutet, dass das Leben im städtischen Umfeld selbst zur Risikoerhöhung führt. Es ist wichtig zu beachten, dass dieser Zusammenhang zwischen Leben in der Stadt und der Schizophrenie den Einflüssen dieses Lebensstils geschuldet ist und nicht, wie man vermuten könnte, der vermehrten Zuwanderung von Risiko-Personen in Städte (Krabbendam and Van Os, 2005). Dennoch ist dies von besonderer Bedeutung für Personen, die wegen einer familiären beziehungsweise genetischen Disposition ein höheres Risiko haben zu erkranken (Weiser et al., 2007), da dort eine synergistische Interaktion zwischen Genen und Umwelt vermutet wird (Krabbendam and Van Os, 2005). Risiko-Personen zeigen dabei ohnehin bereits Defizite der sozialen Funktionsfähigkeit, verglichen mit Personen ohne erhöhtem Risiko, in Zusammenhang mit Beziehungen zu Gleichaltrigen, der Familie oder bei der Arbeit beziehungsweise in der Schule (Ballon et al., 2007). Die geschilderten Effekte wurden dabei vor allem bei Jugendlichen nachgewiesen (Dworkin et al., 1994, Addington et al., 2008).

Die bisher aufgeführten Risikofaktoren scheinen dabei in Wechselwirkung zu stehen. So basiert die familiäre Belastung auf Risikogenen, welche wie erwähnt unter anderem das Neurotransmittersystem beeinflussen. Mit Bezug auf vornehmlich das dopaminerge System ist ein wechselwirkender Zusammenhang mit dem sozialen Verhalten und Leben einer Person anzunehmen. Dies bedeutet, dass nicht nur das soziale Verhalten durch Neurotransmitter beeinflusst wird, sondern, dass sich negative soziale Einflüsse auch negativ auf das Neurotransmittersystem auswirken können, wie beispielsweise eine Übererregbarkeit des mesolimbischen dopaminergen Systems (Selten and Cantor-Graae, 2007). Dies unterstreicht erneut den Verdacht, dass Risiko-Patienten in einem

belastenderen Umfeld, wie beispielsweise dem Leben in der Stadt, schlechter mit dieser Situation umgehen können und somit ihr Erkrankungsrisiko steigern (Weiser et al., 2007). Aber auch andere soziale Faktoren wie sozial und emotional belastende Lebensereignisse scheinen einen fördernden Einfluss auf die Krankheitsentstehung (Lukoff et al., 1984) zu haben, als auch im späteren Verlauf Schübe zu begünstigen (Day, 1981).

Zusammenfassend zeigt sich, dass soziale Defizite der Erkrankung bereits vorausgehen können und somit Teil eines möglichen Phänotyps der Schizophrenie sind (Eack et al., 2009). Diese stehen dabei in Zusammenhang mit Veränderungen des Neurotransmittersystems (Selten and Cantor-Graae, 2007) und einer genetischen Prädisposition (Krabbendam and Van Os, 2005). Darüber hinaus ist es allerdings auch wahrscheinlich, dass negative externe Einflüsse des sozialen Umfeldes an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind (Selten and Cantor-Graae, 2007) .

Allerdings gibt es noch weitere Umweltfaktoren die das Schizophrenierisiko beeinflussen, wie beispielsweise Komplikationen bei der Geburt und der Schwangerschaft, welche sich ebenfalls risikosteigernd auswirken können (Geddes et al., 1999).

Als einen weiteren das Risiko beeinflussenden Faktor sind in diesem Zusammenhang makroskopische Veränderungen der Hirnmorphologie zu nennen, deren Korrelate während der Erkrankung aber auch bereits vor dessen Entstehung, detektiert werden konnten. Diese stellen einen wichtigen und oft reproduzierten Befund der Pathologie der Schizophrenie dar und werden wegen der Bedeutung für diese Arbeit separat behandelt.

1.3.7 Verlauf

Die Vielfalt des schizophrenen Symptombildes setzt sich auch in dessen Verlauf fort. So kann oft ein nur ex post zu diagnostizierendes Prodromalstadium der Krankheit voraus gehen (Gaebel, 2005), welches sich in depressiven Verstimmungen, sozialen Veränderungen oder vegetativen Störungen äußern kann. Es sind jedoch auch akut beginnende Manifestationen möglich. Meistens zeigt sich in der akuten Phase eher positive Symptomatik, welche ein bis drei Monate andauert und von einer postschizophrenen Depression gefolgt sein kann. Die langfristige Prognose lässt sich wie folgt aufteilen: Bei etwa 20 Prozent heilt die Erkrankung ohne weitere Folgen aus (Gaebel, 2005). Bei den übrigen 80 Prozent kann der Verlauf unterschiedlichste Form annehmen (Gaebel, 2005). Diese reicht von Symptomfreiheit über phasenweise Verläufe

der Erkrankung bis zu einem chronischen oder progredienten schizophrenen Residuum, welches von Negativ-Symptomen geprägt ist. Prognostisch wichtig sind dabei Faktoren, wie das Erstmanifestationsalter beziehungsweise die Länge des Prodromalstadiums, die Unterform der Erkrankung, die Familienanamnese in Hinblick auf psychische Erkrankungen, sowie die Stabilität des sozialen Umfeldes, Migrationshintergrund oder Komplikationen bei der Geburt, eine niedriger Intelligenzquotient, Komorbiditäten, weitere soziale Faktoren sowie das Geschlecht (Gaebel, 2005).

1.4 Aktueller Forschungsstand: morphologische Veränderungen des schizophrenen Gehirns

Bis heute ist kein spezifisches, pathophysiologisches Korrelat der Schizophrenie gefunden worden. Wie bereits aufgeführt, gibt es eine Vielzahl von Ansätzen, welche dieses Problem zu lösen versuchen. Auch Veränderungen der Hirnmorphologie scheinen dabei eine Rolle zu spielen. Bereits Emil Kraepelin ging davon aus, dass es sich bei der Schizophrenie um eine Erkrankung des Gehirns handeln könnte. Jedoch aus Ermangelung an diagnostischen Verfahren, konnte keine Struktur klar identifiziert werden, woraufhin die Idee der veränderten Hirnmorphologie zunächst vernachlässigt wurde. Erst mit der Entwicklung moderner Bildgebung, wie der Computer-Tomografie (CT) und der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), gelang es in den 80er Jahren reproduzierbare Ergebnisse struktureller Veränderungen zu identifizieren. So konnte in vielen Studien wiederholt gezeigt werden, dass Schizophrenieerkrankte im Vergleich zu gesunden Probanden sowohl ein reduziertes Gesamtvolumen des Gehirns aufweisen, als auch eine Erweiterung der Ventrikel beziehungsweise eine Zunahme der Ventrikel-Gehirn-Relation (Wright et al., 2000, Molina et al., 2004). Über die mögliche Ursache dieser Volumenabnahme kann dabei bis jetzt nur spekuliert werden. Eine denkbare Erklärung wären apoptotische Vorgänge, welche durch pathologische synaptische Prozesse bei psychiatrischen Erkrankungen ausgelöst werden (Akbarian et al., 1996). Eine langanhaltende Hyperaktivität in Hirnregionen vor allem während der Jugend, welche langfristig zu Gewebsverlust führen könnte, wurde ebenfalls diskutiert (Wible, 2012). Neben den das gesamte Gehirn betreffenden Befunden, zeigen sich auch Veränderungen spezifischer Strukturen, jedoch zu meist mit einem deutlich heterogeneren Bild in Bezug auf das Ausmaß und die Reproduzierbarkeit der jeweiligen Ergebnisse. So hat die Metaanalyse von Honea et al. (2005) gezeigt, dass in der bisherigen Literatur bis zu 50 Regionen als

volumenreduziert beschrieben worden sind. Die reliabelsten Befunde stellen dabei Volumenabnahmen von Anteilen des frontalen und temporalen Lappens dar (Wright et al., 2000, Honea et al., 2005). So spiegeln sich diese Funde auch in dem symptomatischen Erscheinungsbild der Erkrankung wider. So wurde beispielsweise nachgewiesen, dass Reduktionen der grauen Substanz in frontalen Arealen mit Störungen der Sprache und der Fähigkeit zu abstraktem Denken assoziiert sind (Gur et al., 1998). Auch Funde des temporalen Lappens konnten bereits mit der Ausprägung von bestimmten Symptomen der Schizophrenie in Verbindung gebracht werden. So zeigte sich, dass akustische Halluzinationen, welche eine der häufigsten Symptome dieser Erkrankung darstellen, mit Atrophien in dieser Region assoziiert sind (Aguayo, 1990). Darüber hinaus scheinen Atrophien in temporalen Gehirnarealen aber auch mit weiteren Symptomen, sowohl des positiven als auch negativen Symptomspektrums, in Verbindung zu stehen (Kim et al., 2003). Dies untermauert den Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen den volumetrischen Veränderungen des Gehirns und der Erkrankung sowie deren symptomatischer Ausprägung.

Vor allem bei diesen wiederkehrenden Ergebnissen sind in der Literatur auch explizit Anteile des eSAD als bei Schizophreniepatienten volumenreduziert aufgeführt. Zu diesen Regionen zählen der PFC, der ACC, der Precuneus, der Hippocampus sowie die Amygdala und Anteile der Basalganglien (Hulshoff Pol et al., 2002, Lawrie and Abukmeil, 1998, Honea et al., 2005, Brandt and Bonelli, 2008, Ballmaier et al., 2008). Hier konnten bei diesen Regionen spezifische Effekte der beschriebenen Volumenveränderungen nachweisen werden. So bestätigt sich der Zusammenhang verminderter Denkfähigkeit beispielsweise für den ACC (Yamasue et al., 2004). Für den PFC, welcher in viele höhere kognitive Funktionen sowie in die Bewusstseinsbildung integriert ist, ist ein direkter Zusammenhang zwischen Volumen und Einsichtsfähigkeit nachgewiesen worden (Sapara et al., 2007). Bei reduziertem Volumen des Hippocampus, welcher bekanntermaßen an der Erinnerungsverarbeitung beteiligt ist, scheint diese Fähigkeit ebenfalls beeinträchtigt zu sein (Nelson et al., 1998). So zeigt sich, dass das eSAD nicht nur über Funde veränderten Volumens von mehreren seiner Regionen Teil der momentanen Forschung zur Schizophrenie ist, sondern sich auch bereits abgezeichnet hat, dass es höchstwahrscheinlich Zusammenhänge zum symptomatischen Erscheinungsbild der Erkrankung gibt.

Da es sich dabei um Korrelationsbefunde zwischen der Erkrankung und Veränderungen der grauen Substanz handelt, ist die Frage nach der Kausalität noch nicht geklärt. So

könnten sowohl strukturelle Veränderungen die Erkrankung hervorrufen, aber auch die Erkrankung Veränderungen der Morphologie bedingen. Für ersteres spricht, dass es bereits bei Patienten mit der ersten Episode der Schizophrenie Veränderungen der Morphologie gibt (Kubicki et al., 2002) beziehungsweise auch in Zwillingsstudien nicht betroffene Zwillinge Strukturveränderungen zeigten (Honea et al., 2008). Dies lässt die Vermutung zu, dass diese Veränderungen bereits a priori vorhanden sind, da durch die Einschränkungen der Plastizität des Gehirns keine akuten Änderungen der Morphologie möglich sind. Letztlich bleibt die Frage der Kausalität jedoch weiter unbeantwortet.

1.5 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die unabhängigen, parallelen Entdeckungen von Paul Lauterbur und Peter Mansfield im Jahre 1974 stellten die Grundlagen für das heutige MRT. Basierend darauf fand diese Untersuchungsmethode Einzug in den klinischen Gebrauch, weshalb beiden Forschern im Jahr 2003 der Nobelpreis für Physiologie und Medizin verliehen wurde (Geva, 2006). Mit Hilfe dieser Technologie war es möglich ohne ionisierende Strahlung eine nicht invasive in-vivo Betrachtung der Gewebe eines Probanden durchzuführen. Dies führte zu einer gänzlich neuen Form der Forschung, welche wie bereits erwähnt auch die Forschung der Schizophrenie voranbrachte. Wegen der Bedeutung für den wissenschaftlichen Fortschritt und für diese Studie, wird im Folgenden kurz die Funktionsweise der MRT erklärt.

Diese Technologie macht sich die physikalische Eigenschaft eines geladenen Kerns zunutze. Für die Anwendung am lebenden Organismus beziehungsweise am Menschen spielt vor allem der hohe Anteil an Wasser eine Rolle. Deren positiv-geladene Wasserstoffatome besitzen dabei einen Drehimpuls um die eigene Achse, den sogenannten Kernspin, welcher ein magnetisches Dipolmoment induziert. Diese kompensieren sich gegenseitig in chaotischer Anordnung.

Bei der Anwendung eines MRT-Gerätes wird zunächst ein starkes homogenes Magnetfeld angelegt, dessen Feldstärke in der Regel 1,5 bis 3 Tesla (T) beträgt (Huettel et al., 2004). Durch dieses Feld werden alle magnetischen Dipole entlang der Feldlinien ausgerichtet. Dies ist sowohl in paralleler als auch antiparalleler Richtung möglich, wobei ersteres ein niedrigeres Energieniveau aufweist, was dazu führt, dass die meisten Dipole parallel ausgerichtet sind (Huettel et al., 2004). Die Nettomagnetisierung zeigt dann in paralleler Richtung zu den Feldlinien des angelegten Magnetfeldes. Hier wird von der

sogenannten Längsmagnetisierung gesprochen (Huettel et al., 2004). Die Dipole weisen dabei eine Präzession auf. Dies bedeutet, dass sie in einer Kreisbewegung in konstantem Winkel zur Verlaufsrichtung oder zum Vektor der Magnetisierung rotieren, welcher durch das MRT-Gerät generiert wird.

Im nächsten Schritt werden Hochfrequenzimpulse erzeugt, welche die Ausrichtung der Dipole von der Längsausrichtung weg hin zu einer transversalen Ausrichtung umlenken (Schick, 2005). Diese Quermagnetisierung kann nun auf Grund der transversalen Ausrichtung erfasst werden. Die Präzessionen sind zu Beginn der Umlenkung synchronisiert.

Es folgt die Relaxation, in welcher die Dipole beginnen in ihren energetisch niedrigeren und damit günstigeren Zustand zurückzukehren. Die von den Dipolen bei diesem Vorgang freiwerdende Energie kann dann durch die entstehenden Änderungen im Magnetfeld von Empfängerspulen erfasst werden, was die Grundlage des MR-Signals darstellt (Huettel et al., 2004). Dies lässt sich in zwei Phänomene unterscheiden und separat voneinander messen. Langfristig richten sich die Dipole nach dem Hochfrequenzimpuls wegen des immer noch anliegenden Magnetfeldes wieder entlang der Feldlinien in der Längsmagnetisierung aus. Die Zeitkonstante bei dieser Ausrichtung wird als T1 bezeichnet (Huettel et al., 2004). Dabei wird Energie an die Umgebung (Gitter) abgegeben, weshalb man auch von der Spin-Gitter-Relaxationszeit spricht. Diese variiert je nach Gewebe.

Diesem Vorgang geht die Desynchronisierung der Präzessionen der Dipole in transversaler Ausrichtung voraus, was eine Abnahme der Quermagnetisierung nach sich zieht, welche ebenfalls gemessen und zeitlich bestimmt werden kann. Das daraus gemessene Zeitintervall wird als T2 bezeichnet und variiert ebenfalls je nach Gewebe (Huettel et al., 2004). Da dies durch Spin-Spin Interaktionen hervorgerufen wird spricht man auch von der Spin-Spin-Relaxationszeit. In der Realität wird die Desynchronisierung durch die Inhomogenität des Magnetfeldes beschleunigt. Bei T2* ist diese Feldinhomogenität mit berücksichtigt (Huettel et al., 2004).

Es werden mehrere Hochfrequenzimpulse in einer Sequenz nacheinander ausgesandt, da die während der Relaxation von den Dipolen ausgehenden magnetischen Impulse nur sehr kurz und schwach sind. Die *Repetition Time* (TR) bezeichnet dabei die Zeit zwischen zwei Impulsen und die *Echo Time* (TE) das Zeitintervall zwischen dem Aussenden des Impulses und der Messung (Huettel et al., 2004). Die jeweiligen Messwerte werden dann gemittelt. Zur räumlichen Kodierung werden Gradientenspulen verwendet, welche mit

einem jeweils zusätzlichen Magnetfeld das Hauptmagnetfeld beeinflussen (Huettel et al., 2004). Auf diese Weise lassen sich verschiedene Gewebe auf Grund ihrer unterschiedlichen Dichte an Protonen und Relaxationszeiten in verschiedenen Kontrasten darstellen und so morphologisch in den jeweiligen Bildern abgrenzen. Die Kontrastierung variiert dabei auch je nach gewählter Wichtung: So erscheint Wasser unter T1 Wichtung kontrastarm und unter T2 Wichtung kontrastreich. Durch eine Computer-gestützte Auswertung lassen sich die gesammelten Informationen dann in zwei- oder auch dreidimensionalen Bildern darstellen.

1.6 Ziele und Fragestellung der Arbeit

Das eSAD stellt ein vom DMN abstammendes funktionelles Netzwerk dar, dessen Regionen nicht nur in Ruhe vermehrte Aktivität zeigen, sondern auch an der Verarbeitung sozialer und affektiver Inhalte beteiligt sind. Dies schließt dabei beispielsweise wichtige Funktionen wie die Prozessierung von selbst- und fremdbezogenen Gedanken (Amft et al., 2014), moralischem Denken, Empathie (Bzdok et al., 2012b), aber auch von Sprache (Binder et al., 2009) und Erinnerungen (Spreng et al., 2009)mit ein. Die adäquate Ausführung jeder dieser Funktionen stellt einen essentiellen Bestandteil des normalen menschlichen Verhaltens im sozialen Umfeld dar. Somit ist das eSAD von fundamentaler Wichtigkeit für die alltäglichen zwischenmenschlichen Interaktionen und der daraus folgenden Funktion des Einzelnen in der Gesellschaft.

Störungen beziehungsweise Schädigungen einzelner Regionen oder sogar des gesamten Netzwerkes und die sich daraus ergebenden Defizite der jeweiligen Funktion hätten dementsprechend weitreichende Auswirkungen auf das betroffene Individuum. Die möglichen Folgen würden sich dabei auf das Verhalten der eigenen Person sowie auf dessen Verständnis von Verhaltensweisen anderer Personen aus dessen Umfeld auswirken. Die Schädigung der Verarbeitung von sozialer und affektiver Kognition würde in einer deutlichen Beeinträchtigung jeder möglichen Interaktion zwischen dem Betroffenen und anderen Menschen resultieren.

Ein solches sozio-affektives Defizit wird auch bei vielen psychiatrischen Krankheiten beschrieben. Zu den schwerwiegendsten dieser Krankheitsbilder gehört sicherlich die Schizophrenie, die eine massive Reduktion der Lebensqualität mit sich ziehen kann, was mitunter auf die mit der Erkrankung meist einhergehenden Einschränkungen der sozialen und affektiven Kognition zurückzuführen sind. Diese Patienten zeigen häufig eine deutliche Behinderung in der zwischenmenschlichen Interaktion sowie der Bewältigung

des Alltags in der Gesellschaft (Gaebel, 2005). In der Gesamtheit betrachtet lässt sich so vermuten, dass Patienten, welche an Schizophrenie und einem daraus folgenden sozio-affektiven Defizit leiden, auch eine Störung des eSAD Netzwerkes aufweisen.

Auch wenn bis heute kein spezifisches neuronales pathophysiologisches Korrelat der Schizophrenie detektiert werden konnte, haben sich dennoch in vielen meist MRT-gestützten Studien reproduzierbare Ergebnisse morphologischer Veränderungen des Gehirns nachweisen lassen. Neben Veränderungen des gesamten Gehirns konnten auch regionale Strukturveränderungen zu meist im Sinne einer Volumenabnahme der grauen Substanz ermittelt werden. Zu diesen Veränderungen zählen auch bereits einige der Regionen des eSAD Netzwerks.

Basierend auf diesen Indizien stellt sich die Frage, ob es einen messbaren Zusammenhang zwischen dem eSAD Netzwerk und der Schizophrenie gibt. Darüber hinaus gilt es anzumerken, dass jede der Regionen, trotz der Integration im Netzwerk, jeweilige funktionelle Schwerpunkte hat und auch die Symptome der Schizophrenie ein weites Spektrum unterschiedlicher Formen annehmen können. Dadurch ergibt sich auch die Frage, ob bestimmte Symptome je nach Ausprägung und Schwere im Zusammenhang mit spezifischen vielleicht sogar lokal abgrenzbaren Veränderungen des eSAD stehen.

Demnach ist es das Ziel dieser Arbeit einerseits einen Nachweis für volumetrische Veränderungen der grauen Substanz der eSAD Regionen bei an Schizophrenie erkrankten Individuen zu finden. Andererseits sollen in dieser Arbeit auch diese Veränderungen in Hinblick auf die Schwere der jeweiligen Symptome und die daraus resultierenden spezifischen Zusammenhänge analysieren werden.

Daraus folgend wurden mittels MRT erhobene Gehirn-Aufnahmen von Schizophreniepatienten sowie gesunden Probanden mit Voxel basierter Morphometrie (VBM), entwickelt von Ashburner and Friston (2000), vorverarbeitet, um deren Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Anschließend wurden die so erzeugten Daten, welche die erfassten Volumina der grauen Substanz der jeweiligen eSAD Regionen enthalten, statistisch auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Um einen Aussage über den Zusammenhang zwischen den Volumenveränderungen der Patienten und der Symptomschwere machen zu können, wurden darüber hinaus die Volumendaten der Patienten auf signifikante Korrelationen zu den Elementen der jeweils zugehörigen PANSS Fragebögen hin untersucht.

Die auf das eSAD Netzwerk fokussierte Untersuchung von Schizophreniepatienten könnte auf der einen Seite zu einem fundierteren Verständnis des sozio-affektiven

Defizits in dieser schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankung führen. Auf der anderen Seite ist so außerdem eine tiefgreifende Erforschung der regionalen Pathomechanismen der schizophrenen Symptome möglich.

2. Methodik

2.1 Studienteilnehmer

In diese Studie wurden insgesamt 119 an Schizophrenie leidende Patienten eingeschlossen. Diese wurden in den psychiatrischen Abteilungen der klinischen Universitäten in Aachen, Groningen, Göttingen, Tübingen und Utrecht rekrutiert. Die dabei erhobenen Daten wurden verwendet, um Veränderungen des Volumens der grauen Substanz in diesen Patienten zu identifizieren und zu untersuchen.

Des Weiteren wurde die gleiche Anzahl an Kontrollen an den beschriebenen Studienorten rekrutieret, welche in Bezug auf Alter und Geschlecht den Patienten entsprechend gewählt worden sind. Das „*Matching*" fand dabei auf Gruppenniveau, sprich an den jeweiligen Studienorten, statt, um jede sich möglicherweise aus Alter und Geschlecht ergebende Störgröße zu minimieren. Die Anzahl der Patienten pro Studienort und die Angaben zum „*Matching*" sind in Tabelle 4 aufgeführt. Neben der volumetrischen Analyse wurde ebenfalls eine Kovariatanalyse durchgeführt, um mögliche symptombezogene Zusammenhänge mit regionalen Volumenunterschieden zu identifizieren. Für diese Untersuchungen wurden die Patientendaten der bereits erwähnten 119 Schizophrenieerkrankten der ersten Analyse verwendet sowie 39 weitere, welche an der Universität in Lille rekrutiert worden sind.

Die Erkrankung Schizophrenie wurde dabei klinisch von approbierten Psychiatern in Übereinstimmung mit den der Internationalen Klassifikation von Erkrankungen (ICD-10) (Weltgesundheitsorganisation et al., 2005) diagnostiziert. Zusätzlich unterlief jeder Patient eine Befragung, wobei durch geschulte Interviewer die Symptomschwere der Erkrankung mittels PANSS (Kay et al., 1987, Kay et al., 1988) bestimmt und dokumentiert wurde. In Ergänzung dazu bestätigten alle gesunden Kontrollen in einem Interview, dass es in ihrer jeweiligen Vorgeschichte keine medizinischen, psychiatrischen oder neurologischen Vorerkrankungen gab, die eine Störgröße für die Untersuchung darstellen würden. Diese schlossen Schlaganfälle, bipolare Störungen, Demenz vom Typ Alzheimer, Substanzmissbrauch und Morbus Parkinson mit ein. Diese Studie wurde

durchgeführt mit der Zustimmung der jeweiligen Ethikkomitees der teilnehmenden Universitäten. Für die gemeinsame Re-Analyse wurde die Zustimmung des Ethikkomitees der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf eingeholt. Das Aktenzeichen lautet 4096.

Jeder der Patienten dieser Studie ist mit typischen und/oder atypischen Antipsychotika behandelt worden. Die reguläre medikamentöse Behandlung stellt dabei einen möglichen störenden Einfluss für die Ergebnisse unserer Analysen da, welcher nicht beseitigt werden konnte. Durch heterogene Behandlungskonzepte, Kombinationstherapien und Veränderungen der Dosierung, war die Durchführung einer Subanalyse in Bezug auf die Medikation der Patienten nicht umsetzbar. In einigen Studien hat sich dennoch gezeigt, dass Antipsychotika reproduzierbare Veränderungen der grauen Substanz verursachen können (Smieskova et al., 2009). Effekte, die durch die Medikation bedingt sind, können als nicht-systemische Varianzquelle in der Patientengruppe angesehen werden. Allerdings sollte der Einfluss der Medikamente deutlich geringer sein als die Variabilität die durch die Schizophrenieerkankung verursacht wird. In Folge dessen stellen die Analysen dieser Studie methodisch einen eher konservativen Ansatz zur Identifizierung von Veränderungen der grauen Substanz dar als ein Ansatz mit einer homogen medizierten oder medikationsfreien Patientengruppe. Bei einer medikationsfreien Patientengruppe wäre jedoch ausschließlich eine Untersuchung von Patienten mit einer ersten Episode der Erkrankung vor der begonnenen Therapie ethisch vertretbar. Unser Patientenkollektiv stellt ein eher natürlicheres Setting dar, was eine bessere Generalisierung zur Gesamtpopulation der Personen mit Schizophrenie erlauben sollte.

Tabelle 4: Matching der Studienpopulation

Studienort:	Parameter:		Patienten:	Kontrollen:	Tests:
Universität Aachen	**Alter**	Mittelwert (+/-SA)	37,12 (+/- 9,43)	37,06 (+/- 10,69)	**t-Test : 0,986**
	Geschlecht	Frauen	5	5	**Chi x²: 1**
		Männer	12	12	
Universität Groningen	**Alter**	Mittelwert (+/-SA)	33,21 (+/- 10,94)	31,24 (+/- 11,03)	**t-Test : 0,469**
	Geschlecht	Frauen	12	13	**Chi x²: 0,8**
		Männer	21	20	
Universität Utrecht	**Alter**	Mittelwert (+/-SA)	34,74 (+/-10.2)	38,83 (+/- 15,32)	**t-Test : 0,2795**
	Geschlecht	Frauen	11	13	**Chi x²: 0,5637**
		Männer	13	11	
Universität Göttingen	**Alter**	Mittelwert (+/-SA)	32,49 (+/- 10,02)	32,49 (+/-9,48)	**t-Test : 1**
	Geschlecht	Frauen	7	7	**Chi x²: 1**
		Männer	28	28	
Universität Tübingen	**Alter**	Mittelwert (+/-SA)	31,4 (+/-8,65)	31,4 (+/-9,36)	**t-Test : 1**
	Geschlecht	Frauen	5	5	**Chi x²: 1**
		Männer	5	5	
Alle	**Alter**	Mittelwert (+/-SA)	33,71 (+/- 10,23)	33,98 (+/- 11,77)	**t-Test : 0,85**
	Geschlecht	Frauen	40	43	**Chi x²: 0,683**
		Männer	79	76	

Darstellung des Matching zwischen der Patienten und Kontrollgruppe in Alter und Geschlecht an allen Studienorten und über die Gesamtgruppen. SA: Standardabweichung

2.2 Auswahl der Zielregionen

Die zwölf Regionen des eSAD stellen die Zielregionen dieser Studie zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen hirnmorphologischen Veränderungen und einem sozio-affektiven Defizit bei Schizophreniepatienten dar. Das eSAD bietet einerseits ein durch multimethodischen Ansatz gesichertes, robust definiertes Netzwerk. Andererseits zeigt es im Vergleich zum DMN eine höhere Fokussierung auf die funktionellen Schwerpunkte der Prozessierung sozialer und affektiver Aufgaben, was eine höhere Validität der Untersuchung zur Folge hat. Die genaue Lokalisation und Ausdehnung der Regionen sind dabei der Ursprungsarbeit von Amft et al. (2014) entnommen. Dementsprechend werden zu diesem Netzwerk die Ursprungsregionen aus Schilbach et al. (2012) gezählt, welche sowohl dem DMN angehören als auch in die Verarbeitung sozialer und affektiver Inhalte integriert sind. Dieses bildet sich aus dem anterioren cingulären Kortex (ACC,

Schwerpunktszentrum in 0/38/10 im MNI Raum), dem posterioren cingulären Kortex beziehungsweise dem posterioren cingulären Kortex/Precuneus (PCC/Prc in -2/-52/26), dem subgenualen cingulären Kortex (SGC in -2/32/-8), dem dorsomedialen präfrontalen Kortex (dmPFC in -2/52/14) und der rechten und linken temporo-parietalen Junktion (TPJ in 50/-60/18 und -46/-66/18). Gemeinsam mit der Amygdala stellen diese Regionen das SAD dar. Zum eSAD werden nach Amft et al. (2014) auch die Regionen gezählt, welche mit dem SAD eine starke funktionelle Verbindung (über Koaktivierungs- und *Resting State*-Untersuchungen) zeigten. Diese umfassen die rechten und linken ventralen Basalganglien (vBG in -6/10/-8 und 6/10/-8), den linken mittleren anterioren temporalen Sulcus (aMTS in -54/-10/-20), den linken und rechten Komplex aus Amygdala und Hippocampus (Amy/Hippo-Komplex in 24/-8/-22 und -24/-10/-20) sowie den ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC at -2/50/-10). Somit setzt sich das statistisch robust definierte eSAD Netzwerk aus insgesamt zwölf Hirnregionen zusammen und stellt die Basis für alle weiteren Analysen dieser Studie dar. Zur besseren Veranschaulichung sind diese Regionen in Abbildung 1 noch einmal grafisch dargestellt.

Abb. 1: das eSAD:

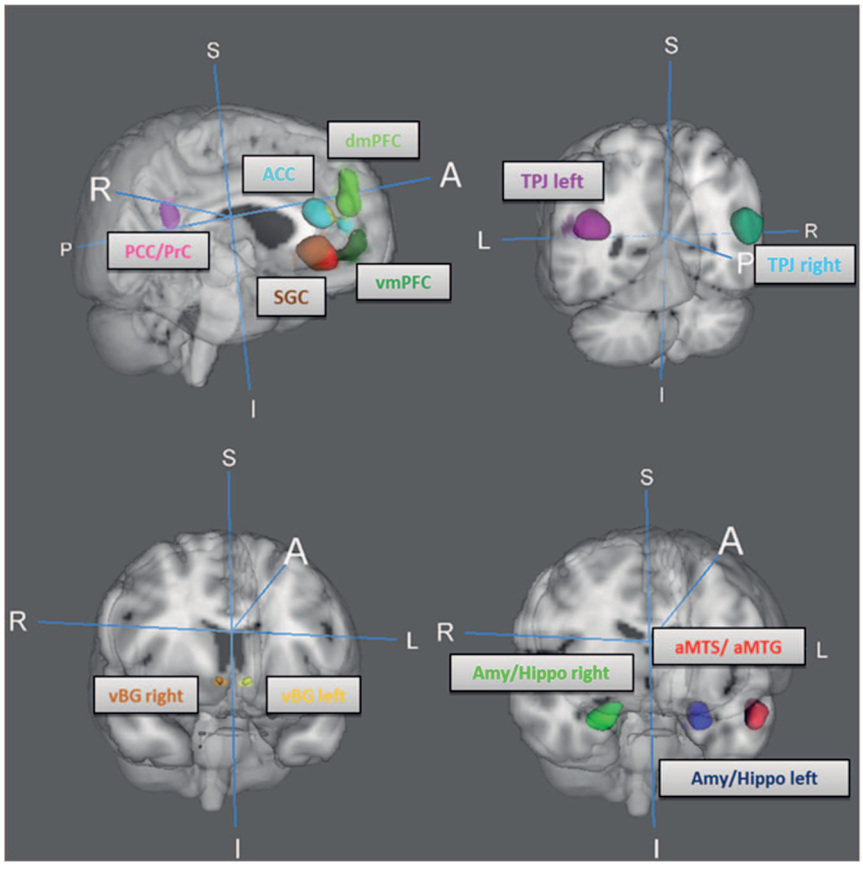


Illustration der zwölf Regionen des eSAD basierend auf der Publikation von Amft et al. (2014) dargestellt auf einer MNI Schablone.

Regionen: ACC: anteriorer cingulärer Kortex, Amy/Hippo-Komplex: Amygdala/Hippocampus-Komplex, BG: Basalganglien, SGC: subgenualer cingulärer Kortex, TPJ: temporo-parietaler Kortex, aMTS: anteriorer medialer temporaler Sulcus, dmPFC: dorso-medialer präfrontaler Kortex, vmPFC: ventro-medialer präfrontaler Kortex

2.3 Bildverarbeitung und Analysen

In dieser Studie wurden hochauflösende T1 gewichtete MRT-Daten (MPRAGE Sequenz) der gesamten Gehirne von 158 Patienten und 119 gesunden Kontrollen verwendet. Diese wurden für unsere weiteren Analysen mittels Voxel basierter Morphometrie (VBM) in der VBM 8 Toolbox (Kurth et al., 2010) verarbeitet. Die Voxel-Auflösung dieser Bilder beläuft sich dabei auf 1.0x1.0x1.0 mm³ in allen MRT Geräten an jedem Studienort. Die verwendeten MRT Geräte sowie deren spezifische Daten sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Diese VBM Vorverarbeitungsprozedur umfasst dabei (1) räumliche Normalisierung aller Bilder auf eine gemeinsame MRT Schablone mit der Korrektur für Störfelder, (2) die Anpassung von partiellen Volumeneffekten sowie (3) die Segmentierung in weiße Substanz, graue Substanz und zerebrospinale Flüssigkeit (Ashburner et al., 2000, Ashburner and Friston, 2000). Es ist dabei zu beachten, dass alle folgenden Analysen nur auf den Informationen der grauen Substanz der MRT-Bilder der eingeschlossenen Probanden basieren. Unter Berücksichtigung der Ergebnissen der Vorstudien zu morphologischen Veränderungen bei Schizophrenie ist davon auszugehen, dass eine Veränderung eher in den Regionen selbst, sprich auf Zellkernebene stattfindet sprich in der grauen Substanz und weniger Einfluss auf die Verbindung der Regionen untereinander hat, was sich eher in der weißen Substanz zeigen würde.

Alle Bilder wurden anschließend nicht-linear moduliert, um individuelle Unterschiede der Gehirnvolumina der Probanden zu korrigieren. Genauer gesagt wurden die *probability maps* der grauen Substanz durch nicht-lineare Komponenten moduliert um die absolute Menge des Gewebes zu ersetzen bei einer Korrektur für individuelle Gehirngröße. Das gesamte Gehirnvolumen wurde dabei nicht als zusätzliche Kovariate in unserer Analyse berücksichtigt. Diese bedeutet, dass diese Korrektur für interindividuelle Unterschiede im Gehirnvolumen direkt an den Daten angewandt wurde und kein weiteres Mal als Teil der statistischen Bearbeitung in den jeweiligen Tests Berücksichtigung finden musste.

Im Gegensatz zu vielen anderen VBM Studien, wurde keine Analyse der gesamten Information der grauen Substanz der Gehirn-*Scans* durchgeführt, sondern lediglich die der 3D-definierten Zielregionen, welche auf den bereitgestellten Koordinaten und

Begrenzungen des meta-analytisch ermittelten eSAD basieren. Des Weiteren wurden die Voxel der jeweiligen Regionen nicht einzeln analysiert, sondern a priori aufsummiert um anschließend ausschließlich die Summenwerte für die Untersuchungen zu verwenden. Daraus folgend wurde auf den normalerweise verwendeten Schritt des „*Smoothing"* sprich Glättens verzichtet. Bei diesem Schritt würden die Werte jedes einzelnen Voxels unter Verwendung einer Filterung per Gaußkernel mit den Voxeln seiner Umgebung gemittelt. Dies dient der Minimierung des sogenannten „Rauschens" in MRT-Daten und reduziert damit den Einfluss von statistischen Ausreißern auf das Gesamtergebnis. Auf der einen Seite war es sinnvoll auf diesen Schritt zu verzichten, da die Grenzen der Zielregionen sonst verschwimmen würden. Das „*Smoothing*" betrifft immer die gesamte MRT-Aufnahme. Das bedeutet, dass, wenn die Werte der peripheren Voxel einer Zielregion durch die Mittel der Werte der Voxel der Umgebung ersetzt werden, die Zielregion mit Information außerhalb des eigentlich zu untersuchenden Gebiets verfälscht werden. Ein solches Verfahren würde allerdings den hier angestrebten Fokus auf spezifische lokale Effekte in scharf begrenzten Regionen widersprechen. Auf der anderen Seite ergeben sich die sonst durch das „*Smoothing*" erreichten Vorteile einer Annäherung an eine Normalverteilung und einer Korrektur für kleinere Ungenauigkeiten während der räumlichen Normalisierung bereits durch den Schritt der Bildung von Voxelsummen der vorher determinierten Regionen. Zusammenfassend stellt die non-lineare Modulation der Daten sowie das Auslassen des „*Smoothing*"-Schrittes die sachdienlichste Auswahl für die Vorverarbeitung der aktuellen VBM-Analysen dar.

Tabelle 5: Verwendete MRT Geräte der Standorte

Studienort	Firma	Gerätebezeichnung	TR (in ms)	TE (in ms)	Flip-angle (in Grad)
Aachen	Siemens	Trio Tim	1900	2,52	9
Groningen	Philips	Intera Achieva 3.0 T	25	4,6	30
Göttingen	Siemens	Trio Tim	2250	3,26	9
Tübingen	Siemens	Magneton 1.5 T	1300	3,19	15
Utrecht	Philips	Achieva 3.0 T	9,86	4,6	8
Lille	Philips	IRM 3.0 T	10	4,6	8

Darstellung der Angaben der jeweilig verwendeten Geräte der an dieser Studie beteiligen Standorte
TR: *repetition time* (Wiederholungszeit), TE: *echo time* (Echozeit), *flip-angle*: Auslenkwinkel, ms: Millisekunden

2.4 Reduktion des Volumens der grauen Substanz

In der ersten Analyse dieser Studie wurde untersucht, ob sich die Morphologie der Zielregionen zwischen Patienten und gesunden Kontrollen voneinander unterscheiden.

Dazu wurde eine individuelle morphologische Analyse von Unterschieden der Volumina grauer Substanz zwischen 119 Patienten und den 119 dazu passenden gesunden Teilnehmern durchgeführt. Diese bezog sich auf die metaanalytisch definierten Regionen des eSAD. Dabei war beabsichtigt volumetrische Veränderungen der grauen Substanz, als ein Maß für den Status der Schizophrenieerkrankung, zu ermitteln. Im Allgemeinen sollte eine höhere Anzahl an Regionen, welche statistisch signifikante Veränderungen zeigen, für eine stärkere Evidenz eines Zusammenhangs zwischen der Krankheit und dem eSAD Netzwerk sprechen.

2.4.1 Statistische Analyse

Um zu ermitteln, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Volumina der grauen Substanz der Zielregionen der Schizophreniepatienten einerseits und den Zielregionen der Kontrollen andererseits gibt, wurde ein Permutationstest basierend auf Monte-Carlo Simulationen verwendet. Für diese Berechnung wurde eine institutseigene Software genutzt, welche in das sogenannte Matlab Programm (Smith, 2006) implementiert wurde.

Die Signifikanz eines Ergebnisses wird dabei wie folgt bestimmt: Zunächst wurden die entsprechenden Voxelsummen-Werte einer Zielregion sowohl von den Patienten als auch von den Kontrollen gruppiert und anschließend die Differenz der Mediane beider Gruppen berechnet. Dies stellt den eigentlichen absoluten Gruppenunterschied zwischen den Volumina der Patienten und Kontrollen dar. Zur Ermittlung, ob dieser Unterschied signifikant ist, wird bei Verwendung des Monte-Carlo Simulations-Verfahrens eine neue Null-Verteilung aus den vorhandenen Daten generiert. Dazu werden aus allen verwendeten Werten zwei zufällige Gruppen neu verteilt. Anschließend berechnet das Programm unter Verwendung der Mediane der neu entstandenen zufälligen Gruppen neue Differenzwerte (Bortz, 2006). Dieser Vorgang wurde daraufhin für diese Studie 250.000 Mal wiederholt, um eine ausreichend hohe Anzahl an Werten zu erhalten. So konnte eine statistisch aussagekräftige Nullverteilung neu aus den Daten generiert werden. Der Volumen-Unterschied der grauen Substanz zwischen Patienten und Kontrollen wurde als signifikant angesehen, wenn der Wert der Differenz der beiden Gruppen außerhalb der 95% Grenze der neu entstandenen Zufallsverteilung ($p<0,05$) lag (Bortz, 2006). Für dieses Verfahren wäre sowohl die Verwendung des Medianwertes oder Mittelwertes möglich gewesen. Auf Grund der höheren Stabilität gegenüber statistischen Ausreißern, fand der Medianwert der jeweiligen Gruppen Anwendung.

Die Validität des Ergebnisses des Permutationstests basierend auf Monte-Carlo Simulationen ist im Gegensatz zu parametrischen Tests, wie beispielsweise einem T-Test, nicht von der strengen Annahme der Normalverteilung und Varianzgleichheit abhängig (Nichols and Holmes, 2002). Die Wahl fiel auf diesen nicht-parametrischen Test, da die Annahme der Normalverteilung in einer Krankheit wie der Schizophrenie nicht als gegeben angesehen werden kann. Dies lässt sich am einfachsten anhand der Altersverteilung der Schizophrenieerkrankten illustrieren: Um eine Normalverteilung als gegeben annehmen zu können, müssten sich die Probanden altersgemäß unter einer Gauß´schen Verteilungsglocke um ein mittleres Alter anordnen. An den Studienorten wurden jedoch lediglich erwachsene Erkrankte untersucht, was bedeutet, dass keiner der Probanden unter 18 Jahre alt ist. Die meisten Diagnosen finden sich im mittleren Lebensalter. Im Verlauf der Erkrankung sind sowohl Ausheilung, Chronifizierung als auch schubweise Verläufe möglich (Gaebel, 2005). Im höheren Lebensalter kommt es bei den beiden letzteren Verlaufsformen häufig zur krankheitsbedingten Unterbringung in Betreuungseinrichtungen. In allen Fällen sind die Erkrankten dieser Altersgruppen zur Untersuchung mittels einer MRT nicht mehr oder kaum noch zugänglich. Daraus entsteht eine zweiseitige Begrenzung der Population der Erkrankten und wegen des „*Matching*“ auch der gesunden Probanden, was einer Normalverteilung widerspricht.

Alter, Geschlecht und Studienort stellen neben anderen psychiatrischen Erkrankungen die wichtigsten Einflussfaktoren für das Volumen der grauen Substanz dar. Effekte von Alter und Geschlecht sind dabei bereits in der Literatur explizit als Einflussfaktoren beschrieben worden (Gur et al., 1991, Gur et al., 2002, Scahill et al., 2003). Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen MRT Geräte an den verschiedenen Standorten, stellt der Studienort ebenfalls eine potenzielle Störgröße dar. Um eine stabile Basis für die Hauptergebnisse dieser volumetrischen Analyse der grauen Substanz in eSAD Regionen zu generieren, wurde zusätzlich zum bereits durchgeführten „*Matching*“ für potenziell störende Einflüsse aller drei Faktoren in der gesamten Studienpopulation (Patienten und Kontrollen) korrigiert. Dafür wurde für alle drei Störgrößen ANOVA verwendet. Es handelt sich dabei um eine Varianzanalyse bei der es generell darum geht zu berechnen, in wie weit eine p-fach abgestufte, unabhängige Variable die Varianz einer abhängigen Variable beeinflusst (Bortz, 2006). Bei den abhängigen Variablen handelt es sich dabei um die Gehirnvolumina und bei den unabhängigen Variablen um die potenziellen Störgrößen. Die eigentliche Berechnung zur Überprüfung des Volumenunterschieds zwischen Patienten und Kontrollen, wurde dann mit den

verbleibenden Residuen der Daten nach Korrektur durchgeführt. Durch diesen doppelten Ansatz zum a priori Umgang mit störenden Einflüssen, wird deren Einfluss so gering wie möglich gehalten, um die Validität der Ergebnisse zu sichern. Dabei wurde für die Störgröße nicht nur in erster Ordnung, das heißt für jeden der Faktoren einzeln, korrigiert, sondern auch in zweiter Ordnung. Es wurden also auch Einflüsse berücksichtigt, welche sich aus Interaktionen der Störgrößen ergeben. Zusätzlich wurde eine Korrektur für Größenveränderungen des gesamten Gehirns durchgeführt, da in dieser Studie ausschließlich Volumenveränderungen der eSAD Regionen analysiert wurden. Ohne Korrektur der Gesamtgehirngröße würden deren Veränderungen, wie sie bereits in der Literatur bei Schizophrenieerkrankten beschreiben wurden (Wright et al., 2000), die Ergebnisse zu Änderungen von lokalen Volumina beeinflussen.

Um die Validität unserer Analyse weiter zu erhöhen, wurden die erhaltenen Ergebnisse anschließend für absehbare falsch positive Ergebnisse korrigiert. Dazu wurde die „*false discovery rate*“ (FDR) Korrektur verwendet. Bei diesem Verfahren wird ein vorher definierter Prozentsatz der Ergebnisse, welche die „schwächste“ Signifikanz zeigen, das heißt die Werte, welche am nächsten an der Signifikanzgrenze liegen, entfernt.

Um die Robustheit dieser Untersuchung zu sichern wurden zusätzliche Analysen durchgeführt bei denen alle möglichen Kombinationen der drei Störgrößen (Alter, Geschlecht und Studienort) a priori entfernt wurden. Für jede der Kombinationen wurde eine Analyse mit Korrektur für Störgrößen in erster sowie zweiter Ordnung durchgeführt. Zusammenfassend wurde, um die höchste Validität für signifikante Ergebnisse der Hauptuntersuchungen zu erreichen, eine Kombination aus einer Vorabkorrektur für Alter, Geschlecht und Ort und nachgeschalteter FDR Korrektur verwendet. Außerdem wurde die eigentliche Testung mittels Permutationstest durchgeführt, welche als non-parametrische Testverfahren nicht die Erfüllung bestimmter Voraussetzungen der Daten erfordern. Zur weiteren Bestätigung der Robustheit wurden auch Berechnungen mit allen möglichen Kombinationen der a priori gewählten Störgrößen durchgeführt.

2.5 Korrelationen von Volumenveränderungen und PANSS

In der zweiten Untersuchung dieser Studie wurde nun untersucht, ob sich zwischen einer morphologischen Veränderung der Zielregionen und dem Erscheinungsbild der Krankheit ein Zusammenhang finden lässt. Dazu wurde eine Kovariatanalyse durchgeführt. Dies dient der Überprüfung auf statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Volumen der grauen Substanz der individuellen Regionen des eSAD und

den Elementen der PANSS Fragebögen der Patientengruppe. In dieser Untersuchung fanden die Daten aller Schizophrenieerkrankten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, Verwendung. Dies schließt einerseits die 119 Patienten der vorangegangenen Untersuchung zu volumetrischen Veränderungen der grauen Substanz aus Aachen, Groningen, Göttingen, Tübingen und Utrecht mit ein, aber andererseits auch weitere 39 Patienten der Universität in Lille. Die Patienten aus Lille wurden ausschließlich in die Kovariatanalyse mit eingeschlossen, da für diese keine Kontrollen zur Verfügung standen. Für diese Analyse zur Bestimmung des Zusammenhangs zwischen Symptomen und pathologischen morphologischen Veränderungen wurden ausschließlich die Daten der Patienten verwendet. Kontrollen wie im vorangegangenen Test sind für dieses Verfahren nicht notwendig.

Im Einzelnen wurden die Korrelationen zwischen den ermittelten Werten des PANSS sowie der Krankheitsdauer und den Volumenwerten der grauen Substanz einer jeden Zielregion der jeweiligen Erkrankten untersucht. Dies sollte weitere Einblicke in die mögliche Rolle des eSAD Netzwerkes im Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Schizophrenie erbringen.

2.5.1 Statistische Analyse

Die Bestimmung des statistischen Zusammenhangs zwischen den Volumina der grauen Substanz der eSAD Regionen einerseits und den PANSS Elementen sowie der Krankheitsdauer andererseits basiert auf linearer Regression. Dabei werden eins zu eins Korrelationen zwischen dem Wert des Volumens der jeweiligen eSAD Region und dem Wert des auf Korrelation zu untersuchenden PANSS Elements oder der Krankheitsdauer berechnet. Um dies umsetzen zu können wurden alle anderen Variablen, welche für die jeweilige Korrelation nicht von Interesse waren, als Kontrollvariablen oder Kovariaten gesetzt. Um anschließend auf statistische Signifikanz zu testen, wurden in dieser Studie der Spearman- und Pearson-Test berechnet. Die erhaltenen Korrelationskoeffizienten spiegeln dabei das Effektstärkenmaß der jeweiligen Korrelationen wider. Während der Pearson-Test die ermittelten Rohdaten verwendet, unterlaufen diese im Spearman-Testverfahren zunächst eine Prozedur, indem jedem Wert ein Rang zugeteilt wird (Bortz, 2006). Im Verlauf des Spearman-Tests werden dann ausschließlich die neu ermittelten Ränge zur Bestimmung der Korrelationskoeffizienten verwendet (Bortz, 2006).

In dieser Studie stellen die Resultate des Spearman-Tests die Hauptergebnisse der Kovariatanalyse da. Die Ergebnisse des Pearson-Tests dienen als Zusatzuntersuchung zur

Bestätigung der Robustheit. Diese Zuteilung ergab sich aus den Stärken und Schwächen der Tests im hier gegebenen Versuchssetting.

Einerseits setzt der Pearson-Test die Annahme einer Normalverteilung sowie die Verwendung einer Intervallskala voraus, um die Reliabilität der Ergebnisse gewährleisten zu können. Beide Voraussetzungen können in den Daten der PANSS Elemente nicht garantiert werden. Andererseits können sich unter Verwendung des Spearman-Tests Einschränkungen der Reliabilität durch die Rangzuteilung ergeben. Bei diesem Testverfahren wird jedem identischen Wert der gleiche Rang zugeordnet. Je häufiger dies auftritt, desto geringer ist die Anzahl der Ränge und demzufolge stärker die Reliabilitätsabnahme. Dies muss deshalb erwähnt werden, da die Skala des PANSS „nur" sieben verschiedene Abstufungen der Ausprägung eines Symptoms aufweist und die Bewertung der Interviewer vermutlich einer zentralen Tendenz unterliegt. Nichts desto trotz benötigt dieser Test nicht die Voraussetzungen der Normalverteilung oder einer Intervallskala und verhält sich aufgrund der Rangzuteilung robuster gegenüber statistischer Ausreißer, was ihn zur besseren Wahl für die Ermittlung der Hauptergebnisse macht.

Des Weiteren wurde die Kovariatanalyse mit den ermittelten Rohdaten, das heißt ohne die Korrektur für Einflüsse möglicher Störgrößen, durchgeführt. Dies war unumgänglich, da die Auswirkungen der Störeffekte nur für die mittels MRT ermittelten Volumen-messungen sinnvoll zu korrigieren war, nicht aber für den PANSS Fragebogen oder die Krankheitsdauer. Einerseits lassen sich Krankheitsdauer sowie Symptome selbst nicht sinnhaft für Alter, Geschlecht oder Studienort korrigieren. Andererseits wären korrigierte Zahlenwerte der PANSS Elemente, welche sich als Dezimalzahlen zwischen den vorgegebenen ganzen Zahlen der PANSS Skala befinden könnten, gänzlich ohne Aussagewert, da nur jeder ganzen Zahl eine vordefinierte Aussage zugeordnet ist. Um eine Vergleichbarkeit der Messwerte garantieren zu können, konnten deshalb sowohl die PANSS Elemente als auch die volumetrischen Messungen nicht für diese Untersuchung im Vorfeld korrigiert werden.

Die Korrelationen wurden für jedes der PANSS Elemente sowie die Krankheitsdauer separat über alle Regionen durchgeführt. Auf Grund der hohen Anzahl der durchgeführten Korrelationen, ist auch hier zur Reduktion der falsch positiven signifikanten Resultate eine Korrektur der Ergebnisse mittels FDR ($p<0,05$) durchgeführt worden. Bei dieser werden, bei der Annahme, dass bei vielen Tests falsch positive Resultate zu erwarten sind, bis zu einer gesetzten Grenze Werte aus den Ergebnissen

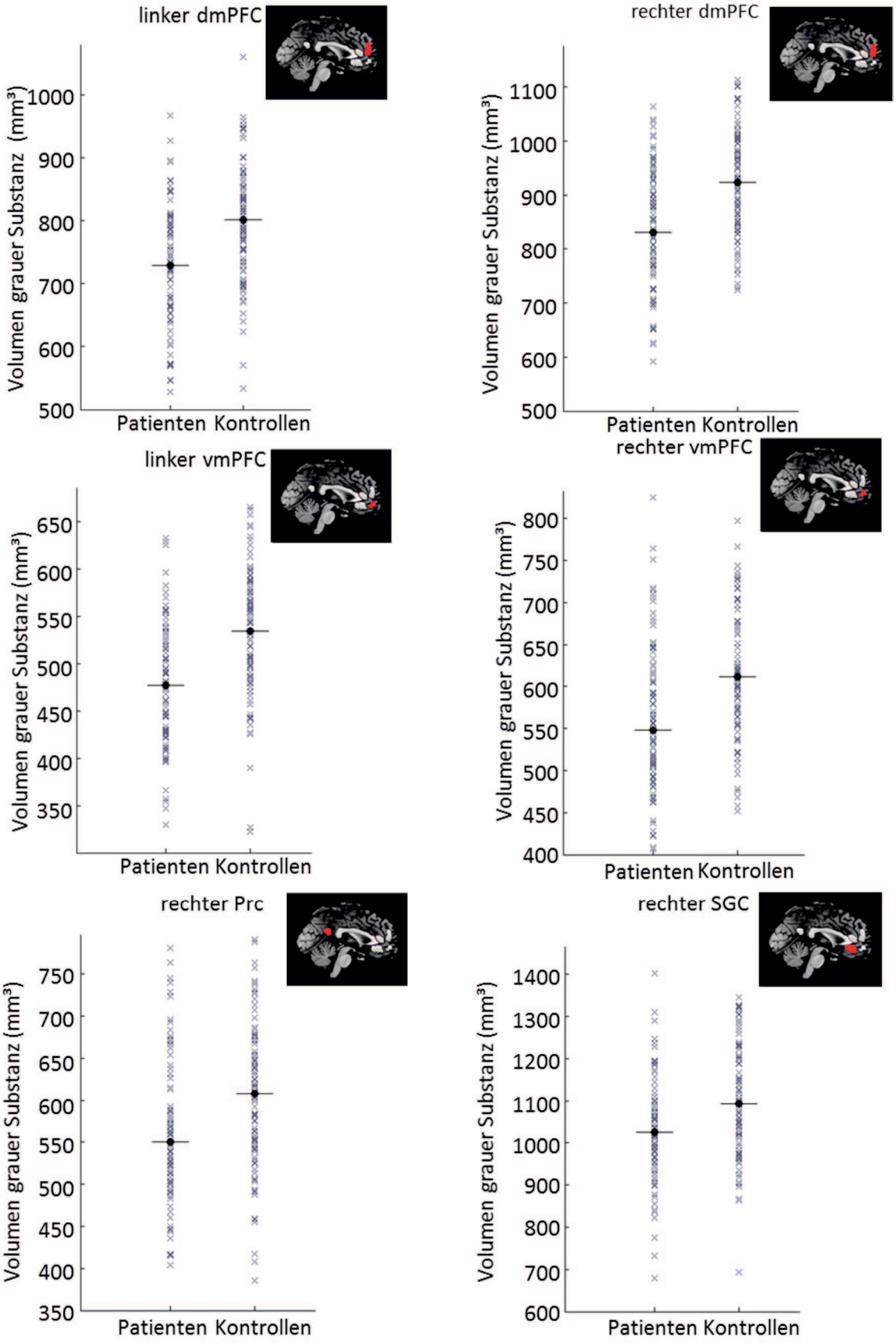
entfernt. Die ermittelten Ergebnisse sind dann nach ihrer Effektstärke unterteilt, sprich nach dem Maß der Korrelationskoeffizienten (r), dessen Betrag das Ausmaß des Zusammenhangs angibt, wobei das Vorzeichen die Art der Korrelation also positiv oder negativ bestimmt. So ergeben sich Korrelationen von schwacher Effektstärke bei einem Betragswert von r von 0,1 bis 0,29, von moderater Effektstärke bei einem Betragswert von r von 0,3 bis 0,5 sowie hoher Effektstärke bei einem Betragswert von r größer 0,5.
Zusammenfassend wurden bei dieser Kovariatanalyse Rohdaten verwendet, welche anschließend statistisch mit dem Spearman-Rang-Korrelationstest analysiert wurden. Außerdem wurden die Ergebnisse mit FDR korrigiert, um die größtmögliche Validität für diese Untersuchung zu erreichen. Die Robustheit der Hauptergebnisse wurde durch eine weitere Analyse der Daten unter Verwendung des Pearson-Produkt-Moment-Korrelationstests überprüft.

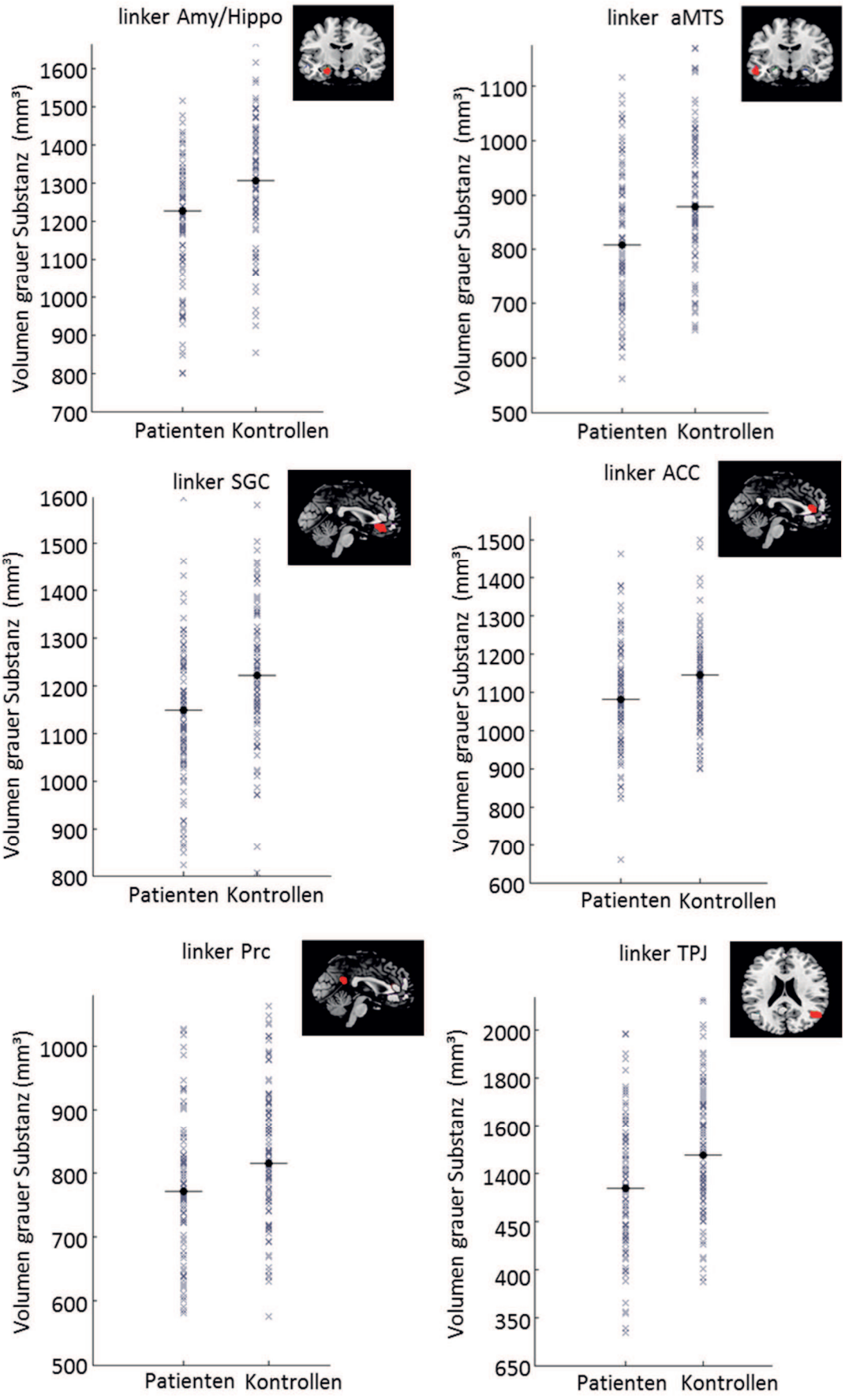
3. Ergebnisse

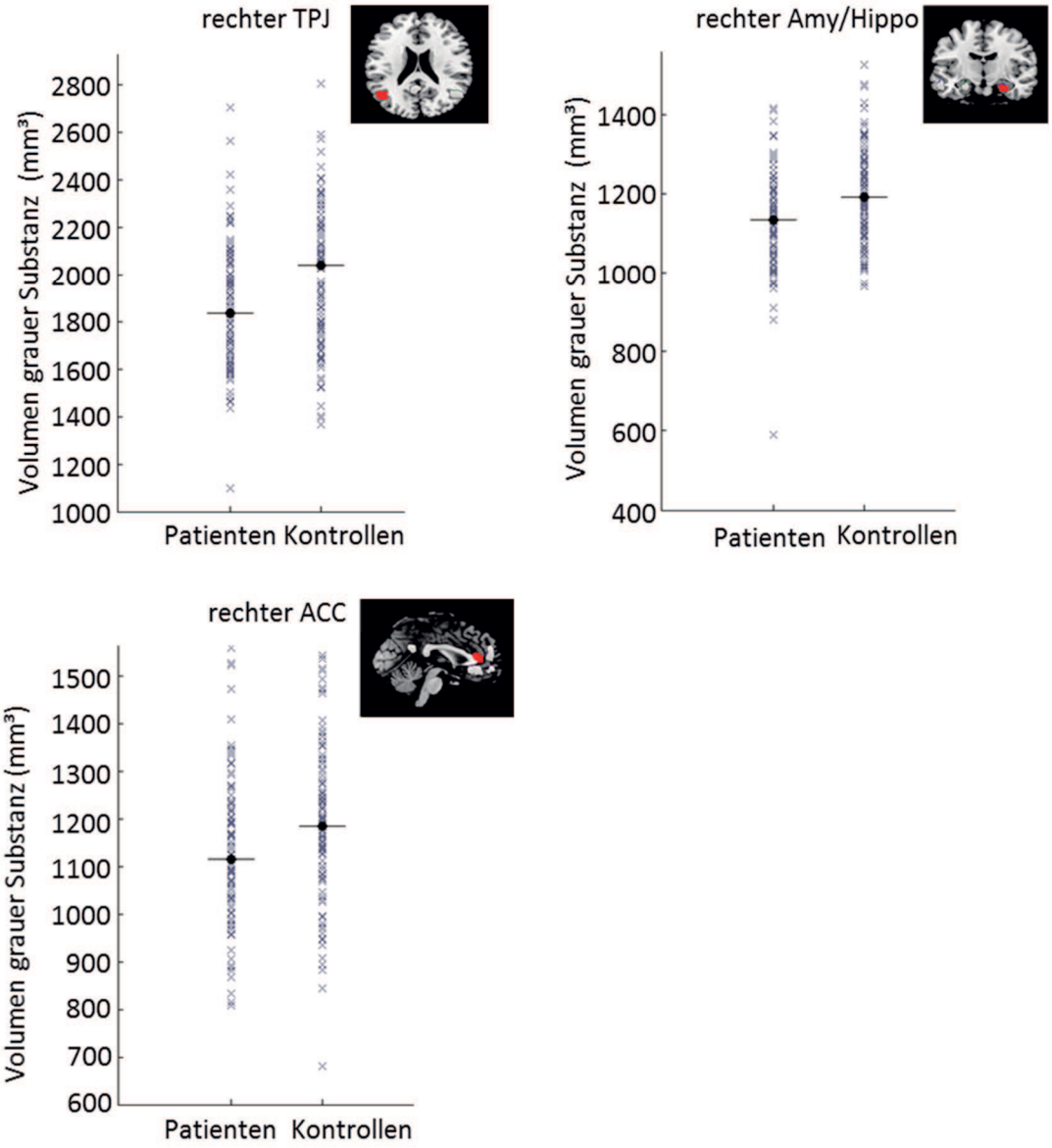
3.1 Die eSAD Zielregionen und die Reduktion von grauer Substanz

In diesem Vergleich der regionalen Volumengrößen zwischen Schizophrenieerkrankten und gesunden Kontrollen, wurden zur statistischen Analyse ein Permutationstest basierend auf Monte-Carlo Simulationen ($p<0,05$) verwendet. Dafür wurde zusätzlich eine Vorabkorrektur für Störeffekte von Alter, Geschlecht und Studienort als auch deren Interaktionen sowie eine nachgestellte Korrektur für multiple Vergleich mit FDR durchgeführt. Alle Effekte wurden zusätzlich für das gesamte Hirnvolumen korrigiert. Daraus ergab sich eine signifikante Reduktion des Volumens der grauen Substanz in zehn der zwölf eSAD Regionen. Im Einzelnen fanden sich dabei signifikante bilaterale Volumenreduktionen grauer Substanz im ACC (mit $p<0,0004$ links und $p<0,0052$ rechts), dem Amy/Hippo-Komplex (mit $p<0,00001$ links und $p<0,0024$ rechts, dem Prc (mit $p<0,0008$ links und $p<0,00001$ rechts), dem SGC (mit $p<0,0001$ links und $p<0,00001$ rechts), der TPJ (mit $p<0,0015$ links und $p<0,0019$ rechts), dem dmPFC (mit $p<0,00001$ links und $p<0,00001$ rechts), dem vmPFC (mit $p<0,00001$ links und $p<0,00001$ rechts) sowie dem linken aMTS (mit $p<0,0001$) in der Patientengruppe. Die einzige Region die keine signifikanten Veränderungen gezeigt hat, waren die BG. Die Intensität der Differenzen der grauen Substanz zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ist noch einmal grafisch in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

Abb. 2: Atrophien grauer Substanz in Schizophrenie




linker Amy/Hippo
Volumen grauer Substanz (mm³)
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
Patienten Kontrollen
linker aMTS
Volumen grauer Substanz (mm³)
1100
1000
900
800
700
600
500
Patienten Kontrollen
linker SGC
Volumen grauer Substanz (mm³)
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
Patienten Kontrollen
linker ACC
Volumen grauer Substanz (mm³)
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
Patienten Kontrollen
linker Prc
Volumen grauer Substanz (mm³)
1000
900
800
700
600
500
Patienten Kontrollen
linker TPJ
Volumen grauer Substanz (mm³)
2000
1800
1600
1400
450
400
350
650
Patienten Kontrollen



Eine Zusammenfassung aller eSAD Regionen mit reduziertem Volumen grauer Substanz in den Hauptergebnissen unserer Studie(Permutationstest basierend auf Monte-Carlo Simulationen ($p<0,05$), korrigiert mittels FDR nach der Entfernung der Störeffekte von Alter, Geschlecht, Studienort sowie deren Interaktionen). Jedes Diagramm zeigt die Werte des Volumens grauer Substanz von allen Patienten und der Kontrollen für die entsprechende Region sowie die Mittelwerte der beiden Gruppen.
Regionen: ACC: anteriorer cingulärer Kortex, Amy/Hippo-Komplex: Amygdala/Hippocampus-Komplex, SGC: subgenualer cingulärer Kortex, TPJ: temporo-parietaler Kortex, aMTS: anteriorer medialer temporaler Sulcus, dmPFC: dorso-medialer präfrontaler Kortex, vmPFC: ventro-medialer präfrontaler Kortex
Rot: signifikante Reduktion des Volumens grauer Substanz; mm^3: Kubik-Millimeter

Abb. 3: Atrophien des eSAD in Schizophreniepatienten (p Werte)

Entfernte Störgrößen:	**Alter, Geschlecht, Studienort**
Ordnung:	**2nd**
Regionen:	
linker ACC	p<0.0004
rechter ACC	p<0.0052
linker Amy/Hippo	p<0.00001
rechter Amy/Hippo	p<0.0024
linke BG	
rechte BG	
linker Precuneus	p<0.0008
rechter Precuneus	p<0.00001
linker SGC	p<0.0001
rechter SGC	p<0.00001
linke TPJ	p<0.0015
rechte TPJ	p<0.0019
linker aMTS	p<0.0001
linker dmPFC	p<0.00001
rechter dmPFC	p<0.00001
linker vmPFC	p<0.00001
rechter vmPFC	p<0.00001

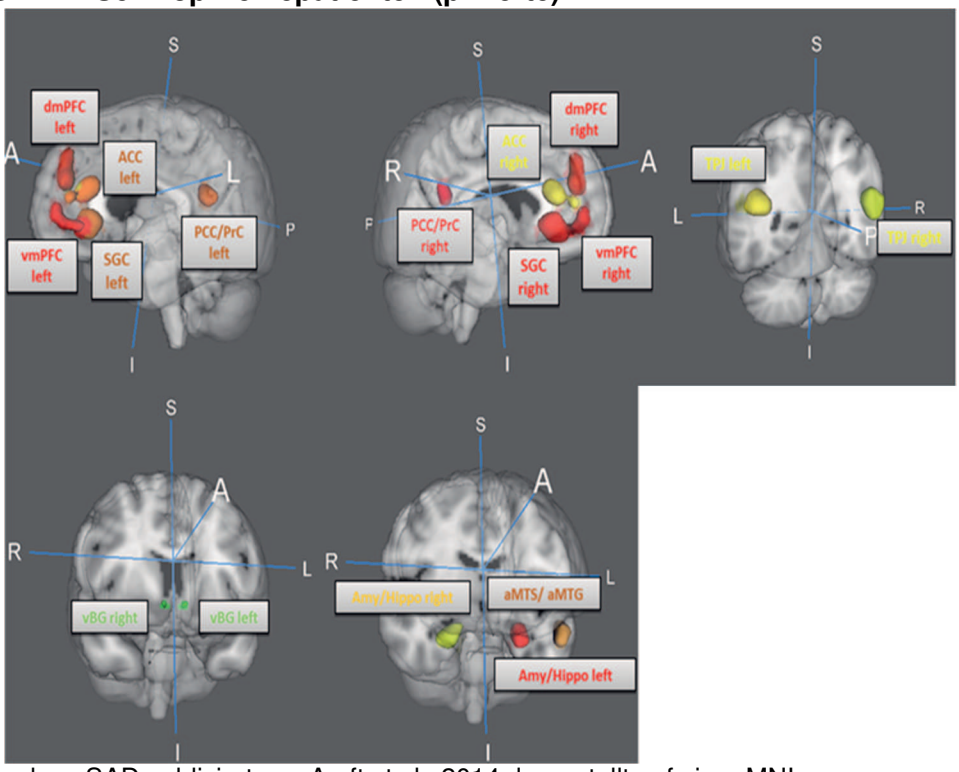


Illustration der zwölf Regionen des eSAD publiziert von Amft et al., 2014 dargestellt auf einer MNI Schablone. Rote, orange und gelb gefärbte Regionen zeigen reduziertes Volumen der grauen Substanz der Hauptergebnisse dieser Studie (Monte-Carlo Simulationen (p<0,05) korrigiert mittels FDR nach der Entfernung der Effekte von Studienort, Alter und Geschlecht sowie derer Interaktionen). Grüne Regionen zeigen dabei die Regionen ohne signifikante Volumenveränderungen.
Farben: Rot: p≤0,00001, Orange: 0,00001<p<0,001, Gelb: p≥0,001, Grün: nicht signifikant
Regionen: ACC: anteriorer cingulärer Kortex, Amy/Hippo-Komplex: Amygdala/Hippocampus-Komplex, BG: Basalganglien, SGC: subgenualer cingulärer Kortex, TPJ: temporo-parietaler Kortex, aMTS: anteriorer medialer temporaler Sulcus, dmPFC: dorso-medialer präfrontaler Kortex, vmPFC: ventro-medialer präfrontaler Kortex

Die zusätzlich zu den Hauptergebnissen durchgeführten non-parametrischen Permutationstests bestätigen diese in acht der zehn Regionen als robust. Zur besseren Veranschaulichung sind deren Ergebnisse in Zusatzabbildung 1 dargestellt. Wie oben beschrieben wurde dabei mit einer a priori Korrektur aller möglichen Kombinationen der potenziellen Störgrößen Alter, Geschlecht und Studienort sowie deren Interaktionen auf Signifikanz volumetrischer Unterschiede der grauen Substanz getestet. Diese zeigten ebenso wie die Hauptergebnisse signifikante Volumenabnahmen der grauen Substanz in eSAD Regionen beider Hemisphären mit abweichenden Ergebnissen in den BG, dem ACC und dem Amy/Hippo-Komplex. Im Einzelnen waren dies: ein Fehlen signifikanter Volumenreduktion grauer Substanz des linken Amy/Hippo-Komplex, wenn ausschließlich für Alter und Geschlecht korrigiert wurde (mit und ohne Berücksichtigung der Interaktionen) sowie des rechten ACC, wenn ausschließlich für das Geschlecht

korrigiert wurde. Die rechten BG erreichten Signifikanz, wenn der Test im Vorfeld für das Alter und den Studienort mit ($p<0.0169$) sowie ohne ($p<0.0093$) Berücksichtigung der Interaktionen, Alter und Geschlecht ($p<0.0253$) als auch Alter, Geschlecht und Studienort ($p<0.0044$) wiederum ohne Berücksichtigung der Interaktionen der Störgrößen korrigiert wurde.

Zusammenfassend ließen sich in dieser Studie in zehn von zwölf eSAD Regionen signifikante Reduktionen der grauen Substanz in Patienten mit diagnostizierter Schizophrenie identifizieren. Die hohe Konsistenz der Ergebnisse der Haupt- und Zusatzuntersuchungen lässt vermuten, dass die Effekte von Alter, Geschlecht und Studienort zumindest in acht der zehn eSAD Regionen keinen Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse hatten.

3.2 Zusammenhang des eSAD mit PANSS und Krankheitsdauer

In der Kovariatanalyse wurde mit Hilfe der Daten aller Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, getestet, ob es statistisch signifikante Korrelationen zwischen den Elementen des PANSS und der Krankheitsdauer einerseits und den Zielregionen andererseits gibt. Die Hauptergebnisse wurden mittels des Spearman-Rang-Korrelations-Tests berechnet und mit FDR korrigiert ($p<0,05$). Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abbildung 4 dargestellt. Es ist zu beachten, dass mit diesem Analyseverfahren Korrelationen zwischen einzelnen Elementen und einzelnen Zielregionen berechnet wurden.

Ziel war es die eSAD Regionen in funktionell integrierten Positionen innerhalb des Netzwerkes zu betrachten und somit den Fokus auf einen übergeordneten Zusammenhang dieses Netzwerkes zur klinischen Manifestation der Erkrankung zu richten. Demzufolge erbringen eins zu eins Korrelationen nur einen indirekten Nachweis für einen solchen Zusammenhang.

Um die Ergebnisse in diesem globalen netzwerkbezogenen Kontext interpretieren zu können, wurde die Auswertung und Diskussion auf Regionen und PANSS Elemente konzentriert, welche mindestens zwei signifikante Effekte gezeigt haben. Es gilt dabei allerdings zu beachten, dass jede Region trotz der Integration in das Netzwerk und dessen gemeinschaftliche Aufgaben dennoch jeweilige Spezialisierungen beziehungsweise Funktionsschwerpunkte aufweist. So wird die *Theory of mind* Funktion beispielsweise den Regionen PFC (Bagary et al., 2003), Prc (Schilbach et al., 2010) und TPJ (Bzdok et

al., 2012b) oder Aufgaben des Gedächtnisses dem Hippocampus (Squire and Zola-Morgan, 1991, Bird and Burgess, 2008) zugeschrieben. Daraus folgend ist davon auszugehen, dass Symptome, welche der Ausdruck einer Störung einer bestimmten Funktion sein können, zunächst beziehungsweise vor allem in Anteilen oder Regionen des eSAD lokal begrenzte Effekte zeigen. Durch diesen eingerichteten Grenzwert sollte sich ein guter Einblick in die Kerndysfunktionalität des eSAD in der Schizophrenie sowie den sich daraus ergebenden Auswirkungen auf die Symptomlast der Patienten ergeben.
Unter Verwendung dieses Grenzwertes stellten sich bei dieser Kovariatanalyse auf der einen Seite drei rechtshemisphärische eSAD Regionen mit den meisten und stärksten Korrelationen mit PANSS Elementen beziehungsweise Krankheitsdauer heraus. Diese sind der rechte TPJ, der rechte dmPFC und die rechten BG. Unter Verwendung des Spearman-Tests wurden Korrelationen zwischen der rechten TPJ und den PANSS Elementen Halluzinationen (P3) (r=-0,4, z=4,09), passiv-apathische soziale Isolation (N4) (r=-0,32; z=3,11), Gespanntheit (G4) (r=-0,34; z=3,38) (in moderater Effektstärke) und "Manieriertheit und Posieren" (G5) (r=-0,29; z=2,76) sowie dem Wert des Score für die Positivsymptomatik (r=-0,26; z=2,81) (in kleiner Effektstärke) detektiert. Der rechte dmPFC korrelierte in moderater Effektstärke mit der Krankheitsdauer (r=-0,36, z= 3,03) und Störung der Willensbildung (G13) (r=-0,33; z=3,18). In kleiner Effektstärke zeigten sich Korrelationen zwischen den rechten BG und Halluzinationen (P3) (r=-0,25; z=2,31) sowie "Manieriertheit und Posieren" (G5) (r=-0,28; z=2,65).
Auf der anderen Seite zeigten die zwei PANSS Elemente Halluzinationen (P3) sowie "Manieriertheit und Posieren" (G5) und die Krankheitsdauer zwei oder mehr Korrelationen mit Regionen des eSAD. Halluzinationen, als eines der am häufigsten beschriebenen Symptome von an Schizophrenie leidenden Patienten, zeigte signifikante Korrelationen mit dem linken ACC (r=-0,3; z=2,97), dem linken vmPFC (r=-0,32; z=3,14) und der rechten TPJ (r=-0,4; z=4,09) in moderater Effektstärke, sowie mit den rechten BG (r=-0,25; z=2,31), dem linken aMTS (r=-0,29; z=2,78) und dem linken dmPFC (r=-0,29; z=2,84) in kleiner Effektstärke. Die Korrelationen der Krankheitsdauer mit der linken TPJ (r=-0,33; z=2,68) und dem rechten dmPFC (r=-0,36; z=3,03) zeigten Korrelationen moderater Effektstärke. G5 korrelierte mit den rechten (r=-0,28; z=2,65) sowie den linken (r=-0,26; z=2,41) BG, dem rechten Precuneus (r=-0,29; z=2,29) und der rechten TPJ (r=-0,29; z=2,76) in kleiner Effektstärke.

Abb. 4: Kovariatanalyse (Spearman-Test)

Score:	Krankheitsdauer	P3	N4	G4	G5	G13	pos.
Regionen:							
linker ACC		r=-0,3 z=2,97					
rechter ACC							
linker Amy/Hippo							
rechter Amy/Hippo							
linke BG					r=-0,26 z=2,41		
rechte BG		r=-0,25 z=2,31			r=-0,28 z=2,65		
linker Precuneus							
rechter Precuneus					r=-0,29 z=2,29		
linker SGC							
rechter SGC							
linke TPJ	r=-0,33 z=2,68						
rechte TPJ		r=-0,4 z=4,09	r=-0,32 z=3,11	r=-0,34 z=3,38	r=-0,29 z=2,76		r=-0,26 z=2,81
linke aMTS		r= -0,29 z=2,78					
linker dmPFC		r=-0,29 z=2,84					
rechter dmPFC	r=-0,36 z=3,03					r=-0,33 z=3,18	
linker vmPFC		r=-0,32 z=3,14					
rechter vmPFC							

Diese Kovariatanalyse wurde mittels des Spearman Tests durchgeführt. Die dargestellten Korrelationen wurden zwischen volumetrischen Daten des eSAD der Patienten auf der einen Seite und Krankheitsdauer, dem PANSS Scores sowie dessen einzelnen PANSS Elementen beziehungsweise der Krankheitsdauer der Patientengruppe auf der anderen Seite berechnet. Ergebnisse mit kleiner Effektstärke(r: (+/-)0.1 bis (+/-)0.29) sind grün gefärbt, Ergebnisse mit moderater Effektstärke (r: (+/-)0.3 bis (+/-)0.5) sind gelb gefärbt.
Regionen: ACC: anteriorer cingulärer Kortex, Amy/Hippo: Amygdala/Hippocampus-Komplex, BG: Basalganglien, SGC: subgenualer cingulärer Kortex, TPJ: temporo-parietaler Kortex, aMTS: anteriorer medialer temporaler Sulcus, dmPFC: dorso-medialer präfrontaler Kortex, vmPFC: ventro-medialer präfrontaler Kortex
Score: P3: Halluzinationen, N4: passiv-apathische soziale Isolation, G4: Gespanntheit, G5: Manieriertheit und Posieren, G13: Störung der Willensbildung, pos.: Skala der positiven Symptome

Ergänzend zu den Hauptergebnissen, bei welchen der Spearman-Rang-Korrelationstest genutzt wurde, sind die gleichen Berechnungen auch unter Verwendung des Pearson Produkt-Moment-Korrelationstests durchgeführt worden. Diese sind in Zusatzabbildung 2 aufgeführt. So zeigte sich, dass die Regionen rechte TPJ und rechter dmPFC sowie das PANSS Element für Halluzinationen und Krankheitsdauer, die zu den Hauptergebnissen zählen, ebenfalls unter Verwendung des Pearson-Tests als Ergebnisse detektiert wurden. Die rechte TPJ korrelierte hier mit P3 (r=-0,39; z=3,93), G4 (r=-0,34; z=3,34) in moderater Effektstärke, zu N4 (r=-0,33; z=3,29), G5 (r=-0,29; z=2,82), dem Score für Positivsymptomatik (r=-0,25; z=2,68) sowie zu generellen Symptomen (r=-0,27, z=2,99) und dem Gesamtscore von PANSS (r=-0,28, z=3,08) in kleiner Effektstärke. Der rechte dmPFC zeigte Korrelationen zur Krankheitsdauer (r=-0,34; z=2,81), motorischer Verlangsamung (G7) (r=-0,31, z=2,95), G13 (r=-0,34; z=3,31) und aktiver sozialer Meidung (G16) (r=-0,35, z=3,46) in moderater Effektstärke. Das PANSS Element

Halluzinationen (P3) korrelierte mit der rechten TPJ (r=-0,39; z 3,93), dem linken vmPFC (r=-0,32; z=3,13) in moderater Effektstärke sowie dem rechten vmPFC (r=-0,25; z=2,34), dem linken ACC (r=-0,29; z=2,85), dem linken aMTS (r=-0,29; z=2,82) und dem linken dmPFC (r=-0,28; z=2,72) in kleiner Effektstärke. Die Krankheitsdauer erreichte Signifikanz in Korrelationen mit dem linken aMTS (r=-0,33; z=2,67) und rechten dmPFC (r=-0,34; z=2,81) in moderater Effektstärke.

Neben den drei übereinstimmenden Funden der beiden Tests, detektierte der Pearson-Test einige weitere Korrelationen von Regionen beziehungsweise PANSS Elementen, welche den Grenzwert von zwei signifikanten Funden überschritten haben und hier der Vollständigkeit halber aufgeführt sind: Die Korrelationen des linken ACC erreichten dabei Signifikanz zu P3 (s.o.) sowie zum positiven (r=-0,26; z=2,86) und generellen (r=-0,27; z=2,96) Symptomscore in kleiner Effektstärke. Der linke aMTS korrelierte wie bereits beschrieben mit Krankheitsdauer und P3. Die beiden Summen-Scores der generellen Symptome und der Positivsymptomatik korrelierten signifikant wie bereits oben aufgeführt mit dem linken ACC und rechten TPJ, wobei der Score für positive Symptome zusätzlich mit dem rechten Precuneus (r=-0,24; z=2,49) in kleiner Effektstärke korrelierte.

Zusammenfassend zeigten sich in dieser Studie bei einer Korrektur für multiple Vergleiche statistisch signifikante Korrelationen zwischen der TPJ und sechs PANSS Elementen, dem dmPFC und drei PANSS Elementen sowie den rechten BG und zwei der PANSS Elemente bei an Schizophrenie leidenden Patienten. Die drei PANSS Elemente Halluzinationen, “Manieriertheit und Posieren” und die Krankheitsdauer erreichten ebenfalls statistische Signifikanz. Die Zusatzuntersuchungen, bei welchen Pearsons Produkt-Moment-Korrelationen verwendet wurden, bestätigten die Robustheit der aufgeführten Hauptergebnisse in der rechten TPJ, dem rechten dmPFC sowie für Halluzinationen und Krankheitsdauer**.**

4. Diskussion

Das eSAD stellt ein vom DMN abstammendes funktionelles Netzwerk mit der Spezialisierung auf die Verarbeitung sozio-affektiver Inhalte dar. Diesem werden dabei eine Vielzahl an fundamentalen Funktionen, sowohl aus dem sozialen als auch affektiven Bereich, zugeschrieben, was es zu einem essentiellen Bestandteil der Ausführung

zwischenmenschlicher Interaktionen macht (Amft et al., 2014). Störungen von Teilen oder sogar des gesamten Netzwerkes beziehungsweise von dessen Funktionen würden in einem Defizit sozio-affektiver Kognition resultieren. Dies hätte demzufolge gravierende Auswirkungen auf das Verhalten des Erkrankten, sowie dessen Verständnis von Verhaltensweisen anderer.

Ein solches Defizit ist bereits bei psychiatrischen Erkrankungen beschrieben worden. Zu diesen gehört auch die Schizophrenie als eine der schwerwiegendsten Erkrankungen der Psychiatrie. Diese Erkrankung weißt in ihrem breiten Spektrum an möglichen Symptomen viele auf, welche auf eine Einschränkung der Verarbeitung von sozio-affektiven Inhalten hindeuten. Gleichzeitig lassen sich makroskopische morphologische Veränderungen des Gehirns bei Schizophrenieerkrankten meist im Sinne einer Atrophie finden (Honea et al., 2005).

Es ist deshalb anzunehmen, dass sich bei Schizophrenieerkrankten, welche ein sozio-affektives Defizit zeigen, Veränderungen der Morphologie in Arealen nachweisen lassen, welche für die Prozessierung von sozialen und affektiven Inhalten verantwortlich sind. Basierend auf dem aufgeführten Funktionsspektrum stellt das eSAD deshalb einen vielversprechenden Kandidaten für eine solche Suche dar.

Ziel dieser Arbeit ist es daher einerseits den Zusammenhang zwischen der Schizophrenieerkrankung mit ihren sozio-affektiven Defiziten und pathologischen Veränderungen der Regionen des eSAD nachzuweisen. Andererseits soll aber zusätzlich die Evidenz für einen Einfluss der Veränderungen des eSAD auf die Ausprägung, sowie die Schwere der Symptome der Erkrankung erbracht werden.

In der Hauptanalyse dieser Studie wurden Veränderungen des Volumens grauer Substanz in den Regionen des eSAD zwischen an Schizophrenie leidenden Patienten und gesunden Kontrollen untersucht. Zusätzlich wurde in einer zweiten Analyse die Beziehung zwischen den volumetrischen Abweichungen der eSAD Regionen einerseits und den Symptomen (ermittelt unter Verwendung der PANSS Daten der Patienten) sowie der Krankheitsdauer der Schizophrenie andererseits untersucht. Dabei zeigte sich, dass die untersuchten Patienten in zehn der zwölf Regionen des eSAD eine Reduktion des Volumens aufwiesen. Des Weiteren korrelierten die rechtshemisphärisch lokalisierten Regionen TPJ, dmPFC und die BG mit mindestens zwei der erwähnten PANSS Elemente beziehungsweise der Krankheitsdauer der Patienten. Krankheitsdauer, halluzinatorische Wahrnehmungen (P3) sowie Manierismen und Posieren (G5) korrelierten darüber hinaus ihrerseits selbst mit mindestens zwei der eSAD Regionen der Patientengruppe. Diese

morphologischen und verhaltensbezogenen Funde liefern eine fundierte Evidenz für einen engen Zusammenhang zwischen pathologischen Veränderungen der eSAD Regionen und der Schizophrenie.

4.1 Anmerkung zur Medikation

An dieser Stelle gilt es zu erwähnen, dass für diese Studie keine Korrektur für potenzielle beeinflussende Störgrößen durchgeführt wurde, welche sich möglicherweise durch die medikamentöse Behandlung der Patienten ergeben haben könnten. Eine solche Subanalyse war wegen der heterogenen Medikation, Veränderung der Dosierung und individuellen Kombinations-Therapien der Patienten nicht möglich. Allerdings kann sich eine antipsychotische Behandlung von Schizophreniepatienten sehr wohl auf die morphologische Struktur des Gehirns der Betroffenen auswirken (Smieskova et al., 2009). Solche iatrogenen Veränderungen der grauen Substanz sind konsistent für die Basalganglien beschrieben worden. Dabei schien eine atypische antipsychotische Therapie eher einen Volumenzuwachs zu verursachen, während eine Therapie mit typischen Antipsychotika eine Abnahme der grauen Substanz hervorgerufen hat (Smieskova et al., 2009).

Diese Studie verwendet einen eher konservativen Ansatz im Umgang mit den möglichen Störungen durch die antipsychotische Medikation der Patienten. Zum einen stellt die unter den Einflüssen der Medikation stehende Patientengruppe eine authentische Repräsentation der Gesamtpopulation dar, da es eine unabdingbare Notwendigkeit einer entsprechenden Therapie bei jedem mit Schizophrenie diagnostizierten Patienten gibt. Zum anderen würde eine Korrektur beziehungsweise Anpassung der Patientengruppe auf ein homogenes Therapie-Regime auch eine drastische Reduktion der Gruppengröße bedeuten. Allerdings ist die Größe der Gruppe eine der Stärken in dieser Studie. Aus diesen Gründen erschien es für dieses Studiendesign sinnvoll die Analysen ohne Korrektur der Medikation durchzuführen.

4.2 Atrophien und Korrelationen in eSAD Regionen

Frühere Studien konnten bereits Volumenreduktionen der grauen Substanz bei Schizophreniepatienten identifizieren, die sich in topografischer Nähe zu den untersuchten Regionen dieser Studie befanden. Ein schematischer, quantitativer Überblick

über die Volumenveränderungen früherer Literatur ist in Tabelle 6 dargestellt. Es gilt dabei zu beachten, dass wir uns hierbei ausschließlich auf Veränderungen der eSAD Regionen und deren Korrelationen beschränkt haben ohne die Berücksichtigung von anderen Regionen oder Einflüssen auf das gesamte Gehirn. Insgesamt sind in der Literatur mehr als 50 verschiedene Regionen mit Volumenveränderungen bei an Schizophrenie leidenden Patienten detektiert worden (Honea et al., 2005) sowie Veränderungen des gesamten Volumens des Gehirns (im Sinne einer Abnahme) und der Ventrikelgröße (im Sinne einer Zunahme) (Wright et al., 2000). In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass das gesamte eSAD eine Verminderung des Volumens grauer Substanz bei Erkrankten aufweist (mit Ausnahme der BG). Im Folgenden werden die Funde dieser Studie in anatomischen Gruppen zusammengefasst diskutiert, um ein klareres und strukturierteres Bild zu präsentieren.

Um die Ergebnisse der hier durchgeführten Kovariatanalyse sinnvoll im übergeordneten Zusammenhang einer Netzwerkdysfunktion zu interpretieren, sind die diskutierten Befunde auf die Regionen und PANSS Elemente fokussiert, welche mindestens zwei signifikante Ergebnisse lieferten. Dies schließt sowohl die eSAD Regionen TPJ, dmPFC und BG mit ein, als auch die Symptome Halluzinationen (P3), Manierismen und Posieren (G5) sowie die Krankheitsdauer. Alle Funde dieser Studie wiesen dabei negative Korrelationen auf. Dies bedeutet, dass bei einer signifikanten Korrelation ein geringeres Volumen der grauen Substanz in einer Region und ein höherer Zahlenwert im entsprechend korrelierenden PANSS Element vorliegt.

Auch Untersuchungen früherer Studien konnten einen Zusammenhang über Korrelationen zwischen Volumenunterschieden in eSAD Regionen und Symptomen bei Schizophreniepatienten identifizieren Diese sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6: quantitativer Rückblick der Veränderungen der grauen Substanz in eSAD Regionen

Atrophien und Abwesenheit von Veränderungen der grauen Substanz

Autor	Studientyp	Typ der Schizophrenie	Effekt	PFC	ACC	Precuneus	Hippo.	Amy.	BG	total	VBR
Erste Episode der Schizophrenie											
Hirayasu et al., 2001	MRI	erste Episode	Atrophien	bilat.							
Kubicki et al., 2002	MRI (VBM)	erste Episode	Atrophien	rechts	bilat.		links				
Bagary et al., 2003	MRI (VBM)	erste Episode	(keine Atrophien) MTR Reduktion	medial							
Molina et al., 2005	PET/MRI (ROI)	erste Episode	Atrophien (nicht signifikant)	bilat.							
Molina et al., 2004	MRI (ROI)	erste Episode	Keine Veränderung	bilat.							
Withford et al., 2005	MRI (VBM)	erste Episode	Atrophien	links ventral						↓	
Velakoulis et al., 2006	MRI (ROI)	erste Episode	Atrophien				links				
Brand et al. ,2008	MRI (meta)	erste Episode	Atrophien						Nucleus caudatus		
Su Lui et al., 2009	MRI (VBM)	erste Episode	Atrophien		rechts						
Chronische Schizophrenie-Patienten											
Velakoulis et al., 2002	MRI	Chronisch	Atrophien		bilat.		rechts anterior				
Molina et al.,2004	MRI (ROI)	Chronisch	Atrophien	bilat.						↓	↓
Velakoulis et al., 2006	MRI (ROI)	Chronisch	Atrophien				bilat.				
Keine Separation											
Lawrie et al., 1998	MRI (meta)	keine Separation	Atrophien				bilat.	bilat.			
Altshuler et al., 1998	MRI (ROI)	keine Separation	Atrophien				bilat.				
Nelson et al., 1998	MRI (meta)	keine Separation	Atrophien				bilat.	bilat.			
Velakoulis et al., 1999	MRI (ROI)	keine Separation	Keine Veränderung							-	
Goldstein et al., 1999	MRI	keine Separation	Atrophien	fronto-orbital	bilat.						
Wright et al., 2000	MRI (meta)	keine Separation	Atrophien				bilat.	bilat.		↓	↓
Gur et al., 2000	MRI (ROI)	keine Separation	Atrophien				bilat.	bilat. (Männer)			

Wible et al., 2001	MRI (ROI)	keine Separation	Keine Veränderung	bilat.							
Hulshoff et al., 2002	MRI	keine Separation	Atrophien	bilat.						↓	↓
Kuperberg et al., 2003	MRI	keine Separation	kortikale Verdünnung	bilat.							
Yamasue et al., 2004	MRI (ROI)	keine Separation	Atrophien		bilat.		links posterior	links posterior			
Honea et al., 2005	MRI (meta)(VBM)	keine Separation	Atrophien		bilat.	bilat.				↓	
Sapara et al., 2006	MRI (ROI)	keine Separation	Atrophien (nicht signifikant)	bilat.							
Ballmaier et al., 2008	MRI	Nicht mediziert	Atrophien						Putamen, rechts		
Honea et al., 2008	MRI (VBM)	keine Separation	Atrophien	medial							
Prestia et al., 2011	MRI (ROI)	Älter als 60	Atrophien				bilat.	links			
Schultz et al., 2012	MRI	keine Separation	Kortikale Verdünnung		bilat.						
Ortel-Knöchel et al., 2012	MRI (VBM)	keine Separation	Atrophien			links	bilat.				

Vergrößerung

Zusammenfassung der Funde von Volumenveränderungen der grauen Substanz in eSAD

Autor	Studientyp	Typ der Schizophrenie	Effekt	PFC	ACC	Precuneus	Hippo.	Amy.	BG	total	VBR
Gur et al., 2000	MRI (ROI)	Keine Separation	Vergrößerung					bilat.(Frauen)			
Honea et al., 2008	MRI (VBM)	Keine Separation	Vergrößerung		links				bilat. Globus pallidus		
Brandt et al., 2008	MRI (meta)	Chronisch	Vergrößerung						Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum		
Juuhl-Langseth et al., 2012	MRI	Keine Separation	Vergrößerung						Nucleus caudatus		
Ortel-Knöchel et al., 2012	MRI (VBM)	Keine Separation	Vergrößerung						Striatum, Globus pallidus internus		

Regionen bei Schizophreniepatienten in früheren Studien. Diese schließen Analysen des gesamten Gehirns ein sowie ROI- und Metaanalysen.
Regionen: PFC: präfrontaler Kortex, ACC: anteriorer cingulärer Kortex, Hippo.: Hippocampus, Amy: Amygdala, BG: Basalganglien, total: *total brain volume* oder Volumen des gesamten Gehirns, VBR: *ventricle to brain ratio* oder Ventrikel-Gehirn-Relation, MTR: *magnetization transfer ration* oder Magnetisierungs-Transfer-Relation, ROI: *region of interest* oder Zielregion, VBM: Voxel basierte Morphometrie, meta: Metaanalyse

Tabelle 7: Korrelationen von eSAD Regionen mit Symptomen in früheren Studien

Autor:	Studientyp	Art der Schizophrenie	Korrelationen
Whitford et al., 2005	MRI (VBM)	Erste Episode	Volumen grauer Substanz von ROI 1 (PFC, linker ventraler Kortex), ROI 2 (linke parietale und temporale Kortizes) und ROI 4 (rechter frontaler und parietaler Kortex) haben positiv mit dem *Reality Distortion syndrome Score* korreliert
Su Lui et al., 2009	MRI (VBM)	Erste Episode	Das Volumen der grauen Substanz des rechten ACC korrelierte negativ mit PANSS und den positiven Symptomen: Verwirrtheit, Aktivität, Paranoia, und impulsive Aggression
Velakoulis et al., 2002	MRI	Erste Episode/chronisch	negative Korrelation zwischen dem Volumen grauer Substanz des bilateralen ACC und der Krankheitsdauer. Positive Korrelation zwischen dem Volumen grauer Substanz des rechten Globus pallidus und der Krankheitsdauer
Molina et al.,2004	MRI (ROI)	chronisch	negative Korrelation zwischen dem Volumen grauer Substanz des PFC und der Krankheitsdauer (non-linear, hauptsächlich innerhalb der ersten fünf Jahre nach Krankheitsausbruch)
Nelson et al., 1998	MRI (meta)	Keine Separation	positive Korrelation zwischen hippocampalem Volumen und Erinnerungsfunktionen
Gur et al., 2000	MRI (ROI)	Keine Separation	männliches hippocampales Volumen grauer Substanz korrelierte mit schwachem *Premorbid Adjustment Scale*, positive Korrelation zwischen hippocampalem Volumen und Erinnerungsfunktionen
Kuperberg et al., 2003	MRI	Keine Separation	Keine Korrelation zischen PANSS und PFC GMV
Yamasue et al., 2004	MRI (ROI)	Keine Separation	negative Korrelation zwischen dem Volumen grauer Substanz des ACC und der Schwere der Störung von abstraktem Denken
Sapara et al., 2006	MRI (ROI)	Keine Separation	positive Korrelation zwischen dem Volumen grauer Substanz des PFC und Krankheitseinsicht
Ballmaier et al., 2008	MRI	Nicht mediziert	Keine Korrelation zwischen totalem PANSS Score und Putamen sowie Nucleus caudatus und Nucleus accumbens
Prestia et al., 2011	MRI (ROI)	Älter als 60	Keine Korrelation zwischen Volumen grauer Substanz des Hippocampus und der Amygdala und PANSS
Schultz et al., 2012	MRI	Keine Separation	Korrelation zwischen dem Verlust der Aktivität des ACC und der Volumen Reduktion in fronto-temporalen Regionen

Zusammenfassung der Korrelationen zwischen den Veränderungen des Volumen grauer Substanz von eSAD Regionen und klinischen Scores sowie Symptomen aus früheren MRI Studien inklusive Analysen des gesamten Gehirns, ROI Analysen und Metaanalysen
Regionen: PFC: präfrontaler Kortex, ACC: anteriorer cingulärer Kortex, ROI: *region of interest* oder Zielregion, VBM: Voxel basierte Morphometrie, meta: Metaanalyse, GMV: *gray matter volume* oder Volumen grauer Substanz

4.2.1 Regionen der anterioren Mittellinie

Regionen der anterioren Mittellinie (AML) beinhalten die Regionen des eSAD die nahe der fronto-sagittalen Ebene des Gehirns lokalisiert sind. Dies schließt den dmPFC, den vmPFC, den ACC und den SGC mit ein. Dieser gesamte Teil des eSAD zeigte in dieser Studie in der Analyse des Volumens der grauen Substanz eine signifikante Verkleinerung innerhalb der Patientengruppe.

Generell weisen frühere Funde anderer Studien von Veränderungen der grauen Substanz bei Schizophrenie häufig eine topographische Inhomogenität auf, was auch bei der AML der Fall ist: So detektierten viele Studien eine signifikante Verkleinerung des gesamten PFC der Patienten (Goldstein et al., 1999, Hirayasu et al., 2001, Hulshoff Pol et al., 2002, Molina et al., 2004) oder des rechten (Kubicki et al., 2002) beziehungsweise des linken anterioren Anteils (Whitford et al., 2005). Allerdings gibt es mehrere andere Publikationen, welche keine signifikante morphologische Veränderung in dieser Region nachweisen konnten (Molina et al., 2005, Sapara et al., 2007, Wible et al., 2001). Der PFC weist einen vielfältigen Aufgabenbereich auf und lässt sich in den medialen, lateralen und orbito-frontalen PFC unterteilen. Befunde die den gesamten PFC betreffen, müssen bei der Bestätigung der Ergebnisse dieser Studie, welche ausschließlich den dorso-medialen und ventro-medialen Anteil des PFC mit eingeschlossen hat, zurückhaltend betrachtet werden. Allerdings gibt es Studien, welche ebenfalls den medialen Anteil des PFC untersucht haben und einen spezifischeren Effekt nachweisen konnten. Diese stellten sich als kortikale Verdünnung (Kuperberg et al., 2003), Atrophien (Honea et al., 2008) oder als *Magnetization Transfer Ration* Veränderungen (MTR) (Bagary et al., 2003) dar. Der MTR ist ein Index für Signalverlust bei MRT Daten, welcher Rückschlüsse auf Veränderungen der Zellzahl und -größe oder Variationen der membranösen Struktur innerhalb der grauen Substanz ermöglicht (Bagary et al., 2003). Zusammenfassend zeigt sich also, dass ergänzend zu den Ergebnissen dieser Studie, auch in früherer Literatur der mPFC strukturellen Aberrationen innerhalb der Schizophrenie-population unterlag.

Funktionell sind der vmPFC als auch der dmPFC zum einen mit sozialer (Bzdok et al., 2012a, Mitchell, 2009) und affektiver (Phan et al., 2002) Kognition sowie allgemeiner Intelligenz assoziiert und zum anderen in die Verarbeitung von Gesichtern sowie von selbstbezogenen und auf andere bezogene Gedanken integriert (Bzdok et al., 2013a, Amft et al., 2014). Diese beiden Regionen haben allerdings auch funktionelle Unterschiede: So wird dem dmPFC eher die Beteiligung an der Verarbeitung von episodischen Erinnerungen, die *theory of mind* Funktion, Semantik und mentale Generierung von Szenarien zugeschrieben, während der vmPFC eher mit Belohnung und der Evaluationen gedanklicher Inhalte in Verbindung steht (Bzdok et al., 2013a, Amft et al., 2014).

Daraus folgend könnte ein in Schizophreniepatienten atrophierter dmPFC beziehungsweise vmPFC, so wie in dieser Studie detektiert, in einer Vielzahl an Störungen des sozialen und affektiven Verhaltens sowie Verständnisses resultieren. Dies

schließt viele Symptome mit ein, die in den Positiv- und Negativ- Symptomskalen von PANSS mit erfasst sind. Es überrascht deshalb nicht, dass frühere Literatur bereits Korrelationen zwischen der grauen Substanz des PFC und Symptomen der Schizophrenie beschrieben hat. Molina et al. (2005) hat eine negative Korrelation zwischen dem PFC Volumen und positiven Symptomen des PANSS aufgezeigt, ebenso wie Kuperberg et al. (2003) zwischen dem PFC und der subjektiven Krankheitseinsicht des Patienten.

Eine wie in dieser Studie observierte Korrelation mit einer Störung der Willensbildung, könnte der Involvierung des dmPFC in die *theory of mind* Funktion (Bzdok et al., 2013a) und autobiografischen Aufgaben geschuldet sein (Amft et al., 2014). Dies wiederum wird durch einige frühere Funde anderer Publikationen bestätigt: Beispielsweise haben Brass and Haggard (2008) und Passingham et al. (2010) zeigen können, dass gerade der mPFC stark mit willentlichen Handlungen verbunden ist.

Volumenreduktionen der grauen Substanz des ACC bei Schizophreniepatienten zählen ebenfalls zu den häufig beschriebenen Funden innerhalb der bisherigen Literatur. Die meisten dieser Studien identifizierten bilaterale Atrophien (Kubicki et al., 2002, Goldstein et al., 1999, Yamasue et al., 2004, Honea et al., 2005) oder kortikale Verdünnung (Schultz et al., 2012). Lui et al. (2009) detektierte allerdings nur eine Volumenabnahme im rechten ACC. An dieser Stelle ist es wichtig zu beachten, dass die Funde des ACC und des mPFC in früherer Literatur möglicherweise die Grenzen der entsprechenden ROIs dieser Studie auf Grund von inkonsistenter neuroanatomischer Nomenklatur überschritten beziehungsweise sich überlappten. Das bedeutet in anderen Worten, dass diese Funde möglicherweise die gleiche Veränderung beschreiben, diese aber anders bezeichnet haben. Volumenzunahme zählt dabei eher zu den selteneren Funden, wurde allerdings für den linken ACC beschrieben (Honea et al., 2008). Da dies im Gegensatz zu allen anderen Studien steht, scheint die Volumenabnahme der grauen Substanz das wahrscheinlichere Ergebnis zu sein.

Neben der sozialen und affektiven Verarbeitung wird angenommen, dass der ACC in Initiation, Motivation und zielgerichtetes Verhalten (Devinsky et al., 1995) sowie Entscheidungsfindung (Behrens et al., 2007) integriert ist. Genauer betrachtet, wird der ACC darüber hinaus in einen dorsalen kognitiven Anteil und einen rostro-ventralen affektiven Anteil unterteilt (Bush et al., 2000). Der dorsale kognitive Anteil ist dabei funktionell mehr in die Modulation exekutiver Funktionen, motorische Kontrolle, kognitive Fehlerdetektion und Generierung des Arbeitsgedächtnisses eingebunden (Bush et al., 2000). Störungen in diesem Anteil des ACC könnten für motorische

Beeinträchtigungen und Schwierigkeiten bei abstraktem Denken verantwortlich sein. Letzteres wurde explizit von Yamasue et al. (2004) beschrieben. Außerdem konnten Devinsky et al. (1995) einen Zusammenhang zwischen Patienten mit ACC Läsionen und motorischem Neglect sowie beeinträchtigter motorischer Initiation nachweisen, was ebenfalls die Annahmen über die funktionelle Integration des ACC sowie die Vermutung der Folgen möglicher Störungen stützt. Im Gegensatz dazu liegt der Aufgabenbereich des rostro-ventralen ACC mehr in der Abwägung der affektiven Salience und motivationalen Informationen sowie der Regulation von emotionalen Antworten (Bush et al., 2000).

Atrophien in dieser Region könnten in Verbindung mit einem Mangel an Urteilsvermögen, passivem sozialen Rückzug, schwacher Aufmerksamkeit, emotionaler Verflachung und Depression stehen, welche alle bei Schizophrenieerkrankten beschrieben werden. Dies hat sich auch in Form von verminderter Selbstwahrnehmung, anormalem Sozialverhalten und Depression (Devinsky et al., 1995) sowie Unaufmerksamkeit (Bush et al., 2000) bei Patienten mit Zustand nach ACC Infarkten und chirurgischen Eingriffen gezeigt. Interessanterweise konnte die Kovariatanalyse dieser Studie ausschließlich eine signifikante Korrelation des ACC mit Halluzinationen nachweisen, was der fehlenden subregionalen Analyse des ACC der durchgeführten Analyse geschuldet sein könnte.

Im Gegensatz zu den anderen Regionen dieser Gruppe wurde für den SGC in der bisherigen Literatur keine klarer Befund in Bezug auf dessen Veränderungen der grauen Substanz (Hirayasu et al., 1999) gefunden. Dennoch konnte in der Analyse dieser Studie auch hier eine Volumenabnahme detektiert werden.

Es wird davon ausgegangen, dass diese Region zu denjenigen gehört, welche die Stimmung und affektives Verhalten regulieren (Drevets et al., 2008). Somit könnte eine Störung des SGC möglicherweise bei den betroffenen Patienten zu den bei Schizophrenie bekannten Symptomen des feindseligen Verhaltens, emotionaler Abstumpfung oder sozialem Rückzug führen. In dem durchgeführten quantitativen Überblick konnten allerdings ebenfalls keine Korrelationsbefunde für diese Region ermittelt werden. Möglicherweise sind die Auswirkungen der Atrophie des SGC für sich alleine genommen, wie in den hier durchgeführten eins zu eins Korrelationen, für ein signifikantes Korrelationsergebnis nicht ausreichend, sondern kommt eher in einer Beeinträchtigung der Netzwerkfunktion zum Tragen.

Generell kann das Fehlen von Funden in anderen Studien durch unterschiedliche Stadien der Erkrankung innerhalb der Studienpopulationen bedingt sein oder durch eine Vielzahl

an weiteren möglichen Störgrößen und methodischen Unterschieden, wie es auch bei Lui et al. (2009) beschrieben wurde. Dass das Ergebnis in dieser Studie für diese Region im speziellen zu den weniger häufig beschriebenen Funden der bisherigen Literatur zählt, könnte den hier angewandten methodischen Bedingungen geschuldet sein. Dies schließt die Fokussierung auf robust metaanalytisch definierte Zielregionen, die Vorverarbeitung der Werte einzelner Voxel zu Voxelsummen und das Auslassen des „*Smoothing*" Schrittes mit ein. Die hier durchgeführten Analysen bieten somit klarere Ergebnisse und eine bessere Auflösung als andere Publikationen, welche einen globaleren Ansatz verfolgen.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse in dieser Studie von observierten Atrophien in der AML bei Schizophrenieerkrankten vor allem die bisherigen Funde innerhalb des mPFC und ACC. In Anbetracht der aufgeführten Funktionen, könnten Atrophien der AML Regionen an der Entstehung vieler bei der Schizophrenie vorkommender Symptome beteiligt sein und einen deutlichen pathologischen Einfluss auf das soziale Verhalten der Betroffenen haben. Der dmPFC könnte möglicherweise eine bedeutendere Rolle als die anderen Regionen der AML beziehungsweise innerhalb des gesamten eSAD im Zusammenhang zwischen Netzwerk und Erkrankung spielen. Dies ergibt sich aus dem Netzwerk-repräsentierenden Spektrum an Funktionen dieser Regionen sowie den erneut durch diese Studie reproduzierten häufigen Funden früherer Studien. Auf Grund der hohen funktionellen Ähnlichkeit, enthält die nächste Gruppe den Prc und die TPJ, wobei vor allem letztere ebenfalls eine übergeordnete Funktion haben könnte.

4.2.2 Precuneus und TPJ

Der posteriore parietale Anteil des eSAD, welcher den PCC/Prc und TPJ mit einschließt, war ebenfalls in der Patientengruppe signifikant atroph. Bei der durchgeführten Recherche konnte keine Studie detektiert werden, die eine Veränderung der grauen Substanz explizit in der TPJ bei Schizophreniepatienten beschrieben hat. Das besondere dieser Region ist, dass es sich dabei um einen funktionellen Zusammenschluss aus aneinander angrenzenden Regionen handelt (Bzdok et al., 2013b). Dies stellt eine mögliche Erklärung für die Abwesenheit von nachweisbaren strukturellen Veränderungen in bisherigen Studien dar, welche überwiegend anatomische, regionale Zuteilungen für die Analyse ihrer Ergebnisse verwendet haben. Beispielsweise war sehr wohl eine Atrophie der grauen Substanz im superioren temporalen Gyrus (STG), dessen

posteriorer Anteil zur TPJ gehört, einer der häufigsten beschriebenen Funde bei der Suche nach Veränderungen der Morphologie bei Schizophrenie (Honea et al., 2005). Außerdem detektierte Honea et al. (2008) eine Volumenminderung im inferioren parietalen Lappen, welcher ebenfalls Teil der TPJ ist.

Die rechtshemisphärische TPJ hat sich in vielen Studien als konsistenter Bestandteil der Funktionen *Theory of mind* und Empathie (Bzdok et al., 2012b) sowie der Verarbeitung von Aufmerksamkeit auf niedrigem kognitiven Niveau (Amft et al., 2014) gezeigt. Im Gegensatz dazu scheint die linkshemisphärische TPJ in starker Assoziation mit dem supramarginalen Gyrus über Studien hinweg konsistent in die Verarbeitung von Sprachprozessen implementiert zu sein (Binder et al., 2009). Außerdem scheint nach momentaner Studienlage der der TPJ angehörende inferiore parietale Kortex neben Sprachverarbeitung (Binder et al., 2009), auch bei sozialen Funktionen (Decety and Lamm, 2007) eine entscheidende Rolle zu spielen. Auch dieser Anteil der funktionellen Region hat sich im hier durchgeführten quantitativen Studienüberblick als atrophiert gezeigt.

Unter Berücksichtigung der Assoziation der Sprachverarbeitung, der *Theory of mind* Funktion und anderer Funktionen auf höheren kognitiven Ebenen, scheint eine Relation dieser Region mit Halluzinationen und Wahnvorstellungen bei Schizophrenie wahrscheinlich. Verringerte empathische Fähigkeiten können einerseits zu einem reduzierten Verständnis von Affekten und Verhaltensweisen anderer und daraus resultierend zu einer schlechteren zwischenmenschlichen Interaktion führen, andererseits kann ein Verlust an Empathie auch in sozialem Rückzug münden**.** So wurde bereits von Wible (2012) vermutet, dass es in der TPJ bei Schizophreniepatienten zu einer Hyperaktivität kommt, was bei längerem bestehen zu Gewebsverlust führen könnte. Außerdem wäre es möglich, dass Hyperaktivität in dieser Region für verschiede Symptome der Schizophrenie verantwortlich sein könnte, wie zum Beispiel akustische, visuelle und taktile Halluzinationen, Wahnvorstellungen sowie verschiedenste Störungen des sozialen Verhaltens (Wible, 2012). Ein solcher Effekt könnte sich auch auf andere Regionen auswirken wie Anteile des präfrontalen Kortex (Wible, 2012).

Es überrascht daher nicht, dass die Kovariatanalyse dieser Studie die zahlreichsten und stärksten Korrelationen in der rechten TPJ gezeigt hat, welche die meisten der bereits aufgeführten Symptome wie Halluzinationen und passiv apathischen, sozialen Rückzug mit einschließt. Zusätzlich zeigte die rechte TPJ signifikante Korrelationen mit den Symptomen „Anspannung“ sowie „Manierismen und Posieren“. Im Genaueren könnte

der Sozialrückzug durch eine Störung der Funktionen der TPJ hinsichtlich sozialer Kognition und Verständnis der gedanklichen Vorgänge anderer Personen verursacht sein, was wiederum zu aufkommender Angst und pathologischer Anspannung führt. Des Weiteren könnte eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, was das Überwachen von eigenen Handlungen mit einschließt, Teil der Pathomechanismen von Halluzinationen sein, aber auch zu „Manierismen und Posieren“ führen. Diese beiden Symptome werden auf Grund der Korrelationsfunde allerdings noch separat behandelt. Außerdem ist es nicht verwunderlich, dass es sich bei Korrelationen mit überwiegend sozialen Symptomen um die rechtshemisphärische TPJ handelt, wenn man berücksichtig, dass diese im Vergleich zur linken Hemisphäre einen vermehrt sozialen Funktionsschwerpunkt vor allem in Bezug auf die *Theory of mind* Funktion aufweist (Saxe and Wexler, 2005). Neben den mitunter schwerwiegendsten und häufigsten Symptomen der Schizophrenie hat die rechte TPJ als einzige Region mit dem Gesamtscore der Positivsymptomatik korreliert. Dies verdeutlicht erneut den herausstechenden Stellenwert der Region innerhalb des eSAD und der Relation zur Pathologie.

Soweit bekannt, konnten nur in einigen Studien ähnliche Korrelationen zwischen Volumenveränderungen der grauen Substanz der TPJ beziehungsweise Teilen der Region und dem hier aufgeführten Umfang an Schizophreniesymptomen beschrieben werden. Lui et al. (2009) identifizierten den gesamten STG, dessen posteriorer Anteil sich in die TPJ erstreckt, als Bestandteil einer negativen Korrelation zu generellen und positiven Symptomen des PANSS. Diese schließen gedankliche Störungen, Aktivität, Paranoia, impulsive Aggression und den Gesamtscore von PANSS mit ein (Lui et al., 2009). Whitford et al. (2005) detektierten eine Negativkorrelation zwischen dem *Reality Distortion Syndrome Score* und dem linken parietalen sowie temporalen Kortex, welche ebenfalls anteilsweise zur TPJ gehören. Zusätzlich zeigte sich ein Zusammenhang zwischen anormaler Morphologie des STG und der Aktivität des inferioren parietalen Kortex mit Halluzinationen (Shergill et al., 2000) und Wahnvorstellungen (Spence et al., 1997).

Da das funktionelle Spektrum der TPJ einerseits eine große Übereinstimmung mit dem Gesamt-Netzwerk des eSAD aufweist und unter Berücksichtigung der Resultate der Kovariatanalyse andererseits, ist zu vermuten, dass auch die TPJ eine übergeordnete Aufgabe im eSAD einnimmt. Somit könnte diese Region, so wie der bereits erwähnte dmPFC einen großen Einfluss sowohl auf die Funktion des eSAD als auch auf das sozio-affektive Defizit bei Schizophrenie haben. Die Funktion des TPJ als Verbindung

zwischen anderen Regionen ist dabei bereits in Zusammenhang mit der Entstehung von Halluzinationen und Wahnvorstellungen bei Schizophrenieerkrankten von Wible (2012) vermutet worden, wobei sich dies in deren Studie mehr auf Regionen zur Verarbeitung primärer Sinneseindrücke bezogen hat. Dennoch wäre diese übergeordnete Funktion auch für die TPJ im eSAD denkbar sowie im Zusammenhang mit der Schizophrenie. Dies wird auch dadurch gestützt, dass die TPJ bei Läsionen die häufigsten läsionsabhängigen Psychosen zeigt (Cummings, 1997) sowie bei Läsionen oder Stimulation Kernsymptome der Schizophrenie wie Halluzinationen und Wahnvorstellungen verursachen kann (Wible et al., 2009). Wie zu Beginn dieser Arbeit vermutet, ist es anzunehmen, dass morphologische Netzwerk-übergreifende Veränderungen des eSAD im sozialen und affektiven Anteil des Schizophrenie-Symptomspektrums zum Tragen kommen und diesen Anteil großflächig abdecken. Dies passt zu den bei der TPJ beschriebenen Korrelationsbefunden dieser Studie. In anderen Worten, die Korrelationen der TPJ als einzelne Region repräsentieren das vermutete Resultat einer Störung des gesamten eSAD Netzwerks. Wenn man die früheren und aktuellen Ergebnisse zusammenfasst, scheint die TPJ eine Verbindungsfunktion innerhalb des eSAD zu besitzen. Unter Berücksichtigung dessen können die beschriebenen morphologischen und symptombezogenen Funde dieser Region eine Reflektion einer Störung des gesamten Netzwerkes sein.

Für den PCC/Prc gibt es ebenfalls beschriebene Atrophien wie in der Metaanalyse von Honea et al. (2005) aufgeführt. Ähnlich zur TPJ ist der Prc einerseits mit sozialer Kognition sowie der *Theory of mind* Funktion (Mar, 2011), sowie mit der Prozessierung von selbstbezogenen Gedanken als auch Selbstbewusstsein (Cavanna and Trimble, 2006) assoziiert und zeigt andererseits auch eine Implementierung in der Verarbeitung von Erinnerungen und Gedanken über die Zukunft (Schacter et al., 2007). Im Gegensatz zur TPJ zeigte diese Region allerdings ausschließlich eine Korrelation. Diese stellte sich zwischen dem Prc und Manierismen und Posieren dar, was sich mit einer Störung der sozialen Funktionen dieser eSAD Region interpretieren lässt. So wäre eine denkbare Erklärung, dass abnorme Bewegungen und Posieren, welche von einem gesunden Verstand im sozialen Umfeld als unpassend verstanden und unterdrückt werden, bei sozialen Defiziten nicht kontrolliert werden.

Zusammenfassend bestätigen die wiederkehrenden Teilbefunde einer Atrophie des posterioren STG und inferioren parietalen Lappens in früherer Literatur, zusammen mit der Detektion der Volumenreduktion der gesamten TPJ in dieser Studie, dass diese Region bei Schizophrenieerkrankten teil der Pathologie ist und einer morphologischen

Veränderung unterliegt. Dies wurde für die TPJ auch bereits explizit im Zusammenhang mit Hyperaktivität und daraus resultierendem Gewebsverlust von Wible (2012) vermutet. Auch die Ergebnisse des Prc werden durch die Funde des quantitativen Überblicks dieser Studie (Abbildung 4.1) bestätigt. Ähnlich wie der dmPFC zeigen sowohl der TPJ als auch der Prc eine enge Beziehung zu wichtigen Kernfunktionen des eSAD. Wenn man jedoch zusätzlich die Ergebnisse der Kovariatanalyse betrachtet, scheinen vor allem der dmPFC und die TPJ eine essentielle Rolle im eSAD und in dessen Beziehung zur Schizophrenie einzunehmen.

Die im Temporallappen lokalisierten eSAD Regionen sind ebenfalls ähnlich zu den beiden gerade beschriebenen eSAD Anteilen an der Ausführung von Erinnerungs- und Sprach-bezogenen Funktionen beteiligt. Darüber hinaus zeigen sie eine starke funktionelle Konnektivität zur TPJ (Wible, 2012). Die Temporallappenanteile des eSAD werden im nächsten Abschnitt diskutiert.

4.2.3 Temporallappenregionen

Die eSAD Regionen innerhalb des Temporallappens schließen den Amy/Hippo-Komplex und die linke aMTS mit ein. Die graue Substanz dieser eSAD Anteile zeigte sich ebenfalls als signifikant atrophiert bei Schizophreniepatienten früherer und dieser Studie. Einer der konsistentesten Funde der bisherigen Literatur waren bilaterale Atrophien im Amy/Hippo-Komplex (Lawrie and Abukmeil, 1998, Nelson et al., 1998, Wright et al., 2000). Yamasue et al. (2004) beschrieb nur den linken posterioren Anteil mit signifikant atrophierter grauer Substanz, während Prestia et al. (2011) Atrophien in der linken Amygdala und dem Hippocampus in beiden Hemisphären beschrieb. Interessanterweise zeigten Studien deren Patientengruppe auf die erste Episode der Schizophrenie beschränkt waren niedrigeres Volumen grauer Substanz im linken Hippocampus (Kubicki et al., 2002). Jedoch detektierten Studien, die ebenfalls chronische Patienten mit eingeschlossen hatten, signifikante Atrophien in beiden Hippocampi (Altshuler et al., 1998, Gur et al., 2000). Dies wurde explizit von Velakoulis et al. (2006) bestätigt. Das lässt die Vermutung zu, dass es während des Krankheitsverlaufes einen sich weiter abspielenden Prozess vor allem des rechten Hippocampus gibt. Ähnlich zur TPJ wurde auch für den Hippocampus eine Hyperaktivität bei Schizophreniepatienten beschrieben. Diese könnte dabei vor allem durch langanhaltende Hyperaktivität in der Jugend sowohl mit für die Entstehung von Symptomen der Schizophrenie verantwortlich sein, als auch

für Atrophien in dieser Region (Wible, 2012). Gur et al. (2000) war die einzige Studie, welche einen Volumenzuwachs der Amygdala weiblicher Patienten aufzeigte. Vom Standpunkt der vorliegenden Studie aus, kann keine weitere Aussage zur Verteilung der Atrophien gemacht werden, da keine Subanalyse in Hinblick auf regionale Untergruppen oder Geschlecht des Amy/Hippo-Komplex durchgeführt wurde. In der Summe früherer Ergebnisse scheinen Atrophien jedoch in anderen Studien überwiegend im Hippocampus lokalisiert zu sein.

Der Amy/Hippo-Komplex ist funktionell sowohl in soziale als auch affektive Verarbeitung involviert. Der Hippocampus ist allerdings darüber hinaus mit Erinnerungsverarbeitung und räumlicher Prozessierung assoziiert (Bird and Burgess, 2008, Squire and Zola-Morgan, 1991), welche ebenfalls Defizite im Falle einer Atrophie bei Schizophreniepatienten zeigen können (Nelson et al., 1998). Die frühere Ergebnisse lassen vermuten, dass Atrophien des Hippocampus durch Chronifizierung der Erkrankung zunehmen, was auch eine dadurch bedingte Zunahme der damit verbundenen Symptome vermuten lässt. Allerdings ist im PANSS, welcher die Hauptgrundlage Kovariatanalyse in dieser Studie darstellt, mit keinem Symptom eine Einschränkung der Erinnerungsfunktionen miterfasst. Auf Grund dessen können die Ergebnisse anderer Studien nicht bestätigt werden. Durch den affektiven Schwerpunkt der Amygdala könnten Atrophien dieser Regionen für ein weites Spektrum an Symptomen, die auch im PANSS aufgeführt sind, mit verantwortlich sein. Dazu gehören insbesondere Feindseligkeit, Angst und Schuldgefühle, sowie Anspannung, aber auch eine mögliche Beteiligung an affektiver Abstumpfung und emotionalem Rückzug.

Eine Abnahme der grauen Substanz im gesamten linken MTS wurde in der Metaanalyse von Honea et al. (2005) detektiert. Allerdings konnte in der weiteren Recherche kein separates Ergebnis für den anterioren Anteil in der Literatur gefunden werden.

Funktionell ist der linke aMTS in Erinnerungsfunktionen, die *Theory of mind* Funktion und Sprachfunktionen integriert (Amft et al., 2014), inklusive semantischen Aufgaben (Binder et al., 2009). Atrophien könnten Störungen verbalen Ausdrucks und der Verarbeitung von Aussagen mit sich bringen, was unter Umständen ein Bestandteil der kausalen Genese von akustische Halluzinationen sein kann. Des Weiteren stellt die psychische Störung emotionaler und verbaler Kommunikation eine weitere Beeinträchtigung der interpersonellen Interaktion dar.

Frühere Funde der Temporallappenregionen können durch die Ergebnisse der Volumenabnahme in dieser Studie bestätigt werden. Der linke aMTS war nicht explizit

im aufgeführten quantitativen Überblick beschrieben, kann aber durch die Funde des MTS bei Honea et al. (2005) und die Ergebnisse dieser Studie als wahrscheinlich bei Schizophreniepatienten atrophiert angesehen werden. Dabei können Atrophien des Amy/Hippo-Komplex Störungen der affektiven und der Erinnerungs-Prozessierung erklären. Ein volumengeminderter linker aMTS könnte dabei verantwortlich für Einschränkungen der Kommunikation in sowohl affektivem als auch verbalem Kontext sein. Dies könnte sich auch in vornehmlich akustischen Halluzinationen und abnormalem interpersonellen Verhalten äußern. Ein Korrelationsbefund zu entsprechenden Symptomen in dieser Studie bestand allerdings nicht.

Im Gegensatz zu den bisher behandelten Regionen zeigten die im nächsten Abschnitt diskutierten BG keine Atrophien. Es konnten allerdings sehr wohl zwei signifikante Korrelationen detektiert werden.

4.2.4 Basalganglien

Die BG waren die einzige Region des eSAD, die keine signifikante Atrophie in der Patientengruppe gezeigt haben. Wie bereits im Vorfeld aufgeführt, unterliegt diese Region einer hohen Anfälligkeit für Schwankungen in der Morphologie der grauen Substanz gegenüber störenden Einflüssen, wie es sich bei der medikamentösen Behandlung der Patienten gezeigt hat (Smieskova et al., 2009). Dementsprechend offenbarte sich ein sehr heterogenes Bild der volumetrischen Veränderungen der BG bei Patienten in der bisherigen Literatur: So zeigte sich eine Volumenzunahme des gesamten Globus pallidus beidseits (Honea et al., 2008) sowie separat des Globus pallidus internus und Striatum (Oertel-Knochel et al., 2012) bei ebenfalls nicht für die Medikation korrigierten Patienten. Reduziertes Volumen der grauen Substanz wurde hingegen im Nucleus caudatus (Brandt and Bonelli, 2008, Juuhl-Langseth et al., 2012) sowie im rechten Putamen bei nicht medikamentös therapierten Patienten (Ballmaier et al., 2008) detektiert. Zusätzlich konnten Brandt and Bonelli (2008) einen Volumenzuwachs des Nucleus caudatus, Putamen und Pallidum bei chronischen Patienten nachweisen. Die hohe Bandbreite der aufgeführten Lokalisationen und der Ausprägung der Volumenänderungen grauer Substanz ist wahrscheinlich einer Kombination aus sowohl iatrogenen als auch krankheitsinduzierten Einflüssen geschuldet. Zum einen verdeutlicht dies die Schwierigkeit der Interpretation der morphologischen Veränderungen der BG.

Zum anderen könnte dies aber auch eine mögliche Erklärung für das Fehlen der Funde in der vorliegenden Studie sein.

Funktionell sind die BG neben den vorwiegend motorischen Aufgaben auch an der Verarbeitung höherer Funktionen wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis (Middleton and Strick, 1994, Levy et al., 1997) und affektive Prozessierung (Guillin et al., 2007) beteiligt. Wegen dieser beiden Aufgabenbereiche könnten Atrophien sowohl in Zusammenhang mit motorischen als auch sozio-affektiven Symptomen stehen. Dies bestätigte sich durch die Funde der Kovariatanalyse in den rechtshemisphärischen BG, welche einerseits signifikante Korrelationen mit dem Symptom der Halluzinationen, sowie andererseits mit dem eher motorischen Symptom „Manierismen und Posieren" aufwiesen.

Zusätzlich zu den Atrophie-Funden in der bisherigen Literatur, welche auch Studien mit nicht medizierten Patienten enthält, sind die Ergebnisse der Korrelationen dieser Studie eine weitere Evidenz dafür, dass die Veränderungen der Basalganglien bei Schizophrenieerkrankten vorkommen und Teil des Pathomechanismus sind. Die Korrelationen lassen vermuten, dass sowohl der funktionelle Anteil der sozio-affektiven Verarbeitung als auch der motorischen Funktionen bei den Patienten dysfunktional sind. Dennoch lassen sich diese Korrelationen weder in anderer Literatur bestätigen, noch finden sich Atrophien in diesen Studien, weshalb die BG eine schwer zu diskutierende Region bleiben.

Neben den regionsbezogenen Ergebnissen, die bisher behandelt worden sind, zeigten auch einige der mittels PANSS ermittelten Symptome und die Krankheitsdauer zwei oder mehr signifikante Korrelationen mit Anteilen des eSAD. Zu diesen Symptomen gehört auch eines der Kardinalsymptome der Schizophrenie: die Halluzinationen, welche im nächsten Abschnitt behandelt werden.

4.2.5 Halluzinationen

Halluzinationen können als unwillentliche sensorische Wahrnehmung ohne einen vorhandenen externen Stimulus angesehen werden (David, 2004), welche sich in den meisten Fällen in akustischer Form manifestieren (45%). Sie gehören zu den am häufigsten beschriebenen Symptomen der Schizophrenie. Dabei erleben zwei Drittel aller Schizophreniepatienten mindestens eine derartige Wahrnehmung in ihrem Leben (Slade and Bentall, 1988). In der momentanen Studie hat dieses ebenfalls in PANSS erfasste

Symptom Korrelationen mit sechs Regionen des eSAD gezeigt. Diese schließen in der linken Hemisphäre den ACC, aMTS, vmPFC und dmPFC ein, sowie die TPJ und die BG in der rechten Hemisphäre. Auf Grund der Vielzahl an Korrelationen und der Komplexität des Symptoms an sich, ist eine Beteiligung multipler Regionen an dessen Entstehung deutlich wahrscheinlicher als ein kausaler Zusammenhang mit einer einzigen Region. Die Korrelationsvielfalt legt außerdem einen das eSAD Netzwerk übergreifenden Effekt in der Entstehung der Pathologie nahe. Selbstbezogene Halluzinationen von imperativem und verbalem Charakter könnten Ausdruck einer Dysfunktion in selbstbezogenem Denken, aber auch der *Theory of mind* Funktion sein. Dies wiederum könnte der Grund für die Beteiligung der Regionen TPJ, Prc (Amft et al., 2014), mPFC (Gusnard et al., 2001a, Mar, 2011) und ACC (Bzdok et al., 2013a) sein, welche in die Ausführung dieser Funktionen integriert sind. Wie bereits erwähnt, ist die TPJ außerdem explizit im Zusammenhang mit Halluzinationen erwähnt worden, sowohl in Verbindung mit einer regionalen Hyperaktivität bei Schizophreniepatienten (Wible, 2012), als auch TPJ-Läsionen und unter Stimulationsversuchen dieser Region (Wible et al., 2009). Es ist des Weiteren naheliegend, dass auch eine Störung der auditiven und sprachbezogenen Verarbeitung einen Anteil am Pathomechanismus dieses Symptoms hat. Dies könnte ein Anhalt für die Korrelationen mit dem aMTS sein, welcher in die Verarbeitung dieser Funktionen integriert ist (Amft et al., 2014).

Einige Studien konnten einen ähnlichen Zusammenhang zwischen Halluzinationen und Veränderungen der grauen Substanz in einigen der eSAD Regionen detektieren. So wurde eine negative Korrelation zwischen dem primären auditorischen Kortex, supramarginalen Regionen sowie dem medialen und inferioren frontalen Gyrus gefunden (Gaser et al., 2004). Die Funde des auditorischen Kortex und der supramarginalen Regionen können wegen ihrer räumlichen Nähe und der Tatsache, dass sie teilweise der Region angehören, als Bestätigung der Funde der TPJ in dieser Studie gesehen werden. Dies gilt auch für die Funde im medialen frontalen Gyrus und die hier als signifikant identifizierten Funde im mPFC. Dieser Verdacht erhärtet sich durch die als signifikant detektierte Korrelation zwischen Halluzinationen, die ebenfalls mittels PANSS ermittelt wurden, und zerebraler Aktivität der rechten TPJ sowie dem rechten frontalen Gyrus (Koeda et al., 2013). Allerdings ist zu erwähnen, dass es sich dabei um eine positive Korrelation handelt, sprich eine höheres Maß an Aktivität geht mit einem höheren Maß an Halluzinationen einher und umgekehrt. Dies passt zu der Vermutung zu dem Zusammenhang von Hyperaktivität und Halluzinationen in der TPJ mit möglichen Auswirkungen auf frontale Regionen von

(Wible, 2012). Darüber hinaus zeigte sich eine Assoziation zwischen abnormaler Aktivität des inferioren parietalen Kortex und halluzinatorischem Verhalten (Shergill et al., 2000), sowie zwischen schwereren auditorischen und verbalen Halluzinationen und reduzierter neuronaler Verbindung zum linken TPJ und bilateralem ACC und der Amygdala (Vercammen et al., 2010). Im Zusammenhang mit der Ausprägung der Halluzinationen ist die TPJ nicht nur wie bisher anteilsweise, sondern in ihrer Gesamtheit als funktionelle Region genannt worden. Dies stärkt die vorhandene Evidenz des Zusammenhangs der TPJ und dem Symptom der halluzinatorischen Wahrnehmung, aber auch der Gesamtintegration der TPJ im Kontext des Zusammenhangs mit der Schizophrenie in der bisherigen Literatur. Die Korrelation mit der Amygdala konnte durch die regionale Gesamtanalyse des Amy/Hippo-Komplex und die Abwesenheit von Ergebnissen weder bestätigt noch widerlegt werden. Des Weiteren detektierte Jardri et al. (2013) eine parietale und temporale Instabilität des DMN, welches anteilsweise die Basis des eSAD darstellt, in Korrelation mit der Schwere der Halluzinationen, die während der symptomfreien Periode verharren. Diese Funde bestätigen nicht nur die TPJ sondern auch den ACC in der Beteiligung an der Schwere halluzinatorischen Verhaltens.

Die Quantität der betroffenen Regionen kann dabei als Indikator für die Komplexität der den Halluzinationen zu Grunde liegenden Prozesse angesehen werden. Neben diesem eher sozial geprägten Symptom zeigte sich in der Kovariatanalyse auch das mehr motorische Symptom „Manierismen und Posieren“ mit einem über das Netzwerk hinweg weitreichenden Effekt.

4.2.6 Manierismen

Das Symptom „Manierismen und Posieren“ kann in einer großen Vielfalt an Manifestationen über Patienten hinweg auftreten. Es schließt jede stereotype und bizarre Bewegung beziehungsweise Pose ein. Es könnte dabei als “*pathologically altered forms of ritualized behavior that serve a communicative purpose*” (Brune, 1998) beschrieben werden. Basierend auf dieser Beschreibung liegt die Ursache dieses Symptoms sowohl in einer Störung der sozialen Kognition/Kommunikation als auch in der motorischen Verarbeitung beziehungsweise Impulskontrolle. In dieser Studie zeigten sich signifikante Korrelationen mit diesem Symptom und den rechtshemisphärischen Regionen Prc und TPJ sowie den BG in beiden Hemisphären. Dies scheint die Annahmen der funktionellen Beteiligung des Symptoms zu bestätigen, da Korrelationen sowohl Regionen mit

motorischen Funktionen wie die BG einschließen, aber auch Regionen mit hohem Einfluss auf das Sozialverhalten und dessen Verarbeitung. Letzteres schließt den Prc und die TPJ mit ein, welche sich abermals als eine der wichtigsten Regionen des eSAD heraus zu kristallisieren scheinen. Allerdings konnte, im Gegensatz zu dem in dieser Studie enthaltenen quantitativen Überblick der bisherigen Funde von eSAD Regionen, keine Studie ermittelt werden, welche ähnliche Korrelationen zwischen „Manierismen und Posieren“ und dem eSAD aufgewiesen hat.

Neben diesen beiden Symptomen mit einem Effekt, der jeweils große Teile des Netzwerkes betrifft, scheint die Krankheitsdauer durch die Chronifizierung der Erkrankung einen Einfluss auf einen spezifischen Teil des eSAD zu haben, was im nächsten Abschnitt thematisiert wird.

4.2.7 Krankheitsdauer

In der bisherigen Literatur fand die Chronifizierung neben der medikamentösen Therapie der Schizophrenie im Zusammenhang mit dem zunehmenden Verlust an Volumen grauer Substanz der Patienten bereits mehrfache Erwähnung. Im Genaueren wurde von Velakoulis et al. (2002) eine Negativkorrelation zwischen dem Volumen des rechten Hippocampus sowie des ACC in beiden Hemisphären und der Krankheitsdauer entdeckt. In einer ihrer anderen Studien zeigte sich dabei, dass sich der linke Hippocampus nur bei Patienten mit chronifizierter Schizophrenie als signifikant atroph darstellte, wohingegen der rechte bereits zu Beginn der Erkrankung atrophiert zu sein scheint (Velakoulis et al., 2006). In der vorliegenden Studie konnten diese Korrelationen nicht bestätigt werden, allerdings korrelierte die Krankheitsdauer mit der linken TPJ und wie bereits erwähnt dem rechten dmPFC. Ebenso konnte Molina et al. (2004) eine ähnliche Korrelation zwischen dem PFC und der Dauer der Erkrankung nachweisen. Unter der Verwendung einer differenzierteren Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Erkrankung, konnten Molina et al. (2004) jedoch darüber hinaus diese Korrelation hauptsächlich in den ersten fünf Jahren nach Beginn der Schizophrenie festmachen. Im Gegensatz dazu gab es auch Studien, die keine Korrelation zwischen volumetrischen Veränderungen des PFC und der Krankheitsdauer nachweisen konnten (Assuncao Leme et al., 2013).

Zusammenfassend zeigte sich in der momentanen Studie ein spezifischer Effekt der Krankheitsdauer in zwei der eSAD Regionen statt eines Netzwerk übergreifenden Geschehens. Diese Korrelation stellt erneut die beiden Regionen TPJ und dmPFC in eine

zentrale Position im Kontext der Beteiligung des eSAD am Pathomechanismus der Schizophrenie. Interessanterweise ist in diese Korrelation die linke TPJ eingeschlossen, wohingegen die rechte TPJ wie bereits erwähnt diejenige mit der überwiegenden Korrelationszahl und -stärke war.

Es ist zu erwähnen, dass sich der Versuch einer klaren Definition des Begriffs der „Krankheitsdauer“ in Bezug auf die Schizophrenie als schwierig gestaltet. Der Beginn der Erkrankung wird erst durch die klinische Diagnose festgelegt, wobei der eigentlichen Erkrankung ein Prodromalstadium vorausgehen kann und Atrophien bereits zu einem früheren Zeitpunkt nachgewiesen werden können. Daraus folgend ist anzunehmen, dass es bereits vor der Manifestation der Erkrankung zur Entstehung und Ausprägung einiger der Atrophien kommt (Kubicki et al., 2002).

4.3 Die Störung des eSAD Netzwerkes in der Schizophrenie

In dieser Studie konnte eine Veränderung des Volumens der grauen Substanz in nahezu dem gesamten eSAD der Patientengruppe bei einer Korrektur für das Volumen des Gesamtgehirns identifiziert werden. Dies stellt eine starke Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Netzwerk und der Schizophrenie dar. Dabei werden frühere Funde im mPFC, ACC, Amy/Hippo-Komplex und Prc bestätigt (Bagary et al., 2003, Goldstein et al., 1999, Wright et al., 2000, Honea et al., 2005). Das Fehlen von Funden in einigen der eSAD Regionen in der Literatur kann durch die Variation der Klassifikation der Erkrankung sowie der Regionen oder aber durch nicht zu korrigierende störende Einflüsse erklärt werden. Die Beteiligung des linken aMTS, der TPJ und der BG an der Pathologie der Schizophrenie kann zum einen durch die Funde der Volumenveränderungen und Korrelationen der momentanen Studie oder zum anderen durch Funde in Teilen dieser Regionen in früherer Literatur als bestätigt angesehen werden (Brandt and Bonelli, 2008, Ballmaier et al., 2008, Honea et al., 2005, Honea et al., 2008). Die Atrophie des SGC in den Ergebnissen dieser Studie konnte durch keine andere Studie bestätigt werden.

Es ist davon auszugehen, dass diese Atrophien des eSAD mit einer Störung der Funktionen des Netzwerkes assoziiert sind, was auch durch die Ergebnisse der Kovariatanalyse bestätigt wird. Diese schließen unter anderem soziale und affektive Kognition, die *Theory of mind* Funktion sowie die Verarbeitung von auf die eigene Person bezogenen Gedanken mit ein (Amft et al., 2014). Diese Funktionen spielen

möglicherweise eine äußerst wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung des „Selbst“ beziehungsweise des Bewusstseins eines Menschen.

Das bedeutet also insgesamt, dass ein Verlust an Volumen grauer Substanz mit einer schlechteren Ausführung der Funktionen der Regionen des eSAD einhergeht und somit zum sozio-affektiven Defizit in Schizophreniepatienten beiträgt. Anders gesagt, das Zusammenspiel aus der volumetrische Abnahme der grauen Substanz der Regionen, deren Funktionsstörungen und der daraus resultierenden Symptome ist Ausdruck einer Schädigung der eSAD Regionen, beziehungsweise des Netzwerks, in der Schizophrenie. Die daraus resultierenden Symptome haben dabei vornehmlich negative Auswirkungen auf das soziale und zwischenmenschliche Verhalten der Patienten. Es ist des Weiteren davon auszugehen, dass trotz der Interaktionen der einzelnen Regionen im Kontext des Netzwerks, jede Region primär mit der Schwere derjenigen Symptome assoziiert ist, welche in Beziehung zu den jeweiligen funktionellen Schwerpunkten stehen. In dieser Studie hat sich dies vornehmlich durch die Ergebnisse der Kovariatanalyse für die rechtshemisphärischen Regionen dmPFC, TPJ und BG bestätigt.

Es ist hervorzuheben, dass die Regionen TPJ und dmPFC vermutlich innerhalb des Netzwerkes eine herausstechende Rolle im Netzwerk beziehungsweise in der Beziehung des eSAD und der Schizophrenie einnehmen. Dieser Verdacht entsteht einerseits durch die prädominante Repräsentation von netzwerkübergreifenden Funktionen in beiden Regionen, aber auch durch die pathologischen Befunde von Untersuchungen in früheren sowie der vorliegenden Studie (Whitford et al., 2005, Molina et al., 2004, Wible, 2012). Möglicherweise handelt es sich dabei um eine funktionale Verbindungsaufgabe des dmPFC und der TPJ zu den übrigen Netzwerkregionen. Im Falle einer pathologischen Veränderung des eSAD, so wie es die Atrophie-Funde bei Schizophreniepatienten zu bestätigen scheinen, würde dies auch das Auftreten der am deutlichsten ausgeprägten absoluten sowie, im Vergleich zu den restlichen Anteilen des Netzwerkes, relativen Funde in den vermuteten Verbindungsregionen TPJ und dmPFC erklären. Dies bestätigt sich abermals durch den spezifischen auf diese Regionen begrenzten Effekt der Progredienz der Atrophien durch die Chronifizierung der Erkrankung. Es ist des Weiteren zu erwähnen, dass diese beiden Regionen bereits einem anderen aus drei Regionen bestehenden Netzwerk zugeordnet worden sind ((Schilbach et al., 2012);siehe *Figure* 1). Bei der dritten Region handelt es sich um den ebenfalls dem eSAD angehörenden, diesen Regionen funktionelle ähnlichen, Prc. Dieses sich daraus ergebende sogenannte „Mentalisierungsnetzwerk“ (MENT) zeigt dabei vor allem Aktivität bei sozialen

Aufgaben und der *theory of mind* Funktion (Schilbach et al., 2010) und stand bereits in Verdacht, mit Positiv-Symptomen der Schizophrenie in Verbindung stehen zu können. Bei diesem komplett dem eSAD angehörenden Netzwerk haben zwei der drei Regionen in der Kovariatanalyse dieser Arbeit herausragende Ergebnisse im Vergleich zu den restlichen Regionen gezeigt und selbst der Prc, wenn auch eher unauffällig in symptomalen Korrelationen, hat sich dennoch als signifikant atrophiert erwiesen. So scheint nach den Ergebnissen dieser Studie das MENT im eSAD vermehrt von den Pathomechanismen der Schizophrenie betroffen zu sein und nimmt somit möglichweise die Rolle eines Netzwerkkerns vor allem in Bezug auf den Zusammenhang mit der Schizophrenie ein.

Die Symptome „Manierismen und Posieren“ sowie Halluzinationen haben sich durch die Ergebnisse dieser Studie besonders hervorgehoben. Sie scheinen dabei durch multiple signifikante Korrelationen einem deutlich komplexeren pathologischen Prozess in der gestörten Funktionalität des eSAD zu unterliegen.

Generell lässt sich also sagen, dass an Schizophrenie leidende Patienten eine deutliche Einschränkung oder Störung des Ausdrucks sowie des Verständnisses normalen Verhaltens in einem sozialen Umfeld haben, wie man an vielen der möglichen Symptome sehen kann. Dies stellt für die Erkrankten eine deutliche Behinderung in Bezug auf zwischenmenschliche Interaktionen dar und macht es je nach Ausprägung kaum möglich den Alltag adäquat zu bewältigen. Diese Wesensveränderung lässt sich messbar in der makroskopischen Morphologie der Gehirne der Patienten nachweisen und zeigt somit, dass die Psyche des Menschen und die Beschaffenheit des Gehirns unabdingbar miteinander verbunden sind. Wie sich erneut in dieser Studie gezeigt hat, spiegelt sich nicht nur das Vorhandensein der Erkrankung in den Gehirnen wieder, sondern es hat sich auch bestätigt, dass sich die mentale und somatische (in diesem Fall auf das Gehirn bezogene) Gesundheit gleichermaßen ändern. So zeigt sich die regionale Schädigung der eSAD Regionen sowohl in der Volumenabnahme als auch in deren damit in Verbindung stehender, schwindender Funktionalität, welche in den entsprechenden Symptomen resultiert.

Das Defizit der sozialen Interaktion bei Schizophrenieerkrankten zeigt erneut, von welcher essenziellen Bedeutung soziale und affektive Fähigkeiten für den Menschen und seine Existenz innerhalb einer Gesellschaft sind. Die Komplexität der Möglichkeiten zwischenmenschlichen Verhaltens, die uns tagtäglich begegnen oder die wir anderen entgegenbringen können, zeigt sich dabei auch in der Vielzahl an Regionen in unserem

Gehirn, die an der Verarbeitung dieser Inhalte im Einzelnen und in Netzwerken beteiligt sind. Diese Möglichkeiten an Interaktion und Kommunikation auch auf höherem kognitivem Niveau sind in der Natur beispiellos.
Dennoch ist die Forschung gerade erst dabei Einblick in die Zusammenhänge zwischen der Psyche und dem Aufbau beziehungsweise der Funktion des Gehirns zu erlangen. Fortschritte auf diesem Gebiet in Untersuchungen an gesunden sowie erkrankten Menschen, können uns helfen nicht nur Pathologien zu ergründen und daraus folgend besser zu behandeln oder sogar vorzubeugen, sondern auch uns als soziale Wesen oder Gesellschaft besser zu verstehen.

5. Schlussfolgerung

Bei der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen strukturellen Veränderungen innerhalb der grauen Substanz des eSAD Netzwerks und den sozio-affektiven Defiziten, welche viele der an Schizophrenie erkrankten Patienten aufweisen, vorliegt. Dafür wurde VBM zur Vorverarbeitung der verwendeten MRT Daten der Patienten und Kontrollen verwendet. Anschließend wurde sowohl mittels non-parametrischem Permutationstest Volumenunterschiede des eSAD ermittelt, als auch Korrelationen zwischen morphologischen Veränderungen des Netzwerks und pathologischen Verhaltens-auffälligkeiten.
In der morphologischen Untersuchung wurden die MRT Daten von insgesamt 119 Patienten von verschiedenen Studienorten und 119 in Alter, Geschlecht und Studienort übereinstimmenden gesunden Kontrollen verwendet. Dabei wurde eine Volumen-reduktion der grauen Substanz über das gesamte eSAD mit Ausnahme der BG identifiziert. Funde der BG in früheren Studien, dieser als einzige nicht atrophierten Region, zeigten dabei ein sehr heterogenes Bild bezogen auf das Vorhandensein, die genaue Lokalisation und die Ausprägung volumetrischer Veränderungen (Brandt and Bonelli, 2008, Ballmaier et al., 2008). Dies kann möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass die BG wohl am stärksten dem zu meist nicht korrigierbaren Einfluss der jeweiligen Medikation der Patienten unterliegen (Smieskova et al., 2009). Untersuchungen bisheriger Studien zu Volumen und Symptom-Korrelationen (Velakoulis et al., 2002, Brandt and Bonelli, 2008) und die Funde in der Kovariatanalyse dieser Studie bestätigen jedoch die Beteiligung der BG an den pathologischen Prozessen der Schizophrenie. Da alle anderen Regionen des eSAD nicht nur in dieser Studie,

sondern auch in einer Vielzahl anderer Studien zumindest teilweise mit signifikant verminderter grauer Substanz detektiert wurden, verdeutlicht dies, dass das Netzwerk in seiner Gesamtheit in die Pathologie der Erkrankung involviert ist.

Unter den eSAD Regionen besonders erwähnenswert sind die TPJ und der dmPFC. Vor allem die rechtshemisphärisch lokalisierten Regionen heben sich dabei deutlich durch die Ergebnisse unserer Kovariatanalyse, welche die Daten der bereits erwähnten 119 und weiterer 39 Patienten eines zusätzlichen Studienortes umfasste, ab. Sie zeichneten sich nicht nur durch die meisten, sondern auch Effekt-stärksten Korrelationen unter den insgesamt zwölf eSAD Regionen aus. Außerdem zeigte sich interessanterweise ein auf diese beiden Regionen spezifisch begrenzter Effekt der Volumenminderung durch die Dauer der Erkrankung, der in den restlichen Anteilen des Netzwerkes nicht nachzuweisen war. Eine solche zeitabhängige Degeneration in ausschließlich diesen beiden Regionen des Netzwerkes stellt einen weiteren Hinweis auf eine verstärkte Belastung dieser Regionen durch die Erkrankung dar.

Die beschriebenen Funde bestätigen die Resultate anderer Studien, die Zusammenhänge zwischen diesen Regionen und sozialen oder affektiven Symptomen der Schizophrenie untersucht haben. Dies untermauert die bedeutendere Rolle der TPJ und des dmPFC für die übergeordneten Funktionen innerhalb des eSAD, zum anderen verdeutlich es aber auch die Wichtigkeit dieser Regionen in Hinblick auf den Zusammenhang mit den Pathomechanismen der Schizophrenie. So wäre es durchaus denkbar, dass diese Regionen eine netzwerkinterne Verbindungsfunktion zwischen den Anteilen des eSAD haben. Eine durch Schizophrenie bedingte Störung beziehungsweise Schädigung in diesen Regionen könnte demnach alle Funktionen des eSAD Netzwerkes betreffen und in verschiedenen Symptomen eines sozio-affektiven Defizits resultieren.

Außerdem sind diese Regionen bereits als Teil des MENT Netzwerkes zusammen mit dem Precuneus, welcher ebenfalls Teil des eSAD und bei Schizophreniepatienten als atrophiert identifiziert worden ist, beschrieben worden (Schilbach et al., 2010). Dieses durch den sozialen Schwerpunkt auffallende, im eSAD eingeschlossene Netzwerk scheint nach den Funden dieser Studie ein Schwerpunkt der Pathomechanismen hinter dem sozio-affektiven Defizit bei Schizophrenie und der Beteiligung des eSAD zu sein.

Anhand der identifizierten Korrelationen wird des Weiteren deutlich, dass den Schizophrenie-typischen Symptomen „Manierismen und Posieren“ und in noch höherem Maße den Halluzinationen ein Netzwerk übergreifender pathologischer Effekt zu Grunde zu liegen schein.

Tatsache ist, das Individuen, welche mit Schizophrenie diagnostiziert worden sind, an einem kognitiven Defizit in sozialen und affektiven Funktionsbereichen leiden, welches sich massiv auf ihr Verhalten und die Interaktion mit ihrem Umfeld auswirkt. Gleichzeitig haben die Ergebnisse früherer Literatur sowie der vorliegenden Studie klar gezeigt, dass Regionen des eSAD bei Patienten nicht nur vereinzelt sondern in ihrer Gesamtheit im Vergleich zu gesunden Probanden zumindest teilweise atrophiert sind. Eine Verbindung zwischen diesen Entdeckungen wird insbesondere zum einen durch die Funde innerhalb des rechten dmPFC und TPJ geschaffen, welche die auffälligsten Befunde dieser Studie zeigten. Zum anderen aber auch durch die Symptome Halluzinationen als eine der prägnantesten Störungen der Erkrankung, sowie Manierismen und deren Ausprägung, die einen regionsübergreifenden Zusammenhang mit dem eSAD zeigten.

Zukünftige Studien sollten sich bei einer Untersuchung des eSAD im Zusammenhang mit der Erkrankung der Schizophrenie weiter auf die Einflüsse des Volumens der grauen Substanz auf die Symptomschwere konzentrieren. Dabei sollten auch weitere Methoden, wie beispielsweise multivariate Ansätze, berücksichtigt werden, welche die Aspekte der netzwerkübergreifenden Funktionen und deren Störungen bei Erkrankten weiter ergründen. Dies könnte eventuell zu weiteren Möglichkeiten der Diagnostik beziehungsweise Ermittlung der Schwere von sozialen und affektiven Symptomen und deren zugrundeliegenden Defiziten mittels bildgebender Verfahren führen.

6. Literatur- und Quellenverzeichnis:

ABI-DARGHAM, A., LARUELLE, M., AGHAJANIAN, G. K., CHARNEY, D. & KRYSTAL, J. **1997**. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci,* 9, 1-17.

ADDINGTON, J., PENN, D., WOODS, S. W., ADDINGTON, D. & PERKINS, D. O. **2008**. Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia research,* 99, 119-124.

AGUAYO, J. **1990**. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry,* 147, 1457-1462.

AKBARIAN, S., KIM, J. J., POTHIN, S. G., HETRICK, W. P., BUNNEY, W. E. & JONES, E. G. **1996**. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry,* 53, 425-436.

ALTSHULER, L. L., BARTZOKIS, G., GRIEDER, T., CURRAN, J. & MINTZ, J. **1998**. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry,* 55, 663-4.

AMFT, M., BZDOK, D., LAIRD, A. R., FOX, P. T., SCHILBACH, L. & EICKHOFF, S. B. **2014**. Definition and characterization of an extended social-affective default network. *Brain Struct Funct*.

AMODIO, D. M. & FRITH, C. D. **2006**. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci,* 7, 268-77.

ANDREASEN, N. C. **1984**. *Scale for the Assessment of Positive Symptons:(SAPS)*, University of Iowa.

ANDREASEN, N. C. **1989**. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*, 49-58.

ANDREASEN, N. C. **1997**. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res,* 28, 105-9.

ANDREASEN, N. C., ARNDT, S., MILLER, D., FLAUM, M. & NOPOULOS, P. **1995**. Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. *Psychopathology,* 28, 7-17.

ANDREASEN, N. C., FLAUM, M. & ARNDT, S. **1992**. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry,* 49, 615-23.

ANDREASEN, N. C. & GROVE, W. M. **1986**. Thought, language, and communication in schizophrenia: Diagnosis and prognosis. *Schizophrenia Bulletin,* 12, 348.

ANDREASEN, N. C. & OLSEN, S. **1982**. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry,* 39, 789-94.

ARSENEAULT, L., CANNON, M., WITTON, J. & MURRAY, R. M. **2004**. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *The British Journal of Psychiatry,* 184, 110-117.

ASHBURNER, J., ANDERSSON, J. L. & FRISTON, K. J. **2000**. Image registration using a symmetric prior--in three dimensions. *Hum Brain Mapp,* 9, 212-25.

ASHBURNER, J. & FRISTON, K. J. **2000**. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage,* 11, 805-21.

ASSUNCAO LEME, I. B., GADELHA, A., SATO, J. R., KIYOMI OTA, V., DE JESUS MARI, J., MELARAGNO, M. I., DE ARRUDA CARDOSO SMITH, M., NOGUEIRA BELANGERO, S. I., BRESSAN, R. A. & JACKOWSKI, A. P. **2013**. Is there an association between cortical thickness, age of onset, and duration of illness in schizophrenia? *CNS Spectr,* 18, 315-21.

BAGARY, M. S., SYMMS, M. R., BARKER, G. J., MUTSATSA, S. H., JOYCE, E. M. & RON, M. A. **2003**. Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging. *Arch Gen Psychiatry,* 60, 779-88.

BALLMAIER, M., SCHLAGENHAUF, F., TOGA, A. W., GALLINAT, J., KOSLOWSKI, M., ZOLI, M., HOJATKASHANI, C., NARR, K. L. & HEINZ, A. **2008**. Regional patterns and clinical correlates of basal ganglia morphology in non-medicated schizophrenia. *Schizophr Res,* 106, 140-7.

BALLON, J. S., KAUR, T., MARKS, I. I. & CADENHEAD, K. S. **2007**. Social functioning in young people at risk for schizophrenia. *Psychiatry research,* 151, 29-35.

BECKMANN, C. F., DELUCA, M., DEVLIN, J. T. & SMITH, S. M. **2005**. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci,* 360, 1001-13.

BEHRENS, T. E., WOOLRICH, M. W., WALTON, M. E. & RUSHWORTH, M. F. **2007**. Learning the value of information in an uncertain world. *Nat Neurosci,* 10, 1214-21.

BINDER, J. R., DESAI, R. H., GRAVES, W. W. & CONANT, L. L. **2009**. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex,* 19, 2767-96.

BINDER, J. R., FROST, J. A., HAMMEKE, T. A., BELLGOWAN, P. S., RAO, S. M. & COX, R. W. **1999**. Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *J Cogn Neurosci,* 11, 80-95.

BIRD, C. M. & BURGESS, N. **2008**. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience,* 9, 182-194.

BLEULER, E. **1911**. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. *Handbuch der psychiatrie*.

BÖHM, K. & CORDES, M. **2010**. Kosten psychischer Erkrankungen im Vergleich zu anderen Erkrankungen. *Fehlzeiten-Report 2009.* Springer.

BORTZ, J. **2006**. *Statistik: Für Human-und Sozialwissenschaftler*, Springer-Verlag.

BRANDT, G. N. & BONELLI, R. M. **2008**. Structural neuroimaging of the basal ganglia in schizophrenic patients: a review. *Wien Med Wochenschr,* 158, 84-90.

BRASS, M. & HAGGARD, P. **2008**. The what, when, whether model of intentional action. *Neuroscientist,* 14, 319-25.

BROWN, S., INSKIP, H. & BARRACLOUGH, B. **2000**. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry,* 177, 212-7.

BRUNE, M. **1998**. Ethological remarks on mannerisms. Conceptualisation and proposal for a definition. off. *Psychopathology,* 31, 188-96.

BUCKNER, R. L., ANDREWS-HANNA, J. R. & SCHACTER, D. L. **2008**. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci,* 1124, 1-38.

BUCKNER, R. L. & VINCENT, J. L. **2007**. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage,* 37, 1091-6; discussion 1097-9.

BUSH, G., LUU, P. & POSNER, M. I. **2000**. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci,* 4, 215-222.

BZDOK, D., LANGNER, R., HOFFSTAEDTER, F., TURETSKY, B. I., ZILLES, K. & EICKHOFF, S. B. **2012a**. The modular neuroarchitecture of social judgments on faces. *Cerebral Cortex,* 22, 951-961.

BZDOK, D., LANGNER, R., SCHILBACH, L., ENGEMANN, D. A., LAIRD, A. R., FOX, P. T. & EICKHOFF, S. B. **2013a**. Segregation of the human medial prefrontal cortex in social cognition. *Front Hum Neurosci,* 7, 232.

BZDOK, D., LANGNER, R., SCHILBACH, L., JAKOBS, O., ROSKI, C., CASPERS, S., LAIRD, A. R., FOX, P. T., ZILLES, K. & EICKHOFF, S. B. **2013b**. Characterization of the temporo-parietal junction by combining data-driven parcellation, complementary connectivity analyses, and functional decoding. *Neuroimage,* 81, 381-92.

BZDOK, D., SCHILBACH, L., VOGELEY, K., SCHNEIDER, K., LAIRD, A. R., LANGNER, R. & EICKHOFF, S. B. **2012b**. Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. *Brain Struct Funct,* 217, 783-96.

CANTOR-GRAAE, E. **2007**. The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings. *Canadian Journal of Psychiatry,* 52, 277.

CARLSSON, A. **1967**. Neurohumoral transmission and neuropsychiatric disorders. *Int J Psychiatry,* 4, 218-9.

CAVANNA, A. E. & TRIMBLE, M. R. **2006**. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain,* 129, 564-583.

CORFAS, G., ROY, K. & BUXBAUM, J. D. **2004**. Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nat Neurosci,* 7, 575-80.

CROW, T. J. **1980**. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J,* 280, 66-8.

CUMMINGS, J. L. **1997**. Neuropsychiatric manifestations of right hemisphere lesions. *Brain and language,* 57, 22-37.

D'ARGEMBEAU, A., COLLETTE, F., VAN DER LINDEN, M., LAUREYS, S., DEL FIORE, G., DEGUELDRE, C., LUXEN, A. & SALMON, E. **2005**. Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage,* 25, 616-24.

DAVID, A. S. **2004**. The cognitive neuropsychiatry of auditory verbal hallucinations: an overview. *Cogn Neuropsychiatry,* 9, 107-23.

DAY, R. **1981**. Life events and schizophrenia: the "triggering" hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica,* 64, 97-122.

DECETY, J. & LAMM, C. **2007**. The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist,* 13, 580-93.

DEVINSKY, O., MORRELL, M. J. & VOGT, B. A. **1995**. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain,* 118 (Pt 1), 279-306.

DREVETS, W. C., PRICE, J. L. & FUREY, M. L. **2008**. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct,* 213, 93-118.

DWORKIN, R. H., LEWIS, J. A., CORNBLATT, B. A. & ERLENMEYER-KIMLING, L. **1994**. Social competence deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease,* 182, 103-108.

EACK, S. M., MERMON, D. E., MONTROSE, D. M., MIEWALD, J., GUR, R. E., GUR, R. C., SWEENEY, J. A. & KESHAVAN, M. S. **2009**. Social cognition deficits among individuals at familial high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, sbp026.

FALKAI, P. & MAIER, W. **2006**. [Advances in neurobiological understanding of schizophrenia. Perspectives for new therapeutic concepts]. *Nervenarzt,* 77 Suppl 2, S65-74; quiz S75-6.

FALKAI, P., VOGELEY, K. & MAIER, W. **2001**. [Structural brain changes in patients with schizophrenic psychoses. From focal pathology to network disorder]. *Nervenarzt,* 72, 331-41.

FORBES, C. E. & GRAFMAN, J. **2010**. The role of the human prefrontal cortex in social cognition and moral judgment. *Annu Rev Neurosci,* 33, 299-324.

FRANSSON, P. **2005**. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp,* 26, 15-29.

GAEBEL, W. **2005**. *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*, Springer Science & Business Media.

GARBUTT, J. C. & VAN KAMMEN, D. P. **1983**. The interaction between GABA and dopamine: implications for schizophrenia. *Schizophr Bull,* 9, 336-53.

GARETY, P. A. & FREEMAN, D. **1999**. Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *British journal of clinical psychology,* 38, 113-154.

GASER, C., NENADIC, I., BUCHSBAUM, B. R., HAZLETT, E. A. & BUCHSBAUM, M. S. **2004**. Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. *Am J Psychiatry,* 161, 154-6.

GEDDES, J. R., VERDOUX, H., TAKEI, N., LAWRIE, S. M., BOVET, P., EAGLES, J. M., HEUN, R., MCCREADIE, R. G., MCNEIL, T. F. & O'CALLAGHAN, E. **1999**. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia bulletin,* 25, 413-423.

GEVA, T. **2006**. Magnetic resonance imaging: historical perspective. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance,* 8, 573-580.

GOLDSTEIN, J. M., GOODMAN, J. M., SEIDMAN, L. J., KENNEDY, D. N., MAKRIS, N., LEE, H., TOURVILLE, J., CAVINESS, V. S., JR., FARAONE, S. V. & TSUANG, M. T. **1999**. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry,* 56, 537-47.

GREICIUS, M. D., SRIVASTAVA, G., REISS, A. L. & MENON, V. **2004**. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 101, 4637-4642.

GREICIUS, M. D., SUPEKAR, K., MENON, V. & DOUGHERTY, R. F. **2009**. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex,* 19, 72-8.

GUILLIN, O., ABI-DARGHAM, A. & LARUELLE, M. **2007**. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *International review of neurobiology,* 78, 1-39.

GUR, R. C., GUNNING-DIXON, F. M., TURETSKY, B. I., BILKER, W. B. & GUR, R. E. **2002**. Brain region and sex differences in age association with brain volume: a quantitative MRI study of healthy young adults. *The American journal of geriatric psychiatry,* 10, 72-80.

GUR, R. C., MOZLEY, P. D., RESNICK, S. M., GOTTLIEB, G. L., KOHN, M., ZIMMERMAN, R., HERMAN, G., ATLAS, S., GROSSMAN, R. & BERRETTA, D. **1991**. Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 88, 2845-2849.

GUR, R. E., COWELL, P., TURETSKY, B. I., GALLACHER, F., CANNON, T., BILKER, W. & GUR, R. C. **1998**. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Archives of General Psychiatry,* 55, 145-152.

GUR, R. E., TURETSKY, B. I., COWELL, P. E., FINKELMAN, C., MAANY, V., GROSSMAN, R. I., ARNOLD, S. E., BILKER, W. B. & GUR, R. C. **2000**. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry,* 57, 769-75.

GUSNARD, D. A., AKBUDAK, E., SHULMAN, G. L. & RAICHLE, M. E. **2001a**. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 98, 4259-64.

GUSNARD, D. A., RAICHLE, M. E. & RAICHLE, M. E. **2001b**. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci,* 2, 685-94.

HAFNER, H. & AN DER HEIDEN, W. **1997**. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry,* 42, 139-51.

HAFNER, H., MAURER, K., LOFFLER, W. & RIECHER-ROSSLER, A. **1991**. [Schizophrenia and age]. *Nervenarzt,* 62, 536-48.

HAMANI, C., MAYBERG, H., STONE, S., LAXTON, A., HABER, S. & LOZANO, A. M. **2011**. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biological psychiatry,* 69, 301-308.

HARRISON, P. J. & LAW, A. J. **2006**. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry,* 60, 132-40.

HARRISON, P. J. & WEINBERGER, D. R. **2005**. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry,* 10, 40-68; image 5.

HESCHELER, J., HOROWSKI, R., HÜBNER-STEINER, U., KELLER, K., ROMMELSPACHER, H., ROSENTHAL, W., SEIFERT, R., SEIßLER, J., SPECK, U. & SPIELMANN, H. **2013**. *Pharmakologie und Toxikologie*, Springer-Verlag.

HIRAYASU, Y., SHENTON, M. E., SALISBURY, D. F., KWON, J. S., WIBLE, C. G., FISCHER, I. A., YURGELUN-TODD, D., ZARATE, C., KIKINIS, R., JOLESZ, F. A. & MCCARLEY, R. W. **1999**. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry,* 156, 1091-3.

HIRAYASU, Y., TANAKA, S., SHENTON, M. E., SALISBURY, D. F., DESANTIS, M. A., LEVITT, J. J., WIBLE, C., YURGELUN-TODD, D., KIKINIS, R., JOLESZ, F. A. & MCCARLEY, R. W. **2001**. Prefrontal gray matter volume reduction in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex,* 11, 374-81.

HONEA, R., CROW, T. J., PASSINGHAM, D. & MACKAY, C. E. **2005**. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry,* 162, 2233-45.

HONEA, R. A., MEYER-LINDENBERG, A., HOBBS, K. B., PEZAWAS, L., MATTAY, V. S., EGAN, M. F., VERCHINSKI, B., PASSINGHAM, R. E., WEINBERGER, D. R. & CALLICOTT, J. H. **2008**. Is gray matter volume an intermediate phenotype for schizophrenia? A voxel-based morphometry study of patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Biol Psychiatry,* 63, 465-74.

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

HUETTEL, S. A., SONG, A. W. & MCCARTHY, G. **2004**. *Functional magnetic resonance imaging*, Sinauer Associates Sunderland.

HULSHOFF POL, H. E., SCHNACK, H. G., BERTENS, M. G., VAN HAREN, N. E., VAN DER TWEEL, I., STAAL, W. G., BAARE, W. F. & KAHN, R. S. **2002**. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry,* 159, 244-50.

JABLENSKY, A. **1995**. Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev,* 17, 10-20.

JARDRI, R., THOMAS, P., DELMAIRE, C., DELION, P. & PINS, D. **2013**. The neurodynamic organization of modality-dependent hallucinations. *Cereb Cortex,* 23, 1108-17.

JUUHL-LANGSETH, M., RIMOL, L. M., RASMUSSEN, I. A., JR., THORMODSEN, R., HOLMEN, A., EMBLEM, K. E., DUE-TONNESSEN, P., RUND, B. R. & AGARTZ, I. **2012**. Comprehensive segmentation of subcortical brain volumes in early onset schizophrenia reveals limited structural abnormalities. *Psychiatry Res,* 203, 14-23.

KAHLBAUM, K. **2013**. *Die katatonie*, BoD–Books on Demand.

KAY, S. R., FISZBEIN, A. & OPLER, L. A. **1987**. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull,* 13, 261-76.

KAY, S. R., OPLER, L. A. & LINDENMAYER, J. P. **1988**. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res,* 23, 99-110.

KIM, J.-J., CRESPO-FACORRO, B., ANDREASEN, N. C., O'LEARY, D. S., MAGNOTTA, V. & NOPOULOS, P. **2003**. Morphology of the lateral superior temporal gyrus in neuroleptic naıve patients with schizophrenia: relationship to symptoms. *Schizophrenia Research,* 60, 173-181.

KIRCHER, T. & GAUGGEL, S. **2008**. *Neuropsychologie der Schizophrenie*, Springer.

KOEDA, M., TAKAHASHI, H., MATSUURA, M., ASAI, K. & OKUBO, Y. **2013**. Cerebral responses to vocal attractiveness and auditory hallucinations in schizophrenia: a functional MRI study. *Front Hum Neurosci,* 7, 221.

KORNHUBER, J., RIEDERER, P., REYNOLDS, G. P., BECKMANN, H., JELLINGER, K. & GABRIEL, E. **1989**. 3H-spiperone binding sites in post-mortem brains from schizophrenic patients: relationship to neuroleptic drug treatment, abnormal movements, and positive symptoms. *J Neural Transm,* 75, 1-10.

KRABBENDAM, L. & VAN OS, J. **2005**. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence—conditional on genetic risk. *Schizophrenia bulletin,* 31, 795-799.

KRAWIECKA, M., GOLDBERG, D. & VAUGHAN, M. **1977**. A standardized psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand,* 55, 299-308.

KUBICKI, M., SHENTON, M. E., SALISBURY, D. F., HIRAYASU, Y., KASAI, K., KIKINIS, R., JOLESZ, F. A. & MCCARLEY, R. W. **2002**. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage,* 17, 1711-9.

KUPERBERG, G. R., BROOME, M. R., MCGUIRE, P. K., DAVID, A. S., EDDY, M., OZAWA, F., GOFF, D., WEST, W. C., WILLIAMS, S. C., VAN DER KOUWE, A. J., SALAT, D. H., DALE, A. M. & FISCHL, B. **2003**. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry,* 60, 878-88.

KURTH, F., LUDERS, E. & GASER, C. **2010**. VBM8 Toolbox Manual. Jena: University of Jena.

LAIRD, A. R., EICKHOFF, S. B., LI, K., ROBIN, D. A., GLAHN, D. C. & FOX, P. T. **2009**. Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling. *J Neurosci,* 29, 14496-505.

LAWRIE, S. M. & ABUKMEIL, S. S. **1998**. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry,* 172, 110-20.

LEUBE, D. & PAULY, K. **2008**. Ich-Störungen—Psychologie. *Neuropsychologie der Schizophrenie.* Springer.

LEVY, R., HAZRATI, L.-N., HERRERO, M.-T., VILA, M., HASSANI, O.-K., MOUROUX, M., RUBERG, M., ASENSI, H., AGID, Y. & FEGER, J. **1997**. Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinsonian states. *Neuroscience,* 76, 335-343.

LIDDLE, P. F. **1987**. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry,* 151, 145-51.

LUI, S., DENG, W., HUANG, X., JIANG, L., MA, X., CHEN, H., ZHANG, T., LI, X., LI, D., ZOU, L., TANG, H., ZHOU, X. J., MECHELLI, A., COLLIER, D. A., SWEENEY, J. A., LI, T. & GONG, Q. **2009**. Association of cerebral deficits with clinical symptoms in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia: an optimized voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study. *Am J Psychiatry,* 166, 196-205.

LUKOFF, D., SNYDER, K., VENTURA, J. & NUECHTERLEIN, K. H. **1984**. Life events, familial stress, and coping in the developmental course of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin,* 10, 258-292.

MAIER, W., LICHTERMANN, D., RIETSCHEL, M., HELD, T., FALKAI, P., WAGNER, M. & SCHWAB, S. **1999**. [Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings]. *Nervenarzt,* 70, 955-69.

MAR, R. A. **2011**. The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annual review of psychology,* 62, 103-134.

MARCELIS, M., NAVARRO-MATEU, F., MURRAY, R., SELTEN, J.-P. & VAN OS, J. **1998**. Urbanization and psychosis: a study of 1942–1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychological medicine,* 28, 871-879.

MASON, M. F., NORTON, M. I., VAN HORN, J. D., WEGNER, D. M., GRAFTON, S. T. & MACRAE, C. N. **2007**. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science,* 315, 393-5.

MCGORRY, P. D., GOODWIN, R. J. & STUART, G. W. **1988**. The development, use, and reliability of the brief psychiatric rating scale (nursing modification)--an assessment procedure for the nursing team in clinical and research settings. *Compr Psychiatry,* 29, 575-87.

MCGRATH, J., SAHA, S., CHANT, D. & WELHAM, J. **2008**. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev,* 30, 67-76.

MCKIERNAN, K. A., KAUFMAN, J. N., KUCERA-THOMPSON, J. & BINDER, J. R. **2003**. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci,* 15, 394-408.

MENKE, R., WOBROCK, T., WEINMANN, S., JANSSEN, B., FALKAI, P. & GAEBEL, W. **2006**. Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie,* 54, 3-12.

MENON, V. **2011**. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in cognitive sciences,* 15, 483-506.

MIDDLETON, F. A. & STRICK, P. L. **1994**. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science,* 266, 458-461.

MITCHELL, J. P. **2009**. Social psychology as a natural kind. *Trends in cognitive sciences,* 13, 246-251.

MOLINA, V., SANZ, J., SARRAMEA, F., BENITO, C. & PALOMO, T. **2004**. Lower prefrontal gray matter volume in schizophrenia in chronic but not in first episode schizophrenia patients. *Psychiatry Res,* 131, 45-56.

MOLINA, V., SANZ, J., SARRAMEA, F., BENITO, C. & PALOMO, T. **2005**. Prefrontal atrophy in first episodes of schizophrenia associated with limbic metabolic hyperactivity. *J Psychiatr Res,* 39, 117-27.

MORTENSEN, P. B., PEDERSEN, C. B., WESTERGAARD, T., WOHLFAHRT, J., EWALD, H., MORS, O., ANDERSEN, P. K. & MELBYE, M. **1999**. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New England Journal of Medicine,* 340, 603-608.

NELSON, M. D., SAYKIN, A. J., FLASHMAN, L. A. & RIORDAN, H. J. **1998**. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry,* 55, 433-40.

NICHOLS, T. E. & HOLMES, A. P. **2002**. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human brain mapping,* 15, 1-25.

NORTHOFF, G., HEINZEL, A., DE GRECK, M., BERMPOHL, F., DOBROWOLNY, H. & PANKSEPP, J. **2006**. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage,* 31, 440-57.

O'DONNELL, P. & GRACE, A. A. **1998**. Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophr Bull,* 24, 267-83.

OERTEL-KNOCHEL, V., KNOCHEL, C., MATURA, S., ROTARSKA-JAGIELA, A., MAGERKURTH, J., PRVULOVIC, D., HAENSCHEL, C., HAMPEL, H. & LINDEN, D. E. **2012**. Cortical-basal ganglia imbalance in schizophrenia patients and unaffected first-degree relatives. *Schizophr Res,* 138, 120-7.

OROSZ, A., JANN, K., FEDERSPIEL, A., HORN, H., HÖFLE, O., DIERKS, T., WIEST, R., STRIK, W., MÜLLER, T. & WALTHER, S. **2012**. Reduced cerebral blood flow within the default-mode network and within total gray matter in major depression. *Brain connectivity,* 2, 303-310.

PASSINGHAM, R. E., BENGTSSON, S. L. & LAU, H. C. **2010**. Medial frontal cortex: from self-generated action to reflection on one's own performance. *Trends Cogn Sci,* 14, 16-21.

PHAN, K. L., WAGER, T., TAYLOR, S. F. & LIBERZON, I. **2002**. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage,* 16, 331-348.

PRESTIA, A., BOCCARDI, M., GALLUZZI, S., CAVEDO, E., ADORNI, A., SORICELLI, A., BONETTI, M., GEROLDI, C., GIANNAKOPOULOS, P., THOMPSON, P. & FRISONI, G. **2011**. Hippocampal and amygdalar volume changes in elderly patients with Alzheimer's disease and schizophrenia. *Psychiatry Res,* 192, 77-83.

RAICHLE, M. E., MACLEOD, A. M., SNYDER, A. Z., POWERS, W. J., GUSNARD, D. A. & SHULMAN, G. L. **2001**. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 98, 676-82.

RAICHLE, M. E. & SNYDER, A. Z. **2007**. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage,* 37, 1083-90; discussion 1097-9.

RAINVILLE, P., DUNCAN, G. H., PRICE, D. D., CARRIER, B. & BUSHNELL, M. C. **1997**. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science,* 277, 968-71.

READ, J., OS, J. V., MORRISON, A. & ROSS, C. A. **2005**. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica,* 112, 330-350.

RIECHER-ROSSLER, A. **2002**. Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications--review. *Arch Womens Ment Health,* 5, 111-8.

SAHA, S., WELHAM, J., CHANT, D. & MCGRATH, J. **2006**. Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: evidence from a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol,* 41, 338-40.

SAPARA, A., COOKE, M., FANNON, D., FRANCIS, A., BUCHANAN, R. W., ANILKUMAR, A. P., BARKATAKI, I., AASEN, I., KUIPERS, E. & KUMARI, V.

2007. Prefrontal cortex and insight in schizophrenia: a volumetric MRI study. *Schizophr Res,* 89, 22-34.

SAXE, R. & WEXLER, A. **2005**. Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia,* 43, 1391-1399.

SCAHILL, R. I., FROST, C., JENKINS, R., WHITWELL, J. L., ROSSOR, M. N. & FOX, N. C. **2003**. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Archives of neurology,* 60, 989-994.

SCHACTER, D. L., ADDIS, D. R. & BUCKNER, R. L. **2007**. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci,* 8, 657-61.

SCHICK, F. **2005**. Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT). *Der Radiologe,* 45, 69-88.

SCHILBACH, L., BZDOK, D., TIMMERMANS, B., FOX, P. T., LAIRD, A. R., VOGELEY, K. & EICKHOFF, S. B. **2012**. Introspective minds: using ALE meta-analyses to study commonalities in the neural correlates of emotional processing, social & unconstrained cognition. *PLoS One,* 7, e30920.

SCHILBACH, L., EICKHOFF, S. B., ROTARSKA-JAGIELA, A., FINK, G. R. & VOGELEY, K. **2008**. Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the "default system" of the brain. *Conscious Cogn,* 17, 457-67.

SCHILBACH, L., WILMS, M., EICKHOFF, S. B., ROMANZETTI, S., TEPEST, R., BENTE, G., SHAH, N. J., FINK, G. R. & VOGELEY, K. **2010**. Minds made for sharing: initiating joint attention recruits reward-related neurocircuitry. *J Cogn Neurosci,* 22, 2702-15.

SCHNEIDER, F., BERMPOHL, F., HEINZEL, A., ROTTE, M., WALTER, M., TEMPELMANN, C., WIEBKING, C., DOBROWOLNY, H., HEINZE, H. J. & NORTHOFF, G. **2008**. The resting brain and our self: self-relatedness modulates resting state neural activity in cortical midline structures. *Neuroscience,* 157, 120-31.

SCHNEIDER, K. **2007**. Klinische psychopathologie, Georg Thieme Verlag.

SCHULTZ, C. C., KOCH, K., WAGNER, G., NENADIC, I., SCHACHTZABEL, C., GULLMAR, D., REICHENBACH, J. R., SAUER, H. & SCHLOSSER, R. G. **2012**. Reduced anterior cingulate cognitive activation is associated with prefrontal-temporal cortical thinning in schizophrenia. Biol Psychiatry, 71, 146-53.

SELTEN, J.-P. & CANTOR-GRAAE, E. **2007**. Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia? The British Journal of Psychiatry, 191, s9-s12.

SHERGILL, S. S., BRAMMER, M. J., WILLIAMS, S. C., MURRAY, R. M. & MCGUIRE, P. K. **2000**. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. Arch Gen Psychiatry, 57, 1033-8.

SHIELDS, J. & GOTTESMAN, II **1977**. Obstetric complications and twin studies of schizophrenia: clarifications and affirmations. *Schizophr Bull,* 3, 351-4.

SHULMAN, G. L., FIEZ, J. A., CORBETTA, M., BUCKNER, R. L., MIEZIN, F. M., RAICHLE, M. E. & PETERSEN, S. E. **1997**. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci,* 9, 648-63.

SLADE, P. D. & BENTALL, R. P. **1988**. *Sensory deception : a scientific analysis of hallucination,* Baltimore, Johns Hopkins University Press.

SMIESKOVA, R., FUSAR-POLI, P., ALLEN, P., BENDFELDT, K., STIEGLITZ, R. D., DREWE, J., RADUE, E. W., MCGUIRE, P. K., RIECHER-ROSSLER, A. & BORGWARDT, S. J. **2009**. The effects of antipsychotics on the brain: what have we learnt from structural imaging of schizophrenia?--a systematic review. *Curr Pharm Des,* 15, 2535-49.

SMITH, S. T. **2006**. *MATLAB: advanced GUI development*, Dog ear publishing.

SOKOLOFF, L., MANGOLD, R., WECHSLER, R. L., KENNEY, C. & KETY, S. S. **1955**. The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *J Clin Invest,* 34, 1101-8.

SPENCE, S. A., BROOKS, D. J., HIRSCH, S. R., LIDDLE, P. F., MEEHAN, J. & GRASBY, P. M. **1997**. A PET study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusions of alien control). *Brain,* 120 (Pt 11), 1997-2011.

SPRENG, R. N., MAR, R. A. & KIM, A. S. **2009**. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci,* 21, 489-510.

SQUIRE, L. R. & ZOLA-MORGAN, S. **1991**. The medial temporal lobe memory system. *Science,* 253, 1380-1386.

STRANGE, P. G. **2001**. Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects. *Pharmacological reviews,* 53, 119-134.

TANDON, R., KESHAVAN, M. S. & NASRALLAH, H. A. **2008**. Schizophrenia,"just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia research,* 102, 1-18.

TEIPEL, S. J., BOKDE, A. L., MEINDL, T., AMARO, E., JR., SOLDNER, J., REISER, M. F., HERPERTZ, S. C., MOLLER, H. J. & HAMPEL, H. **2010**. White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain. *Neuroimage,* 49, 2021-32.

THEWISSEN, V., MYIN-GERMEYS, I., BENTALL, R., DE GRAAF, R., VOLLEBERGH, W. & VAN OS, J. **2005**. Hearing impairment and psychosis revisited. *Schizophrenia Research,* 76, 99-103.

TRÉMEAU, F. **2006**. A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience,* 8, 59.

VELAKOULIS, D., WOOD, S. J., SMITH, D. J., SOULSBY, B., BREWER, W., LEETON, L., DESMOND, P., SUCKLING, J., BULLMORE, E. T., MCGUIRE, P. K.

& PANTELIS, C. **2002**. Increased duration of illness is associated with reduced volume in right medial temporal/anterior cingulate grey matter in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res,* 57, 43-9.

VELAKOULIS, D., WOOD, S. J., WONG, M. T., MCGORRY, P. D., YUNG, A., PHILLIPS, L., SMITH, D., BREWER, W., PROFFITT, T., DESMOND, P. & PANTELIS, C. **2006**. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry,* 63, 139-49.

VERCAMMEN, A., KNEGTERING, H., DEN BOER, J. A., LIEMBURG, E. J. & ALEMAN, A. **2010**. Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biol Psychiatry,* 67, 912-8.

VINCENT, J., PATEL, G., FOX, M., SNYDER, A., BAKER, J., VAN ESSEN, D., ZEMPEL, J., SNYDER, L., CORBETTA, M. & RAICHLE, M. **2007**. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature,* 447, 83-86.

WEDER, N. D., MURALEE, S., PENLAND, H. & TAMPI, R. R. **2008**. Catatonia: a review. *Annals of Clinical Psychiatry,* 20, 97-107.

WEISER, M., VAN OS, J., REICHENBERG, A., RABINOWITZ, J., NAHON, D., KRAVITZ, E., LUBIN, G., SHMUSHKEVITZ, M., KNOBLER, H. Y. & NOY, S. **2007**. Social and cognitive functioning, urbanicity and risk for schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry,* 191, 320-324.

WELTGESUNDHEITSORGANISATION, D. H., MOMBOUR, W. & SCHMIDT, M. **2005**. Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F). *Klinisch-diagnostische Leitlinien. Huber, Bern*.

WHITFORD, T. J., FARROW, T. F., GOMES, L., BRENNAN, J., HARRIS, A. W. & WILLIAMS, L. M. **2005**. Grey matter deficits and symptom profile in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res,* 139, 229-38.

WIBLE, C. G. **2012**. Hippocampal temporal-parietal junction interaction in the production of psychotic symptoms: a framework for understanding the schizophrenic syndrome.

WIBLE, C. G., ANDERSON, J., SHENTON, M. E., KRICUN, A., HIRAYASU, Y., TANAKA, S., LEVITT, J. J., O'DONNELL, B. F., KIKINIS, R., JOLESZ, F. A. & MCCARLEY, R. W. **2001**. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Res,* 108, 65-78.

WIBLE, C. G., PREUS, A. P. & HASHIMOTO, R. **2009**. A cognitive neuroscience view of schizophrenic symptoms: abnormal activation of a system for social perception and communication. *Brain imaging and behavior,* 3, 85-110.

WING, J., NIXON, J., VON CRANACH, M. & STRAUSS, A. **1977**. Further developments of the 'present state examination' and CATEGO system. *Arch Psychiatr Nervenkr (1970),* 224, 151-60.

WITTCHEN, H. U. & JACOBI, F. **2005**. Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol,* 15, 357-76.

WRIGHT, I. C., RABE-HESKETH, S., WOODRUFF, P. W., DAVID, A. S., MURRAY, R. M. & BULLMORE, E. T. **2000**. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry,* 157, 16-25.

YAMASUE, H., IWANAMI, A., HIRAYASU, Y., YAMADA, H., ABE, O., KUROKI, N., FUKUDA, R., TSUJII, K., AOKI, S., OHTOMO, K., KATO, N. & KASAI, K. **2004**. Localized volume reduction in prefrontal, temporolimbic, and paralimbic regions in schizophrenia: an MRI parcellation study. *Psychiatry Res,* 131, 195-207.

ZAMMIT, S., ALLEBECK, P., DAVID, A. S., DALMAN, C., HEMMINGSSON, T., LUNDBERG, I. & LEWIS, G. **2004**. A longitudinal study of premorbid IQ score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Archives of general psychiatry,* 61, 354-360.

ZUBIN, J. & SPRING, B. **1977**. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol,* 86, 103-26.

7. Anhang

Zusatzabb. 1:Permutationstest basierend auf Monte-Carlo Simulationen

1) Einzelne Störgrößen

Entfernte Störgrößen:	keine	Alter	Geschlecht	Studienort
Regionen:				
linker ACC	p<0.0167	p<0.0006	p<0.0084	p<0.0022
rechter ACC	p<0.0065	p<0.0284	p<0.0093	p<0.0135
linker Amy/Hippo	p<0.0167	p<0.0072	p<0.0238	p<0.00001
rechter Amy/Hippo	p<0.0265	p<0.0022		p<0.0002
linke BG				
rechte BG				
linker Precuneus	p<0.0028	p<0.0008	p<0.0029	p<0.0018
rechter Precuneus	p<0.0004	p<0.00001	p<0.0006	p<0.00001
linker SGC	p<0.0002	p<0.00001	p<0.0001	p<0.00001
rechter SGC	p<0.0003	p<0.00001	p<0.0003	p<0.0002
linke TPJ	p<0.0153	p<0.0195	p<0.0045	p<0.0092
rechte TPJ	p<0.0039	p<0.0175	p<0.0083	p<0.0022
linker aMTS	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001
linker dmPFC	p<0.00001	p<0.00001	p<0.0001	p<0.00001
rechter dmPFC	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001
linker vmPFC	p<0.00001	p<0.00001	p<0.0001	p<0.00001
rechter vmPFC	p<0.0001	p<0.00001	p<0.0001	p<0.0001

2) Störgrößen-Gruppen

Entfernte Störgrößen:	Geschlecht + Studienort		Alter + Studienort		Alter +Geschlecht	
Ordnung:	**1st**	**2nd**	**1st**	**2nd**	**1st**	**2nd**
Regionen:						
linker ACC	p<0.0057	p<0.0041	p<0.0018	p<0.0025	p<0.0007	p<0.0007
rechter ACC	p<0.00208	p<0.0101	p<0.0073	p<0.0124		p<0.0322
linker Amy/Hippo	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001		
rechter Amy/Hippo	p<0.0062	p<0.0005	p<0.0003	p<0.0004	p<0.0143	p<0.01
linke BG						
rechte BG			p<0.0093	p<0.0169	p<0.0253	
linker Precuneus	p<0.004	p<0.0009	p<0.0006	p<0.0012	p<0.001	p<0.0018
rechter Precuneus	p<0.0001	p<0.0005	p<0.00001	p<0.00001	p<0.0001	p<0.00001
linker SGC	p<0.00001	p<0.0001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001
rechter SGC	p<0.0012	p<0.0008	p<0.0002	p<0.00001	p<0.0001	p<0.0001
linke TPJ	p<0.0011	p<0.003	p<0.0028	p<0.0027	p<0.0033	p<0.0057
rechte TPJ	p<0.0052	p<0.005	p<0.0003	p<0.0035	p<0.0107	p<0.0091
linker aMTS	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.0001	p<0.0001
linker dmPFC	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001
rechter dmPFC	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001
linker vmPFC	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001
rechter vmPFC	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001	p<0.00001

Darstellung der Ergebnisse der Permutationstests basierend auf Monte-Carlo Simulationen (Median; FDR Korrektur; p<0,05) korrigiert für 1) keine oder nur einen störenden Einfluss (Alter, Geschlecht, Studienort) beziehungsweise 2) zwei oder alle drei Störgrößen. Alle Kombinationen wurden in erster (1st) und zweiter (2nd) (zusätzlich für störende Effekte korrigiert, welche sich aus der Kombination ergeben) Ordnung durchgeführt.
Regionen: ACC: anteriorer cingulärer Kortex, Amy/Hippo: Amygdala/Hippocampus-Komplex, BG: Basalganglien, SGC: subgenualer cingulärer Kortex, TPJ: temporo-parietaler Kortex, aMTS: anteriorer medialer temporaler Sulcus, dmPFC: dorso-medialer präfrontaler Kortex, vmPFC: ventro-medialer präfrontaler Kortex

Zusatzabb. 2: Kovariatanalyse (Pearson Test)

Score:	Krankheitsdauer	Gesamt-PANSS	P3	N4	G4	G5	G7	G13	G16	pos.	gen.
Regionen:											
linker ACC			r=-0,29 z=2,85							r=-0,26 z=2,86	r=-0,27 z=2,96
rechter ACC											
linker Amy/Hippo											
rechter Amy/Hippo											
linke BG											
rechte BG											
linker Precuneus										r=-0,24 z=2,49	
rechter Precuneus											
linker SGC											
rechter SGC											
linke TPJ		r=-0,28 z=3,08	r=-0,39 z=3,93	r=-0,33 z=3,29	r=-0,34 z=3,34	r=-0,29 z=2,82				r=-0,25 z=2,68	r=-0,27 z=2,99
rechte TPJ	r=-0,33 z=2,67		r=-0,29 z=2,82								
linker aMTS			r=-0,28 z=2,72								
linker dmPFC	r=-0,34 z=2,81						r=-0,31 z=2,95	r=-0,34 z=3,31	r=-0,35 z=3,46		
rechter dmPFC			r=-0,32 z=3,13								
linker vmPFC			r=-0,25 z=2,34								
rechter vmPFC			r=-0,25 z=2,34								

Diese Kovariatanalyse wurde mittels des Pearson Tests durchgeführt. Die dargestellten Korrelationen wurden zwischen volumetrischen Daten des eSAD der Patienten auf der einen Seite und Krankheitsdauer, dem PANSS Scores sowie dessen einzelnen Elemente von PANSS der Patientengruppe auf der anderen Seite berechnet. Ergebnisse mit kleiner Effektstärke(r: (+/-)0.1 bis (+/-)0.29) sind grün gefärbt, Ergebnisse mit moderater Effektstärke (r: (+/-)0.3 bis (+/-)0.5) sind gelb gefärbt.
Regionen: ACC: anteriorer cingulärer Kortex, Amy/Hippo-Komplex: Amygdala/Hippocampus-Komplex, BG: Basalganglien, SGC: subgenualer cingulärer Kortex, TPJ: temporo-parietaler Kortex, aMTS: anteriorer medialer temporaler Sulcus, dmPFC: dorso-medialer präfrontaler Kortex, vmPFC: ventro-medialer präfrontaler Kortex
Score: P3: Halluzinationen, N4: passiv-apathische soziale Isolation, G4: Gespanntheit, G5: Manieriertheit und Posieren, G7: Verlangsamte Motorik, G13: Störung der Willensbildung, G16: aktive sozial Meidung, pos.: Skala der positive Symptome, gen. : generelle Symptom Skala

8. Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Simon Eickhoff (Institut für klinische Neurowissenschaften und medizinische Psychiatrie an der Heinrich-Heine-Universität), sowie meinem Betreuer Prof. Danilo Bzdok (Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik an der Uniklinik RWTH Aachen), die mich bei der Durchführung und Ausarbeitung dieser Dissertation hervorragend betreuten, mir dabei stets unterstützend zur Seite standen und mich mit viel Geduld beraten haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Instituts für Neurowissenschaften und Medizin in Jülich bedanken, welche bei Fragen stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Außerdem geht mein Dank an das Klinikum rechts der Isar der TU in München, das Center für translationale Forschung, Neurowissenschaften und Psychiatrie und die Klinik für Psychiatrie in Göttingen, an das medizinische Zentrum der Universität in Lille, an das medizinische Zentrum und das Rudolf Magnus Institut für Neurowissenschaften in Utrecht, die Abteilung für Psychiatrie der Universität in Tübingen, sowie die Universität in Groningen, welche die Daten bereitgestellt haben, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meiner Frau und meiner Familie für ihre Geduld sowie ihre Unterstützung, während der gesamten Zeit.

9. Eidesstattliche Versicherung

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

den , von

Unterschrift