

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

**Vergleichende volumetrische MR-Untersuchung der
Corpus-callosum-Querschnittsfläche bei Schizophrenie,
bipolarer Störung, Zwangserkrankung und gesunden
Kontrollpersonen**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes
2015

Vorgelegt von: Myriam Kann, geboren am 18.11.1978 in Saarbrücken

Meinen Eltern, meinem Mann und meinen Kindern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Historisches zum Krankheitsbild Schizophrenie	5
1.2	Epidemiologie	6
1.3	Klinisches Bild und Diagnose	7
1.4	Schizophrenie: Ätiopathogenese	8
1.5	Hirnstrukturelle Befunde bei Schizophrenie	10
1.6	Hirnstrukturelle Befunde bei bipolarer Psychose	12
1.7	Hirnstrukturelle Befunde bei der Zwangserkrankung	14
1.8	Corpus callosum	16
1.8.1	Makroanatomische Organisation	16
1.8.2	Funktionelle Topographie	18
1.8.3	Untersuchungen des Corpus callosum bei schizophrenen Patienten	21
1.8.4	Untersuchungen des Corpus callosum bei bipolaren Patienten	25
1.8.5	Untersuchungen des Corpus callosum bei Zwangspatienten	27
2	Fragestellung und Untersuchungsziel	29
3	Material und Methodik	31
3.1	Beschreibung der Stichprobe	31
3.1.1	Klinische und soziodemographische Daten der Patientengruppen	32
3.1.2	Beschreibung der psychopathologischen Skalen	38
3.2	Die kraniale Magnetresonanztomographie (MRT)	40
3.3	Einführung in die Analyse-Software	41
3.4	MR-technische Parameter und Volumetrie	43
3.5	Messung der Querschnittsfläche des Corpus callosum	44
3.6	Messung der Subsegmente des Corpus callosum	44
3.7	Statistik	47
4	Ergebnisse	50
4.1	Überprüfung der Messung auf Reliabilität	50
4.2	Vergleich soziodemographischer Variablen der MR-Stichproben	51
4.3	Einfluss intervenierender Variablen auf Hirnvolumen und CC-Fläche	53
4.4	Vergleich der CC-Flächen zwischen den Diagnosegruppen	54
4.5	Einfluss intervenierender Variablen bei Schizophrenie auf CC-Fläche und Hirnvolumen	60
4.5.1	Familiäre Belastung als Einflussfaktor bei ersterkrankten Schizophrenen	60
4.5.2	Einfluss klinischer Variablen als Einflussfaktor bei ersterkrankten Schizophrenen	63

4.5.3	Klinische Variablen als Einflussfaktor bei chronisch Schizophrenen.....	61
4.6	Einfluss intervenierender Variablen bei bipolaren Patienten auf CC-Fläche und Hirnvolumen.....	61
4.6.1	Der Einfluss von Lithium und anderen Stimmungsaufhellern bei bipolaren Patienten.....	62
4.6.2	Der Einflussfaktor Neuroleptika bei bipolaren Patienten	63
4.6.3	Einfluss psychotischer Symptome bei bipolaren Patienten	63
4.6.4	Die Einflussfaktoren Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter und Anzahl depressiver und manischer Episoden bei bipolaren Patienten.....	64
4.6.5	Die Einflussfaktoren Krankheitsdauer und Ersterkrankungsalter bei Zwangspatienten.....	64
5	Diskussion.....	64
5.1	Ziel der vorliegenden Arbeit.....	64
5.2	Ergebniszusammenfassung	65
5.3	Bedeutung der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext	68
5.3.1	Bewertung des Einflusses unabhängiger und klinischer Variablen auf die Hirnmorphologie.....	69
5.3.2	Schizophren erkrankte Patienten	74
5.3.3	Bipolare Patienten	78
5.3.4	Zwangspatienten	80
5.4	Kritische Betrachtung und Zukunftsausblick.....	79
6	Zusammenfassung.....	82
7	Abstract.....	84
8	Literaturverzeichnis	86
9	Abbildungsverzeichnis	108
10	Tabellenverzeichnis	109
11	Danksagung.....	111

1 Einleitung

1.1 Historisches zum Krankheitsbild Schizophrenie

Die Erkrankung, die seit 1911 durch Eugen Bleuler mit dem Begriff „Schizophrenie“ bezeichnet wird, scheint Beschreibungen nach ein seit Jahrtausenden bekanntes Krankheitsbild zu sein. Im Altertum noch als Geisteskrankheit, Verrücktheit oder auch Wahnsinn bezeichnet, wurden Schizophrene im Mittelalter als von Dämonen Besessene angesehen. Philippe Pinel versuchte erstmals 1805 die Krankheit mit dem Begriff der „démence“ zu umschreiben, um den Verstandesverlust hervorzuheben; Emil Kraepelin hingegen führte 1898 den Begriff der „Dementia praecox“ (Jugendirresein, vorzeitige Verblödung/Demenz) ein und stellte die Schizophrenie als eigenes Krankheitsbild mit stets ungünstiger Prognose dem des manisch-depressiven Irreseins gegenüber. Diese Annahme des obligat ungünstigen Verlaufs und des frühen Manifestationsalters war oftmals ein Grund dafür, eine Behandlung gar nicht erst anzustreben, da eine Unheilbarkeit und unaufhaltsame Zerstörung des Gehirns angenommen wurde.

Die heutige Krankheitsbezeichnung „Schizophrenie“ geht auf E. Bleuler (Bleuler 1911) zurück und setzt sich aus den beiden griechischen Wörtern schizein („spalten“) und phren („Zwerchfell) zusammen. Nach antiker Auffassung wurde das Zwerchfell als Sitz der Seele bzw. des Geistes angesehen. Demnach soll die Bezeichnung eine Spaltung der psychischen Funktionen, eine Zersplitterung des Denkens, Fühlens und Wollens und des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit zum Ausdruck bringen. Mit seiner Konzeption der „Gruppe der Schizophrenien“ fasste er damit die ätiologische und prognostische Heterogenität der Erkrankung zusammen. Er war es auch, der zum ersten Mal eine Symptomeinteilung in Grund- also schizophrenietypische- und akzessorische Symptome, die auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen auftreten, vornahm. Grundsymptome nach Bleuler sind z.B. Störungen der Affektivität und des Antriebs (v.a. Ambivalenz), formale Denkstörungen (v.a. Zerfahrenheit), sowie Ich-Störungen (wie z.B. Gedankenausbreitung, -lautwerden, - entzug, leibliche Beeinflussungserlebnisse), zu den akzessorischen Symptomen gehören hingegen Wahn, Halluzinationen und katatone Erscheinungen.

Kurt Schneiders Konzept einige Jahrzehnte später (1957) stellte dann im weiteren Verlauf einen ersten Versuch der Operationalisierung der Diagnostik dar, indem er

Symptome ersten Ranges wie z. B. Wahnwahrnehmung, akustische Halluzinationen in Form von dialogisierenden und kommentierenden Stimmen sowie Ich-Störungen und zweiten Ranges wie Wahn, sonstige Halluzinationen, Störungen der Affektivität u.a. postulierte.

1.2 Epidemiologie

Das Risiko, im Laufe des Lebens mindestens einmal an einer schizophrenen Episode zu erkranken, liegt international zwischen 0,5 und 1,6 % (Cannon und Jones, 1996). Die Anzahl der Ersterkrankungen im Hauptrisikualter (15-59 Jahre) (Inzidenzrate) liegt zwischen 0,16 und 0,42 pro 1000 Einwohner und die Erkrankungshäufigkeit zu einem bestimmten Zeitraum in einer definierten Bevölkerung schwankt zwischen 1,4 und 4,6 pro 1000 Einwohner (Punktprävalenz) (Jablensky 2000).

Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auf. Obwohl die Lebenszeitinzidenz für beide Geschlechter gleich ist, erkranken Männer 3 bis 4 Jahre früher als Frauen, wobei hierfür psychosoziale, subtypologische und neurohumorale Faktoren, sowie eine Schutzwirkung des Östrogens diskutiert wird (Häfner et al. 1993). In Deutschland befinden sich ca. 97 % aller an Schizophrenie Erkrankten in ambulanter Behandlung, nur etwa 3% in stationärer Langzeitbehandlung (Besthehorn et al. 1997). Die Schizophrenie zählt zu den am häufigsten zur Behinderung („Disability Adjusted Life Years“) führenden Erkrankungen im Alter von 15-44 Jahren mit hohen direkten und indirekten Kosten pro Jahr in Deutschland von ca. 4 bis 9 Milliarden Euro (bei etwa 400.000 erkrankten Patienten). Diese sind damit denen somatischer Volkskrankheiten mindestens vergleichbar (Kissling et al.1999). Die Hälfte aller psychiatrischen Versorgungsleistungen in vielen Ländern wird für die Versorgung für Patienten mit einer Schizophrenie aufgewandt.

1.3 Klinisches Bild und Diagnose

Die Schizophrenie ist eine komplexe Erkrankung, die wesentliche Bereiche des seelischen Erlebens beeinträchtigt und durch ein charakteristisches Störungsmuster in den Bereichen Denken, Wahrnehmung, Ich-Funktionen, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik gekennzeichnet ist. Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis

können in wechselnder Ausprägung ebenfalls beteiligt sein, während Bewusstseinslage und Orientierung in der Regel ungestört bleiben.

Die Symptomatik einer schizophrenen Erkrankung variiert nicht nur von Patient zu Patient, sondern kann auch während des Krankheitsverlaufs bei ein- und demselben Patienten erhebliche Variationen zeigen. Für die Klassifikation der Symptome ist die Unterscheidung zwischen sogenannter Positiv- und Negativsymptomatik von Bedeutung (Möller et al. 2005). :

Zur Positivsymptomatik zählen Wahnvorstellungen (z.B. Verfolgungs-, Beziehungs-, Größenwahn), Halluzinationen (v. a. akustische, aber auch optische, olfaktorische oder gustatorische Halluzinationen) und Ich-Erlebnis-Störungen (z.B. Gedankeneingebung, -ausbreitung, -entzug). Die Negativsymptomatik wird durch die sogenannten 6 „A“-Symptome Alogie (Verarmung der Sprache, verlängerte Antwortlatenz), Affektverflachung (Verarmung des Fühlens und der Ausdruckfähigkeit), Apathie (Mangel an Energie und Antrieb), Anhedonie (Unfähigkeit, Freude zu empfinden), Asozialität (Mangel an sozialen Interaktionen) und Aufmerksamkeitsstörungen bestimmt.

Die heutigen operationalisierten Diagnosesysteme ICD-10 („International Classification of Diseases“, 10.Fassung) und DSM-5 („Diagnostical and Statistical Manual“, 5. Revision) legen die Diagnose der Schizophrenie durch einen Kriterienkatalog fest. Die für die Diagnosestellung einer Schizophrenie erforderlichen Zeitkriterien unterscheiden sich in beiden Systemen, es finden sich aber auch große Überlappungsbereiche. Beiden Systemen gemeinsam ist jedoch die Forderung, dass keine Anhaltspunkte für eine Hirnerkrankung oder für eine das Gehirn affizierende Allgemeinerkrankung vorliegen dürfen (Möller et al. 2005).

In Abhängigkeit von der spezifischen Symptomatik lassen sich verschiedene Subtypen unterscheiden, wobei zu beachten ist, dass diese keine eigenen stabilen Krankheitseinheiten bilden, sondern als Syndrome anzusehen sind, die beim gleichen Patienten während des Krankheitsverlaufs ineinander übergehen können. Nach ICD-10 werden folgende Subtypen oder Zustände unterschieden (Dilling, 2000): Hierzu zählen die paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (ICD-10: F20.0), die hebephrene Schizophrenie (ICD-10: F20.1), die katatone Schizophrenie (ICD-10: F20.2), die undifferenzierte Schizophrenie (ICD-10: F20.3), die postschizophrene

Depression (ICD-10: F20.4), das schizophrene Residuum (ICD-10: F20.5) und die Schizophrenia simplex (ICD-10: F20.6).

1.4 Schizophrenie: Ätiopathogenese

Die genauen Ursachen für die Entstehung und Entwicklung einer Schizophrenie sind bislang noch weitgehend unbekannt. Allgemein akzeptiert ist heutzutage die Annahme einer multifaktoriellen Genese, welche wohl am treffendsten durch das „Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell (Nüchterlein et al. 1994) beschrieben wird. Hierbei wird postuliert, dass im Sinne einer Interaktion genetischer Disposition und biologischer und psychosozialer Einflussfaktoren eine Störung der normalen Hirnentwicklung hervorgerufen wird.

Zahlreiche Familien-/Zwillings- und Adoptionsstudien konnten eine familiäre Komponente in der Entstehung der schizophrenen Erkrankung belegen (z.B. Portin und Alananen 1997, Mc Guffin et al. 1995). So wurde ein deutlich höheres Erkrankungsrisiko in betroffenen Familien, welches mit dem Verwandtschaftsgrad ansteigt, im Vergleich zur gesunden Bevölkerung gefunden. Demnach liegt bei Verwandten 2. Grades das Erkrankungsrisiko bei 5%, bei Angehörigen 1. Grades schon bei 12%. Für Kinder, deren beide Elternteile erkrankt sind, steigt das Risiko sogar auf 40% (Cannon et al. 1998). Ein besonderes Augenmerk verdienen ebenso Zwillingsstudien, in welchen man monozygote mit heterozygoten Zwillingspaaren verglich und hierbei auf eine Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen von 46%-68%, bei zweieiigen von 0%-28% stieß, was die Relevanz der genetischen Komponente unterstreicht (Cardno und Gottesman 2000, Sullivan et al. 2003).

Adoptionsstudien wiesen indessen eine eher untergeordnete Rolle von familiären Umgebungsfaktoren nach, da adoptierte Kinder, die von schizophrenen Eltern stammten, aber bei gesunden Adoptiveltern aufwuchsen, im Vergleich zu Adoptierten, die bei schizophrenen Adoptiveltern lebten, ein höheres Risiko hatten an Schizophrenie zu erkranken (Kendler et al. 1994).

Wichtige Erkenntnisse veränderter biochemischer Neurotransmittersysteme bei Erkrankten erlangte man aufgrund pharmakologischer Effekte in der Therapie der Schizophrenie (Snyder 1976). So wird die Hypothese einer dopaminergen

Hyperaktivität im mesolimbischen Dopaminsystem als biochemisches Korrelat der Positivsymptomatik durch die antipsychotische Wirksamkeit von Neuroleptika mittels Dopamin (D2)-Rezeptorblockade gestützt. Auch die Verabreichung hoher Amphetamingaben bei gesunden Kontrollpersonen, die schizophrenieähnliche Symptome hervorriefen, bzw. Amphetamingabe bei schizophrenen Patienten, die zu einer Verstärkung der schizophrenen Symptomatik führten, festigten diese Annahme. Umgekehrt wird eine Hypoaktivität des mesokortikalen dopaminergen Systems mit der Ausbildung der Negativsymptomatik in Verbindung gebracht, die nicht zuletzt auch durch Studien belegt werden, die auf die Wirkung klassischer Neuroleptika wie Chlorpromazin oder Haloperidol eingingen und dabei feststellten, dass diese zwar eine Verringerung der Positivsymptomatik, nicht aber der Negativsymptomatik bewirkten (Davis et al. 1991).

Neben Dopamin steht ein weiterer Neurotransmitter im Mittelpunkt derzeitiger Untersuchungen schizophrener Erkrankungen. Die Glutamathypothese der Schizophrenie geht wesentlich davon aus, dass die typischen Krankheitssymptome durch eine Unterfunktion des glutamatergen kortikostriatalen und kortikomesolimbischen Systems hervorgerufen werden. Anstoß dieser Untersuchungen war die Tatsache, dass nicht nur Dopaminagonisten, wie z.B. Amphetamine, sondern auch Glutamatantagonisten wie Phencyclidin Positiv- als auch Negativsymptome auslösen (Miyamoto et al. 2003, Coyle & Tsai 2004). In Folge einer Unterfunktion des glutamatergen Systems, die man besonders in medialen Temporallappenstrukturen nachweisen konnte, käme es im Sinne der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Rückkopplungsschleife indirekt zur Öffnung des thalamischen Filters und damit zu ungesteuertem Zufluss sensorischer Informationen zum Kortex, die letztendlich das psychotische Erleben erklären könnten.

Inzwischen sind auch zahlreiche andere Neurotransmittersysteme wie z.B. GABA, als eines der wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter, aber auch Noradrenalin, Acetylcholin oder Serotonin Gegenstand der weltweiten Erforschung der Schizophrenie (z.B. Harrison 1999).

Eine aktuelle Publikation von Kahn und Sommer aus dem Jahr 2015, die zahlreiche Forschungsarbeiten in den letzten Jahren verglich, kam zu der Schlussfolgerung, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Patienten mit Schizophrenie ein

verringertes Volumen der weißen und grauen Hirnsubstanz im Vergleich zu altersgematchten Kontrollprobanden aufweisen, wobei der Verlust der grauen Substanz im Laufe der Erkrankung noch fortschreitet, hingegen das Volumen der weißen Substanz stabil bleibt oder teilweise sogar wieder zunimmt.

Eine erniedrigte glutamaterge Signalübertragung mit konsekutiver erhöhter striataler Dopaminsynthese, soll zur Entwicklung psychotischer Symptome führen. Welche Rolle diese letztere aber bei der Entstehung kognitiver Symptome spielt, ist weniger deutlich. Vielmehr sind einige dieser kognitiven Dysfunktionen bei Schizophrenie nach Meinung der Autoren eher auf die NMDA-Rezeptorunterfunktion zurückzuführen. Dieser Rezeptor nimmt eine entscheidende Rolle während der Gehirnreifung ein und stellt die Basis für eine angemessene Entwicklung höherer kognitiver Funktionen wie Lernen und Gedächtnis dar. Diese Rezeptorfunktion könnte durch Umweltfaktoren wie Hypoxie, Geburtsstress oder Infektionen beeinträchtigt werden. Im Falle einer Unterfunktion hätte diese wiederum eine Verminderung inhibitorischer Signalübertragung durch GABAerge Neurone zur Folge, was zur kognitiven Dysfunktion beiträgt (Kahn und Sommer 2015).

1.5 Hirnstrukturelle Befunde bei Schizophrenie

Anhand von post-mortem-Untersuchungen, aber v.a auch durch die Anwendung bildgebender Verfahren wie der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) konnten in den letzten Jahrzehnten Hinweise gefunden werden, dass strukturelle und funktionelle Hirnanomalien mit der Schizophrenie assoziiert sind.

So konnten sowohl kortikale als auch subkortikale Hirnareale identifiziert werden, die Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen aufwiesen.

Einen der Befunde stellt die Erweiterung des Ventrikelsystems, speziell der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels dar (z.B. Andreasen et al. 1982, Elkis et al. 1995, Gaser et al. 2004), welche auch in Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf steht. Ein chronischer Krankheitsverlauf zeigte eine stärkere Zunahme der Ventrikelvergrößerungen (Andreasen et al. 2003).

Es wurden aber nicht nur Veränderungen der Liquorräume gefunden. Insbesondere waren auch Kortex, Thalamus, Basalganglien und das limbische System betroffen.

Unter den kortikalen Strukturen stehen seit geraumer Zeit v.a. Volumenreduktionen bestimmter Bereiche des Temporallappens im Fokus der Untersuchungen (z.B. Harvey et al. 1993, De Lisi et al. 1994, McCarley et al. 1999, Szesko et al. 2003). Einer der am häufigsten replizierten Befunde stellen hierbei Volumenreduktionen des superioren auditorischen Gyrus dar (z.B. DeLisi et al. 1994, Kasai et al. 2003). Auch Strukturen des limbischen Systems, v.a. des Amygdala-Hippocampus-Komplexes, sowie parahippocampaler Gyrus sind betroffen (Rossi et al. 1990, Marsh et al. 1994, Szesko et al. 2003).

In Bezug auf den Frontallappen wurden ebenfalls Volumenreduktionen (Woodruff et al. 1997, Wolkin et al. 1998, Mitelman et al. 2003) nachgewiesen, die möglicherweise auch mit schizophrener Negativsymptomatik in Zusammenhang stehen (Roth et al. 2004).

In einer Metaanalyse, die insgesamt 40 Studien zwischen 1986 und 1996 untersuchte, konnte eine große Übereinstimmung hinsichtlich Veränderungen der eben genannten Strukturen gefunden werden. Bei den Erkrankten wurden bis auf wenige Ausnahmen ein leicht vermindertes Gesamthirnvolumen (gemittelte Reduktion 3%), Verkleinerungen des Temporal-, des Frontal-, Parietal- und Okzipitallappens und eine Verminderung der Amygdala-Hippocampus-Region (6,5% links, 5,5 % rechts) festgestellt (Lawrie und Abukmeil 1998). Eine aktuellere Metaanalyse aus dem Jahr 2005, die 15 strukturelle MRT-Studien analysierte, die zwischen 2001 und 2004 publiziert wurden, und die insgesamt 390 Patienten mit Schizophrenie und 346 gesunde Kontrollpersonen beinhaltete, bestätigte als Schlüsselregionen struktureller Aberrationen bei Schizophrenie den linken superioren temporalen Gyrus sowie den linken medialen Temporallappen, bei dem signifikante Volumenreduktionen bei schizophrenen Patienten gefunden wurden (Honea et al. 2005).

Nach unserer Erkenntnis wurde bisher noch keine Studie publiziert, die auf einem breiteren störungsübergreifenden, transdiagnostischen Ansatz basiert, also verschiedene psychiatrische Erkrankungen wie bipolare affektive Störung, Zwangsstörung sowie Schizophrenie bezüglich hirnvolumetrischer Parameter, in diesem Fall der Balkenfläche, mit einer gesunden Kontrollgruppe verglich.

Dennoch soll hier noch mal darauf hingewiesen werden, dass das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit auf den Befunden bei den schizophrenen Patienten liegt und dass dementsprechend die nachfolgenden anderen psychiatrischen Krankheitsentitäten einen kleineren Raum in dieser Dissertation einnehmen und im Wesentlichen dem Zwecke des Vergleiches dienen.

1.6 Hirnstrukturelle Befunde bei bipolarer Psychose

Bipolare Psychosen sind gekennzeichnet durch episodische, willentlich nicht kontrollierbare und extreme Auslenkungen des Antriebs, der Aktivität und der Stimmung, die weit über außerhalb des Normalniveaus in Richtung Depression oder Manie schwanken. Obwohl die Ursachen für die Entstehung dieses Krankheitsbildes immer noch nicht vollständig geklärt sind, rücken v.a. in den letzten 25 Jahren zerebrale Strukturabweichungen in den Fokus der Untersuchungen.

Seit den 80er Jahren wurden immer wieder Studien, welche die Hirnmorphologie bei bipolaren Patienten untersuchten, veröffentlicht, die sehr heterogene Ergebnisse lieferten, wobei die widersprüchlichen Befunde wahrscheinlich auf kleine Patientensamples, auf den Einfluss der Medikation, sowie demographische und klinische Variablen zurückzuführen sind. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2004 bestätigt genau diese Heterogenität der Ergebnisse. Es wurden insgesamt 26 Studien, die ein Sample von 404 Patienten einschloss, folgendermaßen beurteilt. Bipolare Patienten wiesen zwar fast alle einen vergrößerten rechten Seitenventrikel auf, den anderen untersuchten Hirnarealen allerdings konnten aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse keine signifikante Bedeutung beigemessen werden (McDonald 2004).

Ein Jahr später wurde eine Meta-Analyse publiziert, die sich auf „early-onset-bipolare Patienten, also Kinder und Jugendliche konzentrierte. Sie umfasste insgesamt 11 strukturelle MRT-, 7 Magnetresonanztomographie- und 2 funktionelle MRT-Studien zwischen 1990 und 2005. Bei bipolaren Ersterkrankten wurden strukturelle Abweichungen hinsichtlich Gesamthirnvolumen, weißer Substanz, superioren temporalen Gyrus, Putamen, Thalamus, Amygdala und Hippocampus gefunden. Unter Zuhilfenahme der Magnetresonanztomographie stieß man auf Veränderungen des dorsolateralen präfrontalen Cortex, des anterioren Cingulums und der Basalganglien. Eine funktionelle MRT-Studie berichtete über eine verstärkte

Aktivierung in Putamen und Thalamus, eine zweite über eine von der Norm abweichende präfrontale, subkortikale Aktivität (Frazier 2005).

Auch Strakowski und Kollegen analysierten in ihrer Übersichtsarbeit die Forschungsarbeiten der vergangenen 15 Jahre, die strukturelle und funktionelle MRT-Studien, aber auch Positronenemissionstomographie (PET) und die Magnetresonanztomographie (MRS) beinhalteten. Der Großteil der Studien berichtete über neuroanatomische Auffälligkeiten im Bereich des präfrontalen Kortex, insbesondere einer Volumenreduktion der grauen Substanz in dieser Region. Arbeiten, die bestimmte Teilregionen des präfrontalen Kortex analysierten, fanden konsistente Ergebnisse hinsichtlich einer Verkleinerung des anterioren cingulären Kortex unterhalb des Genu des Corpus callosum (SGPFC, subgenualpräfrontaler Kortex). Dieser Abschnitt soll u.a. verantwortlich sein für Stimmungsmodulation. Allerdings kritisieren die Autoren auch hier das Fehlen von Studien, die mehrere psychische Erkrankungen miteinander vergleichen, da die Spezifität der Befunde somit unklar bleibt.

Da v.a. auch präfrontale Striatum-Thalamus-Schleifen mit der Modulation emotionalen, kognitiven und sozialen Verhaltens assoziiert sind, wurden auch diese Strukturen untersucht. Unter den subkortikalen Strukturen wurde in einigen Arbeiten ein vergrößertes Striatum gefunden, allerdings in anderen Untersuchungen nicht. Ebenso stieß man teilweise auf eine Caudatum-Vergrößerung. Die Datenlage zu Thalamusaberrationen war sehr heterogen, sodass sie hier unerwähnt bleibt. Auch eine Zunahme des Hippocampusvolumens wurde in manchen Studien gefunden, konnte aber in anderen nicht repliziert werden. In den drei jüngsten, unabhängigen Studien wurde eine Amygdala-Vergrößerung bei normaler Hippocampusgröße detektiert, welche wohl auf eine spezifische neuroanatomische Abnormität hindeuten könnte, da diese Studien bipolare Patienten mit schizophrenen Patienten verglichen und schizophrene Patienten im Vergleich dazu eine kleinere Amygdala und ein kleineres Hippocampusvolumen aufwiesen.

Da auch das Kleinhirn, im Besonderen der Kleinhirnwurm stark mit limbischen Hirnstrukturen verbunden ist, wurde auch diese Struktur bei bipolaren Störungen erforscht und man kam zu folgendem Ergebnis: Patienten mit multiplen affektiven Episoden, also chronisch Erkrankte, zeigten eine verkleinerte Kleinhirnwurmgröße als erstmals Erkrankte oder gesunde Kontrollpersonen. Die Kleinhirnwurmgröße scheint sich mit der Zahl der affektiven Episoden zu reduzieren.

Wieder andere Arbeiten untersuchten die Ventrikelgröße sowie Änderungen periventrikulärer Strukturen (z.B. Striatum und Hippocampus) zwischen chronisch bipolar Erkrankten, Ersterkrankten und gesunden Kontrollen. Chronisch Kranke wiesen signifikant höhere Volumina der Ventrikel als Ersterkrankte und gesunde Kontrollpersonen auf, die beiden letzteren unterschieden sich nicht. Die Gruppe der chronisch Kranken zeigte keinerlei Veränderungen in periventrikulären Strukturen, die u.U. die größeren Ventrikel erklären könnten; umgekehrt führte eine Ventrikelvergrößerung auch nicht zum Verlust grauer Substanz in periventrikulären Strukturen (Strakowski et al. 2005).

Im Jahr 2008 wurde eine der umfangreichsten Meta-Analysen, welche die letzten 25 Jahre mit insgesamt 98 strukturellen MRT-Studien über bipolare Psychosen unter Augenschein nahm, veröffentlicht. Demnach waren auch hier bipolare Patienten assoziiert mit einer Vergrößerung der Seitenventrikel und einer erhöhten Hyperintensität der weißen Hirnsubstanz (Kempton 2008).

2009 folgte dann eine weitere Meta-Analyse mit ähnlichen Ergebnissen, welche MRT-Studien beurteilte, die strukturelle, zerebrale Abweichungen zwischen bipolaren Patienten, gesunden Probanden und schizophrenen Patienten gegenüberstellte. Patienten mit bipolarer Psychose waren gegenüber der gesunden Kontrollgruppe demnach charakterisiert durch Verminderung des Gesamthirnvolumens und des Präfrontallappens, sowie durch ein vergrößertes Volumen des Globus pallidum und der Seitenventrikel. Im Vergleich zu schizophrenen Patienten waren bipolare Probanden allerdings assoziiert mit kleineren Seitenventrikeln und vergrößerter Amygdala (Arnone 2009).

1.7 Hirnstrukturelle Befunde bei der Zwangserkrankung

Eine Zwangsstörung (ICD-10: F42) ist eine psychische Erkrankung, die durch folgende Hauptmerkmale gekennzeichnet ist:

- Es drängen sich wiederholt meist stereotype Gedanken auf und/oder
- Die Betroffenen müssen einzelne, meist ritualisierte Handlungsabläufe gegen ihren Willen wiederholen

Den Betroffenen gelingt es nicht, die Zwangsgedanken und Zwangshandlungen zu unterdrücken oder zu verdrängen. Zwangsgedanken handeln oft von Themen wie Unsauberkeit, Ordentlichkeit, Mängeln, Fehlern oder Sexualität. Die Zwangsgedanken werden von den Patienten abgelehnt und lösen eine unangenehme Anspannung aus. In der Regel folgen auf Zwangsgedanken Zwangshandlungen, um dadurch das unangenehme Anspannungsgefühl zu unterdrücken. Zwangshandlungen äußern sich daher häufig in Form von Kontrollhandlungen und Wasch- oder Reinigungsritualen. Werden Zwangshandlungen nicht ausgeführt, erhöht sich das Anspannungsgefühl der Betroffenen.

Obwohl Zwangsstörungen immer noch Objekt ätiologischer Kontroversen sind, wird seit den letzten Jahren die These durch zahlreiche Studien unterstützt, dass zerebrale Abweichungen zumindest im frontal-subkortikalen Schaltkreis in der Pathophysiologie von Zwangsstörungen involviert sind (Saxena et al. 1998). Die meisten Studien, die mittels der Positron- Emissions-Tomographie bestimmte Hirnareale untersuchten, stießen auf erhöhte metabolische Aktivität des orbitofrontalen Kortex und subkortikaler Strukturen, wie Caudatum und Putamen (z.B. Baxter et al.1988, Rauch et al. 1994). Im Kontrast zu diesen funktionellen Studien zeigten volumetrische Studien eher widersprüchliche Ergebnisse auf. Einige berichteten über signifikant kleinere Volumina im orbitofrontalen Kortex (Szesko et al. 1999) und im Nucleus caudatus, (Robinson et al. 1995, Rosenberg et al. 1997), was pathophysiologisch auf einen degenerativen Prozess hindeuten könnte. Andere Arbeiten berichteten über keine signifikanten Unterschiede (Jenike et al. 1996, Bartha et al. 1998). Eine wissenschaftliche Studie über strukturelle Hirnveränderungen bei medikamentennaiven pädiatrischen Patienten mit Zwangsstörungen aus dem Jahr 2004 konnte zwar ebenfalls einen verkleinerten Globus pallidum nachweisen, aber weder die Volumina des Nucleus caudatus, noch die des Putamen oder frontaler weißer Hirnsubstanz unterschieden sich signifikant von jenen der Kontrollgruppe (Szesko et al. 2004). Diese inkonsistenten Befunde sind wahrscheinlich auf unterschiedliche methodische Ansätze zurückzuführen.

Gyrifizierungsstörungen besonders im präfrontalen Kortex sind wie schon bereits erwähnt mit Schizophrenie assoziiert; seit kurzer Zeit werden solche Normabweichungen auch bei Zwangspatienten diskutiert. Wobrock und seine

Mitarbeiter publizierten 2010 eine Arbeit, die genau diese Hypothese untersuchte. Sie kam zu dem Schluss, dass Zwangspatienten einen signifikant reduzierten Gyrfikationsindex in der linken Präfrontalregion und weniger stark ausgeprägt auch rechts, also eine präfrontale Hypogyrifizierung, aufwiesen (Wobrock et al. 2010).

1.8 Corpus callosum

1.8.1 Makroanatomische Organisation

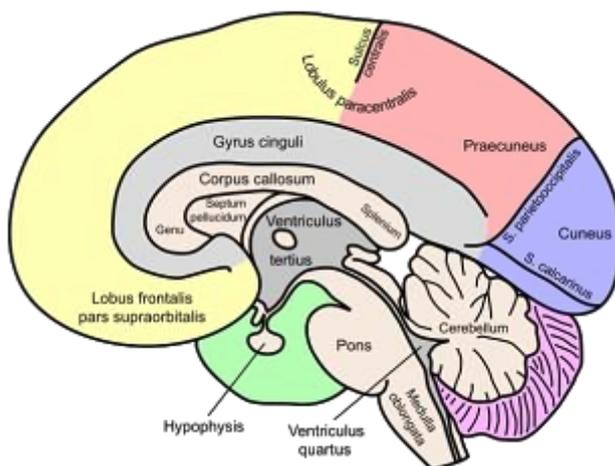
Auf einem Medianschnitt des Gehirns ist das Corpus callosum recht gut an seiner charakteristischen Gestalt zu erkennen (Abb.1, Seite 17). Dem morphologischen Erscheinungsbild folgend kann die Gesamtstruktur in mehrere Unterbereiche eingeteilt werden. Der Balken wird in ein Genu corporis callosi (Balkenknie), in einen mittleren Truncus corporis callosi (Balkenstamm) und einen hinteren etwas dickeren Abschnitt, dem Splenium corporis callosi (Balkenwulst) unterteilt. Die Bezeichnung Isthmus (lat. Engpass) kennzeichnet die verengte Stelle im anterioren Bereich des Splenium. Die Bezeichnung Rostrum (lat. Schnabel) steht für den nach innen gebogenen vorderen Ausläufer des Genu. Das Corpus callosum bildet mit seinen querverlaufenden Fasermassen das Dach der Seitenventrikel (Trepel, 1995). Auf diese Unterteilung in mehrere Unterbereiche wird hinsichtlich Funktion und Bedeutung in den folgenden Kapiteln noch ausführlich eingegangen.

Abb.: 1



Mediansagittale Ansicht eines T1-gewichteten MRT-Datensatzes mit Umfassung und Markierung der Querschnittsfläche des Corpus callosum (encyclopedia of science: www.david.darling.info/encyclopedia/C/corpus_callosum.html)

Abb.:2



Schematische mediansagittale Ansicht eines Gehirnes (www.img.buddy.com)

1.8.2 Funktionelle Topographie

Der Balken (Corpus callosum, CC) ist nicht nur die größte Struktur der weißen Hirnsubstanz, sondern auch die größte der drei Endhirnkommissuren und sorgt in zentraler Lage des Gehirns für den Informationsaustausch zwischen den beiden Hirnhälften.

Dabei wird der Balken aus rund 200 Millionen Nervenfasern gebildet, die hauptsächlich gleichartige Funktionszentren in der jeweils gegenüberliegenden Großhirnrinde miteinander verknüpfen. Neokortikale Areale beider Hemisphären werden anhand einer anterioren-posterioren Topographie über das CC verbunden, d.h. frontale kortikale Areale projizieren über das anteriore Corpus callosum, posterior-temporale, parietale und occipitale kortikale Areale projizieren über das posteriore Corpus callosum.

Das Kommissurensystem des CCs hat nicht nur hinsichtlich der funktionellen Spaltung des Großhirns in eine mehr rational-intellektuelle bzw. verbal-arithmetische Hälfte eine wichtige Bedeutung. Es ermöglicht auch, dass z.B. der rechte Okzipitallappen die visuellen Informationen des linken Gesichtsfeldes, der linke Okzipitallappen diejenige des rechten Gesichtsfeldes verarbeitet und beide im Sinne einer sekundären Integration des im ganzen Gesichtsfeld Gesehenen miteinander kommunizieren. Gleiches gilt für die somatosensible Rinde, die nur taktile Reize aus der kontralateralen Körperhälfte empfängt, und für nahezu alle anderen rezeptiven und motorischen Zentren des Großhirnkortex. Allerdings sollten immer nur sekundäre oder assoziative, nicht aber primäre Rindenfelder beider Seiten über den Balken kommunizieren (Trepel, 1995).

Bezogen auf die oben erwähnten verschiedenen Subregionen konnte gezeigt werden, dass das Corpus callosum demnach also topografisch aufgebaut ist, wobei die Axone nach ihrem kortikalen Ursprungsort geordnet durch das Corpus callosum ziehen (Abe et al., 2004; S. Clarke, 2003). So verbinden beispielsweise Nervenfasern im Genu mediale und laterale Rindenareale des frontalen Cortex (Forceps minor), während über das Rostrum v.a. orbitofrontale Gebiete miteinander verbunden werden. Über den Truncus hingegen ziehen Cortexareale von prä-/und postzentralen Gebieten. Verbindungen des Temporallappens ziehen über die weiter posterior gelegenen Abschnitte, wie Isthmus und Splenium, während Areale des Okzipitallappens ausschließlich über das Splenium (Forceps major) miteinander

verbunden sind. Lässt man nicht außer Acht, dass diese aufgeführten Cortexareale auch für unterschiedliche Funktionen verantwortlich sind, wird einem gleichermaßen die Wichtigkeit der verschiedenen Abschnitte des Balkens bewusst und somit lassen sich Rückschlüsse ziehen, dass die anatomische Topografie gewissermaßen auch eine „funktionelle“ Organisation repräsentieren könnte („functional channels“, sensu Banich, 1995).

Die Dichte der Axone innerhalb des Corpus callosum beträgt beim Menschen etwa 300.000 bis 400.000 Axone pro mm, wobei es Unterschiede zwischen den Subregionen gibt (Aboitiz et al., 1992a; Tomasch, 1954). Studien, die sich mit dem mikrostrukturellen Aufbau des CCs befassten, haben herausgefunden, dass die Axondichte im Genu höher ist als im Splenium (Highley et al., 1999; Tomasch, 1954), was sich durch den höheren Myelinisierungsgrad und dem damit höheren Axondurchmesser in posterioren Regionen erklären lässt. So finden sich dünne Axone mit einem Durchmesser von 0,4 bis 1 μm v. a. im Bereich des Genu und Splenium und komplementär dazu dickere Axone mit einem Durchmesser von 1 bis >5 μm hauptsächlich im posterioren Truncus. Gleichermäßen verhält es sich auch beim Myelinisierungsgrad: unmyelinisierte Axone repräsentieren im Genu etwa 16%, im Truncus und Splenium jeweils nur 5% (Aboitiz et al., 1992a; Olivares, Montiel und Aboitiz, 2001).

Diese Variation des Axondurchmessers korreliert natürlich auch mit der Übertragungszeit von Informationen im Cortex: je höher die Axondicke ist, desto höher ist auch die Übertragungsgeschwindigkeit von Nervenimpulsen. Dieser Zusammenhang lässt auf unterschiedliche Funktionen der Axone im interhemisphärischen Austausch schließen. So geht man derzeit davon aus, dass Neurone mit dicken, schnellleitenden Axonen möglicherweise für die Übertragung von sensorischen Informationen aus primären und sekundären Hirnarealen zuständig sind, so kommen Neurone mit dünnen Axonen für den weniger zeitkritischen Austausch, z. B. zur interhemisphärischen Koordination von Verarbeitungsschritten in Frage (Banich, 1998; Hellige, 1993; Schüz und Preißl, 1996).

Neuartige Magnet-Resonanz-Tomographie-Techniken, wie z.B. die DTI (Diffusions-Tensor- Bildgebung), die es ermöglicht, die Mikrostruktur des Hirngewebes am lebenden Menschen zu untersuchen (durch das Messen der Diffusion von Wassermolekülen), konnten Variationen dieser Mikrostruktur in Abhängigkeit von

Händigkeit und Geschlecht nachweisen. So fand sich eine größere Anzahl und/oder höhere Dichte an Axonen, eine stärkere Myelinisierung, oder ein stärkeres Auftreten von nicht-axonalen Strukturen bei Linkshändern (Westerhausen et al., 2004). Je stärker also der natürlich auftretende Verlust von callosalen Axonen in der späten prä- und frühen postnatalen Entwicklung, desto ausgeprägter ist die funktionale Lateralisierung und desto unwahrscheinlicher ist das Auftreten von Linkshändigkeit. Bei Männern fand sich eine höhere Gerichtetheit der Diffusion im CC (R. Westerhausen et al., 2003). Genau diese mikrostrukturelle Integrität des CCs ist auch beim Krankheitsbild der Schizophrenie in Frage gestellt. Messungen an T1-gewichteten MRI-Bildern ergaben eine abnorm geringe Signalintensität des Balkens im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (z.B. Diwadkar et al., 2004).

Bisher veröffentlichte histologische Studien deuten auf eine geringere Anzahl an callosalen Axonen bei stärkerer Myelinisierung im CC bei Männern hin (z.B. Highley et al., 1999). Andere Studien bestätigten ebenfalls Geschlechtsunterschiede, aber mit völlig anderen Ergebnissen. So fand Dubb et al. heraus, dass das Splenium bei Frauen größer, während bei Männern das Genu vergrößert ist ($p < 0,001$). Zusätzlich unterscheidet sich der Balken auch bezüglich altersbedingter Entwicklungen: die weiblichen Splenia haben die Tendenz, sich im Laufe des Lebens aufzuweiten, bei Männern hingegen schrumpft das Genu (Dubb et al., 2003). Eine weitere Studie stieß zwar auf signifikante Unterschiede bzgl. der Form des Balkens, widerlegten aber die These des Flächenunterschiedes einzelner Subsegmente des CCs innerhalb der beiden Geschlechter. So wurde anhand subjektiver Beobachtung das Splenium bei Frauen als wulstiger und bei männlichen Probanden als röhrenförmiger beschrieben, was nachfolgende mathematische Auswertungen auch bestätigen konnten. Allerdings konnten Messungen nachweisen, dass das CC-Areal im Kindesalter anwächst und im Erwachsenenalter –aber ausschließlich bei Frauen- wieder kleiner wird. Dieser Prozess konnte bei Männern in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden (Allen et al., 1991).

Weitere Studien fokussierten sich speziell auf die Beziehung zwischen Alter, Geschlecht und Händigkeit und dem Corpus callosum und folgerten mittels MRT-Messungen, dass der Balken zwar in seiner Gesamtheit mit dem Alter schrumpft, sie konnten aber keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht und nur

minimale Unterschiede hinsichtlich Händigkeit finden (Hopper et al., 1994, Pozzilli et al., 1994).

1.8.3 Untersuchungen des Corpus callosum bei schizophrenen Patienten

Neuropsychiatrisches Interesse hinsichtlich der Morphologie des Balkens begann erstmals auch bei schizophrenen Patienten zu wachsen, als erste post-mortem Studien in den 70er und 80er Jahren veröffentlicht wurden. Diese beschrieben eine Zunahme der durchschnittlichen Breite des callosalen Truncus bei 10 chronisch an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Rosenthal und Brigelow 1972, Brigelow et al. 1983). Lange Zeit wurden diese Ergebnisse in Frage gestellt; eine kleine Stichprobengröße, unterschiedliche Todesursachen bei Patienten und Kontrollen und Fixations- und Färbetechniken bei post-mortem-Studien, die das Hirngewebe oft anschwellen ließen, warfen Zweifel an der Repräsentativität der Studien auf. Zahlreiche Studien befassten sich mit Fällen über an Schizophrenie Erkrankten und gleichzeitiger kompletter Agenesie des CCs, die Fragen über den Zusammenhang zwischen callosaler Dysfunktion und Schizophrenie, aber auch anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. M. Alzheimer, aufwerfen (Lewis et al., 1988, Chinnasamy et al., 2006, Motomura et al., 2002).

Andererseits unterstützen festgestellte schizophrenie-ähnliche Symptome bei Patienten mit einem Lipom im Corpus callosum ebenfalls diese These (z.B. Baumann et al., 2006).

Erst die weit gefächerten Einsatzmöglichkeiten des MRI Mitte der 80er Jahre erlaubten eine direkte Visualisation des Corpus callosum in vivo und somit eine neue Vorgehensweise in der neuropsychiatrischen Forschung. Das MRI-Verfahren erlaubte quantitative Messungen des CCs mit unbegrenzter Stichprobengröße, eine Verringerung von post-mortem-Artefakten und ein vereinfachteres Messen. Struktur- und Beobachtungsgleichheit, sowie Randomisierung der Gruppen konnten in die nun kontrollierten Studien mit herangezogen werden. Bis heute existiert eine Vielzahl an strukturellen MRI-Studien, die sich mit der Morphologie des Balkens bei schizophrenen Patienten auseinandersetzen (z.B. Woodruff et al. 1997, Meisenzahl et al. 1999, Keshavan et al. 2002, Bachmann et al. 2003, Downhill et al. 2005, Price et al. 2005, Walterfang et al. 2008, Johnson et al. 2013, Walterfang et al. 2014, Li J

et al. 2014, Collinson et al. 2014). Trotz dieser technischen Errungenschaften fanden diese Studien keinen gemeinsamen Konsens, die Ergebnisse waren widersprüchlich. Unterschiede in der Morphologie des Balkens wurden meist zwar bei Schizophrenen gefunden – diese waren aber nicht einheitlich.

Zahlreiche Studien an schizophrenen Patienten rückten das Geschlecht in den Mittelpunkt ihrer Untersuchungen. So fand Nashrallah et al. folgendes heraus: während sich das CC bezüglich der Breite schizophrener Männer nicht von denen gesunder Kontrollen unterschied, wurde bei Frauen eine hoch-signifikante Vergrößerung in der callosalen anterioren und mittleren Dicke gefunden (Nashrallah et al. 1986). In anderen Studien hatten männliche gesunde Kontrollen dickere CCs als weibliche gesunde Kontrollen, während weibliche Schizophrene ein dickeres posteriores callosum als männliche Schizophrene aufwiesen (Raine et al. 1990, Colombo et al. 1993). Andererseits beschrieb Hoff eine kleinere Gesamtfläche des CCs bei an Schizophrenie Erkrankten weiblichen Patienten (Hoff et al. 1994).

In Arbeiten, welche sich vor allem auf die Gesamtfläche des Balkens in der Mittsagittalebene, sowie dessen Länge konzentrierten und das Geschlecht außer Acht ließen, fanden sich häufig ähnlich diskrepante Ergebnisse. Demzufolge wurde vor allem in den letzten Jahren großes Interesse auf einzelne Subregionen des CCs gelegt, nicht zuletzt auch aufgrund der funktionellen Organisation des Balkens und den vielleicht konsekutiven schizophrenietypischen Symptomen.

Im Folgenden wird nun auf die einzelnen Studien, welche sich mit callosalen Abweichungen bei an Schizophrenie Erkrankten befassten, genauer eingegangen. Derzeit lassen sich in der Literatur zwei große Forschungsschwerpunkte unterscheiden. Es liegen einmal Arbeiten vor, die sich vorrangig der makrostrukturellen Untersuchung des CCs mithilfe der MRT-Bildgebung widmeten, wie die hier vorgelegte Arbeit und andererseits Studien, welche sich hauptsächlich mit der Mikrostruktur mittels der Diffusionstensorbildgebung (DTI) beschäftigten. Auf letztere soll erst im Rahmen der Diskussion eingegangen werden.

Die Forschergruppe um Meisenzahl untersuchte insgesamt 23 strukturelle MRT-Studien zwischen 1984 und 1999, die sich mit der Morphologie des Corpus Callosum bei Schizophrenie befassten und die alle mehr oder weniger inkonsistente Ergebnisse aufzeigten (Meisenzahl et al. 1999). Demnach replizierte Nashrallah

Ergebnisse von früheren post-mortem-Studien u.a. mit einer vergrößerten Gesamtfläche des CCs und einer erhöhten „callosal-brain-ratio“ (CBR) bei schizophrenen Patienten. Bezüglich der Gesamtfläche des Balkens und seinen Subregionen fanden sich ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse, die sich nicht zuletzt durch die weitgefächerten unterschiedlichen Untersuchungsmethoden erklären lassen könnten. So wurde beispielsweise in einer Studie gezeigt, dass eine positive Korrelation zwischen vergrößerter Gesamtfläche des Balkens und klinischer Symptomatik, v.a. bei „poor-outcome“-Patienten (Uematsu und Kaiya 1988) - oder eine erhöhte CBR bei Patienten, die hauptsächlich durch eine Positivsymptomatik auffielen (Günther et al. 1991), besteht. Umgekehrt gibt es Studien, die eine Reduktion der CC-Gesamtfläche bei Patienten, wo hauptsächlich die Negativsymptomatik im Vordergrund stand, nachweisen konnten (z.B. Tibbo et al. 1998). Eine Langzeitstudie von DeLisi, die über 4 Jahre erfolgte, zeigte eine signifikante Reduktion des Isthmus zwischen Schizophrenen und Kontrollen (DeLisi et al 1995, DeLisi et al. 1997). Die Forschungsarbeit von Meisenzahl et al., die ein Patientensample von insgesamt 23 männlichen, rechtshändigen Schizophrenen umfasste, und die u.a. das Gesamthirnvolumen, die weiße und graue Substanz, sowie die callosale Gesamtfläche und dessen 5 Subregionen untersuchte, erbrachte folgende Befunde: weder Gesamthirnvolumen, callosale Gesamtfläche, noch die einzelnen Subregionen oder der Anteil an grauer Substanz unterschieden sich signifikant von den gesunden Kontrollen. Einzig das Gesamtvolumen der weißen Substanz war im Vergleich zu Gesunden signifikant kleiner und bezüglich der positiven Familienanamnese bei erkrankten Probanden war das Subsegment C3 signifikant kleiner als bei Patienten ohne Schizophrenie unter Familienangehörigen. Weder in Bezug auf Alter noch auf klinische Einflussvariablen, wie Krankheitsbeginn, Erkrankungsdauer oder psychopathologischen Skalen, wurde eine signifikante Korrelation gefunden (Meisenzahl et al. 1999). Diese Studie wurde von zahlreichen anderen Forschungsarbeiten in der Vergangenheit, die ebenfalls keine signifikante Größenveränderung des Balkens nachweisen konnten, unterstützt (Smith et al. 1985, Kelsoe et al. 1988, Hauser et al. 1989, Casanova et al. 1990, Colombo et al. 1994, Woodruff et al. 1997).

In Woodruffs Meta-Analyse von 1995, die insgesamt 11 publizierte Studien umfasste und welche sich der Balkenmorphologie widmeten, wurden allerdings ausnahmslos signifikante Reduktionen hinsichtlich der CC-Fläche gefunden (z.B. Nashrallah et al.

1986, Rossi et al. 1988, Uematsu et al. 1988, Rossi et al. 1989, Woodruff et al. 1993). Es wurden solche Studien ausgeschlossen, die beispielsweise mit nicht-standardisierten Pixeleinheiten arbeiteten (Casanova et al. 1990), die den Balken in coronaler Ansicht vermaßen (Young et al. 1991) oder die nur das Verhältnis zwischen CC-Fläche und anderen Hirnstrukturen berücksichtigten (Smith et al. 1984, 1985, 1987).

Diese Heterogenität ist vermutlich auf methodische Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Patientenkollektive, der gemessenen Variablen und der verwendeten Messmethoden zurückzuführen (Woodruff et al. 1995).

In der Studie von Downhill und Kollegen wurden nicht nur schizophrene Patienten eingeschlossen, sondern auch Patienten mit schizotyper Persönlichkeitsstörung gegen Kontrollen mit herangezogen. Das Corpus callosum wurde hier von anterior nach posterior in insgesamt 30 Segmente eingeteilt. Die Messungen ergaben ein kleineres Genu und Corpus, aber ein größeres Splenium bei schizophrenen Patienten. Im Vergleich zu allen 3 Gruppen ergaben sich folgende Unterschiede: der posteriore Teil des CC war am breitesten bei normalen Kontrollen, kleiner bei Patienten mit schizotyper Persönlichkeitsstörung und am kleinsten bei Schizophrenen. Die Verringerung der callosalen Größe einzelner Segmente variierte direkt mit der Krankheitsdauer, was auf einen progressiven Prozess hindeuten könnte. Die Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten der CC-Größe sind konsistent mit der Hypothese einer verminderten Konnektivität zwischen linker und rechter Hemisphäre bei Schizophrenie und schizoider Persönlichkeitsstörung (Downhill et al., 2005).

Genau diese Hypothese wird durch eine weitere Studie aus London unterstützt. Hier wollte man der Frage nachgehen, ob Abnormalitäten hinsichtlich callosaler Größe auch bei Erstmanifestationen von Schizophrenie zu finden sind, oder ob es sich um neuropathologische Veränderungen des CCs handelt, die erst als Folge eines längeren Krankheitsverlaufes entstehen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Integrität des CCs in frühen Stadien der Schizophrenie. Neuropathologische Veränderungen sind erst nach Jahren nachweisbar und werden als progressiver Prozess angesehen (Price et al., 2005).

Bachmann et al. stießen auf widersprüchliche Ergebnisse: Auch ersterkrankte schizophrene Patienten wiesen im Vergleich zu Kontrollen eine kleinere

Gesamtfläche des CCs, sowie dessen Subdivisionen auf, wobei Frauen sowohl in der Patientengruppe als auch unter den Gesunden, einen größeren Balken und größere rostrale Subdivisionen im Vergleich zu Männern zeigten (Bachmann et al., 2003).

Ähnliche Resultate ergab die Studie von Keshavan, die zusätzlich zu Reduktionen der callosalen Gesamtfläche und deren Subsegmenten auch auf altersbezogene callosale Veränderungen bei ersterkrankten, Neuroleptika-naiven Patienten stießen. Während sich bei gesunden Probanden der Balken mit fortschreitendem Alter vergrößerte, fand man bei Schizophrenen keine derartigen Veränderungen (Keshavan et al. 2002).

Die australische Forschungsgruppe um Walterfang verglich ebenfalls ersterkrankte mit chronisch Schizophrenen und einer gesunden Kontrollgruppe und rückte zusätzlich Geschlecht und Händigkeit in den Mittelpunkt der Untersuchungen. Demnach konnten sie bei Begrenzung der Analyse auf männliche, rechtshändige Probanden keinerlei Abnormitäten hinsichtlich callosaler Gesamtfläche nachweisen. Unter Hinzunahme weiblicher und linkshändiger Probanden hatten Frauen und Linkshänder –allerdings ausschließlich in der Kontrollgruppe- eine signifikant größere Balkenfläche. Gruppendifferenzen waren bezüglich Länge, Krümmung und Breite des CCs zu finden. Chronisch Erkrankte hatten demzufolge längere, dünnere und in ihrer Form gekrümmtere Balken als ersterkrankte oder gesunde Probanden (Walterfang et al. 2008).

1.8.4 Untersuchungen des Corpus callosum bei bipolaren Patienten

Obwohl die Ursachen sowie die Pathogenese dieser Krankheit noch nicht vollständig geklärt sind, konnte dem Corpus callosum in der Vergangenheit wiederholt eine signifikante Rolle in der Pathophysiologie der Krankheit zugeschrieben werden. Strukturelle MRT-Studien zeigten Veränderungen bzgl. Volumen, Signalintensität und Mikrostruktur bei Patienten mit bipolarer Psychose; allerdings mit nicht immer einheitlichen Ergebnissen.

Im Jahr 2009 wurde eine Studie publiziert, die ein Sample von 24 Patienten mit bipolarer Psychose und 24 gesunden Probanden beinhaltete und die anhand von MRT-Bildern das CC hinsichtlich Gesamtfläche, und -länge sowie einzelne callosale Segmente vermaß und zu folgenden Ergebnissen kam: Das CC war bei allen

Patienten dünner als in der Kontrollgruppe mit einer disproportional reduzierten Dicke im Splenium (Walterfang et al 2009). Eine ähnlich angelegte Studie mit umfangreicherem Probandensample (70 bipolare Patienten, 45 Verwandte 1. Grades, 75 gesunde Probanden) wurde wenig später von der gleichen Forschungsgruppe durchgeführt mit insgesamt homogenen Ergebnissen: eine signifikant globale Reduktion der callosalen Dicke mit einer disproportionalen Verdünnung anteriorer Anteile. Verwandte ersten Grades unterschieden sich nicht hinsichtlich Dicke und Form des CCs von der Kontrollgruppe. Krankheitsdauer sowie Alter waren assoziiert mit einem dünneren anterioren Anteil. Patienten mit Lithium-Medikation zeigten dickere anteriore Anteile als solche mit anderer psychotroper Medikation (Walterfang et al 2009).

Um nachzuweisen, ob diese Veränderungen auch schon bei Erstmanifestation der Krankheit vorhanden sind, veröffentlichte Walterfang eine weitere Studie, die 74 schizophrene, schizophreniforme und schizoaffektive Ersterkrankte, 36 bipolare Ersterkrankte, sowie 36 gesunden Kontrollen miteinander verglich. Die Schizophrenie-Spektrum-Gruppe wies eine Zunahme der Dicke im Splenium und Isthmus auf. Keine dieser Veränderungen konnte in der affektiven Gruppe nachgewiesen werden, obwohl eine nicht-signifikante Verdickung in beiden Anteilen besonders unter den depressiven Probanden gesehen wurde. Handelt es sich um erstmals psychotisch kranke Patienten, waren diese anterioren callosalen Reduktionen demzufolge nur bei Patienten, die dem schizophrenen Formenkreis angehörten, auffällig, nicht aber bei den bipolaren Probanden, was bedeuten würde, dass sich hirnmorphologische Veränderungen bei bipolarer Psychose erst im Laufe eines Krankheitsprozesses entwickeln (Walterfang et al 2009).

Übereinstimmende Resultate, also Reduktion der callosalen Gesamtfläche und einzelner Segmente (z.B. Atmaca et al 2007, Brambilla 2003) sind in der Literatur genauso zu finden wie konträre Befunde, folglich ohne signifikante Differenzen hinsichtlich callosaler Fläche (z.B. Yasar et al 2006, Hauser et al 1989).

Bezüglich der callosalen Strukturintegrität konnten ebenfalls lokalisierte Normabweichungen mithilfe der DTI aufgezeigt werden. So stießen zahlreiche Studien auf eine verminderte FA bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen in anterioren und mittleren Segmenten des CCs (Wang et al 2008, Yurgelun-Todd et al

2007) oder im gesamten CC (Barnea-Goraly et al 2009, Caetano et al 2009, Brambilla et al 2004).

Die Forschungsgruppe um Bellani analysierte 2009 bisherige DTI-Studien. Auffallend waren durchgängig verminderte FA- und erhöhte ADC-Werte in Genu, Corpus und Splenium des CC bei Patienten mit bipolarer Störung (Bellani et al 2009).

1.8.5 Untersuchungen des Corpus callosum bei Zwangspatienten

In der Literatur sind derzeit nur wenige Studien, welche sich speziell dem Corpus callosum bei Zwangspatienten widmeten, zu finden. Nichts desto trotz wird ihm eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Zwangserkrankungen zugeschrieben, da die einzelnen callosalen Subsegmente Fasern enthalten, die nachgewiesen bei Zwangspatienten involviert sind. So setzt sich beispielsweise das Rostrum aus Fasern des orbitofrontalen Cortex zusammen, die wie schon erwähnt, in der Vergangenheit in zahlreichen Untersuchungen abnorm hinsichtlich metabolischer Aktivität oder bezüglich des Volumens verändert waren. Auch das Genu verbindet laterale und mediale Fasern des Frontallappens.

Eine Studie von 2008, die den Zusammenhang zwischen DTI-Messungen (Diffusionskoeffizient und FA callosaler Subregionen) und klinischer Symptomatik bei Zwangspatienten mithilfe der Yale-Brown-Skala (Y-BOCS) analysierte, kam zu folgenden Ergebnissen: hinsichtlich des Diffusionskoeffizienten waren keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Probanden nachweisbar, allerdings war die FA im Rostrum, also in jenem Segment das Fasern des orbitofrontalen Cortex beinhaltet, signifikant vermindert. Alle anderen Segmente unterschieden sich bzgl. der FA nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Eine höhere FA im Rostrum korreliert signifikant mit niedrigeren Ergebnissen in der Y-BOCS (Saito et al. 2008).

In Arbeiten, welche das CC in seiner Gesamtheit untersuchten, kam man zu inkonsistenten Ergebnissen; die FA war im Vergleich zu gesunden Probanden entweder signifikant vermindert (Garibotto et al. 2010) oder gar erhöht (Yoo et al 2007). Allerdings bestand das Patientensample im letzteren Fall aus pädiatrischen, Medikamenten-naiven Patienten, bei denen 12 Wochen später nach Citalopram-Gabe eine weitere Messung der FA erfolgte und diese wieder rückläufig war.

Eine andere Studie, die den Myelinisierungsgrad des CCs genauer betrachten wollte, untersuchte die Signalintensität (SI) als reliablen Marker bei Medikamenten-

naiven pädiatrischen Patienten. Niedrigere Werte würden demnach eine größere Konzentration weißer Hirnsubstanz, höhere Werte eine größere Konzentration grauer Hirnsubstanz anzeigen. Bei ihren Messungen stießen sie auf signifikant niedrigere SI-Werte, also einen erhöhten Myelinisierungsgrad im anterioren Genu, welches den ventralen präfrontalen Cortex und das Striatum verbindet. Außerdem korrelierte die SI negativ mit der Schwere der Zwangssymptome und positiv mit der Fläche des Genu. Dieser erhöhte Myelinisierungsgrad im Genu könnte demzufolge maßgeblich an einer veränderten Signaltransduktion präfrontal-striataler Schaltkreise beteiligt sein (Mac Master et al. 1999).

Wie auch bei schizophrenen oder anderen psychotischen Patienten wurde auch bei Zwangspatienten die Morphologie des CC anhand von MRT-Bildern genauer analysiert. Rosenberg und seine Forschungsgruppe maßen die gesamte CC-Fläche, sowie das anteriore, mittlere und posteriore Genu, den anterioren und posterioren Truncus, den Isthmus und schließlich das anteriore, mittlere und posteriore Splenium bei pädiatrischen Patienten ohne antipsychotische Medikation aus und erlangten folgende Resultate: alle Subregionen mit Ausnahme des Isthmus waren bei Zwangspatienten signifikant verbreitert. Die CC-Fläche korrelierte positiv mit dem Ausmaß der Zwangssymptome, nicht aber mit der Krankheitsdauer. Die altersabhängige Vergrößerung des CC bei gesunden Kontrollpersonen fehlte bei Zwangspatienten (Rosenberg et al 1997).

2 Fragestellung und Untersuchungsziel

Wie bereits ausgeführt, zeigen bildgebende Studien subtile Auffälligkeiten der Hirnstruktur bei verschiedenen psychischen Erkrankungen, unter anderem bei Schizophrenie, bipolarer Störung und Zwangserkrankung. Aus dem Großteil der bildgebenden Studien an schizophren Erkrankten kristallisieren sich folgende Ergebnisse heraus: die Ventrikel sind vergrößert, es finden sich Volumenreduktionen und Veränderungen in Temporal- und Parietallappen, aber auch subkortikale Strukturen wie Cerebellum, Basalganglien, Thalamus und das Corpus Callosum sind beteiligt. Betrachtet man diese zahlreichen Befunde zum anatomischen Korrelat der Schizophrenie, so wird deutlich, dass die schizophrene Symptomatik nicht nur durch die Veränderung einzelner Hirnstrukturen erklärt werden kann, sondern vielmehr auch von einer Netzwerkstörung, also einer Diskonnektion der involvierten Regionen auch im Sinne einer komplexen Informationsverarbeitungsstörung, auszugehen ist.

Da es sich beim Corpus callosum nicht nur um die größte Struktur der weißen Substanz, sondern auch um die größte Endhirnkommissur handelt, liegt es nahe gerade diese Verbindungsstruktur bei schizophrenen Patienten, genauer zu untersuchen. In der Vergangenheit sind in der Literatur wiederholt sehr heterogene Befunde aufgetaucht, was wohl auf die oft sehr kleinen Patientensample und die unterschiedlichen methodischen Ansätze zurückzuführen ist und ob Ersterkrankte oder chronisch Kranke untersucht wurden.

Um der Frage nachzugehen, ob auch andere psychiatrischen Krankheitsbilder mit einer vergleichbaren Veränderung des CCs einhergehen, wurden in der Studie nicht nur schizophrene Patienten, sondern auch bipolare Patienten und Zwangspatienten untersucht. Es stellt sich demnach die Frage, ob es sich um spezifisch für die Schizophrenie, strukturelle Veränderungen handelt oder um unspezifische, die auch bei anderen psychiatrischen Krankheiten auftreten.

In der vorliegenden Arbeit sollen nun folgende Fragestellungen untersucht werden:

Fragestellung 1

Besteht ein Unterschied der absoluten callosalen Gesamtfläche und dessen Subsegmenten C1-C5 zwischen ersterkrankten Schizophrenen, chronisch Schizophrenen, bipolaren Patienten, Zwangspatienten und gesunden Kontrollen?

Fragestellung 2

Unterscheiden sich die folgenden in Relation gesetzten Maße zwischen den Gruppen:

- Relative Fläche des CC total zum Volumen der weißen Substanz (CC total/ WM-Volumen)
- Relative Fläche des CC total zum Gesamthirnvolumen (CC total/ GM+WM-Volumen)

Fragestellung 3

Welche Korrelationen bestehen gegebenenfalls zwischen dem CC und intervenierenden Variablen wie Geschlecht, Händigkeit, Alter, Bildungsdauer, Ausmaß der klinischen Symptomatik oder Psychopharmaka?

Fragestellung 4

Sind die morphologischen Veränderungen des CC schon bei ersterkrankten schizophrenen Patienten nachweisbar oder nur bei den chronisch schizophren Erkrankten?

3 Material und Methodik

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Die zu untersuchenden MRT-Aufnahmen stammten ausschließlich aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik des Saarlandes sowie von per Aushang oder Annoncen rekrutierten Probanden. Die Studie erfolgte in Übereinstimmung mit den ICH-GCP-Richtlinien, den Datenschutzbestimmungen und der Deklaration von Helsinki (Edinburgh, Scotland, 2000) und wurde von der Ethikkommission der Universität des Saarlandes (Ärztammer des Saarlandes) bewilligt. Alle Probanden wurden mündlich und schriftlich über die Studieninhalte aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme (Informed Consent).

Patienten und gesunde Probanden, welche in die Studienstichprobe konsekutiv aufgenommen wurden, mussten folgende **Einschlusskriterien** erfüllen:

- Diagnose einer schizophrenen Episode, bipolaren Störung oder Zwangsstörung nach ICD-10 Kriterien (F20.0x; F31.x; F42.x) (nur Patienten)
- Alter bei Einschluss zwischen 18-65 Jahren
- Schriftliche Einwilligung

Für Patienten und gesunde Probanden galten folgende **Ausschlusskriterien**:

- relevante hirnorganische Erkrankung (z.B. schweres Schädel-Hirn-Trauma, Raumforderung, Entzündungen)
- Vorhandensein oder anamnestisch beschrieben irgendeine psychische Erkrankung nach ICD-10 (nur gesunde Probanden)
- vorbestehende Minderbegabung
- schwerwiegende oder instabile neurologische bzw. internistische Begleiterkrankung (wie z.B. ein Tumorleiden, eine dekompensierte Herzerkrankung, schweres Asthma bronchiale oder ähnliches)
- Schwangerschaft oder Stillzeit

- Zustand nach Implantation von elektrischen Geräten (z. B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder ferromagnetischen Metallteilen oder sehr großflächige Tätowierung bzw. Kontraindikationen für die Durchführung eines sMRT

3.1.1 Klinische und soziodemographische Daten der Patientengruppen

Aus einer Gesamtstichprobe von insgesamt 224 Probanden konnten bei 41 gesunden Kontrollpersonen, 35 schizophrenen ersterkrankten Patienten, 23 chronisch schizophren erkrankten Patienten, 40 bipolaren Patienten und 27 Patienten mit Zwangserkrankung ein MR-Schnittbild angefertigt werden (MR-Stichprobe).

Zunächst sollen deskriptiv die soziodemografischen Parameter und bei den schizophrenen Patienten auch die klinischen Variablen der Gesamtstichprobe dargestellt werden.

Ersterkrankte schizophrene Patienten

Die Gruppe der eingeschlossenen ersterkrankten schizophrenen Patienten bestand aus Personen im Alter von 18 bis 46 Jahren (im Mittel $28,6 \pm 7,6$ Jahre). Das Alter bei Ersterkrankung variierte von 17 bis maximal 45 Jahren (im Mittel $27,4$ Jahre $\pm 7,8$ Jahre). Weiterhin wurden Körpergröße und Gewicht sowie Ausbildungsdauer (maximale Anzahl der Schuljahre und gegebenenfalls daran anschließende Ausbildungs- bzw. Studienzeit) der betreffenden Person, sowie die Bildungsdauer der Eltern bei den schizophren erkrankten Patienten erfragt. Zusätzlich wurden bei den schizophren Erkrankten auch Dauer der Erkrankung (Prodromdauer, Dauer der Psychose), klinische Variablen (PANSS, CGI, GAF) und orientierend Kognition (MMST) erhoben.

Der Mini Mental Status Test (MMST) wurde auch erhoben, um bei relevanten Auffälligkeiten (MMST Score kleiner als 27) im Vorfeld eine ggf. weitere hirnorganische Abklärung vorzunehmen (z. B. beginnende Demenz, Minderbegabung) und diese Patienten vorerst von der Studie auszunehmen.

Die gesamte Prodromdauer bzw. Dauer der unbehandelten Erkrankung (DUI) wurde retrospektiv abgeschätzt und definiert vom ersten Auftreten eines der Grunderkrankung zuzuordnenden Symptoms (z. B. sozialer Rückzug, kognitive Störungen, Basissymptome, attenuierte psychotische Symptome) bis zum Zeitpunkt der ersten klinischen Untersuchung (U1). Die Psychosedauer (DUP) wurde ebenfalls retrospektiv abgeschätzt und definiert vom ersten Auftreten eines oder mehrerer eindeutiger psychotischer Symptome, welche mindestens 7 Tage persistieren bis zum Zeitpunkt der ersten klinischen Untersuchung (U1). Als Instrument zur einheitlichen Befragung zu den o.g. Symptomen wurde die Checkliste für Prodromalsymptome der Uniklinik Bonn verwendet (ZEBB), welche relevante Items des Early Recognition Inventory (ERI) und des IRAOS (Instrument for the Recognition of the Onset of Schizophrenia) enthält.

Tabelle 1

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

MMST Gesamtscore	24	30	29,26	1,290
Depressivität (MADRS)				
MADRS-Gesamt-Score	6	38	19,30	6,641
SHRS Park. global	0	9	1,33	1,722
SHRS Dyskinesie global	0	2	,10	,384

Legende: DUP = Duration of untreated Psychosis; DUI = Duration of untreated Illness; PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale; CGI = Clinical Global Impressions; GAF = Global Assessment of Functioning; MMST = Mini Mental Status Test; MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale; SHRS = St. Hans Rating Scale; Park. = Parkinsonoid.

Chronisch schizophrene Patienten

Die Gruppe der chronisch schizophrenen Patienten bestand aus 23 Personen im Alter von 16 bis 53 Jahren. Das Alter bei Ersterkrankung variierte von 15 bis maximal 40 Jahren. Weiterhin wurden Körpergröße und Gewicht sowie Bildungsdauer (maximale Anzahl der Schuljahre und gegebenenfalls daran anschließende Ausbildungs- bzw. Studienzeit) der betreffenden Person berücksichtigt. Zusätzlich wurden auch gesamte Erkrankungsdauer, Krankheitsschwere (CGI) und Psychopathologie (PANSS) mit einbezogen. Für alle Parameter wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt.

Tabelle 2

Soziodemografie und Klinik der chronisch schizophrenen Patienten in der Gesamtstichprobe(Samplegröße N = 23)				
	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Alter (in Jahren)	16	53	35,38	9,687
Körpergröße (cm)	162	186	173,62	6,328
Körpergewicht (kg)	58,5	123,0	86,824	16,4313
Erkrankungsdauer (Wochen)	156	1300	589,33	324,542
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)	15	40	24,80	7,533
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium insgesamt	8	17	12,10	2,322
Anzahl der Schuljahre ohne spätere Ausbildung	8	13	9,90	1,609
PANSS positiv Score	7	20	12,53	3,796
PANSS negativ Score	10	31	19,47	5,668
PANSS allgemein Score	17	45	29,67	9,401
PANSS total Score	34	89	61,67	16,821
CGI bei Aufnahme	3	6	4,93	,961

Legende: PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale; CGI = Clinical Global Impressions.

Bipolare Patienten

Die Gruppe der bipolaren Patienten bestand aus 44 Personen im Alter von 22 bis 66 Jahren. Des Weiteren wurde die Ausbildungsdauer (maximale Anzahl der Schuljahre und gegebenenfalls daran anschließende Studienzeit) der Patienten und deren

Eltern berücksichtigt, die bei allen 3 Gruppen zwischen 8 und 18 Jahren lag. Für alle Parameter wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt.

Tabelle 3

Soziodemografische Variablen der bipolaren Patienten (Samplegröße N = 44)				
	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (in Jahren)	22	65	43,41	12,058
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium gesamt	8	18	13,80	2,825
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium des Vaters	8	18	12,78	2,734
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium der Mutter	8	18	10,67	2,561

Zwangspatienten

Die Gruppe der Zwangspatienten bestand aus 27 Personen im Alter von 19 bis 54 Jahren. Die Ausbildungsdauer (maximale Anzahl der Schuljahre und gegebenenfalls daran anschließende Studienzeit) der betreffenden Person, sowie die Ausbildungsdauer der Eltern berücksichtigt. Sie lag bei Patienten zwischen 8 und 18

Jahren und bei deren Eltern zwischen 9 und 18 Jahren. Für alle Parameter wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt.

Tabelle 4

Soziodemografische Variablen der Zwangspatienten (Samplegröße N = 27)				
	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Alter (in Jahren)	19	54	35,06	9,81
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium insgesamt	8	18	12,72	2,011
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium des Vaters	9	18	12,50	2,106
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium der Mutter	9	18	12,50	2,106

Gesunde Kontrollpersonen

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

Tabelle 5

Soziodemografische Variablen der gesunden Kontrollgruppe (Samplegröße N = 69)				
	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Alter (in Jahren)	19	65	33,76	9,849
Körpergröße (cm)	160	195	177,61	8,340
Körpergewicht (kg)	55,0	130,0	77,984	18,3999
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium insgesamt	12	19	15,16	2,542
Anzahl der Schuljahre ohne spätere Ausbildung	9	13	11,79	1,695
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium des Vaters	9	18	14,27	2,959
Anzahl der Schuljahre ohne spätere Ausbildung des Vaters	8	13	10,50	1,871
Maximale Anzahl der Schuljahre inklusive Studium der Mutter	9	18	12,33	2,578
Anzahl der Schuljahre ohne spätere Ausbildung der Mutter	8	13	9,97	1,497

Da nicht jeder in die Gesamtstudie eingeschlossene Proband auch eine MR-Bildgebung tolerierte, grenzte sich die der vorliegenden Dissertation zugrunde liegenden Stichprobe ein (MR-Sample).

Die detaillierten und erweiterten soziodemografischen und klinischen Variablen der MR-Stichprobe werden im Ergebnisteil präsentiert und bezüglich der einzelnen Subgruppen miteinander verglichen.

3.1.2 Beschreibung der psychopathologischen Skalen

Die *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) gehört seit ihrer Entwicklung von Kay et al. 1987 zu den maßgebenden Skalen zur Erfassung der Psychopathologie in der Schizophrenieforschung (Bryson et al. 1999). Die Skala beurteilt die positiven und negativen Dimensionen der schizophrenen Erkrankung. Unter Positivsymptomatik werden Wahn, Halluzination (beispielsweise akustische, optische und den eigenen Körper betreffende Halluzinationen) und Ich-Erlebnisstörungen (Gedankeneingebung, -ausbreitung, -entzug) gezählt. Zur Negativsymptomatik zählt man Antriebsmangel, Affektstörungen, Alogie, Anhedonie, Mangel an sozialen Kontakten sowie Konzentrationsstörungen. Diese Symptome werden in einem 30-40 minütigen formalisierten psychiatrischen Interview anhand einer siebenstufigen Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem ausgeprägt) bewertet. Jedes Symptom ist einer von drei Skalen zugeordnet, sieben der Positivskala, weitere sieben der Negativskala und die restlichen 16 der Globalskala (allgemeine Psychopathologie). Diese Beurteilung bezieht sich auf die Befindlichkeit der Person während der vorangegangenen sieben Tage. Es können ebenfalls Informationen durch das Krankenhauspersonal oder Angehörige mit in die Bewertung einfließen. Aus der PANSS ergibt sich ein Summenscore (PANSS total) von 30 bis 120 (Kay et al. 1987).

Die *Global Assessment of Functioning Skala* (GAF) dient einer globalen Beurteilung des Funktionsniveaus in sozialen und beruflichen Bereichen. Dabei können Werte von 0 bis 100 Punkte erzielt werden. Die Abstufung der Skala erfolgt jeweils in 10er Bereichen. Von einer nahezu unbeeinträchtigten Leistungsfähigkeit ist beispielsweise bei einem Wert bis zu 80 Punkten auszugehen. Diese Skala wurde dem Diagnostischen und Statistischen Manual IV (DSM-IV; Saß et al. 1996) entnommen.

Die Skala *Clinical Global Impressions* (CGI) (Guy 1976/2000) ist eine Möglichkeit, den klinischen Zustand bzw. den Schweregrad der Erkrankung des Patienten mit Hilfe von 8 Stufen zu beurteilen. Dabei reicht die Skala von 0 als nicht beurteilbar, über 1 überhaupt nicht krank bis hin zu 7 extrem schwer krank.

Bei den Bipolaren Patienten wurde die Anzahl der depressiven und manischen Episoden vermerkt. Außerdem wurde jeweils der Score in der *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) und in der *Young Mania Rating Scale* (YMRS) Score erhoben.

Der MADRS gibt einen Schweregrad für die Depression an und ist unterteilt in zehn Bereiche wie Traurigkeit, innere Anspannung, Appetit oder Konzentrationsschwierigkeiten. In jedem Teilbereich gibt es eine Punktzahl von 0 (keine Probleme) bis 6 (sehr starke Probleme), daraus ergibt sich ein Summenscore von maximal 60 Punkten (Montgomery und Asberg 1979).

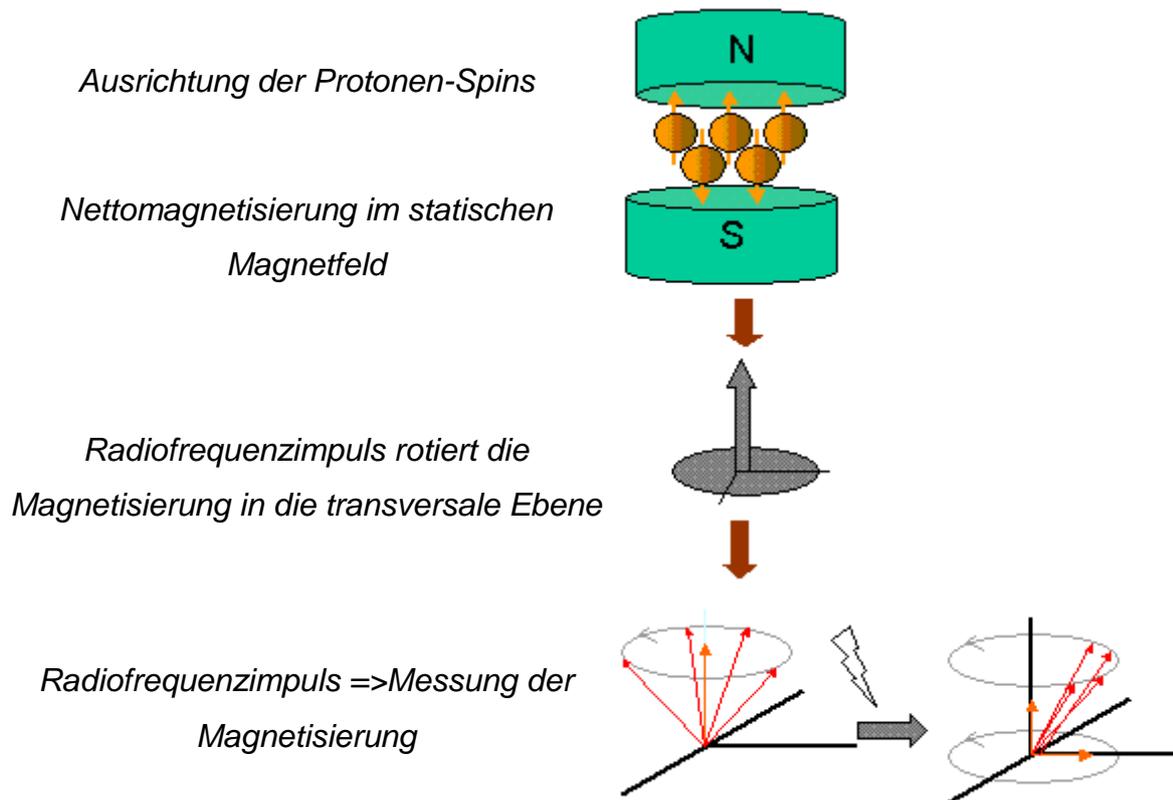
Die YMRS gibt einen Score an für den Schweregrad der Manie. Die YMRS besteht aus 11 Fragen (Young et al. 1978). Diese beziehen sich auf die letzten 48 Stunden. In den Fragen werden manische Symptome wie vermindertes Schlafbedürfnis, gesteigerte Energie, gehobene Stimmung und Antrieb, Reizbarkeit und aggressives Verhalten, veränderte Denkinhalte und Anderes abgefragt. Je stärker ein Symptom ausgeprägt ist, desto mehr Punkte werden pro Frage verliehen. Bei den Fragen 6, 8 und 9 können bis zu 8 Punkte vergeben werden, bei allen anderen Fragen bis zu 4 Punkte mit Abstufungen von einem halben Punkt. Nicht nur die Angaben des Patienten, sondern auch der klinische Eindruck und Angaben von Angehörigen können in die Bewertung einfließen. Insgesamt können 60 Punkte erreicht werden (Young et al. 1978).

Bei den zwangserkrankten Patienten wurde zur Einschätzung des Schweregrades die *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS, deutsche Version: Hand und Büttner-Westphal 1991) als Fremdbeurteilungsinstrument verwendet. Dabei werden zunächst 61 Symptome in einer Checkliste daraufhin überprüft, ob sie aktuell oder früher auftraten und dann mit einem halbstrukturierten Interview die Ausprägung von Zwangsgedanken und Zwangshandlungen durch Einschätzung von Zeitaufwand und Häufigkeit, Beeinträchtigung im sozialen und beruflichen Bereich, Leidensdruck, Widerstand und wahrgenommene Kontrolle über die Symptome innerhalb der letzten Woche jeweils auf einer 5-stufigen Skala erfasst. Es werden Subskalenwerte für Zwangsgedanken und für Zwangshandlungen sowie ein Gesamtwert gebildet.

3.2 Die kraniale Magnetresonanztomographie (MRT)

Menschliches Gewebe besteht zu wesentlichen Anteilen aus Wasser, Proteinen, Lipiden und anderen Makromolekülen, die eine große Zahl von Wasserstoffatomen enthalten, deren Kerne aus einem positiv geladenen Elementarteilchen, einem Proton, bestehen. Voraussetzung der MRT sind die magnetischen Eigenschaften der Wasserstoffkerne. Durch ein starkes äußeres Magnetfeld, wie es von den üblichen Kernspintomographen in einer Stärke zwischen 0.3 und 3 Tesla erzeugt wird, wird das magnetische Moment der Wasserstoffkerne parallel ausgerichtet. Durch Einstrahlen eines hochfrequenten Radioimpulses wird das magnetische Moment der Protonen unter Aufnahme von Energie aus seiner parallelen Richtung ausgelenkt. Nach Beendigung des Radioimpulses kehrt die Netto-Magnetisierung in ihre parallele Ausrichtung zurück (*Relaxation*). Die hierbei abgegebene Energie kann im MR-Tomographen als Signal gemessen werden. Gradientenfelder ermöglichen eine Ortskodierung der erhaltenen Signale. Der zeitliche Verlauf der Signalintensität wird von zwei Konstanten bestimmt, der T1- (=Spin-Spin) Relaxationszeit und der T2- (=Spingitter) Relaxationszeit. Durch unterschiedliche Meßsequenzen kann der Einfluß der einen Konstante betont und der der anderen unterdrückt werden. Das errechnete Bild ist dann mehr T1- bzw. T2-gewichtet.

Die Abbildungseigenschaften der MRT ermöglichen die Darstellung zerebraler Strukturen *in vivo* in einer zuvor nicht erreichbaren Auflösung und Kontrastierung. Durch Anwendung T1- und T2-gewichteter Sequenzen können unterschiedliche Gewebe differenziert und von pathologischen Prozessen abgegrenzt. Mit Hilfe schneller Sequenzen (durch kleinere Auslenkwinkel und Gradientenechoverfahren) können zudem dreidimensionale Datensätze erstellt werden, die sich mit einer Auflösung bis zu 0,5 mm als Schnittbildfolge in beliebiger räumlicher Orientierung darstellen lassen. Bei gleichzeitiger T1- Gewichtung können Hirnstrukturen wie Hippocampus, Corpus amygdaloideum, Basalganglien oder z.B. auch das Corpus callosum in der günstigsten Ebene dargestellt und vermessen werden. Zudem sind 3-D- Oberflächenrekonstruktionen der entsprechenden Strukturen möglich.

Abb.3 : Methodik der MRT

(<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/forschung/alzheimergz/forschung>)

3.3 Einführung in die Analyse-Software

Bei Analyse handelt es sich um ein von dem Biomedical Imaging Resource, dem Biomedizinischen Bildgebungsquellenentwicklungsteam der Mayo Klinik ausgearbeitetes Programm. Schon seit den 70er Jahren ist das BIR weltweit führend in der Umsetzung von computerbasierten Lösungen zur Anzeige und Analyse von mehrdimensionalen biomedizinischen Bildern. Analyse wurde anfangs nur für UNIX entwickelt, wurde aber 1996 umgeschrieben, um Microsoft Windows zu unterstützen. Analyse gibt es derzeit für 5 Linux- und 6 Microsoftsysteme, sowie auf PC basierten Linuxbetriebssystemen. Durch erhöhte Kapazitäten in der Hardware hat sich die

Leistungsfähigkeit von Analyze im Einklang mit der stetigen Verbesserung der Softwareentwicklungsfähigkeiten enorm verbessert. Aufgaben, die vorher Stunden gedauert haben, wie zum Beispiel die Berechnung von Rauminhalten, können mittlerweile innerhalb von Sekunden bearbeitet werden. Besondere Merkmale des Programms sind Gewebeunterscheidung anhand von Kernspinresonanztomografie-, Computertomografie-, Röntgen- und nuklearmedizinischen Daten. Filterungsprogramme ermöglichen eine statistische Raumfilterung zur Vorbereitung der Daten, um Störungen zu begrenzen, und zur fortschrittlichen (ansonsten fehlt ein Prädikat) Entfaltung des 3D Frequenzbereichs bei der Punktbild-Funktion von kofokalen Mikroskopiesystemen. Eine interaktive 2D Bildanzeige ermöglicht es, mehrere Bilder mit Kontrolle über deren Größe anzuzeigen. Die Fenster- in Fensteranzeige lässt sich per Maus kontrollieren. Orthogonale Bilder lassen sich schnell anhand von 3D-Rauminhalten erstellen, welche auch als Würfel mit vollkommener Kontrolle über die Größe, das Ausmaß, den Messbereich, den Blickwinkel und der interaktiven Zergliederung auf einem orthogonalen Raster auf dem Bildschirm ausgegeben werden können. Zudem können beliebige Querschnitte durch 3D-Rauminhalte und Bilder in schneller Reihenfolge – zum Erhalt eines Zeitraffers- erzeugt und angezeigt werden. Fortgeschrittene Morphologieverfahren ermöglichen eine halbautomatische Segmentierung und ein manuelles Editieren und automatisches Verbinden bzw. Beseitigen von mehrfach vorhandenen Gegenständen. Diese lassen sich in 3D bearbeiten und definieren. Die Rauminhaltsdarstellung wird mithilfe der sogenannten Ray-Casting-Technik zur Darstellung von dreidimensionalen Szenen anhand von volumetrischen Daten durchgeführt. Die Beleuchtung und der Blickwinkel sind frei wählbar, überlagernde Flächenstrukturen werden transparent.

Die Benutzeroberfläche bedient sich der Open-Source-Skriptsprache TCL, die für ihre einfache Bedienungsweise bekannt ist, und die nahezu jegliches Betriebssystem unterstützt. Zudem verfügt es über das dem jeweiligen System eigene Aussehen, was nicht zuletzt dazu beigetragen hat, Analyze zu einem der meistgenutzten Programme weltweit bei biomedizinischen Bildanalysen zu machen.

(<http://www.mayo.edu/research/labs/biomedical-imaging/software/analyze-software-system>)

3.4 MR-technische Parameter und Volumetrie

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

Das Gesamtvolumen der grauen und weißen Substanz sowie des Liquorraums wurde in einem semiautomatisierten Messverfahren erfasst, wobei die Software SPM99 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) verwendet wurde. SPM ist eine Software zum Berechnen von fMRT- und PET-Daten, die als MATLAB-Applikation programmiert ist. Nach dem Preprocessing wurden mit Hilfe der Segment Funktion von SPM99 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) die T1 gewichteten MR-Scans graue Substanz, weiße Substanz und Liquorräume segmentiert. Anschließend konnte das Volumen der grauen und weißen Substanz anhand der segmentierten Voxelzahl mit MATLAB berechnet werden.

Die Volumetrie erfolgte mit dem Programm MRICro, einem Imaging Tool, welches ANALYZE-Formate, DICOM, NEMA, GE, Interfile, ECAT, Picker, Siemens, Elscint, VFF, VoxBo, und Rohbilddaten verwerten (lesen) kann. Mit MRICro kann auch in SPM konvertiert werden. Die Visualisierung schließt Standardschnitte, schiefe Schnittebenen und Volumenmarkierungen ein. Mit MRICro können bestimmte Regionen markiert und die umfahrene Fläche gemessen werden, bei mehreren Schnitten wird durch die Angabe der Anzahl der Voxel das Volumen ermittelt (Ansatz des Region of Interest, ROI). Das Programm wurde von Chris Rorden; University of South Carolina, entwickelt – frei verfügbar unter der Internet-Adresse (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>).

3.5 Messung der Querschnittsfläche des Corpus callosum

Identifizierung der Medianebene

Innerhalb eines Datensatzes lässt sich zwischen drei zueinander orthogonalen Orientierungen wechseln. Im Allgemeinen sind dies die sagittale, die koronare und die transversale Orientierung. Da das Corpus callosum am deutlichsten und vor allem in seiner maximalen Größe und Ausprägung nur in der sagittalen Ebene zu erkennen ist, wurde diese Orientierung für die Messungen gewählt. Zusätzlich war die Schnittebene, bzw. die genaue Lokalisation des Schnittes von Bedeutung, da nur der Medianschnitt den Balken in seiner maximalen Ausprägung traf. Aus diesem Grund mussten zuvor Anhaltspunkte, die diesen Medianschnitt definieren, festgelegt werden. Orientiert wurde sich an folgenden Parametern:

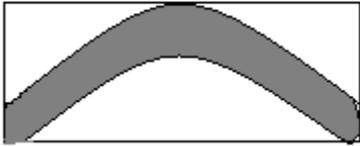
- Commissura anterior
- Adhesio interthalamica
- Thalamus
- Foramen interventriculare,

die alle auf der Schnittebene zu erkennen sein sollten. Außerdem war vor allem der Thalamus als Referenzstruktur wichtig. Da die Schichten in einem Abstand von 1 mm geschnitten wurden, konnte die direkt vorherige und die direkt nachfolgende Schicht Aufschluss über den genauen Schnitt geben. Nur wenn der Thalamus als Referenzstruktur in der vorausgegangenen Schicht größer und in der darauf folgenden wieder kleiner war, konnte vom Medianschnitt ausgegangen werden. Um jeglichen Unsicherheiten aus dem Weg zu gehen, wurden aber genau diese 3 Schichten (die Schichten, in der der Thalamus erst kleiner, dann größer und danach wieder kleiner wurde) vermessen und danach ein Mittelwert berechnet.

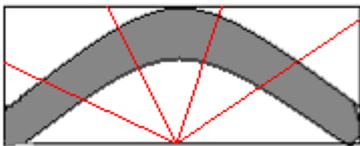
3.6 Messung der Subsegmente des Corpus callosum

Nach der Determinierung sollten an insgesamt 3 Schnittbildern im Abstand von 1mm und in 4-facher Vergrößerung folgende Arbeitsschritte vollzogen werden:

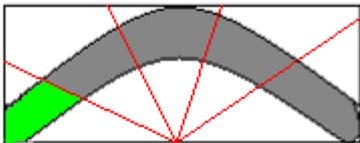
- Platzieren eines Rechteckes, das sowohl das anteriorste als auch das posteriorste Ende des Balkens tangiert:



- Platzieren eines Mittelpunkt-Radiators mit insgesamt 10 Strahlen, der das CC in 5 Subsegmente einteilt:



- per Maus manuelles Umfahren und Flächenmessung der einzelnen Subsegmente:



- Messung der Gesamtfläche des Balkens
- Mittelwertberechnung aller Werte der 3 Schnittbilder, um Fehlermessungen zu minimieren.

Da trotz Ausrichtung der MRT-Bilder an der ac-pc-Linie einige CCs in der Sagittalebene teilweise so schief imponierten, dass es unmöglich war, ein Rechteck anzulegen, welches beide Enden des Balkens umschloss, musste anders vorgegangen werden. Offenbar konnte das Analyse-Programm die Ausrichtung der Hirne, die über matlab/spm bearbeitet wurden, nicht erkennen. Deswegen wurden über spm die ausgerichteten MRT-Bilder als JPEG-Datei in das Analyse-Programm

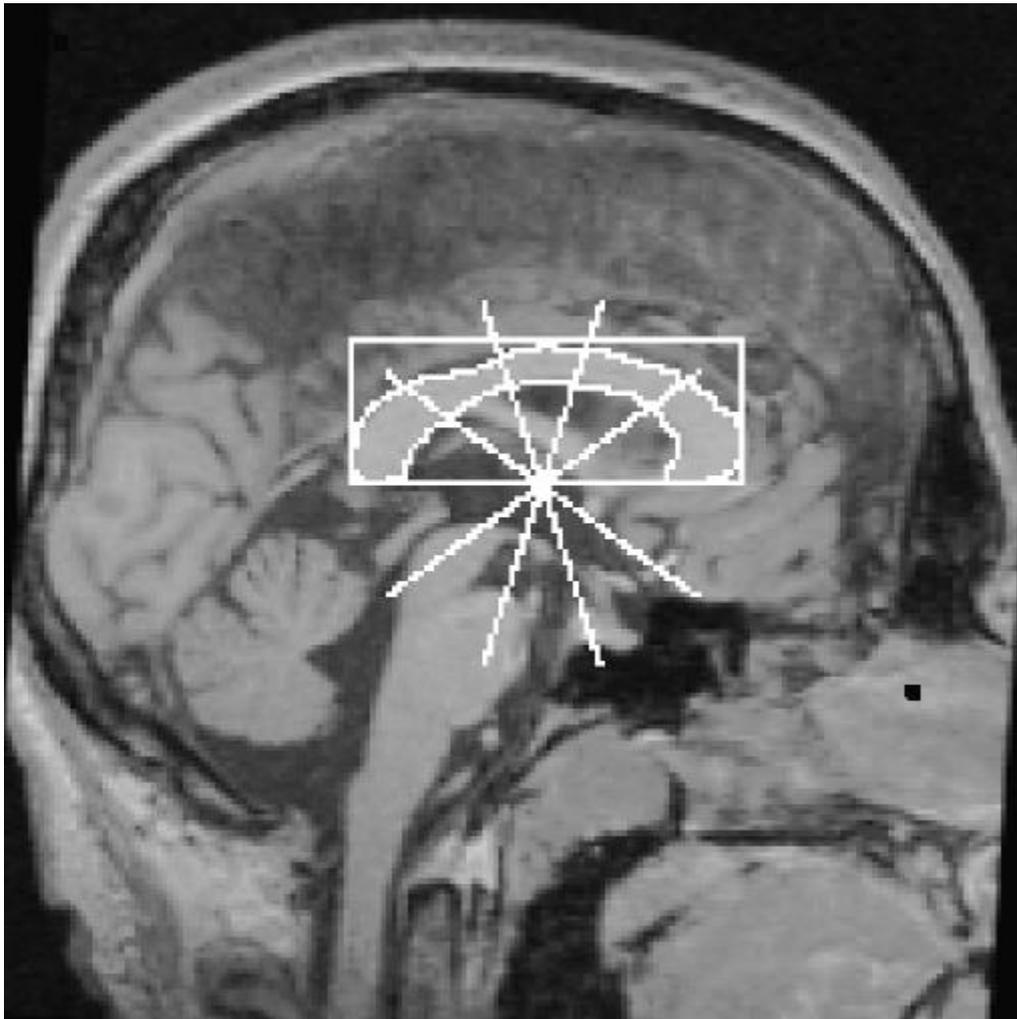
exportiert. Damit ging allerdings eine Vergrößerung des Schnittbildes einher und somit auch eine Zunahme der automatischen Flächenangabe in der JPEG-Datei, sobald ein Subsegment ausgemessen wurde. Da absolute Werte benötigt wurden, wurde wie folgt vorgegangen:

In der zuvor in Analyse exportierten JPEG-Datei wurde der Balken wie oben beschrieben mit einem Rechteck umrahmt, in 5 Segmente (C1 bis C5) eingeteilt und jede Subregion in 4-facher Vergrößerung gemessen. Anschließend wurde die Gesamtfläche des Balkens (CC-Area) in den 3 eben erwähnten aufeinander folgenden Schnittbildern anhand der Originaldateien in Analyse vermessen, um die automatische Vergrößerung der JPEG-Bilddateien in Relation setzen zu können. Es folgten die Mittelwertberechnung der 3 Gesamtvolumina und die Berechnung der einzelnen absoluten Segmentwerte mithilfe folgender Formel:

$$\text{SEG oV} = \frac{\text{SEG mV} \times \text{MW der CC-Area}}{\text{CC-Area mV}}$$

- SEG = Segment
- oV = ohne Vergrößerung
- mV = mit Vergrößerung
- MW = Mittelwert
- CC-Area = Gesamtfläche des Balkens

Abb.4: Methodik der Vermessung und Segmentierung des CC



(Meisenzahl EM, Frodl T, Greiner J, Leinsinger G, Maag KP, Heiss D, Hahn K, Hegerl U, Möller HJ. Corpus callosum size in schizophrenia--a magnetic resonance imaging analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249(6):305-12.)

3.7 Statistik

Zur Berechnung statistischer Unterschiede zwischen den Gruppen bei normalverteilten Variablen wurde die Methode der Varianzanalyse verwendet. Je nachdem, ob eine oder mehrere Zielvariablen untersucht wurden, wurde dabei entweder:

- die univariate Varianzanalyse, nach der englischen Bezeichnung analysis of variance, auch als ANOVA, oder

- die multivariate Varianzanalyse, nach der englischen Bezeichnung multivariate analysis of variance, auch als MANOVA, durchgeführt.

Wurden zusätzliche andere Faktoren als mögliche intervenierende Variablen (Einflussvariablen oder Kovariaten) identifiziert und sollten Berücksichtigung finden, so wurde eine uni- oder multifaktorielle Kovarianzanalyse (ANCOVA oder MANCOVA) durchgeführt. Dabei wurde vorher die Normalverteilung der Variablen mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.

Eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen (Neutralisierung der Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen) wurde zunächst bei explorativer Analyse nicht vorgenommen.

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

Die **unabhängigen Variablen** setzten sich aus den folgenden Diagnosegruppen zusammen:

- Kontrollen
- Ersterkrankte Schizophrene
- Chronisch Schizophrene
- Bipolare Patienten
- Zwangspatienten

Abhängige Variablen bzw. Zielvariablen bildeten:

- Das gesamte Volumen der weißen Substanz (WM) in cm³
- Das gesamte Volumen der grauen Substanz (GM) in cm³
- Absolute Fläche CC total in mm²
- Absolute Fläche der Subsegmente CC1-CC5 in mm²
- Relative Fläche CC total/WM-Volumen:
 - $(CC_{total} / WM\text{-Volumen}, CC_{total} / (GM+WM)\text{-Volumen})$
- Relative Segment-Flächen:
 - $CC1/CC_{total}, CC2/CC_{total}, CC3/CC_{total}, CC4/CC_{total}, CC5/CC_{total}$

Als **intervenierender Variablen** und auf signifikante Korrelationen zu den hirnvolumetrischen Parametern wurden untersucht:

- Geschlecht
- Händigkeit
- Alter Bildungsdauer (max. Anzahl der Schuljahre incl. Studium)
- Für die Bipolare Störung:
 - Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter, Anzahl depressiver und manischer Phasen, psychotische Symptome, Neuroleptika, Lithium, andere Stimmungsaufheller
- Für Schizophren Ersterkrankte:
 - Psychosedauer, Prodromdauer, PANSS (positiv, negativ, allgemein, total, Halluzinationen, CGI, GAF, MMSE, CPZ (Tagesdosis und kumulative Gesamtdosis)
- Für chronisch schizophren Erkrankte: Krankheitsdauer, PANSS
- Für Zwangspatienten: Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter

Bei der Hauptauswertung wurde anhand der gefundenen relevanten Einflussfaktoren auf das gesamte Volumen der weißen bzw. grauen Substanz eine multivariate Kovarianzanalyse vorgenommen mit den abhängigen Variablen CC-Fläche, Flächen der CC-Subsegmente und den Faktoren Diagnose, Geschlecht sowie den Kovariaten Alter, Bildungsdauer (MANCOVA).

Anschließend erfolgten noch Subgruppenanalysen mit dem Vergleich der jeweiligen Diagnosegruppen mit den Kontrollen (Schizophrene vs. Kontrollen, Bipolar vs. Kontrollen, Zwang vs. Kontrollen), jeweils mit Korrektur der p-Werte nach Bonferroni. Das statistische Signifikanzniveau wurde für die Analysen auf $\alpha < 0,05$ festgelegt.

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS für PC, Version 16.0 verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Überprüfung der Messung auf Reliabilität

Reliabilität ist ein Kriterium zur Beurteilung der Güte von Messmethoden. Ein Verfahren gilt dann als reliabel, wenn die ermittelten Werte bei Erhebung durch verschiedene Personen oder bei Wiederholung des Messvorgangs nur geringfügig streuen.

Die Retest-Reliabilität wurde mittels der Intraklassen-Korrelation (ICC) für die absolute Gesamt-CC-Fläche, sowie für die einzelnen Segmentflächen (C1-C5) ermittelt. Bei der Messung der totalen CC-Fläche ergab sich eine sehr gute Reliabilität bei $n=9$ von > 0.99 . Bei den Messungen der Segmentflächen (C1-C5) ergaben sich gute Reliabilitäten bei $n=9$ von > 0.87 . Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 6:

Retest-Reliabilität der Flächenmessung des Corpus callosum

		Pearson-Korrelation	Intraklassen-Korrelation (ICC)
CC total (Messung orig. x Messung 2)	r p n	0,993 <0,001 9	0,992
CC Segment 1 (Messung orig x Messung 2)	r p n	0,945 <0,001 9	0,893
CC Segment 2 (Messung orig x Messung 2)	r p n	0,946 <0,001 9	0,948
CC Segment 3 (Messung orig x Messung 2)	r p n	0,876 0,002 9	0,884
CC Segment 4 (Messung orig x Messung 2)	r p n	0,945 <0,001 9	0,892
CC Segment 5 (Messung orig x Messung 2)	r p n	0,938 <0,001 9	0,944

Legende: r = Korrelationskoeffizient, p = Fehlerwahrscheinlichkeit, n = Anzahl der Probanden

4.2 Vergleich soziodemographischer Variablen der MR-Stichproben

Aus den demographischen Daten der 5 Gruppen wurden Fallzahl, Mittelwert (m), Standardabweichung und Mittelwertvergleich (intervallskalierte Variablen) mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) berechnet. Kategorielle Variablen stellten die Fallzahlen der einzelnen Kategorien dar, hier wurde mit dem Chi²-Test auf Unterschiede bzw. gleiche Verteilung getestet.

Zunächst ergaben sich signifikante Altersdifferenzen: Bipolare Patienten stellten demnach die älteste Diagnosegruppe dar (m=43,35 Jahre), gefolgt von chronisch schizophren Erkrankten (m = 35,90 Jahre), danach Zwangspatienten (m=35,06 Jahre) und Kontrollen (m=34,49 Jahre), ersterkrankte Schizophrene (m=28,75 Jahre) waren am jüngsten (F = 10,04; df = 4,158; p <0.0005). Die Bildungsdauer (max. Anzahl der Schuljahre + Studium) war zwischen den Diagnosegruppen signifikant verschieden (am längsten bei den Kontrollen mit m= 15,25 Jahren, am kürzesten bei den chronisch Schizophrenen mit einem Mittelwert von 12,21 Jahren (F = 6,26; df = 4,146; p <0.0005). Der Anteil der weiblichen Patienten war am höchsten bei den Zwangspatienten (14 von 27 Patienten) und am kleinsten bei den chronisch schizophrenen Patienten (0 von 23 Patienten), wobei die Gruppe der chronisch Schizophrenen ausschließlich aus Männern bestand; über alle 5 Diagnosegruppen war die Geschlechtsverteilung signifikant verschieden (Chi² = 21,18; df = 4; p <0.0005). Nicht signifikant verschieden war hingegen die Händigkeitverteilung zwischen den Diagnosegruppen.

Tabelle 7 Soziodemografische und klinische Parameter der MR-Stichprobe

	Gesunde Kontrollen		Ersterkrankte SZ		Chronisch SZ		Bipolar Erkrankte		Zwangserkrankte	
	n = 41		n = 35		n = 23		n = 40		n = 27	
	m	sd	m	sd	m	sd	m	sd	m	sd
Alter (Jahre)	34,49	11,08	28,38	7,37	35,90	9,64	43,35	12,25	35,06	9,81
Bildung (Jahre)	15,25	2,60	12,74	2,75	12,21	2,32	13,85	2,90	12,72	2,01
Erkrankungsdauer (Jahre)							13,72	10,65	12,75	9,44
Ersterkrankungsalter (Jahre)							28,89	9,36	22,45	11,50
Anzahl depressiver Episoden							7,39	7,36		
Anzahl manischer Episoden							7,92	8,29		
MADRS (Score)							4,47	3,30		
YMRS (Score)							2,63	2,82		
YBOCS (Gesamtscore)									21,00	9,06
YBOCS Gedanken									11,05	4,94
YBOCS Handlungen									10,20	5,71
Psychosedauer (DUP) (Wochen)			50,94	60,36	589,33	324,54				
Prodromdauer (DUI) (Wochen)			184,37	166,14						
PANSS positiv			21,43	6,74	12,53	3,80				
PANSS negativ			21,97	6,62	19,47	5,67				
PANSS Allgemeine Psychopathologie			47,00	10,26	29,67	9,40				
PANSS Gesamt			90,40	18,47	61,67	16,82				
CGI			5,68	0,73	4,93	0,96				
GAF			32,59	13,43						
MMST			29,40	1,17						
CPZ Tagesdosis			321,14	319,6	693,90	438,69				
CPZ kummulative Gesamtdosis			8790,3	14878,4						
Graue Substanz Volumen (cm ³)	748,28	88,73	762,2	75,6	765,34	83,42	726,52	78,66	724,05	59,45
Weißer Substanz Volumen (cm ³)	443,97	62,48	447,7	57,6	480,79	62,08	433,98	51,44	427,62	37,69
Graue und weiße Substanz Volumen (cm ³)	1192,98	142,61	1209,9	126,8	1246,13	138,51	1160,50	119,63	1151,67	87,94
Geschlecht (m/w)	21 / 20		25 / 10		23 / 0		21 / 19		13 / 14	
Handpräferenz (rechts/nicht rechts)	31 / 6		30 / 5		12 / 0		34 / 6		24 / 3	
Bildungsstand (Haupt/Real/Abi/Studium)	3 / 10 / 8 / 14		9 / 7 / 6 / 4		10 / 1 / 4 / 0		12 / 7 / 11 / 10		5 / 13 / 3 / 5	
Psychotische Symptome (nein/ja)										
Antipsychotika (nein/Typika/Atypika)			1 / 2 / 32		- / 4 / 11		20 / 3 / 15			

Legende: m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale; YMRS = Young Mania Rating Scale; YBOCS = Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; DUP = Duration of Untreated Psychosis; DUI = Duration of Untreated Illness; PANSS= Positive and Negative Syndrom Scale; CGI = Clinical Global Impressions; GAF = Global Assessment of Functioning; MMST = Mini Mental Status Test; CPZ = Chlorpromazin (Äquivalente).

4.3 Einfluss intervenierender Variablen auf Hirnvolumen und CC-Fläche

Für das Kontrollsample wie auch für das Gesamtsample wurde eine einfaktorielle ANOVA für den Faktor Geschlecht, bzw. eine ANOVA für den Faktor Händigkeit durchgeführt. In der Kontrollgruppe ergaben sich signifikante Geschlechtsdifferenzen für das WM-Volumen, für die absolute CC-Fläche total und für die absoluten Flächen CC1-CC3. Für diese Variablen zeigte sich jeweils eine Reduktion bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Probanden. In der Kontrollgruppe ergaben sich signifikante Einflüsse des Faktors Händigkeit für die absoluten Flächen CC total, CC 3 und für die relative Fläche CC total. Für die relativen CC-Segment-Flächen ergaben sich jedoch keine signifikanten Händigkeitseinflüsse. Ebenso ergaben sich für keine der abhängigen Variablen signifikante Händigkeitseinflüsse, wenn man die Analysen für alle Probanden des Samples unabhängig von der Diagnosegruppe durchführt.

Zusätzlich wurden bivariate Korrelationen nach Pearson zwischen Alter, Bildung (max. Jahre) und den abhängigen Variablen errechnet.

Für das Gesamt-Sample und in der Kontrollgruppe korrelierte das Alter negativ mit dem Graue Substanz Volumen. Im Gesamt-Sample korrelierte das Alter negativ mit den absoluten Flächen CC1 u. CC2 und signifikant positiv mit der relativen Fläche CC total / GM. In der Kontrollgruppe korrelierte das Alter signifikant positiv der relativen Fläche CC total. Die Korrelationen des Alters mit den relativen CC-Segmentflächen waren sowohl für das Gesamtsample als auch in der Kontrollgruppe nicht signifikant.

Der Faktor Bildung korrelierte in der Kontrollgruppe signifikant positiv mit dem GM-Volumen und signifikant negativ mit der relativen Fläche CC total. Die Korrelationen der Bildungsdauer mit den (absoluten und relativen) CC-Segmentflächen waren sowohl für das Gesamtsample als auch in der Kontrollgruppe nicht signifikant.

Aufgrund dieser vorbereitenden Analysen wurden die Auswertungen für die folgenden intervenierenden Variablen adjustiert:

- WM, GM: Alter, Bildungsdauer, Geschlecht
- Absolute CC-Fläche total: Geschlecht
- absolute Flächen CC 1 – CC 5: Alter, Geschlecht

- relative CC-Fläche total: Alter, Bildungsdauer
- relative Flächen CC 1 – CC 5: keine

4.4 Vergleich der CC-Flächen zwischen den Diagnosegruppen

Für die abhängigen Variablen wurden Fallzahl, Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Dann wurde die prozentuale Differenz der Mittelwerte zwischen den Kontrollen und den jeweils 4 Patientengruppen (ersterkrankte Schizophrene, chronisch Schizophrene, bipolare Patienten und Zwangspatienten) gebildet.

Tabelle 8

Vergleich des Corpus callosum zwischen ersterkrankten schizophrenen Patienten und Kontrollen

	Kontrollen (HC)			Ersterkrankte schizophrene Patienten (FE-SZ)			Diff. % FE-SZ vs. HC
	n	m	sd	n	m	sd	
Gesamte weiße Substanz(WM) (in cm ³)	34	435,0	57,8	34	447,7	57,6	2,9
Gesamte graue Substanz(GM) (in cm ³)	34	734,9	87,9	34	762,2	75,6	3,7
Absolute Fläche (in mm ²)							
CC total	41	817,4	109,8	35	838,6	117,4	2,6
absolute Flächen der Segmente multivariat							
CC 1	41	218,4	34,0	35	232,0	36,8	6,2
CC 2	41	141,5	24,2	35	146,3	27,0	3,4
CC 3	41	135,8	23,8	35	134,2	23,7	-1,1
CC 4	41	149,9	33,4	35	145,9	32,7	-2,7
CC 5	41	171,8	46,0	35	180,1	46,6	4,8
Relative Fläche							
CC total / WM	34	1,883	0,195	34	1,874	0,225	-0,5
CC total / GM	34	1,118	0,173	34	1,100	0,153	-1,7
CC total / (WM+GM)	34	0,700	0,091	34	0,692	0,087	-1,1
relative Segmente							
CC 1 / CC total	41	0,268	0,027	35	0,278	0,034	3,8

CC 2 / CC total	41	0,173	0,020	35	0,174	0,019	0,7
CC 3 / CC total	41	0,166	0,019	35	0,160	0,021	-3,5
CC 4 / CC total	41	0,184	0,034	35	0,174	0,030	-5,2
CC 5 / CC total	41	0,209	0,045	35	0,214	0,039	2,0

Legende: n = Anzahl der Probanden, m = arithmetischer Mittelwert, sd = standard deviation (Standard Abweichung), SZ-FE = Schizophrenia first episode (schizophren Ersterkrankte), HC = healthy controls (gesunde Kontrollgruppe), CC = Corpus callosum, WM = white matter (weiße Substanz), GM = gray matter (graue Substanz).

Tabelle 9

Vergleich des Corpus callosum zwischen chronisch schizophrenen Patienten und Kontrollen

	Kontrollen (HC)			SZ (chronisch)			Diff. % SZ vs. HC
	n	m	sd	n	m	sd	
Gesamte weiße Substanz(WM) (in cm³)	34	435,0	57,8	-			
Gesamte graue Substanz(GM) (in cm³)	34	734,9	87,9	-			
Absolute Fläche (in mm²)							
CC total	41	817,4	109,8	23	826,0	157,9	1,0
absolute Flächen der Segmente multivariat							
CC 1	41	218,4	34,0	23	228,4	43,1	4,6
CC 2	41	141,5	24,2	23	149,9	36,4	5,9
CC 3	41	135,8	23,8	23	133,3	34,3	-1,9
CC 4	41	149,9	33,4	23	148,4	30,4	-1,0
CC 5	41	171,8	46,0	23	166,0	41,9	-3,4
Relative Fläche							
CC total / WM	34	1,883	0,195				
CC total / GM	34	1,118	0,173				
CC total / (WM+GM)	34	0,700	0,091				
relative Segmente							
CC 1 / CC total	41	0,268	0,027	23	0,279	0,034	4,2
CC 2 / CC total	41	0,173	0,020	23	0,180	0,017	4,0
CC 3 / CC total	41	0,166	0,019	23	0,160	0,022	-3,6
CC 4 / CC total	41	0,184	0,034	23	0,180	0,019	-2,0
CC 5 / CC total	41	0,209	0,045	23	0,201	0,030	-4,1

Legende: n = Anzahl der Probanden, m = arithmetischer Mittelwert, sd = standard deviation (Standard Abweichung), SZ chron. = chronisch schizophren Erkrankte, HC = healthy controls (gesunde

Kontrollgruppe), CC = Corpus callosum, WM = white matter (weiße Substanz), GM = gray matter (graue Substanz).

Tabelle 10

Vergleich des Corpus callosum zwischen bipolaren Patienten und Kontrollen

	Kontrollen (HC)			Bipolar			Diff. %
	n	m	sd	n	m	sd	Bip. vs. HC
Gesamte weiße Substanz(WM) (in cm ³)	34	435,0	57,8	39	434,0	51,4	-0,2
Gesamte graue Substanz(GM) (in cm ³)	34	734,9	87,9	39	726,5	78,7	-1,1
Absolute Fläche (in mm ²)							
CC total	41	817,4	109,8	40	781,9	103,6	-4,4
absolute Flächen der Segmente multivariat							
CC 1	41	218,4	34,0	40	216,0	34,5	-1,1
CC 2	41	141,5	24,2	40	128,9	24,0	-8,9
CC 3	41	135,8	23,8	40	123,6	20,4	-9,0
CC 4	41	149,9	33,4	40	133,9	28,9	-10,7
CC 5	41	171,8	46,0	40	174,3	31,5	1,4
Relative Fläche							
CC total / WM	34	1,883	0,195	39	1,798	0,167	-4,5
CC total / GM	34	1,118	0,173	39	1,075	0,126	-3,9
CC total / (WM+GM)	34	0,700	0,091	39	0,672	0,067	-4,0
relative Segmente							
CC 1 / CC total	41	0,268	0,027	40	0,277	0,029	3,4
CC 2 / CC total	41	0,173	0,020	40	0,164	0,020	-5,1
CC 3 / CC total	41	0,166	0,019	40	0,159	0,019	-4,6
CC 4 / CC total	41	0,184	0,034	40	0,170	0,024	-7,3
CC 5 / CC total	41	0,209	0,045	40	0,225	0,040	7,4

Legende: n = Anzahl der Probanden, m = arithmetischer Mittelwert, sd = standard deviation (Standard Abweichung), Bip. = bipolare Patienten, HC = healthy controls (gesunde Kontrollgruppe), CC = Corpus callosum, WM = white matter (weiße Substanz), GM = gray matter (graue Substanz).

Tabelle 11

Vergleich des Corpus callosum zwischen zwangserkrankten Patienten und Kontrollen

	Kontrollen (HC)			Zwang (OCD)			Diff. %
	n	m	sd	n	m	sd	OCD vs. HC

Gesamte weiße Substanz(WM) (in cm³)	34	435,0	57,8	27	427,6	37,7	-1,7
Gesamte graue Substanz(GM) (in cm³)	34	734,9	87,9	27	724,0	59,4	-1,5
Absolute Fläche (in mm²)							
CC total	41	817,4	109,8	27	822,7	95,5	0,6
absolute Flächen der Segmente multivariat							
CC 1	41	218,4	34,0	27	228,7	34,0	4,8
CC 2	41	141,5	24,2	27	138,0	20,2	-2,5
CC 3	41	135,8	23,8	27	131,8	30,0	-2,9
CC 4	41	149,9	33,4	27	135,1	23,9	-9,9
CC 5	41	171,8	46,0	27	189,1	35,2	10,0
Relative Fläche							
CC total / WM	34	1,883	0,195	27	1,929	0,197	2,4
CC total / GM	34	1,118	0,173	27	1,140	0,138	2,0
CC total / (WM+GM)	34	0,700	0,091	27	0,716	0,078	2,3
relative Segmente							
CC 1 / CC total	41	0,268	0,027	27	0,278	0,027	3,9
CC 2 / CC total	41	0,173	0,020	27	0,168	0,019	-3,0
CC 3 / CC total	41	0,166	0,019	27	0,160	0,028	-3,8
CC 4 / CC total	41	0,184	0,034	27	0,164	0,024	-10,4
CC 5 / CC total	41	0,209	0,045	27	0,230	0,032	9,6

Legende: n = Anzahl der Probanden, m = arithmetischer Mittelwert, sd = standard deviation (Standard Abweichung), OCD = Zwangserkrankte, HC = healthy controls (gesunde Kontrollgruppe), CC = Corpus callosum, WM = white matter (weiße Substanz), GM = gray matter (graue Substanz).

Die vergleichende Statistik wurde unter Adjustierung der oben genannten Variablen bezüglich der jeweiligen untersuchten Hirnareale wie folgt durchgeführt:

- weiße (WM) und graue Substanz (GM) Kovarianzanalyse (ANCOVA mit den Faktoren Diagnose, Geschlecht, Kovariaten Alter und Bildungsdauer)
- absolute Fläche CC total: Varianzanalyse (ANOVA, Faktoren Diagnose, Geschlecht)
- absolute Flächen CC 1 – CC 5: (ANCOVA, Faktoren Diagnose, Geschlecht, Kovariate Alter)
- relative CC-Fläche total: ANCOVA (Faktor Diagnose, Kovariaten Alter, Bildungsdauer)
- relative Flächen CC 1 – CC 5: ANOVA (Faktor Diagnose)

Die Subgruppenanalysen (ersterkrankte Schizophrene vs. Kontrollen, chronisch Schizophrene vs. Kontrollen, Bipolare vs. Kontrollen, Zwang vs. Kontrollen) wurden ohne Korrektur der p-Werte nach Bonferroni durchgeführt.

Tabelle 12

Vergleich der Subgruppen (adjustiert für Geschlechts-, Alters-, und Bildungsdauerdifferenzen)

MANCOVA						
(Faktor Diagnose; adjustiert für Geschlecht, Alter, Bildung)						
	Alter	Bildung	Geschlecht	Faktor Diagnose		
	p	p	p	df	F	p
Gesamte weiße Substanz (in cm ³)	0,029	0,44	<0.0005	3, 113	0,22	0,88
Gesamte graue Substanz (in cm ³)	<0.0005	0,063	<0.0005	3, 113	1,20	0,31
Absolute Flächen(in mm ²)						
CC total			0,003	4, 157	1,41	0,23
Absolute Segmente multivariat						
CC 1	0,17		0,002	4, 155	0,56	0,69
CC 2	0,19		<0.005	4, 155	1,34	0,26
CC 3	0,98		0,029	4, 155	1,09	0,36
CC 4	0,37		0,010	4, 155	1,46	0,22
CC 5	0,64		0,66	4, 155	1,04	0,39
Relative Flächen						
CC total / WM	0,71	0,46		3, 117	2,86	0,040
CC total / GM	0,00	0,35		3, 117	3,49	0,018
CC total / (WM+GM)	0,02	0,36		3, 117	3,56	0,016
Relative Segmente multivariat						
CC 1 / CC total				4, 161	0,88	0,47
CC 2 / CC total				4, 161	3,06	0,018
CC 3 / CC total				4, 161	0,74	0,57
CC 4 / CC total				4, 161	2,47	0,046
CC 5 / CC total				4, 161	2,55	0,041

Legende: MANCOVA = multifaktorielle Kovarianzanalyse, F = F-Statistik, df = degrees of freedom (Freiheitsgrad), p = error probability of first kind (Wahrscheinlichkeit für Fehler ersten Grades), CC = Corpus callosum, WM = white matter (weiße Substanz), GM = gray matter (graue Substanz).

Tabelle 13

Vergleich der jeweiligen Patientengruppe mit der Kontrollgruppe

	Subgruppenanalyse p-Werte (nicht Bonferroni adjustiert)			
	SZ- FE vs. HC	SZ chron. vs. HC	Bip. vs. HC	OCD vs. HC
Gesamte weiße Substanz (in cm³)	0,42		0,66	0,50
Gesamte graue Substanz (in cm³)	0,53		0,066	0,93
Absolute Flächen(in mm²)				
CC total	0,41	0,28	0,093	0,76
Absolute Segmente				
CC 1	0,28	0,70	0,80	0,15
CC 2	0,97	0,82	0,045	0,047
CC 3	0,64	0,40	0,025	0,080
CC 4	0,42	0,62	0,054	0,043
CC 5	0,51	0,39	0,62	0,11
Relative Flächen				
CC total / WM	0,71		0,013	0,90
CC total / GM	0,60		0,007	0,72
CC total / (WM+GM)	0,64		0,006	0,86

Legende: F = F-Statistik, df = degrees of freedom (Freiheitsgrad), p = error probability of first kind (Wahrscheinlichkeit für Fehler ersten Grades), SZ-FE = Schizophrenia first episode (schizophren Ersterkrankte), SZ chron. = chronisch schizophren Erkrankte, Bip. = bipolare Patienten, OCD = Zwangserkrankte, HC = healthy controls (gesunde Kontrollen), CC = Corpus callosum, WM = white matter (weiße Substanz), GM = gray matter (graue Substanz).

Für die absoluten CC-Flächen (total, Segmente) ergaben sich keine Diagnose-Haupteffekte. Für die relative CC-Fläche (total) zeigte sich ein signifikanter Diagnosegruppen-Haupteffekt. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass CC total bei Bipolaren vs. Kontrollen reduziert war (-3.9% bis -4.5%). Für die relativen Segment-Flächen CC2, CC4 u. CC5 ergaben sich ebenfalls signifikante Diagnosegruppeneffekte. In den Subgruppenanalysen ergeben sich folgende Resultate: Für CC2 (-5.1%) u. CC4 (-7.3%) war die Fläche bei Bipolaren vs. Kontrollen reduziert. Für CC4 war die Fläche bei OCD-Patienten vs. Kontrollen reduziert (-10.4%), für CC5 war die Fläche bei OCD-Patienten vs. Kontrollen erhöht (+9.6%).

Weitere Diagnosegruppen-Effekte – insbesondere zwischen ersterkrankten Schizophrenen u. Kontrollen, chronisch Schizophrenen u. Kontrollen oder zwischen den beiden Schizophrenie-Gruppen – ergaben sich nicht.

4.5 Einfluss intervenierender Variablen bei Schizophrenie auf CC-Fläche und Hirnvolumen

Im Folgenden soll nun genauer auf die Einflussfaktoren familiäre Belastung, klinischer Krankheitsverlauf (Psychosedauer in Wochen, Prodromdauer), Psychopathologie (PANSS-Skala) und Neuroleptika-Dosis (CPZ-Äquivalente) bei ersterkrankten und chronisch Schizophrenen, eingegangen werden. Es soll also der Frage nachgegangen werden, ob gegebenenfalls Korrelationen zwischen der Balkenfläche und den eben genannten schizophreniespezifischen Variablen bestehen.

4.5.1 Familiäre Belastung als Einflussfaktor bei ersterkrankten Schizophrenen

Die vergleichende Statistik wurde unter Berücksichtigung der Kovariaten Geschlecht, Alter, Bildungsdauer mithilfe der Kovarianzanalyse AN(C)OVA durchgeführt. Außerdem wurden die Mittelwertdifferenzen zwischen den relativen CC-Flächen schizophrener Patienten mit und ohne anderen schizophren Erkrankten in der Familie berechnet.

Im Ergebnis ergaben sich keine signifikanten Mittelwertdifferenzen der relativen CC-Flächen zwischen Schizophrenen mit und ohne familiäre Belastung (Verwandte ersten oder zweiten Grades mit Schizophrenie in der Familie).

4.5.2 Einfluss klinischer Variablen als Einflussfaktor bei ersterkrankten Schizophrenen

Untersucht wurden Korrelationen nach Pearson zwischen Krankheitsverlaufsdaten (Psychosedauer in Wochen, Prodromdauer), Psychopathologie (PANSS positiv, negativ, allgemein und total), Schweregrad und Funktionseinschränkung (CGI, GAF), orientierender Kognition (MMSE) und Dosierung der antipsychotischen Medikation gemessen in CPZ-(Chlorpromazin) Äquivalenten (Tagesdosis und kumulative

Gesamtdosis) und den relativen CC-Flächen (total, CC1-CC5), sowie partielle Korrelationen adjustiert für Alter, Bildungsdauer und Geschlecht.

Die Prodromdauer korrelierte signifikant positiv mit der relativen totalen CC-Fläche ($p=0,018$). Der PANSS-Gesamtscore (total) korrelierte signifikant positiv mit der CC3-Fläche ($p=0,038$) und signifikant negativ mit der relativen CC5-Fläche ($p=0,015$). CGI korrelierte signifikant positiv mit der CC4-Fläche ($p=0,038$) und signifikant negativ mit der relativen CC5-Fläche ($p=0,001$). GAF und MMSE korrelierten signifikant positiv mit der CC5-Fläche ($p=0,005$ und $p=0,011$).

4.5.3 Klinische Variablen als Einflussfaktor bei chronisch Schizophrenen

Auch hier wurden partielle Korrelationen adjustiert für Alter, Bildungsdauer (und Geschlecht) sowie Pearson-Korrelationen zwischen Krankheitsverlaufsdaten, Psychopathologie und den relativen CC-Flächen (total, CC1-CC5) berechnet.

Im Ergebnis ergaben sich bei den chronisch Schizophrenen keine signifikanten Korrelationen zwischen den relativen CC-Flächen und den Krankheitsvariablen einschließlich der Psychopathologie sowie der Antipsychotikadosierung.

4.6 Einfluss intervenierender Variablen bei bipolaren Patienten auf CC-Fläche und Hirnvolumen

Da in der Literatur immer wieder der Frage nachgegangen wird, inwieweit die Gabe psychotroper Medikation und die klinische Symptomatik (psychotische Symptome, Krankheitsdauer und Ersterkrankungsalter) einen Einfluss auf Hirnvolumen bzw. auf bestimmte Hirnareale haben, wird im Folgenden dieser Zusammenhang genauer untersucht. Abhängige Variablen stellen in diesem Fall weiße und graue Hirnsubstanz, sowie die relativen CC-Flächen (total, CC1-CC5) dar. Intervenierende Variablen setzten sich bei bipolaren Patienten aus Lithium, anderen Stimmungsstabilisierern, Neuroleptika, psychotischen Symptomen, Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter und Anzahl depressiver und manischer Episoden zusammen.

4.6.1 Der Einfluss von Lithium und anderen Stimmungsstabilisierern bei bipolaren Patienten

Der Einfluss der Faktoren Lithium (ja/nein) und Stimmungsstabilisierer (ja/nein) auf die CC-Flächen wurde mittels Kovarianzanalyse AN(C)OVA mit den Faktoren Lithium, bzw. anderen Stimmungsstabilisierern, (Geschlecht), und den Kovariaten Alter und Bildungsdauer berechnet, indem die Subgruppen der Patienten mit und ohne diese Medikamente miteinander verglichen wurden.

Tabelle 14 Einfluss von Lithium auf die CC-Flächen

	Bipolar ohne Lithium			Bipolar mit Lithium			% Diff. Li vs. kein Li	Faktor Lithium		
	n	m	sd	n	m	sd		df	F	p
Gesamte weiße Substanz (WM) (in cm³) (1)	23	429,44	51,58	15	441,68	53,80	2,9	1, 32	2,20	0,15
Gesamte graue Substanz (GM) (in cm³) (1)	23	732,69	74,01	15	722,76	87,12	-1,4	1, 32	0,48	0,49
Relative Flächen (2)										
CC total / WM	23	1,80	0,17	15	1,78	0,17	-1,2	1, 34	0,02	0,88
CC total / GM	23	1,06	0,12	15	1,09	0,14	3,4	1, 34	0,51	0,48
CC total / (WM+GM)	23	0,67	0,06	15	0,68	0,07	1,7	1, 34	0,21	0,65
Relative Segmente multivariat (3)										
CC 1 / CC total	23	0,28	0,03	16	0,28	0,03	1,6	1, 37	0,20	0,66
CC 2 / CC total	23	0,17	0,02	16	0,16	0,02	-4,8	1, 37	1,82	0,19
CC 3 / CC total	23	0,16	0,02	16	0,15	0,02	-5,2	1, 37	1,83	0,18
CC 4 / CC total	23	0,17	0,02	16	0,17	0,03	-4,7	1, 37	1,12	0,30
CC 5 / CC total	23	0,22	0,04	16	0,23	0,04	3,3	1, 37	0,30	0,59

Legende: F = F-Statistik, df = degrees of freedom (Freiheitsgrad), p = error probability of first kind (Wahrscheinlichkeit für Fehler ersten Grades)

(1) Analyse korrigiert für Alter, Bildung, Geschlecht

(2) Analyse korrigiert für Alter, Bildung; (3) keine Kovariaten

Es ergaben sich keine signifikanten CC-Differenzen zwischen Patienten mit und ohne Lithium (siehe Tabelle). Auch die Differenzen zwischen Patienten mit versus ohne andere Mood-Stabilizer waren nicht signifikant (nicht dargestellt).

4.6.2 Der Einflussfaktor Neuroleptika bei bipolaren Patienten

Der Einfluss des Faktors Neuroleptikaeinnahme (keine, konventionell, atypisch) wurde mithilfe der Kovarianzanalyse AN(C)OVA mit den Faktoren Neuroleptika, (Geschlecht) und den Kovariaten Alter und Bildungsdauer berechnet.

Die Gruppe mit insgesamt 37 Patienten bestand aus 20 Patienten, die keine neuroleptische Medikation einnahmen, 3 Patienten waren auf konventionelle Neuroleptika eingestellt und 14 Patienten nahmen regelmäßig Atypika ein. Das Volumen der grauen Substanz (GM) war signifikant höher bei Patienten ohne Neuroleptikaeinnahme (759,9 ccm) im Vergleich zu Patienten mit Neuroleptikaeinnahme (unter atypischen Antipsychotika 694,56 ccm, unter konventionellen Antipsychotika 668,34 ccm) ($p=0,019$). Es ergaben sich keine signifikanten Neuroleptika-Effekte auf die relativen CC-Flächen (total, CC1 – CC5).

4.6.3 Einfluss psychotischer Symptome bei bipolaren Patienten

Der Einfluss des Faktors psychotische Symptome auf die CC-Flächen wurde statistisch mittels der Kovarianzanalyse AN(C)OVA mit den Faktoren psychotische Symptome, (Geschlecht) und den Kovariaten Alter und Bildungsdauer errechnet.

Das Volumen der weißen Substanz (WM) war signifikant kleiner bei den 9 Patienten mit psychotischen Symptomen (406,52 ccm) gegenüber denjenigen ohne psychotischen Symptome (442,88 ccm) ($p= 0,024$). Es ergab sich eine signifikant größere totale CC/WM-Fläche bei Patienten mit psychotischen Symptomen (1,90 versus 1,76) ($p= 0,017$). Allerdings ergaben sich bei den anderen relativen totalen CC-Flächen (CC/GM, CC/(WM+GM)) keine signifikanten Effekte des Faktors psychotische Symptome. Es ergaben sich keine signifikant differenten relativen CC-Segment-Flächen zwischen Patienten mit / ohne psychotischen Symptomen.

4.6.4 Die Einflussfaktoren Krankheitsdauer, Ersterkrankungsdauer und Anzahl depressiver und manischer Episoden bei bipolaren Patienten

Es wurden partielle Korrelationen adjustiert für Alter, Bildungsdauer und (Geschlecht), sowie Pearson-Korrelationen zwischen Krankheitsdauer,, Ersterkrankungsalter, und Anzahl depressiver und manischer Episoden (jeweils max; 20) und den relativen CC-Flächen (total, CC1-CC5) ohne Bonferroni-Korrektur ermittelt.

Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen der relativen totalen CC-Fläche (CC/GM) und dem Ersterkrankungsalter (p.c. = 0,39, p= 0,031), allerdings waren die Korrelationen zwischen Ersterkrankungsalter und den beiden anderen relativen totalen CC-Flächen nicht signifikant. Eine signifikant negative Korrelation ergab sich zwischen der relativen CC5-Fläche und dem Ersterkrankungsalter (p.c. = -0,45, p= 0,005).

4.6.5 Die Einflussfaktoren Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter und klinische Symptome bei Zwangspatienten

Es wurden partielle Korrelationen adjustiert für Alter, Bildungsdauer und (Geschlecht), sowie Pearson-Korrelationen zwischen Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter und dem Schweregrad der Symptomatik (Y-BOCS-Skalenwerte gesamt, Zwangshandlungen und -gedanken) und den relativen CC-Flächen (total, CC1-CC5) ohne Bonferroni-Korrektur ermittelt.

Die relativen CC-Flächen korrelierten nicht mit Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter oder Schweregrad der klinischen Symptomatik.

5 Diskussion

5.1 Ziel der vorliegenden Arbeit

Ziel der Arbeit war es, strukturelle Abweichungen des Balkens (Corpus callosum, CC) im Sinne einer reduzierten oder vergrößerten Querschnittsfläche anhand von

MRT-Aufnahmen bei ersterkrankten und chronisch erkrankten schizophrenen Patienten, Zwangs- und bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und der Diagnosegruppen miteinander an einem großen Patientenkollektiv zu untersuchen. In die Gesamtstudie konnten 224 Probanden (61 ersterkrankte Schizophrene, 23 chronisch Schizophrene, 44 bipolare Patienten, 27 Zwangspatienten und 69 gesunde Kontrollpersonen) eingeschlossen werden. Es konnten bei 166 Patienten und Probanden (35 ersterkrankte Schizophrene, 23 chronisch Schizophrene, 40 bipolare Patienten, 27 Zwangspatienten und 41 gesunde Kontrollpersonen) MR-Schnittbilder angefertigt und das Corpus callosum in der Mittsagittalebene mithilfe der Analyse-Software vermessen werden. Das Besondere an der Analyse-Software besteht darin, am CC eine halbautomatische Segmentierung in 5 Subsegmente und ein manuelles Umranden zu ermöglichen. Es wurde eine Flächenmessung der Subsegmente, sowie der totalen CC- Area durchgeführt. In der statistischen Auswertung der Datensätze wurden nach Korrelationen zwischen Alter, Geschlecht, Händigkeit, Bildungsdauer, Ersterkrankungsalter, klinischer Symptomatik und antipsychotischer Medikation gesucht.

Wie schon bereits in der Einleitung dargelegt, ist die Datenlage aus bildgebenden Studien zu strukturellen Aberrationen des Balkens bei schizophrenen Patienten sehr heterogen. Betrachtet man genauer das jeweilige Vorgehen der Untersuchungen, d.h. die Technik der MR-Akquisition und der Ausmessung der Balkenflächen, so differieren die Studien erheblich. Weiterhin waren die untersuchten Patientenkollektive häufig sehr klein. Bis dato wurde auch noch nie eine Studie vorgelegt, die nicht nur die schizophrene Gruppe in ersterkrankte und chronisch Schizophrene unterteilte, sondern auch andere psychiatrische Krankheitsentitäten im Vergleich mit heranzog. Speziell diese Faktoren sollten in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden, um etwaige potentielle Störgrößen zu minimieren.

5.2 Ergebniszusammenfassung

Zusammenfassend lassen sich die ermittelten Ergebnisse wie folgt beschreiben: es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der absoluten CC-Flächen weder bezüglich der Gesamtfläche noch der Subsegmente unter den Diagnosegruppen. Für

die relative callosale Gesamtfläche, also bezogen auf das Gesamthirnvolumen ergaben sich signifikante Flächenreduktionen bei bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Betrachtet man die relativen Segmentflächen, so konnten für die Subsegmente CC2, CC4 und CC5 ebenfalls signifikant veränderte Flächenunterschiede ermittelt werden. In den Subgruppenanalysen zeigte sich eine Reduktion der Flächen für die Segmente CC2 und CC4 bei bipolaren Patienten gegenüber der Kontrollgruppe. Des Weiteren war bei Zwangspatienten versus Kontrollen das Segment CC4 signifikant reduziert und das CC5 signifikant erhöht.

Die hier vorliegende Studie konnte allerdings keine signifikanten callosalen Flächenunterschiede unter den schizophrenen Patienten, sei es zwischen schizophren Ersterkrankten und chronisch Schizophrenen oder den beiden Schizophrenie-Gruppen versus gesunden Probanden nachweisen.

Es konnten ebenfalls signifikante Einflüsse auf das Hirnvolumen, sowie das Corpus callosum durch verschiedene untersuchte Einflussfaktoren wie Geschlecht, Händigkeit, Alter und Bildung beobachtet werden, die dann teilweise auch Anlass zur Adjustierung in der statistischen Auswertung gaben.

So ergaben sich in der Kontrollgruppe signifikante Geschlechtsdifferenzen für die weiße Substanz, für die absolute callosale Gesamtfläche und für die absoluten Flächen CC1-CC3. Für diese Variablen zeigte sich jeweils eine Reduktion bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Probanden. Weiterhin ergaben sich signifikante Einflüsse für den Faktor Händigkeit für die absolute und relative callosale Gesamtfläche und für die absolute Segmentfläche CC3. Der Faktor Alter korrelierte für alle Gruppen negativ mit dem Volumen der grauen Substanz. Bezüglich der einzelnen Balkensegmente korrelierte das Alter im Gesamtsample ebenfalls negativ mit den absoluten Flächen CC1 und CC2 und signifikant positiv mit der relativen callosalen Gesamtfläche. In der Kontrollgruppe korrelierte Alter signifikant positiv mit der relativen callosalen Gesamtfläche.

Der Faktor Bildung korrelierte in der Kontrollgruppe signifikant positiv mit dem Graue-Substanz-Volumen und signifikant negativ mit der relativen Gesamtfläche des CCs.

Weiterhin wurden die einzelnen Diagnosegruppen getrennt voneinander zum Einfluss spezifischer intervenierender Variablen untersucht. Bei der bipolaren Störung sollte der Einfluss von Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter, Anzahl depressiver und manischer Episoden, psychotischen Symptomen, Neuroleptika,

Lithium und anderen Stimmungsstabilisierern auf Hirnvolumen und CC-Fläche genauer überprüft werden. Lithium und andere Stimmungsstabilisierer hatten demnach keinen Einfluss auf die genannten Strukturen. Bei Patienten mit psychotischen Symptomen war das Volumen der weißen Substanz signifikant verkleinert und die totale relative CC-Fläche zur Weißen Substanz vergrößert. Im Vergleich zur grauen Substanz, bzw. auf das gesamte Hirnvolumen ergaben sich bezüglich der CC-Fläche allerdings keine signifikanten Effekte. Auch die callosalen Segmentflächen waren nicht different zwischen Patienten mit und ohne psychotische Symptome. Bipolare Patienten ohne Neuroleptikaeinnahme wiesen ein signifikant erhöhtes Volumen der grauen Substanz auf. Es ergaben sich keine signifikanten Neuroleptika-Effekte auf die relativen CC-Flächen (total, CC1-CC5). Des Weiteren wurde eine signifikante Korrelation zwischen der relativen totalen CC-Fläche zur grauen Substanz und dem Ersterkrankungsalter nachgewiesen. Eine signifikant negative Korrelation ergab sich zwischen der relativen CC5-Fläche und dem Ersterkrankungsalter. Unter den Zwangspatienten wurde nach Korrelationen zwischen den Einflussfaktoren Krankheitsdauer und Ersterkrankungsalter und den relativen CC-Flächen gesucht, bei welchen sich aber keine signifikanten Unterschiede ergaben.

In der Gruppe der ersterkrankten Schizophrenen konzentrierte man sich auf den Einfluss von Psychosedauer, Prodromdauer, aktueller Psychopathologie (PANSS), Neuroleptika-Einnahme und positiver Familienanamnese (Schizophrenie in der Familie). Hierbei korrelierte die Prodromdauer signifikant positiv mit der relativen totalen CC-Fläche. Der PANSS-Summenscore korrelierte signifikant positiv mit der CC3-Fläche und signifikant negativ mit der relativen CC5-Fläche, der CGI-Score korrelierte signifikant positiv mit der CC4-Fläche und signifikant negativ mit der relativen CC5-Fläche. GAF-Score und MMSE-Score korrelierten signifikant positiv mit der CC5-Fläche. Die anderen untersuchten Einflussfaktoren lieferten keine signifikanten Zusammenhänge. Unter den chronisch Schizophrenen, bei welchen nach Korrelationen zwischen Krankheitsdauer und Psychopathologie (PANSS) gesucht wurde, ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Befunde.

5.3 Bedeutung der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext

Die Einführung des MRT Mitte der 80er Jahre mit seinen weit gefächerten Einsatzmöglichkeiten ermöglichte die direkte Visualisation des Corpus callosum in vivo und machte den Weg frei für Messungen ohne Röntgenstrahlenanwendung. Damit ließen sich ohne Gesundheitsgefährdung zu wissenschaftlichen Zwecken große Stichprobengrößen untersuchen und in kontrollierten Studien Struktur- und Beobachtungsgleichheit umsetzen. So existieren bis dato etliche strukturelle MRT-Studien, bei welchen das Corpus callosum bei psychischen Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen, zunächst hauptsächlich bei schizophren Erkrankten, Gegenstand der Untersuchung war.

Allerdings waren die Ergebnisse dieser Untersuchungen oft sehr heterogen. Verschiedene Einflussfaktoren wie Alter, Händigkeit, Bildung, Medikation, positive Familienanamnese oder Geschlecht könnten hierfür eine eminente Rolle spielen und wurden in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt. Des Weiteren differenzierten die einzelnen Methodikansätze zum Teil enorm unter den verglichenen Studien. In der Literatur müssen Arbeiten, die sich vorrangig mit der Mikrostruktur des Balkens mittels der Diffusionstensorbildgebung (DTI) beschäftigen, von Arbeiten, die mithilfe des strukturellen MRT eine makrostrukturelle volumetrische Untersuchung des CC vornahmen, unterschieden werden.

Unter den strukturellen MRT-Studien stellt die unterschiedliche Vermessungsmethodik ein weiteres Problem dar. Die genaue Festlegung der Messebene, um den Balken in seiner maximalen Größe und Ausprägung zu erfassen, variierte zum Teil stark in den veröffentlichten Arbeiten. Ebenfalls problematisch war der Vergleich des Balkens in seinen Subdivisionen. Da die Einteilung in 5 Subsegmente zum Zeitpunkt des Beginns dieser Dissertation die am meisten verbreitete Methode darstellte, wurde sich auch in dieser Studie dafür entschieden.

5.3.1 Bewertung des Einflusses unabhängiger Variablen auf die Hirnmorphologie

In der Literatur rückt immer wieder der **Geschlechtsunterschied** in den Fokus der Untersuchungen. In vielen Studien wurde darauf hingewiesen, dass sich die callosale Morphologie zwischen Männern und Frauen signifikant voneinander unterscheidet; allerdings auch hier mit zum Teil inkonsistenten Ergebnissen. Zumindest teilweise lässt sich diese Datenlage aufgrund der Tatsache erklären, dass in vielen Studien nur die absolute CC-Fläche der beiden Geschlechter gemessen wurde und dabei die Tatsache außer Acht gelassen wurde, dass Frauen generell kleinere Hirnvolumina aufweisen. So wird der Anschein erweckt, dass Männer eine größere Balkenfläche aufweisen als Frauen (z.B. Bishop und Wahlsten, 1997; Driesen und Raz, 1995, Bermudez und Zatorre, 2001; Davatzikos und Resnick, 1998; Mitchell et al., 2003). Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, so decken sich diese mit den oben angeführten. Bezüglich der absoluten callosalen Gesamtfläche, sowie anteriorer Subsegmente (CC1-CC3) weisen weibliche gesunde Probanden signifikant kleinere Flächen auf.

Um diesen Zusammenhängen Rechnung zu tragen, wird in der Literatur häufig versucht, Unterschiede in der Gehirngröße in die Analyse mit einzubeziehen.

Aber auch hier stößt man auf ein zwei verschiedene Vorgehensweisen zur Berücksichtigung von Gehirngrößenvariationen in der statistischen Auswertung (Bishop und Wahlsten 1997; Dorion et al., 2001; R. J. Smith, 2005): die statistische Kontrolle der Gehirngröße durch deren Einfügen als Kovariate und das Verwenden von relativen Größenmaßen des Corpus callosum als abhängige Variable (z. B. durch das Bilden eines Quotienten aus callosaler Fläche und Maßen der Gehirngröße). Beiden Methoden liegen unterschiedliche Zielsetzungen zugrunde, welche unterschiedliche Interpretationen der Ergebnisse zulassen (R. J. Smith, 2005). Welche der beiden Adjustierungsmethoden zu bevorzugen ist, wird kontrovers diskutiert. Interessant ist jedoch, dass beide Methoden unterschiedliche Resultate liefern. Bishop und Wahlsten (1997) berichten von insgesamt sieben Studien, welche die Methode der statistischen Kontrolle verwendeten, von denen lediglich eine statistische Signifikanz erreichte (Holloway, 1990). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass nach Berücksichtigung der Gehirngrößenunterschiede kein Geschlechtseffekt besteht. In ihrer Analyse von Verhältnismaßen berichten hingegen

Driesen und Raz (1995), dass Frauen im Mittel eine größere adjustierte mediansagittale Fläche des Corpus callosum aufweisen. Auch Smith fand (2005) in einer neueren Metaanalyse von 21 Datensätzen – die ausschließlich Flächenmaße zur Bildung der Verhältnismerte verwendeten – vergleichbare Ergebnisse. Auch hier zeigte sich ein größeres relatives Corpus callosum bei Frauen.

Auch ein direkter Vergleich beider Verfahren von Bermudez und Zatorre (2001) verweist auf diese Unterschiede der Verfahren. In einer MRT-Untersuchung an insgesamt 137 Versuchspersonen zeigten sich signifikant größere Corpora callosa bei Frauen für relative Maße, während eine Kovarianzanalyse keine substantziellen Unterschiede zwischen den Geschlechtern erbrachte.

In unserer Studie fanden wir keine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und relativer Größe des Corpus callosum, d.h. dem Quotienten aus CC-Fläche und Gesamthirnvolumen oder gesamter weißer Substanz, auch unter Einbezug der Subsegmente. Damit besteht bei unserem gesamten Kollektiv nach Adjustierung für die Hirngröße kein eigentlicher Geschlechtseffekt mehr. Eine Erklärung unserer Ergebnisse in Bezug auf den nicht signifikanten Unterschied zwischen schizophren Erkrankten und gesunder Kontrollgruppe liefert der Geschlechtseffekt also nicht.

Ähnlich verhält es sich mit dem Einflussfaktor **Händigkeit**. Es lassen sich zwar in der Literatur immer wieder Studien finden, die nach Beziehungen zwischen morphologischen Unterschieden des CCs bei Links- bzw. Rechtshändern suchen, allerdings auch hier mit sehr inkonsistenten Ergebnissen. Bei genauer Betrachtung fällt zumindest teilweise eine ausgeprägte methodische Heterogenität auf. Insbesondere die Erfassung der Händigkeit variiert von Studie zu Studie. Es existieren beispielsweise Studien, welche die Einteilung in Händigkeitsgruppen nur durch Erfragen der Handpräferenz vornahmen (z.B. Annett 1970, Oldfield 1971). Andere erfassten die Händigkeit durch Beobachten der Handpräferenz (z.B. Calvert und Bishop 1998) und wieder andere klassifizierten diese nach der Handleistung beider Hände bei feinmotorischen Aufgaben (z.B. Annett 1992, Jäncke 1996), wobei dann oft eine relative Links- bzw. Rechtshändigkeit das Resultat ist. Zusammenfassend lässt sich aber sagen, dass man, vorausgesetzt, man betrachtet nur die midsagittale Gesamtfläche des CCs, sich keine signifikanten Unterschiede ergaben. Anders verhält es sich mit den einzelnen Subregionen. Zwar taucht auch hier wieder das Problem der unterschiedlichen Unterteilung des Balkens auf, aber in

fast allen Studien ist ein Ergebnis signifikant, nämlich das der Isthmus-Region. In fast allen Arbeiten, welche die callosalen Subregionen untersuchten, wurden signifikant kleinere Corpora callosa bei Rechtshändern gefunden (z.B. Tuncer et al. 2005, Moffat et al. 1998, Witelson und Goldsmith 1991). Hier sei auch auf die immer wiederkehrende Interaktion zwischen Geschlecht und Händigkeit verwiesen. Vor allem bei männlichen Nicht-Rechtshändern soll die isthmale Fläche vergrößert sein (z.B. Denenberg et al. 1991; Habib et al. 1991; Witelson und Goldsmith 1991). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen hinsichtlich der callosalen Gesamtfläche diese Studien. Es ergaben sich zwar signifikante Einflüsse des Faktors Händigkeit für die absolute und relative Gesamtfläche des CCs, sowie für das Subsegment CC3, allerdings nur in der Kontrollgruppe. Werden die Analysen für alle Probanden aber unabhängig von der Diagnosegruppe durchgeführt, ergeben sich keine signifikanten Händigkeitseinflüsse.

Da das Corpus callosum, wie auch andere Hirnstrukturen während des Lebens, mehr oder weniger starken Wachstums- bzw. Umbauprozessen ausgesetzt ist, liegt es nahe, den Faktor **Alter** genauer zu betrachten. Während im ersten postnatalen Monat die Myelinisierung der callosalen Axone beginnt mit daraus folgender andauernden rasanten Zunahme der callosalen Fläche bis zum dritten Lebensjahr (Innocenti und Bressoud, 2003 Hayakawa et al., 1989; Rauch und Jinkins, 1994), kommt es dann erst einmal zum Abflachen dieser anfangs steilen Wachstumskurve. Ab dem 5. Lebensjahr bis ins frühe Erwachsenenalter (bis ca. 25. Lebensjahr) wird jedoch eine weitere Zunahme sowohl für die absolute als auch für die relative callosale Größe beobachtet (Giedd et al., 1999; Pujol et al., 1993; Rauch und Jinkins, 1994). Es kommt zu einer Zunahme der Anisotropie und weiteren Differenzierung der callosalen Axone (McGraw et al., 2002; Mukherjee et al., 2001). Daran anschließend sind die weiteren Lebensjahre kaum durch gravierende Veränderungen gekennzeichnet. Bis zum 50. Lebensjahr weist der Balken weder absolute noch relative midsagittale Flächenänderungen auf (Rauch und Jinkins, 1994; Sullivan et al., 2001b). Auch DTI-Maße in dieser Periode zeigen keine nennenswerten substantziellen Alterationen (Salat et al., 2005). Der eigentliche Abbauprozess des Balkens beginnt schließlich im hohen Erwachsenenalter. Nach einer Längsschnittstudie (Sullivan et al., 2001b) schrumpft die Gesamtfläche des Corpus callosum ab dem 70. Lebensjahr um 0,9 % pro Jahr. Am ehesten verantwortlich für

die callosale Atrophie ist das Absinken der Axondichte und der Myelindicke. In dieser Studie wurden signifikante negative Korrelationen zwischen Alter und der absoluten callosalen Subsegmente CC1 und CC2 beobachtet. Da lediglich Probanden zwischen minimal 16 und maximal 66 Jahren zur Studie herangezogen wurden, sind stärkere Flächenreduktionen des Balkens demnach nicht zu erwarten und decken sich mit den Erkenntnissen der eben angeführten Untersuchungen.

5.3.2 Schizophren erkrankte Patienten

Die Befunde der vorliegenden Arbeit zeigen keine signifikanten Größenunterschiede des Corpus callosum bei schizophrenen Patienten und stehen somit im Einklang mit zahlreichen anderen Studienergebnissen der derzeitigen Literatur (Smith et al. 1985, Kelsoe et al. 1988, Hauser et al. 1989, Casanova et al. 1990, Colombo et al. 1994, Woodruff et al. 1997, Meisenzahl et al. 1999, Price et al., 2005, Walterfang 2008).

Eine Reduktion der callosalen Gesamtfläche bei schizophrenen Patienten (z.B. Nashrallah et al. 1986, Rossi et al. 1988, Uematsu et al. 1988, Rossi et al. 1989, Woodruff et al. 1993, DeLisi et al. 1995, De Lisi et al. 1997, Keshavan et al. 2002, Bachmann et al., 2003, Rotarska et al. 2008, Walterfang 2009, Mitelman 2009), oder einzelner Subsegmente (Uematsu und Kaiya 1988, DeLisi et al. 1995, De Lisi et al. 1997, Downhill et al., 2005, Walterfang 2008, Venkatasubramanian et al. 2010) konnten in dieser Studie nicht repliziert werden.

Es drängt sich also die Frage auf, wie diese Heterogenität der Ergebnisse zustande kommen könnte. Mehrere Faktoren, die einen großen Einfluss auf die Morphologie des Balkens nehmen, dürfen nicht außer Acht gelassen werden und sind bereits im vorangehenden Abschnitt diskutiert worden. Die einzelnen Studien unterscheiden sich in Bezug auf diese Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht und auch Händigkeit zum Teil deutlich voneinander, was ein Teil der heterogenen Ergebnisse erklären könnte. Eine andere Erklärung könnten Unterschiede in den Stichproben sein, die geografisch bedingt sind, aber auch durch die unterschiedliche Krankheitsdauer und den Schweregrad hervorgerufen werden. Oft wurde in den Studien nicht unterschieden, ob eine familiäre Belastung mit Schizophrenie in der Familie vorliegt oder nicht (Heredität).

Ähnlich heterogen sind die Ergebnisse bei Untersuchungen des Balkens mit differentem methodischen Ansatz, welche eher die Mikroebene bzw. die Faserstruktur beleuchten. Diese Forschungsarbeiten untersuchten beispielsweise die callosale Struktur mittels diffusionsgewichteten MRT-Messungen. Es konnte nachgewiesen werden, dass der sog. „apparent diffusion coefficient“ (ADC), der Diffusionskoeffizient von Wassermolekülen in allen Subregionen des Balkens bei schizophrenen Patienten signifikant größer war als gegenüber Kontrollgruppen. Außerdem korrelierte das Ausmaß der positiven Symptome signifikant mit den anterioren ADC-Meßgrößen. Diese Ergebnisse unterstützen die Existenz einer umfassenden mikrostrukturellen Störung des CCs bei Schizophrenen, die eine gestörte interhemisphärische Kommunikation zur Folge haben und auf eine spezielle Rolle der anterior-transcallosalen Diskonnektivität bezüglich Positivsymptomatik hindeuten könnten (Brambilla et al., 2005).

Ein anderer wichtiger Parameter, der die anisotrope, also gerichtete Diffusion von Wassermolekülen beschreibt, ist die fraktionelle Anisotropie (FA). Er berechnet sich aus dem Verhältnis der Größe des Hauptdiffusionstensors bei der anisotropen Diffusion zur isotropen Diffusion und stellt ein Maß für die Integrität der Faserstränge dar. Bis auf wenige Ausnahmen wurde in denjenigen Studien, wo die FA im Fokus der Untersuchungen stand, ein niedrigerer Wert bei Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen gefunden (z.B. Kubicki et al. 2005, Buchsbaum et al. 2006, Cahn et al. 2006, Kubicki et al. 2008). Forschungsgruppen, die das CC in einzelne Subsegmente unterteilten, konnten demnach auch nur in bestimmten Anteilen des CC eine erniedrigte fraktionelle Anisotropie nachweisen. So fand man z.B. bei Neuroleptika-naiven, d.h. ersterkrankten schizophrenen Patienten ohne antipsychotische Medikation eine erniedrigte FA nur im Splenium, nicht aber im Genu (Cheung et al. 2008, Gasparotti et al. 2009). Ersterkrankte Patienten mit nur kurz dauernder antipsychotischer Medikation (durchschnittliche Dauer der Behandlung: 61 Tage) wiesen in Prices Studie eine erniedrigte FA im Genu und in geringerem Ausmaß im Splenium auf (Price et al. 2007).

Andere legten das Augenmerk auf den direkten Vergleich zwischen erstmals an Schizophrenie erkrankten Patienten und chronisch Schizophrenen, um einen degenerativ-progressiven Prozess gegebenenfalls nachweisen zu können. Carpenter et al. beispielsweise gehen aufgrund ihrer Ergebnisse davon aus, dass die Veränderungen der FA mit der Dauer der Erkrankung korrelieren. Degenerative

Mechanismen v.a. in Genu und Splenium sollen mit dem Fortschreiten der Krankheit zu einer verminderten FA führen (Carpenter et al. 2008). Auch die Forschungsgruppe um Friedman et al. kam zu der gleichen Schlussfolgerung: im direkten Vergleich mit Ersterkrankten wiesen die chronisch Schizophrenen im Forceps minor/major, im inferioren longitudinalen Fasciculus und im callosalen Genu und Splenium eine reduzierte FA nach (Friedman et al. 2008). Indes existieren auch Studien an ersterkrankten Patienten, die bei Krankheitsausbruch noch keine signifikanten Unterschiede der FA aufwiesen, was ebenfalls diese Annahme bestätigen könnte (Zou et al. 2008, Peters et al. 2008, Price et al. 2005).

Wieder andere unterschieden zwischen „poor-outcome“ (sog. „Kraepelinians“) und „good-outcome“ Patienten. So soll die FA bei „poor-outcome“-Patienten in bestimmten Regionen des CC vermindert sein und somit auch ein direkter Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und veränderter Integrität der weißen Substanz bestehen (Mitelman et al. 2007, Mitelman et al. 2009).

Damit ist insgesamt festzuhalten, dass bei schizophren erkrankten Patienten sowohl makro- als auch mikrostrukturelle Auffälligkeiten des Balkens zumindest in Subsegmenten bestehen, welche über eine Störung der insbesondere interhemisphärischen Verbindung mit der Schwere der Symptomatik korrelieren können. Allerdings besteht hier eine hohe Heterogenität, so dass diese Auffälligkeiten nur in einem Teil der Studien nachweisbar sind. Zumeist werden diese Auffälligkeiten als Ausdruck einer Hirnentwicklungsstörung aufgefasst und sind deswegen auch bei schizophren Ersterkrankten bereits nachzuweisen, es werden insbesondere in den DTI-Studien jedoch auch neurodegenerative Einflüsse diskutiert.

In unserer Studie fanden sich keine signifikant kleineren CC-Flächen bei den schizophren Erkrankten im Vergleich zur Kontrollgruppe, was möglicherweise darauf hindeuten könnte, dass unser schizophren erkranktes Kollektiv weniger Hirnentwicklungsstörungseinflüsse aufweist und der Ausbruch der schizophrenen Erkrankung beispielsweise durch andere Einflüsse wie Substanzmissbrauch forciert wurde.

Eine weitere Frage sei in den Raum gestellt, inwieweit, wenn schon substanzielle Veränderungen des Balkens dem Alter unterliegen, **Krankheitsdauer** oder

klinische Symptomatik der jeweiligen Krankheitsentität Auswirkungen auf die callosale Morphologie haben. In der vorliegenden Arbeit wurden ersterkrankte Schizophrene von chronisch schizophrenen Patienten getrennt, um den Einfluss der Krankheitsdauer genauer zu untersuchen. Erstaunlicherweise konnten bei den chronisch Schizophrenen keine signifikanten Flächenveränderungen des Balkens nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse decken sich einerseits (z.B. Meisenzahl et al. 1999, Price et al; 2005, Walterfang et al. 2008) mit ähnlich angelegten Studien und sind andererseits konträr zu vielen anderen Arbeiten (z.B. Downhill et al.2005, Bachmann et al. 2003, Walterfang et al. 2008). Für die Inkonsistenz der Ergebnisse werden mehrere Faktoren diskutiert. Walterfang et al. verweist beispielsweise ausdrücklich auf den Einfluss von Geschlecht und Händigkeit. In seiner Forschungsarbeit, die chronisch Schizophrene mit Ersterkrankten verglich, konnten sich bei Begrenzung der Analyse auf männliche, rechtshändige Probanden keine Abnormitäten hinsichtlich callosaler Gesamtfläche finden lassen; unter Hinzunahme weiblicher und linkshändiger Probanden hatten aber chronisch Schizophrene längere, dünnere und ihrer Form gekrümmtere Balken als ersterkrankte Patienten (Walterfang et al. 2008). Andererseits kann auch die unterschiedliche Vermessungsmethodik, auf die nachfolgend noch eingegangen wird, ausschlaggebend sein.

Hinsichtlich der klinischen Symptomatik in unserer Studie wurden nur in der Gruppe der ersterkrankten Schizophrenen signifikante Korrelationen mit den CC-Flächen gefunden. Die Prodromdauer korrelierte signifikant positiv mit der relativen totalen CC-Fläche, sowie der PANSS-Summenscore signifikant positiv mit der CC3-Fläche und signifikant negativ mit der relativen CC5-Fläche. Der CGI-Score korrelierte signifikant positiv mit der CC4-Fläche und signifikant negativ mit der relativen CC5-Fläche. GAF und MMSE korrelierten signifikant positiv mit der CC5-Fläche. Der direkte Vergleich mit anderen Studien gestaltet sich hier schwieriger, da oftmals nur zwischen „poor- and good-outcome“ Patienten (z.B. Uematsu und Kaiya et al. 1988), oder Patienten, bei welchen hauptsächlich Negativ- oder Positivsymptomatik im Vordergrund stand (z.B. Günther et al. 1991, Tibbo et al; 1998), unterschieden wird. Des Weiteren handelt es sich zum Teil um Studien, die nur die Gesamtfläche des Balkens und nicht dessen Subsegmente betrachteten. Hauptsächlich liegen in der Literatur aber Arbeiten vor, welche die Auswirkungen der klinischen Symptomatik oder der antipsychotischen Medikation anhand der FA untersuchten (z.B. Brambilla

et al. 2005, Kubicki et al. 2005, Friedman et al. 2008, Gasparotti et al. 2009) und somit einen Vergleich mit unseren morphometrischen Ergebnissen nicht erlauben.

5.3.3 Bipolare Patienten

Auch wenn die Datenlage zu dieser Krankheitsentität nicht immer eindeutig erscheint, lassen sich starke Tendenzen erkennen. Derzeit existieren mehrheitlich Studien, die sehr einheitliche Ergebnisse erzielt haben. Bezüglich der callosalen Morphologie scheint bei bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden die Gesamtfläche des CCs, sowie die Fläche der Subsegmente reduziert zu sein. Die Analysen der meisten Studien lassen auf eine signifikant globale Reduktion der callosalen Dicke mit einer disproportionalen Verdünnung anteriorer Anteile schließen (z.B. Walterfang et al. 2009, Atmaca et al. 2007, Brambrilla 2003). Diese besagte Reduktion konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls repliziert werden. Es ergaben sich signifikante Reduktionen der relativen callosalen Gesamtfläche, sowie der Subsegmente CC2, CC4 und CC5 bei den bipolaren Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden. In der derzeit größten vorliegenden multizentrischen Studie, welche die mittlere Balkenfläche von bipolaren Patienten (172 Patienten) und gesunden Kontrollen (146 Probanden) vergleicht, wurde eine reduzierte callosale Fläche in den hinteren Abschnitten des Balkens (hinterer mittlerer Balkenkörper, Isthmus und Splenium) gefunden (Sarrazin et al. 2015). In dieser Studie wurde eine automatisierte Volumetrie mit Einteilung des Balkens nach Witelson und Kollegen (7 Abschnitte) (Witelson 1989) durchgeführt, wobei die drei erwähnten hinteren Anteile am ehesten den Segmenten CC4 und CC5 in unserer Studie entsprechen. Damit sind diese Ergebnisse der internationalen multizentrischen Studie sehr ähnlich wie unsere Daten. Interessanterweise fanden die Autoren eine größere Querschnittsfläche in den vorderen Anteilen bei den bipolaren Patienten mit psychotischen Symptomen im Vergleich zu denen ohne psychotische Symptome (Sarrazin et al. 2015). Dies deckt sich wiederum gut mit unseren Ergebnissen einer signifikant größeren Querschnittsfläche (CC/WM-Fäche) bei bipolaren Patienten mit psychotischen Symptomen im Vergleich zu solchen ohne psychotische Symptome. In der multizentrischen Studie zeigten die psychotischen bipolaren Patienten auch eine Korrelation der rostralen Querschnittsfläche mit der Krankheitsdauer, was wir nicht finden konnten. Inwieweit diese Unterschiede

insgesamt eine funktionelle Bedeutung im Krankheitsmodell der bipolaren Störung haben, bleibt noch unklar. Bereits bei Adoleszenten mit einer bipolaren Störung konnte eine Reduktion der Balkenquerschnittsfläche im Vergleich zu Gesunden beobachtet werden (MacMaster et al. 2014). Eine Zwillingsstudie mit für die bipolare Störung diskordanten Zwillingen, welche nur bei den Betroffenen eine Reduktion der CC-Fläche fand, spricht möglicherweise eher für eine Assoziation mit Krankheitsparametern als für eine genetische Prädisposition für Balkenveränderungen (Bearden et al. 2011). Nicht nur die Fläche, sondern auch die Dicke des Balkens wurde bei bipolaren Patienten im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe als reduziert beobachtet (Lloyd et al. 2014), wobei keine Korrelation mit klinischen oder VerlaufsvARIABLEN gefunden wurde. In den meisten Studien zeigte sich kein signifikanter Einfluss mit der Medikation (Lithium oder Antipsychotika), ähnlich wie in unserer Studie. Das relative hohe Durchschnittsalter unserer Patienten mit knapp 43 Jahren deckt sich in etwa mit dem Alter der bipolar Erkrankten in anderen Studien, welche meist zwischen 35 und 40 Jahren anzusiedeln sind (z. B. etwa 38 Jahre bei Sarrazin et al. 2015). Das Geschlechterverhältnis in den Studien ist überwiegend ausgewogen (z. B. Sarrazin et al. 2015, Lloyd et al. 2014), ähnlich wie in unserer Studie.

Untersuchungen mit der Diffusionstensorbildgebung (DTI) fanden bei meta-analytischer Betrachtungsweise eine Reduktion der fraktionalen Anisotropie (FA) im Genu des CC im Vergleich zu gesunden Kontrollen, was die Annahme der Diskonnektivitätshypothese nicht nur bei schizophrenen, sondern auch bei bipolaren Störungen, unterstützt (Wise et al. 2015). Eine andere Studie zeigte auch subtile Veränderungen (Reduktion der fraktionalen Anisotropie) bei gesunden Angehörigen von bipolar Erkrankten in der weißen Substanz, unter anderem auch im Balken (Sprooten et al. 2013), was die Hypothese stützt, dass das Risiko für eine bipolare Störung auch auf eine Entwicklungsstörung des Gehirns zurückzuführen ist bei möglicherweise gleichzeitig vorhandener krankheitsassoziiertes Alteration des Balkens im Krankheitsverlauf („neurodegenerative Komponente“).

Kritisch ist anzumerken, dass es noch viele weitere Einflussfaktoren auf die Hirnentwicklung und die Balkenmorphologie bzw. Fläche geben kann, die in den Studien (wie auch in unserer) nur bedingt untersucht wurden. So zeigte eine Studie ein signifikant kleineres Volumen des CC bei traumatisierten bipolaren Patienten im Vergleich zu nicht traumatisierten bipolar Erkrankten, jedoch kein Unterschied zu

Kontrollen, was auf den Einfluss des Kindheitstraumas nicht jedoch der Erkrankung hinweist (Bücker et al. 2014).

5.3.4 Zwangspatienten

Es existieren derzeit zwar einige Arbeiten, die mithilfe der DTI nach mikrostrukturellen Auffälligkeiten (Diffusionskoeffizient und FA) des Balkens bei Zwangskrankheit forschten, aber nur wenige Studien, die anhand von MRT-Bildern die CC-Fläche bei Zwangspatienten untersuchten. Die Forschungsgruppe um Rosenberg vermaß die callosale Gesamtfläche, wie auch einzelne Subsegmente bei pädiatrischen Patienten ohne antipsychotische Medikation und kam zu folgenden Ergebnissen: alle Subregionen mit Ausnahme des Isthmus waren bei Zwangspatienten signifikant verbreitert und korrelierten positiv mit dem Ausmaß der klinischen Symptomatik, nicht aber mit der Krankheitsdauer. Die altersabhängige Vergrößerung des CC bei gesunden Kontrollpersonen fehlte bei Zwangspatienten (Rosenberg et al 1997). In der vorliegenden Arbeit war das Subsegment CC4 signifikant reduziert und nur CC5 signifikant erhöht. Auch hinsichtlich Krankheitsdauer und Ersterkrankungsalter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede unserer Patienten mit dem Sample aus der genannten Studie. Eine neuere Arbeit fand eine Reduktion der Querschnittsfläche im vorderen und hinteren Anteil des Balkens (Splenium) mit der Einteilung nach dem Hofer-Frahm-Traktographie-Schema bei den Zwangskranken im Vergleich zu den Gesunden (Lopez et al. 2013). Hier zeigte sich kein signifikanter Alters- oder Geschlechtseffekt. In einer Meta-Analyse zeigte sich bei Einschluss von 9 Studien, welche mit der VBM Veränderungen der weißen Substanz von Zwangskranken mit gesunden Kontrollen verglichen und von 11 Studien, welche die fraktionale Anisotropie (FA) untersuchten, weit verbreitete Auffälligkeiten in der weißen Substanz, insbesondere ein erhöhtes Volumen der weißen Substanz in mittelliniennahen Hirnstrukturen korrespondierend mit der Region des CC (Radua et al. 2014). Allerdings fand sich in diesen mittelliniennahen Strukturen eine reduzierte fraktionale Anisotropie (FA). Die Autoren erklären dies mit einer möglicherweise erhöhten Anzahl von kreuzenden Fasern der weißen Substanz in den identifizierten Regionen. Diese Auffälligkeiten fanden sich auch bereits bezüglich der FA bei Jugendlichen mit Zwangserkrankung (Rosso et al. 2014). Allerdings konnte in einem Review aufgezeigt werden, dass bei Jugendlichen

die Studienlage eher im Sinne einer erhöhten Konnektivität (erhöhte FA) zu sehen ist. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden bei Erwachsenen mit Zwangserkrankung mit eher erniedrigter FA, auch im Bereich des Balkens (Koch et al. 2014), was für mögliche dem Krankheitsverlauf zugeordnete Faktoren oder der Medikation zugerechnet werden könnte. In unserer Studie fanden sich keine signifikanten Assoziationen der CC-Flächen mit Ersterkrankungsalter und Krankheitsdauer sowie Schweregrad der Zwangssymptomatik. Aussagen zur Konnektivität (unter Hinzuziehung der FA) können wir hier nicht treffen, da wir keine DTI-Befunde erhoben bzw. ausgewertet haben.

5.4 Kritische Betrachtung und Zukunftsausblick

Die hier vorgestellte Arbeit befasste sich ausschließlich mit rein strukturell morphologischen Unterschieden des Balkens. Anhand von MRT-Bildern wurde das CC in seiner Gesamtfläche, sowie in seinen Subsegmenten ausgemessen. Um die callosale Variabilität bei verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern genauer zu erfassen, sollte in zukünftigen Studien auch die sog. Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) eingesetzt werden. Durch die Kombination dieser beiden Verfahren lassen sich auf makroanatomischer wie auch auf mikrostruktureller Ebene Aussagen über krankheitsspezifische Auswirkungen auf den CC ableiten bzw. abschätzen, ob eine Veränderung dieser größten die Hirnhälften verbindenden Struktur zur Krankheitsentstehung beizutragen vermag.

Genau hier soll auf einen weiteren Punkt hingewiesen werden. Die methodische Heterogenität der einzelnen Arbeiten erschwert zum Teil eminent den Vergleich der erhaltenen Ergebnisse. Hierbei sollte ein Augenmerk auf die Einteilung der callosalen Subsegmente gelegt werden. Es existieren viele unterschiedliche Einteilungsvarianten, die einen direkten Vergleich der Studienergebnisse oft sehr erschweren. Es sollte sich auf eine Segmentierung geeinigt werden, die klar, einleuchtend und einfach replizierbar ist (z.B. Venkatasubramanian et al. 2003). Eine Einteilung nach funktionellen Gesichtspunkten (Corpus, Splenium, Isthmus etc.) ist hier eventuell aussagekräftiger, da die Balkenmorphologie individuell sehr variieren kann, als meine gewählte Einteilung nach gleichen Segmenten. Auch entspricht die Auflösung der MRT-Schnittbilder mit einem 1,5 Tesla-Gerät nicht mehr dem heute verwendeten Standard bei der Volumetrie, bei der in der Regel 3-Tesla Geräte

Verwendung finden. Auch die Segmentierung mit dem Softwareprogramm SPM99 entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand, hier existieren mehrere Nachfolgeprogramme und Algorithmen (z. B. SPM5).

Anhand der derzeitigen Datenlage wird deutlich, wie wichtig es ist, hinsichtlich der Morphologie des Balkens nicht nur zwischen den einzelnen psychiatrischen Krankheitsentitäten zu differenzieren, sondern auch den Einfluss von Alter, Krankheitsdauer, Händigkeit, Geschlecht oder antipsychotischer Medikation zu berücksichtigen. Diese Einflussfaktoren sollten in zukünftigen Studien immer mit einbezogen werden und hierfür die Ergebnisse korrigiert werden.

Reizvoll erscheint auch, die funktionellen Auswirkungen bzw. die Korrelationen der strukturellen Morphologie mit kognitiven und elektrophysiologischen Parametern zu berücksichtigen, beispielsweise, in dem die Ergebnisse in kognitiven Aufgaben herangezogen werden, die eine intakte Balkenverbindung erfordern wie Paradigmen der Stereognosie oder andere (z. B. Stroop-Test). Auch die Elektrophysiologie kann hierzu einen Beitrag leisten. So wurde von Höppner und Mitarbeitern gefunden, dass bei 3 von 12 schizophrenen erkrankten Patienten einseitig keine transcallosale Inhibition mit der diagnostischen transkraniellen Magnetstimulation (TMS) nachweisbar war (Höppner et al. 2001). Dabei bestand insgesamt bei den schizophrenen Patienten eine verlängerte Dauer der transcallosalen Inhibition bei ähnlicher Latenz im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Dazu korrespondierend ergaben sich auch strukturellen Auffälligkeiten des CC bei den schizophrenen Erkrankten wie eine verringerte Länge und Dicke des Balkens im vorderen Abschnitt (motorische Fasern) im Vergleich zu den Gesunden (Höppner et al. 2001), allerdings zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Balkendicke und transcallosaler Inhibition, wohl aber mit der Balkenlänge und einer verlängerten Dauer der transcallosalen Inhibition auf der linken Hemisphäre.

Solche funktionellen Befunde fehlen in der vorliegenden Arbeit, um die Bedeutung der Befunde auf dieser Ebene besser einschätzen zu können. Ferner muss kritisch angemerkt werden, dass diese Arbeit nur eine explorative Analyse liefert und nicht für multiples Testen korrigiert wurde. Bei einer Bonferroni-Korrektur ergeben sich durch die hohe Anzahl der Vergleiche keine signifikanten Abweichungen auf dem vorgegebenen Signifikanzniveau mehr. Damit kann die vorgelegte Arbeit mit den Abweichungen des CC gegenüber den Kontrollpersonen Anregungen für das Formulieren neuer Hypothesen, z. B. für die gezielte Untersuchung von

zwangserkrankten oder bipolaren Patienten liefern. In einer solchen Untersuchung mit ausreichender Fallzahl kann dann die Korrektur für multiples Testen durchgeführt werden, um die a priori Hypothese zu überprüfen bzw. die hier gefundenen Ergebnisse zu replizieren.

6 Zusammenfassung

Obwohl die Schizophrenie schon lange im Fokus psychiatrischer neurobiologischer Forschung steht, sind wesentliche Aspekte ihrer Ätiologie und ihrer Pathogenese noch ungeklärt. Es werden sowohl Aspekte einer Hirnentwicklungsstörung als auch neurodegenerative Aspekte diskutiert. Dabei besteht Konsens darüber, dass nicht nur einzelne Hirnstrukturen, sondern vielmehr multiple Areale involviert sind, die in ihrer Interaktion zu einer neuronalen Netzwerkstörung führen. In den letzten Jahrzehnten wurden Veränderungen im Bereich des Corpus callosum als größte interhemisphärische Verbindung eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie zugeschrieben. Obwohl methodisches Vorgehen und Ergebnislage der Studien eher heterogen sind, wird eine Mitbeteiligung des CCs an der multifaktoriellen neuronalen Netzwerkstörung mit dem klinischen Konstrukt der Erkrankung Schizophrenie angenommen.

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der diagnoseübergreifenden methodischen Vermessung des Balkens in seiner Gesamtfläche und seiner 5 Subsegmente auf mediansagittalen Bildern einer zerebralen Magnet-Resonanz-Tomographie. Aus einer Gesamtstichprobe von 224 Probanden konnten 35 ersterkrankte schizophrene Patienten, 23 chronisch schizophrene Patienten, 40 bipolare Patienten, 27 Zwangspatienten und 41 gesunde Kontrollpersonen MR-bildgebend untersucht werden. Die Messungen erfolgten mit dem Analyse-Programm auf T1-gewichteten MR-Aufnahmen (1,5 Tesla, 1cm Voxel) nach der Region-of-Interest-Methode durch manuelles Tracing. Es wurden insgesamt 9 Wiederholungsmessungen durchgeführt, die bezüglich der callosalen Gesamtfläche eine sehr gute Retest-Reliabilität mit einer Intraclass-Korrelation von über 0.99 ergab und bezüglich der Segmentflächen (C1-C5) eine gute Retest-Reliabilität mit einer Intraclass-Korrelation von über 0.8.

Bei der statistischen Auswertung (MANOVA) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der absoluten CC-Flächen weder bezüglich der Gesamtfläche noch der Subsegmente unter den Diagnosegruppen. Bei bipolaren Patienten ergaben sich für die relative callosale Gesamtfläche, sowie für die Segmente CC2 und CC4 signifikante Flächenreduktionen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. In der Gruppe der Zwangspatienten war das Segment CC4 signifikant im Vergleich zu den

Kontrollen reduziert und das CC5 signifikant erhöht. Des Weiteren ergaben sich in der Analyse intervenierender Variablen wie Alter, Geschlecht oder Händigkeit signifikante Einflüsse auf die CC-Fläche unter den Diagnosegruppen. Es konnten allerdings keine signifikanten callosalen Flächenunterschiede unter den schizophrenen Patienten, sei es zwischen schizophren Ersterkrankten und chronisch Schizophrenen oder den beiden Schizophrenie-Gruppen versus den gesunden Probanden nachgewiesen werden.

Die erwarteten callosalen Flächenunterschiede bei Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen bzw. zwischen erst- und chronisch schizophren Erkrankten konnte in dieser Studie nicht repliziert werden. Es gilt in Zukunft ein einheitliches methodisches Vorgehen zu entwickeln und Störfaktoren auszuschließen, um reliable und valide Ergebnisse zu gewährleisten.

7 Abstract

Albeit schizophrenia is certainly among the most intensively studied psychiatric disorders, important aspects concerning the etiology and the pathogenesis are still unclear. Neurodevelopmental as well as neurodegenerative aspects are discussed. It is commonly assumed that not only single regions of the brain, but multiple brain areas are involved, which results in a disturbed neuronal network. In the past two decades, also deviations in the corpus callosum, which forms the largest interhemispheric connection, has been considered to play a crucial role in the pathophysiology of schizophrenia.

In the presented work the total area of the corpus callosum and its five subsegments were measured by nuclear magnetic resonance imaging (MRI) and compared between different mental disorders and healthy control subjects.

From the total study sample of 224 subjects 35 patients with first-episode schizophrenia, 23 patients with chronic schizophrenia, 40 bipolar patients, 27 patients with obsessive-compulsive disorder and 41 healthy control persons underwent magnetic resonance imaging. In T1 weighted images (1.5 Tesla, 1mm voxels) the corpus callosum area and its subsegments have been measured according to the 'region-of-interest' method, involving manual tracing. Overall, the measuring has been repeated nine times, which leads to an excellent retest reliability with an intraclass correlation (ICC) concerning the callosal total area of over 0.99. Regarding the areas of the subsegments (C1-C5) a still sufficient retest reliability of 0.8 (ICC) could be achieved.

The statistical evaluation (MANOVA) did not reveal any significant differences between the total CC areas, neither with respect to total area, nor with respect to the subsegments among the diagnostic groups. In the case of bipolar patients, significant area reductions in comparison to the healthy control group have been found for the relative callosal total area, as well as for subsegments CC2 and CC4. For patients with obsessive-compulsive disorder a significant reduction of subsegment CC4 and a significant enlargement of CC5 could be observed. In addition, the analysis of intervening variables revealed a significant dependency of the CC areas among the diagnostic groups on age, sex, or handedness. No significant differences regarding

the total CC area between schizophrenia patients and healthy controls could be found. There was not a difference, neither between first-episode patients and controls nor between patients with chronic schizophrenia and controls, nor between the two groups of schizophrenia patients.

In conclusion, the expected differences in callosal total area between schizophrenia patients and healthy subjects, or respectively between first-episode patients and the group of chronic schizophrenia patients, could not be detected this study. It is necessary to establish a uniform, methodological approach to eliminate intervening factors and to guarantee reliable results.

8 Literaturverzeichnis

Abe O, Masutani Y, Aoki S, Yamasue H, Yamada H, Kasai, K, Mori H, Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E (1992a). Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Research*, 598, 143-153.

Abe O, Masutani Y, Aoki S, Yamasue H, Yamada H, Kasai K, Mori H, Hayashi N, Masumoto T, Ohtomo K (2004). Topography of the human corpus callosum using diffusion tensor tractography. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 28, 533-539.

Allen LS, Richey MF, Chai YM, Gorski RA (1991). Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *J Neurosci.*;11(4):933-42.

Andreasen NC, Smith MR, Jacoby CG, Dennert JW, Olsen SA (1982). Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. *Am. J. Psychiatry* 139: 292-296.

Annett M (1970). A classification of hand preference by association analysis. *British Journal of Psychology*, 61, 303-321.

Annett M (1992). Five tests of hand skill. *Cortex*, 28, 583-600.

Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM (2009). Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.*;195(3):194-201.

Atmaca M, Ozdemir H, Yildirim H (2007). Corpus callosum areas in first-episode patients with bipolar disorder. *Psychol Med.*;37(5):699-704.

Bachmann S, Pantel J, Flender A, Bottmer C, Essig M, Schroder J (2003). Corpus callosum in first-episode patients with schizophrenia--a magnetic resonance imaging study. *Psychol Med.*;33(6):1019-27.

Banich M T (1995). Interhemispheric processing: theoretical considerations and empirical approaches. In R. J. Davidson und K. Hugdahl (Hrsg.), *Brain asymmetry* (S. 427-450). Cambridge: MIT Press.

Banich MT (1998). The missing link: the role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain and Cognition*, 36, 128-157.

Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, Howe ME, Reiss AL.

Bateson G, Jackson DD, Haley J, Weakland J (2009) Towards a theory of schizophrenia. *Behav Science* 1, 251-264
Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. *Biol Psychiatry*.;66(3):238-44.

Bartha R, Stein MB, Williamson PC (1998). A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive—compulsive disorder and comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1584 -1591.

Baumann CR, Regard M, Trier S, Schuknecht B, Siegel AM (2006). Lipoma on the corpus callosum in a patient with schizophrenia-like episode: is there a causal relationship. *Cogn Behav Neurol*.;19(2):109-11.

Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC (1988). Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive—compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 145, 1560 -1563.

Bearden CE, van Erp TG, Dutton RA, Boyle C, Madsen S, Luders E, Kieseppa T, Tuulio-Henriksson A, Huttunen M, Partonen T, Kaprio J, Lönqvist J, Thompson PM, Cannon TD (2011). Mapping corpus callosum morphology in twin pairs discordant for bipolar disorder. *Cereb Cortex*.;21(10):2415-24.

Bellani M, Yeh PH, Tansella M, Balestrieri M, Soares JC, Brambilla P (2009). DTI studies of corpus callosum in bipolar disorder. *Biochem Soc Trans*.;37(Pt 5):1096-8.

Bermudez P, Zatorre RJ (2001). Sexual dimorphism in the corpus callosum: methodological considerations in MRI morphometry. *NeuroImage*, 13, 1121-1130.

Bestehorn M, Tischer B, Glaser P, Mast O, Schmidt D (1999). Repräsentative Studie zur Verteilung schizophrener Patienten auf medizinische Versorgungseinrichtungen in Deutschland. *Fortschr Neurol Psychiat*; 67: 487-492.

Bishop KM , Wahlsten D (1997). Sex differences in the human corpus callosum: myth or reality? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21, 581-601.

Bleuler E (1911). *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Handbuch der Psychiatrie: Aschaffenburg, G Hrsg., Deuticke, Leipzig.

Brambilla P, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2003). Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1;54(11):1294-7.

Brambilla P, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Keshavan MS, Soares C (2004). Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.;75(2):221-5.

Brambilla P, Cerini R, Gasparini A, Versace A, Andreone N, Vittorini E, Barbui C, Pelizza L, Nose M, Barlocco L, Marrella G, Gregis M, Tournikioti K, David AS, Keshavan MS, Tansella M (2005). Investigation of corpus callosum in schizophrenia with diffusion imaging. *Schizophr Res*. 15;79(2-3):201-10.

Bryson G, Bell M, Greig T, Kaplan E (1999). Internal consistency, temporal stability and neuropsychological correlates of three cognitive components of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res*. 27; 38(1): 27–35.

Bücker J, Muralidharan K, Torres IJ, Su W, Kozicky J, Silveira LE, Bond DJ, Honer WG, Kauer-Sant'anna M, Lam RW, Yatham LN (2014). Childhood maltreatment and corpus callosum volume in recently diagnosed patients with bipolar I disorder: data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *J Psychiatr Res*.;48(1):65-72.

Buchsbaum MS, Friedman J, Buchsbaum BR, Chu KW, Hazlett EA, Newmark R, Schneiderman JS, Torosjan Y, Tang C, Hof PR, Stewart D, Davis KL, Gorman J (2006). Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1;60(11):1181-7.

Caan MW, Vermeer KA, van Vliet LJ, Majoie CB, Peters BD, den Heeten GJ, Vos FM (2006). Shaving diffusion tensor images in discriminant analysis: a study into schizophrenia. *Med Image Anal.*;10(6):841-9.

Caetano SC, Silveira CM, Kaur S, Nicoletti M, Hatch JP, Brambilla P, Sassi R, Axelson D, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC (2008). Abnormal corpus callosum myelination in pediatric bipolar patients. *J Affect Disord.*;108(3):297-301.

Calvert GA, Bishop DVM. (1998). Quantifying hand preference using a behavioural continuum. *Laterality*, 3, 255-268.

Cannon TD, Kaprio J, Lonqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M (1998). The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modelling study. *Arch. Gen. Psychiatry* 55: 67-74.

Cardno AG, Gottesman II (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 97, 12-17.

Carpenter DM, Tang CY, Friedman JI, Hof PR, Stewart DG, Buchsbaum MS, Harvey PD, Gorman JG, Davis KL (2008). Temporal characteristics of tract-specific anisotropy abnormalities in schizophrenia. *Neuroreport*. 17;19(14):1369-72.

Casanova MF, Sanders RD, Goldberg TE, Bigelow LB, Christison G, Torrey EF, Weinberger DR (1990). Morphometry of the corpus callosum in monozygotic twins discordant for schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Neurol Neurosurg Psychiatry.*;53(5):416-21.

Cheung V, Cheung C, McAlonan GM, Deng Y, Wong JG, Yip L, Tai KS, Khong PL, Sham P, Chua SE (2008). A diffusion tensor imaging study of structural dysconnectivity in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Psychol Med.*;38(6):877-85.

Chinnasamy D, Rudd R, Velakoulis D (2006). A case of schizophrenia with complete agenesis of the corpus callosum. *Australas Psychiatry*; 14 (3):327-30.

Clarke S (2003). Complexity of human interhemispheric connections. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 47-49). Cambridge: MIT Press.

Collinson SL, Gan SC, Woon PS, Kuswanto C, Sum MY, Yang GL, Lui JM, Sitoh YY, Nowinski WL, Sim K (2014). Corpus callosum morphology in first-episode and chronic schizophrenia: combined magnetic resonance and diffusion tensor imaging study of Chinese Singaporean patients. *Br J Psychiatry.*;204(1):55-60.

Colombo C, Bonfanti A, Livian S, Abbruzzese M, Scarone S (1993). Size of the corpus callosum and auditory comprehension in schizophrenics and normal controls. *Schizophr Res.*;11(1):63-70.

Colombo C, Bonfanti A, Scarone S (1994). Anatomical characteristics of the corpus callosum and clinical correlates in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*;243(5):244-8.

Coyle JT, Tsai G (2004). NMDA receptor function, neuroplasticity, and the pathophysiology of schizophrenia. *Int. Rev. Neurobiol.* 59: 491-515.

Davatzikos C, Resnick SM (1998). Sex differences in anatomic measures of interhemispheric connectivity: correlations with cognition in women but not men. *Cerebral Cortex*, 8, 635-640.

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry* 148: 1474-1486.

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

DeLisi LE, Tew W, Xie S, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, Lee G, Shedlack K, Smith AM, Grimson R (1995). A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry.* 15;38(6):349-60.

DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R (1997). Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 4;74(3):129-40.

Denenberg VH, Kertesz A, Cowell PE (1991). A factor analysis of the human's corpus callosum. *Brain Research*, 548, 126-138.

Dilling H (2000). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10, Kapitel V(F)* , 4 ed. Bern, Göttingen: Huber.

Dorion AA, Capron C, Duyme M (2001). Measurement of the corpus callosum using magnetic resonance imaging: analyses of methods and techniques. *Perceptual and Motor Skills*, 92, 1075-1094.

Diwadkar VA, DeBellis MD, Sweeney JA, Pettegrew JW, Keshavan MS (2004). Abnormalities in MRI-measured signal intensity in the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1;67(2-3):277-82.

Downhill JE Jr, Buchsbaum MS, Wei T, Spiegel-Cohen J, Hazlett EA, Haznedar MM, Silverman J, Siever LJ (2000). Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res.* 5; 42(3):193-208.

Dubb A, Gur R, Avants B, Gee J (2003). Characterization of sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Neuroimage.*;20(1):512-9.

Driesen N. R., Raz N. (1995). The influence of sex, age, and handedness on corpus callosum morphology: a meta-analysis. *Psychobiology*, 23, 240-247.

Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY (1995). Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 52: 735-746.

Frazier JA, Ahn MS, DeJong S, Bent EK, Breeze JL, Giuliano AJ (2005). Magnetic resonance imaging studies in early-onset bipolar disorder: a critical review. *Harv Rev Psychiatry.*;13(3):125-40.

Friedman JI, Tang C, Carpenter D, Buchsbaum M, Schmeidler J, Flanagan L, Golembo S, Kanellopoulou I, Ng J, Hof PR, Harvey PD, Tsopelas ND, Stewart D, Davis KL (2008). Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. *Am J Psychiatry.*;165(8):1024-32.

Fromm-Reichmann F (1939). Transference problems in schizophrenics. *Psychoanal Quart Albany*; 8: 412.

Garibotto V, Scifo P, Gorini A, Alonso CR, Brambati S, Bellodi L, Perani D (2010). Disorganization of anatomical connectivity in obsessive compulsive disorder: a multi-parameter diffusion tensor imaging study in a subpopulation of patients. *Neurobiol Dis.*;37(2):468-76.

Gaser C, Nenadic I, Buchsbaum BR, Hazlett EA, Buchsbaum MS (2004). Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. *Am. J. Psychiatry* 161: 154-156.

Gasparotti R, Valsecchi P, Carletti F, Galluzzo A, Liserre R, Cesana B, Sacchetti E (2009). Reduced fractional anisotropy of corpus callosum in first-contact, antipsychotic drug-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res.*;108(1-3):41-8.

Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Liu H, Berry YC, Tobin M, Nelson J, Castellanos FX. (1999). Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Progression in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 23, 571-588.

Günther W, Petsch R, Steinberg R, Moser E, Streck P, Heller H, Kurtz G, Hippus H (1991). Brain dysfunction during motor activation and corpus callosum alterations in schizophrenia measured by cerebral blood flow and magnetic resonance imaging *Biol Psychiatry*. 15;29(6):535-55.

Guy W (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration.

Habib M, Gayraud D, Oliva A, Regis J, Salamon G, Khalil R (1991). Effects of handedness and sex on the morphology of the corpus callosum: a study with brain magnetic resonance imaging. *Brain and Cognition*, 16, 41-61.

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

Hand I, Büttner-Westphal H (1991). Die Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS): Ein halbstrukturiertes Interview zur Beurteilung des Schweregrades von Denk- und Handlungszwängen. *Verhaltenstherapie*. 1:223-225.

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

Hauser P, Dauphinais ID, Berrettini W, DeLisi LE, Gelernter J, Post RM (1989). Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry*;26(7):659-68.

Harvey I, Ron MA, Du BG, Wicks D, Lewis SW, Murray RM (1993). Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging. *Psychol. Med.* 23: 591-604.

Hayakawa K, Konishi Y, Matsuda T, Kuriyama M, Konishi K, Yamashita K, Okumura R, Hamanaka D (1989). Development and aging of brain midline structures: assessment with MR imaging. *Radiology*, 172, 171-177.

Hellige JB (1993). *Hemispheric asymmetry: what's right and what's left*. Cambridge: Harvard University Press.

Highley J R, Esiri M M, Mc Donald B, Cortina-Borja M, Herron B M, Crow T J (1999). The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: a post-mortem study. *Brain*, 122, 99-110.

Hoff AL, Neal C, Kushner M, DeLishi LE,(1994).Gender differences in corpus callosum size first-episode schizophrenics. *Biol Psychiatry* 35: 913-919.

Holloway RL (1990). Sexual dimorphism in the human corpus callosum: its evolutionary and clinical implications. In G. Sperber (Hrsg.), *From apes to angels: essays in anthropology in honor of Phillip V. Tobias* (S. 221-228). New York: Wiley-Liss.

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

Hopper KD, Patel S, Cann TS, Wilcox T, Schaeffer JM (1994).The relationship of age, gender, handedness, and sidedness to the size of the corpus callosum. *Acad Radiol.*;1(3):243-8.

Höppner J, Kunesch E, Großmann A, Tolzin CJ, Schulz M, Schläfke D, Ernst K (2001). Dysfunction of transcallosally mediated motor inhibition and callosal morphology in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*; 104: 227–235.

Innocenti G M, Bressoud R (2003). Callosal axons and their development. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 11-26). Cambridge: MIT Press.

Jablensky A (2000). Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 250: 274-285.

Jäncke L (1996). The hand performance test with a modified time limit instruction enables the examination of hand performance asymmetries in adults. *Perceptual and Motor Skills*, 82, 735-738.

Jenike MA, Breiter HC, Baer L (1996). Cerebral structural abnormalities in obsessive—compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 625 -632.

Johnson SL, Greenstein D, Clasen L, Miller R, Lalonde F, Rapoport J, Gogtay N (2013). Absence of anatomic corpus callosal abnormalities in childhood-onset schizophrenia patients and healthy siblings. *Psychiatry Res*. 30;211(1):11-6.

Kahn RS, Sommer IE (2015). The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*.;20(1):84-97.

Kaiya H, Uematsu M, Ofuji M, Nishida A, Morikiyo M, Adachi S (1990). Computerised tomography in schizophrenia. Familial versus non-familial forms of illness. *Br J Psychiatry*.;156:444-5.

Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA (2003). Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160: 156-164.

- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.*;13(2):261-76.
- Kelsoe JR Jr, Cadet JL, Pickar D, Weinberger DR (1988). Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.*;45(6):533-41.
- Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.*;65(9):1017-32.
- Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK (1994). Independent diagnosis of adoptees and relatives defined by DSM-III in the provincial and national samples of the danish adoption study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.*; 51: 456-468.
- Keshavan MS, Diwadkar VA, Harenski K, Rosenberg DR, Sweeney JA, Pettegrew JW (2002). Abnormalities of the corpus callosum in first-episode, treatment naïve schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*;72(6):757-60.
- King S (2000). Is expressed emotion cause or effect in the mothers of schizophrenic young adults? *Schizophr. Res.* 45: 65-78.
- Kissling W, Höffler J, Seemann U, Müller P, Rüter E, Trenckmann U, Uber A, Graf v. d. Schulenburg JM, Glaser P, Glaser T, Mast O, Schmidt D (1999). Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr.*; 67: 29-36.
- Kubicki M, Park H, Westin CF, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE, Niznikiewicz M, Connor EE, Levitt JJ, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME (2005). DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage.* 15;26(4):1109-18.
- Koch K, Reess TJ, Rus OG, Zimmer C, Zaudig M (2014). Diffusion tensor imaging (DTI) studies in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): a review. *J Psychiatr Res.*;54:26-35.

Kubicki M, Styner M, Bouix S, Gerig G, Markant D, Smith K, Kikinis R, McCarley RW, Shenton ME(2008). Reduced interhemispheric connectivity in schizophrenia-tractography based segmentation of the corpus callosum. *Schizophr Res.*;106(2-3):125-31.

Lawrie SM, Abukmeil SS(1998). Brain abnormalities in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*; 172: 110-20.

Lewis SW, Reveley MA, David AS, Ron MA (1988). Agenesis of the corpus callosum and schizophrenia: a case report. *Psychol Med.*;18(2):341-7.

Li J, Kale Edmiston E, Chen K, Tang Y, Ouyang X, Jiang Y, Fan G, Ren L, Liu J, Zhou Y, Jiang W, Liu Z, Xu K, Wang F (2014). A comparative diffusion tensor imaging study of corpus callosum subregion integrity in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 30;221(1):58-62.

Lloyd AJ, Ali HE, Nesbitt D, Moore PB, Young AH, Ferrier IN 2014).Corpus callosum changes in euthymic bipolar affective disorder.*Br J Psychiatry*. 204(2):129-36.

Lopez KC, Lalonde F, Mattai A, Wade B, Clasen L, Rapoport J, Giedd JN (2013).Quantitative morphology of the corpus callosum in obsessive-compulsive disorder.*Psychiatry Res*. 30;212(1):1-6.

Mac Master FP, Keshavan MS, Dick EL, Rosenberg DR (1999). Corpus callosal signal intensity in treatment-naive pediatric obsessive compulsive disorders.*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*;23(4):601-12.

MacMaster FP, Langevin LM, Jaworska N, Kemp A, Sembo M(2014).Corpus callosal morphology in youth with bipolar depression.*Bipolar Disord.*;16(8):889-93.

Marsh L, Suddath RL, Higgins N, Weinberger DR (1994): Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. *Schizophr. Res.* 11: 225-238.

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

McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S, Murray RM, Kennedy N (2004). Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 15;56(6):411-7.

McGraw P, Liang LX, Provenzale JM (2002). Evaluation of normal age-related changes in anisotropy during infancy and childhood as shown by diffusion tensor imaging. *AJR American Journal of Roentgenology*, 179, 1515-1522.

McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE (1995). Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 346: 678-682.

Meisenzahl EM, Frodl T, Greiner J, Leinsinger G, Maag KP, Heiss D, Hahn K, Hegerl U, Möller HJ (1999). Corpus callosum size in schizophrenia--a magnetic resonance imaging analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*;249(6):305-12.

Mitchell TN, Free SL, Merschhemke M, Lemieux L, Sisodiya SM, Shorvon SD (2003). Reliable callosal measurement: population normative data confirm sex-related differences. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 24, 410-418.

Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS (2003). MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann's areas of the cortex in patients with schizophrenia with good and poor outcomes. *Am. J. Psychiatry* 160:2154-2168.

Mitelman SA, Torosjan Y, Newmark RE, Schneiderman JS, Chu KW, Brickman AM, Haznedar MM, Hazlett EA, Tang CY, Shihabuddin L, Buchsbaum MS (2007). Internal capsule, corpus callosum and long associative fibers in good and poor outcome schizophrenia: a diffusion tensor imaging survey. *Schizophr Res.*;92(1-3):211-24.

Mitelman SA, Nikiforova YK, Canfield EL, Hazlett EA, Brickman AM, Shihabuddin L, Buchsbaum MS (2009). A longitudinal study of the corpus callosum in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.*;114(1-3):144-53.

Miyamoto, S, LaMantia, AS, Duncan, GE, Sullivan, P, Gilmore, JH, Lieberman, JA (2003): Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol. Interv.* 3: 27-39.

Moffat SD, Hampson E, Lee DH (1998). Morphology of the planum temporal and corpus callosum in left handers with evidence of left and right hemisphere speech representation. *Brain*, 121, 2369-2379.

Möller E, Laux G, Deister A (2005). *Psychiatrie und Psychotherapie*, Thieme-Verlag, Stuttgart.

Montgomery SA, Asberg M (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134 (4): 382–89.

Motomura N, Satani S, Inaba M (2002). Monozygotic twin cases of the agenesis of the corpus callosum with schizophrenic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.*;56(2):199-202.

Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Conturo TE, Lee BCP, Almlí CR, McKinstry, RC (2001). Normal brain maturation during childhood - Developmental trends characterized with diffusion-tensor imaging. *Radiology*, 221, 349-358.

Nasrallah HA, Andreasen NC, Coffman JA, Olson SC, Dunn VD, Ehrhardt JC, Chapman SM (1986). A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biol Psychiatry*;21(3):274-82.

Nuechterlein KH, Dawson ME, Green MF (1994): Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 384: 71-79.

Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G (1994). The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse. *Acta Psychiatr Scand*; 89 (Suppl. 382): 58-64.

Olbrich HM, Leucht S, Fritze J, Lanczik MH, Vauth R (2003): Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In Berger, M, editor. *Psychische Erkrankungen - Klinik und Therapie*, 2 ed. München: Elsevier, pp 453-540.

Oldfield RC (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.

Olivares R, Montiel J, Aboitiz F (2001). Species differences and similarities in the fine structure of the mammalian corpus callosum. *Brain, Behavior and Evolution*, 57, 98-105.

Peters BD, de Haan L, Dekker N, Blaas J, Becker HE, Dingemans PM, Akkerman EM, Majoie CB, van Amelsvoort T, den Heeten GJ, Linszen DH (2008). White matter fibertracking in first-episode schizophrenia, schizoaffective patients and subjects at ultra-high risk of psychosis. *Neuropsychobiology*;58(1):19-28.

Porti P, Alanen YO (1997). A critical review of genetic studies of schizophrenia. I. Epidemiological and brain studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 95: 1-5.

Pozzilli C, Bastianello S, Bozzao A, Pierallini A, Giubilei F, Argentino C, Bozzao L (1994). No differences in corpus callosum size by sex and aging. A quantitative study using magnetic resonance imaging. *J Neuroimaging.*;4(4):218-21.

Price G, Bagary MS, Cercignani M, Altmann DR, Ron MA (2005). The corpus callosum in first episode schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*;76 (4):585-7.

Price G, Cercignani M, Parker G, Altmann D, Barnes D, Barker G, Joyce E, Ron M (2007). Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum. *Neuroimage.* 01;35(2):458-466.

Pujol J, Vendrell P, Junque C, Marti-Vilalta JL, Capdevila A (1993). When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Annals of Neurology*, 34, 71-75.

Radua J, Grau M, van den Heuvel OA, Thiebaut de Schotten M, Stein DJ, Canales-Rodríguez EJ, Catani M, Mataix-Cols D (2014). Multimodal voxel-based meta-analysis of white matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*.;39(7):1547-57.

Raine A, Harrison GN, Reynolds GP, Sheard C, Cooper JE, Medley I, (1990). Structural and functional characteristics of the corpus callosum in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 47: 1060-1064.

Raine A, Harrison GN, Reynolds GP, Sheard C, Cooper JE, Medley I (1990). Structural and functional characteristics of the corpus callosum in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls. A magnetic resonance imaging and neuropsychological evaluation. *Arch Gen Psychiatry*.;47(11):1060-4.

Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive—compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*, 51, 62 -70.

Rauch RA, Jinkins JR (1994). Analysis of cross-sectional area measurements of the corpus callosum adjusted for brain size in male and female subjects from childhood to adulthood. *Behavioural Brain Research*, 64, 65-78.

Robinson D, Wu H, Munne RA (1995). Reduced caudate nucleus volume in obsessive—compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52, 393 -398.

Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM (1997). Frontostriatal measurement in treatment-naïve children with obsessive—compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54, 824 -830.

Rosenberg DR, Keshavan MS, Dick EL, Bagwell WW, MacMaster FP, Birmaher B (1997). Corpus callosal morphology in treatment-naive pediatric obsessive compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.;21(8):1269-83.

Rossi A, Stratta P, D'Albenzio L, Tartaro A, Schiavza G, di M V (1990): Reduced temporal lobe areas in schizophrenia: preliminary evidences from a controlled multiplanar magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 27: 61-68.

Rosso IM, Olson EA, Britton JC, Stewart SE, Papadimitriou G, Killgore WD, Makris N, Wilhelm S, Jenike MA, Rauch SL (2014). Brain white matter integrity and association with age at onset in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Mood Anxiety Disord.* 18;4(1):13.

Rotarska-Jagiela A, Schönmeier R, Oertel V, Haenschel C, Vogele K, Linden DE (2008). The corpus callosum in schizophrenia-volume and connectivity changes affect specific regions. *Neuroimage.* 15;39(4):1522-32.

Roth RM, Flashman LA, Saykin AJ, McAllister TW, Vidaver R (2004): Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *Am. J. Psychiatry* 161: 157-159.

Salat D, Tuch DS, Greve DN, van der Kouwe AJW, Hevelone ND, Zaleta AK, Rosen BR, Fischl B, Corkin S, Diana Rosas H, Dale AM. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging*, 26, 1215-1227.

Saito Y, Nobuhara K, Okugawa G, Takase K, Sugimoto T, Horiuchi M, Ueno C, Maehara M, Omura N, Kurokawa H, Ikeda K, Tanigawa N, Sawada S, Kinoshita T (2008). Corpus callosum in patients with obsessive-compulsive disorder: diffusion-tensor imaging study. *Radiology*;246(2):536-42.

Sarrazin S, d'Albis MA, McDonald C, Linke J, Wessa M, Phillips M, Delavest M, Emsell L, Versace A, Almeida J, Mangin JF, Poupon C, Le Dudal K, Daban C, Hamdani N, Leboyer M, Houenou J (2015). Corpus callosum area in patients with

bipolar disorder with and without psychotic features: an international multicentre study. *J Psychiatry Neurosci*;40(5):352-9.

Sass H, Wittchen HU, Zaudig M. (1996). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen - DSM-IV. Deutsche Bearbeitung u. Einleitung von H. Sass, H.-U. Wittchen, M. Zaudig.

Saxena S, Brody AL, Schwartz JM (1998). Neuroimaging and frontal—subcortical circuitry in obsessive—compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 173 (suppl. 35), 26 -37.

Schneider K (1957). Primary & secondary symptoms in schizophrenia. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 25: 487-490.

Schüz A, Preißl H (1996). Basic connectivity of the cerebral cortex and some considerations on the corpus callosum. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20, 567-570.

Sidtis JJ, Gazzaniga MS (1983). Competence versus performance after callosal section: looks can be deceiving. In J. B. Hellige (Hrsg.), *Cerebral hemisphere asymmetry: method, theory, and application* (S. 152-176). New York: Praeger.

Smith RJ (2005). Relative size versus controlling for size. Interpretation of ratios on sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Current Anthropology*, 46, 249-273.

Snyder SH (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am. J. Psychiatry* 133: 197-202.

Sprooten E, Brumbaugh MS, Knowles EE, McKay DR, Lewis J, Barrett J, Landau S, Cyr L, Kochunov P, Winkler AM, Pearlson GD, Glahn DC (2013). Reduced white matter integrity in sibling pairs discordant for bipolar disorder. *Am J Psychiatry.*;170(11):1317-25.

Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Desmond JE, Pfefferbaum A (2001b). Sex differences in corpus callosum size: relationship to age and intracranial size. *Neurobiology of Aging*, 22, 603-611.

Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 60: 1187-1192.

Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging. *Molecular Psychiatry* 10, 105-116.

Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM (1999). Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive—compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 913 -919.

Szeszko PR, Goldberg E, Gunduz-Bruce H, Ashtari M, Robinson D, Malhotra AK (2003). Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160: 2190-2197.

Tibbo P, Nopoulos P, Arndt S, Andreasen NC (1999). Corpus callosum shape and size in male patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 15;46(12):1712-4.

Tomasch J (1954). Size, distribution, and number of fibres in the human corpus callosum. *Anatomical Record*, 119, 119-135.

Trepel M (1995). *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*, Urban & Schwarzenberg, München.

Tuncer MC, Hatipoglu ES, Ozates M (2005). Sexual dimorphism and handedness in the human corpus callosum based on magnetic resonance imaging. *Surgical and Radiological Anatomy*, 27, 254-259.

Uematsu M, Kaiya H (1988). The morphology of the corpus callosum in schizophrenia. An MRI study. *Schizophr Res.*;1(6):391-8.

Venkatasubramanian G, Jayakumar PN, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Subbakrishna DK, Keshavan MS (2003). Measuring the corpus callosum in schizophrenia: a technique with neuroanatomical and cytoarchitectural basis . *Neurol India*;51:189-92.

Venkatasubramanian G, Jayakumar PN, Reddy VV, Reddy US, Gangadhar BN, Keshavan MS (2010). Corpus callosum deficits in antipsychotic-naïve schizophrenia: evidence for neurodevelopmental pathogenesis. *Psychiatry Res.* 30;182(2):141-5.

Walterfang M, Wood AG, Reutens DC, Wood SJ, Chen J, Velakoulis D, McGorry PD, Pantelis C (2008). Morphology of the corpus callosum at different stages of schizophrenia: cross-sectional study in first-episode and chronic illness. *Br J Psychiatry.*;192(-):429-34.

Walterfang M, Wood AG, Reutens DC, Wood SJ, Chen J, Velakoulis D, McGorry PD, Pantelis C (2009). Corpus callosum size and shape in first-episode affective and schizophrenia-spectrum psychosis. *Psychiatry Res.* 15;173(1):77-82.

Walterfang M, Wood AG, Barton S, Velakoulis D, Chen J, Reutens DC, Kempton MJ, Haldane M, Pantelis C, Frangou S (2009). Corpus callosum size and shape alterations in individuals with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 31;33(6):1050-7.

Walterfang M, Malhi GS, Wood AG, Reutens DC, Chen J, Barton S, Yücel M, Velakoulis D, Pantelis C (2009). Corpus callosum size and shape in established bipolar affective disorder. *Aust N Z J Psychiatry.*;43(9):838-45.

Walterfang M, Velakoulis D (2014). Callosal morphology in schizophrenia: what can shape tell us about function and illness? *Br J Psychiatry.*; 204(1):9-11.

Wang F, Kalmar JH, Edmiston E, Chepenik LG, Bhagwagar Z, Spencer L, Pittman B, Jackowski M, Papademetris X, Constable RT, Blumberg HP (2008). Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry.* 15;64(8):730-3.

Westerhausen R, Walter C, Kreuder F, Schweiger E, Wittling W, (2003). Variationen in der Mikrostruktur des Corpus callosum in Abhängigkeit von Händigkeit und Geschlecht - eine Diffusions-Tensor-MRT-Studie. 29. Arbeitstagung für psychophysiologische Methodik, 19.-21. Würzburg.

Wise T, Radua J, Nortje G, Cleare AJ, Young AH, Arnone D (2015). Voxel-Based Meta-Analytical Evidence of Structural Disconnectivity in Major Depression and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 12. pii: S0006-3223(15)00195-X.

Witelson SF, Goldsmith CH (1991). The relationship of hand preference to anatomy of the corpus callosum in men. *Brain Research*, 545, 175-182.

Wobrock T, Gruber O, McIntosh AM, Kraft S, Klinghardt A, Scherk H, Reith W, Schneider-Axmann T, Lawrie SM, Falkai P, Moorhead TW (2010). Reduced prefrontal gyrification in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 29.

Wolkin A, Rusinek H, Vaid G, Arena L, Lafargue T, Sanfilipo M (1998): Structural magnetic resonance image averaging in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 155: 1064-1073.

Woodruff PW, McManus IC, David AS (1995). Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.;58(4):457-61.

Woodruff PW, Phillips ML, Rushe T, Wright IC, Murray RM, David AS (1997). Corpus callosum size and inter-hemispheric function in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997 Feb 28;23(3):189-96.

Woodruff PW, Wright IC, Shuriquie N, Russouw H, Rushe T, Howard RJ (1997). Structural brain abnormalities in male schizophrenics reflect fronto-temporal dissociation. *Psychol. Med*. 27: 1257-1266.

Yasar AS, Monkul ES, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Hatch JP, Keshavan M, Ryan N, Birmaher B, Soares JC (2006). MRI study of corpus callosum in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 30;146(1):83-5.

Yoo SY, Jang JH, Shin YW, Kim DJ, Park HJ, Moon WJ, Chung EC, Lee JM, Kim IY, Kim SI, Kwon JS (2007). White matter abnormalities in drug-naïve patients with obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor study before and after citalopram treatment. *Acta Psychiatr Scand.*;116(3):211-9.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*; 133:429–35.

Yurgelun-Todd DA, Silveri MM, Gruber SA, Rohan ML, Pimentel PJ (2007). White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord.*;9(5):504-12.

Zou Y, Hu B, Tang WJ, Kang Z, Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao (2008). Corpus callosum and middle cerebellar peduncles in schizophrenic patients: a diffusion tensor imaging study upon the initial onset.;28(11):2054-5.

9 Abbildungsverzeichnis

Abb.1:

Mediansagittale Ansicht eines T1-gewichteten MRT-Datensatzes mit Umfahrung und Markierung der Querschnittsfläche des Corpus callosum

(encyclopedia of science:

www.david.darling.info/encyclopedia/C/corpus_callosum.html)

Abb.2:

Schematische Darstellung des Balkens mit seinen 5 Subregionen:

(www.img.buddy.com)

Abb.3 :

Methodik der MRT

(<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Psychiatrie-und-Psychotherapie/de/forschung/alzheimergz/forschung>)

Abb.4:

Methodik der Vermessung und Segmentierung des CC

(T. Möller, C. Born, M.F. Reiser, H.-J. Möller, H. Hampel, Prof. Dr. S.J. Teipel:
Alzheimer-Krankheit und vaskuläre Demenz, Der Nervenarzt
January 2009, Volume 80, Issue 1, pp 54-61)

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Soziodemografische und klinische Variablen der ersterkrankten Schizophrenen
(Samplegröße N = 61)

Tabelle 2:

Soziodemografie und Klinik der chronisch schizophrenen Patienten in der
Gesamtstichprobe(Samplegröße N = 21)

Tabelle 3:

Soziodemografische Variablen der bipolaren Patienten (Samplegröße N = 44)

Tabelle 4:

Soziodemografische Variablen der Zwangspatienten (Samplegröße N = 27)

Tabelle 5:

Soziodemografische Variablen der gesunden Kontrollgruppe (Samplegröße N = 69)

Tabelle 6:

Retest-Reliabilität der Flächenmessung des Corpus callosum

Tabelle 7:

Soziodemografische und klinische Parameter der MR-Stichprobe

Tabelle 8:

Vergleich des Corpus callosum zwischen ersterkrankten schizophrenen Patienten
und Kontrollen

Tabelle 9:

Vergleich des Corpus callosum zwischen chronisch schizophrenen Patienten und
Kontrollen

Tabelle 10:

Vergleich des Corpus callosum zwischen bipolaren Patienten und Kontrollen

Tabelle 11:

Vergleich des Corpus callosum zwischen zwangserkrankten Patienten und Kontrollen

Tabelle 12:

Vergleich der Subgruppen (adjustiert für Geschlechts-, Alters-, und Bildungsdauerdifferenzen)

Tabelle 13:

Vergleich der jeweiligen Patientengruppe mit der Kontrollgruppe

Tabelle 14:

Einfluss von Lithium auf die CC-Flächen

11 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Psychiatrischen Klinik der Universitätskliniken des Saarlandes angefertigt.

Herrn Prof. Falkai danke ich dafür, dass er mir die Arbeit überhaupt ermöglicht hat.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Wobrock für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung meiner Dissertation und die unermüdliche Unterstützung, auf die ich immer zählen durfte. Ohne ihn wäre diese Arbeit niemals zustande gekommen.

Auch für die finale Korrektur nach Einreichen, die mich an meine Grenzen gebracht hatte, bin ich ihm zutiefst dankbar! Wissenschaftlicherseits wie auch menschlich kann man sich einen solchen Betreuer an seiner Seite nur wünschen,

beiden einen Herzlichen Dank dafür, auch für die Durststrecke danach!

Ein großes Dankeschön geht auch an Quentin Schmitt, der für mich Formatierung und Layout übernommen hat.

