

---

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie  
(Prof. Dr. med. P. Falkai)  
im Zentrum Psychosoziale Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Vergleichende MR- volumetrische Untersuchung  
des Planum temporale  
bei Schizophrenie, Bipolarer Störung,  
Zwangserkrankung und gesunden Kontrollpersonen**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lisa Kremer

aus

Göttingen

Göttingen 2012

---

Dekan: Prof. Dr. Heyo K. Kroemer

I. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. T. Wobrock

II. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Helms

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. rer. nat. Virsik-Köpp

Tag der mündlichen Prüfung: 19. November 2012

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Schizophrenie.....</i>	<i>1</i>
1.1.1	Allgemeines .....	1
1.1.2	Das klinische Bild der Schizophrenie und ihre Einteilung .....	2
1.1.3	Epidemiologie .....	2
1.1.4	Ätiopathogenese .....	3
1.1.5	Hirnmorphologische Befunde bei Schizophrenie.....	4
1.2	<i>Das Planum temporale.....</i>	<i>5</i>
1.2.1	Lokalisation und Funktion.....	5
1.2.2	Morphologische Befunde des Planum temporale bei Schizophrenie .....	6
1.2.3	Morphologische Befunde des Planum temporale bei Zwangserkrankungen .....	6
1.2.4	Morphologische Befunde des Planum temporale bei bipolar Erkrankten.....	7
1.3	<i>Zielsetzung der Arbeit.....</i>	<i>7</i>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>9</b>
2.1	<i>Patienten- und Probandenkollektiv.....</i>	<i>9</i>
2.2	<i>Beschreibung der psychopathologischen Skalen.....</i>	<i>9</i>
2.3	<i>MR-technische Parameter und Volumetrie .....</i>	<i>11</i>
2.4	<i>Definition der anatomischen Grenzen des Planum temporale.....</i>	<i>12</i>
2.4.1	Anteriore Grenze .....	14
2.4.2	Posteriore Grenze .....	16
2.4.3	Laterale Grenze.....	17
2.4.4	Mediale Grenze .....	18
2.4.5	Vorgehensweise.....	18
2.5	<i>Statistische Vorgehensweise.....</i>	<i>19</i>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
3.1	<i>Überprüfung der Reliabilität.....</i>	<i>22</i>
3.2	<i>Vergleich der soziodemografischen Daten der Subgruppen.....</i>	<i>23</i>
3.2.1	Einfluss der intervenierenden Variablen Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildung auf die PT-Volumina der vier Diagnosegruppen .....	26
3.3	<i>Vergleich der PT-Volumina zwischen den Diagnosegruppen.....</i>	<i>27</i>
3.3.1	Vergleich des PT zwischen den vier Diagnosegruppen .....	27
3.4	<i>PT-Veränderungen bei Schizophrenie.....</i>	<i>30</i>
3.4.1	Schizophren Ersterkrankte - gematchtes Sample .....	30

3.4.2	Einfluss familiärer Belastung bei schizophrenen Ersterkrankten.....	32
3.4.3	Einfluss des Krankheitsverlaufs und der Psychopathologie bei schizophrenen Ersterkrankten .....	33
3.5	<i>PT-Veränderungen bei Bipolarer Störung</i> .....	34
3.5.1	Veränderungen im gematchten Sample.....	35
3.5.2	Einfluss von Lithium bei bipolar Erkrankten.....	35
3.5.3	Einfluss von psychotischen Symptomen bei bipolar Erkrankten.....	35
3.6	<i>Einfluss der Neuroleptika-Einnahme bei bipolar Erkrankten</i> .....	36
3.6.1	Einfluss des Krankheitsverlaufs bei bipolar Erkrankten.....	38
3.7	<i>PT-Veränderungen bei Patienten mit Zwangserkrankungen (OCD)</i> .....	40
3.7.1	Veränderungen im gematchten Sample.....	40
3.7.2	Einfluss von Krankheitsverlaufsdaten bei Zwangspatienten.....	41
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>43</b>
4.1	<i>Überblick über die aktuelle Studienlage</i> .....	43
4.2	<i>Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf den aktuellen Forschungskontext</i> .....	49
4.3	<i>Kritische Wertung der Ergebnisse</i> .....	51
4.4	<i>Kritische Wertung der methodischen Aspekte</i> .....	53
4.5	<i>Bewertung des Einflusses intervenierender Variablen</i> .....	54
4.6	<i>Ausblick</i> .....	56
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Summary</b> .....	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>71</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>72</b>

## Abkürzungsverzeichnis

a	Alter
Abb.	Abbildung
AI	Asymmetriekoeffizient
ANCOVA	Analysis Of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
b	Bildung
Bip	Bipolare Patienten
C	Kontrollen
CCT	Kranielle Computertomographie
CGI	Clinical Global Impressions (Guy 2000)
CPZ	Chlorpromazin-Äquivalente
dF	Freiheitsgrad
Diff%	Differenz in Prozent
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (Saß et al. 1996)
DUI	Dauer der unbehandelten Erkrankungen
DUP	Dauer der unbehandelten Psychose
F	Statistik
FEP	First-episode Psychosis
FES	First-episode Schizophrenia
g	Geschlecht
GAF	Global Assessment of Functioning
GM	Gray Matter /Graue Substanz
H1	Anteriorer/Erster Heschl-Gyrus
H2	Zweiter Heschl-Gyrus
HG	Heschl-Gyrus
HPT	Horizontaler Anteil des Planum temporale
ICC	Intraclasscorrelation
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Dilling et al. 1999)
Ins	Inselkortex

L	Links
m	Mittelwert
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale (score)
MANCOVA	Multivariate Analysis of Covariance
MANOVA	Multivariate Analysis of Variance
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT (c,f)	Magnetresonanztomographie (kranial, funktionell)
n	Fallzahl
OCD	Obsessive compulsive disorder / Zwangserkrankte Patienten
p	Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung
PANSS	Positive and negative Syndrome Scale
p.c.	Partielle Korrelation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PP	Planum polare
PT	Planum temporale
PT+	Planum temporale plus aufsteigender Ast der Sylvius-Fissur
r	Korrelationskoeffizient
R	rechts
ROI	Region of interest
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
sd	Standardabweichung
SmG	Supramarginaler Gyrus
SPD	Schizotypal personality disorder
SPM	Statistical Parametric Mapping
STG	Gyrus temporalis superior
Sz	Schizophrene Patienten
UHR- individuals	Ultra-high-risk Individuen
V	Volumen
VBM	Voxel based morphometry
VOI	Volumen of Interest

Vs	versus
YMRS	Young Mania Rating Scale (score)

# 1 Einleitung

## 1.1 Schizophrenie

### 1.1.1 Allgemeines

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung mit heterogener Klinik und Ausprägung, welche ihren Namen von E. Bleuler (1911) erhielt.

Im Gegensatz zu Kraepelin (1896), der die Dementia praecox mit stets ungünstiger Prognose dem manisch-depressiven Irresein gegenüberstellte, beschrieb Bleuler (1911) mit seiner Konzeption der Gruppe der Schizophrenien bereits die ätiologische und prognostische Heterogenität der Erkrankung.

Bleuler ging von einem Spaltungsirresein aus, was den Namen Schizophrenie erklärt (gr. schizo = ich spalte, phren = Geist). Er verstand darunter eine Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens sowie des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit.

Seine Einteilung enthielt Grundsymptome die immer vorhanden sind und akzessorische Symptome, welche nur zeitweilig auftreten. Zu den Grundsymptomen gehörten Assoziationsstörung, Affektstörung, Ambivalenz und Autismus. Akzessorische Symptome beinhalteten Sinnestäuschungen, Wahnideen, Ich-Störungen, katatone Veränderungen und Veränderungen von Sprache und Schrift.

K. Schneider (Schneider 1992) hingegen unterteilte die Symptome der Schizophrenie nach Symptomen ersten Ranges (dialogische und kommentierende Stimmen, Gedankenlautwerden, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankeneingebung, -entzug, -ausbreitung, Gefühle des Gemachten, Wahnwahrnehmungen) und Symptomen zweiten Ranges (sonstige akustische Halluzinationen, Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten, Wahneinfälle, Ratlosigkeit, Verstimmungen, erlebte Gefühlsverarmung).

Heute wird die Diagnose mit Hilfe der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen nach ICD-10, Kapitel V (F) gestellt. Es werden in der Rubrik F2 die Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen aufgrund ihrer ähnlichen psychopathologischen Symptome zusammengefasst (Dilling et al. 1999). Es erfolgt die Unterteilung in Positiv-Symptome, die typisch sind für die Akutphase und Negativ-Symptome, die während des gesamten Verlaufs einer Schizophrenie vorherrschen können. Vor Diagnosestellung muss eine hirnorganische Genese



ausgeschlossen werden, da Drogeneinwirkungen oder primäre (z. B. Enzephalitis, Hirntumor) bzw. sekundäre Hirnerkrankungen (z. B. Autoimmunerkrankungen, paraneoplastische oder metabolische Syndrome, Vitaminmangelerkrankungen) ähnliche Symptome hervorrufen können.

### **1.1.2 Das klinische Bild der Schizophrenie und ihre Einteilung**

Wie schon im Allgemeinen Teil erwähnt, handelt es sich bei der Schizophrenie um eine heterogene Erkrankung. Sie ist in der ICD-10-Klassifizierung in der Gruppe F20 zu finden, wobei Krankheitsbilder, die sich mit dem der Schizophrenie überlappen, bis F25 aufgeführt werden. Während einer schizophrenen Psychose ist der Patient in der Regel bei vollem Bewusstsein, seine Intelligenz und Orientierung sind unbeeinträchtigt. Jedoch finden Störungen einer Vielzahl psychischer Funktionen wie die Beeinträchtigung von Konzentration, Aufmerksamkeit, inhaltlichem und formalem Denken, Ich-Erleben, Wahrnehmung, Intentionalität, Antrieb, Affektivität und Psychomotorik statt. Derzeit wird die Klinik der Patienten in Positiv- und Negativsymptomatik unterteilt, deren Ausmaß mit Hilfe verschiedener Skalen (PANSS, SANS, SAPS) erfasst werden kann. Zu der Positivsymptomatik gehören Störungen der Funktion des inhaltlichen und des formalen Denkens, Störungen der Ich-Funktion, wie Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Störungen der Wahrnehmung, wie Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühle des Gemachten, Halluzinationen, Stimmenhören. Die Negativsymptomatik beinhaltet Störungen der Intentionalität und des Antriebs, Störungen der Affektivität und Psychomotorik, wie inadäquater Affekt, Affektverflachung und Antriebsarmut. Störungen der Konzentration und Aufmerksamkeit können je nach Zustand unterschiedlich zugeordnet werden.

### **1.1.3 Epidemiologie**

Die Lebenszeitprävalenz, d.h. im Laufe des Lebens einmal an einer schizophrenen Episode zu erkranken, liegt weltweit zwischen 0,5 und 1,6 % und zählt damit zu den häufigsten Psychoseformen (Shenton et al. 2001). Die jährliche Inzidenz der Schizophrenie beträgt etwa 0,05%. Die Erkrankung tritt bevorzugt im jungen

Erwachsenenalter zwischen 20 und 30 Jahren auf. Obschon für Männer und Frauen ein gleich hohes Erkrankungsrisiko besteht, erkranken Männer im Durchschnitt fünf Jahre später als Frauen. Als Ursachen dafür werden psychosoziale, subtypologische und neurohumorale Faktoren, wie z.B. eine Schutzwirkung von Östrogenen, diskutiert. Des Weiteren tritt bei Frauen ein zweiter Häufigkeitsgipfel während der Menopause auf (Häfner 1988).

Auffällig ist eine Häufung von schizophrenen Psychosen bei Menschen mit niedrigem sozioökonomischen Status und niedrigem Bildungsabschluss. Dies ist am ehesten als Hinweis auf eine mögliche Beeinträchtigung der sozialen Entwicklung durch die Krankheit zu interpretieren. Aufgrund der Erkrankung in frühen Jahren wird die psychosoziale Entwicklungsfähigkeit deutlich herabgesetzt. Dies führt indirekt zu Folgekosten, da die Schizophrenie weltweit zu den zehn häufigsten zu Behinderung führenden Erkrankungen zählt. Selbst unter optimaler Therapie sind ca. 10% der Erkrankten dauerhaft behindert, mehr als 80% sind krankheitsbedingt gar nicht oder nicht vollzeitbeschäftigt und auf öffentliche Unterstützung angewiesen (Falkai et al. 2002).

Umso wichtiger wird es, das Verständnis für die Entstehung der Krankheit zu schärfen. So kann frühzeitig eine Diagnose gestellt werden und mit einer Erfolg versprechenden Therapie begonnen werden, die den Patienten hilft, sich adäquat zu entwickeln.

#### **1.1.4 Ätiopathogenese**

Diskutiert werden verschiedene Modelle der Krankheitsentstehung. Derzeit geht man von einem multifaktoriellen Geschehen aus, bei dem genetisch-biologische und psychosoziale Faktoren in Wechselwirkung miteinander treten. So vermutet das Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell (Nuechterlein et al. 1994), dass eine nicht näher definierte Menge Stress, bei einem „vulnerablen“ Menschen als Auslöser für eine Psychose wirken kann.

Für die Vulnerabilität werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. Biologisch stehen frühkindliche Hirnschädigungen, prä- und perinatale Infektionen, der Geburtsort, die Geburtszeit und Veränderungen wie eine Migration unter Verdacht. Psychosozial erzeugen traumatische Ereignisse in der Vergangenheit wie z.B. Missbrauch, Trennung der Eltern oder gravierende Vernachlässigung in der

Kindheit eine erhöhte Vulnerabilität. Dies führt zu Entwicklungsdefiziten, welche die Person anfälliger für eine schizophrene Psychose machen können.

Neben der Hypothese der Schizophrenie als Hirnentwicklungsstörung, welche sich unter anderem in subtilen hirnstrukturellen Auffälligkeiten bereits vor Ausbruch der Erkrankung zeigt, wird auch eine neurodegenerative Komponente diskutiert mit z. B. progredienter Volumenabnahme der grauen Substanz während des Krankheitsverlaufs (DeLisi et al. 1997).

### **1.1.5 Hirnmorphologische Befunde bei Schizophrenie**

Um ein Gehirn volumetrisch vermessen zu können, gibt es verschiedene Verfahren. Zu Beginn der volumetrischen Erforschung gelang dies mit Hilfe von Pneumenzephalographie. Jacobi und Winkler nutzten 1927 diese Technik, um an Schizophreniepatienten eine Erweiterung der Seiten- und des dritten Ventrikels nachzuweisen. Trotzdem hielt sich die auf dem 1. internationalen Kongress für Neuropathologie 1952 in Rom durchgesetzte These, es seien keine hirnmorphologischen Veränderungen im Zusammenhang mit Schizophrenie erkennbar (Möller et al. 2008).

Diese Meinung änderte sich mit der Einführung der modernen Bildgebungsverfahren. Nun war es neben der Beurteilung von histologischen postmortalen Gehirnschnitten möglich, das Gehirn in guter Auflösung in vivo am Patienten darzustellen. Man nutzte dafür die MR- oder computertomographische Bildgebung (cMRT oder CCT).

Da das MRT eine höhere Auflösung erreicht, wird es dem CCT vorgezogen. Ein weiterer Vorteil findet sich in dem Fehlen der Strahlenbelastung. So ist es möglich, ohne erhöhtes Strahlenrisiko auch im Verlauf der Erkrankung bildgebende Aufnahmen anzufertigen, um ein Fortschreiten der morphologischen Veränderungen zu dokumentieren.

Es ist noch nicht hinreichend geklärt, welches morphologische Korrelat die Schizophrenie oder die Vulnerabilität hat. Vermutlich handelt es sich um eine Hirnentwicklungsstörung mit subtilen strukturellen Auffälligkeiten, die funktionell mit einer reduzierten Informationsverarbeitungskapazität einhergeht. Wird diese Kapazität während eines besonders fordernden Ereignisses überlastet, kann ein psychotischer Schub ausgelöst werden (Wobrock et al. 2004).

Derzeit wird am ehesten von einer komplexeren Störung der Neuro- und Myeloarchitektur bei der Schizophrenie ausgegangen. So wurde in verschiedenen Studien (Shenton et al. 2001, Mc Carley et al. 1999) eine Reduktion des Gesamtvolumens des Gehirns, insbesondere der grauen Substanz, nachgewiesen. Hiervon waren besonders die graue Substanz des Temporallappens und des Frontallappens betroffen. Im Bereich des Temporallappens konnte insbesondere eine Volumenminderung und Aufhebung der natürlichen Asymmetrie bei der Messung des Gyrus temporalis superior, im folgenden nur noch mit STG bezeichnet, gefunden werden. Der STG beinhaltet das Planum temporale (PT) und den Heschl-Gyrus (HG), welcher die Hörrinde repräsentiert. Dies ist vor allem mit Blick auf eines der Leitsymptome der Schizophrenie, die akustischen Halluzinationen (Stimmenhören), von großem Interesse.

Eine Seitenventrikelerweiterung (Johnstone et al. 1976) und eine Hippokampusverkleinerung, sowie eine Aufhebung bis Umkehrung der zerebralen Asymmetrie des Planum temporale (Falkai et al. 1995) konnte insbesondere auch in postmortalen Gehirnen nachgewiesen werden.

## **1.2 Das Planum temporale**

### **1.2.1 Lokalisation und Funktion**

Das Planum temporale (PT) ist eine neokortikale annähernd dreieckige Region, lokalisiert an der Oberfläche des Temporallappens, in der Tiefe der Sylvius-Fissur. Es beginnt hinter der so genannten Heschl-Querwindung, die zur primären Hörrinde gezählt wird. Funktionell werden dem PT assoziative akustische Areale und das Wernicke-Sprachzentrum zugerechnet (Galaburda 1993).

Zytoarchitektonisch ist das PT aus sekundären auditorischen Arealen und polysensorischen Assoziationsfeldern aufgebaut (Economo und von Horn 1930, Galaburda et al. 1978).

Seine Seitenasymmetrie zeigt einen signifikanten Größenunterschied mit einem größeren PT links als rechts (Geschwind und Galaburda 1985). Diese Auffälligkeit wurde bereits in einigen Studien behandelt und ist Teil der Diskussion des Spracherwerbs (Foundas et al. 1994), der Dyslexie (Rumsey et al. 1997) und der

Schizophrenie (Barta et al. 1997). Des Weiteren werden komplexe neuronale Verschaltung zwischen Gehörtem und erinnerlichen bzw. erlernten akustischen Wahrnehmungen vermutet (Griffiths und Warren 2002). In einer Studie von 2005 arbeiteten Sumich et al. (2005) eine Assoziation von bilateral reduziertem PT-Volumen zu Wahnsymptomen heraus. Auch eine Beteiligung des PT und des Gyrus temporalis superior (STG) bei Denkstörungen wurde beschrieben (Shenton et al. 1992, Pearlson 1997).

### **1.2.2 Morphologische Befunde des Planum temporale bei Schizophrenie**

In den letzten Jahren wurden wiederholt Befunde publiziert, die auf eine Störung der Asymmetrie des PT bei schizophrenen Störungen hinweisen (Crow 1990; DeLisi et al. 1994; DeLisi et al. 1997). Daraus gingen eindeutige Asymmetrieunterschiede zwischen schizophrenen Erkrankten und gesunden Kontrollen hervor. Jedoch konnten diese Unterschiede nicht von allen Untersuchern bestätigt werden (Barta et al. 1997). Allerdings konnte wiederum eine Reduktion der Dicke der grauen Substanz des PT bei schizophrenen Patienten gemessen werden (Barta et al. 1997). Interessant in diesem Zusammenhang ist der Verdacht auf eine ontogenetische Störung der Gehirnentwicklung als Ursache schizophrener Störungen, insbesondere in diesem Hirnabschnitt.

### **1.2.3 Morphologische Befunde des Planum temporale bei Zwangserkrankungen**

In voxel-basierten (VBM) MR-volumetrischen Studien an Zwangskranken konnten laut einem systematischen Review von Radua und Mataix-Cols (2009) bisher keine Veränderungen in der Region des Planum temporale im Vergleich zu Gesunden gefunden werden. Direkte vergleichende Untersuchungen mit der *Region-of-Interest*-Methode des PT bei Zwangserkrankten liegen bislang nicht vor. Mit der voxel-basierten Morphometrie (VBM) wurden im Mittel erhöhte Volumina der grauen Substanz in den Basalganglien (lentikulärer Nukleus und vorderes Caudatum) sowie erniedrigte Volumina des medialen Frontalkortex und vorderen Cingulums gefunden. Patienten zeigten mit zunehmender Symptomausprägung ein vergrößertes Volumen

der Basalganglien (Radua und Mataix-Cols 2009). Ferner gibt es Berichte, in denen im fMRT eine höhere Aktivität des STG im Vergleich zu Kontrollen gefunden wurde (Nakao et al. 2009).

#### **1.2.4 Morphologische Befunde des Planum temporale bei bipolar Erkrankten**

Eine 2010 erschienene Publikation zeigte eine Volumenreduktion der grauen Substanz des STG bei Patienten mit Bipolar-I-Störungen (Takahashi et al. 2010b). Der STG beinhaltet das PT, so dass im Weiteren eine signifikante Verminderung des Planum temporale der linken Hemisphäre bei Bipolaren I im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden werden konnte (Takahashi et al. 2010b). Dies lässt Schlüsse auf eine Involvierung des PT in den Krankheitsprozess bipolar Erkrankter zu. Bereits 2005 beschrieben Beasley et al. (2005) eine Reduzierung des neuronalen Clusters des PT bei bipolar Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

### **1.3 Zielsetzung der Arbeit**

Veränderungen des Planum temporale spielen bei den im vorangegangenen Abschnitt genannten Erkrankungen eine mögliche Rolle in der Pathophysiologie, sei es als Marker für eine Hirnentwicklungsstörung oder in Verbindung mit sprachverarbeitenden Funktionen. Hirnstrukturelle Auffälligkeiten dieses Areals sind neben der Schizophrenie auch für die bipolare Störung, aber bisher nicht für die Zwangserkrankung beschrieben worden.

Allerdings existieren noch keine Diagnose-übergreifenden, volumetrischen Vergleichsstudien, um den Stellenwert dieser Veränderungen besser einordnen zu können und eine eventuelle Diagnosespezifität nachzuweisen.

In der vorliegenden Arbeit soll das Volumen des Planum temporale an Stichproben von schizophren ersterkrankten Patienten, euthymen bipolaren Patienten, Zwangspatienten und gesunden Kontrollpersonen verglichen werden.

Dabei soll in der vorliegenden Dissertation insbesondere untersucht werden,

- ob ein volumetrischer ein- oder beidseitiger Unterschied des Planum temporale zwischen erkrankten schizophrenen Patienten, bipolaren Patienten, Zwangspatienten und gesunden Kontrollpersonen besteht.

Weiterhin soll ermittelt werden,

- ob eine Asymmetrie des Planum temporale bei den Patientengruppen zu finden ist.

Ferner sollen die

- Zusammenhänge und der Einfluss intervenierender Variablen wie Alter, Geschlecht und Bildung auf die Hirnstruktur des Planum temporale dargestellt werden.

Darüber hinaus soll gezeigt werden,

- ob es volumetrische Unterschiede im Planum temporale bei schizophrenen Patienten mit positiver Familienanamnese für Schizophrenie im Gegensatz zu Patienten ohne familiäre Belastung gibt.

Bisher wurden in der Literatur überwiegend Volumenveränderungen des Planum temporale bei chronisch schizophrenen Patienten beschrieben.

In der vorliegenden Dissertation soll deswegen insbesondere darauf geachtet werden,

- ob Veränderungen inklusive einer aufgehobenen oder invertierten Asymmetrie auch schon bei an Schizophrenie Erkrankten nachweisbar sind und
- ob eine „Krankheitsspezifität“ vorliegt oder sich ähnliche Volumenreduktionen auch bei anderen Krankheitsbildern wie der bipolaren Erkrankung oder der Zwangsstörung finden lassen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten- und Probandenkollektiv

Untersucht wurden die MR-Schnittbilder von 36 Patienten mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie nach ICD-10 (F20.09), 40 Patienten mit einer bipolaren Störung nach ICD-10, derzeit euthym (F31.7), 26 Patienten mit einer Zwangsstörung nach ICD-10 (F42), im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe von 38 Personen.

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

Die soziodemografischen und klinischen Parameter der Probanden werden detailliert im Ergebnisteil dargestellt.

### 2.2 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 Scale* (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 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 (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) 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 für den Schweregrad der Manie an. 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).

### 2.3 MR-technische Parameter und Volumetrie

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

Die Volumetrie erfolgte mit dem Programm MRICroN, einem Imaging Tool, welches ANALYZE-Formate, DICOM, NEMA, GE, Interfile, ECAT, Picker, Siemens, Elscint, VFF, VoxBo, und Rohbilddaten verwerten (lesen) kann. Mit MRICroN kann auch in SPM konvertiert werden. Die Visualisierung schließt Standardschnitte, schiefe Schnittebenen und Volumenmarkierungen ein. Mit MRICroN 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 der *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/micro.html>.

Das Gesamtvolumen der grauen Substanz wurde in einem semiautomatisierten Messverfahren erfasst, wobei die Software SPM2 (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 Substanz anhand der segmentierten Voxelzahl mit MATLAB berechnet werden.

## **2.4 Definition der anatomischen Grenzen des Planum temporale**

Die Grenzen des PT wurden nach der Definition von Pfeifer (1936) sowie Economo und von Horn (1930) gesetzt. Diese Grenzfestlegung wurde später auch von Steinmetz (Steinmetz et al. 1990) und Kleinschmidt (Kleinschmidt et al. 1994) zur Messung des PT genutzt. Zur Hilfe wurden außerdem folgende anatomische Atlanten herangezogen:

- Talairach und Tournoux 1988
- Duvernoy 1999
- Mai et al. 1997

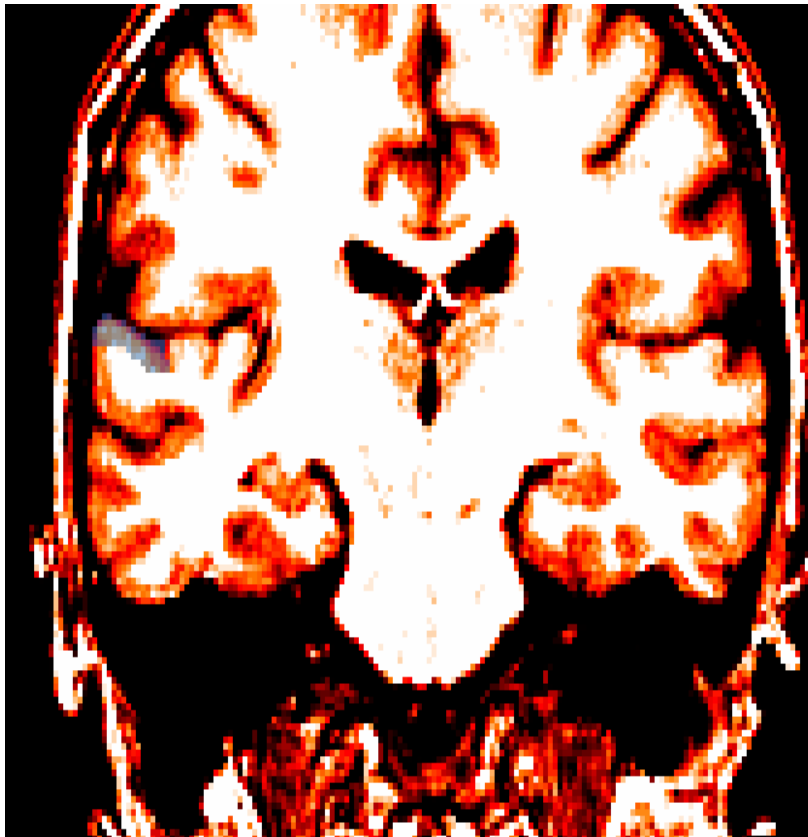


Abbildung 1: Markierung des PT in der Koronarebene, T1-gewichtetes MR-Schnittbild

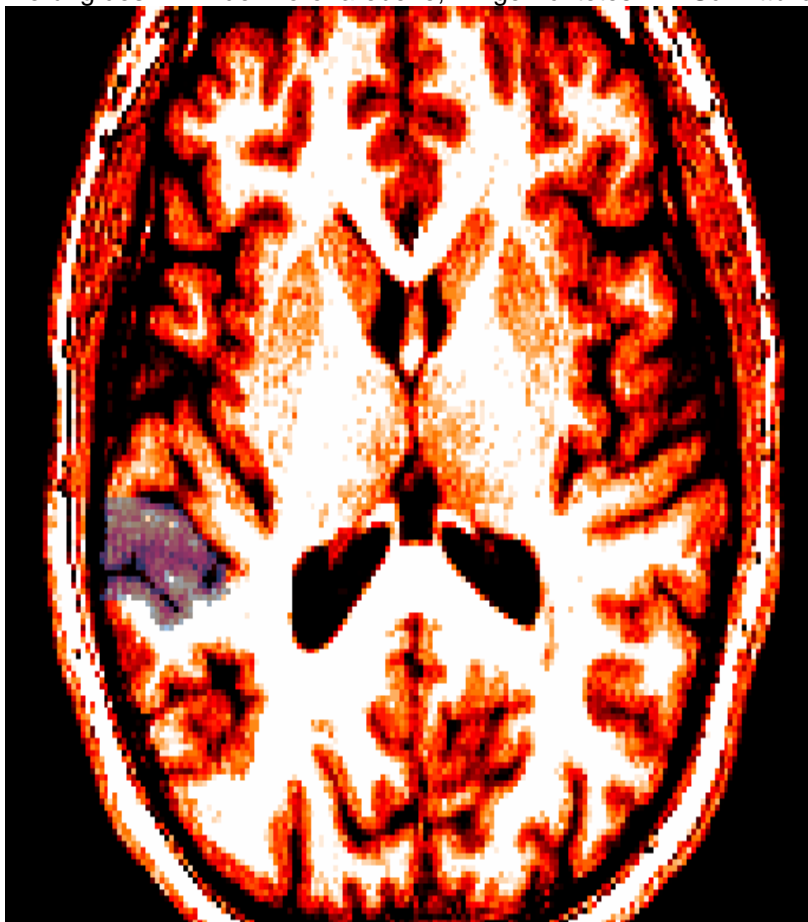


Abbildung 2: Markierung des PT in der Transversalebene, T1-gewichtetes MR-Schnittbild

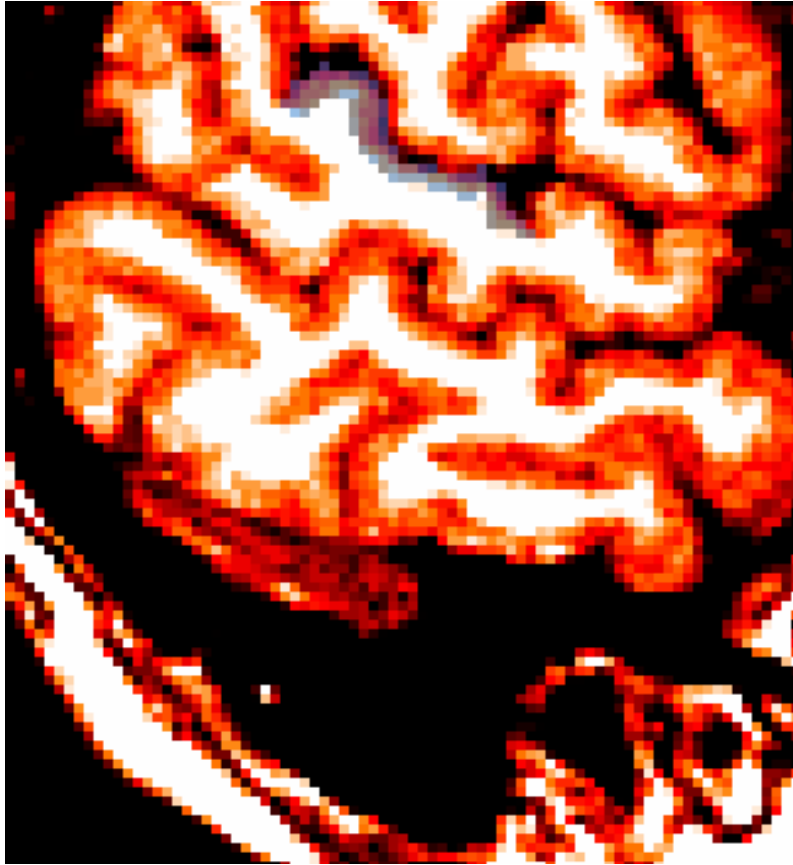


Abbildung 3: Markierung des PT in der Sagittalebene, T1-gewichtetes MR-Schnittbild

#### 2.4.1 Anteriore Grenze

Die anteriore Grenze wurde im Sagittalschnitt bestimmt. Der Heschl-Sulkus, welcher nach der ersten, anterioren Heschl-Querwindung fortan nur noch mit H1 benannt lokalisiert ist, definierte die vordere Grenze des Planum temporale. Mit der Definition des Sulkus arbeitete bereits Steinmetz (Steinmetz 1996), ursprünglich stammt sie von Pfeifer (1936) und wird deshalb als 'Pfeifers Kriterium' bezeichnet, der erstmals die anteriore und mediale Grenze des PT festlegte.

War H1 durch einen intermediären Sulkus geteilt in einen anterioren und posterioren Teil, jedoch mit gemeinsamem Stamm, zählten beide Teile zum H1 und somit nicht zum PT (siehe Abb. 4 und 5).

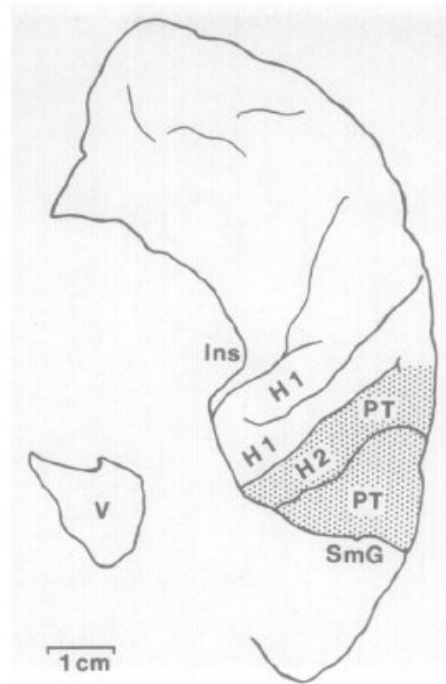


Abbildung 4: Darstellung des PT nach Steinmetz et al. (1990), S. 359, Zeichnung in der Transversalebene, V=Ventrikel, Ins=Inselkortex, H1=Erster Heschl-Gyrus, H2=Zweiter Heschl-Gyrus, PT=Planum temporale, SmG=supramarginaler Gyrus, gepunktete Region= Region des PT

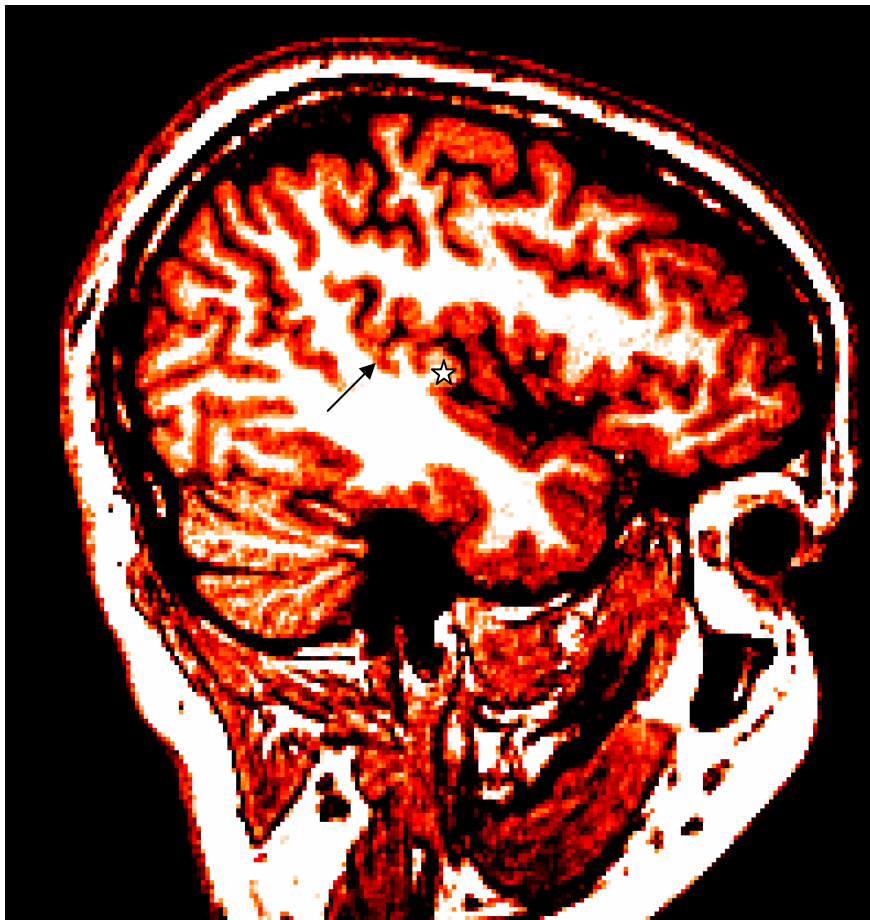


Abbildung 5: Darstellung des Heschl-Gyrus, T1-gewichtetes MR-Schnittbild, Pfeil anteriore Grenze des PT, Stern: Heschl-Gyrus H1 mit intermediärem Sulkus und gemeinsamen Stamm

### 2.4.2 Posteriore Grenze

Die posteriore Grenze war am schwierigsten zu definieren. Da das PT an seinem posterioren Ende eine hohe Variabilität aufweist, ist gerade das kaudale Ende Gegenstand der Diskussionen um die Vermessung des PT.

Es können nach Westbury et al. (1999) vier Hauptformen des Verlaufs der Sylvius-Fissur und so des posterioren Ende des PT beschrieben werden, siehe Abbildung 6. Am einfachsten ist der Verlauf in Figur A zu erkennen. Hier sind alle Landmarken eindeutig identifizierbar, der Heschl-Gyrus als anteriore Grenze, eine annähernd planare sylvische Oberfläche und ein eindeutig abzugrenzender auf- und absteigender Ast der Fissur, in etwa gleich lang (Westbury et al. 1999).

In der Arbeit wurden folgende Kriterien benutzt, um die posteriore Grenze möglichst einheitlich zu definieren.

- Zunächst wurde das PT von seiner anterioren Grenze nach kaudal entlang der Sylvius-Fissur verfolgt. Zweigte diese sich in einen auf- und absteigende sylvischen Ramus auf, so wurde der absteigende Ramus bis zum tiefsten Punkt weiter verfolgt, bis er wieder aufstieg. Am tiefsten Punkt wurde die posteriore Grenze nach der Definition von Kleinschmidt et al. (1994) festgelegt.
- Stieg die Fissur kaudal schräg nach oben, so wurde die posteriore Grenze durch das Ende der Sylvius-Fissur begrenzt.

Es bleibt zu vermerken, dass das Auffinden der posterioren Grenze eine operationale und pragmatisch gewählte Vorgehensweise war, da eine eindeutige anatomische Definition sich aufgrund der Variabilität nur schwierig umsetzen ließ.

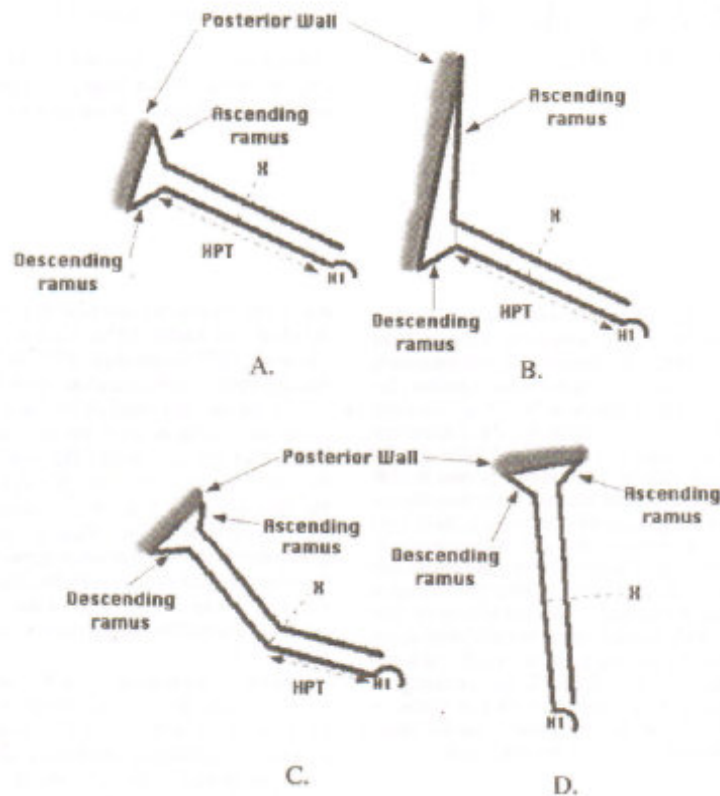


Abbildung 6: Schematische Darstellung der vier Verläufe der Sylvius-Fissur im Sagittalschnitt Westbury et al. (1999), Seite 393, Sicht von lateral links, H1 = Heschl-Gyrus, Schatten = posteriore Wand, HPT = horizontaler Teil des PT, X = Punkt an dem in Figur C die Fissur einen Knick macht, ebenfalls aus Vergleichsgründen in den anderen Figuren markiert,

### 2.4.3 Laterale Grenze

Die laterale Grenze wurde im Koronarschnitt definiert. Die Ausdehnung des PT wurde nach lateral bis zur Kortexoberfläche festgelegt. Um die Fläche bzw. das Volumen des PT nach kaudal-lateral zu begrenzen, wurde eine waagerechte Linie, senkrecht zur Mittellinie des Gehirns, von der Rinden-Mark-Grenze nach lateral gezogen (siehe Abbildung 7).

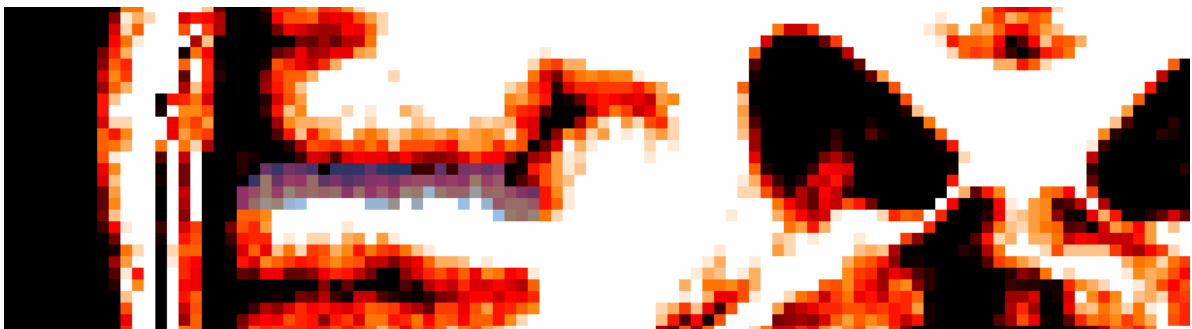


Abbildung 7: Laterale Begrenzung PT, T1-gewichtetes MR-Schnittbild



#### 2.4.4 Mediale Grenze

Die mediale Grenze orientierte sich stark an der anterioren Grenze. Sie wurde definiert durch den Heschl-Sulkus. Da die Sulki und Gyri quer nach hinten verlaufen, folgte die anteriore-mediale Grenze dem Sulkus. War dieser zu Ende, diente der Übergang in die Insel als Grenzmarkierung.

#### 2.4.5 Vorgehensweise

Die volumetrische Messung wurde mittels des Programms MRICroN durchgeführt. Es liefert die Möglichkeit einzelne Regionen des Gehirns anhand einer MRT-Aufnahme in Form von Voxeln genau zu markieren. Hierfür musste zunächst eine adäquate Bildeinstellung gefunden werden. Um die Rinde (graue Substanz) des Planum temporales als Volumen abzugrenzen, war darauf zu achten, dass ein möglichst scharfer Kontrast die Übergänge von grauer zu weißer Substanz signalisierte. Des Weiteren sollte eine genaue Abgrenzung der parietalen zu den temporalen Gyri möglich werden. Da diese häufig sehr nah aneinander liegen, ist eine Unterscheidung bei unzureichendem Kontrast schwierig. Die Farbeinstellung HOTIRON zeigte bei einer Kontrastierung von 27 zu 53 die erforderlichen Eigenschaften, so dass eine genaue Abtrennung von grauer zu weißer Substanz und parietalen zu temporalen Gyri vorgenommen werden konnte.

Zunächst wurden im Sagittalschnitt die anteriore und posteriore Grenze ausfindig gemacht und durch Markierungen gekennzeichnet. Diese wurden nach Wechsel in den Koronarschnitt durch Markierung des gesamten Areals des PT auf Ebene der zuvor festgelegten Grenzschichten vervollständigt, sodass eine Start- und eine Endschrift definiert wurden. Die Markierung wurde fortgesetzt im Sagittalschnitt. Gestartet wurde medial, beim Übergang des Gyrus temporalis superior in die Insel, und das PT dann weiter nach lateral verfolgt.

Korrekturen wurden anschließend in allen drei Ebenen vorgenommen.

## 2.5 Statistische Vorgehensweise

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

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

- 1 Die univariate Varianzanalyse, nach der englischen Bezeichnung *analysis of variance* auch als ANOVA bezeichnet.
- 2 die multivariate Varianzanalyse, nach der englischen Bezeichnung *multivariate analysis of variance* auch als MANOVA bezeichnet.

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

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

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

Als abhängige Variablen (Zielvariablen) wurde das Volumen der gesamten grauen Substanz (GM) ermittelt, das absolute Volumen des Planum temporale für beide Seiten einzeln gemessen, sowie das relative Volumen des Planum temporale, d.h. der Quotient aus absolutem PT einer Seite und gesamten Volumen der grauen Substanz (PT links/GM, PT rechts/GM) verwendet. Die Bestimmung der relativen Volumina ist deshalb von Bedeutung, um regionale Veränderungen des PT als Zielregion unabhängig von Veränderungen des Gesamthirnvolumens nachweisen zu können.

Die Zielvariablen (oder abhängige Variablen) wurden folgendermaßen ermittelt:

- } Die mit dem Programm MRICroN angezeigten Voxelzahlen des *Volume of Interest* (VOI) (hier: PT) entsprachen den Volumina in cmm (1 Voxel entspricht 1 mm<sup>3</sup>). Diese absoluten Volumina in cmm wurden in eine Tabelle übertragen.
- } Unter Zuhilfenahme des Gesamthirnvolumens wurde das jeweilige relative PT-Volumen als Quotient aus absolutem PT-Volumen und Gesamthirnvolumen berechnet.

Bei der diagnoseübergreifenden weiteren statistischen Auswertung wurden als abhängige Variablen die Volumina (absolute PT-Volumina links und rechts in cmm, relative PT-Volumina links und rechts in % des Gesamthirnvolumens und der PT-Asymmetriekoeffizient nach Galaburda et al. (1987) und als unabhängige Variablen die Diagnosegruppen (Kontrollen, schizophren Ersterkrankte (schizo FE), bipolare Störungen und Zwangserkrankte (OCD)) betrachtet.

Der PT-Asymmetriekoeffizient (AI) nach Galaburda wurde wie folgt berechnet:

- }  $AI = (2 * (V_r - V_l) / (V_r + V_l))$ , wobei V = Volumen; r = rechts und l = links.

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

- Geschlecht
- Händigkeit
- Alter
- Bildungsdauer

- für die Bipolare Störung: Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter, Anzahl depressiver und manischer Episoden, MADRS, YMRS, Psychotische Symptome, Neuroleptika, Lithium, andere Stimmungsaufheller
- für die schizophren Ersterkrankten: Psychosedauer (Wochen), Prodrom-Dauer, PANSS (positiv, negativ, allgemein, total), PANSS-Item P3 (Halluzinationen), CGI, GAF, Antipsychotikadosierung (als CPZ-Äquivalente, Tagesdosis u. kumulative Gesamtdosis)
- für OCD: Krankheitsdauer, Erkrankungsalter.

Bei der Hauptauswertung wurde anhand der gefundenen relevanten Einflussfaktoren auf das Gesamthirnvolumen (Graue Substanz) eine multivariate Kovarianzanalyse vorgenommen mit den abhängigen Variablen absolutes PT-Volumen, relatives PT-Volumen und den Faktoren 'Diagnose', 'Geschlecht' sowie den Kovariaten 'Alter' und 'Bildungsdauer' (MANCOVA).

Anschließend erfolgten Subgruppenanalysen mit dem Vergleich der jeweiligen Diagnosegruppen mit den Kontrollen (Schizophrene vs. Kontrollen, Bipolar vs. Kontrollen, OCD 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.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Überprüfung der Reliabilität

Um die Reliabilität des Testverfahrens zu bestätigen, wurden zwei Methoden eingesetzt, der Intrarater und der Interrater-Vergleich.

#### Intrarater-Reliabilität

Bei dem Intrarater-Vergleich oder der Retest-Reliabilität werden die Wiederholungsmessungen durch denselben Untersucher verglichen. Die Ergebnisse zeigen den Grad der Übereinstimmung der volumetrisch gemessenen Größe des Planum temporale bei 10 verblindeten Gehirnen, jeweils zu zwei verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Die Intrarater-Reliabilität wurde mittels der Intraclasscorrelation (ICC) berechnet und beträgt hier bei  $n=10$  ( $ICC > 0,96$ ).

Tabelle 1

<b>Berechnung der Intrarater-Reliabilität</b>			
		Pearson-Korr	Intraclass –Corr. (ICC)
PT Links grau	r	0,97	0,968
	p	0.0005	
	n	10	
PT Rechts grau	r	0,998	0,998
	p	0.0005	
	n	10	

PT=Planum temporale, r=Korrelationskoeffizient, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, n=Fallzahl

#### Interrater-Reliabilität

Bei Bestimmung der Interrater-Reliabilität wird der Grad der Übereinstimmung des volumetrisch gemessenen PT bei 20 Gehirnen durch zwei unabhängige Untersucher festgestellt. Die Interrater-Reliabilität wurde ebenfalls mittels ICC berechnet und beträgt bei  $n=20$  ( $ICC > 0,79$ ).

Tabelle 2

<b>Berechnung der Interrater-Reliabilität</b>			
		Pearson-Korr	Intraclass –Corr. (ICC)
PT Links grau	r	0,851	0,790
	p	<0.0005	
	n	20	
PT Rechts grau	r	0,925	0,896
	p	<0.0005	
	n	20	

PT=Planum temporale, r=Korrelationskoeffizient, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, n=Fallzahl

### 3.2 Vergleich der soziodemografischen Daten der Subgruppen

Um einen Überblick über die Vergleichbarkeit des Gesamtsample zu erhalten, wurden zunächst demographische und klinische Daten der vier Diagnosegruppen Kontrollen, schizophrenen Ersterkrankte, bipolare Störungen und Zwangsstörung (OCD; *Obsessive Compulsive Disorder*) verglichen. Als intervallskalierte Variablen wurden Fallzahl, Mittelwert, Standardabweichung und Mittelwertvergleich mittels einfaktorieller ANOVA verglichen. Kategorielle Variablen wie Geschlecht oder Händigkeit (Fallzahl pro Gruppe) wurden mit Hilfe des Chi2-Test verglichen.

Es ergaben sich signifikante Altersdifferenzen. Bipolare Patienten waren am ältesten (m=43,48 Jahre), gefolgt von OCD-Patienten (m=35,26 Jahre) und Kontrollen (m=35,00 Jahre). Schizophrenen ersterkrankte Patienten waren mit m= 29,31 Jahren am jüngsten ( $p<0.0005$ ).

Des Weiteren unterschied sich die Bildungsdauer der Patientengruppen signifikant ( $p=0.01$ ). Sie war bei den Kontrollen im Mittelwert mit 15,01 Jahre am längsten und bei den schizophrenen Erkrankten mit 12,9 Jahren am kürzesten.

Tabelle 3

Darstellung und Vergleich der soziodemografischen und klinischen Variablen der MR-Stichproben											
	C n=38		Sz n=36		Bip n=40		OCD n=26		F	df	p
	m	sd	m	sd	m	sd	m	sd			
Alter bei MRT (Jahre)	35,00	11,29	29,31	7,54	43,48	12,08	35,26	9,8	11,88	3,136	<b>&lt;0,0005</b>
Schule und Ausbildung (Bildungsjahre)	15,01	2,70	12,90	2,79	13,95	2,88	13,39	2,50	3,92	3,135	<b>0,010</b>
Krankheitsdauer (Jahre)					13,97	10,51	13,23	9,49			
Erst-Manifestationsalter (Jahre)					28,76	9,50	22,19	10,56			
Anzahl depressiver Episoden (max. 20)					7,39	7,36					
Anzahl manischer Episoden (max. 20)					7,92	8,29					
MADRS (Score)					4,72	3,44					
YMRS (Score)					2,63	2,82					
Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) (Wochen)			45,72	59,32							
Dauer der unbehandelten Erkrankung (DUI) (Wochen)			180,69	165,59							
PANSS positiv Score			21,44	6,62							
PANSS negativ Score			21,25	6,51							
PANSS allgemeiner psychopatholog. Score			46,42	9,93							

Tabelle 3

<b>Darstellung und Vergleich der soziodemografischen und klinischen Variablen der MR-Stichproben (Fortsetzung)</b>											
	<b>C n=38</b>		<b>Sz n=36</b>		<b>Bip n=40</b>		<b>OCD n=26</b>				
	m	sd	m	sd	m	sd	m	sd	F	df	p
<b>PANSS Gesamtscore</b>			89,11	17,82							
<b>CGI Score</b>			5,63	0,69							
<b>GAF Score</b>			33,37	12,82							
<b>CPZ-Tagesdosis</b>			340,6	356,2							
<b>CPZ-kumulative Gesamtdosis</b>			7881,1	14461,6							
									<b>Chi<sup>2</sup></b>	<b>df</b>	<b>p</b>
<b>Geschlecht (M / F)</b>	15 / 23		24 / 12		20 / 20		13 / 13		5,57	3	0,13
<b>Händigkeit (rechts / nicht rechts)</b>	31 / 7		30 / 6		34 / 6		24 / 2		1,52	3	0,68
<b>Höchster Abschluss (Haupt/Real/Abi/ Studium)</b>	4 / 11 / 10 / 13		10 / 7 / 7 / 3		12 / 7 / 11 / 10		7 / 11 / 3 / 5		14,60	9	0,10
<b>Psychotische Symptome (Ja / Nein)</b>					28 / 11						
<b>Neuroleptika (Nein / Konventionelle / Atypika)</b>					19 / 4 / 15						
<b>Lithium (Nein / Ja)</b>					23 / 16						
<b>Andere Mood Stabilizer (Nein / Ja)</b>					12 / 27						
<b>Neuroleptika (Nein / Konventionelle / Atypika)</b>			1 / 2 / 33								
<b>Famil. Belastung mit Schizophrenie (Nein / Ja)</b>			256 / 10								

C=Kontrollen, Sz=Schizophrene Patienten, Bip=Bipolare Patienten, OCD=Zwangserkrankte Patienten, n=Fallzahl, m=Mittelwert, sd=Standardabweichung F=Statistik, df=Freiheitsgrade, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, M=Männer, F=Frauen; MADRS=Montgomery Asberg Depression Rating Scale, YMRS=Young Mania Rating Scale, PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale, CGI=Clinical Global Impressions, GAF=Global Assessment of Functioning, CPZ=Chlorpromazin-Äquivalente.



### 3.2.1 Einfluss der intervenierenden Variablen Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildung auf die PT-Volumina der vier Diagnosegruppen

Weiter wurde der Einfluss intervenierender Variablen wie Geschlecht und Händigkeit, jeweils in den vier Diagnosegruppen mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) untersucht.

Es ergab sich ein signifikant kleineres GM-Volumen (gesamte graue Substanz) diagnoseübergreifend bei Frauen als bei Männern ( $p < 0.0005$ ). Auch das absolute PT-Volumen links ( $p < 0.0005$ ), rechts ( $p = 0.025$ ) sowie das relative PT-Volumen links ( $p = 0.043$ .) zeigten sich bei den weiblichen Probanden signifikant kleiner als bei den männlichen Probanden.

Bezüglich des Faktors 'Händigkeit' ergaben sich im Kollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen rechts- und linkshändigen Probanden.

Die weiteren intervenierenden Variablen Alter und Bildung wurden jeweils mittels bivariater Korrelation nach Pearson in Bezug auf die abhängigen Variablen untersucht. Im Ergebnis korreliert im Gesamtsample ( $r = -.452$ ;  $p < 0.0001$ ) und auch in den Diagnosegruppen 'Schizophrenie', 'Bipolare' und 'Kontrollen' das Alter signifikant negativ mit dem GM-Volumen. Des Weiteren korrelieren Alter und absolutes rechtes PT-Volumen im Gesamtsample ( $r = -.180$ ;  $p = 0.03$ ) und der Kontrollgruppe ( $r = -.322$ ;  $p = 0.05$ ) signifikant negativ. Die Bildungsdauer korreliert signifikant positiv mit dem GM-Volumen des Gesamtsamples ( $r = .227$ ;  $p = 0.007$ ), der Kontrollgruppe und der bipolarer Patienten.

Aufgrund der Ergebnisse dieser vorbereitenden Analysen wurden die folgenden Auswertungen adjustiert für Alter, Bildungsdauer, Geschlecht bezüglich des GM-Volumens, Alter und Geschlecht bezüglich des PT-Volumens absolut, Geschlecht bezüglich des PT-Volumens relativ, durchgeführt.

### **3.3 Vergleich der PT-Volumina zwischen den Diagnosegruppen**

Berechnet wurden Fallzahl, Mittelwert und Standardabweichung in den Diagnosegruppen für die abhängigen Variablen (Gesamte Graue Substanz (GM), absolute PT-Volumina: PT links, PT rechts, relative PT-Volumina (Relativ zum GM-Volumen): PT links, PT rechts, PT-Asymmetrie-Koeffizient). Aus diesen Werten wurde die prozentuale Differenz der Mittelwerte der einzelnen Diagnosen im Vergleich mit den Kontrollen gebildet: Schizophren Ersterkrankte vs. Kontrollen, bipolar Erkrankte vs. Kontrollen, OCD vs. Kontrollen.

#### **3.3.1 Vergleich des PT zwischen den vier Diagnosegruppen**

Für einen Viergruppenvergleich wurde ein Vergleich der abhängigen Variablen (GM, absolute PT-Volumina: PT links, PT rechts, relative PT-Volumina: PT links, PT rechts, PT-Asymmetrie-Koeffizient) zwischen den vier Diagnosegruppen berechnet (Tabelle 4).

In der MANOVA ergaben sich für den Viergruppenvergleich für alle abhängigen Variablen keine signifikanten Diagnoseeffekte (Tabelle 4). Auch in der Subgruppenanalyse (Bonferroni-adjustiert), d.h. der Vergleich der einzelnen Diagnosegruppen mit der Kontrollgruppe wurde nach Korrektur des p-Wertes nach Bonferroni für multiples Testen keine signifikanten Unterschiede für das gesamte Volumen der grauen Substanz, absolutes und relatives linkes und rechtes PT-Volumen sowie des Asymmetrie-Koeffizienten gefunden.

Tabelle 4

Viergruppenvergleich der abhängigen Variablen, MANOVA-Ergebnisse									
	Kontrollen n=38		Schizophrenie n=36		% Diff. Sz. vs C	Bipolar n=39		% Diff. Bip. Vs C	
	m	sd	m	sd		m	sd		
Graue Substanz total (cm <sup>3</sup> )	729,96	84,48	756,83	77,13	3,7	721,07	76,67	-1,2	
<b>PT absolutes Volumen</b>									
PT links (mm <sup>3</sup> )	2211	616	2226	654	0,7	2184	616	-1,2	
PT rechts (mm <sup>3</sup> )	2300	671	2573	622	11,8	2496	742	8,5	
<b>PT relatives Volumen zum gesamten Gehirn</b>									
PT links / GS	0,3058	0,0861	0,2931	0,0776	-4,2	0,3037	0,0851	-0,7	
PT rechts / GS	0,3166	0,0909	0,3403	0,0763	7,5	0,3451	0,0930	9,0	
<b>PT-Asymmetriekoeffizient</b>									
2*(r.-l.) / (r.+l.)	0,0356	0,3732	0,1576	0,2408	-	0,1214	0,3385	-	
Viergruppenvergleich der abhängigen Variablen, MANOVA-Ergebnisse Fortsetzung									
	OCD n=26		% Diff. OCD. vs C	MANOVA			Subgruppenanalyse (Bonferroni-adjustiert)		
	m	sd		F	df	p	SZ vs C	Bip vs C	OCD vs C
Graue Substanz total (cm <sup>3</sup> )	725,08	60,38	-0,7	1,6	3,135	0,19	0,40	1,00	1,00
<b>PT absolutes Volumen</b>									
PT links (mm <sup>3</sup> )	2209	657	-0,1	0,0	3,135	0,99	1,00	1,00	1,00
PT rechts (mm <sup>3</sup> )	2579	618	12,1	1,3	3,135	0,27	0,25	1,00	0,31
<b>PT relatives Volumen zum gesamten Gehirn</b>									
PT links / GS	0,3039	0,0853	-0,6	0,2	3,135	0,92	1,00	1,00	1,00
PT rechts / GS	0,3546	0,0756	12,0	1,2	3,135	0,30	1,00	0,43	0,25
<b>PT-Asymmetriekoeffizient</b>									
2*(r.-l.) / (r.+l.)	0,1637	0,3381	-	1,2	3,135	0,33	0,30	0,88	0,41

C=Kontrollen, Sz=Schizophrene Patienten, Bip=Bipolare Patienten, n=Fallzahl, m=Mittelwert, sd=Standardabweichung, Diff %=Differenz in Prozent, F=Statistik, df=Freiheitsgrade, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, PT=Planum temporale

In einem weiteren Schritt wurden die Diagnosegruppen unter Berücksichtigung der Alters-, Geschlechts- und Bildungsunterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der oben genannten abhängigen Variablen (gesamtes Volumen der grauen Substanz (GM), absolutes und relatives linkes und rechtes PT-Volumen, sowie des Asymmetrie-Koeffizienten) verglichen (Tabelle 5). Hierzu wurden für das totale GM die Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht' und die Kovariaten 'Alter' und 'Bildungsdauer' berücksichtigt (ANCOVA). Für das absolute PT-Volumen wurde eine multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA) mit den Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht' und der Kovariate 'Alter' durchgeführt. Für das relative PT-Volumen (relativ zum Gesamtvolumen der grauen Substanz) wurden die Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht' (MANCOVA) und für den PT-Asymmetrie-Koeffizienten der Faktor 'Diagnose' einbezogen (MANOVA).

Tabelle 5

<b>Einfluss von intervenierenden Variablen und Darstellung der korrigierten p-Werte nach Bonferroni-Korrektur in der Gesamt- und Subgruppen-Analyse</b>									
MANCOVA (Faktor Diagnose; angeglichen für Geschlecht, Alter, Bildung)									
	a	b	g	Faktor Diagnosegruppe			Subgruppenanalyse (Bonferroni); p-Werte		
	p	p	p	df	F	p	Sz vs C	Bip vs C	OCD vs C
Graue Substanz total (cm <sup>3</sup> ) (1)	<0,0005	0,045	<0,0005	3,128	0,64	0,59	1,00	0,40	1,00
<b>PT absolutes Volumen (2)</b>				6,260	0,78	0,59			
PT links (mm <sup>3</sup> )	0,33		<0,0005	3,130	0,12	0,95	1,00	1,00	1,00
PT rechts (mm <sup>3</sup> )	0,039		0,024	3,130	1,30	0,28	1,00	0,31	0,29
<b>PT relatives Volumen zum gesamten Gehirn (3)</b>				6,262	0,73	0,62			
PT links / GM			0,043	3,131	0,25	0,86	1,00	1,00	1,00
PT rechts / GM			0,40	3,131	1,10	0,35	0,92	0,62	0,29
<b>PT-Asymmetrie-Koeffizient</b>									
2*(r.-l.) / (r.+l.)				3,135	1,15	0,33	0,30	0,88	0,51

a=Alter, b=Bildung, g=Geschlecht, F= Statistik, df=Freiheitsgrad, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, Sz=Schizophrene Patienten, Bip=Bipolare Patienten, OCD=zwangserkrankte Patienten, C=Kontrollen, GM=graue Substanz, PT=Planum temporale

- (1) Angeglichen für Geschlecht, Alter, Bildung
- (2) Angeglichen für Alter und Geschlecht
- (3) Angeglichen für Geschlecht

Des Weiteren wurde wiederum eine Bonferroni-adjustierte Subgruppenanalyse durchgeführt, nunmehr für 'Alter', 'Geschlecht' und 'Bildung' kontrolliert. In dieser wurden die einzelnen Diagnosegruppen jeweils mit der Kontrollgruppe mit Korrektur des p-Wertes nach Bonferroni für multiples Testen ermittelt.

Für den Viergruppenvergleich ergaben sich für alle abhängigen Variablen keine signifikanten Diagnoseeffekte (Tabelle 5).

### 3.4 PT-Veränderungen bei Schizophrenie

In den folgenden Abschnitten wurden isoliert die Veränderungen des Planum temporale bei schizophrenen Ersterkrankten im gematchten Sample und unter verschiedenen Einflüssen betrachtet.

#### 3.4.1 Schizophren Ersterkrankte - gematchtes Sample

Es wurde ein nach Alter, Bildungsdauer, Geschlecht und Händigkeit weitestgehend angeglichenes Sample bestehend aus 23 Kontrollen und 23 schizophrenen Ersterkrankten gebildet. Aufgrund der Gesamtstichprobenstruktur war nur ein ausreichendes Matching möglich, d.h. bei den Schizophrenen war weiterhin der Anteil männlicher Probanden numerisch höher, sie waren im Mittel numerisch jünger, und die Bildungsdauer war numerisch kürzer als bei den Kontrollen. Alle Differenzen waren aber nach dem Matching nicht mehr signifikant.

Das gematchte Sample schizophrener erkrankter Patienten wurde im Vergleich zu den Kontrollen auf seine abhängigen Variablen (PT-Volumina, etc., s.o.) untersucht. Der p-Wert wurde nicht Bonferroni korrigiert. Hierzu wurde die gesamte graue Substanz (GM) mittels ANCOVA, auf die Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht' und Kovariaten 'Alter' und 'Bildungsdauer', untersucht. Das absolute PT-Volumen wurde mit einer MANCOVA, Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht', Kovariate 'Alter', das relative PT-

Volumen im Bezug zu GM durch MANCOVA, Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht' und der PT-Asymmetriekoeffizient durch ANOVA, Faktor 'Diagnose' verglichen.

In den Ergebnissen zeigte sich ein signifikant veränderter PT-Asymmetriekoeffizient ( $p=0,027$ ) bei schizophrenen Ersterkrankten im Vergleich zu den Kontrollen. Während bei den Kontrollen sich das PT fast symmetrisch darstellt (relatives PT-Volumen links  $m=0,3268$ , rechts  $m=0,3294$ ), war bei den schizophrenen Patienten das rechte PT (relatives PT-Volumen rechts  $m=0,3457$ ) größer als das linke PT-Volumen (relatives PT-Volumen links  $m=0,2923$ ). Damit fand sich bei den schizophrenen Ersterkrankten also eine Invertierung (Umkehrung) der normalen, in andere Studien zuvor beschriebenen PT-Asymmetrie.

Tabelle 6

<b>Vergleich der abhängigen Variablen zwischen Kontrollen und schizophrenen ersterkrankten Patienten im gematchten Sample</b>											
MANCOVA (Faktor Diagnose; adjustiert für, Alter, Bildung, Geschlecht)											
	Kontrollen n=23		Schizophrene n=23		Diff. % SZ. vs. C.	a	b	g	Faktor Diagnosegruppe (Sz vs. C)		
	m	sd	m	Sd		p	p	p	df	F	p
Graue Substanz total (cm <sup>3</sup> ) (1)	728,15	93,12	739,47	69,07	1,6	0,003	0,44	0,025	1,40	0,06	0,81
<b>PT absolutes Volumen (2)</b>									2,40	1,50	0,81
PT links (mm <sup>3</sup> )	2356,2	552,8	2170,9	686,4	-7,9	0,86		0,28	1,41	1,13	0,29
PT rechts (mm <sup>3</sup> )	2382,8	714,4	2561,9	678,5	7,5	0,28		0,25	1,41	0,44	0,51
<b>PT relatives Volumen zum gesamten Gehirn (3)</b>									2,41	1,83	0,17
PT links / GM	0,3268	0,0796	0,2923	0,084 4	- 10,6			0,63	1,42	1,98	0,17
PT rechts / GM	0,3294	0,0969	0,3457	0,081 1	4,9			0,64	1,42	0,32	0,58
<b>PT-Asymmetriekoeffizient (4)</b>											
2*(r.-l.) / (r.+l.)	-0,003	0,311	0,179	0,219					1,44	5,26	0,02 7

Sz=Schizophrene Patienten, C=Kontrollen, a=Alter, b=Bildung, g=Geschlecht n=Fallzahl, m=Mittelwert, sd=Standardabweichung, Diff %=Differenz in Prozent, F=Statistik, df=Freiheitsgrade, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, GM=graue Substanz, PT=Planum temporale

(1) angeglichen für Geschlecht, Alter und Bildung

- (2) angeglichen für Alter und Geschlecht
- (3) angeglichen für Geschlecht
- (4) ANOVA, keine intervenierenden Variablen

### 3.4.2 Einfluss familiärer Belastung bei schizophrenen Ersterkrankten

Für diese Auswertung wurde nicht das gematchte Sample sondern die Gesamtstichprobe der an Schizophrenie Ersterkrankten mittels ANCOVA/MANCOVA untersucht.

Es ergaben sich keine signifikanten Differenzen der absoluten oder relativen PT-Volumina zwischen Schizophrenen mit oder ohne schizophren erkrankten Familienangehörigen (ersten oder zweiten Grades).

Tabelle 7

<b>Einfluss familiärer Belastung bei ersterkrankten Schizophreniepatienten</b>										
	<b>keine Schizophrenie in der Familie</b>			<b>Schizophrenie in der Familie</b>			<b>% Differenz Ja vs. Nein</b>	<b>ANCOVA / MANCOVA</b>		
	n	m	sd	n	m	sd		df	F	p
Graue Substanz total (cm <sup>3</sup> ) (1)	26	761,0	82,6	10	746,1	63,2	-2,0	1,30	0,80	0,38
<b>PT absolutes Volumen (2)</b>								2,30	0,65	0,53
PT links (mm <sup>3</sup> )	26	2197,3	713,2	10	2298,7	493,2	4,6	1,31	0,14	0,71
PT rechts (mm <sup>3</sup> )	26	2489,5	604,4	10	2789,3	645,3	12,0	1,31	1,23	0,28
<b>PT relatives Volumen zum gesamten Gehirn (3)</b>								2,31	0,96	0,39
PT links / GM	26	0,2876	0,0846	10	0,3073	0,0571	6,8	1,32	0,39	0,54
PT rechts / GM	26	0,3275	0,0724	10	0,3737	0,0796	14,1	1,32	1,96	0,17
<b>PT-Asymmetriekoeffizient (4)</b>										
2*(r.-l.) / (r.+l.)	26	0,146	0,269	10	0,189	0,151	-	1,34	0,23	0,64

n=Fallzahl, m=Mittelwert, sd=Standardabweichung, %Diff=Differenz in Prozent, F=F Statistik, df=Freiheitsgrade, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, GM=graue Substanz, PT=Planum temporale

- (1) angeglichen für Geschlecht, Alter und Bildung
- (2) angeglichen für Alter und Geschlecht
- (3) angeglichen für Geschlecht
- (4) ANOVA, keine intervenierenden Variablen

### 3.4.3 Einfluss des Krankheitsverlaufs und der Psychopathologie bei schizophrenen Ersterkrankten

Untersucht wurden schizophrenen Ersterkrankte. Partielle Korrelationen wurden für die Faktoren 'Alter', 'Bildungsdauer', 'Geschlecht' und 'Händigkeit' zwischen 'Krankheitsverlaufsdaten', 'Psychopathologie', 'Neuroleptika-Dosis' (CZP-Äquivalenten) und 'Hirnvolumina' (nach Bonferroni-korrigiert) errechnet.

Für die schizophrenen Ersterkrankten ergaben sich signifikant positive Korrelationen zwischen absolutem PT-Volumen links ( $p=0,029$ ), absolutem PT-Volumen rechts ( $p=0,041$ ), relativem PT-Volumen links ( $p=0,024$ ) und Prodromdauer. Ebenfalls ergab sich ein Trend für eine positive Korrelation zwischen relativem linken PT-Volumen und kumulativer Gesamtdosis (CPZ-Äquivalente) ( $p= 0,05$ ) (Tabelle 8).

Tabelle 8

<b>Schizophrenen Ersterkrankte: Partielle Korrelationen zwischen Krankheitsverlaufsdaten und Psychopathologie</b>							
MANCOVA (Faktor Diagnose; angeglichen für Geschlecht, Alter, Bildung)							
		DUP (w)	DUI (w)	PANSS +	PANSS -	PANSS general	PANSS Total
<b>Graue Substanz total (cm<sup>3</sup>) (1)</b>	p.c.	0,02	0,14	-0,21	0,31	0,11	0,09
	p	0,92	0,43	0,24	0,081	0,55	0,60
	df	31	31	31	31	31	31
<b>PT absolut links (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	p.c.	0,08	0,38	0,08	-0,01	0,14	0,10
	p	0,67	0,029	0,666	0,98	0,44	0,57
	df	32	32	32	32	32	32
<b>PT absolut rechts (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	p.c.	0,03	0,35	0,03	-0,15	0,08	0,00
	p	0,85	0,041	0,86	0,41	0,65	0,99
	df	32	32	32	32	32	32
<b>PT relativ links/ GM (3)</b>	p.c.	0,10	0,38	0,16	-0,09	0,12	0,10
	p	0,58	0,024	0,37	0,63	0,48	0,59
	df	33	33	33	33	33	33
<b>PT relativ rechts/ GM (3)</b>	p.c.	0,03	0,33	0,08	-0,26	0,04	-0,04
	p	0,89	0,056	0,64	0,13	0,82	0,82
	df	33	33	33	33	33	33
<b>PT-Asymmetrie-koeffizient (4) 2*(r.-l.) / (r.+l.)</b>	r	-0,05	-0,12	-0,06	-0,13	-0,08	-0,12
	p	0,77	0,49	0,73	0,45	0,64	0,51
	df	36	36	36	36	36	36



Tabelle 8

<b>Schizophren Ersterkrankte: Partielle Korrelationen zwischen Krankheitsverlaufsdaten und Psychopathologie (Fortsetzung)</b>							
MANCOVA (Faktor Diagnose; angeglichen für Geschlecht, Alter, Bildung)							
		<b>P3 Halluzinat.</b>	<b>CGI U0</b>	<b>GAF U0</b>	<b>MMSE U1</b>	<b>CZP Tagesdosis</b>	<b>CZP Kumulat. Gesamtdosis</b>
<b>Graue Substanz total (cm<sup>3</sup>) (1)</b>	p.c.	-0,34	0,01	-0,04	0,15	0,11	0,05
	p	0,056	0,97	0,83	0,40	0,56	0,70
	df	31	30	30	31	31	31
<b>PT absolut links (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	p.c.	-0,13	0,05	-0,02	-0,07	0,21	0,30
	p	0,46	0,78	0,91	0,68	0,24	0,086
	df	32	31	31	32	32	32
<b>PT absolut rechts (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	p.c.	-0,10	-0,14	0,12	-0,07	0,05	0,17
	p	0,56	0,43	0,51	0,69	0,77	0,33
	df	32	31	31	32	32	32
<b>PT relativ links/ GM (3)</b>	p.c.	-0,04	0,07	-0,03	-0,11	0,21	0,33
	p	0,83	0,70	0,85	0,55	0,22	0,050
	df	33	32	32	33	33	33
<b>PT relativ rechts/ GM (3)</b>	p.c.	-0,01	-0,25	-0,03	-0,11	0,02	0,17
	p	0,95	0,38	0,85	0,54	0,90	0,34
	df	33	32	32	33	33	33
<b>PT-Asymmetrie-koeffizient (4) 2*(r.-l.)/(r.+l.)</b>	r	0,04	-0,21	0,13	0,00	-0,16	-0,26
	p	0,82	0,24	0,46	0,99	0,34	0,35
	df	36	35	35	36	36	36

DUP=Dauer der unbehandelten Psychose, DUI=Dauer der unbehandelten Erkrankung, w=Wochen, PANSS=*Positiv-und-Negativ-Syndrom-Skala*, P3 Halluzinat=P3 Halluzinationen, CGI=*Clinical Global Impression Score*, GAF=*Global Assessment of Function*, MMSE=*Mini-Mental-State-Examination Test*, p.c.=partielle Korrelation, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, df=Freiheitsgrade, GM=graue Substanz, PT=Planum temporale

- (1) Partielle Korrelation adjustiert für Alter, Bildung und Geschlecht
- (2) Partielle Korrelation adjustiert für Alter und Geschlecht
- (3) Partielle Korrelation adjustiert für Alter
- (4) Pearson Korrelation

### 3.5 PT-Veränderungen bei Bipolarer Störung

In den folgenden Abschnitten wurden isoliert die Veränderungen des Planum temporale bei bipolar Erkrankten im gematchten Sample und unter unterschiedlichen Einflüssen beobachtet.

### 3.5.1 Veränderungen im gematchten Sample

Ein Sample aus 28 Kontrollen und 28 bipolar erkrankten Patienten wurde nach Alter, Bildungsdauer, Geschlecht und Händigkeit weitestgehend angeglichen. Auch nach dem Matching war das mittlere Alter bei den bipolaren Patienten noch numerisch leicht erhöht und die Bildungsdauer leicht reduziert. Alle Differenzen bezüglich der demographischen Variablen waren aber nach dem Matching nicht mehr signifikant.

Verglichen wurden die abhängigen Variablen zwischen Kontrollen und Patienten mit bipolarer Störung im gematchten Sample, p-Wert für Bonferroni nicht korrigiert.

GM wurde mittels ANCOVA, Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht', Kovariate 'Alter' und 'Bildungsdauer', das absolute PT-Volumen durch MANCOVA, Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht', Kovariate 'Alter', das relative PT-Volumen im Bezug zum Gesamthirnvolumen ebenfalls durch MANCOVA, Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht' und der PT-Asymmetriekoeffizient mittels ANOVA, Faktor 'Diagnose' verglichen.

Für die gematchten bipolaren Patienten und Kontrollen ergaben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede oder Trends im Hinblick auf die abhängigen Variablen, PT-Asymmetriekoeffizient  $p=0,50$ .

### 3.5.2 Einfluss von Lithium bei bipolar Erkrankten

In dieser Untersuchung wurden alle bipolar Erkrankten der Gesamtstichprobe berücksichtigt, nicht nur das gematchte Sample. Berechnet wurde mittels (M)AN(C)OVA ob Lithium oder andere Stimmungsaufheller sich auf die Volumina des PT auswirken. Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Effekte oder Trends auf die abhängigen Variablen für die Faktoren 'Einnahme von Lithium' und 'Einnahme von anderen Stimmungsaufhellern als Lithium'.

### 3.5.3 Einfluss von psychotischen Symptomen bei bipolar Erkrankten

Auch diese Auswertung bezieht sich auf alle bipolaren Patienten der Gesamtstichprobe. Ermittelt wurde mittels (M)AN(C)OVA welchen Einfluss

psychotische Symptome auf die abhängigen Variablen bei bipolaren Patienten haben. Es ergaben sich keinerlei signifikante Effekte oder Trends.

### **3.6 Einfluss der Neuroleptika-Einnahme bei bipolar Erkrankten**

Abermals wurde mit allen bipolaren Patienten der Gesamtstichprobe gearbeitet. Untersucht wurde der Einfluss von Neuroleptika auf Hirnvolumina. Des Weiteren wurden Subgruppenanalysen nach der Einteilung in die Gruppen 'Neuroleptika atypisch', 'konventionell' und 'keine Einnahme' bzw. die Vergleiche 'atypisch' vs. 'konventionell', 'atypisch' vs. 'keine' und 'konventionelle' vs. 'keine' durchgeführt.

Im Dreigruppenvergleich zeigte sich ein signifikant reduziertes GM-Volumen ( $p=0,032$ ), für das absolute PT-Volumen ergaben sich keine signifikanten Effekte.

Im Subgruppenvergleich 'atypische Neuroleptika' vs. 'keine Neuroleptika' zeigte sich ein signifikant kleineres rechtes PT-Volumen bei Patienten mit atypischen Neuroleptika ( $p=0,037$ ).

Einen Trend ergab auch der Dreigruppenvergleich für den Faktor 'Neuroleptika-Einnahme' auf den PT-Asymmetriekoeffizienten. Im Subgruppenvergleich 'atypische Neuroleptika' vs. 'keine Neuroleptika' ergaben sich signifikante Differenzen, eine rechtsgerichtete Asymmetrie bei 'keine Neuroleptika', fast symmetrisch bei 'atypische Neuroleptika' mit einem Signifikanzniveau von  $p= 0,035$ .

Tabelle 9

<b>Bipolar Erkrankte: Einfluss von Neuroleptika auf das PT</b>							
MANCOVA (Faktor Diagnose; angeglichen für Geschlecht, Alter, Bildung)							
	Keine Neuroleptika n=19		Konventionelle Neuroleptika n=4		Atypische Neuroleptika n =14		%Diff. atyp. Vs. konv.
	m	sd	m	sd	m	sd	
<b>Graue Substanz total (cm<sup>3</sup>) (1)</b>	754,7	77,8	662,6	45,1	694,6	65,0	4,8
<b>PT absolut links (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	2159	619	1761	341	2167	471	23,0
<b>PT absolut rechts (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	2718	740	2424	808	2150	678	-11,3
<b>PT relativ links / GM (3)</b>	0,285	0,074	0,265	0,043	0,313	0,065	17,9
<b>PT relativ rechts / GM (3)</b>	0,360	0,092	0,364	0,114	0,308	0,087	-15,4
<b>PT-Asymmetriekoeffizient (4)</b> 2*(r.-l.) / (r.+l.)	0,226	0,344	0,278	0,205	-0,030	0,308	-

<b>Bipolar Erkrankte: Einfluss von Neuroleptika auf das PT (Fortsetzung)</b>						
MANCOVA (Faktor Diagnose; angeglichen für Geschlecht, Alter, Bildung)						
	ANCOVA / MANCOVA			Subgruppenanalyse		
	df	F	p	konvent. Vs. no (p)	atyp vs. no (p)	atyp. vs. konvent.
<b>Graue Substanz total (cm<sup>3</sup>) (1)</b>	2,30	<b>3,86</b>	<b>0,032</b>	<b>0,24</b>	<b>0,012</b>	<b>0,61</b>
<b>PT absolut links (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	2,31	0,05	0,95	0,79	0,99	0,67
<b>PT absolut rechts (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	2,31	2,34	0,11	0,74	0,037	0,58
<b>PT relativ links / GM (3)</b>	2,32	0,65	0,53	0,95	0,29	0,48
<b>PT relativ rechts / GM (3)</b>	2,32	1,25	0,30	0,97	0,13	0,40
<b>PT-Asymmetriekoeffizient (4)</b> 2*(r.-l.) / (r.+l.)	2,34	3,26	0,062	0,78	<b>0,035</b>	0,081

n=Fallzahl, m=Mittelwert, sd=Standardabweichung, %Diff. atyp.Vs.konv.=Differenz zwischen atypischen und typischen Neuroleptika in Prozentangabe, F=Statistik, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, df=Freiheitsgrade,, GM=graue Substanz, PT=Planum temporale

- (1) adjustiert für Alter, Bildung und Geschlecht
- (2) adjustiert für Alter und Geschlecht
- (3) adjustiert für Geschlecht
- (4) ANOVA, keine intervenierenden Variablen

### 3.6.1 Einfluss des Krankheitsverlaufs bei bipolar Erkrankten

Untersucht wurden alle bipolar Erkrankten der Gesamtstichprobe. Partielle Korrelationen wurden für Alter, Bildungsdauer, Geschlecht und Händigkeit zwischen Krankheitsverlauf, Ersterkrankungsalter und Anzahl depressiver und manischer Episoden (jeweils max. 20), MADRS, YMRS und den abhängigen Variablen berechnet. Die Korrelationen wurden nicht Bonferroni korrigiert.

Im Ergebnis korrelierte der MADRS-Score signifikant negativ mit dem GM-Volumen ( $p=0,030$ ) und dem absoluten ( $p=0,005$ ) sowie dem relativen rechten PT-Volumen ( $p=0,013$ ). Es ergaben sich ebenfalls signifikante negative Korrelationen zwischen PT-Volumen und Anzahl depressiver und manischer Episoden (Tabelle 10) Damit finden sich mit zunehmender Krankheitsschwere (Depressivität und Episodenzahl) geringere Volumina, speziell die depressiven Episoden korrelieren signifikant mit einer Abnahme des absoluten ( $p=0,044$ ) und relativen ( $p=0,049$ ) PT links.

Tabelle 10

<b>Bipolar Erkrankte: Partielle Korrelationen zwischen Krankheitsverlaufsdaten und Psychopathologie</b>							
		<b>Krankheits- dauer</b>	<b>Alter bei Ersterken- nung</b>	<b>Depr. Epi. (max. 20)</b>	<b>Mani. Epi. (max. 20)</b>	<b>MADRS</b>	<b>YMRS</b>
<b>Graue Substanz total (cm<sup>3</sup>) (1)</b>	<b>p.c.</b>	0,07	-0,09	-0,07	-0,10	-0,38	0,03
	<b>p</b>	0,70	0,61	0,72	0,60	0,030	0,87
	<b>df</b>	33	31	30	30	30	29
<hr/>							
<b>PT absolut links (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	<b>p.c.</b>	0,04	-0,22	-0,35	-0,35	-0,26	0,11
	<b>p</b>	0,83	0,21	0,044	0,043	0,14	0,45
	<b>df</b>	34	32	31	31	31	30
<b>PT absolut rechts (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	<b>p.c.</b>	-0,06	0,08	-0,27	-0,50	-0,47	-0,03
	<b>p</b>	0,73	0,67	0,13	0,003	0,005	0,85
	<b>df</b>	34	32	31	31	31	30
<hr/>							
<b>PT relativ links / GM (3)</b>	<b>p.c.</b>	0,04	-0,13	-0,34	-0,35	-0,20	0,10
	<b>p</b>	0,81	0,47	0,049	0,044	0,27	0,58
	<b>df</b>	35	33	32	32	32	31
<b>PT relativ rechts / GM (3)</b>	<b>p.c.</b>	0,02	0,18	-0,24	-0,52	-0,42	-0,07
	<b>p</b>	0,89	0,30	0,17	0,002	0,013	0,70
	<b>df</b>	35	33	32	32	32	31
<hr/>							
<b>PT-Asymmetrie- koeffizient (4)</b>	<b>p.c.</b>	-0,03	0,16	0,04	-0,20	-0,19	-0,12
	<b>p</b>	0,85	0,35	0,84	0,24	0,27	0,49
	<b>df</b>	38	36	35	35	35	34

Depr.Epi.=depressive Episoden, Mani.Epi.=Manische Episoden, MADRS= *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*, YMRS= *Young Mania Rating Scale*, p.c.=partielle Korrelation, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, df=Freiheitsgrade,, GM=graue Substanz , PT=Planum temporale

- (1) Partielle Korrelation adjustiert für Alter, Bildung und Geschlecht
- (2) Partielle Korrelation adjustiert für Alter und Geschlecht
- (3) Partielle Korrelation adjustiert für Geschlecht
- (4) Pearson Korrelation

## 3.7 PT-Veränderungen bei Patienten mit Zwangserkrankungen (OCD)

In den folgenden Abschnitten wurden isoliert die Veränderungen des Planum temporale bei Zwangserkrankten im gematchten Sample und unter Einfluss von Krankheitsverlaufsdaten beobachtet.

### 3.7.1 Veränderungen im gematchten Sample

Das Kollektiv der Patienten mit Zwangserkrankungen, bestehend aus 26 Kontrollen und 26 OCD-Patienten wurde nach Alter, Bildungsdauer, Geschlecht und Händigkeit weitestgehend angeglichen. Nach dem Matching waren alle Differenzen bezüglich der demographischen Variablen nicht mehr signifikant.

Das gematchte Sample wurde im Anschluss für einen Vergleich mit den Kontrollen bezüglich der abhängigen Variablen herangezogen, der p-Wert wurde nicht Bonferroni korrigiert.

Das gesamte GM wurde mittels ANCOVA, Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht', Kovariaten 'Alter' und 'Bildungsdauer', das absolute PT-Volumen durch MANCOVA, Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht', Kovariate 'Alter', das relative PT-Volumen zum Gesamthirnvolumen durch MANCOVA, Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht' und der PT-Asymmetriekoeffizient durch eine ANOVA mit dem Faktor 'Diagnose' verglichen.

Es ergab sich bei dem Vergleich OCD-Patienten vs. Kontrollen ein Trend zu einem veränderten PT-Asymmetriekoeffizienten. Während bei den Kontrollen das PT im Mittel fast symmetrisch war, zeigte bei den Zwangspatienten das rechte PT ein größeres Volumen als das linke PT ( $p = 0,05$ ).

Tabelle 11

<b>Vergleich zwangserkrankter Patienten mit gesunden Kontrollen</b>											
MANCOVA (Faktor Diagnose; angeglichen für Geschlecht, Alter, Bildung)											
	Kontrollen n=26		OCD n=26		% Diff. OCD vs. K.	a (p)	b (p)	g (p)	Faktor Diagnose (OCD vs. C.)		
	m	sd	m	sd					df	F	p
Graue Substanz total (cm <sup>3</sup> ) (1)	722,5	75,9	725,1	60,4	0,4	0,009	0,11	0,034	1,46	0,22	0,64
<b>PT absolutes Volumen (2)</b>									2,46	1,66	0,20
PT links (mm <sup>3</sup> )	2358	617,8	2209	656,7	-6,3	0,80		0,030	1,47	0,77	0,39
PT rechts (mm <sup>3</sup> )	2322	643,9	2579	618,4	11,0	0,30		0,028	1,47	2,29	0,14
<b>PT relatives Volumen zum gesamten Gehirn (3)</b>									2,47	1,49	0,24
PT links / GM	0,328	0,083	0,304	0,085	-7,2	0,053			1,48	1,04	0,31
PT rechts / GM	0,323	0,090	0,355	0,076	9,7	0,14			1,48	1,89	0,18
<b>PT-Asymmetriekoeffizient (4)</b>											
2*(r.-l.)/(r.+l.)	-0,016	0,309	0,164	0,338	-				1,50	4,02	0,050

C=Kontrollen, OCD=Zwangserkrankte Patienten, n=Fallzahl, m=Mittelwert, sd=Standardabweichung, a=Alter, b=Bildung, g=Geschlecht, %Diff=Differenz in Prozent, F=F Statistik, df=Freiheitsgrade, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, GM=graue Substanz, PT=Planum temporale

- (1) adjustiert für Geschlecht, Alter und Bildung
- (2) adjustiert für Alter und Geschlecht
- (3) adjustiert für Geschlecht
- (4) ANOVA, keine intervenierenden Variablen

### 3.7.2 Einfluss von Krankheitsverlaufsdaten bei Zwangspatienten

In dieser Analyse wurden partielle Korrelationen der OCD-Patienten adjustiert für Alter, Bildungsdauer, Geschlecht und Händigkeit zwischen Krankheitsdauer, Ersterkrankungsalter und Hirnvolumina berechnet.

Es ergaben sich signifikante positive Korrelationen zwischen Krankheitsdauer und dem Volumen der gesamten grauen Substanz (GM) und zwischen Ersterkrankungsalter und dem linken relativen PT-Volumen. Zwischen GM-Volumen und Ersterkrankungsalter ergab sich eine signifikant negative Korrelation. Damit



findet sich, dass je länger die OCD-Patienten krank waren, bzw. je jünger bei der Erstmanifestation, desto höhere GM-Volumina wiesen sie auf, während bei höherem Erkrankungsalter das relative linke PT-Volumen mehr vermindert war.

Tabelle 12

<b>Zwangserkrankte: Partielle Korrelationen für Krankheitsdauer und Ersterkrankungsalter</b>			
		<b>Krankheitsdauer</b>	<b>Alter bei Ersterkennung</b>
<b>Graue Substanz total (cm<sup>3</sup>) (1)</b>	<b>p.c.</b>	0,44	-0,42
	<b>p</b>	0,034	0,049
	<b>df</b>	21	21
<hr/>			
<b>PT absolut links (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	<b>p.c.</b>	-0,36	0,32
	<b>p</b>	0,086	0,13
	<b>df</b>	22	22
<b>PT absolut rechts (mm<sup>3</sup>) (2)</b>	<b>p.c.</b>	0,14	-0,09
	<b>p</b>	0,51	0,66
	<b>df</b>	22	22
<hr/>			
<b>PT relativ links / GM (3)</b>	<b>p.c.</b>	-0,39	0,46
	<b>p</b>	0,052	0,020
	<b>df</b>	23	23
<b>PT relativ rechts / GM (3)</b>	<b>p.c.</b>	-0,05	-0,07
	<b>p</b>	0,81	0,73
	<b>df</b>	23	23
<hr/>			
<b>PT-Asymmetriekoeffizient (4)</b>	<b>p.c.</b>	0,27	-0,34
	<b>p</b>	0,18	0,086
	<b>df</b>	26	26

p.c.=partielle Korrelation, p=Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung, df=Freiheitsgrade, GM=graue Substanz , PT=Planum temporale

- (1) Partielle Korrelation adjustiert für Alter, Bildung und Geschlecht
- (2) Partielle Korrelation adjustiert für Alter und Geschlecht
- (3) Partielle Korrelation adjustiert für Geschlecht
- (4) Pearson Korrelation

## 4 Diskussion

### 4.1 Überblick über die aktuelle Studienlage

Diese Arbeit befasst sich mit dem Volumen des Planum temporale bei an Schizophrenie erkrankten Patienten früh im Krankheitsverlauf (Ersterkrankte) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und anderen psychischen Erkrankungen. Als Patientenkollektiv wurden eine Gruppe schizophrener Ersterkrankter (n=36), bipolar Erkrankter, derzeit euthym (n=40), Patienten mit Zwangsstörungen (n=26) und eine Gruppe gesunder Kontrollpersonen (n=38) untersucht. Mit der *Region-of-Interest* (ROI)-Methode wurden die volumetrischen Messungen mit dem Programm MRICroN vorgenommen. Hierzu wurde manuell die interessierende Region, das PT beidseits, umfahren bzw. markiert und die gekennzeichnete Voxelzahl ermittelt. Bei einer Schnitfführung von 1 mm Schichten und einer Auflösung von 1 mm x 1 mm entsprach ein markierter Voxel einem Volumen von 1 mm<sup>3</sup>. Anschließend wurden die so gemessenen Volumina zwischen den Diagnosegruppen, sowie das mit SPM (voxel-basiert) ermittelte gesamte Volumen der grauen Substanz (GM), zwischen den Diagnosegruppen miteinander verglichen. Die Analysen erfolgten auch im Seitenvergleich, um eine ggf. bestehende Asymmetrie aufzudecken. Des Weiteren wurden Subgruppenanalysen, d.h. die jeweilige Diagnosegruppe vs. gesunde Kontrollen als Zweigruppenvergleich durchgeführt.

Die zuvor gesetzten Grenzen bzw. die gemessenen PT-Volumina wurden mittels Retest und dem Interrater-Vergleich auf Reliabilität geprüft. Es ergab sich eine hohe Intrarater-Reliabilität von ICC >0,96, sowie eine ausreichende Interrater-Reliabilität von ICC > 0,79 welche die Genauigkeit des Messverfahrens bestätigten.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem Teil des Temporallappens, dem Planum temporale. Bei der Mehrheit gesunder Patienten weist es eine natürliche Asymmetrie mit einem größeren PT links als rechts auf. Es beinhaltet einen Teil des Wernicke-Areals, welches das sensorische Sprachzentrum darstellt und so für das Sprachverständnis maßgeblich ist. Des Weiteren enthält es Teile des sekundären auditiven Kortex, welcher ebenso am Sprachverständnis beteiligt ist. Desto weniger

überrascht die Annahme einer veränderten Morphologie im Bereich des PT bei an Schizophrenie erkrankten Patienten, mit häufiger Primärsymptomatik der auditiven Halluzination. Ferner steht das PT im Verdacht auch bei weiteren Erkrankungen die mit einer Störung der Sprachfunktion einhergehen, wie z.B. der Dyslexie, eine dysfunktionale Rolle einzunehmen.

Bereits zuvor befassten sich Untersuchungen mit der volumetrischen oder Kortexoberflächen-Ausmessung des PT. In einer Meta-Analyse von Shapleske et al (1999) wurden Verminderungen oder Umkehrungen der PT-Asymmetrie bei an Schizophrenie erkrankten Patienten beschrieben und bestätigt. In der Meta-Analyse wurden Messung der PT-Kortexoberfläche, sowie des PT-Volumens berücksichtigt (Shapleske et al. 1999, Chance et al. 2008, Sommer et al. 2001). Andere Arbeitsgruppen konnten diese Asymmetrie-Änderung des PT bei an Schizophrenie erkrankten Patienten nicht reproduzieren (DeLisi et al. 1994; Kleinschmidt et al. 1994). Die Studiengruppe um Chance et al. (2008) verdeutlichte in einem Review über 34 MRI-Studien bei der Hälfte der Untersuchungen Veränderungen im Planum temporale bei an Schizophrenie erkrankten Patienten. Neun Studien zeigten eine Verminderung des linken PT bei an Schizophrenie erkrankten Patienten, zwei Drittel der Studien entdeckten ein größeres PT der rechten Seite im Vergleich zur Gegenseite bei gesunden Kontrollgruppen (Chance et al. 2008).

Verglichen mit diesen MRI-Studien gibt es nur wenige postmortale Studien. In einer dieser Untersuchungen wurde eine Umkehrung der PT-Asymmetrie zugunsten des PT rechts bei Schizophrenie gefunden, 20% Volumenminderung des linken PT ( $p=0,032$ ) bei an Schizophrenie erkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Überdies wird ein signifikant verminderter anteriorer-posteriorer Diameter des PT der linken Hemisphäre beschrieben. All dies unterstützt die Hypothese der gestörten zerebralen Lateralität bei an Schizophrenie erkrankten Patienten (Falkai et al. 1995).

Ungleiche Studienergebnisse werfen die Vermutung auf, dass es möglicherweise einen Unterschied in der Vermessung des Volumens und der zerebralen Oberfläche des PT im Hinblick auf Seitenasymmetrie gibt (Oertel et al. 2010). 60% der bildgebenden Studien beschäftigen sich mit der Vermessung des PT-Volumens. Andere Autoren diskutieren die größere Relevanz der Vermessung der PT-Kortexoberfläche (Barta et al. 1997; Chance et al. 2008; Harasty et al. 2003).

Studien, die sich mit der Vermessung der Kortexoberfläche des PT bei an Schizophrenie erkrankten Patienten beschäftigten konnten keine eindeutige Asymmetrie aufzeigen (DeLisi et al. 1994; Kleinschmidt et al. 1994). Untersuchungen, welche sich mit der Vermessung des Volumens des PT bei schizophren erkrankten Patienten befassten, zeigten hingegen eine gestörte Lateralität in bestimmten Patientengruppen (Hirayasu et al. 2000; Kasai et al. 2003; McCarley et al. 2002; Salisbury et al. 2007; Takahashi et al. 2010a).

Studien, die im Hinblick auf die volumetrische Ausmessung des PT andere Diagnosen außer Schizophrenie berücksichtigten, kamen zu folgenden Ergebnissen. Im Hinblick auf bipolare Störungen wurden noch keine gezielten Untersuchungen des PT vorgenommen. Jedoch wurde in einer Studie zur volumetrischen Untersuchung des STG, welches das PT beinhaltet, eine signifikante Reduktion des linken PT im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefunden (Takahashi et al. 2010a). Studien, die die Größe oder volumetrische Veränderung des PT bezüglich der Diagnose Zwangserkrankungen untersuchen gibt es aktuell nicht. Auch diagnoseübergreifende vergleichende Studien konnten bislang nicht gefunden werden. Des Weiteren konzentrieren sich viele der vorliegenden Arbeiten auf die Untersuchung chronisch schizophren erkrankter Patienten.

Die Besonderheit dieser Arbeit liegt in der Untersuchung schizophren erkrankter Patienten und dem Vergleich mit anderen Diagnosegruppen. Neben der volumetrischen Ausmessung und Untersuchung des PT auf Asymmetrie, Händigkeit und Größe im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, wird ferner der Frage nach Diagnosespezifität nachgegangen, wie sie so noch nicht gestellt wurden. Außerdem ist es die erste Studie, die sich mit voxel-basiert gemessenen Veränderungen des Planum temporale bei Zwangserkrankungen beschäftigt. So konnten folgende wesentliche Fragestellungen der Arbeit formuliert werden:

1. Besteht ein volumetrischer ein- oder beidseitiger Unterschied (Verminderung) des Planum temporale bei erkrankten schizophrenen Patienten, bipolaren Patienten, Zwangspatienten und gesunden Kontrollpersonen?

2. Ist ein evtl. Unterschied (Reduktion) diagnosespezifisch, also auch im Vergleich zu einer Gruppe von Bipolaren und Zwangspatienten nachzuweisen?

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Es ergab sich ein signifikanter invertierter Asymmetrie-Koeffizient des Planum temporale bei an Schizophrenie erkrankten Patienten, welcher sich bei den anderen Diagnosegruppen nicht finden ließ.
- Der Asymmetrie-Koeffizient des Planum temporale liegt bei Zwangserkrankten an der Grenze zum Signifikanzniveau.
- Im Subgruppenvergleich der schizophren Erkrankten, der bipolar Erkrankten und der Zwangserkrankten mit der gesunden Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der PT-Volumina. Auch ein Trend konnte nicht gefunden werden.

Diese zusammengefassten Ergebnisse lassen auf eine gewisse Diagnosespezifität der Planum-temporale-Asymmetrie bei an Schizophrenie erkrankten Patienten zugunsten der rechten Seite schlussfolgern, nicht jedoch auf eine diagnosespezifische Verminderung des Planum temporale.

- Als Besonderheit unserer Stichprobe wurde keine Asymmetrie des Planum temporale bei der gesunden Kontrollgruppe gefunden.

Da dieses Ergebnis nicht den Befunden der meisten vorangegangenen Studien entspricht, soll es erst im Verlauf zusätzlich diskutiert werden.

Diese Resultate, als auch weitere Befunde sollen im Folgenden unter Bezugnahme auf die Hypothesen, sowie auf den aktuellen Forschungskontext detailliert betrachtet werden.

Um einen Überblick über bereits bekannte und aktuelle Methoden und Forschungsergebnisse zu erhalten wurde zu Beginn der Arbeit 2007 eine systematische Pubmed-Recherche mit den Stichwörtern 'Planum temporale', 'first-

episode schizophrenia' und 'MRI' durchgeführt Die Suche ergab 8 Treffer. Nach den Messungen wurde die Literatursuche mit den gleichen Stichwörtern bei Pubmed wiederholt. Die Suche ergab 12 Treffer, von denen einige mit ihren für diese Arbeit interessanten Methoden und Ergebnissen in Tabelle 13 aufgeführt sind. Zusätzlich wurde die Tabelle ergänzt durch Arbeiten, die durch weitere Literaturrecherche gefunden wurden und interessante Aspekte für die Diskussion dieser Arbeit enthalten. Im weiteren Verlauf sollen diese Aspekte mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit diskutiert werden.

Tabelle 13

<b>Ergebnisse volumetrischer MR-Studien bezüglich des Planum temporale bei ersterkrankten Schizophrenen</b>		
Autor/Methode	Region	Ergebnis
DeLisi et al. (1994), ROI-Methode, Oberflächenmessung	PT, STG	FES: F Trend für weniger Asymmetrie L>R C: PT L>R
Kleinschmidt et al. (1994) ROI Oberflächenmessung	PT	Kein signifikanter Unterschied in der L-R Asymmetrie (FES vs C) Alle Gruppen L>R Asymmetrie
Falkai et al. (1995), Postmortale Studie	PT	PT Asymmetrie R>L (FES vs C)
Hirayasu et al. (2000), ROI-Methode, volumetrische Messung	PT, HG	Signifikante Verminderung PT links , Verminderung HG bds. (FES vs C), alle Gruppen L>R - Asymmetrie
McCarley et al. (2002), ROI, volumetrische Messung	STG, PT, HG,	Verminderung HG bds und PT links (FES vs C) C: L>R Asymmetrie für HG und PT
Sumich et al. (2002), ROI Methode, volumetrische Messung	Hippokampus, Amygdala, PT, HG	PT Verminderung links (FES vs C) C: keine signifikante Asymmetrie

Kasai et al. (2003), ROI-Methode, longitudinale MRI-Studie, Volumetrische Messung	PT, HG	Signifikant Verminderung HG links und PT links (FES vs FE affektive Psychose vs C) alle Gruppen L>R Asymmetrie
Takahashi et al. (2009a), Longitudinal, VBM Methode Volumetrische Messung	STG, PP, PT, HG	Baseline-Untersuchung: signifikante Verminderung PT und kaudale STG Verminderung (FEP vs C, UHR-Individuals) Longitudinale Auswertung/Follow-Up: PP, PT und kaudaler STG Verminderung (FEP und UHR-Individuals vs C)
Takahashi et al. (2009b), ROI-Methode, volumetrische Messung	STG, PT, PP, HG	Verminderung PT, HG, und kaudaler STG beidseits (FES vs C, schizoaffective Störungen, schizophreniforme Störungen, affektive Psychosen, andere Psychosen)
Takahashi et al. (2010a), ROI-Methode, longitudinale MRI-Studie, Volumetrische Messung	STG (kaudal und rostral), PT, PP, HG,	Baseline Untersuchung: STG (caudal) und PT Verminderung links (FES und SPD vs C) Longitudinale Auswertung: STG-Verminderung bds. (FES vs SPD und C)

STG=Gyrus temporalis superior, PT=Planum temporale, HG=Heschl-Gyrus, PP=Planum polare, FES:=Schizophrenie Ersterkrankte, FEP= Erste Psychose, C= Kontrollen, F=Frauen, SPD= *Schizotypal Personality Disorder*= schizophrene Störungsform, *UHR-individuals* = Individuen mit hohem Wahrscheinlichkeitsfaktor, an eine Psychose zu erkranken

Die in Tabelle 13 aufgeführten Studien mit Ergebnissen sind bis auf neuere Studien von Takahashi (2009 und 2010) in der Metaanalyse von Chance et al. (2008) berücksichtigt.

Ein Großteil der oben erwähnten Studien beschreiben eine PT-Asymmetrie mit L>R bei gesunden Kontrollen und an Schizophrenie ersterkrankten Patienten. Lediglich eine postmortale Studie von Falkai et al. (1995) weist ein abweichendes Ergebnis mit einer invertierten PT-Asymmetrie R>L bei an Schizophrenie ersterkrankten Patienten auf.

Follow-up Studien wurden von Takahashi et al. (2009a, 2010a) und Kasai et al. (2003) mit Wiederholung der Messungen im Mittel nach 2 Jahren durchgeführt.

Hierbei zeigte sich bereits bei den Baseline-Untersuchungen eine Verminderung des PT der linken Seite bei Schizophrenen Ersterkrankten, welche in den Follow-Up Untersuchungen weiter zunahm. Dies impliziert eine Verminderung des linken PT bereits in frühen Phasen der Erkrankung, wie es bereits von einigen Autoren beschrieben wurde (Hirayasu et al. 2000, Keshavan et al. 1998, Kim et al. 2003).

Fast alle Autoren arbeiteten mit der *Region-of-interest*-Methode. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurde jedoch nicht bei allen Arbeiten jeder Voxel manuell markiert, sondern eine automatische Methode für die Bestimmung hinzugezogen. An standardisierten Atlanten wurde eine festgelegte Maske für das zu bestimmende Hirnareal hergestellt (Lopez-Garcia et al. 2006; Zipparo et al. 2008). Durch Projektion der MRTs der Patienten auf ein so genanntes Standardgehirn konnte so, mittels vorgefertigter Maske, die Bestimmung des Volumens automatisch erfolgen. In der vorliegenden Arbeit wurde, ebenso wie in der Arbeit von Takahashi et al. (2010a), mit der manuellen Segmentierung gearbeitet. Diese berücksichtigt individuelle anatomische Gegebenheiten besser, sodass ein direkter Vergleich zu den in Tabelle 13 aufgeführten Studien erschwert wird.

Nur Takahashi et al. (2009a) untersuchte o.g. Areale mit der voxel-basierten-Morphometrie-Methode. Die longitudinale Auswertung ergab ein reduziertes STG, reduziertes PP links und ein reduziertes PT rechts bei schizophrenen Ersterkrankten im Vergleich zu SPD (schizotypische Persönlichkeitsstörung) und Kontrollen

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf den aktuellen Forschungskontext**

In der vorliegenden Studie konnte zum ersten Mal in vivo eine volumetrische Asymmetrie des Planum temporale zugunsten der rechten Hemisphäre bei schizophrenen Ersterkrankten gefunden werden. Diese invertierte Asymmetrie, mit einem größeren PT rechts als links, wurde erstmals in einer postmortalen Studie (Falkai et al. 1995) beschrieben. Spätere Untersuchungen mittels MRI-Studien konnten bis jetzt diese Ergebnisse in vivo nicht replizieren (Chance et al. 2008, Shapleske et al. 1999, Takahashi et al. 2009a, Takahashi et al. 2009b, Takahashi et al. 2010a). Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass Schizophrenie-Patienten und



gesunde Kontrollgruppen überwiegend ein größeres PT-Volumen auf der linken Hemisphäre zeigen. Eine Asymmetrie des PT-Volumens zugunsten der rechten Hemisphäre wurde in vivo bis jetzt noch nicht gefunden.

Für MR-Messungen der PT-Kortexoberfläche konnte in vorangegangenen Studien eine invertierte Asymmetrie zugunsten der rechten Hemisphäre gefunden werden (Petty et al. 1995, Rossi et al. 1992), jedoch scheint die Unterscheidung zwischen Messung der Oberfläche und Messung des Volumens des PT, gerade bezüglich der Fragestellung einer vorliegenden Asymmetrie von entscheidender Bedeutung zu sein (Oertel et al. 2010).

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Studie ist die aufgehobene Asymmetrie des Planum temporale bei der gesunden Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis ist offenbar eine Besonderheit unserer Kontrollgruppe und findet sich so in den meisten übrigen Studien nicht. Ein Großteil der Studien mit Ausmessung des PT (vgl. Tabelle 13) ergab eine eindeutige Asymmetrie zugunsten des linken PT bei gesunden Kontrollpatienten. Nur wenige Studien konnten die bereits gut dokumentierte L>R Asymmetrie bei gesunden Kontrollpatienten ebenfalls nicht reproduzieren (Chance et al. 2008, Shenton et al. 2001). Mögliche Ursachen hierfür sollen in der kritischen Wertung näher diskutiert werden.

Bezugnehmend auf vorangegangene Studien (Shapleske et al. 1999) wurde kein signifikanter Volumenunterschied zwischen gesunden Kontrollpersonen und erstmalig schizophren Erkrankten gefunden. Zu dem gleichen Ergebnis führte uns der Subgruppenvergleich, der bipolar Erkrankten und der Zwangserkrankten mit der gesunden Kontrollgruppe. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Berechnung der PT-Volumina gefunden werden. Auch ein Trend wurde nicht aufgezeigt.

Die in dieser Arbeit gefundene Asymmetrie, rechtes PT-Volumen größer als linkes PT-Volumen bei schizophren ersterkrankten Patienten, mit einer deutlich beschriebenen Verminderung des PT der linken Seite passt zu vorangegangenen Studien, welche die Hypothese einer gestörten Lateralisation und Neuroentwicklung bei Schizophrenie Erkrankten vermuteten (Crow 2008). Ein reduziertes linkes PT-Volumen bei Schizophrenie-Erkrankten ist bereits bekannt, wird aber kontrovers diskutiert. Das Ergebnis der vorliegenden Studie zeigt möglicherweise einen

Teilprozess dieser PT-Ver minderung. Nach der „Geschwind Hypothese“ wirken verschiedene Entwicklungsfaktoren beeinflussend auf die Hirnentwicklung. Einige davon wirken hemmend auf die Entwicklung der linken Hemisphäre. Dies führt, laut Geschwind, möglicherweise zu einem kompensatorisch erhöhten Wachstum der homologen Region der anderen, also der rechten Hemisphäre (Galaburda et al. 1987).

Barta et al. (1997) entdeckten ein reduziertes Volumen der grauen Substanz bei schizophren Erkrankten verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. Ebenso fanden sie eine Zunahme der Oberfläche des rechten PT bei Schizophrenie-Patienten. Dies lässt den Schluss einer Ausdünnung des Kortex in dieser Region zu.

Zusammenfassend bietet die vorliegende Arbeit weitere Beweise für eine gestörte kortikale Asymmetrie und replizierte zum ersten Mal die Ergebnisse einer älteren postmortalen Studie durch MRI-Bilder in vivo.

### **4.3 Kritische Wertung der Ergebnisse**

Ein wichtiger, kritischer Punkt in der vorliegenden Studie ist das Fehlen der für gewöhnlich gefundenen PT-Asymmetrie, links größer rechts in gesunden Kontrollgruppen. Um Störfaktoren zu minimieren wurde vor der Berechnung ein nach Alter, Bildungsdauer, Geschlecht und Händigkeit weitestgehend angeglichenes Sample bestehen aus 23 Kontrollen und 23 schizophren Ersterkrankten gebildet. In der Gruppe der schizophren Ersterkrankten zeigte sich der numerische Anteil an männlichen Probanden weiterhin erhöht, sowie die numerische Bildungsdauer numerisch weiterhin verkürzt. Jedoch blieben die Störfaktoren unter dem Signifikanzniveau, sodass trotz unregelmäßiger Struktur der Gesamtstichprobe ein ausreichendes Matching erreicht wurde.

Ungeachtet der Minimierung von Störfaktoren durch bereits genannte gematchte Samples konnte kein signifikantes Ergebnis, wie es in der Mehrzahl der Studien gefunden wurde repliziert werden.

In zuvor durchgeführten Berechnungen zu demographischen Daten der Probanden zeigte sich bei Frauen ein signifikant kleineres GM-Volumen im Vergleich zu Männern. Auch das absolute PT-Volumen beidseits, sowie das relative PT-Volumen links zeigte sich bei den weiblichen Probanden signifikant kleiner. Überdies

korrelierte Bildung signifikant positiv mit GM-Volumen bei gesunden Kontrollpatienten.

Eine Ursache für das Fehlen der PT-Asymmetrie bei gesunden Kontrollpersonen ist wohlmöglich darin zu sehen, dass in dieser Studie PT-Volumen und nicht PT-Oberfläche vermessen wurde. So wird davon ausgegangen, dass Oberflächenmessungen eine kortikale Asymmetrie besser aufweisen können als Volumenmessungen (Barta et al. 1997, Chance et al. 2008, Harasty et al. 2003, Shapleske et al. 1999).

Ferner konnte in unserer Studie keine absolute signifikante Volumenänderung des PT bei schizophren Ersterkrankten gezeigt werden. Aus der Literatur bekannte Studien wiesen eine signifikante Volumenminderung des PT links bei schizophren erkrankten Patienten auf (Kasai et al. 2003, McCarley et al. 2002, Sumich et al. 2002, Yamasue et al. 2004). Mögliche Ursache für diese Abweichung kann ein Sampleartefakt, d.h. eine Abweichung von Alter, Bildung, Händigkeit und Geschlecht unseres Patientenkollektives im Vergleich zu den Kollektiven der meisten vorangegangenen Studien sein. Dies ist jedoch bei vergleichender Betrachtung nicht der Fall. Auch die Fallzahl der meisten o.g. Untersuchungen ähnelt derjenigen in unserer Auswertung.

Es ist zu erwähnen, dass es aber auch einige Studien gibt, die den Effekt der PT-Reduktion links bei Schizophrenie ebenfalls nicht darstellen konnten (Chance et al. 2008, Shenton et al. 2001).

Ein weiterer diskutabler Punkt ist die fehlende direkte Vergleichbarkeit von in vivo durchgeführten MRT-Studien, wie der vorliegenden und postmortal durchgeführten Messungen (Falkai et al. 1995), da sich durch Aufarbeitung von postmortalen Gehirnen unterschiedliche Gewebe- und Flüssigkeitsvolumina ergeben. Allerdings bestätigt unsere MR-Studie die Ergebnisse o.g. postmortalen Studie.

#### 4.4 Kritische Wertung der methodischen Aspekte

Die Markierung des Planum temporale wurde manuell an zuvor definierten anatomischen Grenzen (siehe Material und Methoden) durchgeführt. In der Methodik müssen zwei Punkte kritisch betrachtet werden.

Aufgrund der hohen individuellen Variabilität des PT ist ein Arbeiten entlang zuvor anatomisch definierter Grenzen nicht immer möglich. Die Vorgehensweise wurde zum Teil operational und pragmatisch gewählt. Besonders im Bereich der posterioren Grenze zeigten sich Schwierigkeiten im Verfolgen der einheitlich definierten Grenze

Die Definition der Grenzen des PT erfolgte mit Hilfe von Atlanten (siehe Material und Methoden) unter Berücksichtigung der in der Literatur vorbeschriebenen Grenzen. Für die anteriore, mediale und laterale Grenze waren sich Autoren vorangegangener Studien zur Ausmessung des PT einig, sodass eindeutige anatomische Landmarken zur Begrenzung festgesetzt werden konnten. Am schwierigsten einheitlich zu definieren war aufgrund der hohen Variabilität die Begrenzung des posterioren Endes des PT. Westbury et al. (1999) untersuchten dieses Problem indem sie eine hohe Anzahl an MRT-Aufnahmen von gesunden Probanden mit eindeutigen anatomischen Landmarken zur posterioren Begrenzung des PT bearbeiteten. Aus den Ergebnissen definierten sie zwei Kriterien, um die Grenze auch in anatomisch nicht eindeutigen Aufnahmen auffinden zu können.

Andere Autoren, Steinmetz et al. (1990) untersuchten das PT und kamen auf zweierlei Definitionen des posterioren Endes. Sie teilten die Oberfläche des PT in ein PT und ein PT+. Das PT fand sein Ende im absteigenden Ast der Sylvius-Fissur, das PT+ beinhaltete zusätzlich den aufsteigenden Ast der Sylvius-Fissur. Um in dieser Arbeit einheitlich vorzugehen, entschieden wir uns letztendlich für die Definition nach Kleinschmidt et al. (1994). In Probemessungen vor den eigentlichen Messungen stellte sich diese Methode als am ehesten reliabel durchführbar dar. Ihre Definition stimmt mit der PT-Definition von Steinmetz et al. (1990) überein und wurde bei der Vermessung schizophrener Erkrankter bereits angewendet.

Um die Messgenauigkeit zu überprüfen wurde vor Beginn der eigentlichen Messungen ein Retestverfahren durchgeführt (ein und dieselbe Person misst 20 MRT-Aufnahmen, wobei jeweils 2 Aufnahmen einander entsprechen, zuvor wurden die Aufnahmen verblindet). Um eine reliable Messgenauigkeit zu erhalten, sollte der

ICC-Score über 0,7 liegen. In der vorliegenden Studie erreichten wir eine Messgenauigkeit von ICC links=0,96 und ICC rechts=0,99. Auch die Interrater-Reliabilität (Messung der gleichen Patientendaten durch zwei unabhängige Untersucher) zeigte mit Werten von ICC links=0,79 und ICC rechts=0,89 eine ausreichende Genauigkeit, sodass insgesamt von einer hohen Vergleichbarkeit und einem geringen Messfehler ausgegangen werden kann. Zur präzisen Bestimmung der unregelmäßigen Hirnkontur des Kortexareals wurde neben dem manuellen Umfahren der Region im Programm MRICroN zusätzlich jede Volumeneinheit (Voxel) einzeln korrigiert. Dies verhinderte eine versehentliche Mitmarkierung benachbarter Hirnstrukturen. In früheren Studien zur Vermessung eines Gehirnareals wurden nicht in jeder Schicht der MRT-Schichtaufnahmen markiert, sondern die „Lücken“ errechnet und ausgefüllt. In dieser Arbeit wählten wir möglichst dünne (1mm) Schichten um die Genauigkeit der Messung zu erhöhen. MRT-Aufnahmen welche durch Bewegungsartefakte oder Unschärfe das Ergebnis verfälscht hätten wurden vor Beginn der Messungen aussortiert und nicht vermessen.

#### **4.5 Bewertung des Einflusses intervenierender Variablen**

Alle Probanden stammten aus dem ambulanten und stationären Patientenkollektiv der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Es ergaben sich signifikante Altersdifferenzen zwischen den Diagnosegruppen. Bipolare Probanden waren im Durchschnitt mit einem Medianalter von 43,48 Jahren am ältesten, gefolgt von Zwangspatienten ( $m=35,26$ ) und gesunden Kontrollen ( $m=35,00$ ). Schizophrene Patienten waren mit einem Medianalter von 29,31 Jahren signifikant am jüngsten. Diese Werte zeigen Parallelen mit Daten der Literatur, in denen laut Falkai (2003) zwei Drittel der an Schizophrenie erkrankten Patienten bereits vor dem 30. Lebensjahr erkranken. Männer erkranken etwa 3-4 Jahre früher als Frauen. Ebenso spiegelt sich diese Verteilung in unseren Patientendaten wider, das Verhältnis der an Schizophrenie erkrankten Patienten betrug 24/12 (Männer/Frauen).

Die Bildungsdauer zeigte sich zwischen den Patientengruppen signifikant verschieden. Die längste Bildungsdauer wiesen die Gruppe der gesunden

Kontrollpatienten mit 15,01 Jahren Durchschnittsbildungsdauer auf. Die kürzeste Bildungsdauer mit 12,90 Jahren im Durchschnitt war bei der Gruppe an Schizophrenie erkrankten Patienten zu finden. Wie in der Einleitung bereits beschrieben stellt die Häufung von schizophrenen Psychosen bei Menschen mit niedrigem sozioökonomischen Status und niedrigem Bildungsabschluss einen Hinweis auf die mögliche Beeinträchtigung der sozialen Entwicklung durch die Krankheit dar. Auch diese Vermutung lässt sich durch unsere Daten weiter bestätigen.

Dass, das Hirnvolumen der gesamten grauen Substanz bei der Gruppe der schizophren Erkrankten am höchsten war, lässt sich am ehesten mit dem noch jüngsten Alter begründen. Mit zunehmendem Alter vermindert sich das gesamte graue Volumen im Sinne der natürlichen altersassoziierten Hirninvolution, was sich bei den bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollgruppe hier bemerkbar macht. Im Gesamtsample, der Kontrollgruppe und der Gruppe der bipolaren Patienten korrelierte Bildungsdauer signifikant positiv mit GM-Volumen. Dies impliziert ein größeres Volumen der grauen Substanz bei höherer Bildungsdauer.

Weiter fanden sich bei der Auswertung der Faktoren 'Diagnose' und 'Geschlecht' ein signifikant vermindertes GM-Volumen, vermindertes absolutes PT-Volumen beidseits und ein relativ vermindertes PT-Volumen links bei weiblichen Probanden für gesunde Kontrollen und schizophren Erkrankte. Eindeutige Resultate, die unser Ergebnis bestätigen ließen sich in vergleichbaren Studien nicht finden, Hinweise auf verminderte Volumina bei weiblichen Probanden lieferten DeLisi et al. (1994).

Bezüglich des Faktors 'Händigkeit' ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen rechts- und linkshändigen Probanden.

Interessant erscheint noch die Korrelation zwischen der Anzahl der Episoden und dem Ausmaß der aktuellen Depressivität mit dem rechten PT-Volumen bei den bipolaren Patienten. Hier könnte vermutet werden, dass die Krankheitsschwere und unvollständige Remission bei ja eigentlich euthymen Patienten, also der „affektive Load“ mit dem rechten PT-Volumen zusammenhängt.

Um der Fragestellung der Krankheitsspezifität für Volumenveränderungen des Planum temporale nachzugehen, wurden diagnoseübergreifende Analysen durchgeführt. Im Viergruppenvergleich ergaben sich für alle abhängigen Variablen, also den verschiedenen Volumina, keine signifikanten Diagnoseeffekte. Somit konnte eine Diagnosespezifität für Volumenänderungen des PT nicht gezeigt werden.

Allerdings ließ sich eine signifikante invertierte Asymmetrie des PT nur für die Subgruppe der schizophren erkrankten Patienten zeigen, für die Zwangserkrankten war hier nur ein Trend erkennbar.

## 4.6 Ausblick

Zusammenfassend bietet die vorliegende Arbeit weitere Hinweise für eine gestörte kortikale Asymmetrie bei schizophren Erkrankten, hier bei der speziellen Population der schizophren Ersterkrankten, und repliziert zum ersten Mal die Ergebnisse einer älteren postmortalen Studie durch MRI-Bilder in vivo.

Auswertung und Diskussion der Studie werfen neue Themen auf. Interessante Aspekte für weitere Studien könnten folgende Fragestellungen sein:

1. Korreliert die gefundene invertierte Asymmetrie mit dem weiteren Krankheitsverlauf und der Ausprägung bestimmter klinischer Symptome im Längsschnitt gesehen?

2. Wie gestaltet sich die Asymmetrie generell im weiteren Krankheitsverlauf?

Des Weiteren wurde für die Gruppe der zwangserkrankten Patienten ein Asymmetrie-Koeffizient an der Grenze zum Signifikanzniveau gefunden. Hieraus lässt sich folgende Fragestellung ableiten:

3. Lässt sich dieses Ergebnis anhand größerer Samples reproduzieren bzw. wird dieser Befund dann signifikant?

Da unsere gesunde Kontrollgruppe hinsichtlich der PT-Asymmetrie von den Befunden in der Literatur abweicht, ist eine Erweiterung der Fallzahl dieser Vergleichsgruppe notwendig. Hierbei sollten vermehrt jüngere, gesunde Erwachsene

rekrutiert werden, um von vorneherein eine bessere Vergleichbarkeit zur Gruppe der schizophren Ersterkrankten zu ermöglichen.

Interessant wäre es auch, die Subgruppe der schizophren Erkrankten mit Zwangssymptomen zu betrachten, um zu überprüfen, ob hier eine verstärkte invertierte Asymmetrie oder Volumenminderung des linken PT vorliegt. Hierzu müsste das Sample allerdings deutlich erweitert werden.



## 5 Zusammenfassung

Das Planum temporale ist lokalisiert im Temporallappen und beinhaltet das Wernicke-Areal, sowie Teile des sekundären auditiven Kortex. Es ist maßgeblich am sensorischen Sprachzentrum beteiligt. Hierdurch liegt die Hypothese einer Dysfunktionalität bei an Schizophrenie erkrankten Patienten mit häufig dominierender Positivsymptomatik wie auditiven Halluzinationen nahe.

Abweichungen in der zerebralen Asymmetrie und Volumenänderungen des Planum temporale speziell bei schizophren erkrankten Patienten sind in der Literatur bereits mehrfach beschrieben und repliziert.

In dieser Studie wurde anhand eines Kollektives von insgesamt 140 Personen, bestehend aus 38 gesunden Kontrollen, 36 schizophren Ersterkrankten, 40 bipolar Erkrankten und 26 Zwangserkrankten untersucht, ob eine Verminderung des Planum temporale ein- oder beidseitig nachzuweisen ist. Ferner wurde der Frage nach einer Seitenasymmetrie und einer eventuellen Diagnosespezifität von der Norm abweichender Befunde nachgegangen.

Mittels des Programms MRICroN wurde nach der *Region-of-interest*-Methode die interessierende Region manuell umfahren. Anschließend wurden die so erhaltenen Volumina im Vergleich zum Gesamthirnvolumen, im Vergleich zu Kontrollen und im Subgruppenvergleich zwischen den einzelnen Diagnosegruppen berechnet.

Im Gegensatz zu einigen anderen Studien konnten wir keine absolute oder relative Verminderung des Planum temporale links bei den schizophren Ersterkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen finden. Auch die anderen o.g. Diagnosegruppen wiesen keine Volumendifferenzen des PT zur gesunden Kontrollgruppe auf.

Es zeigte sich jedoch eine signifikant invertierte Asymmetrie des Planum temporale diagnosespezifisch für die Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten.

Wird in der Literatur bei an Schizophrenie erkrankten Patienten eine linksseitig betonte Volumenminderung des PT bisweilen mit Aufhebung der natürlichen Asymmetrie links größer rechts beschrieben, fanden wir einen umgedrehten

Asymmetrie-Koeffizienten des PT, also rechts größer als links, bei den schizophren Ersterkrankten.

Mit diesem Ergebnis ließ sich zum ersten Mal eine in vivo gemessene, volumetrische invertierte Planum-temporale-Asymmetrie bei schizophren ersterkrankten Patienten replizieren. Zuvor hatten Falkai et al. (1995) bei postmortalen Gehirnen erstmalig eine invertierte Asymmetrie bei Schizophrenie-Patienten beschrieben.

Da es sich bei dem Patientenkollektiv um an Schizophrenie erkrankte Patienten handelt, liefern die Resultate der vorliegenden Arbeit Hinweise für eine veränderte Asymmetrie bereits im frühen Krankheitsverlauf der Schizophrenie.

Die in der Literatur mehrfach beschriebene Planum-temporale-Asymmetrie in gesunden Kontrollpatienten konnte in unserer Studie nicht gefunden werden.

## 6 Summary

The planum temporale is located in the temporal lobe and contains the Wernicke area and parts of the secondary auditory cortex. It is significantly involved in the speech center. That leads to the assumption of a dysfunction of this area in schizophrenia patients, which often show positive symptoms like auditory hallucinations.

Changes in cerebral asymmetry and volume changes in schizophrenia patients have been described several times in literature before.

With a collective of 140 study participants, which are composed of 38 healthy controls, 36 first-episode schizophrenia patients, 40 bipolar patients and 26 patients with an obsessive compulsive disorder this study examines if there is a loss of volume in the planum temporale on one or both sides of the planum temporale to be found. Further we looked for an asymmetry of the planum temporale and a proof for a possible diagnosis specificity.

With the Region-of-interest method and the programme MRICroN the planum temporale was manually marked on both sides in each of the collective participants MRI. Afterwards the volumes were measured and compared with the total brain volume, with the controls and with the subgroup comparison of each diagnosis.

In contrast to other studies, we could not find an absolute or relative loss of volume in the planum temporale in patients with first-episode schizophrenia compared to healthy controls. Also, the other diagnosis groups showed no significant volume change in PT in comparison with healthy controls.

However, a significant inverted asymmetry was shown in the PT in patients with a first-episode schizophrenia. That leads to the assumption of a diagnosis specificity for first-episode schizophrenic patients.

In literature, there is a loss of volume or even an annihilation of the natural left bigger than right asymmetry of the PT in schizophrenia patients to be found. In this study we

even found a turn in asymmetry, that is to say the PT is bigger on the right than on the left side in first-episode schizophrenia patients.

For the first time it was possible to demonstrate an asymmetry of the PT in vivo. Before it was only shown by Falkai and colleagues (Falkai et al. 1995) in first-episode schizophrenic patients post mortem.

In this study we examined a collective of first-episode schizophrenia patients. That leads us to the assumption that the change in asymmetry occurs early on in the course of the disease.

A natural PT asymmetry in healthy controls described in literature many times before could not be confirmed in this study.

## 7 Literaturverzeichnis

Barta PE, Pearlson GD, Brill LB, Royall R, McGilchrist IK, Pulver AE, Powers RE, Casanova MF, Tien AY, Frangou S et al. (1997): Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *Am J Psychiatry* 154(5), 661-667

Beasley CL, Chana G, Honavar M, Landau S, Overall IP, Cotter D (2005): Evidence for altered neuronal organisation within the planum temporale in major psychiatric disorders. *Schizophr Res* 73(1), 69-78

Bleuler E: Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: Handbuch der Psychiatrie. hrsg: Aschaffenburg G, Deuticke, Leipzig 1911, 1-8

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

Chance SA, Casanova MF, Switala AE Crow TJ (2008): Auditory cortex asymmetry, altered minicolumn spacing and absence of ageing effects in schizophrenia. *Brain* 131(Pt 12), 3178-3192

Crow TJ (1990): Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 16(3), 433-443

Crow TJ (2008): The 'big bang' theory of the origin of psychosis and the faculty of language. *Schizophr Res* 102(1-3), 31-52

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(1), 19-28

DeLisi LE, Sakuma M, Kushner M, Finer DL, Hoff AL, Crow TJ (1997): Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 23(2), 255-271

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

Duvernoy HM: *The Human Brain; Surface, Blood Supply and Three-Dimensional Sectional Anatomy*; Springer Wien, New York 1999

Economo C, von Horn L (1930): Über Windungsrelief, Masse und Rindenarchitektur der Supratemporalfläche, ihre individuellen und ihre Seitenunterschiede. *Z Neurol Psychiatrie* 130, 678-757

Falkai P: *Schizophrenie auf einen Blick*, Blackwell Verlag, Berlin 2003

Falkai P, Bogerts B, Schneider T, Greve B, Pfeiffer U, Pilz K, Gonsiorczyk C, Majtenyi C, Ovary I (1995): Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. *Schizophr Res* 14(2), 161-176

Falkai P, Honer WG, Alfter D, Schneider-Axmann T, Bussfeld P, Cordes J, Blank B, Schönell H, Steinmetz H, Maier W et al. (2002): The temporal lobe in schizophrenia from uni- and multiply affected families. *Neurosci Lett* 325, 25-28

Foundas AL, Leonard CM, Gilmore R, Fennell E, Heilman KM (1994): Planum temporale asymmetry and language dominance. *Neuropsychologia* 32(10), 1225-1231

Galaburda AM (1993): The planum temporale. Arch Neurol 50(5), 457

Galaburda AM, Sanides F, Geschwind N (1978): Human brain. Cytoarchitectonic left-right asymmetries in the temporal speech region. Arch Neurol 35(12), 812-817

Galaburda AM, Corsiglia J, Rosen GD, Sherman GF (1987): Planum temporale asymmetry reappraisal since Geschwind and Levitsky. Neuropsychologia 25, 853-868

Geschwind N, Galaburda AM (1985): Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research." Arch Neurol 42(5), 428-459

Griffiths TD, Warren JD (2002): The planum temporale as a computational hub. Trends Neurosci 25(7), 348-353

Guy W (Ed.): Clinical Global Impressions (CGI) Scale. Modified from: Rush et al.: Psychiatric Measures, APA, Washington DC 2000. Retrieved October 28, 2009 from <https://sakai.ohsu.edu/access/content/user/brodym/.../CGI.doc>

Häfner H (1988): Epidemiologie der Schizophrenie. Stand der Perspektiven, Fundamenta Psychiatrica 4, 264-282

Harasty J, Seldon HL, Chan P, Halliday G, Harding A (2003): The left human speech-processing cortex is thinner but longer than the right. Laterality 8(3), 247-260

Hirayasu Y, McCarley RW, Salisbury DF, Tanaka S, Kwon JS, Frumin M, Snyderman D, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA et al. (2000): Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. Arch Gen Psychiatry 57(7), 692-699

Jacobi W, Winkler H (1927): Enzephalographische Studien an chronisch schizophrenen Patienten. Arch Psychiatr Nervenkr 81,299-332

Johnstone EE, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreef L (1976): Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia: Lancet 1976, II, 924-926

Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (2003): Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 160(1), 156-164

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13 (2), 261-276

Keshavan MS, Haas GL, Kahn CE, Aguilar E, Dick EL, Schooler NR, Sweeney JA, Pettegrew JW (1998): Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? J Psychiatr Res 32(3-4), 161-167

Kim JJ, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta V, Nopoulos P (2003): Morphology of the lateral superior temporal gyrus in neuroleptic naive patients with schizophrenia: relationship to symptoms. Schizophr Res 60(2-3), 173-181

Kleinschmidt A, Falkai P, Huang Y, Schneider T, Furst G, Steinmetz H (1994): In vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first-episode schizophrenia. Schizophr Res 12(1), 9-18

Kraepelin E: Lehrbuch der Psychiatrie, 5. Auflage, Barth, Leipzig 1896

Lopez-Garcia P, Aizenstein HJ, Snitz BE, Walter RP, Carter CS (2006): Automated ROI-based brain parcellation analysis of frontal and temporal brain volumes in schizophrenia. Psychiatry Res 147(2-3), 153-161



Mai JK, Assheuer J, Paxinos G: Atlas of the Human Brain; Academic Press, San Diego 1997

McCarley RW, Salisbury DF, Hirayasu Y, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, Zarate C, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME (2002): Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 59(4), 321-331

Möller HJ, Laux G, Kopfhammer P: Psychiatrie und Psychotherapie, 3. Auflage Springer Verlag, Heidelberg 2008, 117-118

Montgomery SA, Asberg M (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 134, 382-389

Nakao T, Nakagawa A, Nakatani E, Nabeyama M, Sanematsu H, Yoshiura T, Togao O, Tomita M, Masuda Y, Yoshioka K et al. (2009): Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. J Psychiatr Res 43(8), 784-791

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

Oertel V, Knöchel C, Rotarska-Jagiela A, Schonmeyer R, Lindner M, van de Ven V, Haenschel C, Uhlhaas P, Maurer K, Linden DE (2010): Reduced laterality as a trait marker of schizophrenia-evidence from structural and functional neuroimaging. J Neurosci 30(6): 2289-2299

Pearlson GD (1997): Superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia: a selective review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 21(8), 1203-1229

Petty RG, Barta PE, Pearlson GD, McGilchrist IK, Lewis RW, Tien AY, Pulver A, Vaughn DD, Casanova MF, Powers RE (1995): Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152(5), 715-721

Pfeifer RA: Pathologie der Hörstrahlung und der corticalen Hörsphäre. O.

Bumke & O. Forster (Eds.), in: *Handbuch der Neurologie VI*. Springer, Berlin 1936, 533-626

Radua J, Mataix-Cols D (2009): Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 195(5), 393-402

Rossi A, Stratta P, Mattei P, Cupillari M, Bozzao A, Gallucci M, Casacchia M (1992): Planum temporale in schizophrenia: a magnetic resonance study. *Schizophr Res* 7(1), 19-22

Rumsey JM, Donohue BC, Brady DR, Nace K, Giedd JN, Andreason P (1997): A magnetic resonance imaging study of planum temporale asymmetry in men with developmental dyslexia. *Arch Neurol* 54(12), 1481-1489

Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW (2007): Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64(5), 521-529

Saß H, Wittchen HU, Zaudig M: *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV*. Hogrefe, Göttingen 1996

Schneider K: *Klinische Psychopathologie*, 14. Auflage. Thieme, Stuttgart – New York 1992

Shapleske J, Rossell SL, Woodruff PW, David AS (1999): The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res Rev* 29(1), 26-49

Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M et al. (1992): Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 327(9), 604-612

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001): A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49(1-2), 1-52

Sommer I, Ramsey N, Kahn R, Aleman A, Bouma A (2001): Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 178, 344-351

Steinmetz H (1996): Structure, functional and cerebral asymmetry: in vivo morphometry of the planum temporale. *Neurosci Biobehav Rev* 20(4), 587-591

Steinmetz H, Rademacher J, Jancke L, Huang YX, Thron A, Zilles K (1990): Total surface of temporoparietal intrasylvian cortex: diverging left-right asymmetries. *Brain Lang* 39(3), 357-372

Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Falrowicz A, Marshall N, Matthew VM, Potter M, Sharma T (2002): Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 159(7), 1232-1235

Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Faldrowicz A, Sharma T (2005): Unreality symptoms and volumetric measures of Heschl's gyrus and planum temporal in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 57(8), 947-950

Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Soulsby B, McGorry PD, Suzuki M, Kawasaki Y, Philips LJ, Velakoulis D, Pantelis C (2009a): Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 66(4), 366-376

Takahashi T, Wood SJ, Soulsby B, Kawasaki Y, McGorry PD, Suzuki M, Velakoulis D, Pantelis C (2009b): An MRI study of the superior temporal subregions in first-episode patients with various psychotic disorders. *Schizophr Res* 113, 158-166

Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, Tanino R, Nakamura K, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M (2010a): A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 119(1-3), 65-74

Takahashi T, Malhi GS, Wood SJ, Yucel M, Walterfang M, Kawasaki Y, Suzuki M, Pantelis C (2010b): Gray matter reduction of the superior temporal gyrus in patients with established bipolar I disorder. *J Affect Disord* 123(1-3), 276-282

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

Westbury CF, Zatorre RJ, Evans AC (1999): Quantifying variability in the planum temporale: a probability map. *Cereb Cortex* 9(4), 392-405

Wobrock T, Pajonk FG, Falkai P (2004): Schizophrenie. Epidemiologie, Ätiopathogenese, Symptomatologie, Diagnostik und Differenzialdiagnostik. *Fortschr Neurol Psychiatr* 72, 98-113

Yamasue H, Yamada H, Yumoto M, Kamio S, Kudo N, Uetsuki M, Abe O, Fukuda R, Aoki S, Ohtomo K et al. (2004): Abnormal association between reduced magnetic mismatch field to speech sounds and smaller left planum temporale volume in schizophrenia. *Neuroimage* 22(2), 720-727

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978): A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133, 429-435

Zipparo L, Whitford TJ, Redoblado Hodge MA, Lucas S, Farrow TF, Brennan J, Gomes L, Williams LM, Harris AW (2008): Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2-3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(2), 531-538

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Markierung des PT in der Koronarebene, T1-gewichtetes MR-Schnittbild	S. 13
Abbildung 2	Markierung des PT in der Transversalebene, T1-gewichtetes MR-Schnittbild	S. 13
Abbildung 3	Markierung des PT in der Sagittalebene, T1-gewichtetes MR-Schnittbild	S. 14
Abbildung 4	Darstellung des PT nach Steinmetz et al. (1990), Seite 359, Zeichnung in der Transversalebene	S. 15
Abbildung 5	Darstellung des Heschl-Gyrus, T1-gewichtetes MR-Schnittbild	S. 15
Abbildung 6	Schematische Darstellung der vier Verläufe der Sylvius-Fissur im Sagittalschnitt (Westbury et al. 1999, Seite 393)	S. 17
Abbildung 7	Laterale Begrenzung PT, T1-gewichtetes MR-Schnittbild	S. 17

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Berechnung der Intrarater-Reliabilität	S. 22
Tabelle 2	Berechnung der Interrater-Reliabilität	S. 23
Tabelle 3	Darstellung und Vergleich der soziodemografischen und klinischen Variablen der MR-Stichproben	S. 24
Tabelle 4	Viergruppenvergleich der abhängigen Variablen, MANOVA Ergebnisse	S. 28
Tabelle 5	Einfluss von intervenierenden Variablen und Darstellung der korrigierten p-Werte nach Bonferroni-Korrektur in der Gesamt- und Subgruppen-Analyse	S. 29
Tabelle 6	Vergleich der abhängigen Variablen zwischen Kontrollen und schizophrenen ersterkrankten Patienten im gematchten Sample	S. 31
Tabelle 7	Einfluss familiärer Belastung bei ersterkrankten Schizophreniepatienten	S. 32
Tabelle 8	Schizophren Ersterkrankte: Partielle Korrelationen zwischen Krankheitsverlaufsdaten und Psychopathologie	S. 33
Tabelle 9	Bipolar Erkrankte: Einfluss von Neuroleptika auf das PT	S. 37
Tabelle 10	Bipolar Erkrankte: Partielle Korrelationen zwischen Krankheitsverlaufsdaten und Psychopathologie	S. 39
Tabelle 11	Vergleich zwangserkrankter Patienten mit gesunden Kontrollen	S. 41
Tabelle 12	Zwangserkrankte: Partielle Korrelationen für Krankheitsdauer und Ersterkrankungsalter	S. 42
Tabelle 13	Ergebnisse volumetrischer MR-Studien bezüglich des Planum temporale bei ersterkrankten Schizophrenen	S. 47

## Danksagung:

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med Thomas Wobrock (Chefarzt des Zentrums für seelische Gesundheit Kreisklinikum Darmstadt-Dieburg) für die Überlassung des interessanten Themas, sowie für die tatkräftige Unterstützung in Planung und Verfassung dieser Arbeit.

Ebenso großer Dank gilt Herrn Thomas Schneider-Axmann, der mich in der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten außerordentlich unterstützte.

Weiterer Dank gilt dem Personal der Neuroradiologie in Homburg/Saar, welches an der Bereitstellung der erforderlichen Daten durch Anfertigungen von MRT-Bildern beteiligt war, sowie natürlich allen Patienten und Probanden.

Ferner danke ich Herrn Dr. med Alkomiet Hasan für die Verfassung und Veröffentlichung des den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entsprechenden Papers: Planum temporale asymmetry to the right hemisphere in first-episode schizophrenia. In: Journal Psychiatry Research Volume 193, Issue 1, Pages 56-59 (30 July 2011)



## Lebenslauf:

Ich wurde am 13.10.1983 in Göttingen als zweites Kind von Peter Kremer und Dr. Barbara Kremer (geb. Groß) geboren. Aufgewachsen in Göttingen besuchte ich nach der Grundschule und der Orientierungsstufe das Theodor-Heuss-Gymnasium in Göttingen.

Im Juni 2003 erhielt ich das Zeugnis über die allgemeine Hochschulreife mit einem Abiturnotendurchschnitt von 2,0.

Anschließend absolvierte ich ein 7-monatiges Praktikum im Online-Vertrieb des Verlages Gruner&Jahr in Hamburg.

Zum Sommersemester 2004 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen

Folgende Examina habe ich bis heute abgelegt:

- 1.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (ehemals Physikum) im Frühjahr 2006 mit der Note ‚befriedigend‘
- 2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Frühjahr 2010 mit der Gesamtnote ‚befriedigend‘

Im Juli 2007 begann ich mit der praktischen Durchführung der hier vorliegenden Doktorarbeit in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen

Seit 01.Oktober 2010 arbeite ich als Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde am Klinikum Bremen Mitte in Bremen unter der Abteilungsleitung von Herr Prof. Dr. med. A. Naumann.

