

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

Schizophrenie als Gyrifikationsstörung?

Untersuchungen an humanem und Reeler-Maus-Cerebellum

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

vorgelegt von

Wiebke Schulenberg

aus

Lippstadt

Göttingen 2009

D e k a n:

Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. P. Falkai

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Überblick.....	1
1.2	Schizophrenie	3
1.2.1	Epidemiologie	3
1.2.2	Klinik und Klassifikation	3
1.2.3	Therapie.....	5
1.2.4	Ätiopathogenese	5
1.3	Gyrifikation	7
1.3.1	Physiologische Gyrifikation in der Hirnentwicklung	7
1.3.2	Parameter zur Berechnung der Gyrifikation	9
1.3.3	Gyrifikationsmessung bei Schizophrenie	9
1.3.4	GI-Berechnung bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen..	14
1.4	Cerebellum	16
1.4.1	Makroskopische Anatomie des Cerebellums	16
1.4.2	Zelluläre Organisation und Entwicklung.....	16
1.4.3	Funktionelle Einteilung	18
1.4.4	Das Cerebellum im Fokus der Schizophrenieforschung	18
1.4.4.1	Zusammenhang Cerebellum und Schizophrenie	18
1.4.4.2	Post-mortem-Untersuchungen und strukturelle Bildgebung.....	19
1.4.4.3	Befunde funktioneller Bildgebung	20
1.4.5	Faltung des cerebellären Kortex	21
1.5	Reeler-Maus.....	22
1.5.1	Phänotyp der Reeler-Maus	22
1.5.2	Reelin: Gen und Protein.....	24
1.5.3	Reeler-Maus als Modell für neuronale Erkrankungen	25
1.6	Fragestellung	27
2	Material und Methoden	28
2.1	Der Gyrifikationsindex (GI).....	28
2.2	Meta-Analyse.....	29
2.2.1	Grundlagen	29
2.2.2	Durchführung bei GI-Studien	31

2.3	GI-Untersuchung: humanes Cerebellum	32
2.3.1	Patienten und Kontrollen	32
2.3.2	Präparation und Hirnschnittgewinnung	34
2.3.3	GI-Messung	35
2.3.4	Statistik	38
2.4	GI-Untersuchung: Cerebellum der Reeler-Maus	39
2.4.1	Versuchstiere	39
2.4.2	Präparation und Hirnschnittgewinnung	40
2.4.2.1	Geräte und Materialien	40
2.4.2.2	Anfertigen der Hirnschnitte	40
2.4.2.3	Färbung	41
2.4.3	GI-Messung	42
2.4.4	Statistik	43
3	Ergebnisse	44
3.1	Meta-Analyse	44
3.1.1	Frontallappen	44
3.1.2	Temporallappen	45
3.2	Humanes Cerebellum	47
3.2.1	Vergleich der Berechnungsmethoden (Zilles/Vogelely)	47
3.2.2	Einfluss anderer Größen auf den GI	50
3.2.3	Einfluss der Diagnose auf den GI	54
3.3	Reeler-Maus-Cerebellum	59
3.3.1	Vergleich der Berechnungsmethoden (Zilles/Vogelely)	59
3.3.2	Ergebnisse GI und ANOVA	59
3.3.3	Subgruppenvergleich	62
4	Diskussion	63
4.1	Meta-Analyse	63
4.1.1	Ergebnisse	63
4.1.2	Heterogenität	63
4.1.3	Gyrifikationsstörung	65
4.2	GI: humanes Cerebellum	67
4.2.1	Ergebnisse	67

4.2.2	Strukturelle und funktionelle Untersuchungen des Cerebellums.....	68
4.2.3	Methodik	71
4.2.4	Bedeutung der Ergebnisse für Schizophrenie-Konzepte	73
4.3	Gl: Reeler-Maus-Cerebellum	76
4.3.1	Ergebnisse	76
4.3.2	Morphologischer Phänotyp Reeler-Maus	77
4.3.3	Methodik	79
4.3.4	Heterozygote Reeler-Maus als Modell?	80
5	Zusammenfassung.....	83
6	Literaturverzeichnis	85

1 Einleitung

1.1 Überblick

Schizophrenie ist eine schwerwiegende Hirnerkrankung, deren Erscheinungsbilder 1898 von Emil Kraepelin als „Dementia praecox“ zusammen gefasst und erst 1911 von Eugen Bleuler (1857-1939) als Schizophrenie (Bewusstseinspaltung) bezeichnet wurden. Dieser beschrieb die vier Grundsymptome (Affektstörungen, Ambivalenz, Assoziationslockerung und Autismus), während Wahn, katatone Symptome und Halluzinationen akzessorische Symptome darstellten. Die Kriterien Bleulers wurden später von Kurt Schneiders (1887-1967) Lehre von den Symptomen ersten und zweiten Ranges ergänzt. Heute wird die Schizophrenie in die modernen Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV eingeteilt, die auf den traditionellen Ansätzen beruhen (Andreasen 1997).

Die Ätiopathogenese der Erkrankung ist nicht vollständig aufgeklärt. Es wird von einer multifaktoriellen Entstehung ausgegangen, wobei prädisponierende und auslösende Faktoren zur Manifestation führen. Ein grundlegender Faktor wurde schon von Kraepelin in hirmorphologischen Veränderungen gesehen. Auch wenn dieser Ansatz zwischenzeitlich verlassen wurde, konnten vor allem nach der Einführung neuer bildgebender Verfahren wie Computertomographie, Kernspintomographie oder auch funktioneller Untersuchungsmethoden wie Positronen-Emissions-Tomographie und Magnetresonanztomographie morphologische Abweichungen sichtbar gemacht werden. So zeigte beispielsweise eine CT-Studie 1976 die Erweiterung der Ventrikel bei chronisch schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Johnstone et al. 1976). Inzwischen weisen aktuellere Post-mortem-Untersuchungen analog zu MRT- und CT-Befunden ebenfalls strukturelle Abnormitäten nach. Diese lassen sich bei der Schizophrenie nicht ausschließlich einer einzelnen Hirnstruktur - wie bei Morbus Parkinson der Substantia nigra - zuordnen, sondern sind in verschiedenen Arealen beschrieben, wobei der Frontal- und Temporallappen bisher eine große Rolle gespielt haben.

Erst allmählich wurde auch das Kleinhirn (Cerebellum), dem neben bekannten motorischen Aufgaben in der Planung von Bewegungen zunehmend eine Beteiligung an kognitiven Prozessen zugeschrieben wird, Gegenstand der Betrachtung. Morphologische Studien, die vor allem Veränderungen des Kleinhirnwurms (Vermis) bei schizophrenen Patienten feststellten, und auch funktionelle Untersuchun-

gen, welche Abweichungen im regionalen Blutfluss und Metabolismus des Cerebellums darlegten, bekräftigen eine potentielle Bedeutung des Kleinhirns bei der Schizophrenie (Schmahmann 2004).

Zilles et al. führten 1988 mit dem Gyrifikationsindex (GI), dem Quotienten aus innerem, die Tiefe der Sulci beinhaltenden, und äußerem Umfang des Kortex im koronaren Hirnschnitt, einen relativen Parameter zur Beurteilung der kortikalen Faltung ein. Der GI ist Gegenstand zahlreicher kontroverser Studien der Schizophrenie-Forschung und die Ergebnisse unterstreichen die Hypothese von einer Störung der Konnektivität des neuronalen Netzwerks auf makroskopischer Ebene. Mit Hilfe von MRT-Bildern und postmortalen Schnitten wurden in verschiedenen Hirnarealen (frontal, temporal, parieto-okzipital) veränderte GI-Werte von schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen gemessen. Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick der bisher veröffentlichten Gyrifikationsstudien liefern und die Ergebnisse differenziert betrachten.

Die Faltung des Cerebellums wurde bisher nicht im Zusammenhang mit der Schizophrenie beurteilt, sodass geklärt werden soll, ob hierbei Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollen bestehen.

Anhand verschiedener Tiermodelle wird versucht, Mechanismen neuropsychiatrischer Erkrankungen nachzuvollziehen. Bei einem dieser Modelle handelt es sich um die Reeler-Maus, eine Mutation der Hausmaus, die vor über 50 Jahren entdeckt wurde (Falconer 1951). Diese Tiere weisen einen Defekt im Reelin-Gen auf, der eine Produktion des Glykoproteins Reelin unterdrückt. Die Folgen sind Störungen in der intrazellulären Signaltransduktion und in der Zellmigration während der Entwicklung. Die heterozygote Reeler-Maus spiegelt Aspekte der Schizophrenie wider, da beispielsweise auch hier eine Reduktion des Reelins und schizophrenie-ähnliche Verhaltensweisen gefunden wurden (Überblick bei Fatemi 2005). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll mit der Messung des GI die Faltung des Cerebellums bei homozygoten und heterozygoten Reeler-Mäusen und Tieren des Wildtyps verglichen werden, um Parallelen zur Gyrifikationsstörung bei Schizophrenie-Patienten zu erkennen.

1.2 Schizophrenie

1.2.1 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie beträgt in Deutschland durchschnittlich 1%, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind. Das Prädilektiosalter liegt im Durchschnitt zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr (Lewis und Lieberman 2000). Männer erkranken jedoch drei bis vier Jahre früher als Frauen, haben größere kognitive Defizite und weisen mehr strukturelle Hirnabnormalitäten auf (Leung und Chue 2000). Ungewöhnlich für eine multifaktorielle Erkrankung ist die konstante Inzidenzrate der Schizophrenie in Populationen unterschiedlicher Kulturen (Jablensky 1997). Schizophrene Patienten sind vornehmlich in niedrigen sozialen Schichten zu finden, was als ein kausaler psychosozialer Faktor betrachtet wurde. Mittlerweile wird diese Tatsache mit der Drift-Hypothese erklärt, unter der Annahme, dass schizophrene Patienten im Krankheitsverlauf in einen geringeren sozio-ökonomischen Status abgleiten, meist verbunden mit der Arbeitslosigkeit der Betroffenen (Aro et al. 1995). Dazu im Gegensatz stehen Forschungsergebnisse, die eine hohe Prävalenz der Schizophrenie bei ethnischen Minderheiten, insbesondere bei afro-karibischen Immigranten in Großbritannien, angeben, welche nicht von einer sozialen Drift betroffen sind (Cooper 2005). Abgesehen vom Einfluss der Erkrankung auf den Patienten, stellt die Schizophrenie auch eine enorme finanzielle Belastung für die Gesellschaft dar.

1.2.2 Klinik und Klassifikation

Die Schizophrenie zeigt keine einheitliche Symptomatik. Es handelt sich vielmehr um ein heterogenes Krankheitskonzept, das unterschiedliche Symptome in sich vereint. Die Diagnose wird klinisch nach ICD-10 (International Classification of Diseases) und DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) gestellt, wobei eine organisch bedingte, exogen verursachte Psychose, z. B. aufgrund von Kopfverletzungen, intrakraniellen Neoplasien, Vaskulitiden, Demenz, Stoffwechselstörungen oder Drogenmissbrauch, ausgeschlossen sein muss (Schultz und Andreasen 1999).

Die Einteilung der Symptome in Positiv- und Negativsymptomatik hat in letzter Zeit besonders an Bedeutung gewonnen. Zur schizophrenen Positivsymptomatik werden unter anderem Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen, affektive

Störungen und Ich-Erlebnis-Störungen gezählt, während Alogie (Sprachverarmung), Antriebsmangel, Apathie, sozialer Rückzug oder Aufmerksamkeitsstörungen Negativsymptome sind.

Nach den ICD-10-Kriterien muss mindestens ein Symptom der Gruppen 1 bis 4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5 bis 8 für die Diagnosestellung über einen Zeitraum von mindestens einem Monat vorhanden sein (siehe Tab. 1). Das Kriterium 9 bezieht sich auf die Diagnose der Schizophrenia simplex.

Tabelle 1: Symptome der Schizophrenie nach ICD-10

1	Gedankenlautwerden, -eingebug, -entzug, -ausbreitung
2	Kontroll- oder Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmung
3	Kommentierende oder dialogische Stimmen
4	Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn
5	Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
6	Gedankenabreißen oder –einschiebungen in den Gedankenfluss
7	Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien, Negativismus, Mutismus und Stupor
8	Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt, zumeist mit sozialem Rückzug und verminderter Leistungsfähigkeit
9	Änderung des Verhaltens wie Ziellosigkeit, Trägheit, in sich selbst verlorene Haltung

Quelle: modifizierte Darstellung nach der Vorlage von Möller 2005, S. 149

Kontinuierliche Zeichen der Erkrankung (Wahn, Halluzinationen, Zerfahrenheit, katatone Symptome, Negativsymptomatik, Verschlechterung der sozialen Adaptation) werden im DSM-IV hingegen über mindestens sechs Monate verlangt. Trotz der Unterschiede der diagnostischen Systeme, vor allem hinsichtlich der erforderlichen Zeiträume, gibt es auch große Übereinstimmungen die Symptome betreffend (Möller 2005). Weitere Symptome sind sogenannte neurologische *soft signs* (Gupta et al. 1995). Gestörte motorische Koordination, schwache Rechts-Links-Orientierung und integrativ-sensorische Dysfunktion, die bei Schizophrenie dominierende *soft signs* (Marcus et al. 1985), sind statusabhängige Erscheinungsbilder und variieren mit dem klinischen Verlauf der Psychose (Bachmann et al. 2005).

Abhängig davon, welche Symptome dominieren, können bestimmte Subtypen der Schizophrenie unterschieden werden. Auch hierbei weichen die Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV voneinander ab. Nach ICD-10 unterteilt man in die paranoid-halluzinatorische, katatone und die hebephrebe Untergruppe, sowie den Residualtyp, die undifferenzierte Schizophrenie, die postschizophrene Depression und die Schizophrenia simplex.

Die Erkrankung kann akut beginnen oder sich schleichend entwickeln. Der weitere Verlauf kann sehr variabel sein. Die ICD-10 teilt diesen in folgende Formen ein: kontinuierlich, episodisch mit zunehmender Symptomatik, episodisch mit stabiler Symptomatik, episodisch remittierend, unvollständige Remission und vollständige Remission.

1.2.3 Therapie

Die Therapie erfolgt durch pharmakologische, psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen, wobei vor allem im akuten Krankheitszustand die Gabe von typischen Neuroleptika wie Haloperidol oder atypischen Neuroleptika wie Clozapin eine besondere Rolle spielt. Durch mangelnde Compliance wird die Therapie oft erschwert (Möller 2005).

1.2.4 Ätiopathogenese

Nach der biologischen Ursache der Schizophrenie wird schon lange gesucht, aber eine konkrete Antwort gibt es noch nicht. Man geht heute nicht von einer Störung in einem einzelnen System aus, sondern von einer multifaktoriellen Genese, in der genetische, umweltbedingte und entwicklungsabhängige Einflüsse zusammenkommen. Zubin und Spring entwickelten 1977 das Vulnerabilitäts-Stress-Modell, nach welchem genetische und nicht-genetische Faktoren zu einem gestörten neuronalen Netzwerk führen. Biologische oder psychische Stressoren überfordern später das vorbelastete Netzwerk, sodass die Symptomatik der Schizophrenie auftritt.

Die Grundlage der Relevanz genetischer Faktoren beruht auf Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien. Während für die Allgemeinbevölkerung das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, bei 1% liegt, wächst es bei Angehörigen ersten Grades auf fast 10% an (McGue und Gottesman 1991). Auch Adoptionsstudien legen eine partielle genetische Determination nah (z.B. Kety et al. 1994). Bei genetisch

identischen monozygoten Zwillingen liegt die Konkordanzrate nach einer finnischen Studie bei 46%, bei zweieiigen dagegen nur bei 9% (Cannon et al. 1998). Eine weitere Zwillingsstudie belegt, dass phänotypisch gesunde Personen Schizophrenie an ihre Nachkommen übertragen können, ohne selbst zu erkranken (Gottesman und Bertelsen 1989). Als Übertragungsmodell vermutet man eine polygene Form mit mehreren beteiligten Genen, wobei jedes nur einen kleinen Teil zum Erkrankungsrisiko beiträgt (Maier et al. 1999). Kopplungsanalysen weisen auf mögliche Risikogene auf den Chromosomenabschnitten 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 18p und 22q hin (Maier et al. 1999). Konkordanzraten eineiiger Zwillinge von weit unter hundert Prozent deuten jedoch auf das Vorhandensein nicht-genetischer Faktoren bei der Krankheitsursache hin.

Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt, insbesondere maternale Infektionen (z.B. durch Influenzaviren), fetale Hypoxie, niedriges Geburtsgewicht, fetaler Stress, gelten als weitere Risikogrößen für das Auftreten von Schizophrenie. Clarke et al. (2006) liefern einen Überblick der entsprechenden Studien.

Hirnstrukturelle Korrelate der Vulnerabilität sind mit morphologischer und funktioneller Bildgebung, sowie durch Post-mortem-Untersuchungen sichtbar gemacht worden. Nachgewiesen wurden u. a. eine Erweiterung der inneren Liquorräume, d.h. der beiden Seitenventrikel und des dritten Ventrikels (Raz und Raz 1990, Wright et al. 2000), nachdem schon 1976 Johnstone et al. einen erhöhten *Ventricle-to-Brain-Ratio* errechnet hatten. Eine leichte Verminderung des gesamten Hirnvolumens, sowie deutlicherer Volumenrückgang im Temporallappen (v. a. Hippokampus, Parahippokampus und Amygdala), wurde in zahlreichen Studien belegt (Lawrie und Abukmeil 1998, Shenton et al. 2001, McIntosh et al. 2004). Insgesamt scheint vor allem die graue Substanz reduziert zu sein (Zipursky et al. 1992, Schlaepfer et al. 1994). Mehrere Untersucher entdeckten weiterhin eine Verminderung der physiologischen Asymmetrien der Hemisphären, insbesondere im Planum temporale des Schläfenlappens (Falkai et al. 1995, Petty et al. 1995). Auch die Gyriifikation, die Faltenbildung des Gehirns, weist Veränderungen auf (Vogeley et al. 2000). Mit Hilfe von funktioneller Bildgebung wurde die so genannte Hypofrontalität, d.h. die relative Minderaktivität der präfrontalen Region bei kognitiven Funktionen, dargestellt (Andreasen et al. 1997).

Ferner liegen Hinweise auf eine Hirnentwicklungsstörung vor, da eine Migrationsstörung mit unregelmäßiger Anhäufung von Zellen, die auf dem Weg zu ihrer

korrekten Position zurückgeblieben sind, in der Regio entorhinalis beobachtet werden konnte (Beckmann und Jakob 1991). Gleichzeitig könnte mit dem Nachweis von im Verlauf der Erkrankung zunehmenden Hirnveränderungen, im Sinne einer Atrophie, auch eine neurodegenerative Komponente eine Rolle spielen (DeLisi et al. 1997).

Trägt man die bisherigen Befunde zusammen, so scheinen genetische und prä-/perinatale Ursachen, sowie eine gestörte Hirnentwicklung und –reifung zu einem veränderten neuronalen Netzwerk zu führen, das Grundlage der Vulnerabilität des Systems ist. Die Hypothese von der Schizophrenie als Konnektivitätsstörung, mit unvollständig funktionierenden Verbindungen innerhalb von Netzwerkverbänden, stellt einen Versuch dar, die vielen subtilen Schädigungen der Hirnfunktion mit den beschriebenen morphologischen Korrelaten zu erklären (Friston KJ 1998, Stephan et al. 2006). Die Grundlage hierfür liefern auch Erkenntnisse über Gene, welche in die Entstehung der Konnektivität während der Hirnentwicklung und in die synaptische Plastizität involviert sind (Harrison und Weinberger 2005).

1.3 Gyrifikation

1.3.1 Physiologische Gyrifikation in der Hirnentwicklung

Der cerebrale Kortex des Menschen ist stark gefaltet, wobei Windungen (Gyri) und Furchen (Sulci) entstehen. Diese können in Primär, Sekundär- und Tertiärfurchen bzw. –windungen eingeteilt werden. In Utero sind die cerebralen Hemisphären in den ersten Wochen zunächst glatt und undifferenziert. Dann entwickeln sich zunächst primäre Windungen, die physiologisch hinsichtlich Lokalisation und Konfiguration bei allen Menschen ähnlich aussehen. So beginnt beispielsweise die Ausbildung von Sulcus calcarinus und Sulcus centralis sowie der entsprechenden Gyri etwa in der 16. Entwicklungswoche. Im letzten Trimenon formen sich sekundäre Gyri/Sulci wie die parieto-okzipitalen, frontalen und temporalen Gyri, gefolgt von der Ausprägung tertiärer Gyri, die zahlreicher und variabler in Form und Größe sind. Tertiäre Windungen entwickeln sich auch nach der Geburt im ersten Lebensjahr weiter (Chi et al. 1977, Armstrong et al. 1995). Postnatal bleibt das Verhältnis von Hirnwachstum und der Komplexität der Windungen, außer einem steilen Anstieg der Faltungen direkt nach der Geburt, relativ konstant (Armstrong et al. 1995).

Die Mechanismen, die zur komplexen Gyrifikation des Kortex führen, sind noch nicht genau geklärt. Anhand von postmortalen Untersuchungen und MRT-Bildgebung wurden die Ausprägungen der Gyri beurteilt und verschiedene Modelle zur Erläuterung der Faltungsvorgänge entworfen. Hierbei können zunächst zwei grundlegende Ansätze unterschieden werden: mechanische Modelle der Gyrifikation (Richman et al. 1975) und genetische Modelle der Gyrogenese (Welker 1990a, Van Essen 1997). Die mechanische Hypothese beruht auf der Annahme, dass die gyralen Faltungen das Ergebnis von agierenden Kräften innerhalb des knöchernen Schädels sind, wobei sich das inhomogen vergrößernde Gehirn durch mangelnde Entfaltungsmöglichkeiten in Windungen legt. Richman et al. entwickelten diese Theorie 1975 mit Erkenntnissen über unterschiedliches Wachstum in inneren und äußeren Zellschichten des Kortex. Im Gegensatz zur mechanischen Hypothese steht das Modell der Gyrogenese. Hierbei wird die Entwicklung von Gyri und Sulci als aktiver Prozess mit genetisch terminierter Grundlage betrachtet, aufgrund der sich an Kortexlokalisationen mit größerem Zellwachstum Gyri entwickeln (Welker 1990a). Unterstützt wird diese Hypothese von Studien an Zwillingen, die ähnliche kortikale Faltungsmuster aufweisen (White et al. 2002), und von Erkenntnissen über einzelne Gyri mit unterschiedlicher zytoarchitektonischer Differenzierung im Vergleich zu benachbarten Gyri. Diese Tatsachen gelten als relativ sichere Hinweise, dass genetische Faktoren bei der Ausprägung der Kortexoberfläche eine wichtige Rolle spielen und mechanische Kräfte allein als Erklärungsansatz nicht ausreichen (Welker 1990a).

Verschiedene andere Modelle kombinieren mechanische und genetische Faktoren. Die *tension-based theory*, eine weithin akzeptierte Hypothese von 1997, verdeutlicht, dass Spannung entlang von Axonen, Dendriten und radiärer Glia, die auf diese Weise verbundenen Hirnregionen näher zusammenzieht (Van Essen 1997). Kortiko-kortikale Konnektivität führt somit zur Ausbildung von Windungen und Furchen. Störungen der Konnektivität könnten also mit abnormaler Gyrifikation einhergehen. Ein aktuellere Theorie, von den Autoren *morphogenetic model* genannt, erklärt anhand von Computersimulationen die Entwicklung der oberflächlichen Windungen als natürliche Konsequenz des kortikalen Wachstums. Oben genannte Faktoren werden hierbei als Effekt und nicht als Ursache der Kortexfaltung gesehen (Toro und Burnod 2005).

1.3.2 Parameter zur Berechnung der Gyrifikation

Zur quantitativen Erfassung der Kortexoberfläche wurden verschiedene Methoden entwickelt. Normative Daten zur gyralen Faltung des menschlichen Gehirns erhielten Zilles et al. 1988 durch neuropathologische Untersuchungen mit Hilfe des Gyrifikationsindex (GI). Der GI wird an zweidimensionalen koronaren Hirnschnitten gemessen und entspricht dem Verhältnis von innerer zu äußerer Kontur des Kortex. Die innere Kontur ist definiert durch die komplette piale Oberfläche des Gehirns einschließlich aller Gyri und Sulci des Schnittes, während bei der äußeren Kontur lediglich eine Linie tangential zu superfizial liegenden Gyri gezogen wird (s. Abb.1, Seite 28).

Neben dem Gyrifikationsindex wurden noch andere Parameter entwickelt, um die Faltung des Kortex quantitativ zu erfassen. Hierbei handelt es sich vor allem um dreidimensional anhand von MRT-Bildgebung erfasste Größen wie beispielsweise die *gyral complexity*, welche Frequenzen der kortikalen Faltung relativ zur Oberfläche misst (Thompson et al. 1996, Narr et al. 2004). Bei einer weiteren Methode wird die gesamte Hirnoberfläche in Hunderttausende Dreiecke eingeteilt, die in ihrer Konkavität/Konvexität mit den Nachbardreiecken verglichen werden. Positive Werte repräsentieren Gyri, negative stehen für Sulci. Diese bestimmen dann einen *sulcal* und *gyral curvature index* (Magnotta et al. 1999, White et al. 2003). Auf diese Indices bezieht sich eine neuere Studie von Luders et al. (2006), die in ähnlicher Weise anhand von Oberflächenpunkten die Gyrifikation über den gesamten Kortex vermisst. Der aktuell eingeführte *global sulcal index* (g-SI) setzt die gesamte Fläche des Sulcus in Relation zu einer äußeren Kortexoberfläche, konzentriert sich also auf die verborgenen, von außen nicht sichtbaren Anteile des Kortex (Cachia et al. 2008). Die Erfassung der kortikalen Faltung ist sehr vielfältig, wobei immer wieder neue Maßstäbe gesetzt werden, was einen Vergleich der einzelnen Studien erschwert.

1.3.3 Gyrifikationsmessung bei Schizophrenie

Zahlreiche morphologische Untersuchungen belegen Hirnveränderungen bei schizophrenen Patienten. Anfängliche Studien beschäftigten sich vor allem mit Volumenerfassungen der Hirnregionen oder der Ventrikelgröße. Allmählich rückte auch die Faltung des Kortex in den Mittelpunkt einiger wissenschaftlicher Arbeiten. Die kortikale Faltung soll kortiko-kortikale Konnektivität repräsentieren (Van Essen

1997). Dementsprechend beeinflussen Läsionen von Axonen bei Primaten zwischen bestimmten Hirnarealen die nachfolgende Entwicklung des sulko-gyralen Musters (Rakic 1988). Störungen der Konnektivität zwischen funktionell oder strukturell verbundenen Hirnregionen sind für führende Hypothesen ein bedeutendes Merkmal der Schizophrenieerkrankung (Friston 1998, Andreasen et al 1998), welches sich in Veränderungen der Gyrfikation manifestieren könnte.

Bereits 1986 wurde von beeinträchtigter kortikaler Faltung bei Schizophrenen berichtet (Jakob und Beckmann 1986, siehe auch Tab. 3), gefolgt von Beobachtungen von Abweichungen im sulko-gyralen Muster mit veränderter Orientierung der Sulci (Kikinis et al. 1994). Solche Ergebnisse ließen sich jedoch nur schwer miteinander vergleichen, da das Ausmaß der Faltung oft nicht quantitativ bestimmt wurde. Die Einführung des Gyrfikationsindex durch Zilles et al. (1988) verhalf auch der Schizophrenieforschung zu einem wertvollen Parameter zur Detektion von Veränderungen der Gyrfikation.

Studien, die den GI verwendeten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen, wie Tabelle 2 zeigt. Dies könnte auf der Heterogenität der Untersuchungen beruhen, da verschiedene Probandentypen und kortikale Regionen vermessen wurden.

Tabelle 2: GI-Studien bei Schizophrenie

Studie	Methodik	Stichprobe/Hirnregion	Ergebnis
Kulynych et al. 1997	MRT, GI nach Zilles et al. (1988) berechnet.	9 schizophrene Patienten, 9 Kontrollen, nur männliche Probanden, nur linke Hemisphäre vermessen, in anteriore und posteriore Region unterteilt.	Verminderter GI links anterior und posterior bei schizophrenen Patienten im Vgl. zu Kontrollen. Alter und Krankheitsdauer keine Prädiktoren für GI.
Vogeley et al. 2000	Post mortem, GI-Berechnung wurde modifiziert.	24 schizophrene Patienten, 24 Kontrollen, männlich und weiblich, 3 Schnitte präfrontal vermessen.	Erhöhter GI rechts präfrontal bei männlichen schizophrenen Patienten.
Vogeley et al. 2001	MRT, GI nach Vogeley et al. (2000) berechnet.	12 Geschwisterpaare (jeweils einer von Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung betroffen, einer nicht erkrankt) aus mehrfach betroffenen Familien, männlich und weiblich, 3 Schnitte präfrontal vermessen.	Erhöhter GI rechts präfrontal bei betroffenem Geschwisterteil.

Sallet et al. 2003	MRT	40 schizophrene Patienten, 20 Kontrollen, männlich und weiblich, ca. 50 Schnitte bilateral vermessen, Kortex in anteriore und posteriore Region unterteilt.	Verminderter GI bilateral anterior und posterior bei schizophrenen Patienten, bei paranoidem Subtyp GI nur links reduziert.
Highley et al. 2003	MRT, GI wurde modifiziert.	61 schizophrene Patienten, 42 Kontrollen, männlich und weiblich, bilateral vermessene Hirnregionen: frontal, temporal, okzipito-parietal	Keine Unterschiede im GI zwischen Patienten und Kontrollen.
Harris et al. 2004a	MRT, GI nach Zilles et al. (1988) und Vogeley et al. (2000) berechnet.	34 schizophrene Patienten in erster Episode, 36 Kontrollen, männlich und weiblich, bilateral vermessene Hirnregionen: frontal, temporal, parietal und okzipital, ca. 50 Schnitte vermessen (jeder zweite von 1,88mm-Schnitten).	Erhöhter GI rechts temporal bei Patienten. Berechnung GI nach verschiedenen Methoden. Methode nach Zilles et al. (1988) ist weniger sensitiv für Variationen der einzelnen Schnitte.
Harris et al. 2004b	MRT, GI nach Vogeley et al. (2000) berechnet.	30 High-Risk-Probanden mit mehreren schizophrenen Verwandten: 14 erkrankten selbst an Schizophrenie, 16 nicht betroffen, männlich und weiblich, bilateral vermessene Hirnregionen: präfrontal, temporal, parietal und okzipital, jeder zweite von 1,88mm-Schnitten vermessen.	Erhöhter GI rechts präfrontal bei später selbst erkrankten Probanden.
Jou et al. 2005	MRT	9 Geschwister von schizophrenen Patienten, 12 Kontrollen, nur männliche Probanden; jeweils ein Schnitt anterior des Corpus callosum vermessen	Verminderter GI links anterior des Corpus callosum bei Geschwistern von schizophrenen Patienten.
Wheeler und Harper 2006	Post mortem	9 schizophrene Patienten, 9 Kontrollen, männlich und weiblich, bilateral 15 Schnitte aus 3 Abschnitten des posterioren zingulären Kortex vermessen.	Verminderter GI im rostralen Abschnitt des posterioren zingulären Kortex bei Schizophrenen.
Falkai et al. 2007	MRT	48 schizophrene Patienten, 82 Verwandte der schizophrenen Patienten, 41 gesunde Kontrollen, männlich und weiblich, bilateral frontal und parieto-okzipital an jeweils 3 Schnitten vermessen.	Erhöhter GI frontal bei schizophrenen Patienten und deren Verwandten im Vgl. mit Kontrollen. In einmal betroffenen Familien: GI erhöht bei Erkrankten im Vgl. zu ihren Verwandten. Kein Unterschied zwischen Erkrankten und ihren Verwandten in mehrfach betroffenen Familien.

Bonnici et al. 2007	MRT, Automated GI, GI nach Vogeley et al. (2000) be- rechnet.	18 mental retardierte Pati- enten, 25 schizophrene Patienten, 23 Komorbide und 29 Kontrollen, männlich und weiblich, bilateral präfrontal gemes- sen, ca. 20-25 Schnitte pro Hirn.	Verminderter GI präfron- tal v. a. bei mental retar- dierten Patienten, etwas reduzierter GI bei Komor- biden und schizophrenen Patienten im Vgl. zu Kon- trollen. Kein signifikanter Unter- schied zwischen schizo- phrenen Patienten und Komorbiden.
Harris et al. 2007	MRT, Automated GI, GI nach Vogeley et al. (2000) be- rechnet.	High-Risk-Probanden: 17 entwickelten eine Schizo- phrenie, 128 nicht betref- fen, männlich und weiblich, bilateral präfrontal gemes- sen, ca. 40 Schnitte pro Hirn.	Erhöhter GI rechts präfrontal bei später er- krankten Probanden.
Stanfield et al. 2008	MRT, Automated GI	143 Probanden wurden nach SIS-Interview (Prädik- tor für Schizophrenie) in 71 SIS-Positive (mit erhöhtem Risiko für Schizophrenie) und 72 SIS-Negative eingei- teilt, männlich und weiblich, bilateral präfrontal gemes- sen, 1,7mm-Schnitte.	Erhöhter GI rechts präfrontal bei SIS- positiven Probanden.

Quelle: modifizierte und erweiterte Darstellung nach der Vorlage von Wheeler und Harper 2006, S. 320 und Harris et al. 2007, S. 723

Mehrere Autoren konzentrieren sich in ihren Messungen auf den präfrontalen/frontalen Kortex. Hier wurde in der rechten Hemisphären bei schizophrenen Patienten von Vogeley et al. 2000 und 2001 eine Hypergyrie festgestellt. Harris et al. (2004b) konnten dieses Merkmal bei High-Risk-Probanden mit positiver Familienanamnese, die im Verlauf an Schizophrenie erkrankten, replizieren. Die Gruppe bestätigte ihre Ergebnisse später mit der *Automated-GI*-Methode (Harris et al. 2007). Diese Ergebnisse bestätigen die potentielle Rolle des GI als Prädiktor der Schizophrenie. Auch Falkai et al. (2007) ermittelten einen erhöhten GI bei schizophrenen Patienten und bei ihren gesunden Verwandten gegenüber nicht genetisch vorbelasteten Kontrollpersonen. Aktuelle Ergebnisse von Stanfield et al. (2008) bekräftigen eine präfrontale Hypergyrie. Hierbei wurden 143 Probanden mittels SIS (*Structured Interview for Schizotypy*), welches im Optimalfall die Schizophrenie-Erkrankung vorhersagen soll, in zwei Gruppen eingeteilt. SIS-positive Kandidaten, welche folglich als Schizophrenie gefährdet galten, verfügten über einen vergrößerten GI auf der rechten Seite. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen ste-

hen Studien, die präfrontal/frontal eine verringerte Kortexfaltung bei schizophrenen Patienten oder High-Risk-Probanden gemessen haben (Kulynych et al. 1997, Sallet et al. 2003, Jou et al. 2005 und Bonnici et al. 2007).

Einige Autoren befassten sich mit dem Temporallappen. Harris et al. (2004a) erkannten auch in dieser Region eine Hypergyrie, wohingegen in anderen Studien ein verminderter GI gefunden wurde (Kulynych et al. 1997, Sallet et al. 2003). Diese Autoren beurteilten jedoch unterschiedliche Lokalisationen im Lobus temporalis. Highley et al. entdeckten 2003 weder im frontalen noch im temporalen Lappen einen signifikanten Unterschied in der Gyrifikation zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Probanden.

Neben dem GI werden auch weiterhin immer wieder andere Parameter zur Erfassung des sulko-gyralen Musters verwendet. Hierbei handelt sich teilweise um Variationen des GI, komplexe Algorithmen oder um qualitative Methoden (siehe Tab. 3, Seite 14).

Der Parameter *Cortical complexity* wurde in mehreren Studien benutzt, wobei die Autoren heterogene Ergebnisse präsentieren. Narr et al. (2001 und 2004) fanden eine erhöhte Komplexität der kortikalen Faltung bei schizophrenen Patienten, wohingegen Wiegand et al. (2005) keine Unterschiede feststellen konnten. Autoren, die den *Fissurization Index* (Yücel et al. 2002) oder *global Sulcal Index* (Cachia et al. 2008) gebrauchten, ermittelten eine Hypogyrie.

Die Ergebnisse dieser Studien können zwar nicht direkt mit den GI-Berechnungen verglichen werden, liefern aber gleichermaßen Hinweise für eine gestörte kortikale Faltung bei schizophrenen Patienten.

Tabelle 3: Gyriifikation bei Schizophrenie — verschiedene Parameter

Studie	Methodik/Parameter/Hirnregion	Ergebnis
Jakob und Beckmann 1989	Post-mortem-Untersuchung, qualitativ, verschiedene Hirnregionen.	Unterschiede in der Gyriifikation/Morphologie bei schizophrenen Patienten und Kontrollen.
Bruton et al. 1990	Post-mortem-Untersuchung, qualitativ, verschiedene Hirnregionen.	Unterschiede in der Gyriifikation/Morphologie bei schizophrenen Patienten und Kontrollen.
Kikinis et al. 1994	MRT, <i>Cortical Complexity</i> gemessen, Temporallappen.	Sulci bei schizophrenen Patienten mehr vertikal orientiert, Verlauf der Sulci unterbrochen.
Bullmore et al. 1994	MRT, Fraktale Dimension verwendet, Gesamtkortex.	Keine Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollen.
Noga et al. 1996	MRT, qualitativ, Gesamtkortex.	Keine Unterschiede bei monozygoten Zwillingen (einer mit Schizophrenie, einer gesund).
Highley et al. 1998	Post-mortem, qualitativ, Temporallappen.	Erhöhte kortikale Faltung bei schizophrenen Patienten im Vgl. zu Kontrollen, Orientierung der Sulci unverändert.
Narr et al. 2001	MRT, <i>Cortical Complexity</i> gemessen, verschiedene Hirnregionen.	Erhöhte kortikale Komplexität frontal bei schizophrenen Patienten im Vgl. zu Kontrollen.
Yücel et al. 2002	MRT, <i>Fissurization Index</i> gemessen, anteriorer zingulärer Kortex.	Verminderte kortikale Faltung links bei schizophrenen Patienten im Vgl. zu Kontrollen.
White et al. 2003	MRT, <i>Curvature Index</i> (basiert auf Vektor-Algorithmen) gemessen, verschiedene Hirnregionen.	Flachere Sulci und spitzere Gyri bei schizophrenen Patienten im Vgl. zu Kontrollen.
Narr et al. 2004	MRT, <i>Cortical Complexity</i> gemessen, verschiedene Hirnregionen.	Erhöhte kortikale Faltung in rechter Hemisphäre bei schizophrenen Patienten im Vgl. zu Kontrollen.
Wiegand et al. 2005	MRT, <i>Cortical Complexity</i> gemessen, präfrontaler Kortex.	Keine Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollen.
Cachia et al. 2008	MRT, <i>global Sulcal Index</i> (Verhältnis von Kortexoberflächen) gemessen.	Verminderter Sulcal Index (verminderte kortikale Faltung) bei schizophrenen Patienten im Vgl. zu Kontrollen.

Quelle: modifizierte und erweiterte Darstellung nach der Vorlage von Wheeler und Harper 2006, S. 320

1.3.4 GI-Berechnung bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen

Während die Abweichungen der Gyriifikation bei Schizophrenie noch nicht hinreichend geklärt sind und die Ergebnisse einzelner Studien voneinander abweichen, sind Beobachtungen der Kortexfaltung bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen teilweise etablierter. Die Lissenzephalie, eine angeborene Fehlbildung des Gehirns unterschiedlicher Ausprägung, z. B. mit völligem Fehlen der Gyri (Agyrie) oder Verkleinerungen der Hirnwindungen (Mikrogyrie), stellt ein prägnantes Beispiel für gestörte Gyriifikation dar (Schaefer und Bodensteiner 1999). Auch beim

Williams-Beuren-Syndrom sind kortikale Abnormalitäten bekannt. Diese Erkrankung wird durch eine inzwischen bekannte Deletion auf dem langen Arm von Chromosom 7 (7q11.23) verursacht und zeichnet sich durch kognitive Defizite, charakteristische Gesichtsformen, kardiovaskuläre Malformationen und Gedeihstörungen aus. Mit Hilfe des GI konnte eine verstärkte kortikale Faltung detektiert werden. Das Williams-Beuren-Syndrom verdeutlicht die mögliche Ätiopathogenese von einem Gendefekt über morphologische Hirnveränderungen zu kognitiven Symptomen, wobei die geschädigte Region auf Chromosom 7 in der Kortextentwicklung und der Gyrfikation eine Rolle spielen soll (Schmitt et al. 2002).

Weiterhin wurde der GI bei der Erforschung mentaler Retardierung eingesetzt. Malformationen wie Lissenzephalie oder Pachygyrie (reduzierte Gyrfikation mit vergrößerten Hirnwindungen) sind hierbei relativ häufig (Schaefer und Bodensteiner 1999). Bonnici et al. (2007) wiesen einen erniedrigten GI bei mentaler Retardierung im Vergleich zu schizophrenen Patienten, Komorbiden oder gesunden Kontrollen nach. Ein erhöhter GI wurde außerdem im Frontallappen autistischer Patienten mit eingeschränkter sozialer Interaktion festgestellt (Hardan et al. 2004). Bei achtjährigen Frühgeborenen zeigte sich ebenfalls eine verstärkte Gyrfikation, wobei der GI signifikant negativ mit der erreichten Punktzahl in einem Sprachtest korrelierte (Kesler et al. 2006). Interessanterweise gilt Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für die spätere Entstehung einer Schizophrenie (Clarke et al. 2006). Erniedrigte GI-Werte im Frontal- und Parietallappen fanden des Weiteren Schaefer et al. (2006) beim velo-kardio-fazialen Syndrom, das von einer Mikrodeletion im Bereich 22q11.2 erzeugt wird und unter anderem durch Herzfehler und Gesichtsfehlbildungen symptomatisch wird. Auch Dyslexie-Patienten, die unter einer Lesechwäche leiden, weisen Reduktionen in GI und cerebralem Volumen auf (Casanova et al. 2004).

Die Resultate der Gyrfikationsbetrachtungen mit veränderter Faltung in diesen verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen könnten mit der Schizophrenie gemeinsame, entwicklungsbedingte Faktoren implizieren. Bis jetzt sind die zugrunde liegenden genetischen und neurochemischen Prozesse noch nicht aufgeklärt, doch Variationen der kortikalen Entwicklung z. B. durch Defekte der Neuronen-Migration oder Läsionen von Axonen (Rakic 1988), die mit der GI-Messung zu erkennen sind, scheinen eine wichtige Rolle zu spielen.

1.4 Cerebellum

1.4.1 Makroskopische Anatomie des Cerebellums

Das Cerebellum (Kleinhirn) ist ein Teil des Gehirns von Vertebraten und erfüllt wichtige Aufgaben bei der Koordination, dem Erlernen und der Feinabstimmung von Bewegungsabläufen. Studien aus den letzten Jahrzehnten sehen auch eine Beteiligung des Kleinhirns an kognitiven Prozessen wie Sprachverarbeitung, Arbeitsgedächtnis, motorischem Lernen und Emotionen (Bastian et al. 1999).

Über Nervenfasern ist es mit dem cerebralen Kortex, Thalamus, Pons, Vestibularapparat und Rückenmark verbunden. Das humane Kleinhirn liegt in der hinteren Schädelgrube, sitzt Medulla oblongata und Pons von dorsal auf und ist mit dem Hirnstamm über drei Kleinhirnstiele, über die es seine Afferenzen und Efferenzen erhält, verbunden. Die Marksegel, dünne Strukturen aus weißer Substanz, ziehen vom Cerebellum nach oben und unten zu Mesenzephalon und Medulla oblongata, sodass sie das Dach des vierten Ventrikels bilden (Trepel 2004). Makroskopisch gliedert sich das Kleinhirn in den Vermis, Wurm, der in der Mittellinie sagittal verläuft, und zwei rechts und links seitlich ansetzende Hemisphären. Die horizontale Fissura prima auf der kranialen Oberfläche trennt den Lobus anterior vom Lobus posterior, während eine posterolaterale Furche auf der Unterseite den Lobus flocculonodularis abgrenzt (Ghez 1991)

Das Kleinhirn macht zwar nur 10% des gesamten Hirnvolumens aus, beinhaltet aber mehr als die Hälfte der Neurone, besitzt dementsprechend eine höhere Zelldichte als das Großhirn (Ghez 1991). So ist es zur Oberflächenvergrößerung, ähnlich dem Cerebrum mit seinen Gyri, von parallel verlaufenden Furchen, Folia, durchzogen. Es gibt Hinweise dafür, dass einzelne Folia über komplexe Schaltkreise für spezielle Aufgaben verantwortlich sind (Welker 1990b, Sudarov und Joyner 2007). Die Furchen verlaufen bei den meisten Spezies transversal (Bastian et al. 1999) und bestimmen das außergewöhnliche Aussehen des Cerebellums.

1.4.2 Zelluläre Organisation und Entwicklung

Das Kleinhirn ist aus außen liegender, grauer Substanz (cerebellärer Kortex), weißer Substanz und tief innen liegenden, paarigen Kernen zusammengesetzt. Man unterscheidet Nucleus fastigii, Nucl. globosus, Nucl. emboliformis und Nucl. dentatus, welche efferent aus dem Cerebellum herausprojizieren. Der Kortex des Cere-

bellums unterteilt sich in drei Schichten mit fünf verschiedenen Neuronentypen: Körner-, Golgi-, Purkinje-, Korb- und Sternzellen.

Molekularschicht (äußere Schicht): Setzt sich aus Stern- und Korbzellen, die als GABAerge, inhibitorische Interneurone fungieren zusammen. Zusätzlich verlaufen hier die Axone der Körnerzellen, so genannte Parallelfasern, entlang der Achse eines jeweiligen Folium, sowie die Dendriten der Purkinjezellen.

Purkinjezellschicht: Enthält die aneinander gereihten Zellkörper der Purkinjeurone, welche als alleinige Efferenz der Kleinhirnrinde die Kerne des Cerebellums GABAerg hemmt.

Körnerschicht (innere Schicht): Beinhaltet dicht gepackte Körnerzellen, die einzigen exzitatorischen Neurone (glutamaterg) der Rinde, welche mit den afferenten, extracerebellären Moosfasern in dieser Schicht Nervengeflechte, cerebelläre Glomeruli, bilden (Ghez 1991).

Während der Entwicklung des Kleinhirns wandern Körnerzellen tangential zur Oberfläche ein und formieren sich zunächst zu einer externen Körnerschicht. Anschließend migrieren Purkinjezellen an radialen Fasern nach außen und lagern sich unterhalb der Körnerzellen erst multilaminär, später als eine Schicht aneinander gereihter Zellkörper an. Hiernach proliferieren die Körnerzellen sehr stark, werden postmitotisch und verlassen ihre Position in der äußeren Schicht wieder, indem sie andere Zellschichten einwärts durchqueren, um ihren endgültigen Platz in der inneren Körnerschicht einzunehmen. Bei der cerebellären Kortikogenese spielt das Glykoprotein Reelin, das von Zellen der äußeren Körnerschicht produziert wird, eine entscheidende Rolle, weshalb ein Mangel oder Fehlen von Reelin zu einer gestörten Laminierung des Kleinhirns führt (D'Arcangelo und Curran 1998).

Zum Ende der normalen Entwicklung ist die simple, dreischichtige Struktur regelmäßig über das ganze Kleinhirn angeordnet, weshalb auch das Verschaltungsprinzip der Neurone im gesamten Organ übereinstimmt. Glutamaterge Moosfasern und Kletterfasern leiten afferent Informationen über grobe Bewegungspläne, unter Abgabe von Kollateralen zu den cerebellären Kernen, in die Kleinhirnrinde. Mit Hilfe von inhibitorischen Interneuronen wie Golgi-, Korb- und Sternzellen wird dort die Information moduliert, über hemmende Purkinjezellen an die Kleinhirnerne weitergeleitet, welche dann auf nachgeschaltete Areale wie Thalamus, Nucleus ruber, Formatio reticularis und Vestibulariskerne projizieren.

1.4.3 Funktionelle Einteilung

Funktionell wird das Cerebellum in drei Regionen mit Verschaltungen zu bestimmten Hirnarealen und Rückenmark eingeteilt. Man unterscheidet Vestibulocerebellum, Spinocerebellum und Cerebrocerebellum.

Das Vestibulocerebellum, vom Lobus flocculonodularis gebildet, kommuniziert afferent und efferent mit den Vestibulariskernen sowie efferent mit dem Nucl. fastigii. Es koordiniert so Augenbewegungen und Gleichgewicht beim Stehen und Gehen.

Das Spinocerebellum enthält den Vermis, der zum Nucl. fastigii projiziert, und die paravermale Zonen der Hemisphären, die efferent mit Nucl. emboliformis und Nucl. globosus verbunden sind. Dieser Teil des Kleinhirns beeinflusst über descendierende Systeme die Durchführung von Bewegungen und Kontrolle der Zielmotorik.

Das Cerebrocerebellum, der laterale Teil der Hemisphären, erhält Afferenzen aus den pontinen Kerngebieten und steuert via Nucl. dentatus und Thalamus den prämotorischen Kortex und Motorkortex an. Dort werden Bewegungsabläufe geplant und initiiert (Ghez 1991).

1.4.4 Das Cerebellum im Fokus der Schizophrenieforschung

1.4.4.1 Zusammenhang Cerebellum und Schizophrenie

Traditionell wurde die Funktion des Cerebellums in der Kontrolle von Stand, Gang und der Planung von Bewegungen betrachtet, sodass Störungen in diesem System zu Stand- und Gangataxie, Nystagmus, Dysmetrie (am Ziel vorbeischießende Bewegungen), Intentionstremor, Dysdiadochokinese (Unfähigkeit, antagonistische Bewegungen schnell wechselnd auszuführen) und Dysarthrie führen können (Ghez 1991). Doch Patienten mit eingeschränkter Kleinhirnfunktion zeigen auch Beeinträchtigungen im Verhalten und Intellekt, was schon im 19. Jahrhundert berichtet wurde, aber nur zögerlich Einzug in neurologische oder psychiatrische Betrachtungsweisen hielt (Schmahmann 1997). Schmahmann und Sherman beschrieben 1998 eine cerebelläre Beteiligung an höheren kognitiven Funktionen. Kognitive und neuropsychologische Tests an 20 Patienten mit Erkrankungen des Kleinhirns wiesen auch Veränderungen beim räumlichen und abstrakten Denken, Sprachfluss, Arbeitsgedächtnis, bei Aufmerksamkeitswechseln und im Verhalten

nach. Die Autoren nannten dieses neue Konzept cerebellär kognitiv affektives Syndrom. Weiterhin sprechen neuronale Verbindungen vom Kleinhirn zum Cerebrum für eine über die rein motorische Funktion hinausgehende Rolle. Diese Schaltkreise verlaufen über den Thalamus ebenso zu motorischen, sensorischen und limbischen Hirnregionen, wie auch zu Teilen des präfrontalen und parietalen Assoziationskortex (Middleton und Strick 1997, Andreasen et al. 1998). Studien fanden mittels funktioneller Bildgebung beispielsweise heraus, dass das Cerebellum an mentaler Aktivität teilnimmt (mit SPECT/*Single Photon Emission Computed Tomography*: Decety et al. 1990) oder durch Aufmerksamkeit auf sensorische Informationen bestimmte Kleinhirnregionen aktiviert werden (mit fMRT/funktioneller Magnetresonanztomographie: Allen et al. 1997). Eine PET-Studie (Positronen-Emissions-Tomographie) mit Worterinnerungstests wies eine von der Motorik unabhängige Aktivierung des Cerebellums nach (Andreasen et al. 1995).

Ähnliche Untersuchungen wurden an schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden durchgeführt. Andreasen et al. (1996) verdeutlichten in einer Studie die Aktivierung eines „präfrontalen, thalamischen, cerebellären Netzwerks“, während Kontrollpersonen Geschichten nacherzählten. Bei schizophrenen Patienten wurden hingegen Defizite in diesen Hirnarealen bzw. dem Regelkreis gemessen. Auf dieser Grundlage entwickelte die Gruppe um Andreasen die Theorie der *kognitiven Dysmetrie*, die eine Beeinträchtigung des Regelkreises zwischen präfrontalem Kortex, Thalamus und Cerebellum bei der Schizophrenie darstellt (z.B. Andreasen et al. 1998, Andreasen et al. 1999). Erkenntnisse über diskrete motorische Symptome, neurologische *soft signs*, unterstreichen die Rolle des Kleinhirns bei Schizophrenie. Störungen des Regelkreises wurden eigentlich auf die pharmakologische Therapie mit Neuroleptika zurückgeführt, doch hatte schon Kraepelin, lange vor der Entwicklung von Neuroleptika, solche Auffälligkeiten beschrieben (Ho et al. 2004), Außerdem wurden neurologische *soft signs* mittlerweile auch bei Neuroleptika naiven Patienten festgestellt (Gupta et al. 1995, Ho et al. 2004).

1.4.4.2 Post-mortem-Untersuchungen und strukturelle Bildgebung

Bestätigung erfährt das Modell der kognitiven Dysmetrie durch morphologische Beobachtungen, wobei mittels MRT reduzierte Volumina von präfrontalem Kortex, Thalamus und Cerebellum, folglich den Schlüsselstrukturen der Theorie, bei 75

schizophrenen Patienten (im Vgl. zu 75 Kontrollen) gemessen wurden (Volz et al. 2000). Das Kleinhirn war in zahlreichen morphologischen Studien zum Vergleich von schizophrenen Patienten mit gesunden Kontrollpersonen Diskussionsgegenstand. Bereits 1980 wurde in einer Post-mortem-Untersuchung ein reduziertes Vermisvolumen bei schizophrenen Patienten gefunden (Weinberger et al. 1980), was durch CT (Computertomographie) erneut festgestellt werden konnte (Lippmann et al. 1982, Heath et al. 1982). Von Yates et al. (1987) konnte dies, ebenfalls durch CT, und von Supprian et al. (2000), in einer post mortem Studie, nicht bestätigt werden. Auch MRT-Studien berichteten von einem kleineren Volumen des Vermis (Nopoulos et al. 1999, Ichimiya et al. 2001, Okugawa et al. 2002). Von Okugawa et al. wurde 2003 weiterhin bei Männern und Frauen getrennt eine Vermisatrophy gemessen. Loeber et al. stellten 2001 bei schizophrenen Patienten eine Reduktion im inferioren Vermis und eine Verminderung der physiologischen Asymmetrie der cerebellären Hemisphären fest. Dazu im Gegensatz stehen wissenschaftliche Arbeiten, die keine signifikanten Unterschiede im Vermisvolumen ermittelten (Sullivan et al. 2000) oder sogar ein vergrößertes Volumen und eine verstärkte Volumenasymmetrie der Kleinhirnhemisphären (links größer als rechts) bei schizophrenen Patienten nachwiesen (Levitt et al. 1999).

Eine prospektive MRT-Studie berechnete einen progressiven Verlust des cerebellären Gesamtvolumens während der Adoleszenz bei schizophrenen Patienten, deren Diagnose schon im Kindesalter erfolgt war (Keller et al. 2003). DeLisi et al. verdeutlichten 1997 in einer weiteren prospektiven MRT-Untersuchung, dass die Reduktion der Kleinhirnhemisphären auf der rechten Seite bei Patienten verstärkt ist. Des Weiteren gibt es Anhalt für eine Verminderung der Purkinjezellgröße (post mortem: Tran et al. 1998), sowie eine Veränderung der Purkinjezelldichte (Reyes und Gordon 1981). In diesen Studien wurde der Einfluss von oft jahrzehntelanger Neuroleptikaeinnahme jedoch nicht gesondert beachtet.

1.4.4.3 Befunde funktioneller Bildgebung

In funktionellen Untersuchungen konnte eine Beteiligung des Cerebellums bei Schizophrenie bekräftigt werden. Ein erniedrigter Metabolismus des Kleinhirns bei Patienten wurde im PET gemessen, wobei unklar blieb, ob der Hypometabolismus auf die Erkrankung oder die Gabe von Neuroleptika zurückzuführen war (Volkow et al. 1992). Wisner et al. veröffentlichten 1998 eine Studie, in der während einer

Gedächtnisaufgabe der regionale Blutfluss im Cerebellum bei schizophrenen Patienten nicht so hoch anstieg wie bei Kontrollpersonen, was die Gruppe mit einer Dysfunktion im kortiko-cerebellären Schaltkreis begründete. In einer ähnlichen Untersuchung, bei der Probanden Wörter aus einer vorher gelernten Wortliste erkennen sollten, zeigte sich eine Reduktion im Blutfluss vor allem im linken Kleinhirn bei schizophrenen Patienten ohne Medikation. Da auch andere Regionen (z. B. präfrontaler Kortex, Thalamus) betroffen waren, ordneten die Autoren die Ergebnisse einer mangelnden Aktivierung des Regelkreises zu (Crespo-Facorro et al. 1999). MRT-Studien ergaben verringerte Levels von NAA (N-Acetylaspartat), einem selektiven Marker für neuronale und axonale Integrität, im Vermis. Reduktionen von NAA sollten eine neuronale/axonale Dysfunktion repräsentieren (Deiken et al. 2001, Ende et al. 2005). Mittels fMRT (funktioneller Magnetresonanztomographie) wurde außerdem eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung formaler Denkstörungen bei schizophrenen Patienten und der Aktivierung des Vermis beobachtet, während die Probanden Tintenklecksbilder (Rohrschachtest) interpretierten (Kircher et al. 2001).

Die Ergebnisse zahlreicher morphologischer und funktioneller Studien verdeutlichen eine cerebelläre Beteiligung an höheren kognitiven Aufgaben, sowie eine besondere Rolle bei der Schizophrenie. Bislang wurde jedoch die Faltung des Kleinhirns, Foliation, im Rahmen der Schizophrenie nicht näher betrachtet.

1.4.5 Faltung des cerebellären Kortex

Ähnlich dem cerebralen Kortex ist auch das Kleinhirn von Windungen und Furchen durchzogen, die sich im Verlauf der Entwicklung ausprägen. Auch hier ist der genaue Hintergrund der Anordnung der Folia und Fissuren nicht im Detail bekannt. Bei Säugetieren faltet sich der Vermis entlang der anterior-posterioren Achse (AP) in zehn Lobuli (röm. I-X), die sich speziesabhängig in sekundäre und tertiäre Sublobuli unterteilen. Sublobuli bestehen aus einer variablen Anzahl von Folia, dünnen Falten aus cerebellärem Parenchym mit einem Kern aus weißer Substanz, die vom Kortex ummantelt ist. Lateral vom Vermis schließen sich die schräg verlaufenden Faltungsmuster der Kleinhirnhemisphären, die ebenfalls durch Fissuren in Lobuli unterteilt sind, an. In der medial-lateralen Achse können vier Regionen morphologisch unterschieden werden, die auch auf molekularer Ebene in ihrer Genexpression variieren.

Am Anfang der Entwicklung ist die cerebelläre Oberfläche glatt, bevor sich zunächst fünf kardinale Lobuli differenzieren, die sich postnatal weiter voneinander abgrenzen (Überblick der cerebellären Organisation und Entwicklung von Sillitoe und Joyner 2007). Beim humanen Cerebellum folgt die Fissuration hierbei der Foliation (Demaerel 2002). Es wird diskutiert, auf welche Weise die Entstehung der Foliation mechanisch, beispielsweise durch wachsende Zellschichten (Mares und Lodin 2003), oder genetisch beeinflusst wird. Ein spezifisches Gen hierfür ist bisher nicht bekannt. Mehrere Autoren schreiben einzelnen Folia spezifische, genetisch terminierte Aufgaben zu (Welker 1990b, Sudarov und Joyner 2007).

Bei verschiedenen Experimenten an Ratten und Mäusen wurde durch Injektion chemischer Substanzen oder durch Malnutrition versucht, das Ausmaß der Faltung zu beeinflussen, wofür Indices zur Bewertung des Foliationsgrades entwickelt wurden. Bejar et al. (1985) injizierten Methylazoxymethanol, eine antimitotische Substanz, die die neuronale Migration hemmt, bei Mäusen und berechneten die Effekte mit einem *Foliation Index*, der sich aus der Länge der Pia mater in einem Sagittalschnitt des cerebellärem Vermis und dem Flächeninhalt zusammensetzt. Der Einfluss von Malnutrition auf Ratten wurde anhand eines *Surface Folding Index* gemessen (Conradi und Müntzing 1985), ebenso wie die cerebelläre Faltung bei Trisomie-19-Mäusen. Hierbei wird das Quadrat der Pialänge durch die Vermisoberfläche im Sagittalschnitt geteilt (Lorke und Niedermauntel 1993).

Die Foliation des humanen Cerebellums wurde bisher meist qualitativ beurteilt (Demaerel 2002). Es liegen vor allem keine quantitativen Ergebnisse zur Kleinhirnfaltung bei Schizophrenie vor. In der vorliegenden Arbeit soll der Gyrfikationsindex (GI) als Parameter zur Ermittlung von Unterschieden in der Foliation des Cerebellums zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen eingesetzt werden. Dabei ist es wichtig, Vermis und Kleinhirnhemisphären getrennt zu beurteilen, da Veränderungen bisher oft auf den Vermis beschränkt waren.

1.5 Reeler-Maus

1.5.1 Phänotyp der Reeler-Maus

Die Reeler-Maus ist eine spontan auftretende Mutation der Hausmaus, die erstmals 1951 beschrieben wurde (Falconer 1951) und seit einigen Jahrzehnten als Modell zur Analyse der Hirnentwicklung dient. Es handelt sich um eine autosomal

rezessive Mutation, wobei inzwischen verschiedene sowohl spontan mutierte, als auch induzierte Reeler-Allele bekannt sind, die alle einen ähnlichen Phänotyp hervorbringen (Miao et al. 1994).

Homozygote Mäuse zeigen Ataxie, Tremor, Dysbalance und die typisch schwankende Gangart (engl. to reel – schwanken, taumeln), die ab dem Lebensalter von ungefähr zwei Wochen zu beobachten ist. Die homozygote Mutation ist ab einem Alter von sieben Wochen letal. Auch wenn sich heterozygote Mäuse zunächst vom Wildtyp verhaltensbiologisch nicht zu unterscheiden scheinen (D’Arcangelo und Curran 1998), deuten verschiedene Studien auf diskrete Abweichungen von der Hausmaus hin. So wird beispielsweise ein Defizit der Präpulsinhibition (d.h. die Minderung einer Schreckreaktion durch einen schwachen Reiz vor dem Schreckreiz) bei der haploinsuffizienten Reeler-Maus als gestörtes *sensory motor gating* diskutiert (Tueting et al. 1999, Salinger et al. 2003). Es wurde den Tieren außerdem neophobisches Verhalten nachgewiesen (Tueting et al. 1999).

Das Gehirn der Reeler-Maus bringt multiple histologische Defekte hervor, insbesondere die Umkehr der normalen Anordnung der neokortikalen Zellschichten, wobei z. B. Zellen, die die untere Schicht als eine *subplate* formen sollen, eine oberflächliche Schicht besetzen. In der frühen Kortextentwicklung lassen sich normalerweise drei übereinander liegende Zellschichten von außen nach innen unterscheiden:

1. Marginalzone, 2. intermediäre (Mantel-) Zone, 3. ventrikuläre Zone. In der ventrikulären Zone proliferieren die Neurone und migrieren entlang radiärer Gliafasern in Richtung der außen liegenden Pia. Als erste Neurone lagern sich Cajal-Retzius-Zellen, welche das Protein Reelin produzieren, in der Marginalzone und weitere Neurone unterhalb in einer *subplate* an. Anschließend entstehen die übrigen Zellschichten invers nach dem *inside-out*-Prinzip: Neurone durchwandern die *subplate* und stoppen vor der Marginalzone, woraufhin zusätzliche Gruppen von Neuronen ihre schon eingewanderten Vorläufer passieren und nacheinander immer bis zur Marginalzone vorrücken, sodass die zuletzt eingewanderten Nervenzellen am weitesten außen liegen. Zum Ende der Entwicklung unterscheiden sich im Kortex histologisch sechs Zelllaminae, die von außen nach innen nummeriert sind (D’Arcangelo und Curran 1998).

Bei der homozygoten Reeler-Maus können die Neuronen die *subplate* nicht durchqueren und akkumulieren unter der Schicht, woraufhin diese zum Schluss

oberflächlich liegt und eine *superplate* formt. Es entsteht ein gegensätzlich angeordnete Laminierung (*outside-in*) mit abnormer Positionierung von Zellkörpern und Nervenfasern (Costa et al. 2001). Die radiäre Glia, an der sich die kortikalen Neurone während der Migration orientieren, verläuft bei der Reeler-Maus schräg statt senkrecht zur Laminierung (Goffinet 1979). Des Weiteren ist das Cerebellum hypoplastisch, die Anzahl an Purkinjezellen ist reduziert und die Schichtenanordnung ist wie im Kortex der Hemisphären gestört. So bleiben im Cerebellum die Purkinjezellen tief subkortikal, anstatt eine Schicht über den Körnerzellen gelegen zu bilden. Nicht-kortikale Strukturen wie die untere Olive, das Fazialiskerngebiet und andere Hirnstammkerne sind fehlgebildet (Goffinet 1992).

Bei der heterozygoten Reeler-Maus wurde eine normale kortikale Zellschichtung mit korrekter Positionierung der Neuronen auch im Cerebellum gefunden. Die Dichte von Neuropil und Neuronen war jedoch verändert (Liu et al. 2001).

Die korrekte Lokalisation der verschiedenen Zellen ist Grundlage adäquater synaptischer Konnektivität und einer normalen Hirnfunktion, welche bei der homozygoten Reeler-Maus nicht mehr gewährleistet ist, sodass sich die genannten Symptome zeigen.

1.5.2 Reelin: Gen und Protein

Reelin ist ein Glykoprotein (388 kDa) der extrazellulären Matrix, das 1995 von D'Arcangelo et al. entdeckt wurde. Etwa zeitgleich entwickelten Ogawa et al. (1995) einen Antikörper (CR-50) gegen Cajal-Retzius-Zellen gerichtet, der ein Reelin-Epitop am N-Terminus erfasst. Das Reelin-Gen ist beim Menschen auf Chromosom 7 lokalisiert. Reelin besteht aus 3461 Aminosäuren und beeinflusst als Signalmolekül die Wanderung von Neuronen während der Entwicklung des Gehirns. Abwesenheit von Reelin führt folglich zu einer Störung der neuronalen Migration mit den entsprechenden Fehlbildungen.

Während der Embryogenese der Säugetiere wird Reelin in Cajal-Retzius-Zellen in der Marginalzone des Neokortex und des Hippokampus, sowie in Körnerzellen des Cerebellums exprimiert. Cajal-Retzius-Zellen agieren in der Kortikogenese als Wegweiser und unterstützen die frühe laminäre Organisation. Die höchste Konzentration wird im Cerebellum während der frühen postnatalen Hirnentwicklung erreicht (D'Arcangelo et al 1995). Im adulten Gehirn wird Reelin vor allem in GABA-ergen Interneuronen synthetisiert und bindet mit hoher Affinität als Ligand an

Integrin-Rezeptoren ($\alpha3\beta1$) (Dulabon et al. 2000), sowie an den Apolipoprotein-E-Rezeptor-2 (ApoER2) und den Very-Low-Density-Lipoproteinrezeptor (VLDL-R). Die Interaktion mit den Rezeptoren triggert eine intrazelluläre Transduktionskaskade, wodurch phosphorylierte Proteine wie disabled-1 (Dab-1) Tyrosinkinasen binden und somit die Transkription spezifischer Gene initiieren (Hiesberger et al. 1999). Reelin beeinflusst über zahlreiche Proteine die Neurotransmission, Zellproliferation/Apoptose und die Migration während der Hirnentwicklung. Es hat einen Effekt auf die synaptische Plastizität und die Langzeitpotentierung, was eine mögliche Rolle von Reelin bei Kognition und Gedächtnisprozessen verdeutlicht (Costa et al. 2001, Fatemi 2005).

1.5.3 Reeler-Maus als Modell für neuronale Erkrankungen

Maus-Mutanten mit Reelin-Defizit haben wertvolle Einblicke in die Mechanismen der kortikalen Entwicklung gegeben. In der Reeler-Maus führt der Gendefekt zu schweren Schäden in der laminären Anordnung der Zellen durch gestörte neuronale Migration.

Beim Menschen führt ein Verlust von Reelin durch Mutation im Reelin-Gen zur autosomal rezessiven Form der Lissenzephalie, einhergehend mit schweren kognitiven Defiziten. Bei der Lissenzephalie handelt es sich um eine angeborene Hirnfehlbildung mit kortikalen und cerebellären Malformationen durch eine ausgeprägte Strukturveränderung der Hirnwindungen. Diese können ganz Fehlen (Agyrie) oder auch vergrößert sein (Pachygyrie), woraus sich ein *smooth brain* mit einer glatten Kortex-Oberfläche ergibt (Hong et al. 2000). Die Lissenzephalie ist das Ergebnis einer Migrationsstörung der kortikalen Neuronen.

Verschiedene Studien weisen Reelin auch eine Rolle bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen z. B. bei Schizophrenie, Bipolare Störungen, Depressionen und Autismus zu. Impagnatiello et al. (1998) beschrieben erstmals eine signifikante Reduktion der Reelin-mRNA und des Reelin-Proteins um 50% in Cerebellum, Hippokampus und frontalem Kortex von schizophrenen Patienten. Sie stellten die Hypothese auf, Reelin-Mangel könnte ein Vulnerabilitätsfaktor für die Entwicklung einer Psychose sein. Es wird vermutet, dass bei der Schizophrenie die Reelindefizienz als Folge einer Hypermethylierung der Promotorregion des Reelin-Gens auftritt (Costa et al. 2002a). Spätere Untersuchungen zeigten eine Verminderung von Reelin bei bipolaren Störungen und Depressionen vor allem im Hippokampus

und im Cerebellum (Guidotti et al. 2000, Fatemi et al. 2000, Fatemi et al. 2005a). Weiterhin wurde beim Autismus ein Reelin-Mangel gefunden (Fatemi et al. 2005b).

Auch die heterozygote Reeler-Maus ist durch eine Verringerung von Reelin-mRNA und Reelin-Protein um 50% charakterisiert (Tueting et al. 1999). Reelin ist maßgeblich an der Kortikogenese beteiligt, ein Mangel führt zu Hirnentwicklungsstörungen. Morphologische und cytoarchitektonische Abweichungen von Gehirnen schizophrener Patienten, die bisher aber noch nicht in einen Zusammenhang mit Reelinreduktion gesetzt wurden, könnten bereits in der embryonalen Entwicklung des ZNS auffällig werden und einen wichtigen Vulnerabilitätsfaktor darstellen (Beckmann und Jakob 1991). Neben der Reduktion von Reelin besteht bei schizophrenen Patienten und ebenso bei haploinsuffizienten Reeler-Mäusen ein Mangel an Glutamatdecarboxylase mit einer relativen molekularen Masse von 67kDa (GAD67) in GABAergen Neuronen (Guidotti et al. 2000, Costa et al. 2002b). Bei beiden sind ferner spezielle Zellen, NAPDH-Diaphorase (Nikotinamidadenindinukleotidphosphat-Diaphorase) positive Neurone, ungewöhnlich verteilt (Akbarian et al. 1993, Tueting et al. 1999).

Zwischen heterozygoter Reeler-Maus und Schizophrenen bestehen außerdem verschiedene anatomische und neurophysiologische Analogien. Bei der Schizophrenie wurde eine verminderte Expression von dendritischen Dornen kortikaler Pyramidenzellen dargelegt (Glantz und Lewis 2000), die sich auch bei der heterozygoten Reeler-Maus finden lässt (Liu et al. 2001). Bei beiden ist die Dichte des Neuropils verringert verbunden mit einem Anstieg der neuronalen Dichte (Liu et al. 2001, Costa et al. 2001). Verhaltensbiologisch ist das herunter regulierte *sensory motor gating* mit einem Defizit der Präpulsinhibition der akustischen Schreckreaktion sowohl bei schizophrenen Patienten, als auch bei heterozygoten Reeler-Mäusen beschrieben worden (Costa et al. 2001, Tueting et al. 1999).

Die Unterschiede zwischen Maus und Mensch auf kognitiver Ebene sind dennoch so tief greifend, dass man die heterozygote Reeler-Maus nicht als grundsätzlich geeignetes Modell für Schizophrenie bezeichnen darf. Bislang war sie jedoch für genannte Autoren ein geeignetes Instrument, um neuropsychiatrische Erkrankungen auf molekularer Ebene zu ergründen. Verschiedene Arbeitsgruppen bemühen sich auf der Suche nach der Ätiopathogenese, weitere Gemeinsamkeiten zwischen heterozygoter Reeler-Maus und schizophrenen Patienten zu entdecken, um

herauszufinden, für welche Prozesse oder Merkmale die Maus als Modell weiterhelfen kann.

1.6 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen mit einer Meta-Analyse die Ergebnisse der einzelnen, bisher veröffentlichten Studien über den Gyrfikationsindex (GI) bei Schizophrenie zusammengefasst werden.

- Gibt es eine Tendenz zu Hypo-/Hypergyrfikation im Frontal- und Temporalappen schizophrener Patienten?

Bisher wurde der GI am Cerebellum nicht angewendet. Anhand von Hirnschnitten sollen auf diese Weise Cerebella schizophrener Patienten mit denen von gesunden Kontrollen verglichen werden.

- Lässt sich in den Kleinhirnen schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden mit der GI-Messung eine veränderte cerebelläre Faltung feststellen?

Anschließend soll ein Vergleich der Foliation des Cerebellums mittels GI bei homozygoten und heterozygoten Reeler-Mäusen, sowie Wildtyp-Mäusen erfolgen.

- Gibt es Unterschiede in der Kleinhirnfaltung der drei untersuchten Mausgruppen, insbesondere zwischen heterozygoter Reeler-Maus und dem Wildtyp, mittels GI?

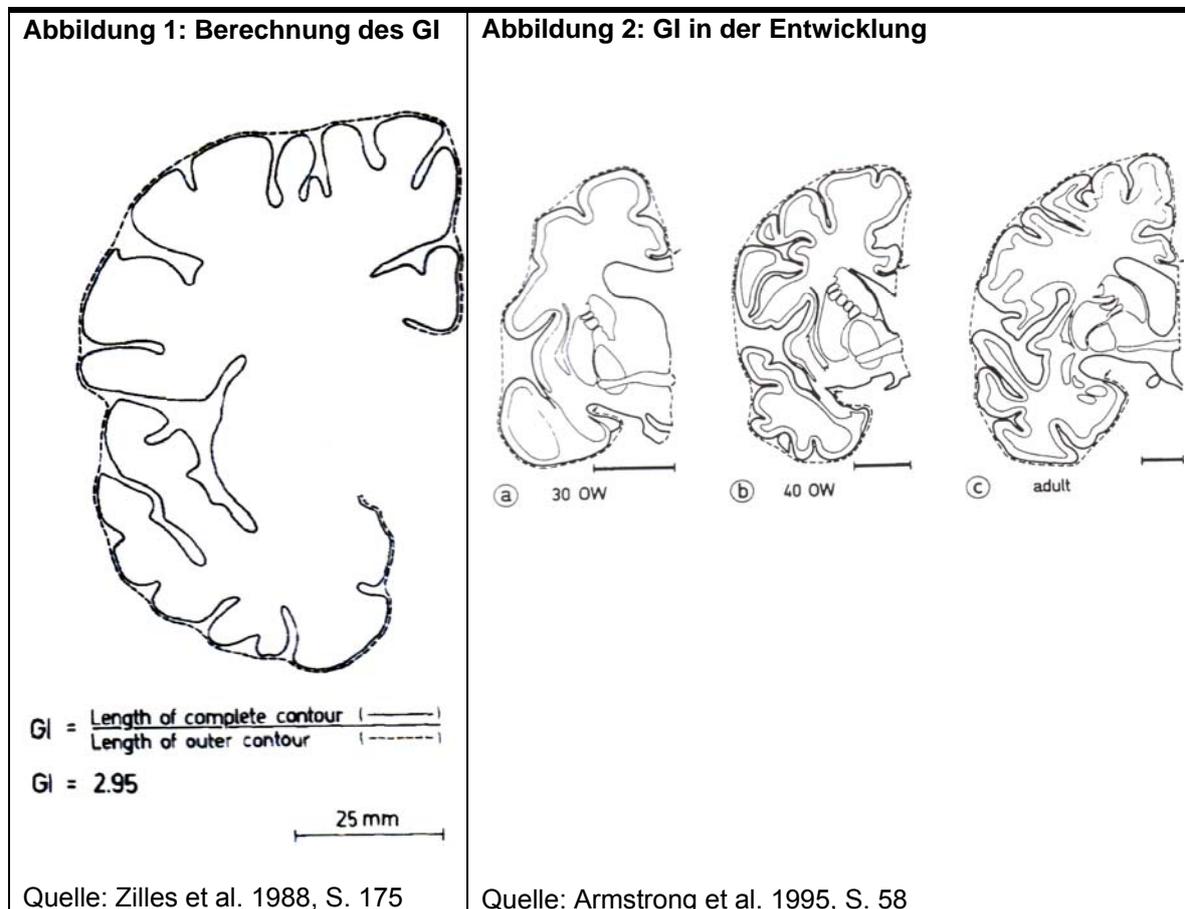
Bisher wurden zwei verschiedene Berechnungsmethoden für den GI angewendet (Zilles et al. 1988, Vogelely et al. 2000).

- Unterscheiden sich die Ergebnisse, die nach den beiden Methoden errechnet wurden, voneinander?

2 Material und Methoden

2.1 Der Gyrifikationsindex (GI)

Beim Gyrifikationsindex handelt es sich um den Quotienten zweier in den koronaren Hirnschnitt eingezeichneter Umfänge. Die innere Kontur zieht dabei bis in die Tiefe der Sulci entlang der Pia mater, während die äußere Kontur tangential zur Oberfläche verläuft (siehe Abb. 1). Zilles et al. (1988) wendeten dieses Verfahren bei neuropathologischen Hirnschnitten an, während andere Autoren inzwischen auch MRT-Bilder verwerteten (siehe Tab. 2).



Es wird folglich für jeden Hirnschnitt zur Kalkulation des GI der innere Umfang durch den äußeren geteilt. Zur Berechnung des GI einer gesamten Hemisphäre untersuchten Zilles et al. jeweils ungefähr 40 Schnitte bei insgesamt 61 Gehirnen. Dafür wurde die Summe der inneren durch die Summe der äußeren Konturen geteilt und anschließend der mittlere GI berechnet. Diese Berechnungsmethode

wurde von Vogeley et al. (2000) modifiziert, indem erst der GI von jedem einzelnen Schnitt und daraus dann der mittlere GI kalkuliert wurde.

Der GI-Wert steigt mit der Anzahl und Komplexität der Gyri und wird nicht signifikant von Geschlecht, Körpergewicht, Hirnvolumen beeinflusst (Armstrong et al. 1995). Während der Hirnentwicklung vergrößert sich der GI-Wert durch die zunehmende kortikale Faltung (s. Abb. 2). Das sulko-gyrale Muster ist bei Geburt fast komplett ausgebildet, mittels GI-Messung lässt sich jedoch ein Höchstwert ungefähr sechs Monate nach der Geburt nachweisen. Daraufhin sinkt der GI-Wert im nächsten Lebensjahr noch etwas und erreicht schließlich ein stabiles Plateau bis ins Erwachsenenalter (Armstrong et al. 1995).

Die Festlegung der Konturen zur GI-Berechnung bei MRT-Bildern erfolgte bei vielen Studien per Hand mittels Computermaus und Morphometrie-Software (z. B. Optimas 6.0 bei Vogeley et al. 2000 und Falkai et al. 2007). An der Universität Edinburgh wurde des Weiteren eine automatische Methode zur Erfassung des GI vom präfrontalen Kortex entwickelt, der *Automated Gyri-fication Index (A-GI)*. Die neu eingeführte Methode konnte von Hand eingezeichnete GI-Resultate einer vorherigen Studie replizieren und zeichnet sich durch eine äquivalente Trennschärfe aus (Moorhead et al. 2006). Das automatisierte Verfahren lässt sich grob in zwei Schritte einteilen: die Erkennung der Grenzen des Lobus präfrontalis und die anschließende Extraktion der inneren bzw. äußeren Kontur (Bonnici et al. 2007). Die Grundlage ist ein Hirnstrukturen analysierendes Software-Paket *SPM 99 (Statistical Parametric mapping)*, das durch die Verrechnung einzelner Voxel, entspricht etwa dem 3-D-Äquivalent eines Pixels, die MRT-Bilder bearbeitet (Ashburner und Friston 2000). Die Anwendung des A-GI reduziert Zeitkosten und verbessert die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, ist aber derzeit noch auf den Anwendungsbe-reich des Lobus präfrontalis limitiert (Moorhead et al. 2006, Harris et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit werden die Konturen deshalb manuell mittels Computermaus am Stereologiemikroskop eingezeichnet.

2.2 Meta-Analyse

2.2.1 Grundlagen

Die Meta-Analyse eröffnet die Möglichkeit, quantitative Ergebnisse verschiedener, aber ähnlicher Studien zusammen zu fassen. Einzeln betrachtet können Untersu-

chungen zu kleine Fallzahlen aufweisen oder in ihrem Rahmen limitiert sein, um generelle Schlüsse zu ziehen. Durch eine Meta-Analyse kann die Tendenz einzelner Studien bekräftigt werden (DerSimonian und Laird 1986).

Es gibt zwei verschiedene Berechnungsmodelle: das *fixed effects model* und das *random effects model*. Bei dem Modell mit festen Effekten wird angenommen, dass alle Studien aus einer gemeinsamen Population kommen. Aus den Mittelwerten und den Standardabweichungen (bzw. Varianzen) der wissenschaftlichen Arbeiten lassen sich eine gemeinsame Varianz, Standardabweichung (s) und Mittelwerte für die jede der miteinander verglichenen Gruppen (schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen) berechnen. Eine standardisierte Mittelwertdifferenz, *Hedges's g*, ergibt sich aus der Differenz der Mittelwerte (m_s für schizophrene Patienten, m_k für Kontrollen), dividiert durch die gemeinsame Standardabweichung: $g = (m_k - m_s) / s$. Für g lässt sich beim *fixed effects model* ein 95%-Konfidenzintervall angeben. Wenn dieses Intervall den Wert Null nicht enthält, ist die standardisierte Mittelwertsdifferenz (g) statistisch signifikant auf dem 5% Level ($P < 0.05$). Somit würden sich aus der Meta-Analyse unter der Voraussetzung fester Effekte signifikante Differenzen ergeben. Bei der GI-Messung bestünde folglich eine Hyper-/Hypogyrie bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden.

Meist werden jedoch die einzelnen Untersuchungen nicht unter gleichen Bedingungen durchgeführt, sodass mit dem Zufallseffekt-Modell, *random effect model*, gerechnet wird. Hierbei kann die zufällige Varianz der Werte innerhalb einer Studie und die Varianz zwischen den verschiedenen Studien berücksichtigt werden. Die standardisierte Mittelwertdifferenz ergibt sich nach der bereits beschriebenen Kalkulation, die nun aber für eine Verzerrung (Bias) bei kleinen Stichproben adjustiert ist. Auch beim *random effect model* lässt sich ein 95%-Konfidenzintervall festlegen, welches beim *fixed effects model* allerdings schmaler ist, da man hier von wesentlich mehr unter gleichen Bedingungen erhobenen gemeinsamen Messwerten ausgehen kann (Hedges und Pigott 2001). Durch einen Heterogenitätstest kann dargelegt werden, welches Modell für die Meta-Analyse relevant ist. Ein niedriger P-Wert ($P < 0.05$) bei diesem Test weist auf eine erhebliche Heterogenität zwischen den einzelnen Studien hin, sodass die Anwendung des *fixed effects models* nicht sinnvoll erscheint. In diesem Zusammenhang drückt der I-squared-Wert prozentual aus, wie viel von der Variabilität durch die Heterogenität bedingt ist.

2.2.2 Durchführung bei GI-Studien

In mehreren Studien, die den Gyriifikationsindex bei Schizophrenie behandeln, wurden der präfrontale/frontale und temporale Lappen untersucht. Vereinzelt berechneten Autoren auch den GI vom Lobus parieto-occipitalis (Highley et al. 2003, Harris et al. 2004a, Harris et al. 2004b, Falkai et al. 2007) oder zingulären Kortex (Wheeler und Harper 2006). Diese Ergebnisse lassen sich jedoch nur schwer meta-analytisch auswerten. Dementsprechend wurden nur die beiden Regionen, die im Fokus der GI-Berechnungen bei Schizophrenie stehen, berücksichtigt: Lobus präfrontalis/frontalis und Lobus temporalis. Für eine bessere Vergleichbarkeit waren nur MRT-Studien eingeschlossen.

Die Tabellen 4 und 5 zeigen eine Zusammenfassung der GI-Werte, Standardabweichungen und Fallzahlen der entsprechenden Studien, die sich mit dem präfrontalen/frontalen Kortex befasst haben. Die exakten GI-Werte konnten bei Highley et al. (2003) wegen der Darstellungsweise als Diagramm nicht abgelesen werden, sodass diese Ergebnisse nicht mit in die Analyse gingen. Die aktuellen Ergebnisse der Studien mit High-Risk-Probanden von Harris et al. (2007) und Stanfield et al. (2008) lagen für die Meta-Analyse noch nicht vor.

Tabelle 4 : Studien-Daten rechte Hemisphäre (frontal)

Studien	N Sz	GI Sz	SD	N Kontr	GI Kontr	SD	P-Wert
Bonnici et al. 2007	25	2,08	0,034	29	2,20	0,034	0.006
Falkai et al. 2007	48	1,813	0,11	41	1,688	0,07	<0.005
Jou et al. 2005	9	3,02	0,28	12	3,11	0,16	0.394
Harris et al. 2004 (b)	16	2,39	0,07	14	2,30	0,09	<0.01
Harris et al. 2004 (a)	34	2,45	0,09	36	2,46	0,11	
Sallet et al. 2003	40	2,12	0,15	20	2,20	0,13	
Vogeley et al. 2001	12	2,30	0,11	12	2,19	0,14	0.009

Erklärung : Fallzahl (n), schizophrene Patienten (Sz), Standardabweichung (SD), Kontrollen (Kontr)

Tabelle 5: Studien-Daten linke Hemisphäre (frontal)

Studien	N Sz	GI Sz	SD	N Kontr	GI Kontr	SD	P-Wert
Bonnici et al. 2007	25	2,08	0,028	29	2,17	0,030	0.006
Falkai et al. 2007	48	1,797	0,10	41	1,694	0,08	<0.005
Jou et al. 2005	9	2,93	0,26	12	3,28	0,28	0.012
Harris et al. 2004 (b)	16	2,3	0,1	14	2,29	0,09	
Harris et al. 2004 (a)	34	2,36	0,08	36	2,40	0,12	0.09
Sallet et al. 2003	40	2,08	0,15	20	2,19	0,11	0.007
Vogeley et al. 2001	12	2,22	0,14	12	2,21	0,14	0.84
Kulynych et al. 1997	9	2,259	0,16	9	2,403	0,16	<0.03

Erklärung : Fallzahl (n), schizophrene Patienten (Sz), Standardabweichung (SD), Kontrollen (Kontr)

Die Tabellen 6 und 7 geben die Daten der wenigen Studien mit GI-Berechnungen am temporalen Kortex wieder.

Tabelle 6: Studien-Daten rechte Hemisphäre (temporal)

Studien	N Sz	GI Sz	SD	N Kontr	GI Kontr	SD	P-Wert
Harris et al. 2004 (b)	16	1,85	0,05	14	1,84	0,06	
Harris et al. 2004 (a)	34	1,97	0,09	36	1,92	0,09	<0.05
Sallet et al. 2003	40	2,60	0,17	20	2,70	0,10	0.006

Erklärung : Fallzahl (n), schizophrene Patienten (Sz), Standardabweichung (SD), Kontrollen (Kontr)

Tabelle 7: Studien-Daten linke Hemisphäre (temporal)

Studie	N Sz	GI Sz	SD	N Kontr	GI Kontr	SD	P-Wert
Harris et al. 2004 (b)	16	1,83	0,07	14	1,82	0,07	
Harris et al. 2004 (a)	34	1,91	0,08	36	1,88	0,09	
Sallet et al. 2003	40	2,58	0,14	20	2,71	0,11	0.003
Kulynych et al. 1997	9	2,76	0,10	9	2,94	0,17	<0.0003

Erklärung : Fallzahl (n), schizophrene Patienten (Sz), Standardabweichung (SD), Kontrollen (Kontr)

2.3 GI-Untersuchung: humanes Cerebellum

2.3.1 Patienten und Kontrollen

Die postmortalen Hirnschnitte neun schizophrener Patienten (drei weiblich, sechs männlich, mittleres Sterbealter $52,4 \pm 7,9$ Jahre) und zehn gesunder Kontrollpersonen (fünf weiblich, fünf männlich, mittleres Sterbealter $55,2 \pm 10,5$ Jahre) wur-

den freundlicherweise von Prof. Dr. med. Bernhard Bogerts, Direktor der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, zur Verfügung gestellt. Die Gehirne entstammen der neuen Magdeburger Hirnsammlung, die aus der Hirnsammlung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hervorging. Die Anlage der Hirnsammlung und Präparation der Hirne wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf genehmigt. Die Diagnose „Schizophrenie“ wurde gemäß DSM-III-R gestellt. Die Patienten und Kontrollen verstarben in einem Zeitraum ab 1985, jedoch bevor die Diagnosekriterien nach DSM-IV eingeführt wurden.

Tabelle 8: Übersicht der Probanden

Proband	Code	Geschlecht	Alter (a)	Autolyse (h)	Frischgewicht Hirn (g)	Erkrankungsdauer Schizophrenie (a)
Sz 1	P 14	m	51	48	1450	6
Sz 2	P 15	m	57	72	1440	23
Sz 3	P 38	w	55	48	k. A.	6
Sz 4	P 39	m	34	5	k. A.	2
Sz 5	P 43	w	61	24	1300	3
Sz 6	P 45	m	48	48	1300	32
Sz 7	P 46	m	58	24	k. A.	25
Sz 8	P 48	m	54	48	1570	34
Sz 9	P 58	w	54	24	1210	18
Kontr 1	N 10	m	50	72	1540	---
Kontr 2	N 27	w	50	72	1055	---
Kontr 3	N 13	m	40	96	1550	---
Kontr 4	N 20	m	64	36	1310	---
Kontr 5	N 57	w	64	k. A.	k. A.	---
Kontr 6	N 42	m	61	24	1400	---
Kontr 7	N 88	w	64	24	1110	---
Kontr 8	N 56	w	38	24	1200	---
Kontr 9	N 55	w	67	24	1210	---
Kontr 10	N 85	m	54	24	1430	---

Erklärung: schizophrene Patienten (Sz), Kontrollen (Kontr), keine Angaben (k. A.)

Alle Patienten erhielten während ihres Krankheitsverlaufes (durchschnittliche Erkrankungsdauer $16,6 \pm 12,63$ Jahre, im Bereich von 2 – 34 Jahren) klassische

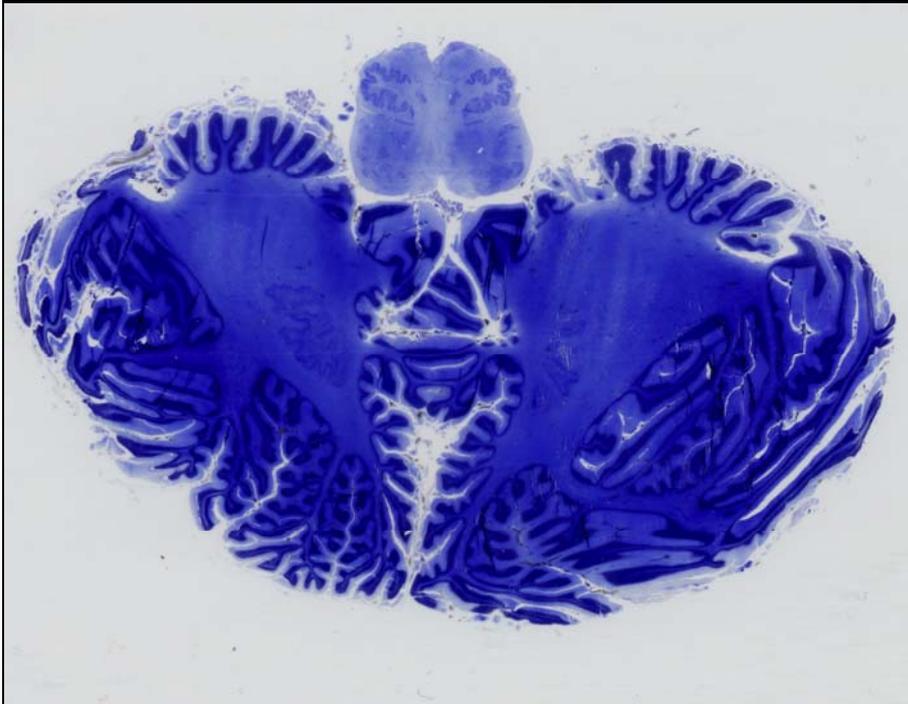
Neuroleptika. Wegen der langen Behandlungsdauer lässt sich die kumulative Dosis an Neuroleptika nicht präzise berechnen. Das Profil der einzelnen Probanden lässt sich aus Tabelle 8 ablesen.

Die Gehirne der Kontrollen wurden nicht durch andere neuropsychiatrische Störungen, Drogen- oder Alkoholabusus, Demenz, neurologische Erkrankungen, Traumata oder neurodegenerative Erkrankungen (wie M. Alzheimer, M. Parkinson, M. Pick o. ä.) beeinflusst. Maligne Entartung, inflammatorische und vaskuläre Prozesse im Gehirn wurden von erfahrenen Neuropathologen ausgeschlossen. Todesursachen beider Gruppen waren beispielsweise: Lungenembolie, rupturiertes Aortenaneurysma, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz. Zwei der schizophrenen Patienten verstarben durch Suizid (Erhängen).

2.3.2 Präparation und Hirnschnittgewinnung

Die Bearbeitung der Hirne erfolgte unter der Leitung von Prof. Bogerts (beschrieben bei Bernstein et al. 1998 und Bernstein et al. 2001). Die Hirne wurden spätestens 96 Stunden (im Mittel bei den schizophrenen Patienten nach $37,9 \pm 20,1$ h, bei Kontrollen im Mittel $44,0 \pm 28,1$ h) nach dem Tod von Pathologen entnommen. Qualitative Veränderungen der Hirne durch neurodegenerative Erkrankungen wurden nicht festgestellt. Anschließend erfolgte die Fixation der Hirne in toto in 8%-igem Formaldehyd (Phosphat-gepuffert) für mindestens zwei Monate. Der frontale und okzipitale Pol wurden mit koronaren Schnitten anterior vom Genu und posterior vom Splenium des Corpus callosum abgetrennt. Mit einem Schnitt durch den Edinger-Westphal-Kern des dritten Hirnnervs (Nervus Oculomotorius) wurden Hirnstamm und Cerebellum isoliert. Nach Einbettung aller Hirnteile in Paraffin wurden fortlaufend frontale 20- μ m-Schnitte am Mikrotom angefertigt und auf Objektträger aufgebracht. Anschließend wurden die Schnitte in einer Alkoholreihe dehydriert und jeder 50. (Abstand 1mm) nach Nissl (Kresyl-Violett) und Heidenheim/Wölke (Myelin) gefärbt. Die für die vorliegende Arbeit verfügbaren, zufällig bestimmten Hirnschnitte, stammten aus der Region mediales posteriores Cerebellum. Es wurden pro Proband vier Schnitte (siehe Abb. 3) vermessen.

Abbildung 3: Frontaler Hirnschnitt humanes Cerebellum und Hirnstamm



2.3.3 GI-Messung

Für die GI-Berechnung des humanen Cerebellums wurden innere und äußere Kontur getrennt für die linke und rechte Hemisphäre sowie für den Vermis eingezeichnet. Die innere Linie erfasste auch die Tiefe der Sulci, während die äußere tangential zur Oberfläche verlief (Zilles et al. 1988).

Abbildung 4: Detailansicht eines humanen Cerebellums mit Konturen

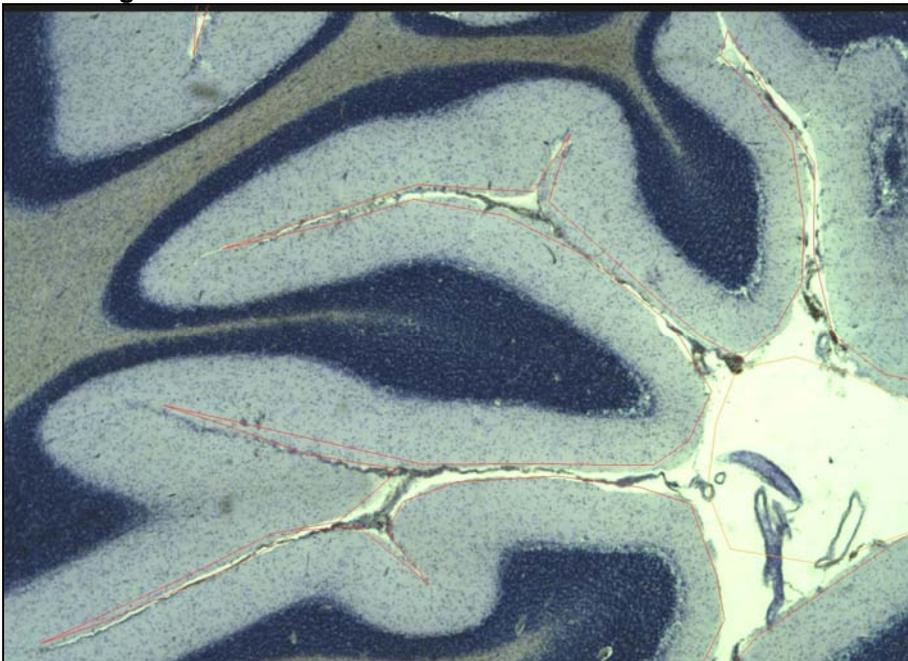
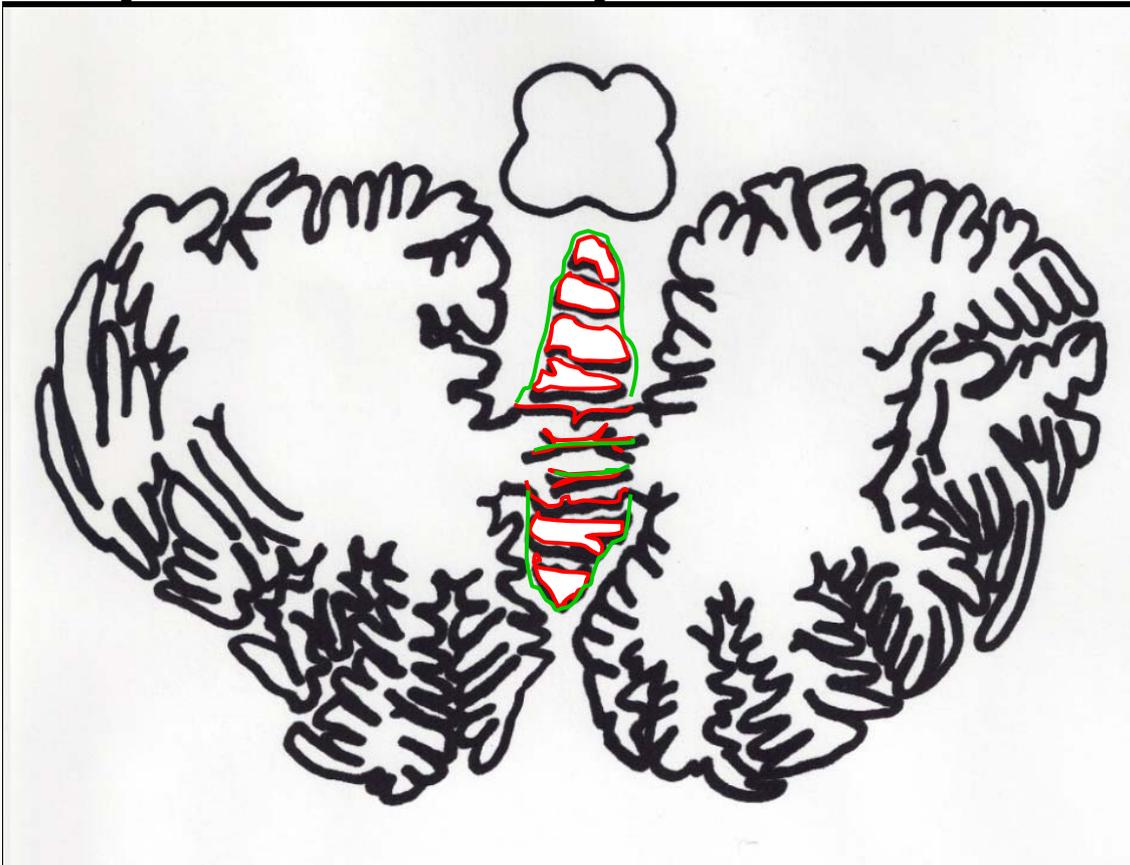


Abbildung 4 zeigt beispielhaft eine Detailansicht des Cerebellums eines Hirnschnittes mit eingezeichneten Konturen.

Mit Hilfe der Software StereoInvestigator (MicroBrightField Bioscience, USA) wurden am Mikroskop Olympus BX51 (Japan) die Längen der Konturen gemessen. Die Markierung der Linien mittels Computermouse erfolgte blind, ohne Kenntnis der Diagnose, und nur durch eine Person (W. S.). Die Konturen des Vermis wurden nach dem unten aufgeführten Schema bestimmt (siehe Abb. 5).

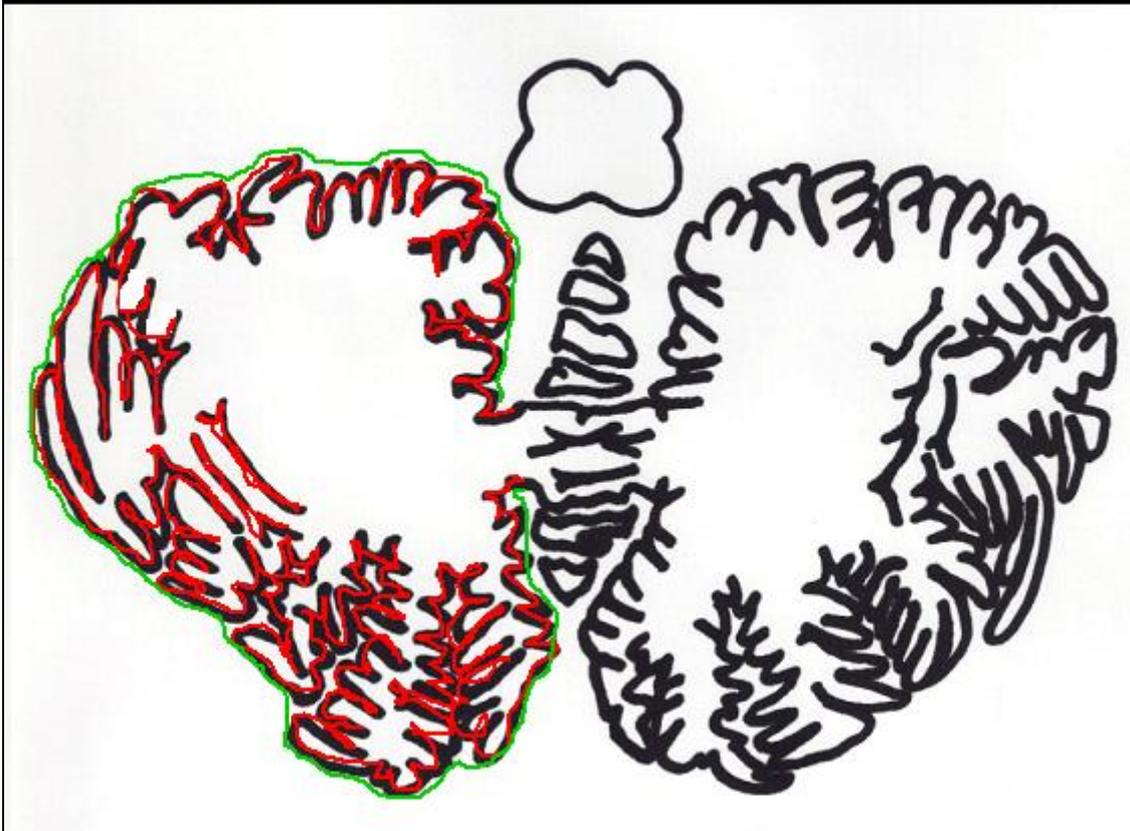
Abbildung 5: Übersichtsskizze zur Bestimmung der Konturen des Vermis



Erklärung: innere Kontur (rot), äußere Kontur (grün)

Den Verlauf der inneren und äußeren Kontur einer Hemisphäre verdeutlicht Abbildung 6.

Abbildung 6: Übersichtsskizze zur Bestimmung der Konturen einer Kleinhirnhemisphäre



Erklärung: innere Kontur (rot), äußere Kontur (grün)

Die GI-Mittelwerte wurden nach zwei verschiedenen Methoden berechnet (Zilles et al. 1988, Vogelely et al 2000). Für die Kalkulation nach Zilles wurde jeweils für die innere (i_{1-4}) bzw. äußere (a_{1-4}) Konturlänge der arithmetische Mittelwert der vier Schnitte berechnet und dann der Quotient aus dem Mittelwert der inneren (m_{innen}) und dem Mittelwert der äußeren ($m_{\text{außen}}$) Kontur gebildet.

Zilles-Methode:

$$m_{\text{innen}} = (i_1 + i_2 + i_3 + i_4) / 4$$

$$m_{\text{außen}} = (a_1 + a_2 + a_3 + a_4) / 4$$

$$m_{\text{GI}} = m_{\text{innen}} / m_{\text{außen}}$$

Anschließend wurde der mittlere GI nach der Vogelely-Methode bestimmt, indem für jeden Schnitt der GI_{1-4} berechnet, also die Länge der inneren Kontur durch die der äußeren Kontur dividiert wurde. Aus den vier Schnitten ergibt sich dann der mittlere GI-Wert (m_{GI}).

Vogeley-Methode:

$$m_{GI} = (GI_1 + GI_2 + GI_3 + GI_4) / 4$$

2.3.4 Statistik

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit der Software SPSS Version 15. Als abhängige Variablen (Zielvariablen) für die statistischen Tests wurden folgende Größen definiert: GI der linken Hemisphäre, GI der rechten Hemisphäre, GI des Vermis sowie der Asymmetrie-Koeffizient aus rechtem und linkem GI. Dieser lässt sich mit nachstehender Formel von Galaburda et al. (1987) bestimmen:

$$GI \text{ Asymmetrie-Koeffizient} = 2 \times (GI \text{ rechts} - GI \text{ links}) / (GI \text{ rechts} + GI \text{ links}).$$

Zunächst wurde mittels bivariater Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson der Zusammenhang zwischen der GI-Berechnung nach Zilles et al. (1988) und der nach Vogeley et al (2000) berechnet. Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen und beschreibt beispielsweise bei einem Wert von +1 einen positiven linearen Zusammenhang bei der Betrachtung zweier Merkmale. Er ist jedoch kein Indiz für eine ursächliche Verknüpfung.

Anschließend erfolgte für beide GI-Berechnungsmethoden eine univariate Varianzanalyse (Analysis of Variance, auch ANOVA). Mit dieser Methode wird getestet, ob die Varianz zwischen den Gruppen größer ist als die Varianz innerhalb der Gruppen, um zu ermitteln, ob sich die Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Um zu überprüfen, ob die Unterschiede, hier die GI-Mittelwerte, im Bereich natürlicher Schwankungen liegen, wird mit Hilfe der gemeinsamen Varianz eine Prüfgröße F (F-Wert der Stichprobe), mit bekannter Wahrscheinlichkeitsverteilung berechnet. Der theoretische F-Wert der Verteilung (F-Verteilung) kann mit den entsprechenden Freiheitsgraden unter einem bestimmten Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit α) angegeben werden. Dies kann in einer F-Wert-Tabelle, der so genannten Fisher-Tafel, nachgeschlagen werden. Die Freiheitsgrade lassen sich aus der Anzahl der Gruppen (k) und der Anzahl der Versuchspersonen (n) kalkulieren: $F_{(k-1, n-k)}$. Ist die Prüfgröße F der Stichprobe größer als der theoretische F-Wert für ein bestimmtes Signifikanzniveau, gilt mit der Wahrscheinlichkeit $1-\alpha$, dass die Nullhypothese („Die Mittelwerte der Gruppen unterscheiden sich nicht.“) abgelehnt werden kann (Altman und Bland 1996).

Zunächst wurde mittels ANOVA der Einfluss des Geschlechts (als unabhängige Variable) auf die GI-Werte, bzw. auf alle abhängigen Variablen, berechnet. Mit der parameterfreien Rangkorrelation nach Spearman wurde der Einfluss von Alter, Post-mortem-Intervall, Hirngewicht und Krankheitsdauer auf das Maß der Gyrfifikation kalkuliert. Der Rangkorrelationskoeffizient wird mit dem griechischen Buchstaben ρ (rho) bezeichnet und benötigt nicht die Annahme einer linearen Beziehung zwischen den Variablen als Grundlage.

Die anschließende Hauptauswertung besteht aus der Analyse der Diagnoseeffekte (schizophrene Patienten und Kontrollen) auf die gemessenen GI-Werte im Cerebellum. Diese Berechnung erfolgte ebenfalls mit einfaktorieller ANOVA.

2.4 GI-Untersuchung: Cerebellum der Reeler-Maus

2.4.1 Versuchstiere

Die untersuchten Gehirne der Reeler-Mäuse wurden von Dr. Oliver Wirths aus der Arbeitsgruppe von Prof. Thomas Bayer, ehemals Universität des Saarlandes (Homburg/Saar) jetzt Universität Göttingen, in Paraffin eingebettet zur Verfügung gestellt. Die Prozeduren wurden von der Ethikkommission der Universität Homburg/Saar genehmigt.

Bei den Reeler-Mäusen handelt es sich um die Nachkommen von zwei Zuchtpaaren, die von den Jackson Laboratories (Bar Harbour, Maine, USA) kommerziell erworben wurden. Die Genotypisierung erfolgte nach der Methode von D'Arcangelo et al. (1996), die auf der Grundlage der mutierten Sequenz ein PCR-Verfahren (Polymerasekettenreaktion) entwickelten, welches die Identifikation von heterozygoten und homozygoten Mäusen in frühen Entwicklungsstadien erlaubt, bevor der Phänotyp offensichtlich wird. Die Mäuse wurden unter Standardbedingungen mit 12-stündigem Tag-Nacht-Rhythmus und Standard-Mausfutter gehalten. Das Geschlecht der Mäuse war für die GI-Berechnung nicht bekannt. Es wurden 11 homozygote und 23 heterozygote Reeler-Mäuse, sowie 17 Wildtyp-Tiere für die Gyrfifikationsanalyse verwendet.

Die Tötung erfolgte durch Genickbruch nach Inhalationsnarkose mit Isofluran (mittleres Alter: 20,0 Tage \pm 2,4). Der Kopf wurde mit einem Schnitt entlang der atlanto-axialen Verbindung abgetrennt und der Schädel in anteriore Richtung geöffnet, nachdem Haut und Muskeln entfernt worden waren. Anschließend wurde die

Schädeldecke vorsichtig geöffnet und das Gehirn entnommen. Entlang der Mittellinie wurden die beiden Hemisphären voneinander getrennt. Weiterhin erfolgte eine Fixierung in Formalin (4%) für sieben Tage, danach die Einbettung in Paraffin.

2.4.2 Präparation und Hirnschnittgewinnung

2.4.2.1 Geräte und Materialien

Bei der weiteren Bearbeitung der Hirnschnitte für die Gyrfikationsmessung wurden die in Tabelle 9 angegebenen Materialien verwendet.

Tabelle 9: Verwendete Geräte und Materialien

Geräte und Materialien	Hersteller/Firma
Ethanol	GeReSo, Einbeck, Deutschland
Klingen für Mikrotom (S35)	Feather, Japan
Kühlplatte: Leica EG 1140C	Leica, Deutschland
Kresyl –Violett – Acetat	Sigma – Aldrich, Deutschland
Mikroskop: Olympus BX51	Olympus, Japan
Mikrotom (HM 335 E) mit Cool-Cut	Microm International, Deutschland
Paraffinstreckbad	Medax – Nagel, Kiel, Deutschland
Roti® - Histokitt II	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Stereoinvestigator	MicroBrightField Bioscience, USA
Xylol (C ₈ H ₁₀)	Merck, Darmstadt, Deutschland

2.4.2.2 Anfertigen der Hirnschnitte

Die in Paraffin eingebetteten Maushirne wurden vor dem Schneiden mit dem Mikrotom auf eine Kühlplatte gelegt, die die Blöcke zur besseren Verarbeitung herunterkühlte. Durch die Ausstattung des Mikrotoms mit einer Kühleinrichtung (Cool-Cut) wurden die Blöcke auch während des Schneidens stets gekühlt.

Von der Medianebene der Hirne ausgehend wurden direkt hintereinander sechs Sagittalschnitte pro Block angefertigt, deren Schnittdicke 4 µm betrug. Der Messer–Freiwinkel des Mikrotoms maß 6 Grad. Anschließend wurden die Schnitte in einen Wasserbehälter mit Raumtemperatur gegeben, danach in ein Paraffinstreckbad der Temperatur 55 Grad Celsius. Auf Objektträgern platziert konnten die Schnitte an der Luft trocknen.

2.4.2.3 Färbung

Zunächst erfolgte die Deparaffinierung und Hydrierung der Hirnschnitte durch Eintauchen in folgende Lösungen:

Xylol	10 min
Xylol	10 min
EtOH 99%	10 min
EtOH 95%	5 min
EtOH 70%	1 min
H ₂ O dest.	1 min

Zur Herstellung der Färbelösung (0,5%) wurde 1 g Kresyl – Violett – Azetat in 200 ml destilliertem Wasser aufgelöst. Die Hirnschnitte wurden anschließend 2 min in die Färbelösung gegeben, zwei mal in Aqua dest. gewaschen, bevor sie in einer aufsteigenden Alkoholreihe wieder dehydriert wurden.

Kresyl – Violett – Lösung (0,5%)	2 min
Waschen in H ₂ O	2 x
EtOH 70%	1 min
EtOH 95%	5 min
EtOH 99%	10 min
Xylol	10 min
Xylol	10 min

Die an der Luft getrockneten Objektträger wurden nun mit Einschussmittel (Roti® - Histokitt) betropft und mit einem Deckglas versehen (siehe Abb. 7).

Abbildung 7: Sagittalschnitte Maushirn



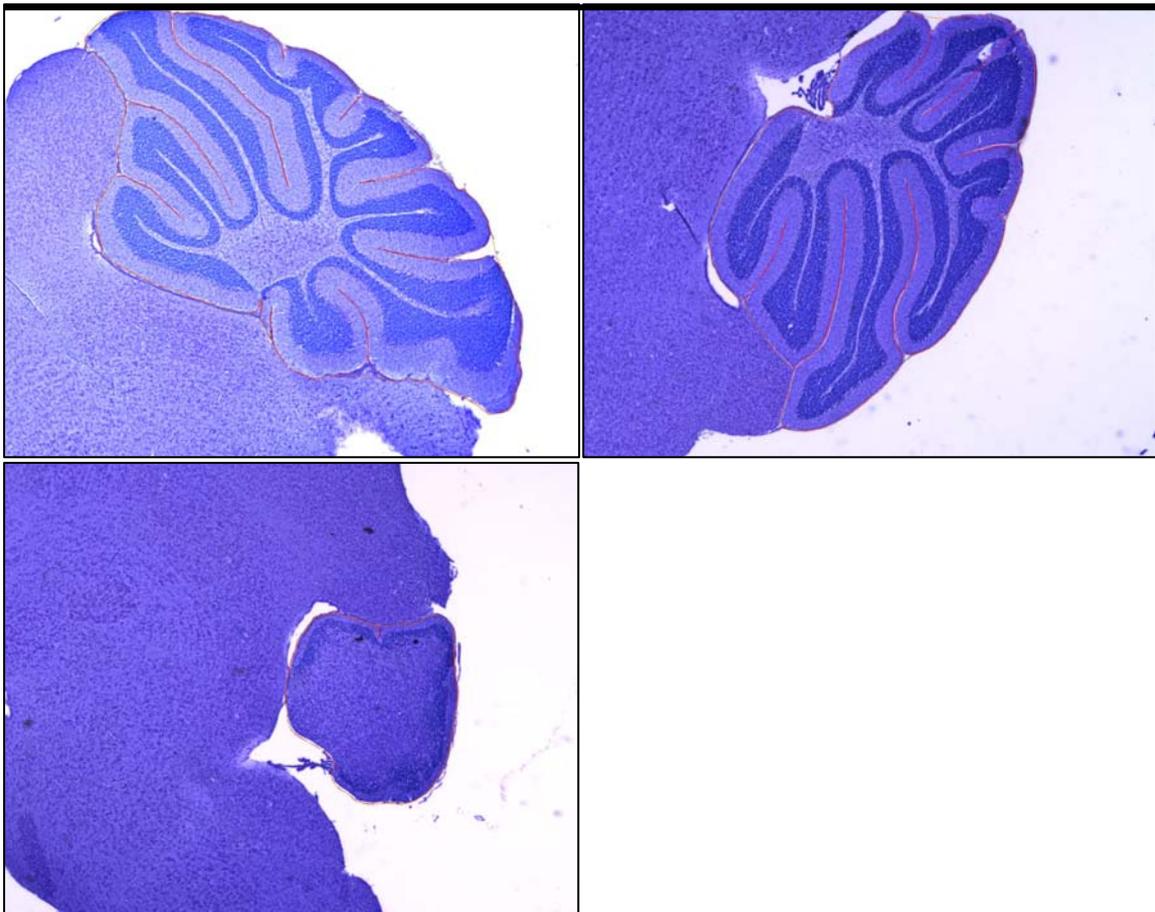
Erklärung: links Wildtyp, Mitte heterozygot, rechts homozygote Reeler-Maus

2.4.3 GI-Messung

Für die GI-Messung des Kleinhirns der Reeler-Maus wurden pro Versuchstier (11 homozygote, 23 heterozygote und 17 Wildtyp-Mäuse) sechs sagittale Schnitte bearbeitet. Die Markierung der Konturen wurde für alle Schnitte von derselben Person (W. S.) mittels Computermaus ohne Kenntnisse des Genotyps durchgeführt (siehe Abb. 8). Die Längen der Konturen wurden mit der Software StereInvestigator (MicroBrightField Bioscience, USA) am Mikroskop Olympus BX51 (Japan) gemessen.

Wie bereits für die Berechnung der GI-Werte der humanen Cerebella erläutert, wurde auch der GI der Reeler-Maus-Kleinhirne auf zwei verschiedene Methoden berechnet (Zilles et al. 1988, Vogelely et al. 2000). Bei der Zilles-Methode wurde der GI aus dem Quotienten der Mittelwerte der inneren und der äußeren Kontur gebildet, während nach Vogelely erst der GI für jeden einzelnen Schnitt kalkuliert und anschließend das arithmetische Mittel gebildet wurde.

Abbildung 8: Detailansicht der Mauscerebella mit innerer Kontur (rot)



Erklärung: oben links heterozygote Reeler-Maus, oben rechts Wildtyp, unten links homozygote Reeler-Maus.

2.4.4 Statistik

Mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) wurde der Einfluss der Gruppe (homozygot, heterozygot, Wildtyp) auf die GI-Werte kalkuliert. Die Analyse erfolgte sowohl für die Ergebnisse nach Zilles et al. (1988) als auch für die Werte aus der Vogeley-Berechnung (Vogeley et al. 2000). Anschließend wurde ein Subgruppenvergleich von je zwei Gruppen durchgeführt:

- Wildtyp vs. Homozygot
- Wildtyp vs. Heterozygot
- Heterozygot vs. Homozygot.

Mit Hilfe der Methode nach Bonferroni wird die Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen neutralisiert. Somit wurden die p-Werte korrigiert, um zufällige Signifikanzen durch multiples Testen zu vermeiden. Hierbei wird durch eine Näherung das Signifikanzniveau (α) in jedem Einzeltest entsprechend angepasst, bzw. ein globales α -Niveau auf die einzelnen Tests verteilt.

3 Ergebnisse

3.1 Meta-Analyse

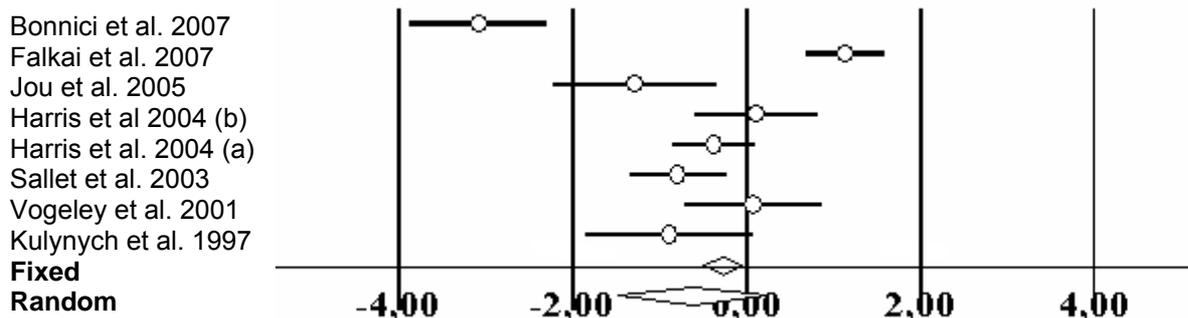
3.1.1 Frontallappen

Die meta-analytische Berechnung für den linken Lobus frontalis ergab keine signifikanten standardisierten Mittelwertdifferenzen im *fixed-effects*-Modell. Für das *random-effects*-Modell hingegen lag der Wert Null nicht innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls (siehe Tab. 10). Nach diesem Zufallseffektmodell besteht also eine Verminderung der Gyrifikation, durch den Gyrifikationsindex (GI) gemessen, bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Abbildung 9 verdeutlicht die Ergebnisse graphisch im so genannten Forest Plot.

Tabelle 10: Meta-analytische Berechnung linker Frontallappen

Studie	Hedges's g	p-Wert	Grenzen 95%-Konfidenzintervall	
Bonnici et al. 2007	-3,10	0.00	-3,88	-2,30
Falkai et al. 2007	1,10	0.00	0,68	1,58
Jou et al. 2005	-1,30	0.01	-2,24	-0,34
Harris et al. 2004 (b)	0,10	0.77	-0,61	0,82
Harris et al. 2004 (a)	-0,40	0.11	-0,86	0,08
Sallet et al. 2003	-0,80	0.00	-1,35	-0,24
Vogetley et al. 2001	0,05	0.86	-0,73	0,87
Kulynych et al. 1997	-0,90	0.07	-1,87	0,07
Gesamt (fixed effects)	-0,30	0.01	-0,51	-0,06
Gesamt (random effects)	-0,65	0.16	-1,49	0,24

Abbildung 9: Darstellung im Forest Plot (frontal links)



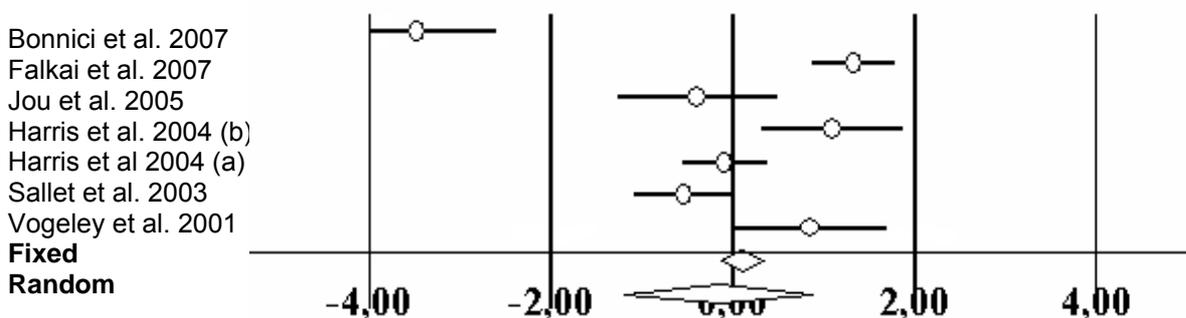
Es muss jedoch bei der Betrachtung der Ergebnisse mehr Wert auf das Random-Modell gelegt werden, da von einer extrem hohen Heterogenität zwischen den Studien auszugehen ist. Der Test für Heterogenität verdeutlicht dies mit einem höchst signifikanten P-Wert ($P < 0.0000$; $I^2 = 92,5$). 92,5% der Variabilität sind durch Heterogenität bedingt.

Für den rechten Frontallappen ergaben sich weder im Modell mit festen Effekten, noch im *random-effects*-Modell signifikante Ergebnisse (siehe Tab. 11, Abb. 10). Auch hier liegt es von einer erhöhten Heterogenität auszugehen ($P < 0.0000$; $I^2 = 94,5$).

Tabelle 11: Meta-analytische Berechnung rechter Frontallappen

Studie	Hedges's g	p-Wert	Grenzen 95%-Konfidenzintervall	
Bonnici et al. 2007	-3,48	0.00	-4,34	-2,61
Falkai et al. 2007	1,32	0.00	0,86	1,78
Jou et al. 2005	-0,40	0.38	-1,27	0,48
Harris et al. 2004 (b)	1,10	0.01	0,32	1,87
Harris et al. 2004 (a)	-0,10	0.68	-0,57	0,37
Sallet et al. 2003	-0,55	0.05	-1,10	-0,00
Vogeley et al. 2001	0,84	0.05	0,00	1,69
Gesamt (fixed effects)	0,10	0.42	-0,14	0,33
Gesamt (random effects)	-0,16	0.76	-1,19	0,87

Abbildung 10: Darstellung im Forest Plot (frontal rechts)



3.1.2 Temporallappen

Bei der Analyse der Gyrifikationsstudien zum Temporallappen konnte keine Hypo- oder Hypergyrie bei Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen

festgestellt werden. Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse für die linke Hemisphäre (siehe auch Abb. 11), Tabelle 13 die der rechten Hemisphäre (Abb. 12). Der Test für Heterogenität zeigt eine vergrößerte Heterogenität zwischen den einzelnen Studien (links: $P < 0.0007$; $I^2 = 82,5$; rechts: $P < 0.0050$; $I^2 = 81,2$)

Tabelle 12: Meta-analytische Berechnung linker Temporallappen

Studie	Hedges's g	p-Wert	Grenzen 95%-Konfidenzintervall	
Harris et al. 2004 (b)	0,14	0.70	-0,58	0,86
Harris et al. 2004 (a)	0,35	0.15	-0,12	0,82
Sallet et al. 2003	-0,98	0.00	-1,55	-0,41
Kulynych et al. 1997	-1,23	0.02	-2,26	-0,20
Gesamt (fixed effects)	-0,23	0.15	-0,54	0,08
Gesamt (random effects)	-0,38	0.34	-1,16	0,40

Abbildung 11: Darstellung im Forest Plot (temporal links)

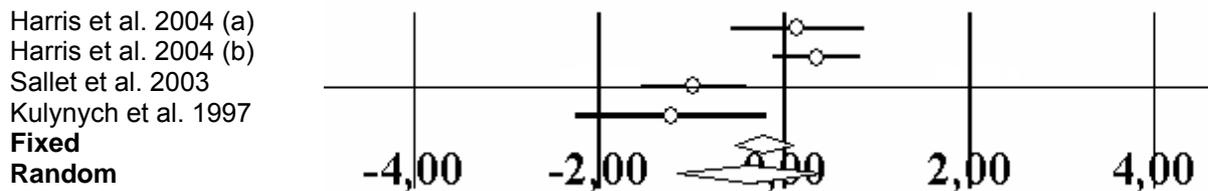
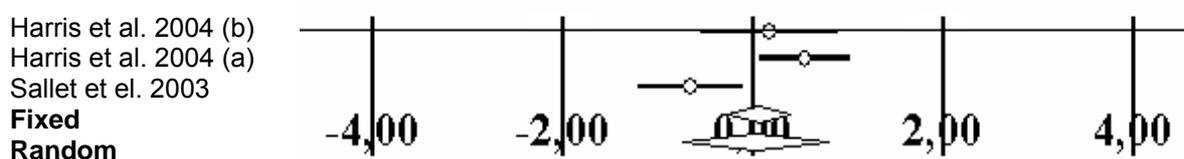


Tabelle 13: Meta-analytische Berechnung rechter Temporallappen

Studie	Hedges's g	p-Wert	Grenzen 95%-Konfidenzintervall	
Harris et al. 2004 (b)	0,18	0.63	-0,54	0,90
Harris et al. 2004 (a)	0,55	0.02	0,07	1,03
Sallet et al. 2003	-0,65	0.02	-1,21	-0,10
Gesamt (fixed effects)	0,06	0.71	-0,26	0,38
Gesamt (random effects)	0,03	0.95	-0,74	0,79

Abbildung 12: Darstellung im Forest Plot (temporal rechts)



3.2 Humanes Cerebellum

3.2.1 Vergleich der Berechnungsmethoden (Zilles/Vogeley)

Die Korrelation der GI-Daten, die anhand der zwei verschiedenen Berechnungsmethoden nach Zilles et al. (1988) und nach Vogeley et al. (2000) bestimmt wurden, war sehr hoch. Für alle vermessenen Regionen (linke Hemisphäre, rechte Hemisphäre, Vermis) und auch den Asymmetrie-Koeffizienten galt: $r > 0,99$ (siehe Tab. 14).

Tabelle 14: Korrelation der GI Werte (Zilles/Vogeley)

GI links	r	0,998
	p	<0.0005
	n	19
GI rechts	r	0,998
	p	<0.0005
	n	19
GI Vermis	r	0,994
	p	<0.0005
	n	19
GI Asymmetrie-Koeffizient	r	0,996
	p	<0.0005
	n	19

Erklärung: Korrelationskoeffizient (r), Anzahl Probanden (n)

Die Abbildungen 13 bis 16 verdeutlichen graphisch die Differenzen zwischen den Berechnungsmethoden nach Zilles et al. und nach Vogeley et al. für die vermessenen Regionen linke und rechte Kleinhirnhemisphäre und Vermis sowie für den Asymmetrie-Koeffizienten.

Abbildung 13: Differenz GI nach Vogeley und Zilles in rechter Kleinhirnhemisphäre, Mittelwerte und Einzeldaten für Kontrollen und schizophrene Patienten.

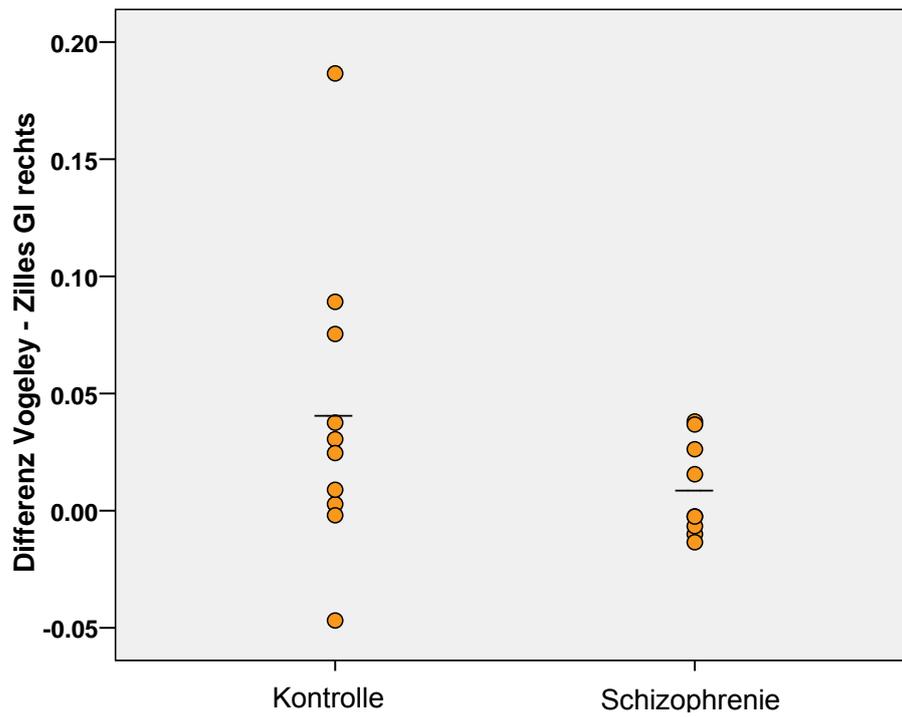


Abbildung 14: Differenz GI nach Vogeley und Zilles in linker Kleinhirnhemisphäre, Mittelwerte und Einzeldaten für Kontrollen und schizophrene Patienten.

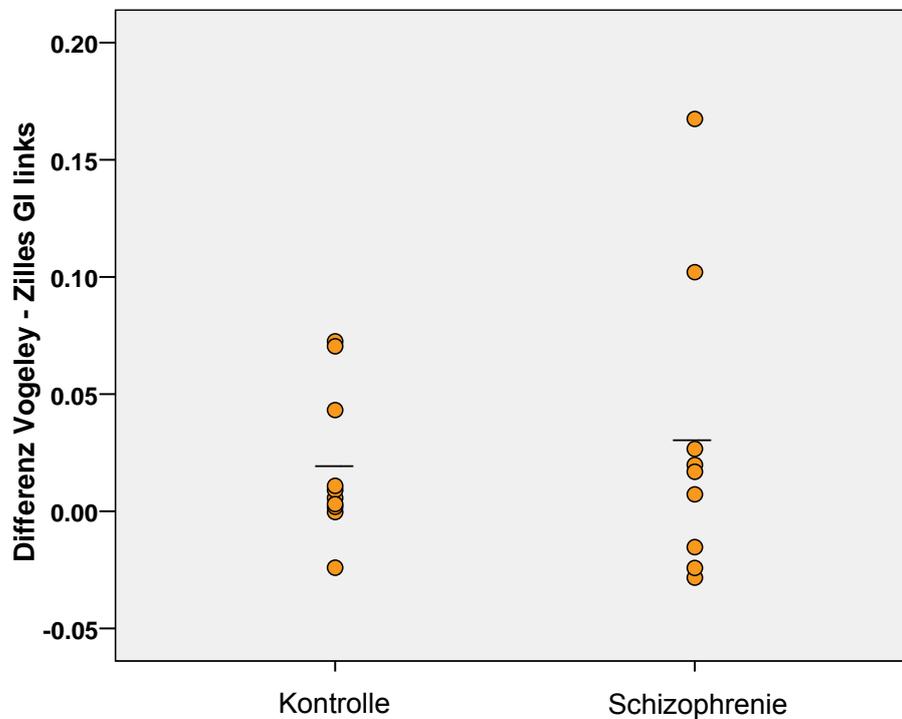


Abbildung 15: Differenz GI nach Vogeley und Zilles im Vermis, Mittelwerte und Einzeldaten für Kontrollen und schizophrene Patienten.

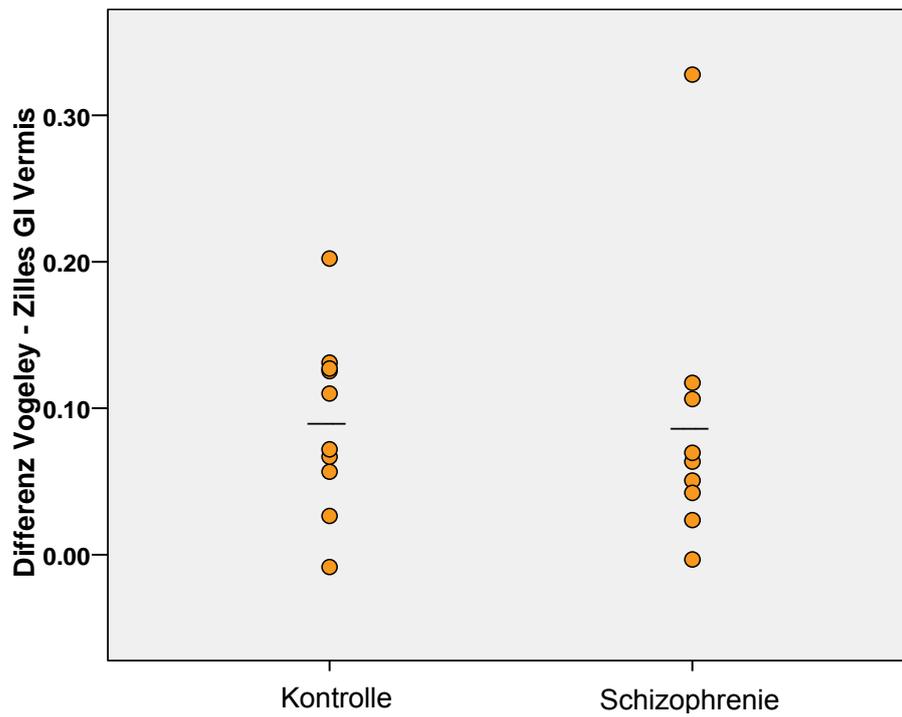
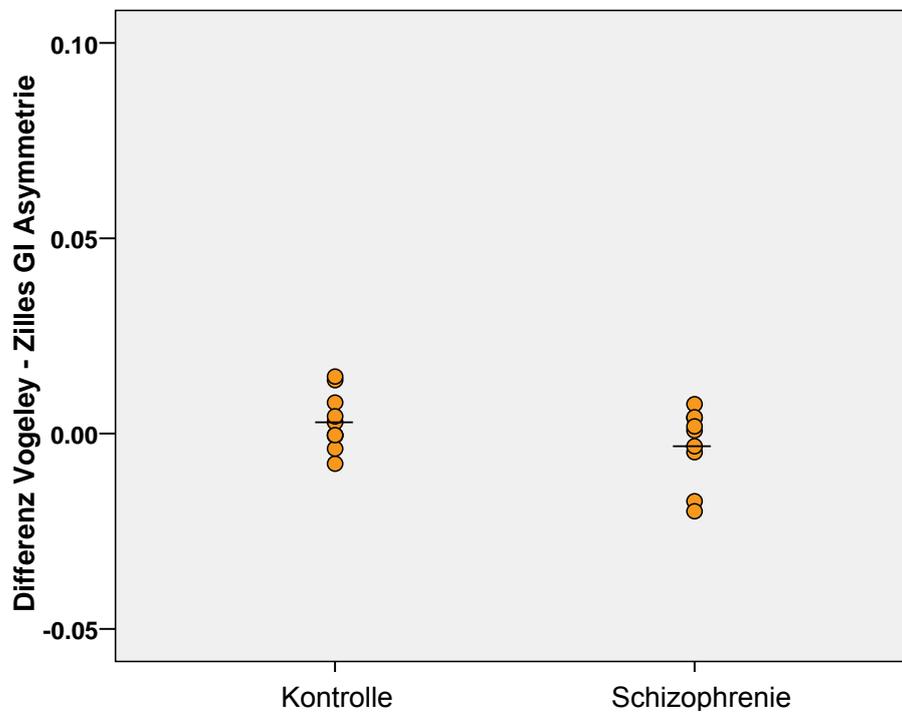


Abbildung 16: Differenz GI nach Vogeley und Zilles für den GI-Asymmetrie-Koeffizienten, Mittelwerte und Einzeldaten für Kontrollen und schizophrene Patienten.



3.2.2 Einfluss anderer Größen auf den GI

Weiterhin erfolgte eine Überprüfung des Einflusses von Geschlecht, Alter, Post-mortem-Intervall, Hirngewicht und Krankheitsdauer auf das Maß der Gyriifikation. Elf der Probanden waren männlichen Geschlechts (sechs schizophrene Patienten, fünf Kontrollen), acht waren weiblich (drei schizophrene Patienten, fünf Kontrollen). Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) zeigte keine signifikante Beeinflussung der GI-Werte durch das Geschlecht (siehe Tab. 15 und 16). Dies galt für alle abhängigen Variablen (GI links, GI rechts, Vermis und den GI-Asymmetrie-Koeffizienten) bei beiden Berechnungsmethoden (Zilles/Vogeley). Es besteht eine Tendenz zu einem größeren GI im Vermis bei Frauen (um 11,4% größer nach Zilles, um 9,9% größer nach Vogeley) im Vergleich zum GI Vermis bei Männern. Diese ist jedoch nicht signifikant und lässt sich auch nicht als Trend nachweisen.

Tabelle 15: Geschlechtseinfluss auf GI (Zilles-Methode) mit ANOVA

GI-Daten	männlich			weiblich			Diff % w vs. m	ANOVA		
	n	m	sd	n	m	sd		df	F	P
GI links	11	6,8	0,6	8	6,6	0,9	-4,2	1, 17	0,70	0,42
GI rechts	11	6,7	0,6	8	6,3	0,8	-5,5	1, 17	1,22	0,28
GI Vermis	11	4,3	0,8	8	4,8	0,4	11,4	1, 17	2,42	0,14
GI Asymm-Koeff.	11	-0,02	0,08	8	-0,03	0,13	-	1, 17	0,08	0,78

Erklärung: Asymmetrie-Koeffizient (Asymm-Koeff.), Fallzahl (n), Mittelwert (m), Standardabweichung (sd), weiblich (w), männlich (m), prozentuale Differenz (Diff%), F-Statistik (F), Freiheitsgrade (df), Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (p)

Tabelle 16: Geschlechtseinfluss auf GI (Vogeley-Methode) mit ANOVA

GI-Daten	männlich			weiblich			Diff % w vs. m	ANOVA		
	n	m	sd	n	m	sd		df	F	p
GI links	11	6,9	0,7	8	6,6	0,8	-3,8	1, 17	0,70	0,42
GI rechts	11	6,7	0,7	8	6,4	0,8	-5,3	1, 17	1,22	0,28
GI Vermis	11	4,4	0,8	8	4,8	0,4	9,9	1, 17	2,42	0,14
GI Asymm-Koeff.	11	-0,02	0,09	8	-0,03	0,13	-	1, 17	0,08	0,78

Erklärung: Asymmetrie-Koeffizient (Asymm-Koeff.), Fallzahl (n), Mittelwert (m), Standardabweichung (sd), weiblich (w), männlich (m), prozentuale Differenz (Diff%), F-Statistik (F), Freiheitsgrade (df), Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (p)

Für die Hauptauswertung, die Analyse des Diagnoseeinflusses auf den GI, musste diesen Ergebnissen zufolge das Geschlecht als Einflussfaktor nicht berücksichtigt werden.

Die Korrelation der GI-Daten mit Alter, Post-mortem-Intervall, Hirngewicht und Krankheitsdauer wurde mit parameterfreier Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Für die einzelnen Diagnosegruppen (Kontrollen/schizophrene Patienten) ergaben sich keine signifikanten Korrelationen der GI-Daten (linke Kleinhirnhemisphäre, rechte Kleinhirnhemisphäre, Vermis und Asymmetrie-Koeffizient) mit Alter, Post-mortem-Intervall, Hirngewicht und Krankheitsdauer. Dies gilt für beide GI-Berechnungsmethoden (Zilles/Vogeley). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Post-mortem-Intervall und dem GI-Asymmetrie-Koeffizienten in der Gesamtstichprobe, also Kontrollprobanden und schizophrene Patienten zusammen genommen (nach Zilles: $\rho=0.545$, $p<0.05$; nach Vogeley: $\rho=0.614$, $p<0.01$). Da sich jedoch in den Diagnosegruppen keine Korrelationen nachweisen lassen, und es keine inhaltliche Begründung für die Korrelation mit der Gesamtstichprobe gibt, kann am wahrscheinlichsten von einem Zufallsbefund ausgegangen werden.

Die Tabellen 17 und 18 verdeutlichen die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen für die GI-Daten nach der Zilles-Methode.

Tabelle 17: Spearman-Korrelation mit Todesalter und Post-mortem-Intervall bei GI-Berechnung nach Zilles-Methode

GI-Daten		Todesalter (a)			Post-mortem-Intervall (h)		
		gesamt	Kontr	Sz	gesamt	Kontr	Sz
GI links	rho	-0.30	-0.45	-0.23	-0.25	-0.19	-0.51
	p	0.21	0.19	0.56	0.33	0.62	0.17
	n	19	10	9	18	9	9
GI rechts	rho	-0.39	-0.39	-0.55	0.32	0.03	0.34
	p	0.10	0.27	0.12	0.20	0.94	0.38
	n	19	10	9	18	9	9
GI Vermis	rho	0.17	-0.09	0.21	0.04	-0.14	0.37
	p	0.48	0.81	0.59	0.89	0.72	0.32
	n	19	10	9	18	9	9
GI Asymm-Koeff.	rho	-0.12	0.03	-0.18	0.545	0.33	0.62
	p	0.64	0.95	0.65	0.019	0.39	0.074
	n	19	10	9	18	9	9

Erklärung: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (ρ), Fallzahl (n), Asymmetrie-Koeffizient (Asymm-Koeff), Kontrolle (Kontr), schizophrene Patienten (Sz)

Tabelle 18: Spearman-Korrelation mit Hirngewicht und Krankheitsdauer bei GI-Berechnung nach Zilles-Methode

GI-Daten		Hirngewicht (g)			Krankheitsdauer (a)
		gesamt	Kontr	Sz	Sz
GI links	rho	0.27	0.45	-0.32	-0.48
	p	0.32	0.22	0.54	0.19
	n	15	9	6	9
GI rechts	rho	0.49	0.47	0.41	0.33
	p	0.067	0.21	0.43	0.39
	n	15	9	6	9
GI Vermis	rho	-0.17	0.33	-0.26	-0.11
	p	0.55	0.38	0.62	0.78
	n	15	9	6	9
GI Asymm-Koeff.	rho	0.26	0.03	0.67	0.56
	p	0.34	0.93	0.15	0.12
	n	15	9	6	9

Erklärung: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (rho), Fallzahl (n), Asymmetrie-Koeffizient (Asymm-Koeff), Kontrolle (Kontr), schizophrene Patienten (Sz)

Die Ergebnisse der Korrelationsberechnung für die GI-Daten nach Vogeley sind den Tabellen 19 und 20 zu entnehmen.

Tabelle 19: Spearman-Korrelation mit Todesalter und Post-mortem-Intervall bei GI-Berechnung nach Vogeley-Methode

GI-Daten		Todesalter (a)			Post-mortem-Intervall (h)		
		gesamt	Kontr	Sz	gesamt	Kontr	Sz
GI links	rho	-0.33	-0.43	-0.38	-0.27	-0.19	-0.59
	p	0.17	0.22	0.32	0.27	0.62	0.10
	n	19	10	9	18	9	9
GI rechts	rho	-0.37	-0.30	-0.55	0.34	0.11	0.34
	p	0.12	0.40	0.12	0.17	0.78	0.38
	n	19	10	9	18	9	9
GI Vermis	rho	0.24	-0.03	0.38	0.02	-0.08	0.36
	p	0.32	0.95	0.32	0.94	0.83	0.35
	n	19	10	9	18	9	9
GI Asymm-Koeff	rho	-0.14	-0.03	-0.18	0.614	0.44	0.62
	p	0.57	0.95	0.65	0.007	0.24	0.074
	n	19	10	9	18	9	9

Erklärung: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (rho), Fallzahl (n), Asymmetrie-Koeffizient (Asymm-Koeff), Kontrolle (Kontr), schizophrene Patienten (Sz)

Tabelle 20: Spearman-Korrelation mit Hirngewicht und Krankheitsdauer bei GI-Berechnung nach Vogeley-Methode

GI-Daten		Hirngewicht (g)			Krankheitsdauer (a)
		gesamt	Kontr	Sz	Sz
GI links	rho	0.26	0.45	-0.32	-0.54
	p	0.35	0.22	0.54	0.14
	n	15	9	6	9
GI rechts	rho	0.48	0.43	0.41	0.33
	p	0.072	0.24	0.43	0.39
	n	15	9	6	9
GI Vermis	rho	-0.20	0.33	-0.32	-0.08
	p	0.48	0.38	0.54	0.83
	n	15	9	6	9
GI Asymm-Koeff	rho	0.28	0.08	0.67	0.56
	p	0.32	0.83	0.15	0.12
	n	15	9	6	9

Erklärung: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (rho), Fallzahl (n), Asymmetrie-Koeffizient (Asymm-Koeff), Kontrolle (Kontr), schizophrene Patienten (Sz)

3.2.3 Einfluss der Diagnose auf den GI

Zuerst erfolgte die ANOVA-Berechnung der GI-Werte, die nach der Zilles-Methode bestimmt worden waren. Hierbei ergaben sich für die abhängigen Variablen GI linke Hemisphäre, GI rechte Hemisphäre und den GI-Asymmetrie-Koeffizienten keine signifikanten Mittelwertdifferenzen zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollen. (siehe Tab. 21). Die GI-Werte im Vermis waren hingegen bei den schizophrenen Patienten signifikant reduziert (-15%, $F=6,64$, $df=1, 17$, $p=0.020$).

Tabelle 21: Diagnoseeinfluss auf GI (Zilles-Methode) mit ANOVA

GI-Daten	Kontr			Sz			Diff %	ANOVA		
	n	m	sd	n	m	sd		Sz vs. Kontr	df	F
GI links	10	6,8	0,9	9	6,6	0,5	-2,8	1, 17	0,30	0.59
GI rechts	10	6,6	0,9	9	6,5	0,4	-0,4	1, 17	0,01	0.94
GI Vermis	10	4,8	0,5	9	4,1	0,7	-15,0	1, 17	6,64	0.020
GI Asymm-Koeff.	10	-0,04	0,11	9	-0,01	0,11	-	1, 17	0,31	0.58

Erklärung: Asymmetrie-Koeffizient (Asymm-Koeff.), Fallzahl (n), Mittelwert (m), Standardabweichung (sd), Schizophrene (Sz), Kontrollen (Kontr), prozentuale Differenz (Diff%), F-Statistik (F), Freiheitsgrade (df), Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (p)

Nach den Berechnungen mit der Vogeley-Methode ließen sich ebenso keine signifikanten Mittelwert-Differenzen zwischen Kontrollen und schizophrenen Patienten für die abhängigen Variablen GI links, GI rechts und GI-Asymmetrie-Koeffizient ermitteln (siehe Tab. 22), wohingegen die GI-Werte des Vermis bei den schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant reduziert waren (-14,7, $F=7,33$, $df=1, 17$, $p=0.015$).

Tabelle 22: Diagnoseeinfluss auf GI (Vogeley-Methode) mit ANOVA

GI-Daten	Kontr			Sz			Diff %	ANOVA		
	n	m	sd	n	m	sd		Sz vs. Kontr	df	F
GI links	10	6,8	0,9	9	6,7	0,6	-2,6	1, 17	0,27	0.61
GI rechts	10	6,6	1,0	9	6,6	0,4	-0,9	1, 17	0,03	0.87
GI Vermis	10	4,9	0,5	9	4,2	0,6	-14,7	1, 17	7,33	0.015
GI Asymm-Koeff.	10	-0,04	0,10	9	-0,01	0,11	-	1, 17	0,18	0.67

Erklärung: Asymmetrie-Koeffizient (Asymm-Koeff.), Fallzahl (n), Mittelwert (m), Standardabweichung (sd), Schizophrene (Sz), Kontrollen (Kontr), prozentuale Differenz (Diff%), F-Statistik (F), Freiheitsgrade (df), Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (p)

In Abb. 17 und 18 sind die GI-Werte der linken cerebellären Hemisphäre für die Zilles- und die Vogeley-Methode mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

Abbildung 17: Mittelwerte GI in linker Kleinhirnhemisphäre für Kontrollen und schizophrene Patienten mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall nach Zilles et al. (1988) berechnet.

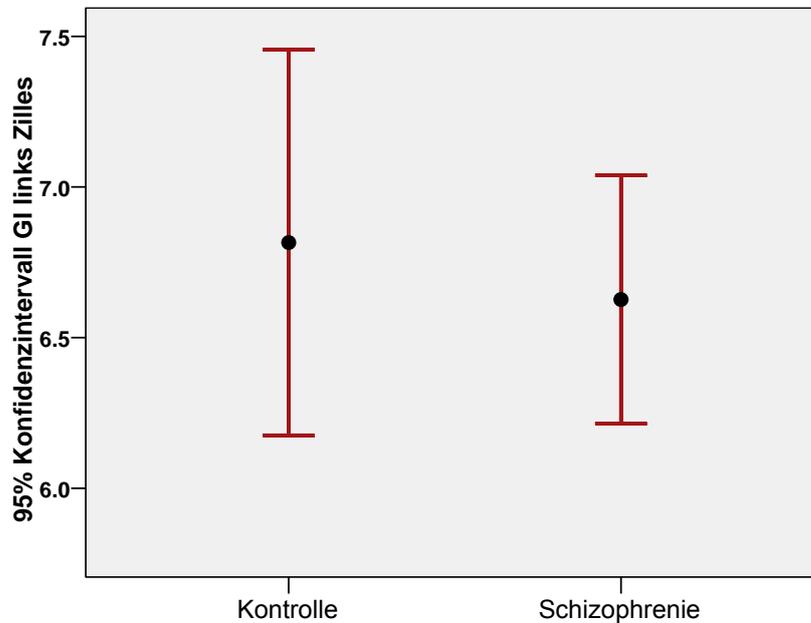
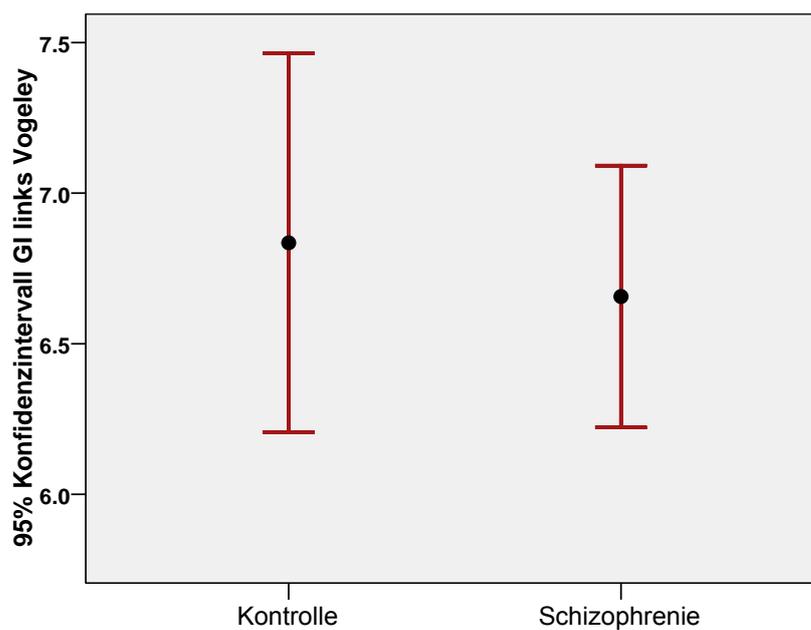


Abbildung 18: Mittelwerte GI in linker Kleinhirnhemisphäre für Kontrollen und schizophrene Patienten mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall nach Vogeley et al. (2000) berechnet.



Die Abbildungen 19 und 20 verdeutlichen graphisch die mittleren GI-Werte der rechten cerebellären Hemisphäre für beide Berechnungsmethoden als Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall.

Abbildung 19: Mittelwerte GI in rechter Kleinhirnhemisphäre für Kontrollen und schizophrene Patienten mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall nach Zilles et al. (1988) berechnet.

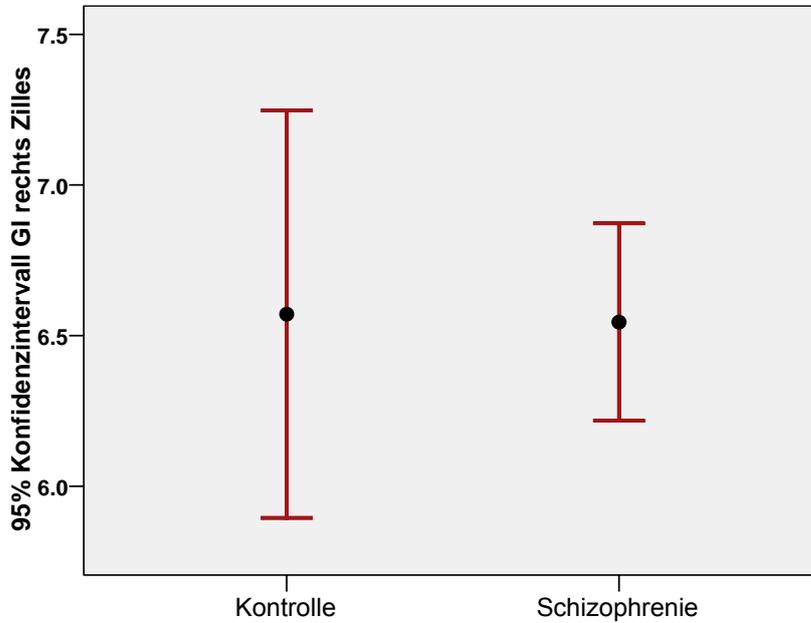
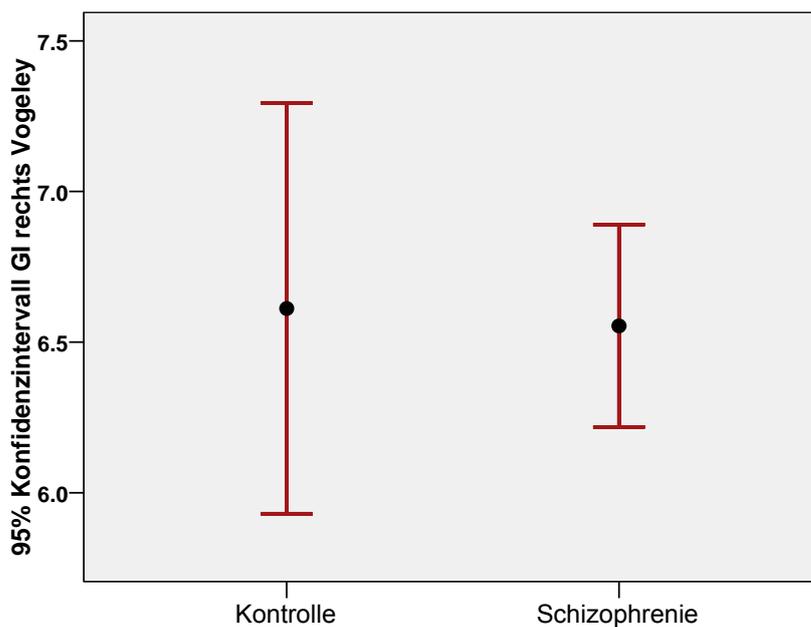


Abbildung 20: Mittelwerte GI in rechter Kleinhirnhemisphäre für Kontrollen und schizophrene Patienten mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall nach Vogeley et al. (2000) berechnet.



In Abb. 21 und 22 sind die GI-Mittelwerte des Vermis nach den zwei verwendeten Berechnungsmethoden (Zilles/Vogelely) mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall zu erkennen.

Abbildung 21: Mittelwerte GI im Vermis für Kontrollen und schizophrene Patienten mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall nach Zilles et al. (1988) berechnet.

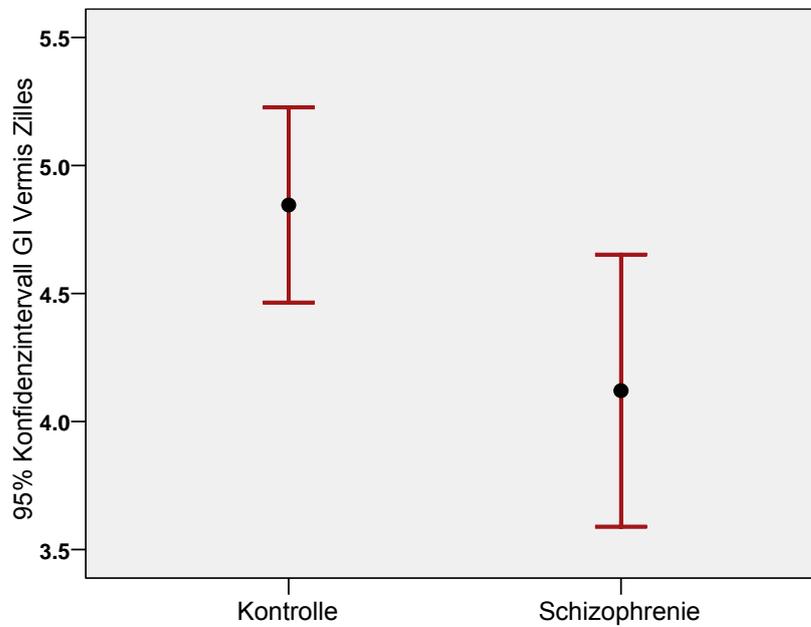
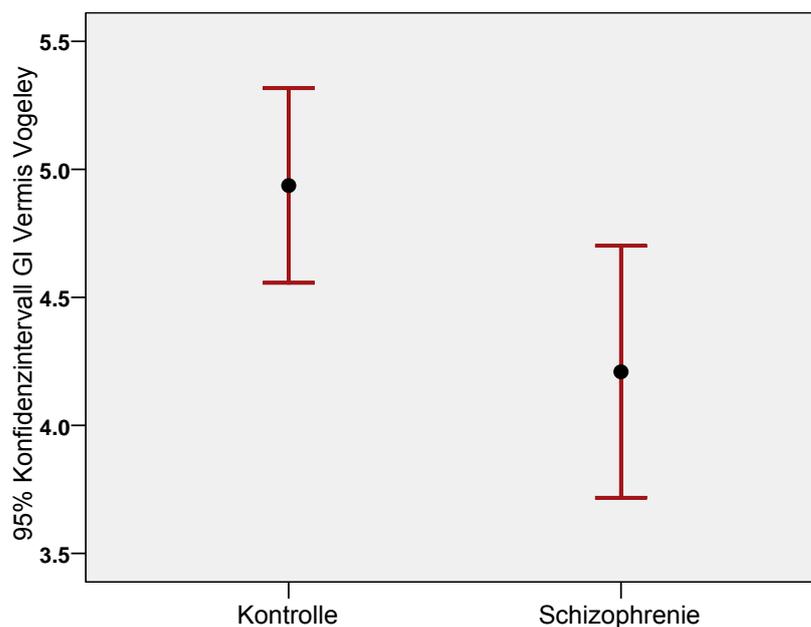


Abbildung 22: Mittelwerte GI im Vermis für Kontrollen und schizophrene Patienten mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall nach Vogelely et al. (2000) berechnet.



Die Daten des mittleren GI-Asymmetrie-Koeffizienten zeigen die Abbildungen 23 und 24 als Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall für beide GI-Berechnungsmethoden.

Abbildung 23: Mittelwerte GI-Asymmetrie-Koeffizient für Kontrollen und schizophrene Patienten mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall nach Zilles et al. (1988) berechnet.

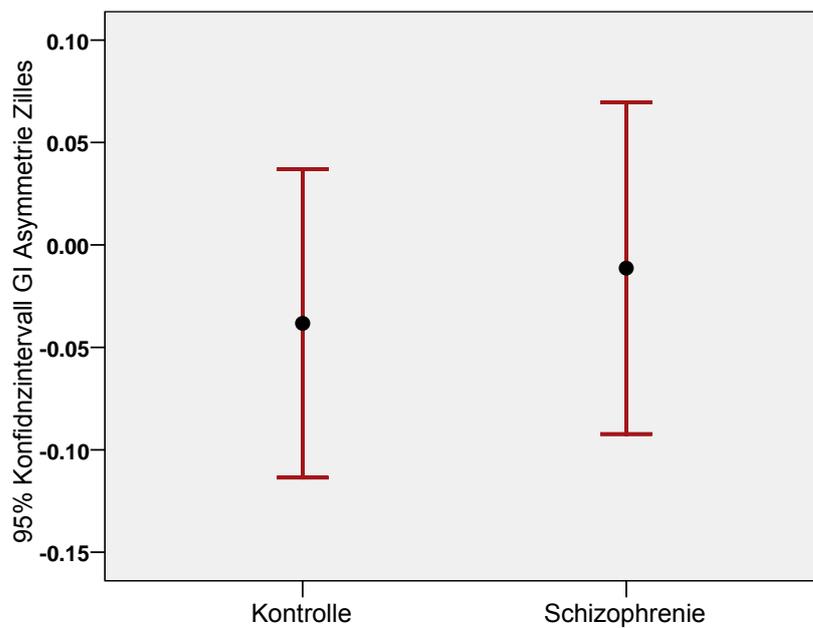
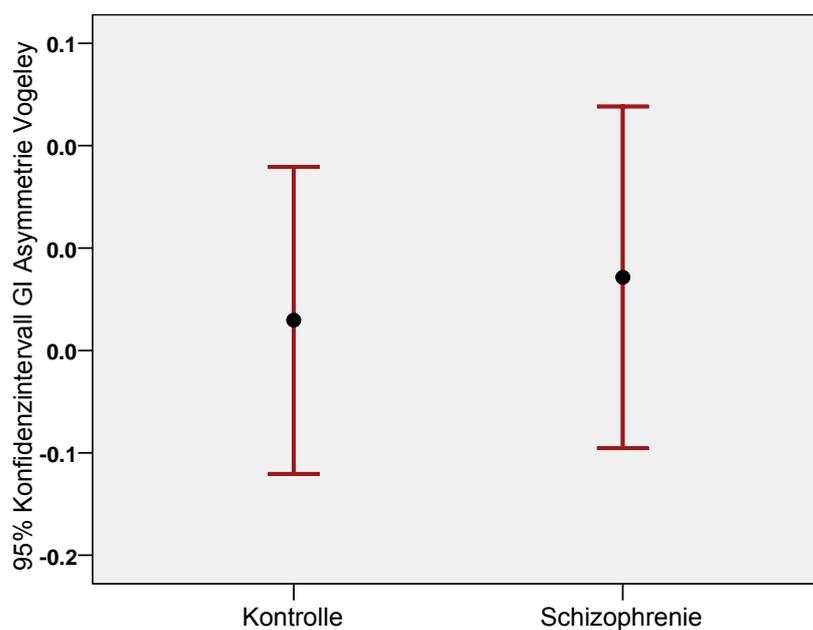


Abbildung 24: Mittelwerte GI-Asymmetrie-Koeffizient für Kontrollen und schizophrene Patienten mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall nach Vogeley et al. (2000) berechnet.

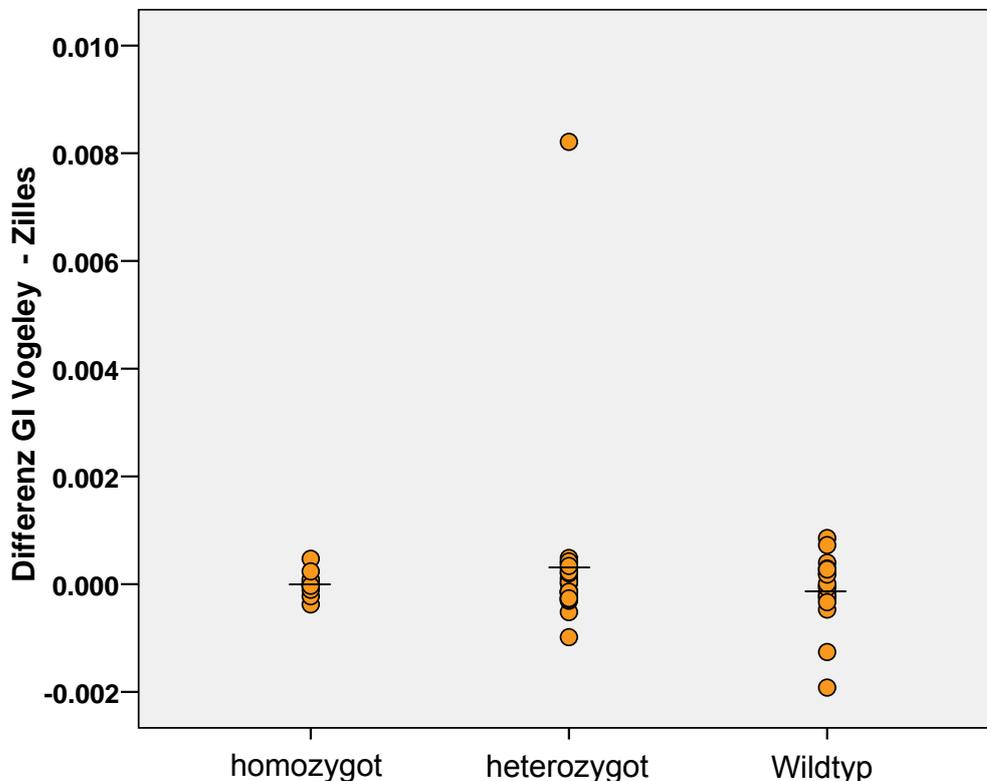


3.3 Reeler-Maus-Cerebellum

3.3.1 Vergleich der Berechnungsmethoden (Zilles/Vogeley)

Auch die Ergebnisse der GI-Analyse bei homozygoter, heterozygoter und Wildtyp-Maus korrelierten signifikant. In Abb. 25 sind die Differenzen der GI-Werte nach den beiden Methoden (Zilles/Vogeley) graphisch verdeutlicht.

Abbildung 25: Differenz GI nach Vogeley und Zilles , Mittelwerte und Einzeldaten für homozygote, heterozygote und Wildtyp-Mäuse.



3.3.2 Ergebnisse GI und ANOVA

Die statistische Analyse der GI-Berechnungen an der Reeler-Maus kalkulierte den Einfluss der Gruppenzugehörigkeit (Wildtyp, heterozygot, homozygot) als unabhängige Variable auf die abhängigen Zielvariablen. Als abhängige Variablen galten der GI nach Zilles berechnet, der GI nach Vogeley berechnet, sowie die Mittelwerte der Konturlängen (innere/äußere), die sich bei der Berechnung nach Zil-

les ergaben. Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse für den GI (Zilles/Vogeley) und die Konturlängen (μm).

Tabelle 23: Gyrifikationsindex und Mittelwerte der Konturlängen (μm)

	homozygot			heterozygot			Wildtyp		
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd
Kontur innen	11	5293,2	509,1	23	20619,7	4092,3	17	18807,3	2703,9
Kontur außen	11	5191,3	504,4	23	10353,2	1003,7	17	9743,7	900,5
GI (Zilles)	11	1,0198	0,0148	23	1,9787	0,2473	17	1,9245	0,1555
GI (Vogeley)	11	1,0198	0,0148	23	1,9790	0,2466	17	1,9244	0,1554

Erklärung: Fallzahl (n), Mittelwert (m), Standardabweichung (sd)

Tabelle 24: Gruppeneinfluss (Wildtyp, heterozygot, homozygot) auf den GI mit ANOVA

	Diff %: WT vs. homo	Diff. %: WT vs. hetero	Diff. %: hetero vs. homo	ANOVA 3-Gruppenvergleich		
				df	F	P
Kontur innen	255,3	-8,8	289,6	2, 48	91,48	<0.0005
Kontur außen	87,7	-5,9	99,4	2, 48	134,41	<0.0005
GI (Zilles)	88,7	-2,7	94,0	2, 48	104,93	<0.0005
GI (Vogeley)	88,7	-2,8	94,1	2, 48	105,45	<0.0005

Erklärung: Wildtyp (WT), heterozygot (hetero), homozygot (homo), prozentuale Differenz (Diff%), F-Statistik (F), Freiheitsgrade (df), Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (p)

Es erfolgte eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit anschließendem Subgruppenvergleich (s. Tab. 24). Signifikante Unterschiede bestanden bei innerer und äußerer Kontur, GI (Zilles) und GI (Vogeley) für den Faktor Gruppe (Wildtyp, heterozygot, homozygot) im 3-Gruppenvergleich (GI Zilles: $F=104,93$, $df=2, 48$, $p<0.0005$; GI Vogeley: $F=105,45$, $df=2, 48$, $p<0.0005$).

In Abb. 26 und 27 sind die GI-Mittelwerte, nach Zilles et al. (1988) und Vogeley et al. (2000) berechnet, als Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

Abbildung 26: Mittelwerte GI für homozygote, heterozygote und Wildtyp-Mäuse mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall nach Zilles et al. (1988) berechnet.

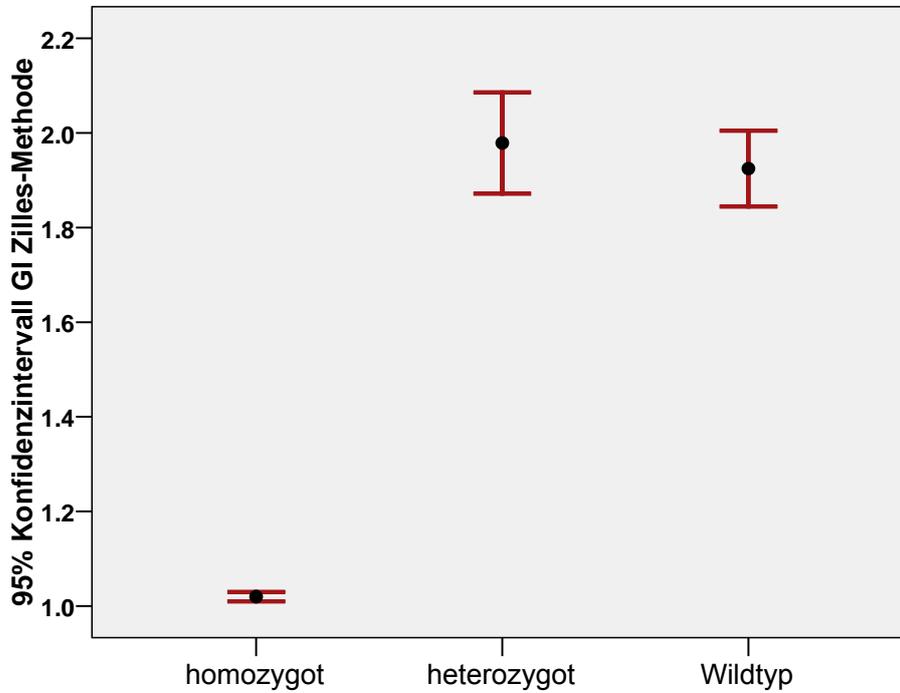
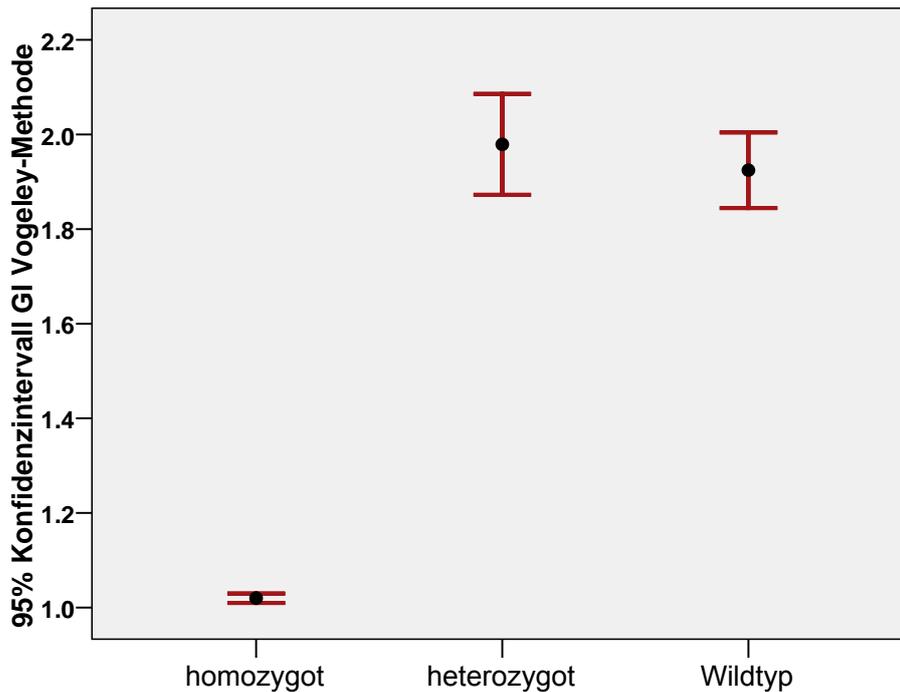


Abbildung 27: Mittelwerte GI für homozygote, heterozygote und Wildtyp-Mäuse mit Fehlerbalken im 95%-Konfidenzintervall nach Vogeley et al. (2000) berechnet.



3.3.3 Subgruppenvergleich

Der Subgruppenvergleich verdeutlichte die Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen (siehe Tab. 24):

- Wildtyp vs. Homozygote Reeler-Maus:
Nach beiden Methoden (Zilles/Vogeley) ergaben sich signifikant erhöhte GI-Mittelwerte bei den Wildtyp-Mäusen im Vergleich zu den homozygoten Reeler-Mäusen. Der mittlere GI war beim Wildtyp um 88,7% höher als bei der homozygoten Reeler-Maus.
- Heterozygote vs. Homozygote Reeler-Maus:
Eine signifikante GI-Erhöhung bei beiden Methoden (Zilles/Vogeley) bestand ebenfalls bei den heterozygoten Reeler-Mäusen im Vergleich zu den homozygoten Tieren. Hier war der mittlere GI um 94% höher.
- Wildtyp und heterozygote Reeler-Maus:
Es konnten keine signifikanten Unterschiede der GI-Mittelwerte zwischen Wildtyp- und heterozygoten Mäusen gefunden werden.

Dementsprechend ergaben sich signifikante Unterschiede im Vergleich der mittleren Konturlängen, die sich bei der Zilles-Methode ergeben, für die Gruppen Wildtyp vs. homozygot und heterozygot vs. homozygot und nicht für den Vergleich Wildtyp vs. heterozygot. Die innere Kontur ist beim Wildtyp um 255,3% länger und bei heterozygoten Mäusen um 289,6 länger jeweils im Vergleich zu homozygoten Reeler-Mäusen.

Um zufällige Signifikanzen durch multiples Testen zu vermeiden, wurden die p-Werte nach Bonferroni korrigiert (siehe Tab. 25). Für alle signifikanten Ergebnisse gilt $p < 0.0005$.

Tabelle 25: Subgruppenvergleich (Wildtyp, heterozygot, homozygot) nach Bonferroni korrigiert

	WT vs. homo	WT vs. hetero	hetero vs. homo
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Kontur innen	<0.0005	0.25	<0.0005
Kontur außen	<0.0005	0.11	<0.0005
GI (Zilles)	<0.0005	1.00	<0.0005
GI (Vogeley)	<0.0005	1.00	<0.0005

Erklärung: Wildtyp (WT), heterozygot (hetero), homozygot (homo)

4 Diskussion

4.1 Meta-Analyse

4.1.1 Ergebnisse

Mit der Meta-Analyse der bisher veröffentlichten Studien (frontale und temporale Region) sollte die Frage nach einer hieraus kalkulierbaren Tendenz zu Hypo-/Hypergyrie, mittel Gyrfikationsindex (GI) gemessen, bei schizophrenen Patienten beantwortet werden. Es wurden nur durch MRT-Bildgebung gewonnene Ergebnisse berücksichtigt. Im *random-effects*-Modell ergaben sich für jeweils beide Hemisphären der untersuchten Regionen keine signifikanten Werte für die standardisierte Mittelwertdifferenz (*Hedges's g*), also folglich keine Tendenz zu einem erhöhten oder erniedrigten GI bei Schizophrenie. Das *fixed-effects*-Modell verdeutlicht bei der Berechnung der Werte für den linken Frontallappen eine Verminderung der Gyrfikation bei schizophrenen Patienten. Die Ergebnisse dieses Modells sollten jedoch kritisch betrachtet werden, da durch die starke Heterogenität der Studien die Bedingungen des *fixed-effects*-Modell nicht eingehalten werden. Der Test für Heterogenität unterstreicht dies höchst signifikant für alle analysierten Hirnareale. Die I-squared-Werte bestätigen, dass bei allen Regionen mehr als 80% (temporal links 82,5%, temporal rechts 81,2%, frontal links 92,5%, frontal rechts 94,5%) der Variabilität durch Heterogenität bedingt sind. Demnach kann bei den einzelnen Studien nicht von festen Bedingungen ausgegangen werden. Die Ergebnisse des *random-effects*-Modells sind somit relevanter.

4.1.2 Heterogenität

Nun stellt sich die Frage, wie die große Heterogenität der Studien erklärt werden kann. Die Anzahl der in die Meta-Analyse eingegangenen Studien ist vor allem für die Untersuchung des Temporallappens (linke Hemisphäre: vier Studien, rechts Hemisphäre drei Studien) gering. Bei der Analyse des linken Lobus frontalis wurden acht Studien eingeschlossen, rechts sieben. Die Anzahl der Probanden variierte bei den einzelnen Studien: Kulynych et al. (1997) untersuchten beispielsweise nur jeweils neun Personen (schizophrene Patienten /Kontrollen), ähnlich Jou et al. (2005), die neun schizophrene Patienten und zwölf Kontrollen miteinbezogen. Dahingegen stellten sich für die Studie von Falkai et al. (2007) 48 schizophrene

Patienten und 41 Kontrollen zur Verfügung, bei Sallet et al. (2003) waren es 40 schizophrene Patienten und 20 gesunde Kontrollen.

Bei einigen wissenschaftlichen Arbeiten bezog sich der Vergleich der schizophrenen Patienten nicht auf gesunde Kontrollen ohne Prädisposition. So wurden etwa auch gesunde Geschwister von Erkrankten mit Schizophrenie (Vogeley et al. 2001) mit diesen verglichen. Harris et al. (2004b) rekrutierten High-Risk-Probanden mit genetischem Risiko, wovon bei einigen später Schizophrenie diagnostiziert wurde. In der Arbeit von Jou et al. (2005) werden nicht erkrankte High-Risk-Probanden gesunden Kontrollen gegenübergestellt. Die MRT-Bilder für die GI-Messung wurden bei beiden Studien in psychisch unauffälligen Zustand aufgenommen. Hierzu im Gegensatz stehen Untersuchungen, bei denen die MRT-Bildgebung der schizophrenen Patienten nach Jahrzehnten der Erkrankung stattfand (z. B. mittlere Erkrankungsdauer bei Falkai et al. 2007: 10,4 Jahre; bei Sallet et al. 2003: 15,8 Jahre). Diese Patienten standen meist auch unter jahrelanger Neuroleptikatherapie, sodass hier ein potentieller Einfluss der Medikation auf die Hirnmorphologie nicht ausgeschlossen werden kann.

Weiterhin ist die Anzahl bearbeiteter Hirnschnitte pro Proband sehr verschieden. Jou et al. untersuchten lediglich ein koronares MRT-Bild pro Versuchsperson, Vogeley et al. (2001) und Falkai et al. (2007) jeweils drei Schnitte pro vermessener Hirnregion. Dahingegen bearbeiteten andere Autoren (z. B. Harris et al. 2004a, Sallet et al. 2003) ca. 50 MRT-Schnitte bei jedem Probanden. Daraus ergibt sich, dass die Autoren an verschiedenen Stellen im frontalen und temporalen Lobus Untersuchungen durchführten. Einige Autoren verwendeten die anteriore Grenze des Corpus callosum als Leitstruktur zur Abgrenzung des Frontallappens (Falkai et al. 2007, Jou et al. 2005, Vogeley et al. 2001). Andere unterteilten den Kortex in eine anteriore (bis Temporallappen) und posteriore (ab erscheinen des Temporal-lappens) Region (Kulynych et al. 1997, Sallet et al. 2003).

In die Meta-Analyse gingen GI-Werte nach verschiedenen Berechnungsmethoden (Zilles et al. 1988, Vogeley et al. 2000) ein. Harris et al. (2004a) verglichen die Methoden und bemerkten einen größeren Einfluss auf den GI durch die individuelle Schnitt-Variabilität bei Verwendung der Vogeley-Methode. In der vorliegenden Arbeit zur cerebellären Foliation wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Berechnungsarten herausgearbeitet.

Bei der Betrachtung des Forest-Plots (Abb. 9) der Ergebnisse des Frontallappens fällt besonders die Studie von Bonnici et al. (2007) ins Auge, da diese eine starke negative Abweichung von den anderen Studien liefert. In der Meta-Analyse ist dies die einzige Studie, in der der *Automated-GI* (*A-GI*) angewendet wurde. Bonnici et al. (2007) modifizierten die von Moorhead et al. (2006) entwickelte automatische Methode, bei der die Konturen zur Errechnung des GI nicht mehr per Hand eingezeichnet werden müssen. Eine Verbesserung der Markierungsfunktion des *A-GI* durch die Gruppe um Bonnici hebt die vorherige Überschätzung der GI-Werte durch das Verfahren von Moorhead et al. (2006) auf. Moorhead et al. (2006) konnten mit automatischer Methode von Hand eingezeichnete GI-Ergebnisse einer anderen Studien replizieren, der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) zwischen automatischen und manuellen GIs lag jedoch nur bei 0,67 (rechts präfrontal). Es ist nicht eindeutig, inwiefern der *A-GI* nach der erneuten Modifikation mit der manuellen Methode vergleichbar ist. Bei der Markierung per Hand wird ein ICC zwischen zwei Untersuchern von 0,9 berichtet (Jou et al. 2005), während dieser Wert, der die Reproduzierbarkeit von der Untersuchung derselben MRT-Bilder beschreibt, bei der automatischen Bearbeitung bei 1,0 (Moorhead et al. 2006) liegt. Mit der automatischen Methode kann der Kortex in 1mm-Abschnitten untersucht werden, während andere manuelle Studien (z. B. Harris et al. 2004a) 4mm-Abstände verwendeten. Somit reduziert der *A-GI* Stichprobenfehler. Bisher ist der Einsatz des *A-GI* auf den präfrontalen Kortex beschränkt, die GI-Daten des temporalen Kortex sind somit alle manuell gewonnen worden.

Die starke Heterogenität der Studien könnte also durch die verschiedenen Probandengruppen und das unterschiedliche Ausmaß der Untersuchung der Hirnregionen mit variabler Anzahl verwendeter Hirnschnitte pro Versuchsperson begründet sein. Des Weiteren wurde in einem Fall der *Automated-GI* benutzt, während alle anderen Studien eine manuelle Markierung der Konturen vornahmen. Diese Heterogenität erschwert eine Vergleichbarkeit der Studien, vor allem die metaanalytische Interpretation.

4.1.3 Gyriifikationsstörung

Unter Annahme des *random-effects*-Modells lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Studien wegen der großen Heterogenität nicht zu einer signifikanten Tendenz der Gyriifikation zusammenfassen.

Trotz verschiedener methodischer Ansätze liefern die einzelnen Studien signifikante Ergebnisse (in Tab. 2 zusammengefasst), die verdeutlichen, dass die Gyriifikation bei Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden gestört ist. Da die Meta-Analyse keine signifikanten Ergebnisse liefert, kann lediglich die Betrachtung der einzelnen Studien Aufschluss geben, ob sich eine Tendenz Richtung Hypo- oder Hypergyriifikation abzeichnet.

Die Mehrzahl dieser Studien bearbeiteten die präfrontale Region und errechneten eine Hypergyriifikation bei schizophrenen Patienten mittels GI (Vogelely et al. 2001, Harris et al. 2004b). Nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen wurde die Post-mortem-Studie von Vogelely et al. (2000), bei der ebenfalls ein erhöhter GI präfrontal gemessen wurde. Ferner konnten für die Meta-Analyse aktuelle Arbeiten, die inzwischen veröffentlicht wurden, nicht mehr berücksichtigt werden (Harris et al. 2007, Stanfield et al. 2008). Diese errechneten einen vergrößerten GI rechts präfrontal bei später erkrankten Probanden bzw. bei High-Risk-Probanden. Von einer verminderten Gyriifikation präfrontal hingegen berichteten Kulynych et al. (1997), die nur die linke Hemisphäre bearbeiteten, Jou et al. (2005), die lediglich einen Schnitt pro Person untersuchten, und Bonnici et al. (2007).

Einige Autoren befassten sich auch mit der Gyriifikation des Temporallappens, wobei Harris et al. (2004a) einen erhöhten GI rechts und die Tendenz zur Hypergyriifikation im linken Lobus temporalis berechneten. Kulynych et al. (1997) und Sallet et al. (2003) bezogen den Temporallappen in ihre Analyse mit ein und beschrieben eine GI-Reduktion der gesamten Hemisphäre (Kulynych et al. nur links untersucht). Eine Interpretation der Studien zum Temporallappen ist durch die geringe Anzahl der Studien erschwert.

Einige wissenschaftliche Arbeiten, auch die Resultate der aktuellen Studien, die nicht mit in die Meta-Analyse eingegangen sind, weisen auf die Rolle der frontalen Hypergyriifikation als Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie hin. Vor allem die Studien, die einen erhöhten GI bei High-Risk-Probanden mit späterer Erkrankung präsentieren (Harris et al. 2004b, 2007), heben den Gyriifikationsindex als potentiellen Prädiktor hervor.

Die kausale Mechanismen, die zur gestörten Gyriifikation führen, und ihre Verknüpfung zur schizophrenen Symptomatik sind derzeit unklar. Der Gyriifikationsindex stellt aber einen aufschlussreichen Parameter dar, um morphologische Korrelate der Schizophrenie, beispielsweise in Form einer frontalen Hypergyriifikation,

zu detektieren. Schizophrenie auch als Gyrfikationsstörung zu betrachten, würde die Hypothese von der Erkrankung als Hirnentwicklungsdefekt unterstreichen.

4.2 GI: humanes Cerebellum

4.2.1 Ergebnisse

Zahlreiche Studien (als Beispiel: Volz et al. 2000) stellten morphologische Abweichungen im Cerebellum schizophrener Patienten heraus und verdeutlichten so die cerebelläre Beteiligung an höheren kognitiven Funktionen und die potentielle Rolle des Kleinhirns bei Schizophrenie. Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurde vor allem im Vermis bei schizophrenen Patienten ein verändertes Volumen gegenüber Kontrollprobanden gemessen (z. B. post mortem: Weinberger et al. 1980; MRT: Okugawa et al. 2003). Es lagen bisher dessen ungeachtet keine Erkenntnisse über die Foliation des Kleinhirns bei Schizophrenie vor. In der vorliegenden Arbeit sollte die Anwendung der Gyrfikations-Messung am humanen Cerebellum klären, inwiefern Unterschiede auch in der cerebellären Faltung zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen bestehen. Hierfür wurden in drei verschiedenen Regionen des Kleinhirns anhand von neuropathologischen Hirnschnitten GI-Werte berechnet: für Vermis, linke und rechte Kleinhirnhemisphäre.

Die GI-Berechnungen ergaben eine signifikant erniedrigte Faltung im Vermis bei schizophrenen Patienten, sowohl mit der Methode nach Zilles et al. (1988), als auch nach Vogelely et al. (2000) bestimmt. Es ließen sich keine signifikanten Differenzen in der Foliation der cerebellären Hemisphären und in einem nach Galaburda et al. (1987) bestimmten Asymmetrie-Koeffizienten zwischen Schizophrenen und gesunden Probanden erkennen. Eine signifikante Beeinflussung der GI-Werte durch die Geschlechtszugehörigkeit konnte vorher ausgeschlossen werden. Es konnten keine Korrelationen der GI-Daten mit Alter, Post-mortem-Intervall, Hirngewicht und Krankheitsdauer für die Diagnosegruppen (Kontrollprobanden/schizophrene Patienten) gefunden werden. Als Zufallsbefund ergab sich eine Korrelation des Post-mortem-Intervalls mit dem Asymmetrie-Koeffizienten in der Gesamtstichprobe, die inhaltlich nicht begründbar ist. Die Korrelation der GI-Werte nach der Zilles- und der Vogelely-Methode war für alle betrachteten Regionen und den Asymmetrie-Koeffizienten sehr hoch.

4.2.2 Strukturelle und funktionelle Untersuchungen des Cerebellums

Vor allem mit der Betrachtung des Vermis wurden bisher, wie auch in der aktuellen Gyrfikationsmessung, signifikante Ergebnisse im Vergleich zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden erzielt. Dabei wurde noch keine Analysen der Foliation des Vermis bei Schizophrenie durchgeführt, sondern vorwiegend das Volumen des Kleinhirnwurms wie auch des gesamten Cerebellums gemessen. Die Untersuchungen des Vermisvolumens wurden methodisch auf verschiedene Arten durchgeführt (postmortale Hirnschnitte, CT, MRT), was den Vergleich schwierig macht. Eine frühe Post-mortem-Studie (Weinberger et al. 1980) fand ein reduziertes Volumen im anterioren Vermis schizophrener Patienten, während Supprian et al. (2000) ebenfalls anhand von neuropathologischen Hirnschnitten keine Gruppenunterschiede feststellten. Mittels CT wurde von cerebellärer Atrophie und vermindertem Volumen des Vermis berichtet (Heath et al. 1982, Lippmann et al. 1982).

Die Ergebnisse der im Folgenden genannten MRT-Studien sind inkonsistent. Volz et al. (2000) fanden reduzierte Volumina in der linken Kleinhirnhemisphäre und im rechten cerebellären Vermis sowie im Frontallappen, Temporallappen und Thalamus. Eine weitere Untersuchung an 65 schizophrenen Patienten und 65 Kontrollen ermittelte ein verringertes Volumen des Gesamtvermis mit verkleinertem anterioren Lobus (Nopoulos et al. 1999). Loeber et al. (2001) stellten einen verkleinerten inferioren Vermis beim Vergleich von 19 mit Neuroleptika behandelten chronisch schizophrenen Patienten zu 19 Kontrollen fest. Ichimiya et al. (2001) entdeckten eine reduzierte Vermisausdehnung bei 20 männlichen Neuroleptika naiven Patienten verglichen mit 20 männlichen Versuchspersonen. Verschiedene Studien ermittelten eine Volumenreduktion vor allem des posterior superioren und des anterioren Vermis, sowohl bei chronischer Schizophrenie als auch bei Patienten in der ersten Episode (nur männliche Probanden: Okugawa et al. 2002; Probanden beider Geschlechter: Okugawa et al. 2003, 2007). Die Ergebnisse der Studien bei schizophrenen Patienten, die vor der MRT-Aufnahme nicht mit Neuroleptika behandelt worden waren (Ichimiya et al. 2001, Okugawa et al. 2007), sprechen gegen eine medikamentös bedingte Veränderung des Vermis. Andere Studien errechneten im Gegensatz hierzu ein vergrößertes Vermisvolumen bei Schizophrenen (Levitt et al. 1999, Lee et al. 2007).

In der MRT-Studie von Sullivan et al. (2000) bestanden Defizite im Vermisvolumen nur bei gleichzeitig bestehendem Alkoholismus, aber auch in einer Kontrollgruppe von untersuchten alkoholabhängigen Patienten. Eine aktuelle Studie von Varnäs et al. (2007) vergleicht die Volumina des Kleinhirnwurmes von schizophrenen Patienten, Alkoholabhängigen und gesunden Probanden. Bei Alkoholabusus war das Volumen von anteriorer und posterior superiorer Subregion im Vermis reduziert, während bei schizophrenen Patienten nur das posterior superiore Volumen verringert war. Diese Studien deuten an, dass Veränderungen im anterioren Vermis durch chronischen Alkoholkonsum bedingt sein könnten, während Abweichungen des posterioren Anteils auf die Erkrankung selbst zurückzuführen sein sollen.

Die meisten dieser Veröffentlichungen berichten über ein erniedrigtes Vermisvolumen vor allem in der posterioren Region. Das signifikante Ergebnis der vorliegenden Arbeit, ein erniedrigter GI im Vermis des posterioren Cerebellums, verdeutlicht eine gestörte Morphologie bei schizophrenen Patienten in jenem Teil des Wurmes, in dem auch in den bereits aufgeführten volumetrischen Studien Abweichungen beschrieben wurden, die nicht einem Alkoholabusus zuzuschreiben sein sollen. Die Volumenreduktion im Vermis könnte wie auch die erniedrigte Gyriifikation der Ausdruck einer Hirnentwicklungsstörung sein, welche an der Entstehung der Schizophrenie beteiligt ist.

Die Foliation der Hemisphären war nach der aktuellen GI-Bestimmung nicht signifikant verändert. Ähnlich verhält es sich mit dem Volumen der cerebellären Hemisphären in aktuellen Studien. Während eine prospektive Studie Volumendefizite der rechten Hemisphäre nachwies (DeLisi et al. 1997), konnten vor allem die Studien der letzten fünf Jahre keine Differenzen des Hemisphärenvolumens zwischen Schizophrenen und Kontrollprobanden nachweisen (Okugawa et al. 2003, Joyal et al. 2004, Lee et al. 2007).

Weiterhin konnte in der Gyriifikations-Untersuchung keine Differenz des Asymmetrie-Koeffizienten ermittelt werden. Diesbezüglich unterscheiden sich die Studien zur cerebellären Volumen-Asymmetrie. In einer MRT-Arbeit von Levitt et al. (1999) wurde die Tendenz zu größerer Volumen-Asymmetrie, links größer rechts, gemessen, wohingegen Loeber et al. (2001) eine verminderte Asymmetrie der Hemisphären feststellten. Eine weitere Studie mit 69 Patienten der ersten Episode (37 Männer, 32 Frauen) und 49 gesunden Kontrollen (27 Männer, 22 Frauen) fand

Veränderungen der Asymmetrie ausschließlich bei Männern (Szeszko et al. 2003). Inwiefern hiernach generell bei Schizophrenie eine veränderte Asymmetrie bestehen könnte, lässt sich nicht eindeutig bestimmen.

Auch funktionelle Untersuchungen ermittelten Veränderungen vor allem im Vermis. Verringerte Spiegel von NAA (N-Acetylaspartat), einem selektiven Marker für neuronale Integrität, wurden in einer Studie an 20 schizophrenen Patienten mit chronischer Medikation im anterioren Vermis im Vergleich zu 15 Kontrollpersonen im MRT gemessen. Dabei gab es keine Assoziation zwischen den NAA-Messungen und der Krankheitsdauer oder der Neuroleptikadosis (Deiken et al. 2001). Ende et al. (2005) fanden erniedrigte NAA-Level im cerebellären Kortex und im Vermis. Weiterhin wurde von Kircher et al. (2001) eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung formaler Denkstörungen und der Aktivierung des Vermis im Rohrschachtest beobachtet. Eine Messung des NAA/Kreatinphosphokreatin-Quotienten und anderer Metaboliten ergab hingegen keine signifikanten Veränderungen im rechten und linken Cerebellum (Eluri et al. 1998). Somit stehen auch bei funktionellen und biochemischen Untersuchungen Abweichungen des Vermis im Vordergrund. Eine aktuelle Studie verdeutlicht eine Erniedrigung des Blutflusses (mittels PET) im Vermis, aber auch im lateralen Cerebellum, Thalamus und der posterioren Insula medikationsfreier schizophrener Patienten während einer verbalen Aufgabe (Andreasen et al. 2008). Die Befunde auch im lateralen Cerebellum könnten auf den Abruf typischer *Theory-of-Mind*-Fähigkeiten in der Studie zurückzuführen sein, die darin bestehen, Gefühle, Absichten und Meinungen in anderen Personen zu vermuten. Diese höheren kognitiven und emotionalen Fähigkeiten werden unter anderem auch den Kleinhirnhemisphären zugeschrieben (Schmahmann 2004) und würden somit bei Defiziten unter Schizophrenie zum genannten Ergebnis auch im lateralen Cerebellum führen.

Die Beeinträchtigungen im kortiko-thalamo-cerebellären Netzwerk könnten die Grundlage der Schizophrenie sein, wie von der Gruppe um Andreasen postuliert wurde. Innerhalb dieses Netzwerks scheint auch der Vermis eine entscheidende Rolle zu spielen, worauf die Ergebnisse der funktionellen Studien hinweisen. Eine Foliationsstörung des Vermis, wie mit der GI-Untersuchung gemessen, könnte als Ausdruck einer entwicklungsbedingten neuronalen Dysfunktion, die Insuffizienz des Netzwerks hervorrufen.

4.2.3 Methodik

Verglichen mit Kortextfaltungsabweichungen des Cerebrums wurden Foliationsveränderungen des Cerebellums in der Erforschung neuropsychiatrischer Erkrankungen bisher kaum Aufmerksamkeit geschenkt. Mittels MRT-Bildgebung können zwar Lobuli und Sublobuli identifiziert, jedoch nicht die einzelnen Folia erkannt werden, was eine quantitative Analyse der Kleinhirnfaltung einschränkt (Demaerel 2002). Folglich wurde bei der aktuellen GI-Messung auf neuropathologische Hirnschnitte zurückgegriffen, um die cerebelläre Faltung zu erfassen. Die Foliationsmessung des Kleinhirns ist somit bisher nur durchführbar an verstorbenen Personen und nicht zur initialen Diagnose oder zum Nachweis von Foliationsveränderungen als Vulnerabilitätsfaktor geeignet.

Der Kortex des Kleinhirns bildet sich ähnlich dem cerebralen Kortex in einem Prozess aus Zellproliferation und Migration, bei dem die typische Zellschichtung entsteht. Eine falsche Orientierung der verschiedenen Zelltypen führt zu abweichender Zellaggregation und schließlich zu einer veränderten Schichtung des Kortex. Es wird diskutiert, inwieweit die Foliation mechanisch oder auch genetisch festgelegt ist. Einige Autoren sprechen von genetisch determinierten Funktionen der einzelnen Folia (Welker 1990b, Sudarov und Joyner 2007). Die Kleinhirnfaltung wurde bisher vorwiegend an Ratten und Mäusen beurteilt, dafür wurden verschiedene Indices eingesetzt. Der Gyrifikationsindex nach Zilles et al. (1988) wurde bei der aktuellen Untersuchung erstmals am Cerebellum angewendet.

Der GI ergibt sich aus dem Quotienten der inneren Konturlänge, die bis in die Tiefe der Sulci eines frontalen Hirnschnitts hineinreicht, und der äußeren Konturlänge, die tangential zur Oberfläche verläuft. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen Hirnvolumen und GI in Erwachsenenhirnen gemessen (Armstrong et al. 1995). Es wurden weiterhin an neurologisch unauffälligen Hirnen (25 Männer, 36 Frauen) keine signifikanten Geschlechtsunterschiede des GI gemessen (Zilles et al. 1988). Auch in unserer aktuellen GI-Analyse im Cerebellum stellte das Geschlecht keinen bedeutsamen Einflussfaktor dar. Die Korrelation von GI und Hirnvolumen wurde nicht bestimmt. In Studien mit GI-Vergleichen zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen korrelierte der GI negativ mit dem Volumen der grauen Substanz, aber nicht mit dem der weißen Substanz (Falkai et al. 2007, Vogeley et al. 2000). Eine weitere Arbeit fand Korrelationen nur in der rechten Hemisphäre (Harris et al 2004b), während eine andere keine Verbindung

zwischen Volumen und GI feststellte (Kulynych et al. 1997). In unserer Studie konnten wir aufgrund fehlender serieller Hirnschnitte keine Messungen des Volumens der grauen Substanz durchführen. Eine neuere Studie (Im et al. 2008) maß die Kortexfaltung dreidimensional im MRT an Gesunden und fand Unterschiede in der Gyrifikation zwischen großen und kleinen Gehirnen. Es ist laut Im et al. (2008) nicht auszuschließen, dass die zweidimensionale GI-Messung Einflüsse des Hirnvolumens auf die Kortexfaltung maskiert. Des Weiteren soll man nach diesen Autoren nicht zwischen wenigen tiefen Sulci und einer großen Anzahl flacher Sulci unterscheiden können.

Die zweidimensionale Gyrifikationsmessung kann ferner durch die Orientierung der Hirne und die Richtung der Schnitte beeinflusst werden. Sie ist jedoch unabhängig vom Schrumpfmaß der Hirne durch Dehydratation und Gewebereinbettung (Zilles et al. 1988).

Die Konturen wurden bei der GI-Messung des Cerebellums nur von einem Untersucher eingezeichnet, ein Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) wurde nicht berechnet. Der Zeitaufwand der manuell durchgeführten Markierung der Konturen war im Vergleich zu dem bei Studien, die den GI am Cerebrum anwendeten, höher, da die Foliation des Cerebellums komplexer und detaillierter ist als die Gyrifikation des Großhirns. Die Markierung von Vermis und Hemisphären erfolgt nach dem in Abb. 5 und 6 demonstrierten Schema, könnte jedoch im Vermis von anderen Untersuchern modifiziert werden, da es bisher kein festgelegtes Schema gibt. Pro Hirn wurden vier 20µm-Schnitte des medialen posterioren Cerebellums vermessen, die keinen einheitlichen Abstand hatten, da dem Untersucher keine seriellen Schnitte zur Verfügung standen. Dies muss bei Überlegungen zur Aussagekraft der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die neun schizophrenen Probanden erhielten während ihres Krankheitsverlaufs (Erkrankungsdauer $16,6 \pm 12,6$) klassische Neuroleptika, sodass ein Einfluss der Medikation auf den GI nicht ausgeschlossen werden kann. Die Resultate volumetrischer Studien an Neuroleptika naiven Patienten deuten jedoch darauf hin, dass besonders im Vermis des posterioren Cerebellums keine Beeinflussung der Ergebnisse durch Medikamente oder Alkohol statt findet (Ichimiya et al. 2001).

Es wurde weiterhin nicht zwischen den einzelnen Untergruppen der Schizophrenie unterschieden (z. B. paranoid-halluzinatorisch, hebephren oder kataton), somit

können keine differenzierten Aussagen zur Foliation einzelner Subtypen gemacht werden.

Bei den zwei GI-Kalkulationsmethoden nach Zilles et al. (1988) und Vogelely et al. (2000) war die Korrelation sehr hoch, die Ergebnisse aus den verschiedenen Berechnungen unterschieden sich nicht signifikant. Für Harris et al. (2004a) ergab sich bei der Kalkulation nach der Vogelely-Methode ein größerer Einfluss durch die individuelle Schnitt-Variabilität auf den GI. Die signifikanten Ergebnisse dieser Studie im rechten Temporallappen nach Vogelely wurden mit der Berechnung nach Zilles auf ein nicht signifikantes Level verschoben. Eine solche Beeinflussung der Ergebnisse durch die Anwendung der zwei Kalkulationsarten konnte hier nicht bestätigt werden.

Mit der GI-Berechnung werden Unterschiede in der cerebellären Kortexfaltung zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollen detektiert. Diese Abweichungen könnten auf der Grundlage einer gestörten neuronalen Entwicklung mit veränderter Zellmigration und abnormer Konnektivität schon während der neuronalen Entwicklung zur Entstehung der Schizophrenie beitragen.

4.2.4 Bedeutung der Ergebnisse für Schizophrenie-Konzepte

Das Hauptergebnis der Foliationsanalyse liegt im erhöhten GI im Vermis schizophrener Patienten, während sich die Faltung der Hemisphären von schizophrenen Patienten nicht signifikant von Kontrollen unterschied. Auch bereits genannte Studien fanden Unterschiede vor allem im posterioren Anteil des Kleinhirnwurms, während bei Veränderungen im anterioren Vermis eine Beeinflussung durch Alkoholabusus nicht auszuschließen ist (Varnäs et al. 2007). Nun stellt sich folglich die Frage, warum die Abweichungen gerade im Vermis zu finden sind und wie diese sich klinisch bemerkbar machen.

Schmahmann und Sherman (1998), die Patienten mit isolierten cerebellären Läsionen untersuchten, konnten gestörten Kleinhirnarealen im Rahmen des cerebellär kognitiv affektiven Syndroms bestimmte klinische Symptome zuordnen. Nach einem von Schmahmann (2004) entwickelten Schema ermöglichen die lateralen Hemisphären die Modulation von höheren kognitiven und komplexen motorischen Funktionen, wohingegen der Lobus flocculonodularis und der anteriore Vermis der Stand- und Gangkontrolle dienen, dementsprechend sensomotorisch arbeiten. Der anteriore Vermis könnte folglich an der Entstehung der so genannten *soft signs*,

diskreter senso-motorischer Symptome bei Schizophrenie z. B. mit gestörter motorischer Koordination oder integrativ sensorischer Dysfunktion, beteiligt sein. Diese wurden von Gupta et al. (1995) und Ho et al. (2004) auch bei Patienten beobachtet, die nicht unter dem Einfluss von Neuroleptika standen. Der posteriore Vermis und die Nucl. fastigii hingegen werden als limbisches Cerebellum betrachtet und sollen an der Regulation von Emotion, Intellekt und Affekt beteiligt sein. In der erwähnten Studie (Schmahmann und Sherman 1998) führten Läsionen im Vermis zu Beeinträchtigungen des Wortflusses und abstrakten Denkens sowie zu Persönlichkeitsveränderungen, Abstumpfung des Affekts und inadäquatem Verhalten. Diese Qualitäten sind für die Schizophrenie von besonderer Relevanz, da sie besonders häufig beeinträchtigt sind.

Einige Studien setzten die morphologischen Befunde in Relation zu klinischen Symptomen und kognitiven Defiziten. Bei Levitt et al. (1999) korrelierte die weiße Masse des Vermis mit der Schwere der positiven Symptome, der Denkstörung und der Beeinträchtigung im verbalen Gedächtnis. Eine Studie mit 20 Neuroleptika naiven Schizophrenen und 20 Kontrollen (Ichimiya et al. 2001) fand eine signifikante Korrelation der Reduktion des Vermisvolumens und einem Score der Unterkategorien *Depression* und *Paranoia* des verwendeten *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)* zur Einordnung der klinischen Symptome. Andere Schizophrenie-Studien konnten allerdings keine Assoziationen von Volumina (Vermis und Kleinhirnhemisphären) mit der Ausprägung klinischer Symptome, anhand von *Global Assessment of Functioning (GAF)* gemessen, erkennen (DeLisi et al. 1997, Joyal et al. 2004). Der Vergleich dieser verschiedenen klinischen Interviewtests ist jedoch limitiert durch unterschiedliche Bedingungen mit anderen Schwerpunkten wie beispielsweise die Untersuchung einzelner Untergruppen im BPRS. Eine wissenschaftliche Arbeit über das *Fragile-X-Syndrom*, einer genetisch bedingten kognitiven Behinderung, berichtet über eine Größenreduktion des posterior inferioren und superioren Vermis, die mit einer kognitiven Dysmetrie assoziiert war. Kognitive Defizite wurden hierbei mittels IQ gemessen (Mostofsky et al. 1998). Es wird angenommen, dass der Vermis in die kognitiven Symptome der Schizophrenie involviert ist, auch wenn entsprechende Symptome vor allem bei schwerwiegenden Läsionen z. B. durch fokale Schlaganfälle beobachtet werden konnten (Schmahmann und Sherman 1998).

Eine Beteiligung des Cerebellums an kognitiven Funktionen und somit an der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen wurde erst in den letzten Jahrzehnten genauer betrachtet. Die Erkenntnisse von Schmahmann und Sherman (1998) über Beeinträchtigungen von räumlicher Wahrnehmung, Abstraktion, Wortfluss und Arbeitsgedächtnis sowie Persönlichkeitsveränderungen, unangemessenem Verhalten und Affektverflachung bei Läsionen des Kleinhirns als cerebellär kognitiv affektives Syndrom verdeutlichen die Bedeutung des Cerebellums für höhere kognitive Funktionen. Auch die Gruppe um Andreasen bekräftigte anhand mehrerer Studien (z. B. Andreasen et al. 1995, 1996, 2008) unter anderem die Aktivierung des Kleinhirns im PET bei Worterinnerungstest mit gesunden Probanden, aber auch Defizite in bestimmten Hirnarealen wie dem Cerebellum bei Schizophrenie. Aus diesen Hirnregionen ergibt sich laut Andreasen ein Regelkreis, der das Cerebellum über den Thalamus mit dem präfrontalen Kortex verbindet, der kortiko-cerebello-thalamo-kortikale Schaltkreis (CCTCC). Eine Störung innerhalb dieses Regelkreises soll zu Koordinationsproblemen kognitiver Funktionen führen, der kognitiven Dysmetrie, welche die vielfältigen Symptome der Schizophrenie verursacht. Auch andere Autoren fanden funktionelle Beeinträchtigungen des Regelkreises. Mittels PET entdeckten Volkow et al. (1992) einen geringeren cerebellären Metabolismus bei 18 chronisch schizophrenen Patienten gegenüber 12 Kontrollen, wobei die Patienten jedoch Neuroleptika erhielten, sodass ein Einfluss der Medikamente nicht auszuschließen ist. Eine weitere Studie ermittelte einen geringeren regionalen Blutfluss im Kleinhirn schizophrener Patienten während einer Gedächtnisaufgabe (Wiser et al. 1998). Crespo-Facorro et al. (1999) entdeckten ebenfalls an 14 schizophrenen Patienten ohne Medikation im Vergleich zu 13 Kontrollprobanden bei Wortwiedererkennungsaufgaben einen schwächeren Anstieg des Blutflusses in Strukturen des Regelkreises.

Auch bei Studien zur Gyrfikation wurden Abweichungen vor allem in Hirnregionen dieses neuronalen Schaltkreises gefunden. Die aktuelle Anwendung des GI im Cerebellum ergab eine signifikante Reduktion der Faltung des Vermis, einem Anteil des Kleinhirns, in dem mit struktureller und funktioneller Bildgebung bereits Veränderungen bei Schizophrenen entdeckt wurden. Weiterhin ist nach mehreren Studien, in denen der GI von schizophrenen Patienten und Kontrollen verglichen wurde, die Gyrfikation bei den Patienten präfrontal verstärkt (Vogelely et al. 2000, 2001, Harris et al. 2004b, Falkai et al. 2007, Harris et al. 2007). Somit sind Verän-

derungen der Gyrfikation bzw. Foliation bisher vornehmlich im Frontallappen und nun auch Cerebellum gefunden worden, also in den Anteilen des präfrontal-thalamisch-cerebellären Netzwerks welches für Andreasen et al. (1996) die Grundlage der kognitiven Dysmetrie darstellt.

Die gestörte Gyrfikation könnte außerdem ein morphologisches Korrelat einer neuronalen Zellmigrationsstörung auf der Basis eines bei schizophrenen Patienten gefundenen Reelin-Mangels, eines für die korrekte Positionierung der Neurone in der Hirnentwicklung mitverantwortlichen Proteins, darstellen (Impagnatiello et al. 1998). Die Ergebnisse der GI-Messung im Cerebellum liefern einen weiteren Hinweis auf ein bei Schizophrenie gestörtes Netzwerk, das neben kortikalen Arealen des Cerebrums auch das Cerebellum betrifft, und bekräftigen die Hypothese der kognitiven Dysmetrie bei Schizophrenie.

Inwiefern der verminderte GI im cerebellären Vermis ähnlich der frontalen Hypergyrie als Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie dienen kann, könnten zukünftige Studien an High-Risk-Probanden verdeutlichen. Die Durchführung solcher Studien ist jedoch bisher limitiert durch die Auflösung der MRT-Bildgebung, da einzelne Folia nicht identifiziert werden können, sodass nur neuropathologische Methoden zur cerebellären GI-Messung zu Verfügung stehen.

4.3 GI: Reeler-Maus-Cerebellum

4.3.1 Ergebnisse

Tiermodelle wie die Reeler-Maus leisten einen wichtigen Beitrag bei der Aufklärung komplexer Mechanismen, die an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt sind. Zwischen heterozygoter Reeler-Maus und schizophrenen Patienten wurden morphologische und neurophysiologische Analogien gefunden. Mit der aktuellen Untersuchung sollten Unterschiede in der Kleinhirnfaltung zwischen dem Wildtyp, homozygoter und heterozygoter Reeler-Maus mit der GI-Messung genauer betrachtet werden. Insbesondere der Vergleich Wildtyp und heterozygote Reeler-Maus ist von Interesse, um die Rolle der heterozygoten Reeler-Maus als Modell für Schizophrenie hinsichtlich einer potentiellen Analogie bei der Foliation zu erfassen.

Bei beiden Berechnungsmethoden des GI (Zilles et al. 1988, Vogelely et al. 2000) unterschied sich der Wildtyp und die heterozygote Maus jeweils signifikant von der

homozygoten Reeler in der Kleinhirnfaltung. Diese Ergebnisse sind auch beim Anblick der Abb. 7 und 8 nachvollziehbar, da die cerebelläre Faltung beim homozygoten Tier erkennbar gestört ist. Es konnten keine signifikanten Abweichungen im GI zwischen Wildtyp und heterozygoter Maus festgestellt werden. Dies gilt sowohl für die Berechnung nach Zilles, als auch für die Vogelely-Methode.

4.3.2 Morphologischer Phänotyp Reeler-Maus

Die Reeler-Maus, eine Spontanmutation der Hausmaus, ist durch ein Reelin-Defizit charakterisiert. Das Glykoprotein Reelin wird normalerweise von Cajal-Retzius-Zellen und Körnerzellen des Cerebellums sezerniert und beeinflusst die Wanderung der Neurone und somit die laminäre Ordnung im zentralen Nervensystem (D’Arcangelo et al. 1995, Goffinet 1979). Die gestörte Zellmigration führt zu Veränderungen von Zell-Zell-Interaktionen und axonaler Projektion besonders ausgeprägt im cerebralen und im cerebellären Kortex (Goffinet 1992). Diese entwicklungsbedingten Abweichungen weisen Parallelen zu Aspekten der neuropsychiatrischen Erkrankungen Schizophrenie, Autismus und Lissenzephalie auf, so dass heterozygote und homozygote Reeler-Maus als strukturelle Modelle diese Beschaffenheiten demonstrieren könnten (Fatemi 2005).

Mit der aktuellen GI-Messung im Cerebellum konnten signifikante Unterschiede der Foliation zwischen Wildtyp, heterozygoter und homozygoter Reeler-Maus festgestellt werden. Dabei war der GI sowohl beim Wildtyp, als auch bei der heterozygoten Reeler-Maus deutlich höher als bei Homozygoten. Bisher wurde die Foliation des Reeler-Cerebellums nicht mit dem GI quantitativ gemessen. Trotzdem lieferten einige Studien Anhaltspunkte für die beeinträchtigte Organisation der Kleinhirnarchitektur und bestätigen auf diese Weise die Ergebnisse. Goffinet (1983) berichtete von einer zunehmenden Defizienz der Foliation bei der homozygoten Reeler-Maus mit dem Beginn der normalen Kleinhirnfaltung am 17. Entwicklungstag des Mausembryos. Das Cerebellum der homozygoten Reeler-Maus ist in hohem Maße atrophiert und besteht nur aus einem einzigen Lobulus (Goffinet et al. 1984). Die Erkenntnis vom vollständigen Fehlen einer Einteilung in Lobuli impliziert eine gestörte Foliation, die in der aktuellen Untersuchung erstmals quantitativ bewiesen wurde. Auch die veränderte Anzahl und Anordnung von Zellen des cerebellären Kortex bestätigten die GI-Ergebnisse. So formen einige Purkinjezellen eine Monolayer-Zellschicht, während die Mehrheit in heterotopen Positionen oder

subkortikal unter den Körnerzellen liegt (Goffinet et al. 1984). Die Anzahl der Körner- und Purkinjezellen ist stark reduziert (Heckroth et al. 1989). Trotz der massiv veränderten Organisation und dem Fehlen von abgrenzbaren Lobuli gibt es Hinweise in einer anderen Studie, dass Afferenzen aus Hirnstamm und Vestibularorgan nicht zufällig verteilt sind, sondern bestimmte Zielregionen im Cerebellum ansteuern, die jedoch nicht an ihrer ursprünglichen Position liegen. (Vig et al. 2005). Eine Untersuchung des Verlaufs von myelinisierten Nervenfasern im Cerebellum schildert eine veränderte Verteilung des Myelins als Resultat einer Dysorganisation der Kleinhirnarchitektur (Mikoshiya et al. 1983/1984). Eine neuere Studie fand mittels Magnetresonanztomografie schwerwiegende Veränderungen zwischen Wildtyp und Homozygoten. Die Kleinhirngröße, als Fläche im medianen Sagittalschnitt gemessen, war bei homozygoten Reeler-Mäusen um 76% reduziert. Zusätzlich wurden Unterschiede in der Form (*shape characteristics*) des Cerebellums und in der Form und im Volumen anderer Strukturen wie Bulbus olfactorius, Hippokampus, Seitenventrikel und Frontal-/Temporallappen gefunden (Badea et al. 2007).

Im Weiteren zeigte die aktuelle GI-Messung keine Unterschiede in der Foliation zwischen Wildtyp und heterozygoter Reeler-Maus. Auch Badea et al. (2007) konnten in der vermessenen Kleinhirnfläche im Sagittalschnitt keine Unterschiede zwischen Heterozygoten und Wildtyp feststellen. Von den Autoren wurden zahlreiche Aspekte wie Gesamthirn, Ventrikel und Hippokampus in Volumen- und Flächenmessungen verglichen. Für die meisten dieser Bereiche waren heterozygote und Wildtyp-Mäuse nicht signifikant zu unterscheiden. Es konnte jedoch ein vergrößertes Ventrikelvolumen bei Heterozygoten im Vergleich zum Wildtyp bestimmt werden.

Unterschiede zwischen Heterozygoten und Wildtyp scheinen nicht morphologisch auffällig zu sein, sondern nur auf zellulärer Ebene erfassbar wie Studien unter anderem zur Zelldichte und Reelin-Expression verdeutlichen (Liu et al. 2001, Tueting et al. 1999). Dagegen zeigt die homozygote Reeler-Maus im Vergleich zum Wildtyp grobe strukturelle Veränderungen, die auch bei schizophrenen Patienten beschrieben wurden, z. B. ein kleinerer Vermis (Ichimiya et al. 2001) sowie reduzierte Volumina von Hippokampus und Amygdala (Lawrie und Abukmeil 1998). Lediglich das vergrößerte Ventrikelvolumen lässt sich bei homozygoten und heterozygo-

ten Reeler-Mäusen finden, was eine Analogie zum erhöhten Ventrikelvolumen bei schizophrenen Patienten darstellt (Wright et al. 2000).

4.3.3 Methodik

Die mittels GI durchgeführte quantitative Messung der Foliation bei Wildtyp, heterozygoter und homozygoter Reeler-Maus wurde an medianen Sagittalschnitten durchgeführt. Die Anwendung der GI-Analyse ist bisher lediglich nach der Vorgehensweise von Zilles et al. (1988) an humanen Frontalschnitten durchgeführt worden. Im Sagittalschnitt ist das Foliationsmuster des Vermis entlang der anterior-posterioren Achse besonders gut nachzuvollziehen. Ab dem 17. Entwicklungstag wirft sich das Cerebellum entlang der anterior-posterioren Achse in fünf Falten. Anschließend entwickeln sich aus den fünf kardinalen Lobuli die zehn Basislobuli eines jeden adulten Säugetiers, die sich speziesabhängig weiter unterteilen (Sillitoe und Joyner 2007). Sollten also in der Entwicklung der Kleinhirnfoliation Defizite auftreten, könnten diese im Sagittalschnitt durch den Vermis beurteilt werden. Sudarov und Joyner (2007) untersuchten die Entwicklung der cerebellären Faltung, indem sie markierte Umrisse, ähnlich der inneren Kontur der GI-Messung nach Zilles et al. (1988), im Sagittalschnitt übereinander legten. Des Weiteren wurden in unserer Analyse der humanen Foliation Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollen im Vermis, nicht aber in den Kleinhirnhemisphären, gefunden.

Das Geschlecht der Mäuse war für den GI-Untersucher nicht bekannt, sodass potentielle geschlechtsabhängige Einflüsse nicht analysiert wurden. Andere Autoren struktureller Studien am Cerebellum, die z. B. die Organisation der Neurone im cerebellären Kortex, morphologische Besonderheiten an Wildtyp-, heterozygoten und homozygoten Reeler-Mäusen oder afferente Projektionen des Cerebellums untersuchten, unterschieden ebenfalls nicht zwischen männlichen und weiblichen Versuchstieren (Goffinet 1984, Badea et al. 2007, Vig et al. 2005). Dahingegen scheint die besondere Beachtung des Geschlechts bei verhaltensbiologischen Studien an der heterozygoten Reeler-Maus von Bedeutung zu sein. Salinger et al. (2003) arbeiteten mit Wildtyp-Mäusen und Heterozygoten beider Geschlechter und entdeckten im Verhaltenstest keine Unterschiede, während Tueting et al. (1999) an männlichen Heterozygoten Defizite nachwiesen.

Ferner war wie auch bei der GI-Anwendung am humanen Cerebellum die Korrelation bei den zwei GI-Kalkulationsmethoden nach Zilles et al. (1988) und Vogeley et al. (2000) sehr hoch.

4.3.4 Heterozygote Reeler-Maus als Modell?

Der klinische Phänotyp der Schizophrenie ist sehr vielschichtig, sodass die Forschung sich mit Hilfe von Tiermodellen auf einige wenige Merkmale zu konzentrieren versucht. Ergebnisse verschiedener Studien liefern Anhaltspunkte für die heterozygote Reeler-Maus als geeignetes Modell. Diese Mäuse besitzen ein mutiertes Reelin-Gen und produzieren demgemäß nur 50% der normalen Reelin-Menge. Reelin beeinflusst in der Embryogenese die Wanderung der Neurone und Zellproliferation und hat Einfluss auf die synaptische Plastizität (Tueting et al. 1999, Costa et al. 2001). Auch bei 18 schizophrenen Patienten im Vergleich zu 18 Kontrollen wurde in postmortalen Gehirnuntersuchungen ein um 50% reduzierter Reelin-mRNA- und Reelin-Protein-Gehalt gefunden (Impagnatiello et al. 1998). Weitere neuroanatomische und neurochemische Gemeinsamkeiten zwischen heterozygoten Reeler-Mäusen und schizophrenen Patienten sind im Folgenden aufgezählt:

- Verminderte Expression dendritischer Dornen (Liu et al. 2001, Glantz und Lewis 2000)
- Reduzierte Dichte Neuropil, Anstieg neuronaler Dichte (Liu et al. 2001, Costa et al. 2001)
- Mangel an Glutamatdecarboxylase (GAD67) (Costa et al. 2002b, Guidotti et al. 2000)
- Ungewöhnliche Verteilung NAPDH-Diaphorase positiver Neurone (Tueting et al. 1999, Akbarian et al. 1993).

Bei schizophrenen Patienten werden diese Veränderungen auf der Grundlage einer verminderten Reelin-Expression als Ausdruck einer erhöhten Vulnerabilität betrachtet, die die Entstehung einer Psychose begünstigt (Impagnatiello et al. 1998).

Auch auf verhaltensbiologischer Ebene gibt es Hinweise auf Defizite der haploinsuffizienten Reeler-Maus, die kontrovers diskutiert werden. Die Minderung einer Schreckreaktion durch einen schwachen Reiz vor dem Schreckreiz (Präpulsinhibition, PPI) ist nach einer Studie an heterozygoten Tieren (Tueting et al. 1999) abgeschwächt. Diese ähnelt dem bei Schizophrenie-Patienten beeinträchtigten *sen-*

sory motor gating, das zu Reizüberflutung und kognitiver Fragmentation führt. Das PPI-Defizit wird jedoch in einer anderen Studie angezweifelt. Salinger et al. (2003) fanden im PPI-Vergleich keine Unterschiede zwischen Heterozygoten und Wildtyp-Mäusen. Mit weiteren Verhaltenstests für beispielsweise Emotionalität, Aggression, räumliches Arbeitsgedächtnis und sensomotorische Reflexe waren haploinsuffiziente Reeler-Maus und Wildtyp für die Autoren verhaltensbiologisch nicht zu unterscheiden. Auch Podhorna und Didriksen (2004) stellten bei heterozygoten Mäusen normales Verhalten in verschiedenen Verhaltens- und Aktivitätstests fest und mutmaßten, dass diese Mäuse eventuell kein geeignetes Tiermodell für Schizophrenie darstellen. Eine weitere Studie stellte keine Unterschiede zwischen Haploinsuffizienten und Wildtyp-Mäusen bei kognitiven Messungen, die sich auf Leistungen des präfrontalen Kortex wie kognitive Flexibilität oder Impulsivität bezogen, fest. Heterozygote zeigten aber generelle Lerndefizite bei operanten Aufgaben (Krueger et al. 2006).

Die aktuelle GI-Analyse zeigt keine Unterschiede in der cerebellären Faltung zwischen heterozygoten Mäusen und dem Wildtyp (Badea et al. 2007). Es wurde somit keine Parallele zum signifikant reduzierten GI im Vermis, der bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollen berechnet wurde, festgestellt. Ähnliche Ergebnisse liefert eine andere morphologische Studie an Reeler-Mutanten und Wildtyp-Mäusen, die keine Unterschiede in der Kleinhirngröße im Sagittalschnitt, im Gesamtvolumen, im Volumen des Hippokampus und in der Form der einzelnen Strukturen feststellt (Badea et al. 2007). Bei Schizophrenie-Patienten wurden vor allem Befunde mit reduzierten Volumina des Hippokampus schon mehrfach repliziert (siehe Überblick bei Shenton et al. 2001). Somit gibt es auch hier keine Analogie der morphologischen Ergebnisse an heterozygoter Reeler-Maus und Schizophrenen. Lediglich im Ventrikelvolumen weichen in der Studie von Badea et al. (2007) Heterozygote und Wildtyp-Mäuse voneinander ab, da ein signifikant vergrößertes Volumen bei den Haploinsuffizienten gemessen werden konnte). Ein vergrößertes Ventrikelvolumen konnte auch bei schizophrenen Patienten in zahlreichen Studien belegt werden (Shenton et al. 2001). Dies scheint jedoch die einzige grobe morphologische Gemeinsamkeit zwischen heterozygoten Reeler-Mäusen und schizophrenen Patienten zu sein. Es ist anzunehmen, dass sich die dezenteren Schizophrenie-ähnlichen Veränderungen der heterozygoten Reeler-Maus hauptsächlich auf zellulärer Ebene abspielen (Liu et al. 2001, Tueting et al.

1999) und mit strukturellen Messmethoden wie der GI-Berechnung nicht zu detektieren sind.

Wenn die heterozygote Reeler-Maus als strukturelles und neurophysiologisches Modell der Schizophrenie betrachtet wird, sollte dies unter bewusster Beachtung der Beschränkungen des Modells geschehen, die sich aus den Ergebnissen verhaltensbiologischer und morphologischer Studien, wie unserer aktuellen GI-Untersuchung, ergeben.

Neben den Schwächen dieses Modells sollte man jedoch bedenken, dass die heterozygote Reeler-Maus als ein Modell für Schizophrenie nicht nur darauf abzielt, Verhaltensweisen oder morphologische Besonderheiten zu kopieren. Es geht auch darum, die sich aufgrund des Reelin-Mangels entwickelnden Veränderungen im Gehirn besser zu verstehen. Mit Hilfe der Reeler-Maus konnte die Rolle des Reelin-Proteins für die Zellmigration und synaptische Plastizität weitaus leichter untersucht werden, als es am Menschen möglich gewesen wäre. Unsere Versuche weisen darauf hin, dass ein alleiniger relativer Mangel an Reelin-Protein, wie er auch bei der heterozygoten Reeler-Maus besteht, nicht zu einem verminderten Gyrfikationsindex bei Schizophrenie beiträgt. Andere Gene, die die Zellmigration und Faltung des cerebellären Vermis beeinflussen, können hierbei eine additive Rolle spielen. Weitere Tiermodelle könnten in Zukunft die Beteiligung solcher Gene oder Genkombinationen an einem verminderten Gyrfikationsindex im Cerebellum nachweisen. Trotz der fehlenden Analogie in verhaltensbiologischen und morphologischen Merkmalen sollte die Schizophrenie parallel mit dem Tiermodell Reeler-Maus weiter erforscht werden, um gemeinsame Mechanismen zu finden, die mit neuen medikamentösen Ansätzen beeinflusst werden können.

5 Zusammenfassung

Die Schizophrenie stellt eine schwerwiegende neuropsychiatrische Erkrankung dar, deren Ätiologie und Pathomechanismen bis heute nicht vollständig geklärt sind. Es wird eine multifaktorielle Entstehung vermutet, wobei prädisponierende und auslösende Faktoren zur Manifestation der Erkrankung führen. Eine grundlegende Prädisposition wird in hirmorphologischen Veränderungen gesehen, die mittels Post-mortem-Untersuchungen, computer- und kernspintomographischer Bildgebung vor allem an den Ventrikeln und im Cerebrum nachgewiesen wurden. Abweichungen im Gehirn schizophrener Patienten betrafen beispielsweise Volumen, Zellzahl und Durchblutung einzelner Hirnregionen, aber auch die Gyrfikation des Kortex, die mit dem Gyrfikationsindex (GI) quantitativ gemessen wurde. Vor allem Frontal- und Temporallappen zeigten in neuropathologischen und MRT-Untersuchungen eine abnorme kortikale Faltung bei schizophrenen Patienten. Neuere Studien konnten auch strukturelle und funktionelle Veränderungen im Cerebellum, besonders im Kleinhirnwurm, aufzeigen, die auf eine cerebelläre Beteiligung an beeinträchtigten höheren kognitiven Funktionen hinweisen. In der vorliegenden Arbeit sollten die vorhandenen Ergebnisse zur GI-Messung von Frontal- und Temporallappen meta-analytisch verglichen werden. Mit Hilfe der GI-Anwendung sollte quantitativ erfasst werden, ob auch die Faltung des cerebellären Kortex bei Schizophrenie beeinträchtigt ist. Im Weiteren wurde auch bei der heterozygoten Reeler-Maus, die mit Schizophrenie-ähnlichen Abweichungen wie Reelin-Mangel und veränderter neuronaler Dichte ein potentielles Tiermodell darstellt, die Kleinhirnfoliation mittels GI im Vergleich zum Wildtyp und homozygoter Reeler-Maus analysiert.

Der GI, Quotient aus innerer und äußerer Oberflächenkontur, wurde bei neun schizophrenen Patienten und zehn Kontrollen in je vier frontalen Hirnschnitten aus dem medialen posterioren Cerebellum für den Vermis und die Kleinhirnhemisphären einzeln kalkuliert. Dabei wurden zwei verschiedene Berechnungsmethoden, die in vorherigen Studien benutzt worden waren (Zilles et al. 1988, Vogele et al. 2000), angewendet und verglichen. Die Foliation des Mauscerebellums wurde an je sechs Sagittalschnitten von 11 Homozygoten, 23 Heterozygoten und 17 Wildtyptieren mit den zwei Bestimmungsmethoden des GI gemessen.

Aufgrund der großen Heterogenität der Gyrfikationsstudien konnte keine signifikante Abweichung zu erhöhtem oder reduziertem GI im Frontal- oder Temporalappen schizophrener Patienten ermittelt werden. Neuere Studien, die nicht in die Meta-Analyse eingingen, bekräftigen eine erhöhte Gyrfikation im Frontallappen. Im humanen Cerebellum zeigte sich eine signifikante Reduktion des GI im Vermis bei den schizophrenen Patienten. Die Gyrfikation der Kleinhirnhemisphären zeigte in der GI-Berechnung keine signifikanten Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden. Die GI der homozygoten Reeler-Maus ist im Vergleich zu heterozygoter und Wildtyp-Maus signifikant reduziert. Im Vergleich zwischen heterozygoten Mäusen und dem Wildtyp lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die Korrelation zwischen den Daten aus den beiden Bestimmungsmethoden war sehr hoch. Dies gilt sowohl für die Ergebnisse aus der GI-Berechnung am humanen als auch für die am Mauscerebellum.

Die reduzierte Gyrfikation des Vermis bei schizophrenen Patienten liefert einen weiteren Hinweis für die Bedeutung entwicklungsbedingter Veränderungen in der Ätiologie der Schizophrenie. Die Ergebnisse bekräftigen die Theorie, nach der der neuronale Regelkreis, der Kortex, Kleinhirn und Thalamus verbindet, bei Schizophrenie gestört ist. Sie liefern einen weiteren Anhaltspunkt für eine Beteiligung des Cerebellums an der Pathogenese der Schizophrenie. Die heterozygote Reeler-Maus sollte nicht ohne Beachtung der Einschränkungen, die sich aus den Unterschieden in verhaltensbiologischer und morphologischer Hinsicht auch aus der aktuellen Foliationsmessung mittels GI ergeben, als Tiermodell für Schizophrenie betrachtet werden.

6 Literaturverzeichnis

Akbarian S, Viñuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney WE, Jones EG (1993): Distorted distribution of nicotinamide-adenin dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 50, 178-187

Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E (1997): Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 275, 1940-1943

Altman DG, Bland JM (1996): Comparing several groups using analysis of variance. *BMJ* 312, 1472-1473

Andreasen NC (1997): The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res* 28, 105-109

Andreasen NC, O'Leary DS, Arndt S, Cizadlo T, Hurtig R, Rezai K, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD (1995): Short-term and long-term verbal memory: a positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, 5111-5115

Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD (1996): Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 9985-9990

Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (1997): Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 349, 1730-1734

Andreasen, NC, Paradiso S, O'Leary DS (1998): "Cognitive Dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 24, 203-218

Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M (1999): Defining the Phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 46, 908-920

Andreasen NC, Calage CA, O'Leary DS (2008): Theory of mind and schizophrenia: a positron emission tomography study of medication-free patients. *Schizophr Bull* 34, 708-719

Armstrong E, Schleicher A, Omran H, Curtis M, Zilles K (1995): The ontogeny of human gyrification. *Cereb Cortex* 5, 56-63

- Aro S, Aro H, Keskimäki I (1995):
Socio-economic mobility among patients with schizophrenia or major affective disorder. A 17-year retrospective follow-up. *Br J Psychiatry* 166, 759-767
- Ashburner J, Friston KJ (2000):
Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 11, 805-821
- Bachmann S, Bottmer C, Schröder J (2005):
Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: a follow-up study. *Am J Psychiatry* 162, 2337-2343
- Badea A, Nicholls PJ, Johnson GA, Wetsel WC (2007):
Neuroanatomical phenotypes in the reeler mouse. *Neuroimage* 34, 1363-1374
- Bastian AJ, Mugnaini E, Thach WT:
Cerebellum; in: *Fundamental Neuroscience*; hrsg. v. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR; Academic Press, San Diego, 1999, 973-992
- Beckmann H, Jakob H (1991):
Prenatal disturbances of nerve cell migration in the entorhinal region: a common vulnerability factor in functional psychoses? *J Neural Transm Gen Sect* 84, 155-164
- Bejar A, Roujansky P, de Barry J, Gombos G (1985):
Different effect of methylazoxymethanol on mouse cerebellar development depending on the age of injection. *Exp Brain Res* 57, 279-285
- Bernstein HG, Stanarius A, Baumann B, Henning H, Krell D, Danos P, Falkai P, Bogerts B (1998):
Nitric oxide synthase-containing neurons in the human hypothalamus: reduced number of immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of depressive patients and schizophrenics. *Neuroscience* 83, 867-875
- Bernstein HG, Krell D, Braunewell KH, Baumann B, Gundelfinger ED, Diekmann S, Danos P, Bogerts B (2001):
Increased number of nitric oxide synthase immunoreactive Purkinje cells and dentate nucleus neurons in schizophrenia. *J Neurocytol* 30, 661-670
- Bonnici HM, Moorhead TW, Stanfield AC, Harris JM, Owens DG, Johnstone EC, Lawrie SM (2007):
Pre-frontal lobe gyrification index in schizophrenia, mental retardation and comorbid groups: An automated study. *Neuroimage* 35, 648-654
- Bruton CJ, Crow TJ, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG, Roberts GW (1990):
Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study. *Psychol Med* 20, 285-304
- Bullmore E, Brammer M, Harvey I, Persaud R, Murray R, Ron M (1994):
Fractal analysis of the boundary between white matter and cerebral cortex in magnetic resonance images: a controlled study of schizophrenic and manic-depressive patients. *Psychol Med* 24, 771-781

- Cachia A, Paillère-Martinot ML, Galinowski A, Januel D, de Beaurepaire R, Bel-
liver F, Artiges E, Andoh J, Bartrès-Faz D, Duchesnay E et al. (2008):
Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hal-
lucinations. *Neuroimage* 39, 927-935
- Cannon TD, Kaprio J, Lönngqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M (1998):
The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort A population-
based modelling study. *Arch Gen Psychiatry* 55, 67-74
- Casanova MF, Araque J, Giedd J, Rumsey JM (2004):
Reduced brain size and gyrification in the brains of dyslexic patients. *J Child Neu-
rol* 19, 275-281
- Chi JG, Dooling EC, Gilles FH (1977):
Gyral development of the human brain. *Ann Neurol* 1, 86-93
- Clarke MC, Harley M, Cannon M (2006):
The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull* 32, 3-8
- Conradi NG, Müntzing K (1985):
Cerebellar foliation in rats. 2. Effects of maternal malnutrition on the formation of
fissures in foetal rats. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 93, 391-395
- Cooper B (2005):
Schizophrenia, social class and immigrant status: the epidemiological evidence.
Epidemiol Psichiatr Soc 14, 137-144
- Costa E, Davis J, Grayson DR, Guidotti A, Pappas GD, Pesold C (2001):
Dendritic spine hypoplasticity and downregulation of reelin and GABAergic tone in
schizophrenia vulnerability. *Neurobiol Dis* 8, 723-742
- Costa E, Chen Y, Davis J, Dong E, Noh JS, Tremolizzo L, Veldic M, Grayson DR,
Guidotti A (2002a):
REELIN and schizophrenia: a disease at the interface of the genome and the epi-
genome. *Mol Interv* 2, 47-57
- Costa E, Davis J, Pesold C, Tueting P, Guidotti A (2002b):
The heterozygote reeler mouse as a model for the development of a new genera-
tion of antipsychotics. *Curr Opin Pharmacol* 2, 56-62
- Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles
Ponto LL, Hichwa RD (1999):
Recalling words lists reveals "cognitive dysmetria" in schizophrenia: a positron
emission tomography study. *Am J Psychiatry* 156, 386-392
- D'Arcangelo G, Curran T (1998):
Reeler: new tales of an old mutant mouse. *Bioessays* 20, 235-244

D'Arcangelo G, Miao GG, Chen SC, Soares HD, Morgan JI, Curran T (1995):
A protein to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature* 374, 719-723

D'Arcangelo G, Miao GG, Curran T (1996):
Detection of the reelin breakpoint in reeler mice. *Brain Res Mol Brain Res* 39, 234-236

Decety J, Sjöholm H, Ryding E, Stenberg G, Ingvar DH (1990):
The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of the regional cerebral blood flow. *Brain Res* 535, 313-317

Deiken RF, Feiwell R, Schuff N, Soher B (2001):
Evidence for altered cerebellar vermis neuronal integrity in schizophrenia. *Psychiatry Res* 107, 125-134

DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R (1997):
Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 74, 129-140

Demaerel P (2002):
Abnormalities of cerebellar foliation and fissuration: classification, neurogenetics and clinicoradiological correlations. *Neuroradiology* 44, 639-646

DerSimonian R, Laird N (1986):
Meta-Analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7, 177-188

Dulabon L, Olson EC, Taglienti MG, Eisenhuth S, McGrath B, Walsh CA, Kreidberg JA, Anton ES (2000):
Reelin binds alpha3beta1 integrin and inhibits neuronal migration. *Neuron* 27, 33-44

Eluri R, Paul C, Roemer R, Boyko O (1998):
Single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy of the pons and cerebellum in patients with schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res* 84, 17-26

Ende G, Hubrich P, Walter S, Weber-Fahr W, Kämmerer N, Braus DF, Henn FA (2005):
Further evidence for altered cerebellar neuronal integrity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162, 790-792

Falconer DS (1951):
Two new mutants "trembler" and "reeler", with neurological actions in the house mouse. *J Genet* 50, 182-201

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, 161-176

Falkai P, Honer WG, Kamer T, Dustert S, Vogeley K, Schneider-Axmann T, Dani I, Wagner M, Rietschel M, Müller DJ et al. (2007):
Disturbed frontal gyrfication within families affected with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 41, 805-813

Fatemi SH (2005):
Reelin glycoprotein: structure, biology and roles in health and disease. *Mol Psychiatry* 10, 251-257

Fatemi SH, Earle JA, McMenemy T (2000):
Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol Psychiatry* 5, 654-663

Fatemi SH, Stary JM, Earle JA, Araghi-Niknam M, Eagan E (2005a):
GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum. *Schizophr Res* 72, 109-122

Fatemi SH, Snow AV, Stary JM, Araghi-Nikham M, Reutiman TJ, Lee S, Brooks AI, Pearce DA (2005b):
Reelin signalling is impaired in autism. *Biol Psychiatry* 57, 777-787

Friston KJ (1998):
The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 30, 115-125

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

Ghez C:
The Cerebellum; in: Principles of neural science, third edition; hrsg. v. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM; Elsevier, New York, 1991, 626-646

Glantz LA, Lewis DA (2000):
Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57, 65-73

Goffinet AM (1979):
An early development in the cerebral cortex of the reeler mouse. A morphological study leading to a hypothesis concerning the action of the mutant gene. *Anat Embryol (Berl)* 157, 205-216

Goffinet AM (1983):
The embryonic development of the cerebellum in normal and reeler mutant mice. *Anat Embryol (Berl)* 168, 73-86

Goffinet AM (1992):
The reeler gene: a clue to brain development and evolution. *Int J Dev Biol* 36, 101-107

Goffinet AM, So KF, Yamamoto M, Edwards M, Caviness VS (1984):
Architectonic and hodological organization of the cerebellum in reeler mutant mice. *Brain Res* 318, 263-276

Gottesman II, Bertelsen A (1989):
Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 46, 867-872

Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R et al. (2000):
Decrease in reelin and glutamic decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a post-mortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* 57, 1061-1069

Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Schultz SK, Hubbard WC, Smith M (1995):
Neurological soft signs in neuroleptica-naive and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 152, 191-196

Hardan AY, Jou RJ, Keshavan MS, Varma R, Minshew NJ (2004):
Increased frontal cortical folding in autism: a preliminary MRI study. *Psychiatry Res* 131, 263-268

Harris JM, Yates S, Miller P, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM (2004a):
Gyrification in first-episode schizophrenia: a morphometric study. *Biol Psychiatry* 55, 141-147

Harris JM, Whalley H, Yates S, Miller P, Johnstone EC, Lawrie SM (2004b):
Abnormal cortical folding in high-risk individuals: a predictor of the development of schizophrenia? *Biol Psychiatry* 56, 182-189

Harris JM, Moorhead TW, Miller P, McIntosh AM, Bonnici HM, Owens DG, Johnstone EC, Lawrie (2007):
Increased prefrontal gyrification in a large high-risk cohort characterizes those who develop schizophrenia and reflects abnormal prefrontal development. *Biol Psychiatry* 62, 722-729

Harrison PJ, Weinberger DR (2005):
Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10, 40-68

Heath RG, Franklin DE, Walker CF, Keating JW Jr. (1982):
Cerebellar vermal atrophy in psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 17, 569-583

Heckroth JA, Goldowitz D, Eisenman LM (1989):
Purkinje cell reduction in the reeler mutant mouse: a quantitative immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 279, 546-555

Hedges LV, Pigott TD (2001):
The Power of statistical tests in meta-analysis. *Psychol Methods* 6, 203-217

Hiesberger T, Trommsdorff M, Howell BW, Goffinet A, Mumby MC, Cooper JA, Herz J (1999):
Direct binding of Reelin to VLDL receptor and ApoE receptor 2 induces tyrosine phosphorylation of disabled-1 and modulates tau phosphorylation. *Neuron* 24, 481-489

Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Cooper SJ, Crow TJ (1998):
Temporal-lobe length is reduced, and gyral folding is increased in schizophrenia: a post-mortem study. *Schizophr Res* 34, 1-12

Highley JR, DeLisi LE, Roberts N, Webb JA, Relja M, Razil K, Crow TJ (2003):
Sex-dependent effects of schizophrenia: an MRI study of gyral folding, and cortical and white matter volume. *Psychiatry Res* 124, 11-23

Ho BC, Mola C, Andreasen NC (2004):
Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol Psychiatry* 55, 1146-1153

Hong SE, Shugart YY, Huang DT, Shahwan SA, Grant PE, Hourihane JO, Martin ND, Walsh CA (2000):
Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 26, 93-96

Ichimiya T, Okubo Y, Suhara T, Sudo Y (2001):
Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49, 20-27

Im K, Lee JM, Lyttelton O, Kim SH, Evans AC, Kim SI (2008):
Brain size and cortical structure in the adult human brain. *Cereb Cortex*, Onlinepublikation 29. Januar 2008, DOI:10.1093/cercor/bhm244

Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, Dwivedi Y, Caruncho H, Pisu MG, Uzunov DP, Smalheiser NR, Davis JM, Pandey GN et al. (1998):
A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 15718-15723

Jablensky A (1997):
The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 28, 111-125

Jakob H, Beckmann H (1986):
Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 65, 303-326

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

- Jou RJ, Hardan AY, Keshavan MS (2005):
Reduced cortical folding in individuals at high risk for schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res* 75, 309-313
- Joyal CC, Pennanen C, Tiihonen E, Laakso MP, Tiihonen J, Aronen HJ (2004):
MRI volumetry of the vermis and the cerebellar hemispheres in men with schizophrenia. *Psychiatry Res* 131, 115-124
- Keller A, Castellanos FX, Vaituzis AC, Jeffries NO, Giedd JN, Papoport JL (2003):
Progressive loss of cerebellar volume in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160, 128-133
- Kesler SR, Vohr B, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Reiss AL, Ment LR (2006):
Increased temporal lobe gyrification in preterm children. *Neuropsychologia* 44, 445-453
- Kety SS, Wender PH, Jacobson B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK (1994):
Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 51, 442-455
- Kikinis R, Shenton ME, Gerig G, Hokama H, Haimson J, O'Donnell BF, Wible CG, McCarley RW, Jolesz FA (1994):
Temporal lobe sulco-gyral anomalies in schizophrenia: an in vivo MR three-dimensional surface rendering study. *Neurosci Lett* 182, 7-12
- Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK (2001):
Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 58, 769-774
- Krueger DD, Howell JL, Hebert BF, Olausson P, Taylor JR, Nairn AC (2006):
Assessment of cognitive function in the heterozygous reeler mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 189, 95-104
- Kulynych JJ, Luevano LF, Jones DW, Weinberger DR (1997):
Cortical abnormality in schizophrenia: an in vivo application of the gyrification index. *Biol Psychiatry* 41, 995-999
- Lawrie SM, Abukmeil SS (1998):
Brain abnormalities in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 172, 110-120
- Lee KH, Farrow TF, Parks RW, Newton LD, Mir NU, Egleston PN, Brown WH, Wilkinson ID, Woodruff PW (2007):
Increased cerebellar vermis white-matter volume in men with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 41, 645-651

- Leung A, Chue P (2000):
Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 101, 3-38
- Levitt JJ, McCarley RW, Nestor PG, Petrescu C, Donnino R, Hirayasu Y, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME (1999):
Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *Am J Psychiatry* 156, 1105-1107
- Lewis DA, Lieberman JA (2000):
Catching up on schizophrenia: Natural history and neurobiology. *Neuron* 28, 325-334
- Lippmann S, Manshadi M, Baldwin H, Drasin G, Rice J, Alrajeh S (1982):
Cerebellar vermis dimensions on computerized tomography scans of schizophrenic and bipolar patients. *Am J Psychiatry* 139, 667-668
- Liu WS, Pesold C, Rodriguez MA, Carboni G, Auta J, Lacor P, Larson J, Condie BG, Guidotti A, Costa E (2001):
Down-regulation of dendritic spine and glutamic acid decarboxylase 67 expressions in the reelin haploinsufficient heterozygous reeler mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 3477-3482
- Loeber RT, Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2001):
Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158, 952-954
- Lorke DE, Niedermauntel W (1993):
Foliation of the cerebellar vermis in trisomy 19 mice. *Brain Res Bull* 32, 215-222
- Luders E, Thompson PM, Narr KL, Toga AW, Jancke L, Gaser C (2006):
A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. *Neuroimage* 29, 1224-1230
- Magnotta VA, Andreasen NC, Schultz SK, Harris G, Cizadlo T, Heckel D, Nopoulos P, Flaum M (1999):
Quantitative in vivo measurement of gyrification in the human brain: changes associated with aging. *Cereb Cortex* 9, 151-160
- Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S (1999):
Genetik schizophrener Störungen. *Nervenarzt* 70, 955-969
- Marcus J, Hans SL, Lewow E, Wilkinson L, Burack CM (1985):
Neurological findings in high-risk children: childhood assessment and 5-year follow-up. *Schizophr Bull* 11, 85-100
- Mares V, Lodin Z (2003):
The cellular kinetics of the developing mouse cerebellum. The function of the external granular layer in the process of gyrification. *Brain Res* 23, 343-352

McGue M, Gottesman II (1991):
The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 240, 174-181

McIntosh AM, Job DE, Moorhead TW, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone EC (2004):
Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 56, 544-552

Miao GG, Smeyne RJ, D`Arcangelo G, Copeland NG, Jenkins NA, Morgan JI, Curran T (1994):
Isolation of an allele of reeler by insertional mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91, 11050-11054

Middleton FA, Strick PL (1997):
Cerebellar outputs. *Int Rev Neurobiol* 41, 61-82

Mikoshiha K, Terada S, Takamatsu K, Shimai K, Tsukada Y (1983/1984):
Histochemical and immunohistochemical studies of the cerebellum from reeler mutant mouse. *Dev Neurosci* 6, 101-110

Möller HJ:
Schizophrenie; in: *Psychiatrie und Psychotherapie*, 3. Edition; hrsg. v. Möller HJ, Laux G, Deister A; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 134-160

Moorhead TW, Harris JM, Stanfield AC, Job DE, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM (2006):
Automated computation of the Gyrfication Index in prefrontal lobes: methods and comparison with manual implementation. *Neuroimage* 31, 1560-1566

Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, Warsofsky IS, Denckla MB, Reiss AL (1998):
Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. *Neurology* 50, 121-130

Narr KL, Thompson PM, Sharma T, Moussai J, Zoumalan C, Rayman J, Toga AW (2001):
Three-dimensional mapping of gyral shape and cortical surface asymmetries in schizophrenia: gender effects. *Am J Psychiatry* 158, 244-255

Narr KL, Bilder RM, Kim S, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, Luders E, Toga AW (2004):
Abnormal gyral complexity in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55, 859-867

Noga JT, Bartley AJ, Jones DW, Torrey EF, Weinberger DR (1996):
Cortical gyral anatomy and gross brain dimensions in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Schizophr Res* 22, 27-40

- Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA, Andreasen NC (1999):
An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol Psychiatry* 46, 703-711
- Ogawa M, Miyata T, Nakajima K, Yagyu K, Seike M, Ikenaka K, Yamamoto H, Mikoshiba K (1995):
The reeler gene-associated antigen on Cajal-Retzius neurons is a crucial molecule for laminar organization of cortical neurons. *Neuron* 14, 899-912
- Okugawa G, Sedvall G, Nordström M, Andreasen N, Pierson R, Magnotta V, Agartz I (2002):
Selective reduction of the posterior superior vermis in men with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 55, 61-67
- Okugawa G, Sedvall GC, Agartz I (2003):
Smaller cerebellar vermis but not hemisphere volumes in patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160, 1614-1617
- Okugawa G, Nobuhara K, Takase K, Kinoshita T (2007):
Cerebellar posterior superior Vermis and cognitive cluster scores in drug-naive patients with first-episode schizophrenia. *Neuropsychobiology* 56, 216-219
- 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, 715-721
- Podhorna J, Didriksen M (2004):
The heterozygous reeler mouse: behavioural phenotype. *Behav Brain Res* 153, 43-54
- Rakic P (1988):
Specification of cerebral cortical areas. *Science* 241, 170-176
- Raz S, Raz N (1990):
Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychol Bull* 108, 93-108
- Reyes MG, Gordon A (1981):
Cerebellar vermis in schizophrenia. *Lancet* 1981, II, 700-701
- Richman D, Stewart R, Hutchinson J, Caviness VS (1975):
Mechanical model of brain convolitional development. *Science* 189, 18-21
- Salinger WL, Ladrow P, Wheeler C (2003):
Behavioral phenotype of the reeler mutant mouse: effects of RELN gene dosage and social isolation. *Behav Neurosci* 117, 1257-1275
- Sallet PC, Elkis H, Alves TM, Oliveira JR, Sassi E, Campi de Castro C, Busatto GF, Gattaz WF (2003):

Reduced cortical folding in schizophrenia: a MRI morphometric study. *Am J Psychiatry* 160, 1606-1613

Schaefer GB, Bodensteiner JB (1999):
Developmental anomalies of the brain in mental retardation. *Int Rev Psychiatry* 11, 47-55

Schaer M, Schmitt JE, Glaser B, Lazeyras F, Delavelle J, Eliez S (2006):
Abnormal patterns of cortical gyrification in velo-cardio-facial syndrome (deletion 22q11.2): an MRT study. *Psychiatry Res* 146, 1-11

Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Federman EB, Chase GA, Barta PE, Pearlson GD (1994):
Decreased regional gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151, 842-848

Schmahmann JD (1997):
Rediscovery of an early concept. *Int Rev Neurobiol* 41, 3-27

Schmahmann JD (2004):
Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience* 16, 367-378

Schmahmann JD, Sherman JC (1998):
The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121, 561-579

Schmitt JE, Watts K, Eliez S, Bellugi U, Galaburda AM, Reiss AL (2002):
Increased gyrification in Williams syndrome: evidence using 3D methods. *Dev Med Child Neurol* 44, 292-295

Schultz SK, Andreasen NC (1999):
Schizophrenia. *Lancet* 353, 1425-1430

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

Sillitoe RV, Joyner AL (2007):
Morphology, molecular codes, and circuitry produce the three-dimensional complexity of the cerebellum. *Annu Rev Cell Dev Biol* 23, 549-577

Stanfield AC, Moorhead TW, Harris JM, Owens DG, Lawrie SM, Johnstone EC (2008):
Increased right prefrontal cortical folding in adolescents at risk of schizophrenia for cognitive reasons. *Biol Psychiatry* 63, 80-85

Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ (2006):
Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59, 929-939

Sudarov A, Joyner AL (2007):

Cerebellum morphogenesis: the foliation pattern is orchestrated by multi-cellular anchoring centers. *Neural Dev* 2, 26

Sullivan EV, Deshmukh A, Desmond JE, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lim KO, Pfefferbaum A (2000):

Contribution of alcohol abuse to cerebellar volume deficits in men with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57, 894-902

Supprian T, Ulmar G, Bauer M, Schüler M, Püschel K, Retz-Junginger P, Schmitt HP, Heinsen H (2000):

Cerebellar vermis area in schizophrenic patients – a post-mortem study. *Schizophr Res* 42, 19-28

Szeszko PR, Gunning-Dixon F, Ashtari M, Snyder PJ, Lieberman JA, Bilder RM (2003):

Reversed cerebellar asymmetry in men with first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53, 450-459

Thompson PM, Schwartz C, Lin RT, Khan AA, Toga AW (1996):

Three-dimensional statistical analysis of sulcal variability in the human brain. *J Neurosci* 16, 4261-4274

Toro R, Burnod Y (2005):

A morphogenetic model for the development of cortical convolutions. *Cereb Cortex* 15, 1900-1913

Tran KD, Smutzer GS, Doty RL, Arnold SE (1998):

Reduced Purkinje cell size in the cerebellar vermis of elderly patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155, 1288-1290

Trepel M:

Kleinhirn (Cerebellum); in: *Neuroanatomie – Struktur und Funktion*, 3. Auflage; hrsg. v. Trepel M; Urban und Fischer, München 2004, 149-168

Tuetting P, Costa E, Dwivedi Y, Guidotti A, Impagnatiello F, Manev R, Pesold C (1999):

The phenotypic characteristics of heterozygous reeler mouse. *Neuroreport* 10, 1329-1334

Van Essen DC (1997):

A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 385, 313-318

Varnäs K, Okugawa G, Hammarberg A, Nesvåg R, Rimol LM, Franck J, Agartz I (2007):

Cerebellar volumes in men with schizophrenia and alcohol dependence. *Psychiatry Clin Neurosci* 61, 326-329

Vig J, Goldowitz D, Steindler DA, Eisenman LM (2005):

Compartmentation of the reeler cerebellum: segregation and overlap of spinocere-

bellar and secondary vestibulocerebellar fibers and their target cells. *Neuroscience* 130, 735-744

Vogeley K, Schneider-Axmann T, Tepest R, Pfeiffer U, Bayer T, Bogerts B, Honer WG, Falkai P (2000):

Disturbed gyrification in the prefrontal region of male schizophrenics: a morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry* 157, 34-39

Vogeley K, Tepest R, Pfeiffer U, Schneider-Axmann T, Maier W, Honer WG, Falkai P (2001):

Right frontal hypergyria differentiation in affected and unaffected siblings from families multiply affected with schizophrenia: a morphometric MRI study. *Am J Psychiatry* 158, 494-496

Volkow ND, Levy A, Brodie JD, Wolf AP, Cancro R, Van Gelder P, Henn F (1992): Low cerebellar metabolism in medicated patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 149, 686-688

Volz HP, Gaser C, Sauer H (2000):

Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia – a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry. *Schizophr Res* 46, 45-56

Weinberger DR, Kleinman JE, Luchins DJ, Bigelow LB, Wyatt RJ (1980):

Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study. *Am J Psychiatry* 137, 359-361

Welker WI (1990a):

Why does cerebral cortex fissure and fold? A review of determinants of gyri and sulci. *Cereb Cortex* 8b, 3-136

Welker WI (1990b):

The significance of foliation and fissuration of cerebellar cortex. The cerebellar folium as a fundamental unit of sensorimotor integration. *Arch Ital Biol* 128, 87-109

Wheeler DG, Harper CG (2006):

Localised reductions in gyrification in the posterior cingulate: schizophrenia and controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31, 319-327

White T, Andreasen NC, Nopoulos P (2002):

Brain volumes and surface morphology in monozygotic twins. *Cereb Cortex* 12, 486-493

White T, Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V (2003):

Gyrification abnormalities in childhood- and adolescent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 54, 418-426

Wiegand LC, Warfield SK, Levitt JJ, Hirayasu Y, Salisbury DF, Heckers S, Bouix S, Schwartz D, Spencer M, Dickey CC et al. (2005):

An in vivo MRI study of prefrontal cortical complexity in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 162, 65-70

Wiser AK, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (1998):
Dysfunctional cortico-cerebellar circuits cause "cognitive dysmetria" in schizophrenia. *Neuroreport* 9, 1895-1899

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000):
Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157, 16-25

Yates WR, Jacoby CG, Andreasen NC (1987):
Cerebellar atrophy in schizophrenia and affective disorder. *Am J Psychiatry* 144, 465-467

Yücel M, Stuart GW, Maruff P, Wood SJ, Savage GR, Smith DJ, Crowe SF, Copolov DL, Velakoulis D, Pantelis C (2002):
Paracingulate morphologic differences in males with established schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study. *Biol Psychiatry* 52, 15-23

Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann HJ (1988):
The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol* 179, 173-179

Zipursky RB, Lim KO, Sullivan EV, Brown BW, Pfefferbaum A (1992):
Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49, 195-205

Zubin J, Spring B (1977):
Vulnerability – a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86, 103-126

Danksagung

Zum Schluss möchte ich einigen Personen, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben, herzlich danken:

- Prof. Dr. Peter Falkai für die Überlassung des Themas und die Planung der Arbeit.
- PD Dr. Andrea Schmitt für die Betreuung der Arbeit und Beantwortung zahlreicher Fragen.
- Dr. Oliver Wirths und Arbeitsgruppe für die Einarbeitung am Mikrotom und die wertvollen Ratschläge.
- Thomas Schneider-Axmann für die hilfreichen Erklärungen zur statistischen Auswertung.
- Prof. Dr. Bernhard Bogerts und Prof. Dr. Hans-Gert Bernstein, die die verwendeten Hirnschnitte aus der Magdeburger Hirnsammlung zur Verfügung stellten.
- PD Dr. Stefan Leucht für das Engagement bei der Realisierung der Meta-Analyse.

Lebenslauf

Mein Name ist Wiebke Schulenberg, wohnhaft in der Antoniusstraße 6, 59602 Rüthen. Ich wurde am 18. November 1983 in Lippstadt geboren. Zunächst besuchte ich von 1990 bis 1994 die Grundschule Oestereiden, bevor ich die Schulzeit am Friedrich-Spee-Gymnasium in Rüthen beendete. Dort bestand ich 2003 mit der Note 1,0 das Abitur.

Im Oktober 2003 begann ich mein Medizinstudium an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg, wo ich im September 2005 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung mit der Note „gut“ (2,0) ablegte. Nach einem Hochschulwechsel zum zweiten klinischen Semester studiere ich seit April 2006 Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen.

Die für den klinischen Studienabschnitt vorgeschriebene Famulaturzeit von insgesamt vier Monaten verbrachte ich in der Allgemeinarztpraxis Thiem/Döhring in Lippstadt (2 Wochen), in der Kinderklinik des Evangelischen Krankenhauses Lippstadt (5 Wochen), in der St. Vincenz-Frauenklinik Paderborn (5 Wochen), in der Abteilung für Frauenheilkunde des Wilhelminenspitals der Stadt Wien (4 Wochen) und in der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des St. Vincenz-Krankenhauses Paderborn (3 Wochen).

Meine wissenschaftliche Arbeit über Gyrfikationsveränderungen bei Schizophrenie startete im Dezember 2006 in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Falkai.

Im August 2008 begann ich mit dem letzten Jahr des Medizinstudiums, dem Praktischen Jahr. Ich absolvierte das erste 16-wöchige Tertial, Innere Medizin, je zur Hälfte im St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn und im Concord Repatriation General Hospital Sydney, Australien. Das zweite Tertial, Chirurgie, verbrachte ich je zur Hälfte im St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn und im Regionalspital Emmental, Schweiz. Nach dem letzten Tertial in der Abteilung für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Göttingen habe ich das Praktische Jahr im Juli 2009 abgeschlossen. Ich beabsichtige, den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Herbst 2009 abzulegen.

Göttingen im Juli 2009