

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. P. Falkai)

im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

MRT-volumetrische Untersuchung
des Volumens des Lobulus centralis des Kleinhirns
bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung
oder einer Schizophrenie

INAUGURAL – DISSERTATION

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

vorgelegt von
Madita Doreen Averdunk
aus Kamp-Lintfort

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. H. K. Kroemer

I. Berichtstatter: Prof. Dr. P. Falkai

II. Berichtstatter: PD Dr. P. Dechent

III. Berichtstatter: Prof. Dr. R. Mausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 29.09.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines Vorwort	1
1.2	Bipolare affektive Störung	1
1.2.1	Epidemiologie und Ätiologie	1
1.2.2	Symptome	2
1.2.3	Therapie	3
1.2.4	Kleinhirn und bipolare affektive Störung	4
1.3	Schizophrenie	6
1.3.1	Epidemiologie und Ätiologie	6
1.3.2	Symptome	7
1.3.3	Therapie	7
1.3.4	Kleinhirn und Schizophrenie	8
1.4	Kleinhirn	10
1.4.1	Aufbau des Kleinhirns	10
1.4.2	Überblick über die Funktionen des Kleinhirns	11
1.4.3	Lobulus centralis	12
1.5	Ziel der Arbeit	15
2	Methodik	16
2.1	Probandenkollektiv	16
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.2	Bildgebung	17
2.3	Auswertung der MRT-Bilder	18
2.3.1	Erstellen der ROIs	18
2.3.2	Berechnung des Volumens	18
2.4	Statistische Analyse	19
2.5	Reliabilität	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Gruppe der Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung	20
3.1.1	Deskriptive Statistik	20
3.1.2	Gruppenvergleich	22
3.1.3	Volumetrische Daten	22
3.1.4	Intervenierende Variablen	23
3.2	Gruppe der Patienten mit Schizophrenie	30
3.2.1	Deskriptive Statistik	30
3.2.2	Gruppenvergleich	32
3.2.3	Volumetrische Daten	32

3.2.4	Intervenierende Variablen	33
4	Diskussion	37
5	Zusammenfassung.....	46
	Bildanhang	48
	Abkürzungsverzeichnis.....	50
	Literaturverzeichnis.....	53
	Curriculum vitae	66
	Danksagung.....	67

1 Einleitung

1.1 Allgemeines Vorwort

Die Schizophrenie und die bipolare affektive Störung sind häufige psychiatrische Erkrankungsbilder, deren neurobiologische Ursachen jedoch weitgehend unbekannt sind. Durch Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren werden die neurobiologischen Grundlagen dieser Erkrankungen näher charakterisiert.

Diese Studie untersuchte mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) strukturelle Veränderungen des Lobulus centralis des Kleinhirns bei Patienten mit den oben genannten Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

1.2 Bipolare affektive Störung

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die bipolare affektive Störung ist eine häufige, lebenslang fortschreitende Krankheit, die typischerweise in der Adoleszenz beginnt (Lewinsohn et al. 1995). Die Prävalenz der Bipolar-I-Störung liegt bei ca. 1,5%. Das Ersterkrankungsalter liegt zwischen 20 und 35 Jahren, gemittelt aus 15 Studien bei 22,2 Jahren (Goodwin und Jamison 2007). Sie tritt bei Frauen und Männern gleich häufig auf.

Als Ursache der bipolaren affektiven Störung geht man heute von einem Modell aus, das biochemische, psychologische und soziale Aspekte vereint. Dabei werden sowohl genetische Faktoren als auch eine entwicklungsbedingte Disposition, somatische und psychosoziale Stressoren und neurobiologische Veränderungen einbezogen.

Sind Geschwister oder ein Elternteil an einer bipolaren affektiven Störung erkrankt, so liegt das Risiko für Kinder, ebenfalls zu erkranken, bei 10-15%. Sind beiden Eltern betroffen, steigt das Risiko des Kindes zu erkranken auf 30-40%. Demnach scheint die genetische Komponente einen relativ großen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben (Brunnhuber et al. 2005).

1.2.2 Symptome

Die bipolare affektive Störung ist charakterisiert durch wechselweise auftretende depressive und manische Episoden mit intermittierenden gesunden Intervallen. Darum bezeichnet man sie auch als manisch-depressive Erkrankung.

Die Symptome, die während einer depressiven Phase auftreten, lassen sich verschiedenen Kategorien zuordnen, wie zum Beispiel den Affektstörungen, den psychomotorischen Störungen und den Störungen des formalen und inhaltlichen Denkens. Affektstörungen äußern sich in einer verringerten oder aufgehobenen emotionalen Schwingungsfähigkeit und einer niedergeschlagenen Grundstimmung. Psychomotorische Störungen stellen sich einerseits als Hemmung, zum Beispiel in einer Verlangsamung aller Bewegungen und der mentalen Vorgänge dar. Andererseits zeigen sie sich als Agitiertheit, die die Betroffenen als quälende innere und äußere Unruhe empfinden. Die Störungen des formalen und inhaltlichen Denkens manifestieren sich in Form von verlangsamtem bis gehemmtem Denken und verschiedenen Wahnideen (Verarmungswahn, Schuldwahn, hypochondrischer Wahn). Häufig gehen diese Symptome mit einem mangelnden Selbstwertgefühl und dem Verlust sozialer und kommunikativer Fähigkeiten einher, was zum sozialen Rückzug führt.

Demgegenüber steht die manische Phase, die durch affektive Störungen wie Euphorie und Selbstüberschätzung gekennzeichnet ist. Die psychomotorischen Störungen äußern sich in gesteigertem Antrieb, Aktivitäts- und Bewegungsdrang verbunden mit Distanzlosigkeit und Enthemmung. Die Ideenflucht mit Beschleunigung des Gedankenganges und mit ständigem Themenwechsel, Logorrhö und Größenwahn sind typische Denkstörungen der Manie. Die somatischen Beschwerden einer Manie präsentieren sich in einem reduzierten Schlafbedürfnis und vermindertem Appetit, die Betroffenen fühlen sich gesund und aktiv und empfinden meist keinen oder nur einen geringen Leidensdruck (Brunnhuber et al. 2005).

1.2.3 Therapie

In der Therapie der bipolaren affektiven Störung unterscheidet man die Behandlung akuter manischer oder depressiver Zustände von der Phasenprophylaxe.

Die Behandlung depressiver Episoden besteht aus einem pharmakologischen und einem psychotherapeutischen Ansatz. Dabei setzt man in der akuten depressiven Phase Antidepressiva in Kombination mit Stimmungsstabilisatoren wie Lithium, Valproat, Carbamazepin oder Lamotrigin ein. Einige atypische Neuroleptika zeigten ebenfalls eine antidepressive Wirkung, wie zum Beispiel Quetiapin und Olanzapin in Kombination mit Fluoxetin.

Für die Therapie der manischen Phasen werden Neuroleptika, wie zum Beispiel die Atypika Risperidon, Quetiapin und Olanzapin einzeln, untereinander kombiniert oder in Kombination mit Stimmungsstabilisatoren (Lithium, Valproat und Carbamazepin) eingesetzt. Zusätzlich können vorübergehend Benzodiazepine verabreicht werden (Brunnhuber et al. 2005).

In einem Vergleich der Wirksamkeit von atypischen Neuroleptika und Lithium, Valproat und Carbamazepin wurde kein signifikanter Unterschied gefunden. Ferner konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus einem atypischen Neuroleptikum mit Lithium oder Valproat zur Therapie der akuten Manie wirksamer ist als die alleinige Behandlung mit Lithium oder Valproat (Scherk et al. 2007).

Zur Phasenprophylaxe eignen sich die Stimmungsstabilisatoren Lithium, Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin (Brunnhuber et al. 2005).

1.2.4 Kleinhirn und bipolare affektive Störung

1.2.4.1 Zusammenhang zwischen Kleinhirn und bipolarer affektiver Störung

Da die neurobiologischen Grundlagen bipolarer affektiver Störungen trotz des relativ häufigen Auftretens der Erkrankung nur wenig verstanden sind, wurde eine Reihe von Studien zur Klärung dieser Frage durchgeführt.

Es wird vermutet, dass strukturelle Veränderungen in bestimmten Hirnregionen sowie Veränderungen der Verbindungen zwischen diesen Regionen möglicherweise zu Fehlfunktionen neuroanatomischer Regelkreise führen können (Soares und Mann 1997). Die bipolare affektive Störung könnte demnach eine Folge der Dysregulation dieser Netzwerke darstellen. Andererseits könnten Störungen dieser Strukturen auch die Folge der Erkrankung sein.

Frühere Studien legen nahe, dass bei der bipolaren Störung dysfunktionale Veränderungen im anterioren limbischen Netzwerk bestehen. Dieses Netzwerk besteht aus traditionellen limbischen Strukturen und Teilen des frontalen Kortex und des Kleinhirns (Adler et al. 2006) und hat Einfluss auf die Regulation und Modulation von Emotion und Stimmung (Strakowski et al. 2000). Bearden et al. fanden in einer Studie an Patienten mit bipolarer affektiver Störung kognitive Defizite, deren Muster auf eine Dysfunktion im cerebello-striatal-präfrontalen neuronalen Regelkreis hinweisen (Bearden et al. 2001).

Das Kleinhirn hat neuronale Verbindungen in Regionen, die für Stimmungsregulation, Affekt, Kognition und Verhalten von Bedeutung sind, sie laufen hauptsächlich über den Thalamus und verbinden das Kleinhirn unter anderem mit dem präfrontalen und frontalen Kortex, dem Balken und dem limbischen System (Allen et al. 2005, Anand et al. 1959; Courchesne et al. 1989; Heath et al. 1978; Rapoport et al. 2000, Strakowski et al. 2000).

Es wird vermutet, dass diese Veränderungen der neuronalen Netzwerke anlagebedingt auftreten oder durch bisher unbekannte Prozesse, Tumoren oder Infarkte verursacht werden. Zusätzlich geht man von einem Einfluss genetischer, degenerativer (Atrophie), Umwelt- und Entwicklungsfaktoren aus (Soares und Mann 1997).

1.2.4.2 Überblick über bisherige MRT-Studien

Bisherige Studien, die sich mit der volumetrischen Untersuchungen des Kleinhirns bei bipolaren affektiven Störungen befasst haben, sind - wie auch bei anderen Hirnregionen - zu keinem eindeutigen Ergebnis gelangt.

Es gibt mehrere Studien, die signifikant verkleinerte Vermis-2- (Lobus posterior superior, Lobi VI-VII, siehe Bildanhang) (Mills et al. 2005) und Vermis-3-Areale (Lobus posterior inferior und Lobus flocculonodularis, Lobi VIII-X, siehe Bildanhang) (DelBello et al. 1999; Mills et al. 2005; Monkul et al. 2008), beziehungsweise Trends zu einem verminderten Volumen in diesen Regionen nachweisen konnten (Brambilla et al. 2001; Monkul et al. 2008). Diese Ergebnisse konnten jedoch nicht immer durch andere Studien bestätigt werden. Brambilla et al. fanden in einer Studie keine Veränderungen des gesamten Kleinhirnvolumens oder des Vermisvolumens (Brambilla et al. 2001). Monkul et al. fanden ebenfalls, zumindest in frühen Krankheitsstadien, keine Volumenveränderungen für die genannten Areale (Monkul et al. 2008).

Adler et al. (Adler et al. 2007) fanden eine Volumenzunahme der grauen Substanz des Kleinhirns bei Patienten mit der ersten affektiven Phase. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von McDonald et al., die keine Veränderungen der grauen Substanz nachweisen konnten (McDonald et al. 2005).

Einige Studien befassten sich zusätzlich mit dem Einfluss von Medikamenten, die Patienten mit bipolarer Störung einnehmen, auf das Kleinhirnvolumen. Es gibt sowohl Hinweise auf eine toxische Wirkung von Lithium auf Gehirnregionen, als auch auf neuroprotektive Eigenschaften von Lithium. Letztere wurde im Bereich der Basalganglien beobachtet. Die möglichen Schäden scheinen im Kleinhirn am deutlichsten ausgeprägt zu sein und äußern sich klinisch als sogenannte Kleinhirnzeichen, insbesondere als Ataxie und Dysarthrie (Donaldson und Cuningham 1983; Kores und Lader 1997). Der Einfluss von Lithium auf das Kleinhirnvolumen wurde bisher kaum untersucht.

1.3 Schizophrenie

1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie liegt bei etwa 1%. Die Schizophrenie kommt in allen bisher untersuchten Ländern und Kulturen ungefähr gleich häufig vor. Männer und Frauen erkranken gleich häufig (Brunnhuber et al. 2005). Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter liegt zwischen 17 und 30 Jahren, Männer erkranken durchschnittlich 5 Jahre früher als Frauen (Bailer et al. 2002).

Aktuell vermutet man, dass der Schizophrenie eine multifaktorielle Genese zugrunde liegt. Damit ist ein Zusammenspiel aus genetisch-biologischen und psychosozialen Ursachen gemeint, wobei genetischen Faktoren offenbar eine zentrale Bedeutung haben. Das Ausmaß der genetischen Komponente wird dadurch deutlich, dass bei Verwandten Schizophrener mit wachsendem Verwandtschaftsgrad das Erkrankungsrisiko zunimmt (Jablensky 1995). Für die Angehörigen ersten und zweiten Grades von Patienten, die an Schizophrenie erkrankt sind, ist das Erkrankungsrisiko zwischen einfach bis 16-fach erhöht. Das höchste Erkrankungsrisiko haben mit 45-75% monozygote Zwillinge. Ergänzend dazu beschreiben Bailer et al., dass bei Patienten mit einer schweren Schizophrenie das Erkrankungsrisiko für Verwandte ebenfalls höher ist, als bei Patienten mit einer milden Form der Schizophrenie (Bailer et al. 2002).

Die Tatsache, dass keine 100%ige Konkordanz des Erkrankungsrisikos besteht, hebt die Bedeutung der psychosozialen, psychologischen und biologischen Umweltfaktoren hervor. Studien berichten von unspezifischen Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt, die zu einer Erhöhung des relativen Risikos an Schizophrenie zu erkranken um 1,5 bis 2,0 führen. Auch die Geburt in Frühjahrs- und Wintermonaten ist - zumindest in Populationen, die in der Großstadt geboren und aufgewachsen sind - mit einem geringfügig erhöhten Erkrankungsrisiko (relatives Risiko 1,2 bis 1,5) assoziiert (Bailer et al. 2002).

Heute geht man davon aus, dass die Disposition für die Schizophrenie auf einer genetisch-biologischen Vulnerabilität basiert (Falkai et al. 2001), die zu der Ausbildung eines gestörten neuronalen Netzwerkes führt. Durch psychosoziale und psychologische Umwelteinflüsse, die

vor allem im jungen Erwachsenenalter auftreten, kann dieses Netzwerk modifiziert werden und so zur Manifestation der Schizophrenie führen (Bailer et al. 2002).

1.3.2 Symptome

Nach Schneider wird nach diagnostischer Wertigkeit in Symptome ersten und zweiten Ranges eingeteilt. Symptome ersten Ranges sind Wahnwahrnehmung, akustische Halluzinationen und Ich-Erlebnis-Störungen wie Gedankenlautwerden, -entzug, -eingebug und -ausbreitung. Als Symptome zweiten Ranges gelten Wahneinfälle, andere Sinnestäuschungen (z.B. olfaktorische oder optische Halluzinationen und Zönästhesien), Affektveränderungen und Ratlosigkeit (Schneider 1967).

Nach einer anderen Klassifikation werden Positivsymptome wie Wahnvorstellungen, akustische, optische und den eigenen Körper betreffende Halluzinationen und Ich-Erlebnis-Störungen (Gedankeneingebug, -Entzug, -Ausbreitung) von den Negativsymptomen unterschieden. Letztere äußern sich als Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie, Asozialität und Aufmerksamkeitsstörungen (Möller et al. 2005).

1.3.3 Therapie

Für die Therapie der Schizophrenie wird ein mehrdimensionales Konzept angewandt. Auf der einen Seite steht die pharmakologische Behandlung mit Neuroleptika, die sowohl in der akuten Psychose als auch zur Rezidivprophylaxe angewandt werden. Es werden klassische Neuroleptika wie Haloperidol und zunehmend auch atypische Neuroleptika (Clozapin, Risperidon, Olanzapin) aufgrund der geringeren Nebenwirkungsrate bei gleicher Wirkstärke angewandt. Andererseits erhalten die Betroffenen Psycho- und Soziotherapie, sobald die akute psychotische Symptomatik zurückgeht und die Patienten gesprächs- und kooperationsbereiter werden (Möller et al. 2005).

1.3.4 Kleinhirn und Schizophrenie

1.3.4.1 Zusammenhang zwischen Kleinhirn und Schizophrenie

Schon 1919 beschrieb Kraepelin eine cerebelläre Form der Dementia praecox, wie die Schizophrenie damals bezeichnet wurde; dabei wurden Anomalien des Gleichgewichtes sowie Tremor und Adiadochokinese beobachtet (Kraepelin et al. 1919). Neben einer gestörten motorischen Koordination wurden Probleme bei der sensorischen Integration und eine Persistenz primitiver Reflexe bei Schizophrenen mit einer höheren Prävalenz gefunden (Buchanan und Heinrichs 1989). Diese Ergebnisse deuten auf eine unspezifische Fehlfunktion des Kleinhirns bei den untersuchten Patienten mit einer Schizophrenie hin.

Eine Hypothese, die versucht, den heterogenen Symptomenkomplex der Schizophrenie zu erklären, ist das Konzept der kognitiven Dysmetrie (Andreasen et al. 1998). Hiernach kann das dysfunktionale kortiko-thalamo-cerebelläre neuronale Netzwerk mentale Vorgänge nur eingeschränkt koordinieren (Picard et al. 2008). Dies äußert sich bei Patienten mit Schizophrenie in der Unfähigkeit, Informationen schnell aufzunehmen und zu verarbeiten, adäquate Reaktionen zu produzieren und diese verbal oder emotional auszudrücken. Folglich erscheinen schizophrene Menschen häufig emotional abgestumpft und sozial unbeholfen und ihre Denkweise desorganisiert (Andreasen et al. 1996).

1.3.4.2 Überblick über bisherige MRT-Studien

Zur Untersuchung möglicher struktureller Veränderungen des Kleinhirns bei Patienten mit Schizophrenie wurde bislang eine Reihe von MRT-Studien durchgeführt. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen sind jedoch uneinheitlich bis widersprüchlich.

So fanden Nasrallah et al. (Nasrallah et al. 1991) bei schizophrenen Patienten ein vergrößertes Volumen des Vermis im Vergleich zu Gesunden. In anderen Studien fand man eine Volumenzunahme der weißen Substanz des Vermis (Lee et al. 2007; Levitt et al. 1999). Deng et al. fanden bei Schizophrenen im Verlauf einer antipsychotischen Therapie eine signifikante Volumenzunahme des gesamten Kleinhirnvolumens (Deng et al. 2009).

Im Gegensatz dazu stehen zahlreiche Studien, die verringerte Volumina des gesamten Kleinhirnvolumens (DeLisi et al. 1997; Jacobsen et al. 1997; Keller et al. 2003; Loeber et al. 2001; Okugawa et al. 2003) oder von Teilregionen des Kleinhirns fanden. Ichimiya et al. (Ichimiya et al. 2001) wiesen eine Reduktion des Vermisvolumens nach, gleiches gilt für Joyal et al. (Joyal et al. 2004). Andere Studien ergaben eine Volumenminderung des posterioren superioren Vermis (Okugawa et al. 2003), des posterioren inferioren Vermis (Jacobsen et al. 1997; Loeber et al. 2001; Okugawa et al. 2003) und des anterioren Vermis (Okugawa et al. 2003; Rossi et al. 1993) (Rossi: nur bei Männern). McDonald et al. fanden eine Volumenminderung der grauen Substanz des Vermis (McDonald et al. 2005). Eine isolierte Volumenminderung des Lobus anterior konnte von Nopoulos et al. nachgewiesen werden (Nopoulos et al. 1999). Auch die Hemisphären des Kleinhirns waren in einigen Studien volumengemindert (Bottmer et al. 2005; McDonald et al. 2005).

Andere Studien dagegen konnten weder Volumenveränderungen des gesamten Kleinhirnvolumens (Andreasen et al. 1994; Antonova et al. 2004; Flaum et al. 1995; James et al. 2004), noch Veränderungen der Vermisregion finden (Mathew und Partain 1985; Sullivan et al. 2000).

Die genannten Widersprüche lassen sich möglicherweise durch methodische Unterschiede wie die Feldstärke des Tomographen, die untersuchte Schichtdicke und Voxelgröße sowie die klinische Charakterisierung der Patienten und Anzahl der untersuchten Probanden erklären. Diese Unterschiede schränken die Vergleichbarkeit erheblich ein.

1.4 Kleinhirn

Schon während des 18. Jahrhunderts wurde von Individuen mit verschiedenen Kleinhirnschädigungen bis hin zur Agenesie und Atrophie berichtet, die Beeinträchtigungen des Intellektes und emotionale oder psychiatrische Störungen zeigten (Schmahmann 1991). In späteren klinischen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem Kleinhirn und Persönlichkeit, Aggression und Emotion (Heath et al. 1979) sowie eine Verbindung zu Psychosen (Lippmann et al. 1982; Moriguchi 1981) gefunden.

1.4.1 Aufbau des Kleinhirns

Das Kleinhirn liegt dorsal der Medulla oblongata und des Pons in der hinteren Schädelgrube. In der Außenansicht kann man die zwei Kleinhirnhemisphären vom Kleinhirnwurm (Vermis) unterscheiden. Im Sagittalschnitt ist die Gliederung in Mark und Rinde gut erkennbar.

Das menschliche Cerebellum ist ein Drittel größer als bei Primaten (Andreasen et al. 1996). Es umfasst - bei etwa 10% des Gesamtgewichtes des Gehirns - über die Hälfte aller Neurone und ist somit, zumindest was die Anzahl der Neurone angeht, die größte Struktur des menschlichen Gehirns (Ghez und Fahn 1985; Williams und Herrup 1988). Diese Tatsache und die hohe Menge von Afferenzen in Relation zu den Efferenzen (40:1) (Carpenter 1991) legen nahe, dass das Kleinhirn eine bedeutende integrative Funktion haben muss.

Über die drei Pedunkel ist es mit allen wichtigen Bereichen des zentralen Nervensystems verbunden und somit eine der am weitesten vernetzten Strukturen (Middleton und Strick 1994; Schmahmann 1996). Diese massive Anzahl von Verbindungen, die hauptsächlich über den Thalamus laufen, verknüpft das Kleinhirn unter anderem mit dem präfrontalen Kortex, dem frontalen Kortex, dem Cingulum cerebri und dem Hypothalamus. Diese Regionen sind – neben ihren motorischen Funktionen – an der Regulation von Kognition und Verhalten beteiligt (Rapoport et al. 2000).

Ein wichtiges Kennzeichen der Kleinhirnoberfläche sind die zahlreichen Folia, die eine enorme Oberflächenvergrößerung bewirken und ermöglichen, dass sich möglichst viele Neurone auf engem Raum befinden (Trepel 2004). Die Zellanordnung des Kleinhirns und dessen Verbindungen zum präfrontalen Kortex sind so aufgebaut, dass es als großer parallel arbeitender Prozessor funktioniert (Bowen 1994; Leiner et al. 1991; Schmahmann 1991).

Aufgrund dieser Anordnung sprechen Leiner et al. vom Kleinhirn als „biologisches Äquivalent zum Mikrochip“ (Leiner et al. 1991).

1.4.2 Überblick über die Funktionen des Kleinhirns

Lange Zeit wurde dem Kleinhirn als einzige Aufgabe die Kontrolle über Koordination und Feinabstimmung von komplexen Bewegungsabläufen, Gang, Haltung und Sprache zugeschrieben. Diese Meinung gründete sich darauf, dass Läsionen im Kleinhirn mit Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen einhergingen (Ghez und Fahn 1985). Doch schon 1950 stellte Snider die Hypothese auf, dass das Kleinhirn auch nicht-motorische Zentren des Großhirns beeinflussen müsse (Snider 1950). Allen et al. konnten zeigen, dass bei Aufmerksamkeitstests und motorischen Leistungen, die unabhängig voneinander durchgeführt wurden, unterschiedliche Kleinhirnregionen aktiv waren (Allen et al. 1997). Verschiedene Studien von Andreasen et al. zeigten eine Aktivierung des Kleinhirns bei der Durchführung kognitiver Aufgaben (Andreasen et al. 1995a; Andreasen et al. 1995b; Andreasen et al. 1995c).

Heute geht man davon aus, dass das Kleinhirn neben der motorischen Funktion ebenfalls an der Regulation und Modulation von Kognition und Emotion beteiligt ist. Der genaue Ablauf dieser Funktionen ist noch nicht vollständig verstanden, aber es gibt Hinweise darauf, dass das Kleinhirn durch indirekte und direkte Schaltkreise die Funktionen anderer Hirnregionen ergänzt (Andreasen und Pierson 2008; Schmahmann et al. 2007). Auch Rapoport et al. postulieren, dass das Kleinhirn über den Thalamus zu vielen Regionen verbunden ist, die für Kognition und Verhalten von Bedeutung sind (Rapoport et al. 2000).

Es wird vermutet, dass auf mentaler Ebene ähnliche Prozesse ablaufen wie bei der Entstehung komplexer Bewegungsabläufe. Letztere sind das Ergebnis sehr schneller, gleichzeitiger Informationsverarbeitung und Rückmeldung zwischen dem sensomotorischen Kortex und dem Kleinhirn, die mittels Rückkoppelungsschleifen konstant überprüft, aktualisiert und korrigiert werden (Andreasen et al. 1999).

Für kognitive Prozesse scheint es ähnliche Regelkreise zu geben, die bei Unterbrechungen zu einer Dysmetrie und Symptomen psychischer Erkrankungen führen (Andreasen et al. 1999; Andreasen und Pierson 2008; Schmahmann et al. 2007). Diese kortiko-cerebellären

Netzwerke konnten bei Schizophrenen von Desmond und Fiez mittels funktioneller Bildgebung nachgewiesen werden (Desmond und Fiez 1998).

Weitere Hinweise auf eine Beteiligung des Kleinhirns an kognitiven und emotionalen Abläufen liefern die Ergebnisse mehrerer Studien bezüglich Schäden am Kleinhirn und deren Folgen. Läsionen im Bereich des Lobus posterior äußerten sich typischerweise als kognitive Störungen wie Beeinträchtigungen im Planen von Handlungsabläufen sowie Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Sprachdefiziten (Holmes 1939; Schmahmann und Sherman 1998). Patienten mit Schädigungen im Bereich des Vermis zeigten häufig Persönlichkeitsstörungen wie Affektverflachung, Enthemmung und unangepasstes Verhalten (z.B. extreme Fröhlichkeit und leichtfertiges, albernes Benehmen) (Schmahmann und Sherman 1998). Levisohn et al. kamen bei einer Untersuchung von Kindern, denen Kleinhirntumoren chirurgisch entfernt wurden, zu ähnlichen Ergebnissen (Levisohn et al. 2000).

1.4.3 Lobulus centralis

In dieser Studie werden die anterioren Anteile des Kleinhirns, genauer der Lobulus centralis betrachtet. Dieser eignete sich als gut abzugrenzender Anteil des anterioren Kleinhirns besonders zum Ausmessen (siehe Bildanhang, Abbildungen 1, 2 und 3 unter III). Dem anterioren Kleinhirn werden hauptsächlich motorische Aufgaben zugeschrieben. Es gibt jedoch auch Hinweise auf eine Beteiligung an kognitiven Funktionen. So fanden Berton und Torello heraus, dass das Spinocerebellum, das sich aus dem Vermis und der paravermalen Zone zusammensetzt und dem auch der Lobulus centralis angehört, unter anderem in das limbische System projiziert. Diese Bahnen könnten eine Beteiligung des Kleinhirns an der Stimmungsregulation erklären (Berton und Torello 1982).

Heath et al. konnten durch Stimulation der anterioren Kleinhirnanteile mittels Elektroden eine Besserung bei Patienten mit refraktären Psychosen und Depressionen erreichen, so dass ein Zusammenhang zwischen anteriorem Cerebellum und psychiatrischen Erkrankungen vermutet werden muss (Heath et al. 1980).

1.4.3.1 Aufbau des Lobulus centralis

Das Kleinhirn kann bei Betrachtung der mittleren sagittalen Schicht (siehe Abbildungsverzeichnis, Abbildung 1) in drei Lobi unterteilt werden. Der Lobus anterior setzt sich aus den Lobuli I bis V und der Lobus posterior superior aus den Lobuli VI bis VII zusammen. Die Lobuli VIII bis X bilden den posterioren inferioren Lobus sowie dem Lobus flocculonodularis. Die Vermisanteile werden entsprechend in die Regionen Vermis-1 (Lobuli I bis V), Vermis-2 (Lobuli VI bis VII) und Vermis-3 (Lobuli VIII bis X) differenziert.

Der Lobulus centralis entspricht dem Lobulus III und ist folglich Teil des anterioren Cerebellums. Nachfolgend ist der Lobulus centralis in Abbildung 1 bis 3 (siehe Abbildungsverzeichnis) in sagittaler, axialer und koronarer Schicht mit III gekennzeichnet (Schmahmann et al. 1999).

1.4.3.2 Überblick über die Funktion des Lobulus centralis

Verschiedene Studien lassen den Schluss zu, dass der Lobus anterior des Kleinhirns, der sich aus dem Lobulus centralis und weiteren Lobuli zusammensetzt, für die Regulation motorischer Funktionen zuständig ist. Kognitive Funktionen sollen demnach hauptsächlich mit posterioren Teilen des Kleinhirns assoziiert sein (Allen et al. 1997; Desmond und Fiez 1998; Schmahmann 2004; Schmahmann et al. 1998). Unterstützt wird diese These durch Ergebnisse von Ghez und Fahn, die bei Patienten mit Läsionen im Lobus anterior motorische Einschränkungen wie Gangstörungen und Koordinationsstörungen der unteren Extremität fanden (Ghez und Fahn 1985).

Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Nopoulos et al., die in einer MRT-Studie zeigen konnten, dass das Volumen des Lobus anterior bei schizophrenen Patienten vermindert war (Nopoulos et al. 1999). Auch in zwei post-mortem-Studien von Weinberger et al. wurden verkleinerte Lobi anteriores bei Schizophrenen nachgewiesen (Weinberger et al. 1980; Weinberger et al. 1979).

In einer Studie von Heath et al. 1980 wurde bei Patienten mit Schizophrenie, Depressionen, Epilepsie und organischen Hirnerkrankungen Hirnschrittmacher am Kleinhirn angelegt. Die Stimulation des anterioren Cerebellums führte bei den meisten dieser Patienten zu einer Besserung der Depression, Psychose oder Verhaltensstörungen (Heath et al. 1980). Diese

Befunde und Ergebnisse aus früheren Untersuchungen von Heath bezüglich des Zusammenhanges von Hirnfunktionen und Verhaltensweisen (Heath 1976) legen nahe, dass strukturelle Anomalien des anterioren Cerebellums eine Ursache für psychotische Symptome und Depressionen sein könnten.

1.5 Ziel der Arbeit

Die bipolare affektive Störung und die Schizophrenie sind zwei relativ häufige psychiatrische Erkrankungen. Viele Forschungsgruppen beschäftigen sich mit der Untersuchung der Krankheitsbilder. Trotzdem konnte die Ätiopathogenese der beiden Störungen bislang nicht vollständig aufgeklärt werden. Es herrscht Uneinigkeit darüber, welche Hirnregionen bei der Schizophrenie und bei der bipolaren affektiven Störung betroffen sind und ob gefundene hirmorphologische Veränderungen Ursache oder Folge der Erkrankungen sind. Auch die Rolle der anterioren Anteile des Kleinhirns auf Kognition und Emotion konnte bislang nicht geklärt werden.

In dieser Studie wird das Volumen des Lobulus centralis des Kleinhirns von Schizophrenen und Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung mit Probanden einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Hirnmorphologie und der Pathophysiologie der Erkrankungen besteht.

Auf der Grundlage bisheriger Studienergebnisse wird die Hypothese aufgestellt, dass Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung keine Volumenveränderungen des Lobulus centralis aufweisen. Bei Patienten mit einer Schizophrenie wird eine Volumenreduktion erwartet.

Darüber hinaus wird geprüft, ob eine Korrelation zwischen dem Volumen des Lobulus centralis des Kleinhirns, klinischen Parametern und neuropsychologischen Testergebnissen besteht.

2 Methodik

2.1 Probandenkollektiv

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten mit bipolarer affektiver Störung (n = 38): Die Patienten erfüllten die Kriterien einer Bipolar-I-Störung nach DSM IV (296) (Saß et al. 2003) und die Kriterien einer bipolaren affektiven Störung nach ICD-10 (F31) (Dilling et al. 2009). Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 65 Jahren. Sie litten nicht an neurologischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, anderen psychischen oder endokrinologischen Erkrankungen. Auch frühere neurochirurgische Eingriffe wurden ausgeschlossen.

Patienten mit Schizophrenie (n = 28): Die Patienten erfüllten die Kriterien einer Schizophrenie nach ICD-10 (F20) (Dilling et al. 2009). Es handelte sich um Erstmanifestationen einer schizophrenen Psychose, Krankheitsbeginn war maximal zwei Jahre vor dem Untersuchungszeitpunkt. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 65 Jahren. Sie litten nicht an neurologischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, anderen psychischen oder endokrinologischen Erkrankungen. Auch frühere neurochirurgische Eingriffe wurden ausgeschlossen.

Probanden aus der Normalbevölkerung ohne psychiatrische Erkrankungen: Die Probanden wurden mittels Zeitungsanzeigen gesucht. Jeder Diagnosegruppe wurde eine eigene Kontrollgruppe zugeordnet. Dabei wurden die Probanden nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand paarweise mit den Patienten parallelisiert.

Vor Studieneintritt haben alle Teilnehmer nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr Einverständnis schriftlich erklärt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt.

Zur validen Diagnostik der psychiatrischen Erkrankungen wurden strukturierte Fragebögen (SKID I und II) bei allen Probanden angewandt (Wittchen et al. 1997).

2.2 Bildgebung

Das Gehirn jedes Probanden wurde mittels eines 1,5 Tesla Sonata Magnetresonanztomographen (MRT) der Firma Siemens, Erlangen dargestellt. Die MRT-Bilder wurden in der Abteilung für Neuroradiologie der Radiologischen Klinik der Universität des Saarlandes in Homburg (Leiter: Prof. Dr. W. Reith) durch einen MTA der Psychiatrischen Klinik erstellt. Dabei wurde eine MP-RAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo-Sequenz) benutzt. Dies ist eine schnelle hochauflösende dreidimensionale Gradientenecho-Sequenz mit Präparationspuls. Durch einen Inversionspuls ergab sich eine T1-Wichtung. Die Vorteile dieser Sequenz sind der hohe Kontrast im Hinblick auf die graue und die weiße Substanz und ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis in gegebener Zeit.

In sagittaler Führung wurden 176 Schichten mit einer Matrixgröße von 256 x 256 gemessen. Die Voxelgröße war 1 mm isotrop.

Die TR (Repetition-Time) betrug 1900 msec, die TE (Echo-Time) 4 msec, die TI (Inversion-Time) 700 msec und der Flip-Winkel 15°. Es wurde mit einer 0,75-fachen Fouriermatrize und mit 50% Phasen-Oversampling gemessen.

2.3 Auswertung der MRT-Bilder

2.3.1 Erstellen der ROIs

Zunächst wurden die MRT-Aufnahmen so ausgerichtet, dass eine gedachte Linie horizontal zwischen den anterioren und posterioren Kommissuren verlief.

Zur Bestimmung des Volumens des Lobulus centralis des Kleinhirns wurde das Programm MRIcro von Chris Rorden verwendet. Das Programm ermöglicht in MRT-Bildern die Flächen einer Region (Region of interest = ROI) in jede Schicht einzuzeichnen. Fügt man die eingezeichneten Schichten zusammen, entsteht eine dreidimensionale Figur, aus welcher sich später das Gesamtvolumen der ROI bestimmen lässt.

In der vorliegenden Studie wurde als ROI der Lobulus centralis des Kleinhirns gemessen. Die Markierung der ROI erfolgte in allen Schichten, in denen der Lobulus centralis darstellbar war. Dafür wurde die ROI zuerst in mittlerer sagittaler Ebene markiert, da der Lobulus centralis dort am besten von umgebenden Strukturen abzugrenzen war. Dann wurden die Schichten nach lateral markiert, bis der Lobulus centralis nicht mehr darstellbar war. Die Markierung erfolgte durch manuelles Umfahren des Lobulus centralis und Ausfüllen der umrandeten Fläche.

Anschließend wurde das Kleinhirn in koronarer und axialer Ebene aufgesucht und die Markierung der ROI in diesen Schichten kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert.

2.3.2 Berechnung des Volumens

Das absolute Volumen des Lobulus centralis lässt sich aus der Voxelzahl der ROI berechnen, die aus der Gesamtheit der eingezeichneten Schichten ermittelt wird.

Das relative Volumen des Lobulus centralis wurde als Quotient aus dem absoluten Volumen des Lobulus centralis und dem Volumen der grauen Substanz berechnet und wird im folgenden Text in Prozentangaben angegeben. Hierdurch konnten Einflüsse von Alter, Körpergröße und Geschlecht auf die Gehirngröße und das Kleinhirnvolumen ausgeglichen werden. Das Volumen der grauen Substanz wurde automatisiert nach Segmentierung mit dem Programm SPM99 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, Great Britain) berechnet.

2.4 Statistische Analyse

Alle durchgeführten Tests waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau war $\alpha = 0.05$.

Zur Auswertung wurde das Statistik-Programm SPSS, Version 16.0 verwendet.

Die abhängigen Variablen waren das Volumen der grauen Substanz, das absolute Volumen des Lobulus centralis des Cerebellums und das relative Volumen des Lobulus centralis, welches sich durch Relation des absoluten Volumens zum Volumen der grauen Substanz ergab.

Die unabhängige Variable war die Diagnosegruppe (Patienten mit bipolarer affektiver Störung, schizophrene Patienten, gesunde Kontrollgruppe).

Es wurden zwei Stichproben analysiert. Eine Stichprobe setzte sich aus 38 Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung und einer nach Alter, Bildungsdauer und Geschlecht parallelisierten Kontrollgruppe ($n = 38$) zusammen. Die zweite Stichprobe bestand aus 28 schizophrenen Patienten und einer wie bei den bipolaren Patienten parallelisierten Kontrollgruppe ($n = 28$).

2.5 Reliabilität

Der Untersucherin war der Diagnosestatus der Probanden bei der MRT-Ausmessung unbekannt. Zusätzlich wurden 12 MRTs zweimal ausgewertet, hierdurch konnte die Reliabilität der Messungen überprüft werden.

Es ergab sich eine sehr gute Retest-Reliabilität mit einer Intraklassen-Korrelation von $ICC = 0,9996$ (siehe Tabelle 0).

		Pearson-Korrelation	Intraklassen-Korrelation (ICC)
Cerebellum (Messung 1 x Messung 2)	r	0,9996	0,9996
	p	0,000	
	n	12	

Tabelle 0: Reliabilität der Messungen

Legende: r = Pearsonscher Korrelationskoeffizient, p = p-Wert, n = Stichprobengröße

3 Ergebnisse

3.1 Gruppe der Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung

Für die Gruppe der Patienten mit bipolarer affektiver Störung wurde eine eigene, nach dem Alter, der Bildungsdauer und dem Geschlecht parallelisierten Kontrollstichprobe gebildet.

3.1.1 Deskriptive Statistik

Manisch-depressive Patienten:

Die Stichprobe der Patienten mit einer manisch-depressiven Störung umfasste 38 Patienten (20 Männer und 18 Frauen), der Altersdurchschnitt betrug 43,07 Jahre, die durchschnittliche Bildungsdauer lag bei den Patienten bei 13,99 Jahren, bei den Vätern der Patienten bei 12,80 Jahren und bei den Müttern der Patienten bei 11,14 Jahren. 12 Patienten hatten einen Hauptschulabschluss, fünf einen Realschulabschluss und 11 hatten das Abitur, 10 hatten ein abgeschlossenes Studium. 33 Patienten mit bipolarer affektiver Störung waren Rechtshänder, fünf waren Linkshänder oder Ambidexter.

Die Krankheitsdauer betrug im Durchschnitt 13,69 Jahre, das Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn lag durchschnittlich bei 28,53 Jahren. Die Anzahl der manischen Episoden lag im Schnitt bei 7,30, die der depressiven Episoden bei 7,76. Auf dem MADRS Score (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) (Montgomery und Asberg 1979) kamen die Patienten im Mittel auf 4,06 Punkte, auf der YMRS (Young Mania Rating Scale) (Young et al. 1978) auf 2,62 Punkte. Neun der Patienten hatten in der Vorgeschichte psychotische Symptome, 27 hatten keine. 19 Patienten erhielten keine Neuroleptika, drei Patienten konventionelle und 13 Patienten atypische Neuroleptika. Mit Lithium wurden 13 Patienten behandelt, 26 erhielten andere Stimmungsstabilisatoren (siehe Tabelle 1).

Kontrollgruppe:

In der Kontrollgruppe befanden sich 38 gesunde Probanden (19 Männer und 19 Frauen), das Durchschnittsalter betrug 42,18 Jahre. Die Bildungsdauer lag bei den gesunden Probanden durchschnittlich bei 14,22 Jahren, bei den Vätern der Probanden im Durchschnitt bei 13,00 Jahren, bei den Müttern der Probanden bei 11,08 Jahren. Neun Probanden hatten einen Hauptschulabschluss, 12 einen Realschulabschluss, sieben das Abitur und 10 hatten ein abgeschlossenes Studium. 29 Probanden waren Rechtshänder, neun Probanden waren Linkshänder oder Ambidexter (siehe Tabelle 1).

	Kontrollgruppe	Bipolare Pat.		
	MW (sd)	MW (sd)	F	p
Alter (Jahre)	42,18 (10,5)	43,07 (12,2)	0,12	0,73
Bildungsdauer (Jahre)	14,22 (2,7)	13,99 (2,8)	0,14	0,71
Bildungsdauer des Vaters (Jahre)	13,00 (2,4)	12,80 (2,5)	0,12	0,73
Bildungsdauer der Mutter (Jahre)	11,08 (2,1)	11,14 (2,2)	0,01	0,92
Krankheitsdauer (Jahre)		13,69 (11)		
Alter zu Krankheitsbeginn (Jahre)		28,53 (9,3)		
Anzahl depress. Episoden (max. 20)		7,76 (7,6)		
Anzahl manischer Episoden (max. 20)		7,30 (8,1)		
MADRS (Punkte)		4,06 (3,1)		
YMRS (Punkte)		2,62 (2,9)		
			Chi ²	p
Geschlecht (m/w)	19 / 19	20 / 18	0,05	0,82
Händigkeit (re/li)	29 / 9	33 / 5	1,40	0,24
Bildungsdauer (Haupt/Real/Abi/Studium)	9 / 12 / 7 / 10	12 / 5 / 11 / 10	4,20	0,24
Psychotische Symptome (nein/ja)		27 / 9		
Neuroleptika (keine/konventionell/atyp.)		19 / 3 / 13		
Lithium (nein/ja)		23 / 13		
Andere Stimmungsstabilisatoren (nein/ja)		10 / 26		

Tabelle 1: Demographische Variablen

Legende: Pat. = Patienten, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Wert, Chi² = Chi²-Wert, p = p-Wert, depress. = depressive, max. = maximal, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale, m = männlich, w = weiblich, re = rechts, li = links oder beidhändig, Haupt = Hauptschulabschluss, Real = Realschulabschluss, Abi = Abitur, atyp. = atypisch

3.1.2 Gruppenvergleich

Die bipolaren Patienten und das gesunde Kontrollkollektiv wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA = "Analysis of Variance" = Varianzanalyse) auf Unterschiede im Alter und der Bildungsdauer der Probanden und deren Eltern untersucht. Mit dem Chi²-Test wurden die Variablen Geschlecht und Händigkeit auf Unabhängigkeit geprüft (siehe Tabelle 1).

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für das Alter ($F = 0,12$; $p = 0,73$), die Bildungsdauer ($F = 0,14$; $p = 0,71$) und die Bildungsdauer der Eltern (Vater: $F = 0,12$; $p = 0,73$; Mutter: $F = 0,1$; $p = 0,92$). Des Weiteren ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen in der Geschlechtsverteilung ($\text{Chi}^2 = 0,05$; $p = 0,82$), Verteilung der Händigkeit ($\text{Chi}^2 = 1,40$; $p = 0,24$) und dem Schulabschluss ($\text{Chi}^2 = 4,20$; $p = 0,24$).

3.1.3 Volumetrische Daten

3.1.3.1 Vergleich der Volumina des Lobulus centralis des Kleinhirns getrennt nach der Diagnose

Es wurden mittels einfaktorieller ANOVA das relative Volumen des Lobulus centralis sowie das Volumen der grauen Substanz zwischen dem bipolaren Patientenkollektiv und der parallelisierten Kontrollgruppe verglichen (siehe Tabelle 2).

Graue Substanz:

Das Volumen der grauen Substanz betrug bei den Patienten mit bipolarer Störung 732cm^3 und bei der Kontrollgruppe 715cm^3 .

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit bipolarer Störung und der Kontrollgruppe bezüglich des Volumens der grauen Substanz (Bipolar vs. Kontrolle = + 2,3%; $p = 0,34$).

Relatives Volumen des Lobulus centralis:

In der Gruppe der Patienten mit bipolarer Störung betrug das relative Volumen des Lobulus centralis 0,113% und in der Kontrollgruppe 0,126%.

Der Mittelwert des relativen Volumens des Lobulus centralis war bei den Patienten mit einer bipolaren Störung um 10,6% kleiner als in der Kontrollstichprobe, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,24$).

	Kontrollen	BD	% Diff.	ANOVA	
	n = 38	n = 38	BD vs. K.	F	p
	MW (sd)	MW (sd)			
Graue Substanz (cm ³)	715 (73)	732 (76,5)	2,3	0,93	0,34
Rel. Vol., Lobulus centralis (%)	0,126 (0,053)	0,113 (0,047)	-10,6	1,39	0,24

Tabelle 2: Deskriptive Statistik nach Diagnose, ANOVA Faktor Diagnose-Gruppe

Legende: n = Stichprobengröße, Diff. = Differenz, BD = Patienten mit bipolarer Störung, K. = Kontrolle, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Wert, p = p-Wert, rel. = relatives, Vol. = Volumen

3.1.4 Intervenierende Variablen

3.1.4.1 Korrelationen mit den Krankheitsverlaufvariablen

Die Korrelation der Erkrankungsdauer, des Alters bei Erkrankungsbeginn, der Anzahl depressiver und der Anzahl manischer Episoden mit dem Volumen der grauen Substanz und dem relativen Volumen des Lobulus centralis wurden untersucht. Dazu wurde die Korrelation mittels Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson ermittelt (siehe Tabelle 3).

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen der Krankheitsdauer für das relative Volumen des Lobulus centralis ($r = 0,15$; $p = 0,40$) oder das Volumen der grauen Substanz ($r = -0,26$; $p = 0,12$). Auch für das Alter bei Krankheitsbeginn ergaben sich keine signifikanten Korrelationen für das relative Volumen des Lobulus centralis ($r = -0,26$; $p = 0,14$) oder das Volumen der grauen Substanz ($r = -0,28$; $p = 0,11$).

Es ergaben sich signifikante Korrelationen für die Anzahl depressiver und manischer Episoden. Sowohl für die depressiven Episoden ($r = 0,365$; $p = 0,037$) als auch für die

manischen Episoden ($r = 0,398$; $p = 0,022$) zeigte sich eine positive Korrelation zum relativen Volumen des Lobulus centralis.

Für das Volumen der grauen Substanz ergab sich weder für die Anzahl depressiver Episoden ($r = -0,02$; $p = 0,93$), noch für die Anzahl manischer Episoden ($r = 0,08$; $p = 0,65$) eine signifikante Korrelation.

		Krankheitsdauer	Alter bei Beginn der Erkrankung	Anzahl depressiver Episoden (max. 20)	Anzahl manischer Episoden (max. 20)
Graue Substanz	r	-0,26	-0,28	-0,02	0,08
	p	0,12	0,11	0,93	0,65
	n	36	34	33	33
Relatives Volumen, Lobulus centralis	r	0,15	-0,26	0,365	0,398
	p	0,40	0,14	0,037	0,022
	n	36	34	33	33

Tabelle 3: Korrelation mit der Krankheitsdauer, Alter bei Beginn der Erkrankung, Anzahl depressiver und manischer Episoden

Legende: r = Pearsonscher Korrelationskoeffizient, p = p-Wert, n = Stichprobengröße, max. = maximal.

3.1.4.2 Einfluss von psychotischen Symptomen

Mittels einfaktorieller ANOVA mit dem Faktor psychotische Symptome in der Vorgeschichte wurde deren Einfluss auf das relative Volumen des Lobulus centralis und auf das Volumen der grauen Substanz analysiert (siehe Tabellen 4a und 4b).

Es zeigte sich eine nicht signifikante Volumenminderung der grauen Substanz (Diff.% = -6,9; $p = 0,080$) bei bipolaren Patienten mit psychotischen Symptomen.

Es ergaben sich keine signifikanten Volumendifferenzen für das relative Volumen des Lobulus centralis (Diff.% = 8,5; $p = 0,62$) zwischen Patienten mit und ohne psychotische Symptome.

	Psychotische Symptome: nein (n = 27)	Psychotische Symptome: ja (n = 9)	% Diff. BD vs. Kontrolle
	MW (sd)	MW (sd)	
Graue Substanz (cm³)	747 (81,2)	695 (47,6)	-6,9
Rel. Volumen, Lobulus centralis (%)	0,109 (0,1)	0,119 (0,1)	8,5

Tabelle 4a Volumen des Lobulus centralis, Patienten mit bipolarer affektiver Störung: Einfluss von psychotischen Symptomen

Legende: n = Stichprobengröße, Diff. = Differenz, BD = Patienten mit bipolarer Störung, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, rel. = relatives, % = Anteil des Lobulus centralis am Volumen der grauen Substanz.

ANOVA (Faktor psychotische Symptome)		
	F	p
Graue Substanz	3,26	0,080
Rel. Volumen, Lobulus centralis (%)	0,25	0,62

Tabelle 4b: ANOVA, Faktor psychotische Symptome

Legende: F = F-Wert, p = p-Wert, rel. = relatives, % = Anteil des Lobulus centralis am Volumen der grauen Substanz.

3.1.4.3 Einfluss von Psychopharmaka

Einfluss von Neuroleptika

Mittels einfaktorieller ANOVA wurde der Zusammenhang zwischen Neuroleptikatherapie und dem relativen Volumen des Lobulus centralis und dem Volumen der grauen Substanz untersucht. Dabei wurde zwischen keinen, konventionellen und atypischen Neuroleptika unterschieden (siehe Tabellen 5a und 5b).

Das Volumen der grauen Substanz war im Vergleich der drei Gruppen signifikant erhöht bei Patienten ohne Neuroleptikaeinnahme ($MW = 0,768\text{cm}^3$; $p = 0,008$).

Bei Patienten mit atypischen Neuroleptika ($MW = 0,696\text{cm}^3$) war das Volumen der grauen Substanz um 9,4% kleiner als bei Patienten ohne Neuroleptika ($MW = 0,768\text{cm}^3$) und 4,2% größer als bei Patienten mit konventionellen Neuroleptika ($MW = 0,668\text{cm}^3$).

Im Subgruppenvergleich (ohne Korrektur der p-Werte für multiples Testen) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen konventionellen Neuroleptika gegenüber Patienten ohne Neuroleptika ($p = 0,027$) sowie zwischen atypischen Neuroleptika im Vergleich zu keiner Therapie mit Neuroleptika ($p = 0,007$). Im Vergleich konventioneller und atypischer Neuroleptika fand sich keine signifikante Differenz ($p = 0,54$).

Es ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen Patienten ohne Neuroleptikaeinnahme und Patienten mit konventionellen oder atypischen Neuroleptika für das relative ($p = 0,93$) Volumen des Lobulus centralis. Numerisch war jedoch das relative Volumen des Lobulus centralis bei Patienten mit Einnahme typischer und atypischer Neuroleptika kleiner als bei Patienten ohne Neuroleptikaeinnahme.

	Neuroleptika:			% Diff. atyp. vs. konv.	% Diff. atyp. vs. keine
	keine (n = 19)	konventionelle (n = 3)	atypische (n = 13)		
	MW (sd)	MW (sd)	MW (sd)		
Graue Substanz (cm³)	768 (71,8)	668 (53,3)	696 (67,4)	4,2	-9,4
Rel. Volumen, Lobulus centralis (%)	0,113 (0,04)	0,111 (0,1)	0,107 (0,1)	-3,8	-5,9

Tabelle 5a Volumen des Lobulus centralis, Patienten mit bipolarer affektiver Störung: Einfluss von Neuroleptika

Legende: n = Stichprobengröße, Diff. = Differenz, atyp. = atypische, konv. = konventionelle, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, rel. = relatives, % = Anteil des Lobulus centralis am Volumen der grauen Substanz.

ANOVA (Faktor Neuroleptika)		
	F	p
Graue Substanz	5,63	0,008
Rel. Volumen, Lobulus centralis (%)	0,07	0,93

Tabelle 5b: ANOVA, Faktor Neuroleptika

Legende: F = F-Wert, p = p-Wert, rel. = relatives, % = Anteil des Lobulus centralis am Volumen der grauen Substanz.

Einfluss von Lithium

Mit Hilfe einer einfaktoriellen ANOVA wurde der Einfluss der Lithiumtherapie auf das relative Volumen des Lobulus centralis sowie das Volumen der grauen Substanz bei bipolaren Patienten mit und ohne Lithiumeinnahme untersucht (siehe Tabelle 6).

Die Behandlung mit Lithium zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das relative Volumen des Lobulus centralis (+ 12,3%; p = 0,43) oder auf die graue Substanz (+ 0,4%; p = 0,91).

	Lithium: nie (n = 23)	Lithium: aktuell (n = 13)	% Diff. aktuell vs. nie	ANOVA	
	MW (sd)	MW (sd)		F	p
Graue Substanz (cm³)	733 (74)	736 (85,3)	0,4	0,01	0,91
Rel. Volumen, Lobulus centralis (%)	0,107 (0,1)	0,120 (0,1)	12,3	0,63	0,43

Tabelle 6: Volumen des Lobulus centralis, Patienten mit bipolarer affektiver Störung: Einfluss von Lithium, ANOVA Faktor Lithium

Legende: n = Stichprobengröße, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Wert, p = p-Wert, rel. = relatives, % = Anteil des Lobulus centralis am Volumen der grauen Substanz.

Einfluss anderer Stimmungsstabilisatoren

Mittels einer ANOVA wurde der Einfluss anderer Stimmungsstabilisatoren auf das relative Volumen des Lobulus centralis sowie das Volumen der grauen Substanz bei bipolaren Patienten mit und ohne Stimmungsstabilisatoren untersucht (siehe Tabelle 7).

Die Behandlung mit anderen Stimmungsstabilisatoren ergab keinen signifikanten Einfluss auf das relative Volumen des Lobulus centralis (Diff.% = -13,1; p = 0,37) oder auf die graue Substanz (Diff.% = -4,8; p = 0,21).

	andere Stimmung- stabilisatoren: nie (n = 8)	andere Stimmung- stabilisatoren: aktuell (n = 25)	% Diff. aktuell vs. nie	ANOVA	
	MW (sd)	MW (sd)		F	p
Graue Substanz (cm³)	760 (82,6)	724 (74)	-4,8	1,62	0,21
Rel. Volumen, Lobulus centralis (%)	0,123 (0,1)	0,107 (0,1)	-13,1	0,83	0,37

Tabelle 7: Volumen des Lobulus centralis, Patienten mit bipolarer affektiver Störung: Einfluss von anderen Stimmungsstabilisatoren

Legende: n = Stichprobengröße, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, rel. = relatives, % = Anteil des Lobulus centralis am Volumen der grauen Substanz.

Korrelation mit der Dauer der Einnahme anderer Stimmungsstabilisatoren und mit dem Lithium-Spiegel

Die Korrelation der Dauer der Therapie mit Stimmungsstabilisatoren und dem Lithium-Spiegel mit dem relativen Volumen des Lobulus centralis und dem Volumen der grauen Substanz wurde untersucht. Dazu wurde die Korrelation mit der bivariaten Korrelation nach Pearson ermittelt (siehe Tabelle 8).

Für den Lithium-Spiegel zeigte sich eine positive Korrelation mit dem relativen Volumen des Lobulus centralis ($r = 0,59$; $p = 0,10$), die jedoch nicht signifikant war.

Es fand sich keine signifikante Korrelation mit dem Volumen der grauen Substanz ($r = 0,36$; $p = 0,35$).

Die Therapiedauer mit Stimmungsstabilisatoren ergab keine signifikante Korrelation mit dem relativen Volumen des Lobulus centralis ($r = 0,23$; $p = 0,30$) oder dem Volumen der grauen Substanz ($r = -0,19$; $p = 0,39$).

		Dauer der Therapie mit Stimmungsstabilisatoren	Lithium-Spiegel
Graue Substanz	r	-0,19	0,36
	p	0,39	0,35
	n	22	9
Relatives Volumen, Lobulus centralis	r	0,23	0,59
	p	0,30	0,10
	n	22	9

Tabelle 8: Korrelation mit der Dauer der Therapie mit Stimmungsstabilisatoren und der Lithium-Spiegel

Legende: r = Pearsonscher Korrelationskoeffizient, p = p-Wert

3.2 Gruppe der Patienten mit Schizophrenie

Für die Gruppe der Schizophrenen wurde eine nach dem Alter, der Bildungsdauer und dem Geschlecht parallelisierte Kontrollstichprobe gebildet.

3.2.1 Deskriptive Statistik

Schizophrene Patienten:

Die Stichprobe der Patienten mit einer Schizophrenie (siehe Tabelle 9) umfasste 28 Patienten (18 Männer und 10 Frauen), der Altersdurchschnitt betrug 31,26 Jahre, die durchschnittliche Bildungsdauer lag bei den Patienten bei 13,7 Jahren. Neun schizophrene Patienten hatten einen Hauptschulabschluss, vier einen Realschulabschluss, fünf das Abitur und drei hatten ein abgeschlossenes Studium. 22 Patienten waren Rechtshänder, sechs Linkshänder oder Ambidexter.

Im Durchschnitt betrug die Dauer einer Psychose 40,46 Wochen, das Prodromalstadium 201,86 Wochen. Auf der PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al. 1987)) erreichten die schizophrenen Patienten im Schnitt 20,86 Punkte bei den Plus-Symptomen, 21,43 Punkte bei den Minus-Symptomen, 45,04 Punkte auf der allgemeinen Skala und 87,33 Punkte total. Auf der CGI (Clinical Global Impression Scale (Haro et al. 2003)) wurden im Durchschnitt 5,59 Punkte erreicht, die globale Erfassung des Funktionsniveaus mittels GAF (Global Assessment of Functioning (OPD 2006)) betrug im Schnitt 32,96 Punkte, im MMSE (Mini Mental State Examination (Brunnhuber et al. 2005)) erreichten die Patienten im Schnitt 29,54 Punkte. Die CPZ (Chlorpromazin-Tagesdosis) lag durchschnittlich bei 325, die kumulative Gesamtdosis bei 8748,56.

Zwei Patienten wurden mit konventionellen Neuroleptika behandelt, 25 erhielten atypische und ein Patient keine Neuroleptika.

Fünf Patienten hatten schizophrene Familienangehörige, 23 Patienten hatten keine schizophrenen Familienangehörigen.

Kontrollgruppe:

In der Kontrollgruppe befanden sich 28 gesunde Probanden (15 Männer und 13 Frauen), das Durchschnittsalter betrug 33,95 Jahre. Die Bildungsdauer lag bei den gesunden Probanden durchschnittlich bei 14,38 Jahren. Sieben Probanden hatten einen Hauptschulabschluss, sechs einen Realschulabschluss, acht das Abitur und sieben hatten ein abgeschlossenes Studium. 22 der Probanden waren Rechtshänder, sechs Linkshänder oder Ambidexter.

	Kontrollgruppe	Schizophrene		
	MW (sd)	MW (sd)	F	p
Alter (Jahre)	33,95 (10,9)	31,26 (6,6)	1,26	0,27
Bildungsdauer (Jahre)	14,38 (2,9)	13,7 (2,7)	0,81	0,37
Dauer der Psychose (Wochen)		40,46 (56,1)		
Prodromalstadium (Wochen)		201,86 (200,4)		
PANSS positiv		20,86 (6,2)		
PANSS negativ		21,43 (6,7)		
PANSS generell		45,04 (9)		
PANSS total		87,33 (16,7)		
CGI		5,59 (0,6)		
GAF		32,96 (13,1)		
MMSE		29,54 (1,1)		
CPZ-Tagesdosis		325 (349,4)		
CPZ-Kumulativedosis		8748,56 (16195,2)		
			Chi ²	p
Geschlecht (m/w)	15 / 13	18 / 10	0,66	0,42
Händigkeit (re/li)	22 / 6	22 / 6	0,00	1,00
Bildungsgrad (Haupt/Real/Abi/Studium)	7 / 6 / 8 / 7	9 / 4 / 5 / 3	1,98	0,58
Neuroleptika (konventionell/keine/atyp.)		2 / 25 / 1		
Familiäre Schizophrenie (nein/ja)		23 / 5		

Tabelle 9: Demographische Variablen

Legende: MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Wert, p = p-Wert, Chi² = Chi²-Wert, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, CGI = Clinical Global Impression Scale, GAF = Global Assessment of Functioning, MMSE = Mini Mental State Examination, CPZ = Chlorpromazin, m = männlich, w = weiblich, re = rechts, li = links oder beidhändig, Haupt = Hauptschulabschluss, Real = Realschulabschluss, Abi = Abitur, atyp. = atypisch

3.2.2 Gruppenvergleich

Die Schizophrenen und die gesunde Kontrollstichprobe wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) auf Unterschiede im Alter und der Bildungsdauer untersucht. Mit dem Chi²-Test wurden die Variablen Geschlecht und Händigkeit auf Unabhängigkeit geprüft (siehe Tabelle 9).

Da die Stichprobe der schizophrenen Ersterkrankten überwiegend aus jungen Patienten mit niedriger Bildungsdauer bestand, war nur ein mittelmäßiges Matching mit der Kontrollgruppe möglich. Die Kontrollgruppe war im Mittel etwa 2,7 Jahre älter, hatten eine etwa 0,7 Jahre längere Bildungsdauer, und der Anteil der weiblichen Probanden (46%) war größer als bei den schizophrenen Patienten (36%). Es ergaben sich aber keine signifikanten Differenzen zwischen der Gruppe der Schizophrenen und der Kontrollgruppe für das Alter ($F = 1,26$; $p = 0,27$), die Bildungsdauer ($F = 0,81$; $p = 0,37$), das Geschlecht ($\text{Chi}^2 = 0,66$; $p = 0,42$) oder die Händigkeit ($\text{Chi}^2 = 0,00$; $p = 1,00$).

3.2.3 Volumetrische Daten

3.2.3.1 Vergleich der Volumina des Lobulus centralis des Kleinhirns getrennt nach der Diagnose

Es wurde mittels einfaktorieller ANOVA das relative Volumen des Lobulus centralis und das Volumen der grauen Substanz zwischen dem schizophrenen Patientenkollektiv und der parallelisierten Kontrollgruppe verglichen (siehe Tabelle 10).

Graue Substanz:

Das Volumen der grauen Substanz betrug bei den Patienten mit Schizophrenie 0,738cm³ und bei der Kontrollgruppe 0,728cm³.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Volumens der grauen Substanz ($\text{Diff.}\% = 1,3$; $p = 0,64$).

Relatives Volumen des Lobulus centralis:

In der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie betrug das relative Volumen des Lobulus centralis 0,124% und in der Kontrollgruppe 0,136%.

Trotz einer Mittelwertdifferenz von -9,0% zwischen schizophrenen Patienten und der Kontrollgruppe ergab sich aufgrund der relativ hohen Standardabweichung ($p = 0,43$) kein signifikanter Diagnosegruppenunterschied.

	Kontrollen (n = 28)	Schizo (n = 28)	% Diff. Schizo vs. K.	ANOVA	
	MW (sd)	MW (sd)		F	p
Graue Substanz (cm ³)	728 (85,5)	738 (62,7)	1,3	0,22	0,64
Rel. Vol., Lobulus centralis (%)	0,136 (0,1)	0,124 (0,1)	-9,0	0,63	0,43

Tabelle 10: Deskriptive Statistik nach Diagnose, ANOVA Faktor Diagnose-Gruppe

Legende: n = Stichprobengröße, Diff. = Differenz, Schizo = Patienten mit Schizophrenie, K. = Kontrolle, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Wert, p = p-Wert, rel. = relatives, Vol. = Volumen, % = Anteil des Lobulus centralis am Volumen der grauen Substanz.

3.2.4 Intervenierende Variablen

3.2.4.1 Einfluss von Schizophrenie in der Familie

Mittels einer ANOVA wurde der Einfluss von Schizophrenieerkrankungen in der Familie der an Schizophrenie erkrankten Patienten auf das relative Volumen des Lobulus centralis sowie das Volumen der grauen Substanz untersucht (siehe Tabelle 11).

Es ergaben sich keine signifikanten Differenzen des relativen (-33,1%; $p = 0,17$) Volumens des Lobulus centralis sowie des Volumens der grauen Substanz (-7,4%; $p = 0,07$) zwischen Schizophrenen mit und ohne erkrankte Familienangehörige.

Allerdings gab es nur fünf schizophrene Patienten mit weiteren Erkrankungen an einer Schizophrenie in der Familie. Numerisch zeigten diese eine deutlichen Mittelwertreduktion

des relativen (-33,1%) Lobulus-centralis-Volumens gegenüber Patienten ohne Schizophrenie in der Familie.

	Schizophrenie in der Familie: nein (n = 23)	Schizophrenie in der Familie: ja (n = 5)	% Diff. ja vs. nein	ANOVA	
	MW (sd)	MW (sd)		F	p
Graue Substanz (cm³)	748 (63,5)	692 (33,8)	-7,4	3,52	0,07
Rel. Volumen, Lobulus centralis (%)	0,132 (0,07)	0,088 (0,02)	-33,1	2,00	0,17

Tabelle 11: Volumen des Lobulus centralis, Patienten mit Schizophrenie: Einfluss von Schizophrenie in der Familie

Legende: n = Stichprobengröße, Diff. = Differenz, MW = Mittelwert, sd = Standardabweichung, rel. = relatives, % = Anteil des Lobulus centralis am Volumen der grauen Substanz.

3.2.4.2 Korrelation mit den KrankheitsverlaufsvARIABLEN

Untersucht wurde die Korrelation zwischen der Psychosedauer, der Dauer des Prodromalstadiums, der PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) für positive, negative, allgemeine und gesamte Symptome, der CGI (Clinical Global Impression Scale), der GAF (Global Assessment of Function-Scale), der MMSE (Mini Mental State Examination), der Chlorpromazin-Tagesdosis und der kumulativen Gesamtdosis und dem Volumen der grauen Substanz sowie dem relativen Volumen des Lobulus centralis. Dazu wurde die Korrelation mittels Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson ermittelt (siehe Tabelle 12).

Es ergab sich keine signifikante Korrelation der Psychosedauer für das relative Volumen des Lobulus centralis ($r = 0,33$; $p = 0,09$) oder das Volumen der grauen Substanz ($r = 0,06$; $p = 0,76$). Auch für die Dauer des Prodromalstadiums gab es keine signifikante Korrelation mit dem relativen Volumen des Lobulus centralis ($r = -0,06$; $p = 0,78$) oder mit dem Volumen der grauen Substanz ($r = 0,32$; $p = 0,10$).

Die PANSS zeigte keine signifikante Korrelation mit dem relativen Volumen des Lobulus centralis (positiv: $r = 0,07$; $p = 0,74$ / negativ: $r = 0,03$; $p = 0,89$ / allgemein: $r = -0,01$; $p = 0,98$ / gesamt: $r = 0,03$; $p = 0,87$) sowie dem Volumen der grauen Substanz (positiv: $r = -0,23$; $p = 0,24$ / negativ: $r = 0,14$; $p = 0,47$ / allgemein: $r = -0,15$; $p = 0,44$ / gesamt: $r = -0,11$; $p = 0,58$).

Es ergab sich keine signifikante Korrelation der CGI für das relative Volumen des Lobulus centralis ($r = -0,09$; $p = 0,67$) und das Volumen der grauen Substanz ($r = -0,10$; $p = 0,61$).

Auch für die GAF ergab sich keine signifikante Korrelation für das relative Volumen des Lobulus centralis ($r = 0,10$; $p = 0,62$) und das Volumen der grauen Substanz ($r = 0,08$; $p = 0,69$).

Für die MMSE zeigte sich ebenfalls keine signifikante Korrelation für das relative Volumen des Lobulus centralis ($r = 0,25$; $p = 0,20$) und das Volumen der grauen Substanz ($r = 0,28$; $p = 0,15$).

Für die Chlorpromazin-Dosis ergab sich keine signifikante Korrelation mit dem relativen Volumen des Lobulus centralis (pro Tag: $r = -0,01$; $p = 0,96$ / kumulativ: $r = -0,06$; $p = 0,77$) sowie mit dem Volumen der grauen Substanz (pro Tag: $r = -0,06$; $p = 0,78$ / kumulativ: $r = 0,04$; $p = 0,85$).

		Psychose-Dauer (Wo.)	Prodromal-St. (Wo.)	PANSS positive	PANSS negative
Graue Substanz	r	0,06	0,32	-0,23	0,14
	p	0,76	0,10	0,24	0,47
	n	28	28	28	28
Relatives Volumen, Lobulus centralis	r	0,33	-0,06	0,07	0,03
	p	0,09	0,78	0,74	0,89
	n	28	28	28	28

		PANSS allgemein	PANSS gesamt	CGI	GAF
Graue Substanz	r	-0,15	-0,11	-0,10	0,08
	p	0,44	0,58	0,61	0,69
	n	28	28	27	27
Relatives Volumen, Lobulus centralis	r	-0,01	0,03	-0,09	0,10
	p	0,98	0,87	0,67	0,62
	n	28	28	27	27

		MMSE	CPZ Tagesdosis	CPZ kum. Gesamtdosis
Graue Substanz	r	0,28	-0,06	0,04
	p	0,15	0,78	0,85
	n	28	28	28
Relatives Volumen, Lobulus centralis	r	0,25	-0,01	0,06
	p	0,20	0,96	0,77
	n	28	28	28

Tabelle 12: Korrelation mit der Psychosedauer, Dauer des Prodromalstadiums, PANSS (positiv, negativ, allgemein und total), CGI, GAF, MMSE, CPZ-Tagesdosis und CPZ-Gesamtdosis

Legende: r = Pearsonscher Korrelationskoeffizient, p = p-Wert, n = Stichprobengröße, Wo. = Wochen, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, CGI = Clinical Global Impression Scale, GAF = Global Assessment of Function-Scale, MMSE = Mini Mental State Examination, CPZ = Chlorpromazin, kum. = kumulative.

4 Diskussion

In dieser Studie wurde das Volumen des Lobulus centralis des Kleinhirns von Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung und von Patienten mit einer Schizophrenie untereinander und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

In der Gruppe der bipolaren affektiven Störungen konnte – wie erwartet – kein Zusammenhang der Diagnose mit einem veränderten Volumen des Lobulus centralis des Kleinhirns nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch eine signifikante positive Korrelation des relativen Volumens des Lobulus centralis der Patienten mit der Anzahl sowohl der depressiven als auch der manischen Episoden. Ansonsten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für das relative Volumen des Lobulus centralis des Kleinhirns im Vergleich zu gesunden Probanden.

Der Nachweis des bei Patienten mit einer bipolaren Störung unveränderten Volumens des Lobulus centralis stimmt mit den Ergebnissen von Brambilla et al. (Brambilla et al. 2001) überein, in denen keine Volumenveränderungen des Kleinhirns gefunden wurden. Diese Autoren konnten allerdings einen Trend zu einer negativen Korrelation der Episodenzahl zum Volumen der Vermis-3-Region finden. Auch in Studien von DelBello (DelBello et al. 1999) und Mills (Mills et al. 2005) konnten keine Veränderungen des anterioren Cerebellums gefunden werden. Sie fanden jedoch verringerte Volumina der Vermis-2- und Vermis-3-Regionen mit negativer Korrelation des Volumens und der Anzahl manischer und depressiver Episoden bei manisch-depressiven Patienten. Hierbei waren die Regionen Vermis-2 und Vermis-3 sowohl im Vergleich zu gesunden Probanden als auch zu Patienten mit der ersten affektiven Phase volumengemindert.

In anderen Studien wurde ein vermindertes Volumen des Kleinhirns bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung beobachtet (Escalona et al. 1993; Shah et al. 1992). Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie nicht reproduziert werden. Jedoch wird in keiner der zuvor genannten Studien auf den Lobus anterior des Kleinhirns eingegangen, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch in früheren Studien in diesem Bereich keine Volumenminderungen vorliegen.

Es wurden weiterführende Untersuchungen angeschlossen, in denen sich keine Korrelationen des Lobulus-centralis-Volumens mit psychotischen Symptomen, der Einnahme von

Neuroleptika, der Einnahme von Lithium oder der Einnahme von anderen Stimmungsstabilisatoren nachweisen ließen. Das Fehlen einer Volumenvermehrung entspricht den Ergebnissen von Brambilla (Brambilla et al. 2001) und DelBello (DelBello et al. 1999), die keinen Zusammenhang zwischen Kleinhirnvolumen und der Behandlung bipolarer Patienten mit Lithium nachweisen konnten. Frühere Studien konnten sogar eine Degeneration des Kleinhirns bei Lithiumtherapie (Lucas et al. 1998) und neurologische Schäden bei Überdosierung von Lithium (Donaldson und Cuningham 1983; Kores und Lader 1997) finden. Bezogen auf das Gesamthirnvolumen war das relative Volumen des Lobulus centralis jedoch in der vorliegenden Studie nicht vergrößert, was wiederum die Ergebnisse von Brambilla und DelBello unterstützt.

Das Fehlen eines Effektes von Neuroleptika oder anderen Stimmungsstabilisatoren stimmt mit Studien von Mills und Monkul überein, die ebenfalls keine Assoziation zwischen dem Kleinhirnvolumen und Neuroleptikaexposition (Mills et al. 2005), beziehungsweise keine Unterschiede in der Wirkung verschiedener Stimmungsstabilisatoren (Monkul et al. 2008) finden konnten.

Zu hirmorphologischen Veränderungen bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung, die andere Stimmungsstabilisatoren als Lithium nehmen, gibt es bisher nur wenige Studien. Sie befassen sich nicht mit dem Lobulus centralis, so dass kein Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen möglich ist.

Für das Volumen der grauen Substanz der Patienten mit bipolarer Störung zeigte sich kein signifikanter Diagnoseeffekt. Dies stimmt mit den Befunden von Dupont (Dupont et al. 1995) und Zipursky (Zipursky et al. 1997) überein, die ebenfalls keine Volumenveränderungen der grauen Substanz bei bipolaren Patienten nachweisen konnten. Auch Scherk et al. (Scherk et al. 2008) fanden keine signifikanten Unterschiede des Volumens der grauen Substanz bei Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich zu gesunden Probanden. Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse verschiedener Studien, die sowohl verkleinerte (Lim et al. 1999; Lopez-Larson et al. 2002) als auch vergrößerte Volumina der grauen Substanz (Adler et al. 2007; Harvey et al. 1993) beschrieben.

Scherk und Falkai (Scherk und Falkai 2006) stellten in einem Review über 14 Studien fest, dass die Therapie mit konventionellen Neuroleptika bei schizophrenen Patienten ohne vorherige antipsychotische Therapie zu einer signifikanten Volumenzunahme der

Basalganglien und einer signifikanten Verminderung des Volumens der grauen Substanz in verschiedenen Kortexarealen führt. Wurden Patienten mit atypischen Neuroleptika behandelt, so blieb die volumetrische Veränderung an den Basalganglien aus, es fand sich jedoch eine Volumenzunahme der grauen Substanz und des Thalamus. Bei einem Wechsel der Medikation von typischem zu atypischem Neuroleptikum reduzierte sich die Größe der Basalganglien sogar wieder. Atypische Neuroleptika scheinen also in der Lage zu sein, hirnstrukturelle Veränderungen, die im Verlauf psychiatrischer Erkrankungen oder im Rahmen konventioneller neuroleptischer Therapie auftreten, zumindest teilweise wieder rückgängig zu machen.

In der vorliegenden Studie konnte bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung ohne Neuroleptikaeinnahme ein signifikant größeres Volumen der grauen Substanz nachgewiesen werden, als bei Patienten unter Neuroleptikatherapie. In der angeschlossenen Subgruppenanalyse ergaben sich signifikante Unterschiede für das Volumen der grauen Substanz bei Patienten ohne Neuroleptikaeinnahme im Vergleich zu Patienten mit konventionellen Neuroleptika ($p = 0,027$) sowie auch im Vergleich zu Patienten mit atypischen Neuroleptika ($p = 0,007$). Keine signifikanten Unterschiede ergab der Vergleich von Patienten mit konventionellen Neuroleptika gegenüber denen mit atypischen Neuroleptika. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Gruppe der Patienten mit konventionellen Neuroleptika nur drei Patienten umfasste und daher die Aussagekraft der Ergebnisse nur eingeschränkt verwertbar ist.

Diese Ergebnisse widersprechen den Resultaten von Scherk et al. (Scherk et al. 2008), die in einer Studie im Jahr 2008 keine Korrelation des Volumens der grauen Substanz mit antipsychotischer Therapie bei manisch-depressiven Patienten feststellen konnten. Interessanterweise wurden hierbei die gleichen Probanden untersucht, jedoch wurde mit der vbm-Technik eine andere Methodik gewählt. Die Autoren fanden ebenfalls keine Korrelation der grauen Substanz mit der Anzahl manischer oder depressiver Episoden, der Erkrankungsdauer, psychotischen Symptomen und der Therapie mit Lithium. Auch in der vorliegenden Studie zeigten Patienten weder für die Anzahl der affektiven Episoden, noch für die Therapie mit Lithium oder anderen Stimmungsstabilisatoren signifikante Korrelationen mit der grauen Substanz.

Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen den Befunden von Frey et al. (Frey et al. 2008), die mittels MRT-Auswertung das Volumen der grauen Substanz bei bipolaren Patienten untersuchten und keine signifikante Korrelation der Anzahl früherer manischer oder depressiver Phasen mit der grauen Substanz fanden.

In der vorliegenden Studie wurde bei Patienten mit psychotischen Symptomen lediglich ein Trend zu einem verminderten Volumen der grauen Substanz beobachtet. Da die Diagnosen einer bipolaren affektiven Störung und einer Schizophrenie teilweise eine ähnliche Symptomatik aufweisen, wird diskutiert, dass sich auch die pathogenetischen Mechanismen teilweise überschneiden (Coryell et al. 2001). In früheren Studien ergaben sich bei beiden Patientengruppen ähnliche Veränderungen der grauen Substanz, die sich jedoch quantitativ unterschieden (Lim et al. 1999). Strasser et al. (Strasser et al. 2005) fanden, dass bipolare Patienten mit psychotischen Symptomen und Schizophrene einige hirmorphologische Ähnlichkeiten (wie zum Beispiel eine Zunahme der Ventrikelgröße) aufwiesen, die nicht bei bipolaren Patienten ohne psychotische Symptome gefunden wurde. In Studien von Chen (Chen et al. 2007) und Fornito (Fornito et al. 2009) konnte dies nicht nachgewiesen werden, wobei Fornito et al. nur bei Frauen keinen Zusammenhang zwischen psychotischen Symptomen und Veränderungen der grauen Substanz nachweisen konnten.

Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen der Lithiumeinnahme und dem Volumen der grauen Substanz zu finden war, widerspricht den Ergebnissen von Sassi (Sassi et al. 2002), Moore (Moore et al. 2000) und Manji (Manji et al. 2000). In deren Untersuchungen wurde bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung unter Lithiumtherapie eine Volumenzunahme der grauen Substanz beobachtet, die nicht bei gesunden Probanden aus der Kontrollgruppe nachweisbar war. Man geht hier von einem neurotrophen Effekt von Lithium auf die graue Substanz aus.

Der Wirkmechanismus von Lithium bei Patienten mit manisch-depressiver Störung ist noch nicht vollständig geklärt. Studien haben ergeben, dass chronische Lithiumeinnahme die Aktivität der Na-K-ATPase vermindert, was darauf hinweist, dass ein Membrandefekt zumindest teilweise an der Pathogenese der bipolaren Störung beteiligt sein könnte (Naylor und Smith 1981). Außerdem greift es in nahezu alle Neurotransmitter-Systeme ein, moduliert diese kurzfristig und beeinflusst somit die präsynaptische Ausschüttung der Transmitter und die Empfindlichkeit postsynaptischer Rezeptoren. Langfristig kann Lithium durch Einflussnahme auf die Signaltransduktion und die Genexpression zu Veränderungen der neuronalen Plastizität und Veränderungen am Zytoskelett führen. Da die molekularen Grundlagen für affektive Störungen wie Manie und Depression bisher nur unvollständig verstanden wurden, könnte eine Modulation der Signalübertragung in kritischen Hirnregionen Grundlage für die stimmungsstabilisierende Wirkung von Lithium zur Prävention manischer oder depressiver Phasen sein (Lenox und Hahn 2000).

Zur Klärung der genauen Morphologie der Veränderungen und der Frage, ob diese Veränderungen vorübergehender oder dauerhafter Art sind, sind weitere Untersuchungen, insbesondere Längsschnittstudien, erforderlich. Bei der zukünftigen Forschung mit Patienten, die an einer bipolaren affektiven Störung leiden, sind auch therapeutische Variablen wie die Dauer einer Lithium- oder Antipsychotikaeinnahme unbedingt zu beachten.

Als mögliche Ursachen für die Volumenveränderungen des Gehirns von Patienten mit bipolarer affektiver Störung werden diagnosespezifische Einflüsse angenommen, die jedoch auch durch verschiedene Variablen, wie unterschiedliche Medikation oder den affektiven Status zum Zeitpunkt der Untersuchung, beeinflusst werden können. In dieser Studie wurden daher nur Patienten mit Bipolar-I-Störung eingeschlossen, die zum Untersuchungszeitpunkt euthym waren und keinen Alkohol- oder Drogenabusus in der Vorgeschichte hatten. Das große Patientenkollektiv, das gut mit der Kontrollgruppe parallelisiert war, ist eine Stärke dieser Studie.

Der Grund für die heterogene Studienlage bezüglich des Kleinhirnvolumens bei Patienten mit bipolarer Störung könnten Unterschiede in der Methodik der Studien sein. So sind die Patientenkollektive nicht miteinander vergleichbar, wenn die Patienten zum Beispiel an unterschiedlich schwerer Symptomatik litten oder sie in verschiedenen affektiven Zuständen untersucht wurden. Auch unterschiedliche Messmethoden (Region of Interest, Voxel Based Morphometry) und die Bestimmung des relativen Volumens des Lobulus centralis (absolutes Volumen/ Volumen der grauen Substanz) könnten Einfluss auf die Volumenschwankungen in den Studien haben. Hinzu kommt die Tatsache, dass die Grenzstrukturen der gemessenen Regionen nicht einheitlich festgelegt sind.

Die Ergebnisse dieser Studie sind mit früheren Studien nur begrenzt vergleichbar, da sich meines Wissens keine der früheren Studien allein auf das Volumen des Lobulus centralis des Cerebellums konzentriert hat.

Bei Patienten mit multiplen manischen und depressiven Phasen zeigt der Lobulus centralis des Kleinhirns eine signifikante positive Korrelation mit der Anzahl der Episoden. Das weist darauf hin, dass dieser Teil des Kleinhirns in fortgeschrittenen Krankheitsstadien verändert ist. Ob diese Veränderung Umbauprozessen zugrunde liegt, wodurch genau sie verursacht wird und wie man sie verhindern kann, müssen weiterführende Studien klären. Hierzu wären insbesondere neurohistologische post-mortem-Studien hilfreich, da nur sie detaillierte Auskunft über zelluläre Veränderungen geben können.

In der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie ergab sich kein signifikanter Diagnoseeffekt für das Volumen des Lobulus centralis. Diese Ergebnisse unterstützen frühere Studien, die bei schizophrenen Patienten ebenfalls keine Volumenveränderungen des Kleinhirns fanden (Andreasen et al. 1994; Flaum et al. 1995; Keller et al. 2003; Mathew und Partain 1985; Sullivan et al. 2000). Dem gegenüber steht eine Reihe von Studien, die verkleinerte Cerebellum-Volumina bei schizophrenen Patienten gefunden haben (DeLisi et al. 1997; Ichimiya et al. 2001; Loeber et al. 2001). Nopoulos et al. (Nopoulos et al. 1999) konnte in einer MRT-Studie verringerte Volumina des Lobus anterior des Kleinhirns in midsagittaler Schicht bei Patienten mit Schizophrenie nachweisen. Außerdem konnte ein verringertes Volumen des anterioren Kleinhirnanteils bei männlichen Schizophrenen (Rossi et al. 1993) oder bei Schizophrenen mit zusätzlichem Alkoholabusus (Joyal et al. 2004) gefunden werden. Ferner wurde in einer post-mortem-Studie von Weinberger et al. ein verkleinerter Lobus anterior bei Schizophrenen Patienten nachgewiesen (Weinberger et al. 1980).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie widersprechen auch der Studie von Nasrallah et al. (Nasrallah et al. 1991), die ein vergrößertes Volumen des Kleinhirns bei Schizophrenen entdeckt haben.

Weiterführende Untersuchungen dieser Studie betrachteten das Volumen des Lobus anterior bei Schizophrenen mit ebenfalls an Schizophrenie erkrankten Familienangehörigen im Vergleich zu Patienten ohne erkrankte Familienangehörige. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass hier nur ein kleines Patientenkollektiv ($n = 5$) mit ebenfalls an Schizophrenie erkrankten Verwandten berücksichtigt wurde. Daher besitzt die numerische Mittelwertreduktion des relativen Volumens des Lobulus centralis nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Auch das Volumen der grauen Substanz war bei Patienten mit schizophrenen Familienangehörigen im Vergleich zu Patienten ohne schizophrene Familienangehörige und zu Gesunden nicht statistisch signifikant verändert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen frühere Funde von McDonald et al. (McDonald et al. 2002), die das Volumen verschiedener Hirnregionen bei Patienten mit familiärer und nicht-familiärer Schizophrenie sowie bei gesunden Probanden verglichen. Es konnte kein Unterschied für das Volumen des Kleinhirns aller Gruppen festgestellt werden. Im Gegensatz dazu stehen die Resultate einer Zwillingsstudie von van Haren et al. (van Haren et al. 2004), die sowohl bei Zwillingspaaren mit an Schizophrenie erkrankten Zwillingen als

auch bei Zwillingspaaren mit einem nicht erkrankten Zwilling deutliche Verminderungen des gesamten Hirnvolumens nachweisen konnten.

Eine Studie, die schizophrene Patienten, ihre gesunden Verwandten und gesunde Probanden auf neurologische Störungen hin untersuchte, fand bei den Patienten und ihren Verwandten einen signifikant höheren Anteil an Zeichen einer Dysfunktion des sensorischen Kortexes (Kinney et al. 1999).

In der vorliegenden Studie wurde außerdem die Korrelation von Krankheitsverlaufsdaten (Dauer des Prodromalstadiums und Psychosedauer), von psychopathologischen Variablen (PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, CGI = Clinical Global Impression Scale, GAF = Global Assessment of Function-Scale, MMSE = Mini Mental State Examination) und von der Neuroleptikadosis mit dem Volumen des Lobulus centralis und dem Volumen der grauen Substanz untersucht. Es ergaben sich weder für das Volumen des Lobulus centralis, noch für das Volumen der grauen Substanz signifikante Korrelationen mit den genannten Variablen.

Dies bestätigt Studien von Okugawa et al. (Okugawa et al. 2002; Okugawa et al. 2003), in denen ebenfalls keine Korrelation des Kleinhirnvolumens mit der Neuroleptikadosis nachgewiesen werden konnte. Ichimiya et al. (Ichimiya et al. 2001) konnten in einer Untersuchung des Kleinhirnvolumens auch keinen Einfluss durch eine Neuroleptikaeinnahme feststellen. In den zuvor genannten Studien war – im Gegensatz zur vorliegenden Studie – das Volumen des Kleinhirns bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden verringert.

Im Widerspruch dazu steht eine Studie von Deng et al. (Deng et al. 2009), in der bei schizophrenen Patienten nach achtwöchiger Neuroleptikatherapie eine deutliche Volumenzunahme des Kleinhirns beobachtet wurde.

Da sich diese Volumenveränderungen der genannten Studien jeweils auf das gesamte Volumen des Kleinhirns beziehen und in der vorliegenden Studie isoliert das Volumen des Lobulus centralis betrachtet wurde, ist nicht auszuschließen, dass auch bei Okugawa, Deng und Ichimiya keine Volumenveränderung des Lobulus centralis vorlag.

Trotzdem scheint der Einfluss von Neuroleptika auf hirnstrukturelle Veränderungen noch nicht vollständig geklärt zu sein. Wie zuvor schon erwähnt, konnten Scherk und Falkai (Scherk und Falkai 2006) unterschiedliche Auswirkungen der Therapie mit konventionellen und atypischen Neuroleptika auf hirnstrukturelle Veränderungen nachweisen. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass sich Veränderungen, seien sie krankheits- oder therapiebedingt, durch die Behandlung mit atypischen Neuroleptika verbessern können.

Zukünftige Studien müssen klären, welcher Mechanismus diesen Veränderungen zugrunde liegt und ob sie nur bei Schizophrenen nachweisbar oder ein allgemeiner Effekt von Neuroleptika auf das Gehirn sind.

Entgegen den vorliegenden Resultaten konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass ein verkleinertes Volumen des Kleinhirns mit stärkeren Depressionen und Negativsymptomen sowie stärker ausgeprägter paranoider Symptomatik zusammenhängt (Ho et al. 2004; Ichimiya et al. 2001).

Nopoulos et al. (Nopoulos et al. 1999) haben bei schizophrenen männlichen Patienten und einer alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollgruppe das Gesamtvolumen des Kleinhirns sowie die Vermisanteile auf Volumenveränderungen im MRT untersucht. Sie fanden keine Veränderung des totalen Volumens des Cerebellums, jedoch ein signifikant vermindertes Volumen des Lobus anterior. Außerdem war das Volumen des Lobus anterior negativ mit dem IQ der Patienten korreliert. Dies ist ein Hinweis auf die von vielen Forschungsgruppen postulierte kognitive Dysmetrie, die bei schizophrenen Patienten gefunden wird.

Obwohl in der Studie von Nopoulos der anteriore Anteil des Kleinhirns untersucht wurde, stimmen die Ergebnisse nicht mit denen der vorliegenden Studien überein.

Sie bestätigen jedoch die Befunde einer anderen Studie, in der keine Korrelation des Kleinhirnvolumens Schizophrener mit der neuropsychologischen Globalfunktion gefunden werden konnte (Szeszko et al. 2003). Dort konnte allerdings bei Gesunden eine Korrelation des Kleinhirnvolumens mit der neuropsychologischen Globalfunktion nachgewiesen werden, was auch darauf hinweist, dass das Kleinhirn eine Rolle in höheren kognitiven Aufgaben spielt und diese bei schizophrenen Patienten gestört ist. Letzteres weist ebenfalls auf die Richtigkeit des Modells der kognitiven Dysfunktion bei Schizophrenen hin.

Die Entdeckung struktureller Anomalien des Kleinhirns sowohl in post-mortem-Studien als auch in bildgebenden Studien bestätigt neuroanatomische und neurophysiologische Daten, die dem Kleinhirn eine modulierende Funktion auf neuronale Systeme des Frontalhirns zusprechen, die für Emotion und Kognition zuständig sind. Die Theorie der kognitiven Dysmetrie basiert auf MRT- und PET-Studien und geht von Verbindungen zwischen verschiedenen Knotenpunkten in präfrontalen Regionen, den Thalamuskernen und dem Kleinhirn aus. Dieser Regelkreis, auch kortiko-cerebellär-thalamo-kortikaler Kreis, ermöglicht die Koordination der Selektion, Verarbeitung und Abfrage von Informationen,

welcher die reibungslose Planung und Ausführung motorischer und kognitiver Aktivitäten folgen. Eine Störung oder Unterbrechung dieses Kreises führt demnach zu einer gestörten mentalen Koordination, einem grundlegenden kognitiven Defizit, wie man es bei Patienten mit Schizophrenie findet (Andreasen et al. 1998).

In dieser Studie wurden keine Volumenveränderungen des Lobulus centralis des Kleinhirns bei Schizophrenen gefunden. Trotz einer statistisch guten Parallelisierung ist diese Untersuchung in der Auswertung eingeschränkt, da die Probanden der Kontrollgruppe im Mittel etwa 2,7 Jahre älter waren, eine etwa 0,7 Jahre längere Bildungsdauer hatten und der Anteil der weiblichen Probanden (46%) war größer als bei den schizophrenen Patienten (36%).

Trotz dieser Einschränkung ist es die Aufgabe zukünftiger Studien, den Zusammenhang zwischen der Schizophrenie und Volumenveränderungen des Kleinhirns endgültig aufzuklären.

Im Vergleich der Gruppe der Schizophrenen mit der Gruppe der bipolaren Patienten und den Gesunden konnten weder für das Volumen des Lobulus centralis, noch für das Volumen der grauen Substanz signifikante Diagnoseeffekte gefunden werden. Diese Ergebnisse entsprechen einer CT-Studie von Rieder et al. (Rieder et al. 1983), in der zwar in beiden Patientenkollektiven Personen mit einer Volumenminderung des Kleinhirns gefunden wurden, es jedoch keine signifikanten Differenzen für die Gruppen gab.

Im Widerspruch dazu steht eine volumetrische MRT-Untersuchung von Schizophrenen und bipolaren Patienten. Dort fand man bei schizophrenen Patienten eine signifikante Volumenminderung der grauen Substanz und einen signifikant verkleinerten Lobus anterior. Patienten mit bipolarer affektiver Störung wiesen keine Volumenunterschiede der grauen Substanz im Vergleich mit Schizophrenen und mit Gesunden auf (McDonald et al. 2005).

Bei der Untersuchung der Einflussvariablen zeigten sich keine Einflüsse auf das Volumen des Lobulus centralis durch das Geschlecht, die Händigkeit, das Alter oder die Bildungsdauer der Probanden. Nur für die graue Substanz konnte eine signifikante negative Korrelation mit dem Alter der Patienten und eine signifikante positive Korrelation der Bildungsdauer nachgewiesen werden. Da aktuell keine Studie zu finden ist, die sich mit den genannten Variablen beschäftigt, ist es nicht möglich, die Ergebnisse mit früheren Studien zu vergleichen.

5 Zusammenfassung

Es bestehen hirnstrukturelle Veränderungen bei Schizophrenen und Patienten mit bipolarer affektiver Störung. Diese strukturellen Veränderungen könnten von zentraler Bedeutung bei der Pathogenese dieser Erkrankungen sein. Es wurden jedoch noch nicht alle dieser Strukturen ausreichend untersucht, so gibt es kaum aussagekräftige Studien über die strukturellen Veränderungen des Kleinhirns. Daher konzentrierte sich diese Arbeit auf bestimmte Anteile des Kleinhirns und untersuchte es auf strukturelle Veränderungen.

Die hier vorliegende Studie konnte für das Volumen des Lobulus centralis bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Volumen und der Anzahl der manischen und depressiven Episoden nachweisen. Bei den schizophrenen Patienten konnte keine statistisch signifikante Veränderung des Volumens des Lobulus centralis festgestellt werden.

Es finden sich Hinweise auf einen Einfluss von Lithium auf das Volumen des Lobulus centralis bei bipolaren Patienten. Es handelt sich hier um eine positive Korrelation des relativen Volumens des Lobulus centralis zur Lithiumeinnahme, die jedoch nicht signifikant war.

Des Weiteren gibt es Anzeichen dafür, dass bei Schizophrenen mit familiärer Schizophrenie das Volumen des Lobulus centralis im Vergleich zu Patienten ohne betroffene Familienangehörige verringert ist.

In welchem Ausmaß die jeweiligen Veränderungen Ursache oder Folge der Krankheit beziehungsweise Auswirkungen der Therapie waren, muss Gegenstand zukünftiger Studien werden.

Kommende Untersuchungen müssen sich mit der Ursache struktureller Veränderungen im Kleinhirn befassen. Insbesondere neurobiologische Faktoren sollten genauer betrachtet werden, da unter Anderem verschiedene Studien von Andreasen et al. (Andreasen et al. 1996, Andreasen et al. 1998) die so genannte kognitive Dysmetrie als Ursache für gestörte mentale Vorgänge und kognitive Defizite bei Schizophrenen erachten.

Da die bipolare affektive Störung und die Schizophrenie einige Gemeinsamkeiten im klinischen Bild und in der Therapie aufweisen, gibt es Überlegungen, dass auch die zugrunde liegenden Pathologien Überschneidungen haben. Die weitere Erforschung von verschiedenen

Umweltfaktoren, wie sie Falkai et al. (Falkai et al. 2001) beschreiben, hat weiterhin sowohl für die Grundlagenforschung der Schizophrenie als auch der bipolaren affektiven Störung eine große Bedeutung. Heutzutage wird davon ausgegangen, dass eine genetisch-biologische Vulnerabilität bei Schizophrenieerkrankten besteht, die zur Ausbildung gestörter neuronaler Netzwerke führt, welche durch den zusätzlichen Einfluss bestimmter Umweltfaktoren zur Manifestation der Krankheit beitragen. In welchem Ausmaß die Disposition beziehungsweise Umwelteinflüsse eine führende Rolle spielen muss jedoch noch erforscht werden.

Auch der Einfluss von Medikamenten wie Lithium und verschiedenen Neuroleptika sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein. So sind die genaue Wirkweise und die Folgen der Lithiumtherapie bislang nicht ausreichend untersucht. Dabei ist bekannt, dass durch Beeinflussung der Neurotransmitterausschüttung eine Veränderung in der Signaltransduktion verursacht wird, die vermutlich die stimmungsstabilisierende Wirkung des Lithiums erzielt. Neuroleptika können ebenfalls durch bislang ungeklärte Mechanismen (teilweise reversible) strukturelle Veränderungen an verschiedenen Hirnanteilen hervorrufen.

Insbesondere die Langzeiteffekte der medikamentösen Therapie mit Psychopharmaka erscheinen interessant und sollten im Hinblick auf Verbesserung der Therapie und Senkung der Nebenwirkungen im Weiteren erforscht werden.

Bildanhang

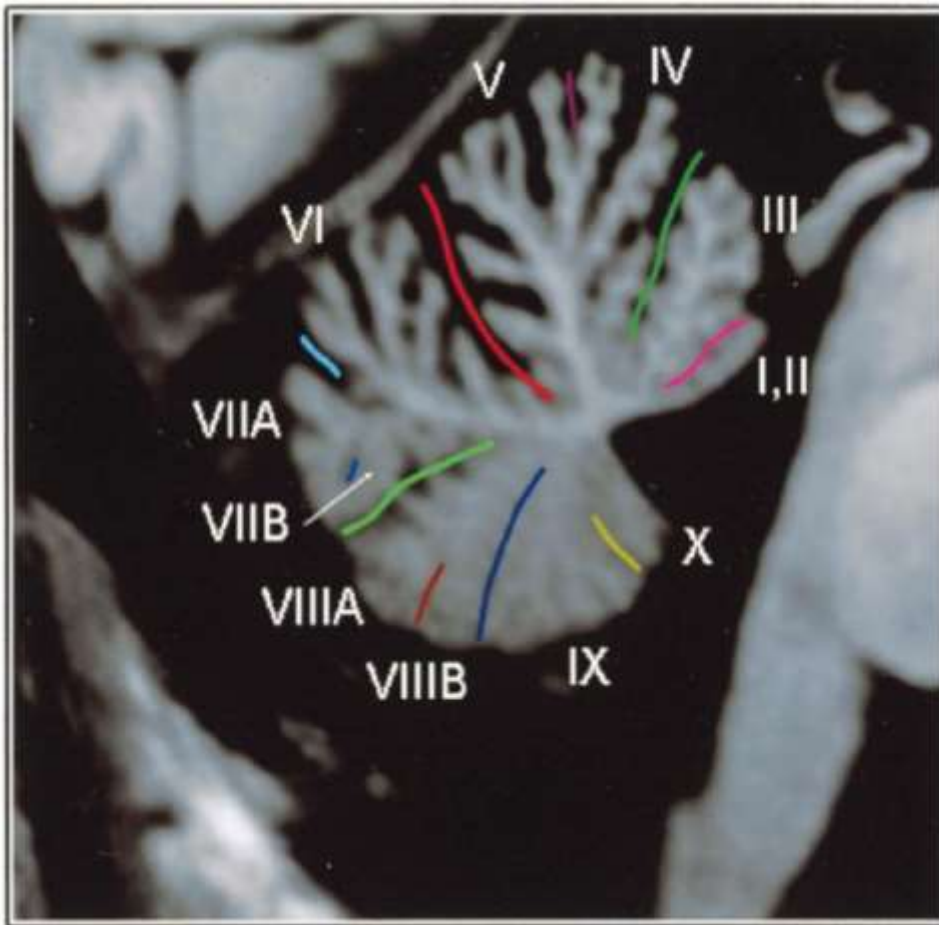


Abbildung 1: Mittelsagittale Schicht des Kleinhirns. (Schmahmann et al. 1999)

I und II: Lingula, III: Lobulus centralis, IV und V: Culmen; VI: Clivus monticuli, VIIA: Folium des Vermis, VIIB: Tuber des Vermis, VIIIA und VIIIB: Pyramide, IX: Uvula, X: Nodulus.

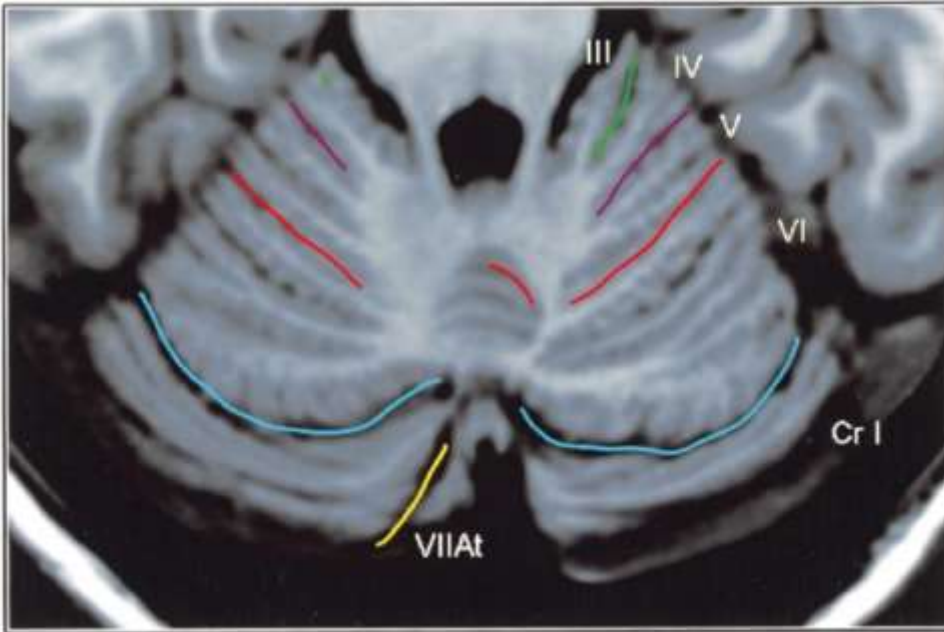


Abbildung 2: Axiale Schicht des Kleinhirns. (Schmahmann et al. 1999)

III: Lobulus centralis, IV und V: Culmen; VI: Clivus monticuli.

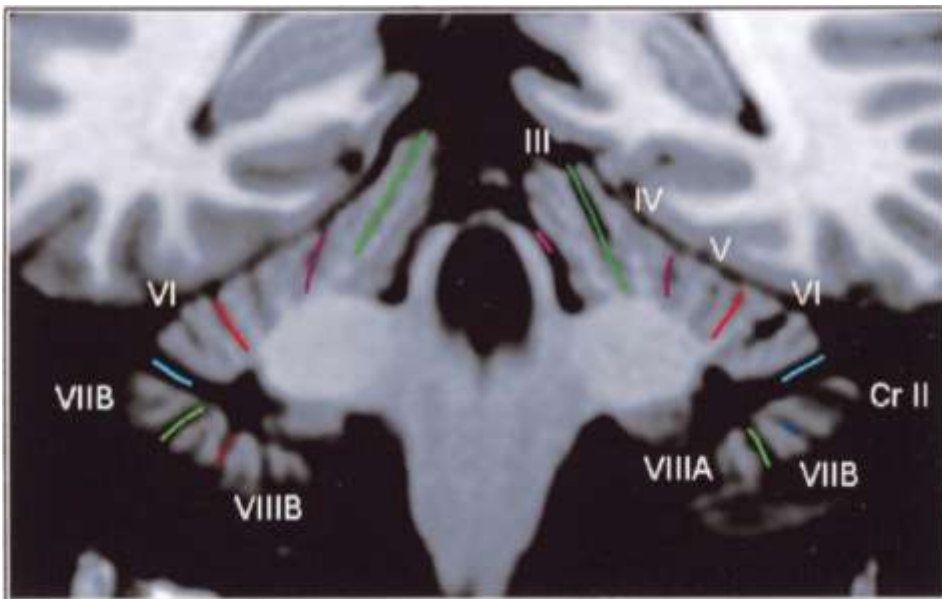


Abbildung 3: Koronare Schicht des Kleinhirns. (Schmahmann et al. 1999)

III: Lobulus centralis, IV und V: Culmen; VI: Clivus monticuli, VIIB: Tuber des Vermis, VIIIA und VIIB: Pyramide.

Abkürzungsverzeichnis

Abi	Abitur
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
atyp.	atypisch
BD	Patienten mit bipolarer Störung
CGI	Clinical Global Impression Scale
Chi ²	Chi ² = Chi ² -Wert, ermittelt durch Chi-Quadrat-Test (untersucht Verteilungseigenschaften einer statistischen Grundgesamtheit)
cm ³	Kubikzentimeter
CPZ	Chlorpromazin-Tagesdosis
CT	Computertomographie
depress.	depressive
Diff.	Differenz
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen IV)
F	F-Wert
GAF	Global Assessment of Functioning
Haupt	Hauptschulabschluss
ICC	Intra-Class-Correlation (Intraklassen-Korrelation)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
K	Kontrolle
konv.	konventionell(e)
kum.	kumulativ(e)
li	links (oder beidhändig)
m	männlich
max.	maximal
MARDS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale (Depressions-Bewertungs-Skala nach Montgomery and Asberg)
MMST	Mini Mental State Examination

MP-RAGE-Sequenz	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo-Sequenz
MRT	Magnetresonanztomographie (~ Kernspintomographie)
msec	Millisekunde
MTA	Medizinisch-technischer Assistent
MW	Mittelwert
n	Stichprobengröße
Na-K-ATPase	Natrium-Kalium-ATPase
OPD	Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik
p	p-Wert (~ Signifikanzwert)
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
Pat.	Patienten
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
r	Pearsonscher Korrelationskoeffizient
re	rechts
Real	Realschulabschluss
rel.	relativ(es)
ROI	Region of Interest
Schizo	Patienten mit Schizophrenie
sd	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (s.o.)
T1	Spin-Gitter-Relaxation (Längsrelaxation T1); T1-Relaxation ist ein Fachausdruck aus der Kernspintomographie, der eine Messvariante derselben beschreibt. Bei der T1-Wichtung stellt sich Gewebe mit schnellem Wärmetransfer (z.B. Fettgewebe) hell dar, Gewebe mit langsamem Wärmetransfer erscheint dunkel (z.B. Liquor).
TE	Echo-Time (Echozeit)
TI	Inversion-Time (Inversionszeit)
TR	Repetition-Time (Pulswiederholungszeit)
vbm	voxel-based-morphometry
Vol.	Volumen
vs.	versus
w	weiblich

Wo.	Wochen
YMRS	Young Mania Rating Scale (Manie-Bewertungs-Skala nach Young)

Literaturverzeichnis

Adler CM, DelBello MP, Strakowski SM (2006): "Brain network dysfunction in bipolar disorder." *CNS Spectr* 11(4): 312-320; quiz 323-314.

Adler CM, DelBello MP, Jarvis K, Levine A, Adams J, Strakowski SM (2007): "Voxel-based study of structural changes in first-episode patients with bipolar disorder." *Biol Psychiatry* 61(6): 776-781.

Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E (1997): "Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement." *Science* 275(5308): 1940-1943.

Allen G, McColl R, Barnard H, Ringe WK, Fleckenstein J, Cullum CM (2005): "Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity." *Neuroimage* 28(1): 39-48.

Anand BK, Malhotra CL, Singh B, Dua S (1959): "Cerebellar projections to limbic system." *J Neurophysiol* 22(4): 451-457.

Andreasen NC und Pierson R (2008): "The role of the cerebellum in schizophrenia." *Biol Psychiatry* 64(2): 81-88.

Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Swayze V, 2nd, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WT (1994): "Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging." *JAMA* 272(22): 1763-1769.

Andreasen NC, O'Leary DS, Arndt S, Cizadlo T, Hurtig R, Rezai K, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD (1995a): "Short-term and long-term verbal memory: a positron emission tomography study." *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(11): 5111-5115.

Andreasen NC, O'Leary DS, Arndt S, Cizadlo T, Rezai K, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD (1995b): "I. PET studies of memory: novel and practiced free recall of complex narratives." *Neuroimage* 2(4): 284-295.

Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD (1995c): "II. PET studies of memory: novel versus practiced free recall of word lists." *Neuroimage* 2(4): 296-305.

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(18): 9985-9990.

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(2): 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(7): 908-920.

Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V (2004): "The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review." *Schizophr Res* 70(2-3): 117-145.

Arbeitskreis OPD "Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik OPD-2. Das Manual für Diagnostik und Therapieplanung". Huber. Bern 2006.

Bailer U, Aschauer HN, Kasper S (2002): "Genetik der Schizophrenie." *JNeurolNeurochirPsychiatr* 3(3): 25-31.

Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD (2001): "The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review." *Bipolar Disord* 3(3): 106-150.

Berton GG und Torello MW (1982): "The paleocerebellum and the integration of behavioral function." *Physiol Psychol* 10: 2-12.

- Bottmer C, Bachmann S, Pantel J, Essig M, Amann M, Schad LR, Magnotta V, Schroder J (2005): "Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia." *Psychiatry Res* 140(3): 239-250.
- Bowen JM (1994): "The cerebellum as sensory acquisition controller: Commentary on "the underestimated cerebellum" by Leiner et al." *Hum Brain Map* 2(4): 255-256.
- Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2001): "MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients." *J Psychiatr Res* 35(6): 313-322.
- Brunnhuber S, Frauenknecht S, Lieb K. "Intensivkurs Psychiatrie", 5. Auflage Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. München 2005.
- Buchanan RW und Heinrichs DW (1989): "The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia." *Psychiatry Res* 27(3): 335-350.
- Carpenter MD. "Core text of neuroanatomy". Williams & Wilkins. Baltimore 1991.
- Chen X, Wen W, Malhi GS, Ivanovski B, Sachdev PS (2007): "Regional gray matter changes in bipolar disorder: a voxel-based morphometric study." *Aust N Z J Psychiatry* 41(4): 327-336.
- Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J (2001): "The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study." *J Affect Disord* 67(1-3): 79-88.
- Courchesne E, Press GA, Murakami J, Berthoty D, Grafe M, Wiley CA, Hesselink JR (1989): "The cerebellum in sagittal plane--anatomic-MR correlation: 1. The vermis." *AJR Am J Roentgenol* 153(4): 829-835.

- DelBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM, Sax KW (1999): "MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study." *Neuropsychopharmacology* 21(1): 63-68.
- 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(3): 129-140.
- Deng MY, McAlonan GM, Cheung C, Chiu CP, Law CW, Cheung V, Sham PC, Chen EY, Chua SE (2009): "A naturalistic study of grey matter volume increase after early treatment in anti-psychotic naive, newly diagnosed schizophrenia." *Psychopharmacology (Berl)* 206(3): 437-446.
- Desmond JE und Fiez JA (1998): "Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory." *Trends Cogn Sci* 2(9): 355-362.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien, 7. Auflage Huber. Bern, (2009).
- Donaldson IM und Cuningham J (1983): "Persisting neurologic sequelae of lithium carbonate therapy." *Arch Neurol* 40(12): 747-751.
- Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC (1995): "Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities." *Arch Gen Psychiatry* 52(9): 747-755.
- Escalona PR, Early B, McDonald WM, Doraiswamy PM, Shah SA, Husain MM, Boyko OB, Figiel GS, Ellinwood EHJ, Nemeroff CB, et al. (1993): "Reduction of cerebellar volume in major depression: A controlled MRI study." *Depression* 1(3): 156-158.
- Falkai P, Vogele K, Maier W (2001): "Hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen." *Nervenarzt* 72(5): 331-341.

- Flaum M, Swayze VW, 2nd, O'Leary DS, Yuh WT, Ehrhardt JC, Arndt SV, Andreasen NC (1995): "Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia." *Am J Psychiatry* 152(5): 704-714.
- Fornito A, Yucel M, Wood SJ, Bechdolf A, Carter S, Adamson C, Velakoulis D, Saling MM, McGorry PD, Pantelis C (2009): "Anterior cingulate cortex abnormalities associated with a first psychotic episode in bipolar disorder." *Br J Psychiatry* 194(5): 426-433.
- Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, Mallinger AG, Soares JC (2008): "Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: evidence for neurodegeneration?" *Eur Neuropsychopharmacol* 18(10): 717-722.
- Ghez C und Fahn S. "The cerebellum, in Principles of Neural Science", 2nd edition Elsevier. New York 1985.
- Goodwin FK und Jamison KR. "Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression". Oxford University Press, New York 2007.
- Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, Rodriguez MJ, Rele R, Orta J, Kharbeng A, et al. (2003): "The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia." *Acta Psychiatr Scand Suppl*(416): 16-23.
- Harvey I, Ron MA, Du Boulay G, Wicks D, Lewis SW, Murray RM (1993): "Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging." *Psychol Med* 23(3): 591-604.
- Heath RG (1976): "Correlation of brain function with emotional behavior." *Biol Psychiatry* 11(4): 463-480.
- Heath RG, Dempsey CW, Fontana CJ, Myers WA (1978): "Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats." *Biol Psychiatry* 13(5): 501-529.

- Heath RG, Franklin DE, Shraberg D (1979): "Gross pathology of the cerebellum in patients diagnosed and treated as functional psychiatric disorders." *J Nerv Ment Dis* 167(10): 585-592.
- Heath RG, Llewellyn R, Rouchell A (1980): "The cerebellar pacemaker for intractable behavioral disorders and epilepsy: follow-up report." *Biol Psychiatry* 15: 243–256.
- 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(12): 1146-1153.
- Holmes G (1939): "The cerebellum of man." *Brain* 7: 121-172.
- Ichimiya T, Okubo Y, Suhara T, Sudo Y (2001): "Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia." *Biol Psychiatry* 49(1): 20-27.
- Jablensky A (1995): "Schizophrenia: recent epidemiologic issues." *Epidemiol Rev* 17(1): 10-20.
- Jacobsen LK, Giedd JN, Berquin PC, Krain AL, Hamburger SD, Kumra S, Rapoport JL (1997): "Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia." *Am J Psychiatry* 154(12): 1663-1669.
- James AC, James S, Smith DM, Javaloyes A (2004): "Cerebellar, prefrontal cortex, and thalamic volumes over two time points in adolescent-onset schizophrenia." *Am J Psychiatry* 161(6): 1023-1029.
- 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(2): 115-124.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." *Schizophr Bull* 13(2): 261-276.

- Keller A, Castellanos FX, Vaituzis AC, Jeffries NO, Giedd JN, Rapoport JL (2003): "Progressive loss of cerebellar volume in childhood-onset schizophrenia." *Am J Psychiatry* 160(1): 128-133.
- Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Woods BT (1999): "Neurologic signs of cerebellar and cortical sensory dysfunction in schizophrenics and their relatives." *Schizophr Res* 35(2): 99-104.
- Kores B und Lader MH (1997): "Irreversible lithium neurotoxicity: an overview." *Clin Neuropharmacol* 20(4): 283-299.
- Kraepelin E, Barclay RM, Robertson GM. "Dementia Praecox and Paraphrenia". Chicago Medical Book Co. Chicago 1919.
- 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(8): 645-651.
- Leiner HC, Leiner AL, Dow RS (1991): "The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive, and language skills." *Behav Brain Res* 44(2): 113-128.
- Lenox RH und Hahn CG (2000): "Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update." *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 9: 5-15.
- Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD (2000): "Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population." *Brain* 123 (Pt 5): 1041-1050.
- 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(7): 1105-1107.

- Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR (1995): "Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34(4): 454-463.
- Lim KO, Rosenbloom MJ, Faustman WO, Sullivan EV, Pfefferbaum A (1999): "Cortical gray matter deficit in patients with bipolar disorder." *Schizophr Res* 40(3): 219-227.
- Lippmann S, Manshadi M, Baldwin H, Drasin G, Rice J, Alrajeh S (1982): "Cerebellar vermis dimensions on computerized tomographic scans of schizophrenic and bipolar patients." *Am J Psychiatry* 139(5): 667-668.
- Loeber RT, Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2001): "Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia." *Am J Psychiatry* 158(6): 952-954.
- Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM (2002): "Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder." *Biol Psychiatry* 52(2): 93-100.
- Lucas FR, Goold RG, Gordon-Weeks PR, Salinas PC (1998): "Inhibition of GSK-3beta leading to the loss of phosphorylated MAP-1B is an early event in axonal remodelling induced by WNT-7a or lithium." *J Cell Sci* 111 (Pt 10): 1351-1361.
- Manji HK, Moore GJ, Chen G (2000): "Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness." *Biol Psychiatry* 48(8): 740-754.
- Mathew RJ und Partain CL (1985): "Midsagittal sections of the cerebellar vermis and fourth ventricle obtained with magnetic resonance imaging of schizophrenic patients." *Am J Psychiatry* 142(8): 970-971.
- McDonald C, Grech A, Touloupoulou T, Schulze K, Chapple B, Sham P, Walshe M, Sharma T, Sigmundsson T, Chitnis X, et al. (2002): "Brain volumes in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives." *Am J Med Genet* 114(6): 616-625.

- McDonald C, Bullmore E, Sham P, Chitnis X, Suckling J, MacCabe J, Walshe M, Murray RM (2005): "Regional volume deviations of brain structure in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: computational morphometry study." *Br J Psychiatry* 186: 369-377.
- Middleton FA und Strick PL (1994): "Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function." *Science* 266(5184): 458-461.
- Mills NP, Delbello MP, Adler CM, Strakowski SM (2005): "MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder." *Am J Psychiatry* 162(8): 1530-1532.
- Möller H-J, Laux G, Deister A. "Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie", 3., überarbeitete Auflage Thieme Verlag, Stuttgart 2005.
- Monkul ES, Hatch JP, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC (2008): "MRI study of the cerebellum in young bipolar patients." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(3): 613-619.
- Montgomery SA und Asberg M (1979): "A new depression scale designed to be sensitive to change." *Br J Psychiatry* 134: 382-389.
- Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK (2000): "Lithium-induced increase in human brain grey matter." *Lancet* 356(9237): 1241-1242.
- Moriguchi I (1981): "A study of schizophrenic brains by computerized tomography scans." *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 35(1): 55-72.
- Nasrallah HA, Schwarzkopf SB, Olson SC, Coffman JA (1991): "Perinatal brain injury and cerebellar vermal lobules I-X in schizophrenia." *Biol Psychiatry* 29(6): 567-574.
- Naylor GJ und Smith AH (1981): "Defective genetic control of sodium-pump density in manic depressive psychosis." *Psychol Med* 11(2): 257-263.

- 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(5): 703-711.
- Okugawa G, Sedvall G, Nordstrom 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(1-2): 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(9): 1614-1617.
- Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olié JP, Krebs MO (2008): "The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences." *Schizophr Bull* 34(1): 155-172.
- Rapoport M, van Reekum R, Mayberg H (2000): "The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12(2): 193-198.
- Rieder RO, Mann LS, Weinberger DR, van Kammen DP, Post RM (1983): "Computed tomographic scans in patients with schizophrenia, schizoaffective, and bipolar affective disorder." *Arch Gen Psychiatry* 40(7): 735-739.
- Rossi A, Stratta P, Mancini F, de Cataldo S, Casacchia M (1993): "Cerebellar vermal size in schizophrenia: a male effect." *Biol Psychiatry* 33(5): 354-357.
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. "Diagnostische Kriterien (DSM-IV-TR)". Hogrefe. Göttingen 2003.
- Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2002): "Increased grey matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients." *Neurosci Lett* 329: 243-245.
- Scherk H und Falkai P (2006): "Effects of antipsychotics on brain structure." *Curr Opin Psychiatry* 19(2): 145-150.

- Scherk H, Pajonk FG, Leucht S (2007): "Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Arch Gen Psychiatry* 64(4): 442-455.
- Scherk H, Kemmer C, Usher J, Reith W, Falkai P, Gruber O (2008): "No change to grey and white matter volumes in bipolar I disorder patients." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258(6): 345-349.
- Schmahmann JD (1991): "An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function." *Arch Neurol* 48(11): 1178-1187.
- Schmahmann JD (1996): "From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing." *Hum Brain Mapp* 4(3): 174-198.
- Schmahmann JD (2004): "Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16(3): 367-378.
- Schmahmann JD und Sherman JC (1998): "The cerebellar cognitive affective syndrome." *Brain* 121 (Pt 4): 561-579.
- Schmahmann JD, Loeber RT, Marjani J, Hurwitz AS (1998): "Topographic organization of cognitive function in the human cerebellum: a meta-analysis of functional imaging studies." *NeuroImage* 7: 721.
- Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, Kabani N, Toga A, Evans A, Petrides M (1999): "Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space." *Neuroimage* 10(3 Pt 1): 233-260.
- Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC (2007): "The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic." *Cerebellum* 6(3): 254-267.
- Schneider K. "Klinische Psychopathologie". Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

- Shah SA, Doraiswamy PM, Husain MM, Escalona PR, Na C, Figiel GS, Patterson LJ, Ellinwood EH, Jr., McDonald WM, Boyko OB, et al. (1992): "Posterior fossa abnormalities in major depression: a controlled magnetic resonance imaging study." *Acta Psychiatr Scand* 85(6): 474-479.
- Snider RS (1950): "Recent contributions to the anatomy and physiology of the cerebellum." *Arch Neurol Psychiatry* 64(2): 196-219.
- Soares JC und Mann JJ (1997): "The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies." *Biol Psychiatry* 41(1): 86-106.
- Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil DM, Sax KW (2000): "Neuroimaging in bipolar disorder." *Bipolar Disord* 2(3 Pt 1): 148-164.
- Strasser HC, Lilyestrom J, Ashby ER, Honeycutt NA, Schretlen DJ, Pulver AE, Hopkins RO, Depaulo JR, Potash JB, Schweizer B, et al. (2005): "Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study." *Biol Psychiatry* 57(6): 633-639.
- 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(9): 894-902.
- Szeszko PR, Gunning-Dixon F, Goldman RS, Bates J, Ashtari M, Snyder PJ, Lieberman JA, Bilder RM (2003): "Lack of normal association between cerebellar volume and neuropsychological functions in first-episode schizophrenia." *Am J Psychiatry* 160: 1884-1887.
- Trepel M. "Neuroanatomie", 3. Auflage Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. München 2004.

van Haren NE, Picchioni MM, McDonald C, Marshall N, Davis N, Ribchester T, Hulshoff Pol HE, Sharma T, Sham P, Kahn RS, et al. (2004): "A controlled study of brain structure in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia." *Biol Psychiatry* 56(6): 454-461.

Weinberger DR, Torrey EF, Wyatt RJ "Cerebellar atrophy in chronic schizophrenia." *Lancet* 1979, 1(8118): 718-719.

Weinberger DR, Kleinman JE, Luchins DJ, Bigelow LB, Wyatt RJ (1980): "Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study." *Am J Psychiatry* 137(3): 359-361.

Williams RW und Herrup K (1988): "The control of neuron number." *Annu Rev Neurosci* 11: 423-453.

Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T. "SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II". Hogrefe. Göttingen 1997.

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

Zipursky RB, Seeman MV, Bury A, Langevin R, Wortzman G, Katz R (1997): "Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not bipolar disorder." *Schizophr Res* 26(2-3): 85-92.

Curriculum vitae

Mein Name ist Madita Doreen Averdunk. Ich wurde am 17. Dezember 1981 als älteste Tochter von Michael Averdunk und Monika Averdunk, geborene Loy, in Kamp-Lintfort in Nordrhein-Westfalen geboren. Ich habe drei jüngere Geschwister. Momentan wohne ich in der Salzbrückerstraße 73 in 21335 Lüneburg.

Meine Schullaufbahn begann 1989 in Berlin, wo ich die erste Klasse an der Ruppiner Grundschule in Berlin Schöneberg besuchte. Nach einem Umzug an den Niederrhein besuchte ich von 1990 bis 1992 die Städtische Gemeinschaftsgrundschule Moers-Repelen, um anschließend drei Jahre meiner Schullaufbahn am Amplonius-Gymnasium in Rheinberg zu verbringen. Im Anschluss besuchte ich die UNESCO Schule Kamp-Lintfort, an der ich 2002 das Abitur mit der Note „Sehr gut“ (1,4) abschloss.

Danach absolvierte ich zunächst ein freiwilliges sechsmonatiges Praktikum im Diakonischen Werk Kamp-Lintfort, wo ich in der Betreuung von lernbehinderten Schülern an der Pestalozzi-Schule tätig war. In den darauf folgenden 6 Monaten war ich im Rahmen einer geringfügigen Beschäftigung weiterhin beim Diakonischen Werk angestellt.

Mein Medizinstudium begann ich im Oktober 2003 an der Georg August Universität Göttingen, wo ich es im Juni 2010 mit der Note „1,5“ abschließen konnte. Im Rahmen meines Studiums schrieb ich meine Dissertationsarbeit mit dem Titel „MRT-volumetrische Untersuchung des Kleinhirnvolumens bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung oder einer Schizophrenie“ in der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie. Betreut und unterstützt wurde ich durch Prof. Dr. med. P. Falkai und Privatdozent Dr. med. Harald Scherk.

Im Oktober 2010 trat ich meine Assistenzarztzeit im Städtischen Klinikum Lüneburg in der Abteilung für Innere Medizin an, wo ich bis dato angestellt bin.

Lüneburg, 01.09.2014

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. P. Falkai für die Überlassung des Studienthemas und die fachliche Beratung sowie Herrn PD Dr. H. Scherk für die Betreuung und vielfältige Hilfestellung.

Ein großer Dank geht an Herrn Thomas Schneider-Axmann für die umfangreiche Hilfe bei der statistischen Auswertung und die geduldige Beantwortung all meiner Fragen.

Mein besonderer Dank gilt all denen, die mich beim Erstellen und Bearbeiten meiner Dissertationsarbeit unterstützt und mich bis zu ihrer Fertigstellung motiviert haben.