

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller

**Corticale und subcorticale Netzwerkstörungen bei Patienten mit katatoner
Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen-
Eine funktionelle Magnetresonanztomographie Studie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von
Monika Käpernick
aus Bad Tölz
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Eva Maria Meisenzahl-Lechner

Mitberichterstatter: PD Dr. Birgit Ertl-Wagner
PD Dr. Stefan Glasauer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. S. Ufer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2008

Inhaltsverzeichnis:

	<u>Seite:</u>	
1.	Einleitung	5
2.	Einführung in die Thematik	6
2.1.	Schizophrenie und Katatone Schizophrenie	6
2.1.1.	Schizophrenie	6
2.1.2.	Katatone Schizophrenie	11
2.2.	Motorische Systeme	13
2.3.	MRT/fMRT- allgemeine Einführung	17
2.3.1.	Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)	17
2.3.2.	Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	19
2.4.	Derzeitiger Stand der Forschung	22
2.4.1.	Das Konzept der „Neurological Soft Signs“ (NSS)	22
2.4.2.	Forschungsergebnisse bei Patienten mit katatoner Schizophrenie	25
3.	Fragestellung	28
4.	Untersuchung, Methoden, Datenanalyse	30
4.1.	Ethische Fragen	30
4.2.	Studienteilnehmer	31
4.3.	Methodik	33
4.3.1.	Protokoll der funktionellen Kernspintomographie	33
4.3.2.	Akquisition der Bilder	35
4.3.3.	Datenverarbeitung	36
4.3.4.	Analyse der Verhaltensdaten	37
5.	Ergebnisse	38
5.1.	Soziodemographische und psychopath. Daten der Studienteilnehmer	38
5.2.	Ergebnisse der Verhaltensdaten	39
5.2.1.	Testleistungen des gesunden Kollektivs	39
5.2.2.	Testleistungen des Patientenkollektivs	39
5.2.3.	Vergleich der Testleistungen von Gesunden und Patienten	39
5.3.	Ergebnisse der fMRT-Datensätze	40
5.3.1.	Kontrast SIvsET	40
5.3.1.1.	Gesunde Probanden	40
5.3.1.2.	Katatone Patienten	42

5.3.1.3.	Gruppenunterschiede	42
5.3.2.	Kontrast ETvsSI	43
5.3.2.1.	Gesunde Probanden	43
5.3.2.2.	Katatone Patienten	45
5.3.2.3.	Gruppenunterschiede	47
6.	Diskussion	48
6.1.	Diskussion der Verhaltensdaten	48
6.2.	Diskussion der fMRT-Ergebnisse	50
6.2.1.	SIvsET und SIvsRest bei Gesunden	50
6.2.2.	SIvsET und SIvsRest bei Patienten mit katatoner Schizophrenie	60
6.2.3.	Gruppenvergleiche SIvsET	65
6.2.3.1.	GesundevsPatienten SIvsET	65
6.2.3.2.	PatientenvsGesunde SIvsET	66
6.2.4.	ETvsSI und ETvsRest bei Gesunden	68
6.2.5.	ETvsSI und ETvsRest bei Patienten mit katatoner Schizophrenie	73
6.3.	Studientechnische und klinische Einflussfaktoren	76
6.3.1.	Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung	76
6.3.2.	Klinischer Status der untersuchten Patienten	77
6.3.3.	Statistisch-technische Limitationen	78
7.	Zusammenfassung	80
8.	Literaturverzeichnis	82
9.	Tabellenverzeichnis	97
10.	Abbildungsverzeichnis	97
11.	Abkürzungsverzeichnis	98
12.	Danksagung	100
13.	Lebenslauf	101

1. Einleitung

Seit vielen Jahrhunderten schon beschäftigen sich Wissenschaftler und Gelehrte mit den vielfältigen Formen der psychischen Erkrankungen. Jedoch gelang es erstmals im Jahre 1896 Emil Kraepelin hinter der großen Vielgestaltigkeit der psychiatrischen Erscheinungsbilder gemeinsame Merkmale zu erkennen und *ein* Krankheitsbild herauszuarbeiten, das er Dementia praecox nannte. Ein wichtiger Schritt war die Neufassung des Krankheitskonzeptes nach E. Bleuler, der die bis heute noch gültige Bezeichnung Schizophrenie wählte und erkannte dass bei dieser Erkrankung „die elementarsten Störungen in einer mangelhaften Einheit, in einer Zersplitterung und Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens und des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit liegen“ (*E. Bleuler 1911*).

Zur Pathogenese der Erkrankung besteht ein multifaktorielles Konzept, welches unterschiedlichste Einflussfaktoren auf die Entstehung der Krankheit mit ihren Symptomen berücksichtigt. Jedoch ist die Erkrankung mit seinen Unterformen weiterhin ein ständiger Gegenstand vieler Forschungsunternehmen, da die Erkrankung für den Patienten und dessen Familie zumeist eine schwere Beeinträchtigung des normalen Alltagslebens nach sich zieht und im Einzelfall nicht sicher vorausgesagt werden kann, ob der Krankheitsverlauf günstig oder ungünstig sein wird.

Vor allem auch die Sonderform der katatonen Schizophrenie, bei der motorische Störungen im Vordergrund stehen wie Haltungsverharren, Akinesie oder Flexibilitas cerea (wächserne Biegsamkeit) wirkt belastend auf den Patienten und sein gesamtes soziales Umfeld.

Vorausgegangene Studien haben gezeigt, dass zum multifaktoriellen Konzept der Pathogenese auch Veränderungen im Gehirn der Erkrankten unter anderem ursächlich für die Entstehung sein könnten. Deshalb wird in der folgenden Studie mittels fMRT die Funktionalität cerebraler Regionen bei Patienten mit katatoner Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht.

2. Einführung in die Thematik

2.1. Schizophrenie und katatone Schizophrenie

2.1.1. Schizophrenie

Schon seit Ende des 19. Jahrhunderts wurden Erscheinungsbilder der Erkrankung unter unterschiedlichen Namen beschrieben. Kraepelin (1856-1926) fasste erstmals 1896 die Krankheitsbilder unter dem Namen Dementia praecox („vorzeitige Verblödung“) zusammen. Später führte Bleuler (1857-1939) den heute noch gebräuchlichen Begriff der Schizophrenie, was soviel wie Bewusstseinspaltung bedeutet, ein. Dabei fokussierte er auf das psychopathologische Querschnittsbild der betroffenen Patienten, das unter anderem durch die eigenartige Spaltung des psychischen Erlebens gekennzeichnet ist.

Symptomatik und Einteilung

Die Symptomatik der Schizophrenie ist vielfältig und heterogen. Schizophrenien können praktisch alle psychischen Funktionen verändern. Es gibt kein pathognomonisches Merkmal wie bei vielen anderen Erkrankungen. Deshalb ist die Untergliederung der komplexen Symptomatik für die Diagnose schizophrener Patienten besonders wichtig.

Es gibt bislang verschiedenste Einteilungsversuche der schizophrenen Symptomatik: von Bleuler bereits stammt die Einteilung in Grund- und akzessorische Symptome. Kurt Schneider traf eine Unterteilung in Symptome 1. und 2. Ranges.

Die „World Health Organisation“ (WHO) führte in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts ein operationales Diagnosesystem, die „International Classification of Diseases“ (ICD 1989) ein. Neben diesem Diagnosesystem existiert heute auch das europäische und amerikanische DSM. Im aktuell gültigen ICD wird die Diagnose der schizophrenen Störungen unter F.20 kodiert. Sowohl ICD als auch DSM sind kriterienorientierte Systeme, die auf über bestimmte Zeiträume vorhandenen, psychopathologischen Symptomen basieren.

Nach ICD ist die schizophrene Störung im Allgemeinen gekennzeichnet durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affektivität. „Die Störung beeinträchtigt die Grundfunktionen, die dem normalen Menschen ein Gefühl von Individualität, Einzigartigkeit und Entscheidungsfreiheit geben. Die Betroffenen glauben oft, dass ihre innersten Gedanken, Gefühle und Handlungen anderen bekannt sind oder, dass andere daran teilhaben.“ (Dilling, Mombour, Schmidt 1999).

Die wichtigsten psychopathologischen Merkmale der Schizophrenie sind nach ICD Phänomene wie Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung, Kontrollwahn, Beeinflussungswahn oder das Gefühl des Gemachten, Stimmen, die in der dritten Person den Patienten kommentieren oder über ihn sprechen, Denkstörungen und Negativsymptome (Alogie, Apathie, Anhedonie, Affektverflachung, Asozialität und Aufmerksamkeitsstörungen).

Zusätzlich muss auch immer eine organische Ursache, wie ein Schädel-Hirn-Trauma, kraniale Tumoren oder Intoxikationen bzw. Substanzenentzug für die Diagnose ausgeschlossen werden.

Da nicht alle Patienten unter den gleichen Symptomen leiden, sondern das Erscheinungsbild sehr heterogen sein kann, können je nach dominanten Merkmalen verschiedene Subtypen beschrieben werden:

1. Paranoide Schizophrenie (F20.0)

Im Vordergrund stehen bei diesem Subtyp die anhaltenden Wahnvorstellungen, meist begleitet von vor allem akustischen Halluzinationen und Wahrnehmungsstörungen.

2. Hebephrene Schizophrenie (F20.1)

Dieser Subtyp tritt in der Regel bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf. Affektive Veränderungen der Person stehen dabei im Vordergrund, während Wahnvorstellungen und Halluzinationen eher seltener auftreten. Sprache und Denken des Betroffenen sind zerfahren. Das Verhalten wirkt unverantwortungslos und unvorhersehbar, was oftmals eine soziale Isolation nach sich zieht. Bei diesem Subtyp ist die Prognose meist schlecht, da die im Vordergrund stehende Minussymptomatik und Affektverflachung schnell voranschreitet.

3. Katatone Schizophrenie (F20.2)

Dieser Subtyp wird vor allem von psychomotorischen Veränderungen beherrscht und soll später genauer beschrieben werden.

Des Weiteren existieren noch mehrere andere Subtypen, denen je eine eigene Diagnose im ICD (F20.3-F20.9) zugeordnet wird, darunter die Schizophrenia simplex, die postschizophrene Depression oder das schizophrene Residuum.

Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie liegt nach heutigem Kenntnisstand bei etwa einem Prozent, wobei Frauen und Männer gleich häufig betroffen sind. Das durchschnittliche Prädilektionsalter liegt jedoch bei Frauen ca. fünf Jahre später als bei Männern, die einen Ausbruchsgipfel um das 21. Lebensjahr aufweisen (*Möller, Laux, Deister 2005*).

Schizophrenien, die nach dem 40. Lebensjahr auftreten werden als Spätschizophrenien bezeichnet. Es unterscheiden sich die einzelnen Subtypen der Schizophrenie bezüglich des Manifestationsalters. Der hebephrene Typ tritt zum Beispiel vermehrt im Jugendalter auf, während der paranoid-halluzinatorische Typ am häufigsten um das 40. Lebensjahr auftritt.

Der Verlauf der Erkrankung kann von sehr ungünstigen Verläufen mit langjähriger Hospitalisierung auf der einen Seite bis hin zu vollständigen und stabilen Remissionen auf der anderen Seite reichen.

Bei mehr als einem Drittel der Patienten kommt es bereits nach der ersten Episode im Verlauf zu einer anhaltenden Symptomatik, bei nahezu einem weiteren Drittel der Patienten kommt es nach einiger Zeit ebenfalls zu einer Persistenz der Erkrankung. Nur etwa 10% der Patienten erreichen eine Vollremission (*Möller und Zerrsen 1986a*).

Die Suizidrate schizophrener Patienten liegt mit 10% weit höher als die der gesunden Bevölkerung. In psychiatrischen Kliniken stellen schizophrene Patienten mit 30 bis 40% die größte Gruppe hospitalisierter Patienten (*Gleixner, Müller, Wirth 2004/2005*).

Retrospektiv kann bei schizophrenen Patienten möglicherweise ein Prodromalstadium festgelegt werden, in dem Symptome wie Interessensverlust an der Arbeit und an sozialen Aktivitäten, am persönlichen Erscheinungsbild und der Körperhygiene zusammen mit generalisierter Angst, leichter Depression und Selbstversunkenheit dem Auftreten psychotischer Symptome zum Teil auch weit vorausgehen können. Da dies aber zeitlich

schwer zurück zu verfolgen ist, kann in dieser Phase noch nicht von einer manifesten schizophrenen Erkrankung gesprochen werden (*Dilling, Mombour, Schmidt 1999*). Im Durchschnitt vergehen von den ersten klinischen Symptomen bis zur klinischen Manifestation etwa fünf Jahre (*Gleixner und Müller 2004/2005*).

Einige Wissenschaftler haben so genannte „Neurological Soft Signs“ (NSS) als frühe Anzeichen einer schizophrenen Erkrankung beschrieben. Dazu gehören vor allem bestimmte motorische Auffälligkeiten, welche später noch genauer erörtert werden sollen (*Heinrichs und Buchanan et al. 1988; Hutton et al. 1998; Schröder et al. 1992*).

Ätiologie

Obwohl schizophrene Erkrankungen schon seit langem bekannt sind, bleibt die genaue Ätiologie bisher ungeklärt. Aktuell besteht die Hypothese einer multifaktoriellen Genese nach dem Vulnerabilitätsmodell.

Das im Folgenden beschriebene Arbeitsmodell von Andreasen (*Andreasen et al. 2000*) verbindet die verschiedenen theoretischen Ansätze über die Ursachen der Schizophrenie. „First-hits“ sind definitionsgemäß unterschiedlichste Einflussfaktoren sowohl genetischer, als auch nicht genetischer Natur, wie beispielsweise pränatale Infektionen (*Wright et al 1995*), Geburtskomplikationen (*Geddes et al 1995*) oder defizitäre Ernährungslage in der Schwangerschaft (*Susser und Lin 1992*). Sie beeinflussen die Hirnreifung sowie die weitere Entwicklung des ZNS. Diese pathologischen Entwicklungen führen zu veränderter neuronaler Konnektivität, die sich in kognitiven Beeinträchtigungen widerspiegelt. Da diese veränderte Konnektivität zum Teil aber auch Nicht-Angehörige schizophrener Patienten, die selbst nicht unter der Erkrankung leiden, aufweisen (*Lawrie et al 1999*), kann sie allein nicht zu einer klinisch manifesten Erkrankung führen. Das Arbeitsmodell geht deshalb von einem Zweistufenmodell aus. Dem „first-hit“ folgt nach unbestimmter Zeit der „second-hit“. Als „second-hit“ kommen wiederum sämtliche genetische Risikofaktoren, unspezifische Stoffwechselstörungen, „life-events“ und viele andere Auslöseursachen in Frage. Erst das Zusammenkommen beider „hits“- Ereignisse macht die Entwicklung einer manifesten Schizophrenie wahrscheinlich.

Untersuchungen an monozygoten Zwillingen lassen auf eine genetische Komponente schließen, die für eineiige Zwillinge in einer Größenordnung von 50 bis 60 Prozent angegeben

werden kann. Untersuchungen an Familien schizophrener Patienten kommen für Verwandte ersten Grades auf ein Risiko von 17 Prozent und für zweieiige Zwillinge auf eines von 16 Prozent (*Kauffmann et al. 1996*). Diese relativ geringe Penetranz stützt die Vorstellung des Vulnerabilitätsmodells.

Mit der in die Forschung eingeführten in-vivo Bildgebung des ZNS entdeckte man pathologische Hirnveränderungen bei schizophrenen Patienten die derzeit als Zeichen einer Reifungsstörung diskutiert werden. Strukturelle kernspintomographische Untersuchungen zeigen bereits bei Erkrankungsbeginn vergrößerte Liquorräume, diskrete globale Atrophien verschiedener Hirnbereiche sowie eine strukturelle makroskopisch sichtbare Reduktion von Frontal- und Temporallappen unter Einbezug des limbischen Systems (*Wright et al 2000*). Studien der funktionellen Bildgebung zeigen wiederholt unter kognitiver Stimulation eine Hypofrontalität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (*Weinberger et al 1986, Morris et al 1993*).

In neuropsychologischen Tests wurde eine gestörte kognitive Informationsverarbeitung festgestellt. Die biochemische Grundlage liegt in einer gestörten Aktivität zentraler dopaminerger Strukturen (*Davis et al 1991*), die klinisch durch die wirkungsvolle therapeutische Gabe von Neuroleptika gestützt wird. Studien von Friston (*Friston et al. 1996*) und Andreasen sehen gestörte neuronale Netzwerke und Neurotransmittersysteme als ursächlich für die Schizophrenie an (*Andreasen et al. 1996, 1998*).

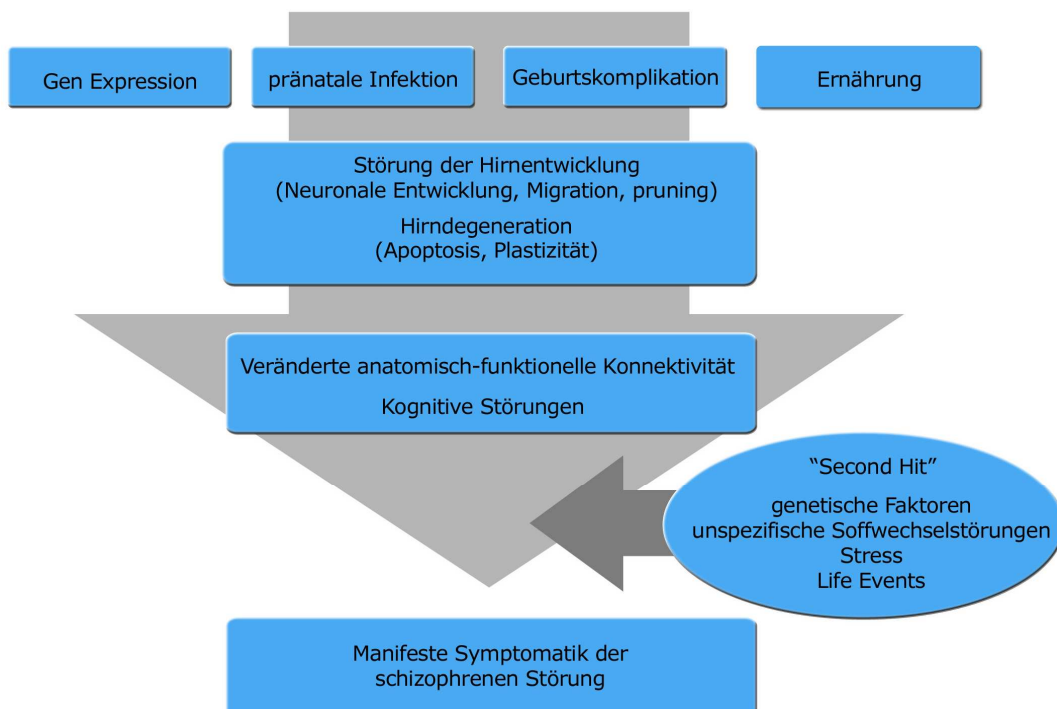


Abbildung 1: Vereinfachtes Arbeitsmodell zur Neurobiologie schizophrener Störungen nach Andreasen (*Andreasen et al. 2000*).

Entsprechend der Heterogenität der Erkrankung ist auch der Therapieansatz multimodal. Neben der vor allem im akuten Stadium und zur Langzeitstabilisierung wichtigen Pharmakotherapie mit typischen oder atypischen Neuroleptika behandelt man die Patienten neben rehabilitativen Maßnahmen mit verschiedensten psychotherapeutischen und soziotherapeutischen Methoden.

2.1.2. Katatone Schizophrenie

Im Folgenden soll nun näher auf den katatonen Typus der Schizophrenie (F20.2) eingegangen werden.

Bei diesem Subtyp der Schizophrenie zeigen sich im klinischen Bild zusätzlich zu den allgemeinen Kriterien, die zur Diagnose einer Schizophrenie führen, vor allem Symptome, die die Motorik der Erkrankten betreffen. Dabei kann man eine große Vielfalt an Symptomen erkennen, die nachfolgend aufgelistet werden sollen:

1. Katatoner Stupor, bei dem objektivierbar eine eindeutige Verminderung der Reaktionen auf äußere Reize bzw. eine Verminderung spontaner Bewegungen auffällig ist. Dabei verbleibt der Patient zum Teil bewegungslos, zum Teil sprachlos (Mutismus) bei jedoch voll erhaltenem Bewusstsein. Die Patienten scheinen dabei oft extrem ängstlich und gespannt zu sein, was auf deren inneres psychotisches Erleben zurückzuführen ist, über das die Patienten oft im Nachhinein berichten können
2. Katalepsie: ein Zustand bei dem Patienten bestimmte Haltungen oder Stellungen der Gliedmaßen gegeben werden können, die dann von ihm so wie bei einer Gliederpuppe beibehalten werden
3. Flexibilitas cerea: der Muskeltonus der Patienten ist eigenartig verändert im Sinne einer „wächsernen Biegsamkeit“ der Gliedmaßen
4. Erregungszustände mit anscheinend sinnloser, ungerichteter motorischer Aktivität ohne Reaktion auf äußere Reize bis hin zum Raptus mit stärkster motorischer Unruhe mit zum Teil stereotypen Bewegungsabläufen, Schreien, Herunterreißen der Kleider, Grimassieren, Sich-Herumwälzen und Um-Sich-Schlagen und zielloser Aggressivität. Raptus und Stupor können

sich auch ständig und in schnellem Wechsel befinden, was man als „rapid cycling catatonia“ bezeichnet.

5. Auch Änderungen der Kooperationsfähigkeit können auftreten, wie Negativismus (der Kranke macht genau das Gegenteil vom Verlangten), Befehlsautomatie (der Kranke führt Anweisungen mechanisch aus), Echolalie oder Echopraxie (der Kranke spricht alles Gehörte automatisch nach oder führt alles Gesehene automatisch aus).

6. Zusätzlich können Bewegungsstereotypien (Rumpfschaukeln, Grimassieren), Haltungsstereotypien oder Verbigerationen (ständiges Wiederholen von Gesagtem) auftreten. (Möller, Laux, Deister 2005)

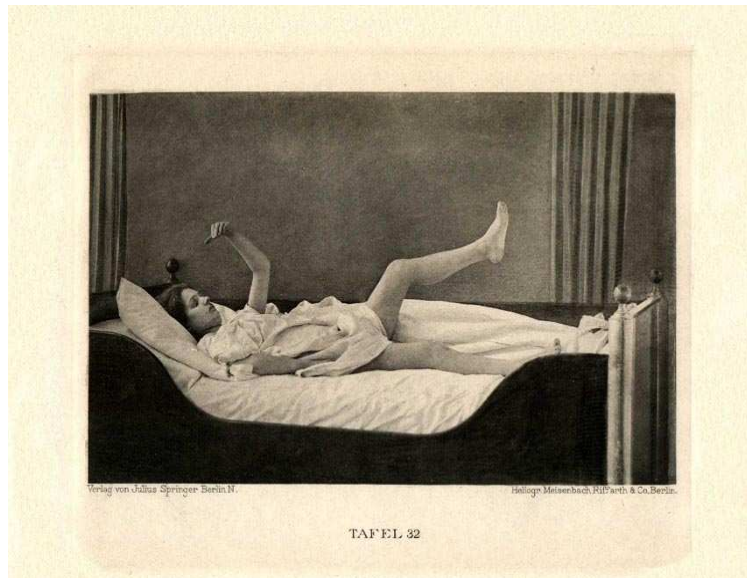


Abbildung 2: Patientin mit Katalepsie und Flexibilitas cerea (www.artandmedicine.com; Curchmann; Plate 32)

Als Extremform ist die perniziöse Katatonie bekannt, die einen lebensbedrohlichen Zustand mit Stupor, Hyperthermie und anderen vegetativen Entgleisungen darstellt, der als akut behandlungsbedürftig gilt. Mittel der Wahl sind nach dem derzeitigen Stand der Forschung hierbei hohe Dosen von Benzodiazepinen, vor allem Lorazepam, die Elektrokrampftherapie mit Einfluß auf das dopaminerge und GABAerge System oder diese beiden Mittel in Kombination (Fink and Taylor et al. 2001; Bush et al 1996; Ungvari et al. 2001).

Der Verlauf der katatonen Schizophrenie entspricht meist einem abrupten Beginn, Persistenz über zum Teil mehrere Jahre in einem subakuten Zustand, teilweise, wie Kahlbaum bereits beobachtete, vor allem ohne therapeutische Maßnahmen, sogar eine lebenslange Persistenz. Dabei sind vor allem jüngere Patienten von der Erkrankung betroffen. Ein weiterer

Häufigkeitsgipfel findet sich aber auch in der zweiten Hälfte der 40. Dekade (*Bush et al 1996; Kahlbaum 1874*)

2.2. Motorische Systeme

Das motorische System kann, wie bereits Untersuchungen an Primaten gezeigt hatten, auch beim Menschen nach Goldberg et al. in ein **mediales** und **laterales** System unterteilt werden (*Goldberg et al. 1985*).

Dabei werden unterschiedliche Anforderungen an die Motorik durch unterschiedliche Strukturen der beiden Systeme vermittelt. So hat das mediale System, auch mediale Schleife der Motorik genannt, vor allem eine bewegungsplanende und bewegungsvorbereitende Funktion, wie wir sie hauptsächlich bei selbst-initiierten bzw. intern-getriggerten sowie auch bei imaginären Bewegungen brauchen, während dem lateralen System eher eine bewegungsausführende Funktion im Rahmen extern-getriggelter Bewegungen zukommt (*Goldberg et al. 1985; Halsband et al. 1993; Deiber et al. 1999; Jenkins et al. 2000; Cunnington et al. 2002*).

Als selbst-initiierte Bewegungen werden in diesem Zusammenhang Bewegungen bezeichnet, die durch innere Stimuli, zum Beispiel über propriozeptive Reize oder willentlich über Stimuli wie die eigene Motivation ausgelöst werden. Als extern-getriggerte Bewegungen bezeichnet man hingegen Bewegungen, die durch Stimuli aus der Umwelt ausgelöst werden, zum Beispiel durch visuelle oder akustische Reize.

Beide Systeme sind funktionell und strukturell eng mit dem primär motorischen Cortex verknüpft, interagieren aber mit diesem über unterschiedliche Wege. Die Übertragung der Information läuft dabei über unterschiedliche prämotorische Zentren. Innerhalb der medialen Schleife ist das supplementär motorische Areal (SMA) das prämotorische Zentrum, innerhalb der lateralen Schleife hingegen der laterale prämotorische Cortex (lateraler PMC). Beide prämotorischen Zentren liegen innerhalb der Brodman area (BA) 6 im Gyrus frontalis superior in direkter Nähe zum primär motorischen Cortexareal im Gyrus precentralis, wobei das SMA weiter medial als der laterale PMC liegt. Man geht davon aus, dass sich diese beiden Systeme evolutionär bedingt unterschiedlich ausgebildet haben (*Goldberg et al. 1985*).

Der bemerkenswerte Unterschied der beiden Systeme ist neben der unterschiedlichen Funktion deren Verknüpfung auf subcorticaler Ebene. Die mediale Schleife besitzt enge Verbindungen vor allem zu den Basalganglien, während die laterale Schleife vornehmlich mit dem Cerebellum verbunden ist. Aus diesen Fakten ergibt sich folglich dann auch, dass die Informationen aus medialer und lateraler Schleife in unterschiedlichen Bereichen des Thalamus verarbeitet werden und von dort die zuvor gefilterte Information über die Bewegung direkt zum primär motorischen Cortex gelangt (Goldberg et al. 1985).

Die folgende Tabelle soll die Unterschiede zwischen den beiden motorischen Schleifen nochmals verdeutlichen:

	Mediale Schleife	Laterale Schleife
1.) evolutionäre Entstehung	aus Hippocampus	aus piriformen Cortex
2.) prämotorisches Zentrum	SMA	lateraler PMC
3.) subcorticale Verbindung	Basalganglien	Cerebellum
4.) thalamische Verbindung	Ncl. ventralis lateralis, Ncl. ventralis anterior	Ncl. X (medial)
5.) Stimuli von	intern	extern
6.) limbische Verbindung	anteriores Cingulum	Insula, parahippocampale Region

Tabelle 1: Unterschiede der medialen und lateralen motorischen Schleife

Von beiden Schleifen stellt die mediale Schleife jene dar, der in der Vergangenheit bisher weit mehr Interesse entgegengebracht wurde.

Alexander et al. haben die mediale Schleife der Motorik aufgrund der engen Konnektivität mit den Basalganglien zu einem von bisher fünf genauer erforschten basalganglio-thalamo-corticalen Regelkreise, die bei Primaten untersucht wurden, zugeordnet (Alexander et al. 1986). Diese so genannte „motor loop“ gliedert sich wie folgt:

Afferenzen erhält die Schleife aus verschiedenen motorischen und sensorischen corticalen Arealen sowie aus dem limbischen System via anteriorem Gyrus cinguli (Selemon und

Goldman-Rakic; Goldberg et al. 1985), die subcortical über Putamen und Pallidum in den Basalganglien integriert und gefiltert werden und via ventrolateralen Kern des Thalamus (*DeVito und Anderson 1982; Goldberg et al 1985*) zum SMA und von dort zum primär motorischen Cortex projizieren, über den die Bewegung dann ausgeführt wird (*Shell und Strick 1984*).

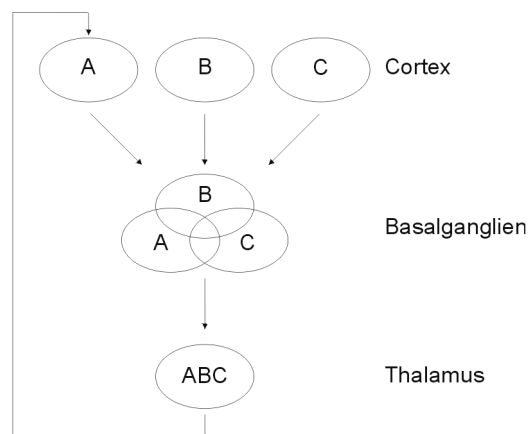


Abbildung 3: basalganglio-thalamo-corticaler „motor loop“ nach Alexander et al.

Die Schleife erhält Afferenzen aus funktionell angeordneten Cortexarealen (A, B, C), wobei im speziellen Fall der Buchstabe A dem SMA entspricht. In den Basalganglien überlappen die Afferenzen, werden dort gefiltert und sortiert und gelangen via Thalamus zurück zu einem der Afferenzen-bringenden Areale, hier zum SMA (*Alexander et al. 1986*).

Die Tatsache, dass die mediale Schleife der Motorik essentiell für die Ausführung von selbst-initiierten Bewegungen ist, konnte in vielen Studien bisher gezeigt werden:

In Läsionsstudien an Primaten zeigte sich nach chirurgischer Entfernung des SMA, die wie oben beschrieben als wichtiger Eingangs- und Ausgangspunkt der Schleife gilt, dass die Tiere nicht mehr in der Lage waren, selbst-initiierte Bewegungen durchzuführen, während sie weiterhin extern-getriggerte (z.B. durch visuelle oder akustische Stimuli) Bewegungen nahezu unbeeinträchtigt ausführen konnten (*Thaler et al. 1995*). Dieses Phänomen war dabei unabhängig von der Bewegungskomplexität, also unabhängig davon, ob eine einfache oder eine komplexere Bewegungssequenz verlangt war. Dieses wurde auch in Einzelzelleableitungen beim Affen bestätigt. *Passingham et al.* zeigten, dass Informationen, die via Auge oder Ohr einfließen, also von extern kommen, den lateralen PMC stimulieren, während Informationen über propriozeptive Stimuli, das SMA stimulieren (*Passingham et al. 1987*).

Bei Läsionsstudien am Menschen konnten Laplane et al. nachweisen, dass auch hier bei Läsionen des SMA an Symptomen neben Mutismus schwere Störungen bei der Ausführung von spontanen, also selbst-initiierten Bewegungen auftraten, während bei Bewegungen, die durch externe Reize stimuliert ausgeführt wurden, keine Beeinträchtigungen zu sehen waren (*Laplane et al. 1977*).

Auch in der Forschung am Menschen mit funktionellen Bildgebungsmethoden wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und Elektromyographie- (EMG) bzw. Elektroencephalographie- (EEG) Studien zeigten sich Ergebnisse, die Rückschlüsse auf separate motorische Schleifen bei selbst-initiierten und extern-getriggerten Bewegungen auch beim Menschen zulassen und zeigen, dass vor allem die mediale Schleife bei selbst-initiierten Bewegungen eine große Rolle spielt. Um diese unterschiedlichen Aktivierungsmuster bei selbst-initiierten und extern-getriggerten Bewegungen festzustellen, wurden Probanden deshalb mittels funktioneller Bildgebung mit speziellen selbst-initiierten und extern-getriggerten motorischen Paradigmen untersucht. Dabei zeigten sich Aktivierungsmuster, die die Unterteilung nach Goldberg in ein laterales und mediales System weitgehend bestätigten (*Jenkins et al. 2000; Deiber et al. 1996 und 1999*).

Dabei ist jedoch zu beachten, dass enge Verbindungen zwischen den Strukturen der beiden Schleifen bestehen und folglich bei jeder Bewegung meist jeweils eine Mitaktivierung auch des anderen Systems erfolgt. So bestehen zum Beispiel Verbindungen zwischen SMA und lateralem PMC, bzw. zwischen SMA und Cerebellum. Außerdem enden beide motorischen Schleifen im primär motorischen Cortex. Jedoch zeigt sich je nach Art und Anforderung der Aufgabe im Allgemeinen eine Gewichtung zu einem der beiden Systeme (*Goldberg et al. 1985*).

In einer neueren fMRT-Studie zeigten Cunnington et al., dass zwar sowohl bei selbst-initiierten als auch bei extern-getriggerten Bewegungen die Anteile der medialen Schleife BOLD-Aktivierung zeigten, aber auch, dass die hämodynamische Antwort des SMA als Teil der medialen Schleife der Aktivierung des primär motorischen Areals bei selbst-initiierten Bewegungen um ca. 1,2 sek., bei extern-getriggerten Bewegungen jedoch nur um ca. 0,25 sek.

vorausgeht (*Cunnington et al. 2002*). Das zeigt, dass das SMA bei selbst-initiierten Bewegungen zu einem früheren Zeitpunkt gebraucht wird, um die Bewegung zu initiieren als bei extern-getriggerten Bewegungen. Dieses Ergebnis stimmt mit Ergebnissen von EEG-Studien zum so genannten „Bereitschaftspotential“ (BP) überein. Das BP ist ein negatives corticales Potential, das zeitlich einer Aktivierung des primär motorischen Cortex und somit einer Bewegung vorausgeht und über dem Areal des SMA mittels EEG abgeleitet werden kann. Das SMA kann somit nach Deecke und Kornhuber als morphologisches Korrelat zum BP gesehen werden und bestätigt die Rolle des SMA innerhalb der medialen Schleife der Motorik.

In einer neueren Studie von Ball et al. mittels hochauflösendem EEG und fMRT konnten aktuell die erbrachten Ergebnisse von Deecke und Kornhuber nochmals bestätigt werden (*Deecke und Kornhuber et al. 1969; 1978; Ball et al. 1999*).

Insgesamt weiß man also aus bisherigen Studien, dass das motorische System in die beiden Schleifen medial und lateral unterteilt werden kann. Tatsache ist aber auch, dass beide Systeme strukturell und funktionell ebenfalls eng miteinander vernetzt sind und eine jeweilige Aktivierung des einen Systems immer auch eine gewisse Mitaktivierung des anderen Systems hervorruft.

2.3. MRT/ fMRT- allgemeine Einführung

2.3.1. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Technik der Magnetresonanztomographie (MRT) basiert auf dem Effekt der Magnetischen Resonanz oder Kernspin-Resonanz, welcher im Jahre 1946 von Purcell und Bloch entdeckt wurde. 1973 führte Paul C. Lauterbur diese Technik in der Medizin für ein neues bildgebendes Verfahren zur Unterscheidung erkrankter und gesunder Gewebeareale ein. Dabei beruht das resultierende Bild auf der Antwort bestimmter Atomkerne, die sich in einem äußeren Magnetfeld befinden, auf die Zufuhr elektromagnetischer Energie.

Es zeigte sich, dass diese Bildgebungsart in der Darstellung vor allem von Weichteilstrukturen anderen bis dato bekannten Methoden überlegen war. Jedoch erst nach Verbesserung der Aufnahmetechniken durch die Entwicklung neuer Darstellungen durch Anwendung der

Fouriertransformation und Beschleunigung der Bild-Akquisition wurden die Voraussetzungen für eine breite klinische Anwendbarkeit erfüllt.

Zur Untersuchung von menschlichen Geweben ist der hohe Anteil von Wasserstoffatomen in Proteinen, Lipiden, Makromolekülen und Wasser im menschlichen Körper grundlegend. Durch ihren atomaren Aufbau mit einem positiven Elementarteilchen im Kern, dem Proton, besitzen diese Atome eine Netto-Eigenrotation, den sogenannten Spin. Durch Induktion eines Magnetfeldes von außen generiert der Spin bei den positiv geladenen Protonen des Wasserstoffs ein magnetisches Feld, das Magnetische Dipolmoment. Diese Magnetischen Dipolmomente richten sich in einem starken äußeren Magnetfeld, wie es in einem Kernspintomographen mit den üblichen Feldstärken zwischen 0,5 und 1,5 Tesla generiert wird, entlang der Feldlinien aus, wobei die Orientierung dabei parallel oder antiparallel zur Feldrichtung sein kann. Dabei ist die parallele Ausrichtung energetisch geringfügig begünstigt. Unter Summation der ausgerichteten Magnetischen Dipolmomente ergibt sich daher ein parallel zum Magnetfeld ausgerichteter Netto-Magnetisierungsvektor (= M-Vektor), der mit bestimmten Geräten meßbar ist. In diesem Zustand ist eine maximale Längsmagnetisierung (in Z-Richtung) feststellbar.

Durch Einstrahlung eines hochfrequenten elektromagnetischen Impulses in der Frequenz des Kernspins (= Larmorfrequenz) wird der M-Vektor unter Aufnahme der zugeführten Energie aus der parallelen Ausrichtung, abhängig von der Impulsdauer- und Impulsstärke, mit einem bestimmten Kippwinkel α ausgelenkt. Durch diese Auslenkung wird eine senkrecht zu dem Magnetfeld stehende Quer- oder Transversalmagnetisierung (in xy-Richtung) generiert. Nach Beendigung des zuführenden Impulses fällt der M-Vektor in charakteristischen Zeitkonstanten T1 und T2 in die energetisch günstigere parallele Ausrichtung zurück, was als Relaxation bezeichnet wird. Dabei wird die zuvor zugeführte Energie als durch den MR-Tomographen messbaren Signals wieder frei. Während die Spins zurück in die Z-Richtung kippen nimmt die Transversalmagnetisierung und somit das MR-Signal langsam ab. Die Längsmagnetisierung nimmt dagegen unter Energieabgabe wieder zu. Durch Einsatz von rechtwinklig zueinander angeordneten Magnetfeldern mit abfallender Feldstärke, sogenannten Gradienten, kann eine räumliche Zuordnung des Signalursprunges erfolgen.

Die Abnahme der Signalintensität wird durch die longitudinale T1 (= Spingitter)-Relaxationszeit und transversale T2 (= Spin-Spin)-Relaxationszeit beschrieben, wobei sich die T1- und T2-Intensitäten zueinander reziprok verhalten. Durch Variation der

elektromagnetischen Anregungsimpulse lassen sich die einzelnen Relaxationszeiten anheben oder verringern. Beide Konstanten sind von der Elektronenverteilung der lokalen Umgebung abhängig, sowie von der Größe der Moleküle und der Feldstärke. Unterschiedliche Gewebe, wie z.B. im Gehirn graue und weiße Substanz haben somit unterschiedliche Relaxationszeiten und bilden so den Bildkontrast. Je nach Variation ist dadurch ein errechnetes Bild dann T1 bzw. T2-gewichtet. Bei T1-gewichteten Aufnahmen stellen sich Flüssigkeiten wie Wasser und Liquor schwarz dar, bei T2-gewichteten Aufnahmen dagegen weiß. Andere Strukturen werden je nach Gewichtung in unterschiedlichen Graustufen abgebildet.

Durch diese Variation der Gewichtung lassen sich Gewebe differenzieren. Im klinischen Alltag lassen sich dadurch in vivo pathologische Prozesse mit hoher Auflösung identifizieren. Unter Einsatz schneller Aufnahmetechniken lassen sich in kurzer Zeit dreidimensionale Datensätze cerebraler Strukturen mit hoher räumlicher Auflösung von etwa 1 mm³ anfertigen, welche zur Vermessung und räumlichen Darstellung selbst kleiner cerebraler oder räumlich komplexer angeordneter Strukturen wie Basalganglien, Hippocampus oder andere Strukturen genutzt werden können (*Möller, Laux, Deister 2005; Habel et al 2002*).

2.3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Seit Anfang der 90er Jahre existiert nun ein Verfahren auf der Basis der MR-Tomographie, mit dem es möglich ist, zusätzlich zur Hirnstruktur auch die Hirnfunktion zu beurteilen. Dieses Verfahren nennt sich funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und fördert unter anderem ein detailliertes Verständnis von corticalen und subcorticalen Hirnfunktionen, neuronalen Netzwerken und Grundlagen kognitiver Prozesse sowie der Response-Prädikation von Pharmaka innerhalb speziell entworfener Studiendesigns.

Wesentliche Vorteile hierbei gegenüber anderen funktionellen Bildgebungsverfahren sind, die Funktion ohne die Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe oder Gabe radioaktiver Substanzen darstellen zu können, die hohe räumliche und zeitliche Auflösung, die relative Einfachheit der Anwendung und nicht zuletzt die mittlerweile breite Verfügbarkeit von Tomographen in Zentren mit experimenteller Forschung.

Im Wesentlichen beruht die fMRT auf dem Metabolismus im Gehirn bei cerebraler Aktivität und dem so genannten „Blood Oxygen Level Dependent“ (BOLD) Effekt:

Bei cerebraler Aktivität steigen der Glucoseverbrauch im betroffenen Gebiet, der O₂-Verbrauch und damit der regionale cerebrale Blutfluß (= rCBF), um diese Stoffe zu transportieren. Dabei steigt der rCBF bei neuronaler Aktivierung überproportional an im Vergleich zur Sauerstoffextraktion im Gewebe, was konsekutiv zu einer regionalen Hyperoxygenierung in den Gefäßen führt, mündet nach ca. 4-6 sek. in eine Sättigung und bleibt bei fortbestehender Aktivierung auf einem Plateau konstant. Nach Beendigung der neuronalen Erregung fällt der rCBF innerhalb ca. 10 sek. auf sein Ausgangslevel zurück. Wichtig ist dabei, daß diese verzögerte hämodynamische Reaktion die zeitliche Auflösung bei der fMRT bestimmt.

Um ein messbares Signal nachzuweisen, macht man sich den natürlichen Kontrastmechanismus des Blutes zunutze. Der BOLD-Effekt beruht dabei vor allem auf den paramagnetischen Eigenschaften des Desoxy-Hämoglobins (Hb). Das heißt, Oxy-Hb und Desoxy-Hb besitzen unterschiedliche magnetische Eigenschaften und richten sich deshalb im Magnetfeld unterschiedlich, parallel und antiparallel, aus. Eine Veränderung der Sauerstoffsättigung führt so bei neuronaler Erregung zu einer Änderung der lokalen Magnetfeldhomogenität in der Umgebung der Blutgefäße, welche mittels der Gradientenechomethoden eine äußerst empfindliche Messung von Hirnaktivierungsänderungen erlaubt. Die im Gradientenechobild entstehenden Bilder sind abhängig von der T₂*-Relaxationszeit, die durch regional unterschiedliche Magnetisierung, entsteht. Die T₂*-Relaxation erfolgt dabei wesentlich schneller als die Änderung der Perfusion, nämlich im Bereich von 100-200 ms und erlaubt daher einen raschen Nachweis einer Änderung der lokalen Perfusion. Eine Änderung des rCBF wird also nachgewiesen, indem die Differenz des Relaxationssignals zwischen Aktivierungs- und Ruhebedingung gemessen wird. Dieses Differenzsignal entspricht dem BOLD-Effekt. Bereits sehr kurze Stimuli im Bereich von Zehntel Millisekunden lösen eine BOLD-Reaktion aus.

Als Meßtechnik stellt das sogenannte Echo-Planar-Imaging (EPI) die heute am weitesten verbreitete Technik in fMRT-Experimenten dar. Dies liegt an seiner vergleichsweise sehr hohen zeitlichen Auflösung. Ein komplettes zweidimensionales Bild kann mit dieser Methode in weniger als 100 ms entstehen. Dabei wird eine Folge von Echos durch wiederholtes Hin- und Herschalten des Frequenzgradienten generiert. Das gesamte Hirnvolumen wird gemessen, indem die Bildaufnahmen an unterschiedlichen Schichtpositionen wiederholt werden. Bei einer Gesamtmessdauer von ca. 80-120 ms pro Schicht kann ein größeres Hirnvolumen mit einer zeitlichen Auflösung von wenigen Sekunden gemessen werden. Bedingt durch die kurze

Messzeit ist diese Methode daher weniger anfällig für Artefakte oder Verwacklungen durch Kopfbewegungen bzw. Blutpulsationen.

Des Weiteren ist die Wahl eines geeigneten Paradigmas für die Durchführung einer Studie essentiell. Unter Paradigma versteht man im Prinzip das exakte Zusammenwirken zwischen der gestellten Aufgabe, die im Tomographen absolviert wird und die gleichzeitige Messung der Daten der Bildgebung. Dabei ist anzustreben, die Empfindlichkeit der Messung durch möglichst starke und häufige Änderungen der Aktivierung zu optimieren. Es gibt sogenannte „block design“ oder „event- related“ Paradigmen. Ersteres besteht aus einer festen zeitlichen Abfolge von Ruhe- und Aktivierungsbedingungen, die miteinander nicht interagieren, während zweites eine flexible Gestaltung des Stimulationsablaufes mit kurzen, identischen Einzelaktivierungen aufweist. Im Wesentlichen entspricht dieses der Aufnahme ereigniskorrelierter Potentiale. Dabei wird die zeitliche Auflösung gesteigert. Die Wahl des Paradigmas richtet sich vornehmlich nach der Fragestellung des Experimentes. Das „block design“ wird z. B. eher verwendet bei der Abbildung längerdauernder, mehr gleichförmig verlaufender psychischer Prozesse, während das „event- related“ Paradigma eher abgrenzbare Einzelereignisse abbilden lässt (*Habel et al. 2002*).

Mehrere Aspekte sprechen dafür, die fMRT als geeignetes bildgebendes Verfahren zu betrachten, um wie in unserem Fall, funktionelle cerebrale Netzwerke und deren Störungen darzustellen.

Die MRT zeichnet sich durch eine höhere örtliche Auflösung besonders bei der Darstellung von Weichteilstrukturen wie beim Gehirn als andere Bildgebungsmethoden aus. PET- oder Single Photon Emissions Computer Tomographie- (SPECT) Untersuchungen zeigen Blutflussänderungen bzw. Stoffwechseländerungen in größeren Gehirnarealen wie Frontal- oder Parietallappen, während man mittels fMRT auch Änderungen des Blutflusses in kleineren subcorticalen Strukturen, wie z. B. Basalganglien darstellen kann, bzw. Anteile der Basalganglien z. B. Putamen und Pallidum voneinander abgrenzbar machen kann (*Menon et al. 1998; Scholz et al. 2000*). Da genau diese Strukturen eine wichtige Rolle in der Vermittlung von motorischen Vorgängen sind, wählten wir in unserer Studie diese Methode.

Außerdem stellt die fMRT eine nicht-invasive Methode dar. Um hierbei Gehirnaktivierung darzustellen sind weder radioaktive Stoffe noch irgendeine Art von außen zugeführter

Kontrastmittel nötig. Kontrastmittelbezogene Kontraindikationen wie die Gefahr von anaphylaktischen Reaktionen fallen hiermit also weg.

Nicht zuletzt sollte man daran denken, dass bei der MRT-Untersuchung auch die Strahlenbelastung, die ja zum Beispiel beim konventionellen Röntgen oder bei der Computertomographie auftritt, wegfällt. Dies macht es möglich, ohne bisher bekanntes Gesundheitsrisiko mehrere Untersuchungen durchzuführen, um zum Beispiel den Verlauf der Erkrankung oder Medikamentenwirkungen zu dokumentieren. Bisher sind noch keine Langzeitschäden oder irreversible biologische Effekte weder im Tierversuch noch beim Menschen bei fachgerechter Durchführung von MRT-Untersuchungen mit Berücksichtigung der Kontraindikationen festgestellt worden (*Price et al. 1999*)

2.4. Derzeitiger Stand der Forschung

Schizophrene Patienten weisen neben vielen anderen Symptomen der Erkrankung motorische Besonderheiten auf. Diese motorischen Störungen können dabei in drei teilweise überlappende Gruppen von Symptomen unterteilt werden:

in katatone Symptome, neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen und diskrete neurologische Anomalien im Sinne von NSS.

Das folgende Kapitel soll deshalb einen Überblick über aktuelle Forschungsergebnisse im Bereich der motorischen Veränderungen bei schizophrenen Patienten geben und dabei vor allem die Bereiche der NSS und katatone Symptome berücksichtigen.

2.4.1. Das Konzept der „Neurological Soft Signs“ (NSS)

Unter NSS versteht man diskrete motorische Veränderungen. Dabei sind zum einen basale motorische Koordinationsleistungen (z.B. Diadochokinese, Finger-Nase-Versuch) zum anderen komplexe Bewegungssequenzen (Finger-Daumen-Opposition, SFO) gestört (*Heinrichs und Buchanan et al. 1988*). Diesen diskreten neurologischen Besonderheiten wird erst seit einigen Jahren vermehrt Bedeutung als Symptom der Schizophrenie beigemessen und in Studien untersucht. Auch spezielle Rating-Skalen, zum Beispiel die „Neurobiological Evaluation Scale“ (NES) (*Heinrichs und Buchanan et al. 1988*) oder die „Heidelberger

Scale“ (*Schröder et al. 1992b*) und verbesserte Untersuchungsmethoden wurden erst in den letzten Jahren erforscht.

Erwiesen ist bislang ein signifikant gehäuftes Auftreten dieser NSS bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden (*Heinrichs und Buchanan et al. 1988; Schröder et al. 1991; Bersani et al. 2004*).

Retrospektive Studien zeigen, dass diskrete motorische Störungen in vielen Fällen bereits lange vor Ausbruch der Psychose bestehen (*Northoff et al. 1997*). Es konnte aber auch gezeigt werden, dass sich neben einer Besserung schizophrener Symptome bei Patienten nach akuter Psychose auch die Ausprägung der NSS zurückbildete. Man kann diesen Symptomkomplex daher sowohl als „trait-marker“ als auch „state-marker“ der Erkrankung bezeichnen (*Bachmann et al. 2005*). Es handelt sich also um „trait-Marker“, die auch während einer nicht-akuten Phase der Erkrankung auftreten, was in Zukunft möglicherweise als ein Prädiktor des Auftretens einer Schizophrenie oder als frühdiagnostisches Symptom verwendet werden könnte. Außerdem weiß man aus Studien, bei welchen medikamentös unbehandelte Patienten untersucht wurden, dass das Auftreten von NSS im Gegensatz zu medikamenten- induzierten Bewegungsstörungen weitgehend unabhängig von einer Neuroleptika-Einnahme ist (*Tigges et al. 2000*).

In den letzten Jahren wurden, um das Auftreten dieser motorischen Besonderheiten besser verstehen zu können, bei schizophrenen Patienten vermehrt speziell motorische Areale cortical und subcortical mit konventioneller und funktioneller Bildgebung in Studien untersucht.

Strukturell bildgebende Verfahren zeigen bei schizophrenen Patienten Auffälligkeiten im Bereich des dritten Ventrikels, des limbischen Systems und des Cerebellums im Vergleich zu gesunden Kontrollen, außerdem eine Reduzierung der grauen Substanz in subcorticalen Strukturen, sprich Thalamus, Pallidum und Putamen, was zusammen als Hinweis auf eine gestörte Konnektivität der cortical-subcortical-cerebellären Schleife hindeutet (*Schröder et al. 1992b; Danos et al. 2004; Bersani et al. 2006*).

Funktionell wurden im Zusammenhang mit NSS bisher motorische Gehirnareale erst in einer Studie untersucht. Diese fMRT Studie von Schröder et al. zeigte innerhalb eines motorischen Paradigmas verminderte BOLD-Level des sensomotorischen Cortex und des SMA bei schizophrenen Patienten. Dabei befanden sich in der untersuchten Gruppe der schizophrenen

Patienten sowohl medikamentös behandelte als auch bislang unbehandelte Patienten (*Schröder et al. 1999*).

Andere Studien mit funktioneller Bildgebung wurden bei schizophrenen Patienten zwar bereits durchgeführt, jedoch wurde innerhalb dieser Studien kein spezieller Zusammenhang zu NSS hergestellt, sondern allgemein die Veränderungen, die bei schizophrenen Patienten innerhalb motorischer Studiendesigns auftreten, betrachtet:

Rogowska et al. zeigten bei 21 Patienten im Vergleich mit Gesunden eine signifikante Verminderung des BOLD-Levels im Bereich des sensomotorischen Cortex und der prämotorischen Areale in der BA 6 (*Rogowska et al. 2004*). In einer weiteren fMRT-Studie wiesen Kodama et al. nach, dass Patienten mit einer bereits medikamentös behandelten Schizophrenie bei komplexen sequentiellen Bewegungen der Finger geringere BOLD-Level in prämotorischen Cortexarealen aufwiesen als gesunde Probanden. Darüber hinaus zeigte sich, dass nach einer Woche Training der Aufgabe bei Patienten die BOLD-Aktivierung zunahm, während bei Gesunden die BOLD-Aktivierung abnahm. Ihre Begründung dafür war, dass bei schizophrenen Patienten das motorische Lernen aufgrund der vermutlich bestehenden Netzwerkdisfunktion weniger ausgeprägt ist bzw. langsamer vonstatten geht als bei Gesunden (*Kodama et al. 2001*).

Bei weitergehenden Untersuchungen, bei denen der Schwerpunkt vor allem auch auf subcorticalen Strukturen lag, konnten folgende Besonderheiten bei schizophrenen Patienten betrachtet werden:

Camchong et al. fanden in einer fMRT-Studie bei schizophrenen Patienten verminderte BOLD-Level in präfrontalen Cortexarealen, jedoch auch im Bereich von Basalganglien und Thalamus, was sie auf eine Funktionsstörung des basalganglio-thalamo-corticalen Kreislauf mit konsekutiver exekutiver motorischer Funktionsstörung schließen ließ (*Camchong et al. 2006*).

In Studien, die die mediale und laterale Schleife der Motorik, berücksichtigten, wurden mit speziellen extern- und intern-getriggerten Paradigmen, wie auch wir sie in unserem Studienprotokoll verwendeten, nochmals schizophrene Patienten auf Veränderungen in den motorischen Hirnarealen untersucht. Muller et al. zeigten in einem „finger-tapping task“, dass schizophrene Patienten bei selbst-initiierten Bewegungen unabhängig von deren Medikation (Vergleich der Gruppen Olanzapin-behandelte, Haloperidol-behandelte, Unbehandelte und

Gesunde) generell geringere BOLD-Level in corticalen und subcorticalen Regionen aufweisen als Gesunde (*Muller et al. 2002*). In einem anderem motorischen Paradigma wiesen Menon et al. bei medikamentös behandelten Schizophrenen signifikant geringere BOLD- Level im posterioren Putamen und Pallidum und den zugehörigen motorischen Thalamuskernen (Ncl. ventralis lateralis und Ncl. ventralis anterior) nach, was auf eine Dysfunktion der medialen Schleife hindeutet (*Menon et al. 2001*).

Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass sich die bestehenden motorischen Veränderungen und Symptome in Veränderungen der motorischen Areale im Gehirn der an einer Schizophrenie Erkrankten wieder finden lassen. Außerdem zeigt sich, dass die Veränderungen zunächst unabhängig von der Behandlung mit Neuroleptika auftreten.

2.4.2. Forschungsergebnisse bei Patienten mit katatonen Schizophrenie

Auch die, für die Katatonie spezifischen Symptome wie Akinese, Rigidität, bizarre Haltungen, Mutismus oder Katalepsie deuten darauf hin, dass diesen krankheitsspezifischen motorischen Störungen ebenfalls bestimmte Netzwerkveränderungen im Gehirn der Erkrankten zugrunde liegen. Wie auch bei der Entstehung der NSS scheinen hierbei bestimmte cortical-subcorticale Verbindungen funktionell gestört zu sein.

Besonders bei der Ausführung selbst-initiierten Bewegungen weisen katatone Patienten Schwierigkeiten auf. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung sind jedoch dabei die genaueren pathophysiologischen Mechanismen in diesem Zusammenhang derzeit noch nicht bekannt.

Bisher gibt es unseres Wissens nach erst zwei Studien, die katatone Patienten mittels fMRT in einem motorischen Paradigma untersucht haben.

Die beiden Studien stammen von Northoff et al. und Payoux et al. Dabei handelte es sich in Northoffs Studie um je einen akut katatonen schizophränen Patienten und einen akut katatonen affektiv erkrankten Patienten unter Behandlung mit Lorazepam, die innerhalb eines motorischen Paradigmas mit SFO im Vergleich zu Gesunden untersucht wurden. Der Anlaß dazu ergab sich aus einem von Northoff et al. einige Jahre zuvor durchgeführten Ballexperiment, bei dem sich zeigte, dass Katatone, ähnlich wie akinetische Parkinson-

Patienten insbesondere Defizite bei der Ausführung und Durchführung selbst-initiiertes Bewegungen wie Werfen und Kicken hatten, wohingegen extern-getriggerte Bewegungen wie Fangen und Stoppen die Patienten vor wesentlich geringere Probleme stellte (*Northoff et al. 1995*). Parallel dazu zeigen zum Beispiel Parkinson-Patienten erhebliche Probleme, wenn sie z. B. versuchen, sich willentlich von einem Stuhl zu erheben oder über eine Türschwelle zu gehen, während sie, bietet man ihnen einen externen Stimulus (durch Klatschen in die Hände), auch deutlich leichter die bestehende Bewegungshemmung überwinden können (*Martin et al. 1967*).

Als Ergebnis Northoffs fMRT-Studie zeigten sich verminderte BOLD-Level im Bereich des kontralateralen Sensorimotorcortex bei beiden katatonen Patienten (*Northoff et al. 1999*). Payoux untersuchte demgegenüber 6 Patienten mit katatoner Schizophrenie, die zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht akut erkrankt und bereits neuroleptisch medikamentös behandelt waren. Die motorische Aufgabe bestand ebenfalls aus SFO und Faust öffnen und schließen. Die Bewegungen waren nicht extern-getriggert, wurden aber zuvor so eingeübt, dass sich eine Frequenz von 1 Hz ergab. Ergebnisse in dieser Studie waren eine signifikant verminderte BOLD-Aktivierung des SMA bei katatonen Patienten sowie des lateralen PMC und des inferioren parietalen Cortex (*Payoux et al. 2003*).

In einer neueren SPECT-Studie konnten Northoff et al. das Auftreten von verringertem rCBF bei katatonen Patienten noch genauer lokalisieren. Sie fanden signifikant verringerten rCBF des rechten unteren und mittleren medialen und lateralen präfrontalen und parietalen Cortex im Vergleich mit schizophrenen Patienten ohne katatone Symptome und gesunden Kontrollpersonen (*Northoff et al. 2000*). Diese Befunde finden Übereinstimmung mit vorangegangenen SPECT- und PET-Untersuchungen bei einer Reihe von katatonen Patienten unter Ruhebedingungen, wo sich verminderter rCBF in parietalen Cortexarealen zeigte. (*Sato et al. 1993*). Umgekehrt dazu zeigten sich bei so genannten „Läsionsstudien“, wo Patienten mit isolierten Läsionen des rechten parietalen Cortex nach Apoplexie untersucht wurden, deutliche katatone Symptome, was einen Zusammenhang der Dysfunktion des parietalen Cortex und dem Auftreten katatoner Symptome zulässt (*Saver et al. 1993*). Interessanterweise änderten sich diese Befunde auch nach Remission der katatonen Symptome nach Behandlung mit Elektro-Krampftherapie nicht (*Escobar et al. 2000*).

Da Patienten mit einer Katatonie im Gegensatz zu Parkinson-Patienten ihre Bewegungsstörungen nicht bewusst wahrnehmen können, während sie sich jedoch ihrer Emotionen und Gefühle durchaus bewusst sind, stellten Northoff et al. die Hypothese eines abnormen „emotional-motor-processings“ auf. Das heißt, dass die Patienten unfähig sind, ihre Aufmerksamkeit von ihren Emotionen weg und hin zu ihren Bewegungen zu wenden. Die cerebralen Veränderungen, die hierbei möglicherweise zugrunde liegen, wurden von Northoff et al. in einer weiteren fMRT-Studie dargestellt. Dabei wurden katatone Patienten innerhalb eines emotional-motorischen Paradigmas mit positiven und negativen Bildern mittels fMRT untersucht. Es zeigten sich Veränderungen im Netzwerk orbitofrontaler und präfrontaler corticaler Areale während emotionalen cerebralen Prozessen (*Northoff et al. 2004*).

3. Fragestellung

Katatone Patienten weisen in ihrer Symptomatik zum Teil sehr ähnliche motorische Störungen auf wie Parkinson-Patienten. Bei beiden Erkrankungen scheint dabei vor allem die Ausführung selbst-initiiertter Bewegungen gestört zu sein. Während jedoch bei Parkinson-Patienten bereits eine Dysfunktion der corticalen Netzwerke, die vor allem selbst-initiierte Bewegungen steuern, also Teile der medialen Schleife der Motorik, mittels einiger funktionell bildgebender Verfahren nachgewiesen werden konnte (*Jahanshahi et al 1995; Jenkins et al. 2000*), gibt es unseres Wissens nach nur zwei Studien, die dieses Phänomen bei einer größeren Anzahl von Patienten mit katatoner Schizophrenie im Rahmen einer fMRT-Studie innerhalb eines motorischen Paradigmas untersucht haben.

Von Northoff stammt die Pilotstudie, in der 2 katatone Patienten mittels fMRT untersucht wurden. Es zeigte sich dabei vor allem eine verminderte BOLD-Aktivierung des kontralateralen Sensorimotorcortex bei Patienten (*Northoff et al. 1999*). Die zweite fMRT-Studie von Payoux et al. ergab zudem eine verminderte BOLD-Aktivierung im Bereich des SMA im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (*Payoux et al. 2003*).

Das Ziel unserer Studie ist deshalb, eine größere Anzahl von Patienten mit einer katatonen Schizophrenie mittels fMRT in einem motorischen Paradigma mit selbst-initiierten und extern-getriggerten Bewegungen zu untersuchen.

Die Fragestellung lautet, ob bei diesen Patienten im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv Unterschiede im BOLD-Aktivierungslevel bei selbst-initiierten Bewegungen in corticalen und subcorticalen Regionen nachgewiesen werden können.

Besonderes Augenmerk soll dabei auf den Strukturen der medialen Schleife der Motorik, sprich SMA, ventrolateralen und ventral anteriorem Thalamuskern, Basalganglien und anterioren Gyrus cinguli liegen, da diese Schleife bei der Initiierung von Bewegungen eine große Rolle spielt.

Folgende Hypothesen sollen geprüft werden:

- 1.) Patienten mit katatoner Schizophrenie zeigen verminderte BOLD-Level im Bereich der medialen Schleife der Motorik (SMA, ventrolateralem oder ventral anteriorem Thalamuskern, Basalganglien und anteriorem Gyrus cinguli) bei selbst-initiierten Bewegungen im Vergleich mit Gesunden

- 2.) Es gibt keine Unterschiede im BOLD-Level bei katatonen Patienten und gesunden Kontrollprobanden innerhalb der lateralen Schleife der Motorik bei extern-getriggerten Bewegungen

4. Untersuchung, Methoden, Datenanalyse

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene klinische Studie, die mittels fMRT innerhalb eines motorischen Paradigmas die BOLD-Aktivierung bei kataton schizophrenen Patienten im Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv untersucht.

Im Folgenden wird die ethische Komponente der Studie sowie das Probanden- und Patientenkollektiv beleuchtet. Ebenso wird auf die experimentell gestellte Aktivierungsaufgabe, die kernspintomographische Datensatz-Akquisition, die fMRT-Datensatzanalyse und die Analyse erhobener Verhaltensdaten eingegangen.

4.1. Ethische Fragen

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München prüfte und genehmigte das Vorhaben vor Studienbeginn. Patienten und Probanden wurden vor ihrer Teilnahme über den Ablauf der Untersuchung und die mit der Teilnahme einhergehenden Risiken informiert. Dies geschah sowohl schriftlich anhand von Merkblättern als auch mündlich durch die Betreuer der Studie. Die Freiwilligkeit der Studie wurde durch den ausdrücklichen Hinweis gewährleistet, dass das Projekt jederzeit auch ohne Angabe von Gründen von den Teilnehmern beendet werden konnte. Die Teilnahme wurde durch eine Unterschrift festgehalten. Weder Patienten noch Probanden wurde eine Aufwandsentschädigung gezahlt. Der Einschluss zur Teilnahme erfolgte unter Ausschluss weiterer neurologischer oder anderer schwerer körperlicher Krankheiten. Vor Studienbeginn wurde deshalb eine gründliche medizinische Untersuchung durchgeführt, die aus einer klinischen Untersuchung, einem EKG, einem EEG, einer Blut- und Urinuntersuchung auf Drogen, sowie aus einem Schwangerschaftstest bestand.

4.2. Studienteilnehmer

Rekrutiert wurden 12 Patienten mit der Diagnose einer katatonen Schizophrenie aus der Psychiatrischen Klinik der LMU München und 12 gesunde Kontrollprobanden, die von Mitarbeitern der Universität aus der Bevölkerung Münchens rekrutiert wurden.

8 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung unter neuroleptischer Behandlung, wovon 4 mit Clozapin, 2 mit Olanzapin und 2 mit Quetiapin behandelt waren. Die übrigen 4 Patienten waren unbehandelt.

Die letzte akute Episode der Erkrankung der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 1 Monat und 5 Jahre (Mittel: 24,3 +/- 22,8 Monate) zurück.

Die beiden Kollektive bestanden je zu 7 weiblichen und 5 männlichen Studienteilnehmern.

Nach den Variablen Geschlecht, Alter, Händigkeit und Ausbildungsdauer der Eltern wurde jedem der Patienten ein gesunder „Matchpartner“ zugeordnet.

Die Händigkeit der Teilnehmer wurde mit einer modifizierten Version des „Edinburgh Handedness Inventory Tests“ (*Oldfield 1971*) getestet. So wurde sichergestellt, dass ausschließlich Rechtshänder an der Studie teilnahmen.

Für die Teilnahme der Patienten war eine über „Structured Clinical Interview“ (SKID) für DSM IV (*First et al. 1996*) und ICD 10 gesicherte Diagnose einer katatonen Schizophrenie notwendig. Die Diagnose der katatonen Schizophrenie wurde zum Zeitpunkt der akuten Erkrankung von Ärztinnen und Ärzten der Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München anhand des klinischen Bildes und folgender standardisierter klinischer Beurteilungsbögen gestellt:

1. Northoff Catatonia Scale (*Northoff et al. 1999a*), welche die Symptome der Katatonie in die Kategorien Störungen der Motorik (Manierismus, Stereotypie, Festination, Athetosen, Dyskinesien, Gegenhalten, Haltungsverharren, Katalepsie, Flexibilitas cerea, Rigidität, muskulären Hypertonus, plötzliche Veränderungen des Muskeltonus, Akinese), affektive Veränderungen (Zwangsemotionen, emotionale Labilität, Impulsivität, Aggression, Erregung, Affektverflachung, affektive Latenz, Angst, Ambivalenz, Starren, Agitiertheit) und Verhaltensänderungen (Grimassieren, Verbigerationen, Perseverationen, Logorrhoe, abnormale Sprache, Befehlsautomatie, Echolalie/ Echopraxie, Mitgehen/ Mitmachen, Zwangshandlungen, Negativismus, Autismus, Mutismus, Stupor, Verlust von Initiative, vegetative Abnormalitäten) unterteilt.

Demnach kann die Diagnose eines katatonen Syndroms gestellt werden, wenn mindestens ein Punkt aus den drei Kategorien als vorhanden betrachtet wird.

2. Rosebush Catatonia Scale (*Rosebush et al. 1990*), bestehend aus den 12 Symptomen Akinese, Starren, Mutismus, Flexibilitas cerea, Autismus, Haltungsverharren, Grimassieren, Negativismus, Katalepsie, Echolalie/ Echopraxie, Stereotypien und Verbigerationen, wobei mindestens 4 der 12 Symptome auf den Patienten zutreffen müssen.

3. Lohr catatonia symptom scale (*Lohr et al. 1987*), nach der zum einen eine Katalepsie, Positivismus (Mitmachen, Mitgehen etc.) oder Negativismus zutreffen muss, zum anderen mindestens zwei weitere Kriterien (Stereotypien, Manierismen/ Grimassieren, bizarres Verhalten, Haltungsverharren, Echophänomene, exzessive Muskelverspannung, Mutismus, Starren) zutreffen müssen.

Die Teilnahme beschränkte sich für Erkrankte sowie Gesunde auf ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren. Ausgeschlossen wurden Personen, die eines der Ausschlusskriterien der neuroradiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Großhadern erfüllten, Personen mit einem Schädel-Hirn-Trauma in der Vergangenheit, jene mit einer Substanzabhängigkeit (ausgenommen Nikotin), Personen mit dauerhafter Cortisoneinnahme und schwangere Personen.

Psychopathologische Befunde der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt wurden mittels nachstehender, standardisierter Untersuchungsmethoden ermittelt:

positive und negative Symptomskala (PANNS; *Kay et al. 1987*), Skala für negative Symptome (SANS; *Andreasen et al. 1989*), kurze psychiatrische Rating Skala (BPRS; *Gorham et al. 2003*) und Skala für extrapyramidalmotorische Symptome (EPS; *Chouinard et al. 2003*).

4.3. Methodik

4.3.1. Protokoll der funktionellen Magnetresonanztomographie

Im Vorfeld der Untersuchung erfolgte die Einweisung in die Testaufgaben. Jede Testperson hatte die Möglichkeit nach ausführlichen theoretischen Erklärungen maximal einen Durchlauf mit dem Computer zu üben.

Die Transformation der experimentellen motorischen Aufgaben auf den PC (Fujitsu Siemens Personal Computer Lifebook E Series, Produktnummer FPC 07048B) erfolgte mittels ERTS-software package (Experimental Run Time System; Beri Soft Cooperation, Frankfurt, Germany). Das mit dem Computer verbundene fiberoptische Antwortgerät registrierte die Reaktionen der Studienteilnehmer.

Über MRT-taugliche Kopfhörer verfolgten die Patienten und Probanden während der Datenaufnahme die Präsentation der computerisierten Aufgaben. Reaktionszeit und Genauigkeit der Antworten wurden durch Druck mit dem rechten Zeigefinger auf einem Tastenfeld erfasst (LUMItouch, Photon Control Inc., Burnaby, Canada).

Das motorische Paradigma gestalteten wir nach dem Vorbild von Jenkins et al.

(*Jenkins et al. 2000*). Es bestand aus drei unterschiedlichen motorischen Aufgaben, bzw. durchzuführenden Bewegungstypen, welche im „block design“ arrangiert waren:

selbst-initiiert (SI), extern-getriggert (ET) und Ruhebedingung (Rest):

Jede der Aufgaben begann mit einer kurzen, standardisierten verbalen Instruktion des Probanden.

1. Selbst-initiierte Bewegungen (SI):

in diesem Teil sollten die Probanden den Knopf mit dem rechten Zeigefinger immer wieder in Abständen zwischen 2 und 7 sek. drücken. Dabei sollten sie darauf achten, die Intervalle zwischen den einzelnen Tastendrücken möglichst variabel zu gestalten, außerdem nicht schneller als alle zwei sek., und nicht langsamer als alle sieben sek. zu drücken. Der mit LUMItouch verbundene PC registrierte und speicherte die Tastendrücke und generierte 100 ms nach dem Knopfdruck einen kurzen, hörbaren Piepton, welchen die Probanden ignorieren sollten. Außerdem speicherte der

Computer die gesamte Anzahl der Tastendrucke (Frequenz) während dieser Aufgabe und die Länge der einzelnen Intervalle zwischen den Fingerbewegungen (inter-response-intervals = IRI).

2. Extern-getriggerte Bewegungen (ET):

in dieser Aufgabe wurden den Probanden die zuvor in der SI-Aufgabe aufgezeichneten Pieptöne über die Kopfhörer vorgespielt. Dabei sollten die Probanden den Knopf in einer Art Reaktionstest so schnell wie möglich nach jedem Ton drücken. Aufgrund der zuvor möglichst unregelmäßig gewählten Abstände war eine gewisse Unvorhersagbarkeit und Irregularität der Bewegungen möglich. Für jede der Bewegungen wurde die Reaktionszeit vom Computer aufgezeichnet und gespeichert (Reaction time = RT).

3. Ruhebedingung (Rest):

hier sollten die Probanden nur im Kernspingerät liegen und wiederum den gleichen Tönen wie in der SI- und ET-Aufgabe dieses Mal nur zuhören. Während dieser Aufgabe sollten also keinerlei Bewegungen ausgeführt werden.

Vor der Durchführung der Untersuchung wurden die Probanden angewiesen eine möglichst große Variabilität von Intervallen in der SI-Aufgabe zu erreichen, um das Kriterium der Unvorhersagbarkeit und Irregularität zu erfüllen.

Während des ganzen Paradigmas sollten die Probanden die Augen geschlossen halten, um Artefakte durch Augenbewegungen bzw. zusätzliche BOLD-Aktivierungen in visuellen Gehirnarealen zu vermeiden.

Insgesamt bestand unser so gestaltetes Paradigma aus zwei im Ablauf identischen Durchgängen (Runs), gefolgt von einer anatomischen Darstellung, der sogenannten MPRage. Jeder Run bestand aus einer zweimaligen Abfolge der oben beschriebenen Aufgaben, in der Reihenfolge SI-ET-Rest, wobei jede der Teilaufgaben für sich 60 sek. dauerte. Dazwischen erfolgten jeweils die verbalen Instruktionen für den Probanden mit einer Dauer von 8 sek. Daraus ergab sich eine Gesamtzeit von 3 min. 24 sek. pro Run, 14 min. 13 sek. für die MPRage und somit 21 min. 1 sek. insgesamt für die gesamte Messung.

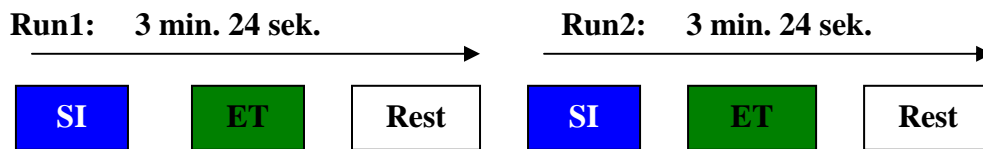


Abbildung 4: zeitlicher Ablauf der Aufgaben

Für den Zeitraum der gesamten Messung erhielten die Studienteilnehmer zur eigenen Sicherheit einen Knopf, mithilfe dessen sie im Notfall einen sofortigen Abbruch der Aufnahmen bewirken konnten. Eine dauerhafte Kontaktmöglichkeit mit dem Untersucher blieb durch den Kopfhörer, der an ein Mikrofon gekoppelt war, gewährt.

4.3.2. Akquisition der Bilder

Die Untersuchungen fanden in den Räumen der neuroradiologischen Abteilung des Klinikums Großhadern an einem Kernspintomographen der Feldstärke 1,5 Tesla (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) statt.

Die Erhebung der funktionellen Gradientenechobilder resultierte aus der Messung des BOLD-Kontrastes als T2*-gewichtete Echo-Planar-Imaging-Aufnahme (EPI). Eine weitgehende Immobilisierung wurde durch eine Fixierung des Kopfes an der Scannerliege und durch Einlagen innerhalb des Fixateurs erreicht.

Vor der Messung wurde zur anatomischen Orientierung der nachfolgend gemessenen funktionellen Bilder eine T1-gewichtete Spinechoaufnahme sagittaler Schnitfführung durchgeführt. Ein automatisches „shimming program“ gewährleistete die maximale Feldhomogenität. Für die spätere anatomische Lokalisation und Koregistrierung der funktionellen Bilder folgte unter Testbedingungen eine strukturelle Aufnahme des Gehirns. Der 3D-Datensatz entstand in sagittalen Schichten (Matrix 256*256*100; Field of View FOV 256 mm; Voxelgröße 1*1*1 mm³; Time of Echo TE: 4,4ms; Time of Repetition TR: 11,4 ms; Kippwinkel alpha 15°) und enthielt 160 Schnitte.

Jeder Run ergab 123 Bilder. Synchronisiert mit den präsentierten Stimuli entstand alle 3,54 sek. (= Inter scan interval) ein neuer Datensatz mit 32 Schnitten. Die funktionellen Aufnahmen, die das gesamte Gehirn umfassten (EPI, Matrix 64*64; 32 Schnitte mit 4 mm

Schichtdicke; FOV 256 mm; Voxelgröße 4*4*4 mm³; TE 60 ms; TR 0,6 ms; alpha 90°), wurden parallel intercommisural positioniert.

4.3.3. Datenverarbeitung

Die Datenverarbeitung erfolgte an der UltraSPARC Arbeitsstation von Sun Microsystems. Für die Analyse wurde mit dem Programm MATLAB 65 (Mathworks Natick; Massachusetts; USA) in SPM99 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) (*Friston et al. 1995*) gearbeitet.

Nach Löschen der ersten beiden Bilder wurden alle Bilder dem jeweiligen neuen ersten Bild, also dem insgesamt dritten Bild jedes neuen 32 Schnitte enthaltenden Datensatzes hirnorientiert. Auf diese Weise wurden die Bewegungen korrigiert. Die EPI-Bilder wurden anschließend zu der strukturellen Sequenz koregistriert und räumlich in einen stereotaktischen Standardraum normalisiert, wobei als Schablone ein repräsentatives Gehirn des Montreal Neurological Institute (MNI) zugrunde lag.

Vor der statistischen Auswertung wurde jedes Bild mit einem isotropen Gauß-Filter mit einem Kernel von 8 mm bearbeitet, um die hohen Frequenzgeräusche abzuschwächen. Diese Glättung war notwendig, um das Signal-Geräusch-Verhältnis zu erhöhen und in der statistischen Auswertung die Theorie der Gaußschen Felder anwenden zu können.

Statistisch parametrische Karten wurden auf einer „voxel-by-voxel“ Grundlage errechnet. Dabei wurde das „General Linear Model“ und die Theorie der Gauß- Felder passend zu dem oben erläuterten „block design“ Paradigma eingesetzt (*Worsley und Friston et al. 1995*). Für jeden einzelnen Datensatz wurden durch SPM 99 die relativen Beiträge einer zeitlich verzögerten „ein-aus“-Kurve (box car), Referenzwellenform und Störvariable (Aktivität des ganzen Gehirns und niedrigfrequente Schwankungen) errechnet. Die verzögerte „ein-aus“-Kurve diente als Modell der erwarteten hämodynamischen Antwort auf den Stimulus.

Für jede Person wurden Kontrastbilder kreiert. Die SI-Bedingung kontrastierte mit der ET-Bedingung. Außerdem kontrastierten jeweils SI-Bedingung mit der Rest-Bedingung und ET-Bedingung mit der Rest-bedingung, folglich:

SIvsET, SIvsRest, ETvsSI und ETvsRest.

Die Ergebnisse eines relativen Anstiegs des BOLD-Effektes stehen in Übereinstimmung mit einer anatomischen Hypothese. Schließlich zielt die vorliegende Studie auf die Untersuchung aktivierter Hirnregionen, die bereits aus früheren Studien bekannt sind, ab. Für die Gruppenstatistik wurde das „Random Effect Modell“ von Holmes und Friston (*Holmes und Friston et al. 1998*) angewandt, geltend für T-Tests mit einer Stichprobe pro Gruppe und Kontrast. Zwischengruppenvergleiche auf der Basis der individuellen Kontraste fanden über T-Tests mit zwei Stichproben und Intergruppenvergleiche mit gepaarten T-Tests statt. Das Signifikanzlevel wurde für alle Ergebnisse auf $p < 0,001$ und einem „voxel extent“ von mindestens 3 Voxel gesetzt. Nach diesem Untersuchungsdesign wurden alle vermuteten Effekte und Interaktionen untersucht. Regionen, die signifikante Aktivierung zeigten, wurden auf ein strukturelles Referenzbild gelegt und in einen stereotaktischen Standardraum (*Talairach und Tournoux 1988*) transformiert. Die Umrechnungsformel von Matthew Brett (*Brett 2002*) wurde hierbei verwendet. Die anatomische Etikettierung erfolgte nach Regulierung der Unterschiede zwischen MNI und Talairach Koordinaten mit Hilfe der Computer Software „Talairach daemon“ (*Lancaster et al. 2000*) und des WFU Pickatlas (<http://www.fmri.wfubmc.edu/download.htm>). Somit wurden die signifikanten Regionen identifiziert. Bei der Lage der Signalmaxima im Bereich der Weißen Substanz des Gehirns wurde mit Hilfe des „Talairach daemons“ unter der Rubrik „find nearest gray matter“ die entsprechenden, in der Grauen Substanz liegenden Bereiche gesucht.

4.3.4. Analyse der Verhaltensdaten

Die Analyse der individuellen Antworten der Studienteilnehmer erfolgte zum einen über die Beobachtung der Anzahl der Tastendrucke in der SI-Aufgabe. Dabei wurde die Anzahl der Tastendrucke im Zeitrahmen der SI-Aufgabe betrachtet und die Zeiten zwischen den einzelnen Tastendrucke exakt berechnet (inter response interval = IRI). Zum anderen beobachteten wir die Latenzzeiten im Rahmen der ET-Aufgabe (reaction time = RT), das heißt, mit welchen Zeitabständen die Tastendrucke auf den Piepton hin erfolgten.

Beides wurde sowohl bei Patienten als auch bei gesunden Kontrollen dokumentiert. Gruppenunterschiede wurden dabei über unabhängige T-Tests ermittelt.

5. Ergebnisse

5.1. Soziodemographische und psychopathologische Daten der Studienteilnehmer

Insgesamt nahmen an der Studie je 12 Patienten mit einer katatonen Schizophrenie und 12 gesunde Kontrollprobanden teil. Davon waren in jeder Gruppe 7 weibliche und 5 männliche Teilnehmer. Das durchschnittliche Alter lag bei Patienten bei 36,2 +/- 9,5 Jahren und bei den gesunden Kontrollen bei 35,8 +/- 9,0 Jahren. Die Anzahl der Ausbildungsjahre der Mütter war bei beiden Gruppen 12,3 Jahre. Bei den Ausbildungsjahren der Väter lagen die Patienten bei 14,7 Jahren, die gesunden Kontrollen bei 14,5 Jahren. Nach dem modifizierten Edinburgh Handedness Inventory Test (*Oldfield 1971*) waren alle Studienteilnehmer Rechtshänder.

Die aktuellen psychopathologischen Befunde der Patienten mittels Beurteilungsbögen für PANSS, SANS, BPRS und EPS ergaben am Tag der Untersuchung bei PANSS global 40,4 +/- 14,4, für PANSS positive Symptome 13,2 +/- 6,2, PANSS negative Symptome 27,4 +/- 9,8, für SANS 50,2 +/- 24,4, für BPRS 48,3 +/- 13,0 und EPS 8,6 +/- 5,4.

	Patienten (n=12)	gesunde Kontrollen (n=12)
Geschlecht	7 weiblich, 5 männlich	7 weiblich, 5 männlich
Alter	36,2 +/- 9,5 (range 20- 52)	35,8 +/- 9,9 (range 20- 51)
Ausbildungsjahre Mutter	12,3	12,3
Ausbildungsjahre Vater	14,7	14,5
Händigkeit	12 rechts	12 rechts
PANSS global (M+/-SD)	40,4 +/- 14,4	
PANSS positive Symptome (M+/-SD)	13,2 +/- 6,2	
PANSS negative Symptome (M+/-SD)	27,4 +/- 9,8	
SANS (M+/-SD)	50,2 +/- 24,4	
BPRS (M+/-SD)	48,3 +/- 13	
EPS (M+/-SD)	8,6 +/- 5,4	

Tabelle 2: soziodemographische und psychopathologische Befunde der Studienteilnehmer

5.2. Ergebnisse der Verhaltensdaten

5.2.1. Testleistungen des gesunden Kollektivs

Alle gesunden Probanden drückten während der SI-Aufgabe die Taste in Intervallen zwischen 2 und 7 sek. Da dies der geforderten Aufgabe entsprach musste von den teilnehmenden Probanden niemand aus der Studie ausgeschlossen werden und alle erbrachten Ergebnisse waren somit verwertbar.

Der Mittelwert der Anzahl der Tastendrucke während der SI-Aufgabe (beide Durchgänge zusammengezählt) lag bei 14,52 +/- 2,77.

Die Latenzzeiten (RT) in der ET-Aufgabe errechneten wir mit einem Mittelwert von 0,40 +/- 0.11 sek.

5.2.2. Testleistungen des Patientenkollektivs

Wie die gesunden Kontrollen drückten auch die katatonen Patienten alle die Taste innerhalb der geforderten 2 bis 7 sek. Auch hier musste folglich keine der untersuchten Personen ausgeschlossen werden.

Bei den Patienten mit katatoner Schizophrenie lag der Mittelwert der Anzahl der Tastendrucke während der SI-Aufgabe bei 14,00 +/- 5,47.

Die Latenzzeiten (RT) in der ET-Aufgabe ergaben einen Mittelwert von 0,58 +/- 0,32 sek.

5.2.3. Vergleich der Testleistungen von Gesunden und Patienten

Hinsichtlich der Anzahl der Tastendrucke in der SI-Aufgabe zeigte sich, dass diese bei Gesunden und Patienten mit $p = 0,44$ keine statistisch signifikanten Unterschiede aufwiesen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Aufgabe von beiden Untersuchungsgruppen gleich durchgeführt werden konnte, und somit gleiche Voraussetzungen für die ET-Aufgabe geschaffen wurden, was einen besseren Vergleich der fMRT-Datensätze zulässt.

Auffallend war hingegen, dass sich die Latenzzeiten (RT) in der ET-Aufgabe bei Gesunden und Patienten aber signifikant unterschieden. Patienten wiesen dabei signifikant längere Latenzzeiten, also Reaktionszeiten, auf die akustische Stimulation auf als Gesunde ($p = 0,02$).

5.3. Ergebnisse der fMRT-Datensätze

5.3.1. Kontrast SivsET

5.3.1.1. Gesunde Probanden

Vergleicht man die Aufgaben selbst-initiiert und extern-getriggert (SivsET) bei gesunden Kontrollprobanden, zeigt sich bei selbst-initiierten Bewegungen eine vermehrte BOLD-Aktivierung, in folgenden Gehirnarealen:

in bestimmten Bereichen der Basalganglien, nämlich Putamen und Pallidum, im Thalamus (Ncl. ventralis anterior), Cerebellum, Parietallappen (BA 40), anterioren Gyrus Cinguli (BA 24) und im DLPFC (BA 9).

Region		BA	X	y	z	k
Pallidum	Nucleus lentiformis		24	0	2	12
Putamen	Nucleus lentiformis		24	2	4	8
Cerebellum	Rechtes Cerebellum		38	-57	-19	16
	Rechtes Cerebellum		44	-52	-27	5
Thalamus	Nucleus ventralis anterior		14	-5	11	5
Parietal	Linker Lobus parietalis inferior	BA 40	-40	-52	43	180
Cingulum	Rechtes limbisches System	BA 24	8	2	40	9
DLPFC	Gyrus frontalis superior	BA 9	55	3	22	4

Tabelle 3: SivsET bei Gesunden (Signifikanzlevel unkorrigiert $p = 0,001$; voxel extent k; Brodman area BA; Talairach Koordinaten xyz)

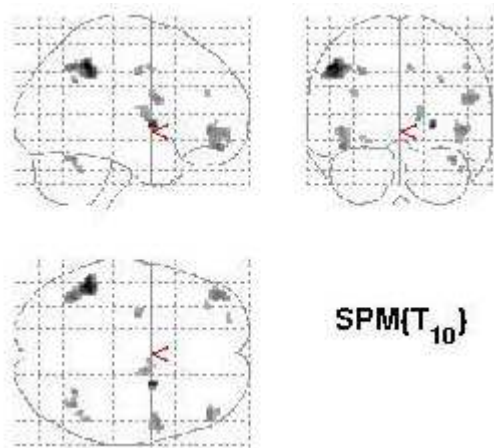


Abbildung 5.1.: signifikante BOLD-Aktivierung bei Gesunden SivsET

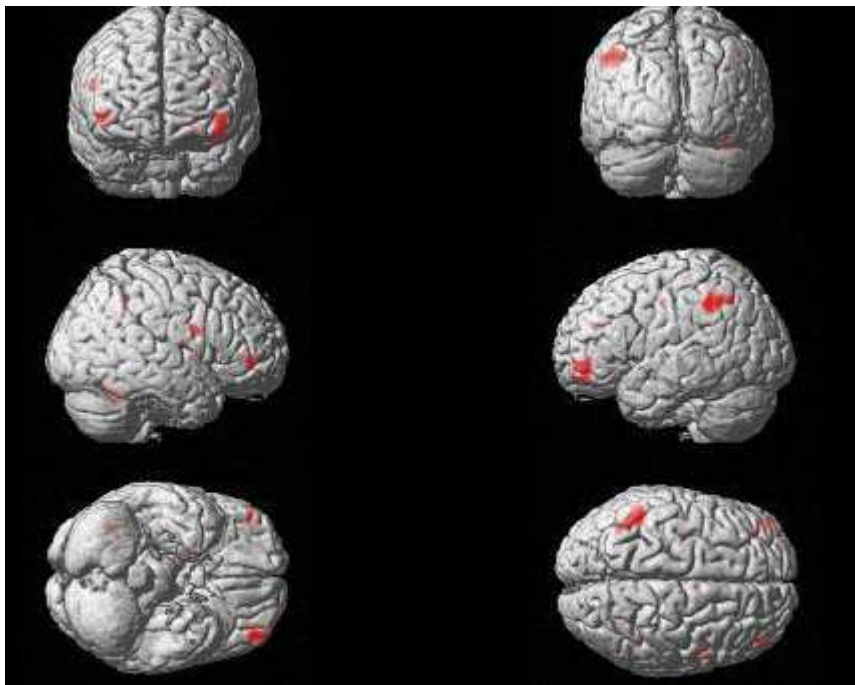


Abbildung 5.2.: signifikante BOLD-Aktivierung bei Gesunden bei SivsET (3D)

Ein Vergleich zwischen der selbst-initiierten Bedingung und der Ruhebedingung (SivsRest) ergab gleiche BOLD-Aktivierungsmuster wie in SivsET, jedoch zusätzlich eine starke BOLD-Aktivierung des SMA (120 voxel) und des anterioren Gyrus cinguli, entsprechend der BA 24 (31 voxel).

5.3.1.2. Katatone Patienten

Betrachtet man dagegen die BOLD-Aktivierung der Patienten mit katatoner Schizophrenie bei SIVsET und SIVsRest, so zeigt sich weder beim einen noch beim anderen Kontrast eine signifikante BOLD-Aktivierung bei selbst-initiierten Bewegungen.

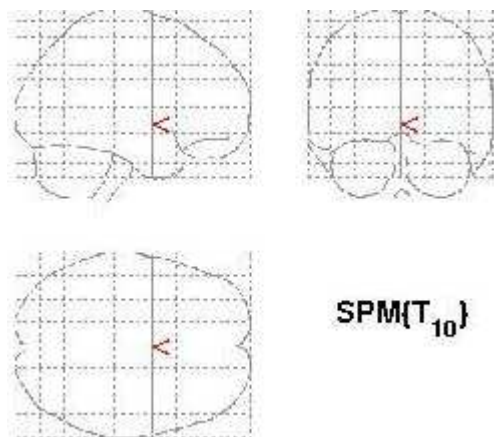


Abbildung 6: signifikante BOLD-Aktivierung bei Patienten bei SIVsET

5.3.1.3. Gruppenunterschiede

Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Gesunden, ermittelt mit 2-sample-t-tests, für den Kontrast SIVsET ergaben BOLD-Aktivierung von Putamen, Pallidum, Cerebellum und Thalamus (Ncl. ventralis anterior) bei GesundenvsPatienten SIVsET.

Bei katatonen Patienten zeigte sich vermehrte BOLD-Aktivierung von DLPFC (BA 9), STG (BA 38) und limbischem System (Parahippocampale Region; BA 35).

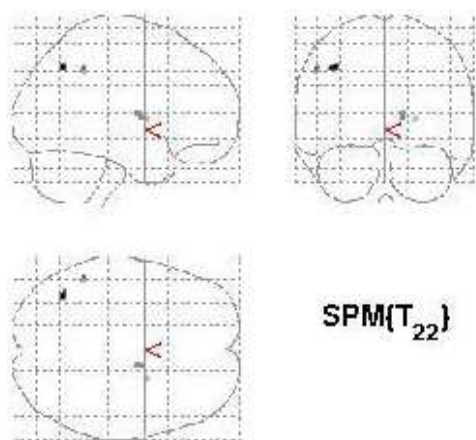
Region		BA	X	y	z	k
Pallidum	Nucleus lentiformis		24	0	2	9
Putamen	Nucleus lentiformis		24	2	5	10
Cerebellum	Rechtes Cerebellum		46	-52	-25	4
Thalamus	Nucleus ventralis anterior		12	-6	6	4

Tabelle 4: GesundevsPatienten SIVsET (Signifikanzlevel unkorrigiert $p = 0,001$; voxel extent k; Brodman area BA; Talairach Koordinaten xyz)

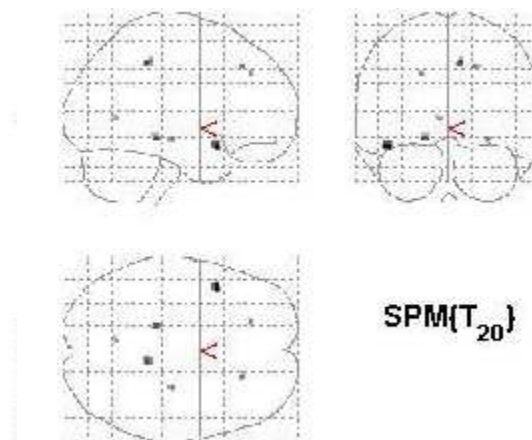
Region		BA	X	y	z	k
DLPFC	Linker Gyrus frontalis superior	BA 9	-20	39	31	3
Temporallappen, STG	Gyrus temporalis superior	BA: 38	-44	11	-15	17
Limbisches System	Parahippocampale Region	BA: 35	-18	-32	-10	7

Tabelle 5: PatientensvsGesunde SIvsET (Signifikanzlevel unkorrigiert $p = 0,001$; voxel extent k; Brodman area BA; Talairach Koordinaten xyz)

GesundevsPatienten SIvsET



PatientensvsGesunde SIvsET



Abbildungen 7 und 8: signifikante BOLD-Aktivierung bei GesundenvsPatienten und PatientensvsGesunde bei SIvsET

5.3.2. Kontrast ETvsSI

5.3.2.1. Gesunde Probanden

Vergleicht man die Aufgaben extern-getriggert und selbst-initiiert (ETvsSI) beim gesunden Kollektiv ergeben sich BOLD-Aktivierung im Cerebellum, im Gyrus precentralis entsprechend dem primär motorischen Cortex (BA 4), im Parietallappen (BA 7, 40, 2, 3), Gyrus cinguli (BA 31), DLPFC (BA 9), VLPFC (BA 47), Hippocampus und Temporallappen (BA 39).

Region		BA	X	y	z	k
Cerebellum	Rechtes Cerebellum		20	-30	-17	111
	Rechtes Cerebellum		-17	-45	-37	13
	Rechtes Cerebellum		8	-54	-31	10
	Rechtes Cerebellum		8	-38	-11	11
Gyrus precentralis	Frontallappen	BA 4	38	-21	51	12
Parietallappen	Linker Lobus parietalis sup.	BA 7	4	-61	33	73
	Gyrus postcentralis	BA 3	38	-27	51	48
	Linker Lobus parietalis inferior	BA 40	-57	-32	22	17
	Gyrus postcentralis	BA 2	55	-20	31	13
Cingulum	Linker limbischer Lobus	BA: 31	8	-39	41	195
	Linker limbisches Lobus	BA 31	6	-59	29	12
	Linker limbisches Lobus	BA 31	-12	-39	35	4
DLPFC	Gyrus frontalis superior	BA 9	-22	40	31	4
VLPFC	Gyrus frontalis inferior	BA 47	-36	15	-14	7
Hippocampus	Linker Limbisches Lobus		-28	-14	-12	16
Temporallappen	Gyrus temporalis medialis	BA 39	55	2	-9	48
			-48	-61	23	13

Tabelle 6: ETvsSI bei Gesunden (Signifikanzlevel unkorrigiert $p = 0,001$; voxel extent k; Brodman area BA; Talairach Koordinaten xyz)

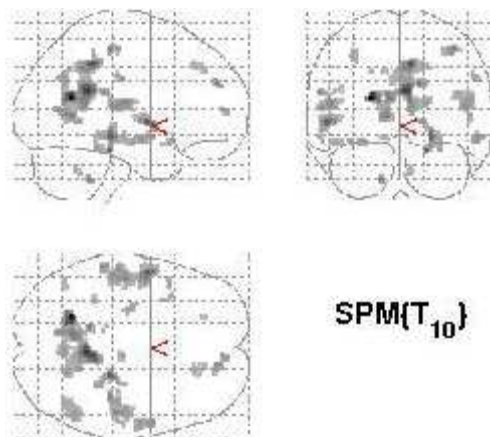


Abbildung 9.1.: signifikante BOLD-Aktivierung bei Gesunden bei ETvsSI

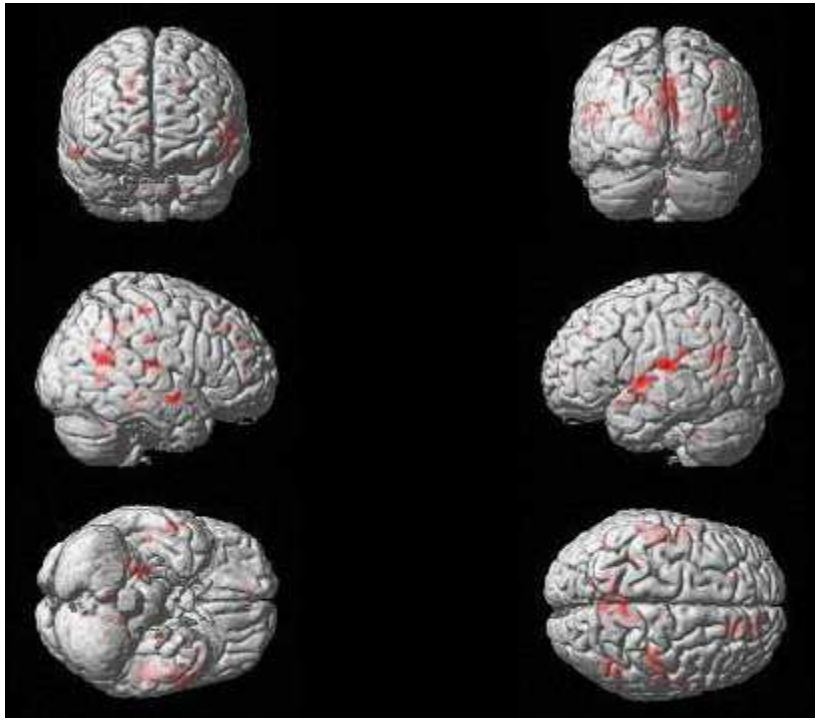


Abbildung 9.2.: signifikante BOLD-Aktivierung bei Gesunden bei ETvsSI (3D)

Im Vergleich dazu fanden wir bei ETvsRest bei Gesunden zusätzlich BOLD-Aktivierung des Gyrus temporalis transversalis, entsprechend der BA 41 (823 voxel) und einiger motorischer Areale (primär motorischer Cortex, lateraler PMC und Thalamus)

5.3.2.2. Katatone Patienten

Beim Vergleich der extern-getriggerten versus selbst-initiierten Bedingung (ETvsSI) bei den katatonen Patienten zeigte sich BOLD-Aktivierung im Bereich von lateralem PMC (BA 6), Cerebellum, Parietallappen (BA 7), anteriorem und posteriorem Gyrus cinguli (BA 24 und BA 31) und im Temporallappen (BA 39).

Region		BA	x	Y	z	k
Lateral PMC	Rechter gyrus frontalis medialis	BA 6	24	-9	48	3
Cerebellum	Linkes Cerebellum		-4	-47	1	3
Parietallappen	Linker Gyrus parietalis superior	BA 7	-6	-58	43	15
		BA 7	4	-60	44	6
Cingulum	Gyrus cinguli anterior	BA 24	2	35	2	5
	Gyrus cinguli posterior	BA 31	-10	-63	27	13
Temporallappen	Linker Gyrus temporalis medialis	BA 39	-36	-72	29	29

Tabelle 7: ETvsSI bei Patienten (Signifikanzlevel unkorrigiert $p = 0,001$; voxel extent k; Brodman area BA; Talairach Koordinaten xyz)

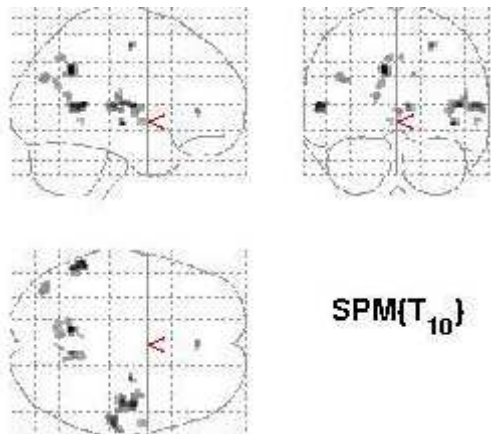


Abbildung 10.1.: signifikante BOLD-Aktivierung bei Patienten bei ETvsSI

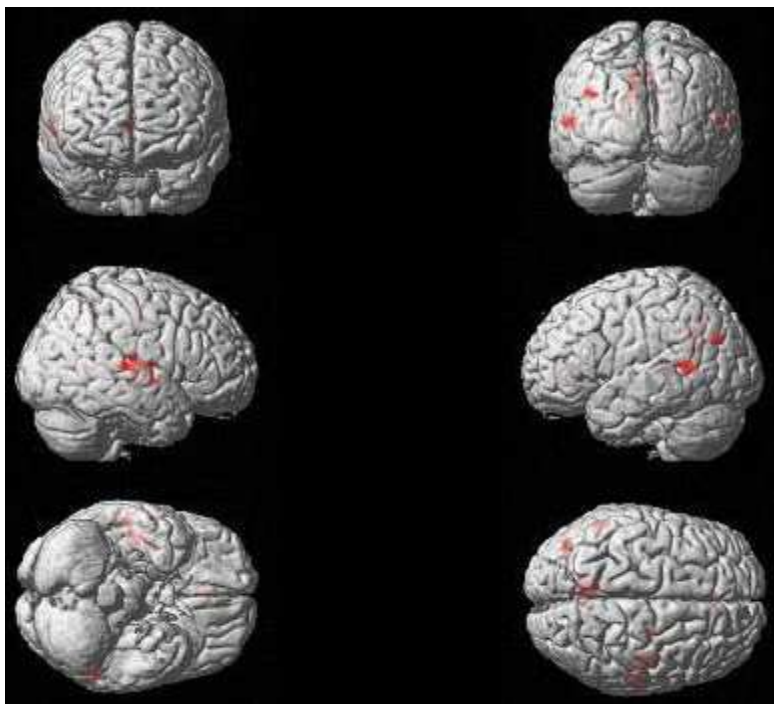


Abbildung 10.2.: signifikante BOLD-Aktivierung bei Patienten bei ETvsSI

Im Vergleich mit der Ruhebindung (ETvsRest) waren zusätzlich weitere aktivierte Areale im Bereich des anterioren Cingulums (BA 24) und im Temporallappen (BA 41) zu finden.

5.3.2.3. Gruppenunterschiede

Bei den Vergleichen der Gruppen Gesunde und Patienten untereinander (ETvsSI GesundevsPatienten und ETvsSI PatientenvsGesunde) zeigten sich wie erwartet gegensätzliche BOLD-Aktivierungsmuster als bei den Gruppenvergleichen SIvsET.

Es zeigte sich somit signifikant vermehrte BOLD-Aktivierung des DLPFC (BA 9), des posterioren gyrus cinguli (BA 31), im Bereich des STG und in der parahippocampalen Region (BA 35) in der Gruppe der gesunden Kontrollen versus Patienten (ETvsSI GesundevsPatienten).

Bei Patienten versus Gesunde (ETvsSI PatientenvsGesunde) zeigte sich folglich vermehrte BOLD-Aktivierung im Bereich des Putamens, Cerebellum und ventral anteriorem Kern des Thalamus.

6. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie lag in der Untersuchung funktioneller Auffälligkeiten bei Patienten mit katatoner Schizophrenie bei der Ausführung eines selbst-initiiert versus extern-getriggerten motorischen Paradigmas verglichen mit einem gesunden Kollektiv. Die Untersuchung wurde mittels fMRT durchgeführt.

Die Arbeitshypothesen lauteten:

- 1.) Patienten mit katatoner Schizophrenie zeigen verminderte BOLD-Aktivierungslevel im Bereich der medialen Schleife der Motorik (SMA, ventrolateralem oder ventral anteriorem Thalamuskern, Basalganglien und anteriorem Gyrus cinguli) bei selbst-initiierten Bewegungen im Vergleich mit Gesunden
- 2.) Es gibt keine Unterschiede im BOLD-Aktivierungslevel bei Patienten und Gesunden in der lateralen Schleife der Motorik bei extern-getriggerten Bewegungen

6.1. Diskussion der Verhaltensdaten

Wie aus dem Ergebnisteil entnommen werden kann, zeigte sich, dass beim Vergleich der Anzahl der Tastendrucke bei Patienten und Gesunden innerhalb der SI-Aufgabe keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren. Die Mittelwerte der untersuchten Probanden lagen bei 14,52 +/- 2,77 für Gesunde und bei 14,00 +/- 5,47 für Patienten.

Für beide Kollektive kann somit von gleichen Voraussetzungen für die Auswertung der funktionellen Datensätze ausgegangen werden.

Zusätzlich zu der Vergleichbarkeit der Datensätze für die SI-Aufgabe ergaben sich durch die Wahl des Paradigmas (*Jenkins et al. 2000*) auch gleiche Voraussetzungen der beiden Kollektive für die ET-Aufgabe. Dies war dadurch möglich, dass wir nach dem Vorbild von Jenkins et al. die Abstände der Tastendrucke der SI-Aufgabe für die akustischen Stimuli in der ET-Aufgabe verwendeten. Dadurch ergaben sich keine Unterschiede in der Frequenz der Tastendrucke zwischen den beiden verglichenen Aufgaben SI und ET. Es konnte also keine

frequenzabhängige unterschiedliche BOLD-Aktivierung der betrachteten Gehirnareale entstehen.

Hintergrund hierfür waren Studien, die eine gewisse Frequenzabhängigkeit unterschiedlicher Gehirnareale in der Vergangenheit beschrieben. Sadato et al. beschrieben in einer PET-Studie eine Abnahme des rCBF des SMA bei höheren Frequenzen (*Sadato et al. 1996*). Deiber et al. zeigten, dass bei höheren Frequenzen die Unterschiede zwischen aktivierten Arealen bei SI- und ET-Bewegungen geringer wurden (*Deiber et al. 1999*).

Das Paradigma wählten wir des weiteren bewusst nach dem Vorbild von Jenkins et al., da durch dieses Paradigma in deren Studie aus dem Jahr 2000 eine möglichst genaue Differenzierung der aktivierten Strukturen in den beiden Aufgaben SI und ET erreicht werden konnte.

Durch die Vorgabe, in der SI-Aufgabe die Taste alle 2- 7 sek. zu drücken, erreichte man eine möglichst große Unregelmäßigkeit und Unvorhersehbarkeit der Tastendrucke für die ET-Aufgabe.

Zuvor hatte sich in einem ähnlich gestalteten Paradigma von Jahanshahi et al., bei dem der Abstand der Tastendrucke anders gestaltet war, nämlich alle 3 sek. (mit vorherigem Üben), gezeigt, dass durch die dadurch entstehende Regelmäßigkeit der Bewegungen Überschneidungen der aktivierten Areale in SI und ET produziert wurden. Dadurch konnten Unterschiede in der Aktivierung motorischer Areale bei selbst-initiierten und extern-getriggerten Bewegungen nicht mehr deutlich genug herausgearbeitet werden (*Jahanshahi et al. 1995*). Dieses Problem wurde von Jahanshahi und später auch von Jenkins damit begründet, dass durch die relative Vorhersehbarkeit eine gleichartige „motor preparation“ für die Durchführung beider Aufgaben entstand, die dann zu ähnlichen Aktivierungsmustern führte und deshalb sowohl in der SI- als auch in der ET-Aufgabe die Strukturen der medialen und der lateralen Schleife gleichzeitig aktiviert waren.

Betrachtet man die Latenzzeiten (RT) in der ET-Aufgabe, zeigte sich, dass diese bei katatonen Patienten signifikant länger waren als beim gesunden Kollektiv. Mögliche Ursache hierfür kann zum einen die Erkrankung der Patienten per se sein. In kognitiven Studien zur Untersuchung des Arbeitsspeichergedächtnisse zeigten sich ebenfalls verlängerte Latenzzeiten bei externer Stimulation (*Manoach et al. 1999*). Zum anderen kann nicht ausgeschlossen werden, dass bestimmte Psychopharmaka auch Einfluss auf die Reaktionszeiten der Patienten

nehmen. Die insgesamt statistisch signifikant verlängerten Reaktionszeiten der Patienten zeigen aber auch, dass damit das Ziel der Aufgabe erreicht wurde, nämlich, dass durch die variablen Abstände der Tastendrucke in der SI-Aufgabe die Unvorhersehbarkeit des Zeitpunktes der Pieptöne in der ET-Aufgabe erreicht wurde. Es konnte also eine unterschiedliche „motor preparation“ in den beiden Aufgaben erreicht werden und somit ein besserer Vergleich von selbst-initiiert und extern-getriggert stattfinden.

6.2. Diskussion der fMRT-Ergebnisse

6.2.1. SIVsET und SIVsRest bei Gesunden

Wie im Ergebnisteil dargestellt, zeigten unsere gesunden Kontrollprobanden erhöhte BOLD-Aktivierung beim Vergleich von selbst-initiierten und extern-getriggerten Bewegungen (SIVsET) in den wesentlichen Strukturen, die nach Goldberg et al. zur medialen Schleife der Motorik zugerechnet werden, nämlich in den Basalganglien, hier Pallidum und Putamen, sowie im Ncl. ventralis anterior des Thalamus und im anterioren Gyrus cinguli (BA 24) (*Goldberg et al. 1985*).

Betrachtet man nun zusätzlich den Vergleich von selbst-initiierten Bewegungen mit der Ruhebedingung (SIVsRest) wird der Kreis der medialen Schleife komplettiert durch eine starke BOLD-Aktivierung von 120 Voxel im Bereich des SMA.

Weiterhin konnten wir BOLD-Aktivierung von Anteilen des Cerebellums, des DLPFC und des inferioren parietalen Cortex (BA 40) sowohl bei SIVsET als auch bei SIVsRest feststellen.

SMA

Wie erwartet zeigt sich also bei gesunden Kontrollprobanden eine deutlich erkennbare BOLD-Aktivierung der medialen Schleife der Motorik bei selbst-initiierten Bewegungen.

Nach Alexander et al. entspricht dabei auf subcorticaler Ebene das Putamen in den Basalganglien dem Eingangspunkt der Informationen aus diversen corticalen Arealen wie dem limbischen System, des SMA und corticalen Assoziationsarealen in den basalganglio-thalamo-corticalen Kreislauf. Diese Informationen werden zum Pallidum weitergeleitet und auf dem Weg durch diese subcorticalen Strukturen feinmoduliert. Nach der Feinmodulierung wird die Info via ventrolateralen und ventral anterioren Kern des Thalamus vor allem zurück

zum SMA und von dort zum primär motorischen Cortex übermittelt und eine Bewegung wird initiiert (*Alexander et al 1986*).

Es gibt Studien, die postulieren, dass beim Affen direkt auch Fasern vom SMA und von cingulären Strukturen, nicht aber vom lateralen PMC direkt zum Spinaltrakt laufen und Muskeln der Extremitäten aktivieren, also unter Umgehung des Motocortex Bewegungen hervorrufen können (*McPherson et al. 1982; Goldberg et al. 1985; Alexander et al. 1986*). Dies könnte erklären, warum weder bei SIVsET noch bei SIVsRest in unserer Studie eine signifikante BOLD-Aktivierung des primär motorischen Cortex zu sehen war. Es gibt jedoch bislang beim Menschen keinen Nachweis von mit diesen beim Affen direkt korrespondierenden Verbindungen (*Picard und Strick 1996*).

Wesentlich wahrscheinlicher erscheint deshalb, dass im Bereich des primär motorischen Cortex heterogene Aktivierungsmuster entstanden. Diese fehlende Homogenität könnte dazu geführt haben, dass keine statistisch signifikanten BOLD-Aktivierungen erreicht wurden. Dieses Phänomen wurde von Jahanshahi et al. vorbeschrieben, die in einer ähnlich aufgebauten Studie in der Versuchsgruppe ebenfalls keine signifikante Steigerung des rCBF des primär motorischen Cortex im Vergleich zur Ruhebedingung nachweisen konnten (*Jahanshahi et al. 1995*).

Noch ein Grund für dieses Ergebnis könnte auch sein, dass sowohl bei der SI- als auch bei der ET-Bedingung die gleichen Anteile des primär motorischen Cortex aktiviert wurden und deshalb in der Berechnung des Kontrastes SIVsET keine signifikant unterschiedlichen Aktivierungsmuster gefunden werden konnten. Es ist sogar anzunehmen, dass dies der Fall war, denn eine Nicht-Beteiligung des primär motorischen Cortex bei Fingerbewegungen erscheint doch unwahrscheinlich. Wegen der somatotopischen Anordnung der Gliedmaßen im primär motorischen Cortex wären also normalerweise sowohl bei selbst-initiierten als auch bei extern-getriggerten Fingerbewegungen doch zumindest örtlich nahe zusammen gelegene Areale bei beiden Bewegungen zu erwarten gewesen. Das erklärt jedoch weiterhin nicht, wieso auch beim Kontrast SIVsRest keinerlei signifikanten Areale in diesem Bereich aktiviert waren.

Dass die mediale Schleife, darin vor allem auch das SMA insbesondere bei der Initiierung von Bewegungen eine essentielle Rolle spielt, konnte bislang in vielen Studien sowohl am Affen als auch am Menschen mit unterschiedlichsten Verfahren gezeigt werden.

Passingham et al. konnten bei einer Studie mit Affen nach Herausnahme des kompletten SMA nachweisen, dass die Tiere Probleme bei der Ausführung selbst-initiiertes Bewegungen hatten, während extern-getriggerte Bewegungen nach wie vor möglich waren (*Passingham et al. 1987*). Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Thaler et al. Diese entfernten ebenfalls die gesamte SMA-Region bei Versuchstieren, bei denen danach eine enorme Beeinträchtigung bei der Ausführung von SI-Bewegungen zu sehen war, während extern-getriggerte Bewegungsabläufe wesentlich weniger beeinträchtigt waren (*Thaler et al. 1995*). Einzelzelleableitungen beim Affen zeigten vermehrt Aktivierung von SMA-Neuronen bei selbst-initiierten Bewegungen und mehr Aktivierung von Neuronen des lateralen PMC bei extern-getriggerten Bewegungen (*Mushiaki et al. 1991*).

Elektrophysiologische Untersuchungen beim Menschen, nämlich Studien zum BP, ein negatives corticales Potential, dessen frühe Komponente vor allem SMA-Aktivität widerspiegelt (*Deecke und Kornhuber 1978*), zeigten, dass dieses bei selbst-initiierten Bewegungen nachweisbar war, während es bei extern-getriggerten Bewegungen fehlte (*Papa et al. 1991; Jahanshahi et al. 1995*). Ball et al. fanden in einer neueren Studie mittels „high-density“ EEG heraus, dass frühe „pre-movement“ Aktivität vor allem über den Gehirnanaren nachweisbar ist, in denen sich auch das SMA befindet (*Ball et al. 1999*). Damit bestätigten sie die Annahme von Deecke und Kornhuber, dass das BP die SMA-Aktivität widerspiegelt. Dessen Abwesenheit bei extern-getriggerten Bewegungen spiegelt also wieder, dass bei diesen Bewegungen keine oder geringe SMA-Aktivität besteht, während bei SI-Bewegungen die SMA-Aktivität eine wesentliche Rolle spielt.

Auch einige Studien mit funktionellen Bildgebungsmethoden, die selbst-initiierte und extern-getriggerte Bewegungen bei gesunden Probanden verglichen, wurden in den letzten Jahren vermehrt durchgeführt. Dabei zeigten sich jedoch unterschiedliche Ergebnisse:

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigten in der Vergangenheit einige Studien mit funktioneller Bildgebung erhöhte rCBF im Bereich der Anteile der medialen Schleife bei SI-Bewegungen als bei ET-Bewegungen (*Deiber et al. 1999; Jenkins et al. 2000; Wiese et al. 2004*). Übereinstimmend mit den Studien zum BP konnten Cunnington et al. nachweisen, dass eine BOLD-Aktivierung des SMA der Aktivierung des primär motorischen Cortex vorausgeht. Dies unterstützt die Rolle des SMA bei der Bewegungsplanung (*Cunnington et al. 2002*).

Studien, die keine übereinstimmenden Ergebnisse mit unserer Studie beschreiben, können hinsichtlich des Studiendesigns kritisch hinterfragt werden.

In einer PET-Studie zeigten Jahanshahi et al. als einzigen signifikanten Unterschied zwischen selbst-initiierten und extern-getriggerten Bewegungen einen vergrößerten rCBF im Bereich des DLPFC. Die Anteile der medialen Schleife waren in dieser Studie sowohl in der SI- als auch in der ET-Aufgabe gleichermaßen aktiviert. Die Erklärung hierfür scheint in diesem Falle durch das Studiendesign bedingt zu sein. Jahanshahi et al. begründeten ihre Ergebnisse damit, dass in der SI-Aufgabe die Bewegungen relativ regelmäßig ca. alle 3 sek. ausgeführt wurden. Deshalb war es möglich, dann auch in der ET-Aufgabe für den Probanden mehr oder weniger vorausszusehen, wann der nächste Tastendruck stattfinden sollte. Daraus ergab sich eine ähnliche „motor preparation“ für die SI- und ET-Aufgabe und somit ähnliche Verhältnisse des rCBF in den untersuchten Bereichen (*Jahanshahi et al. 1995*). In einer nachfolgenden Studie, nach Abänderung der Aufgabenstellung, d.h. Tastendrucke bei der SI-Aufgabe in möglichst unterschiedlichen Zeitabständen zwischen 2 und 7 sek., zeigten sich sodann Unterschiede in den aktivierten Arealen bei SI und ET. Selbst-initiierte Bewegungen im Vergleich zu extern-getriggerten Bewegungen induzierten vermehrten rCBF im Bereich des SMA, im DLPFC, anterioren Cingulum, Striatum und einigen parietalen Arealen, was einer Aktivierung der medialen Schleife entspricht. Extern-getriggerte Bewegungen induzierten sodann signifikant geringeren rCBF in den Anteilen der medialen Schleife als selbst-initiierte Bewegungen (*Jenkins et al. 2000*). Eine weitere PET-Studie von Remy et al. konnte ebenfalls keinen signifikanten Anstieg des rCBF der medialen Schleife bei SI-Bewegungen herausarbeiten. Im Gegenteil zeigte sich dabei eine Aktivierung des SMA in dieser Studie bei ET-Bewegungen. Jedoch muss dabei darauf geachtet werden, dass in dieser Studie eine unterschiedliche Anzahl von Probanden die SI- und ET-Aufgaben ausführten. Außerdem führte auch eine ähnliche Vorgabe wie bei Jahanshahi et al., nämlich bei der SI-Aufgabe die Taste alle 3 sek. zu drücken, wiederum möglicherweise zu einer zu großen Regularität der Tastendrucke in der SI-Aufgabe (*Remy et al. 1994*).

In einer neueren „event-related“ fMRT-Studie von Cunnington zeigten sich, auch für die Autoren selbst unerwartet, keine Unterschiede im Umfang der aktivierten Areale der medialen Schleife bei SI- und ET-Bewegungen, jedoch im Zeitkontext eine signifikant frühere BOLD-Aktivierung des SMA bei selbst-initiierten Bewegungen. Dies entspricht wiederum einer Darstellung des BP mit funktionellen Darstellungsmethoden. Der Grund für die gleichsinnige Aktivierung der Anteile der medialen Schleife bei SI und ET liegt möglicherweise auch hier

in der Natur des Paradigmas: da es sich hierbei nicht um einzelne Tastendrucke handelte, sondern um eine Abfolge von je 3 Fingerbewegungen, wobei nur die erste extern-getriggert wurde, kann man folgern, dass auch eine gewisse SI-Komponente auf die BOLD-Aktivierung einwirkt und deshalb keine signifikanten Unterschiede in der Größe der aktivierten Areale herbeiführt (*Cunnington et al. 2002*).

Basalganglien

In unserer Studie konnten wir eine deutliche BOLD-Aktivierung von Anteilen der Basalganglien, vor allem in Pallidum und Putamen, die man zusammen als Ncl. lentiformis bezeichnet, nachweisen. Wir fanden ausschließlich eine signifikante BOLD-Aktivierung von Pallidum und Putamen bei selbst-initiierten Bewegungen. Dies entsprach ganz unserer Annahme, dass die Basalganglien bei der Vermittlung selbst-initiiertes Bewegungen eine große Rolle spielen, da die Basalganglien die subcorticalen Elemente der medialen Schleife der Motorik darstellen (*Goldberg et al. 1985*).

Während die Anatomie und Elektrophysiologie der Basalganglien bis jetzt weitestgehend geklärt ist, ist deren genaue Funktion bei der Kontrolle der Feinmotorik noch weitgehend unklar (*Scholz et al 2000*). Einer der Gründe hierfür besteht in der komplexen extrinsischen und intrinsischen Verknüpfung der Basalganglien mit vielen corticalen Arealen. Middleton et al. wiesen mittels bestimmter Tracer-Methoden mit Teilen des Herpesvirus I bei Primaten die Verknüpfungen von Basalganglien mit dem primär motorischen Cortex und untergeordneten motorischen Strukturen nach. Zusätzlich zeigten sie, dass sowohl Neurone ausgehend von den Basalganglien als auch vom Cerebellum via Thalamuskern zum primär motorischen Cortex führen. Dies verdeutlicht die Funktion von Basalganglien und Cerebellum als klassische motorische Strukturen (*Middleton et al. 2000*).

Alexander et al. beschrieben ausgehend von tierexperimentellen Versuchen die Verknüpfung der Basalganglien als Bestandteil mehrerer parallel geschalteter cortico-basalganglionär-thalamisch-corticaler Schaltkreise (*Alexander et al. 1986*).

Im Rahmen einiger Studien wurde bislang die Rolle der basalganglionären Strukturen und des Thalamus untersucht. Dabei zeigte sich übereinstimmend mit den Ergebnissen unserer Studie vermehrte BOLD-Aktivierung von Pallidum und Putamen bei selbst-initiierten versus extern-getriggerten Bewegungen (*Menon et al. 1998*). Taniwaki et al. wiesen in einer aktuelleren

fMRT-Studie ebenfalls Interaktionen von Basalganglien, SMA, Thalamus und primär motorischem Cortex bei selbst-initiierten Fingerbewegungen nach. Als Ergebnis wurde als explizite Aufgabe der Basalganglien darausfolgernd eine Rolle beim Timing von selbst-initiierten Bewegungen zugeschrieben (*Taniwaki et al. 2003*). Auch Wiese et al. wiesen vermehrte BOLD-Aktivierung des Putamens bei selbst-initiierten versus extern-getriggerten Bewegungen nach (*Wiese et al. 2004*).

Generell gibt es bislang zum Vergleich und der Diskussion der jeweiligen Ergebnisse nur eine begrenzte Anzahl von fMRT-Studien, die sich mit der Aktivierung der Basalganglien innerhalb motorischer Paradigmen befasst haben. Frühere PET-Studien wurden durchgeführt, jedoch mit geringerem Erfolg, vor allem aufgrund schlechterer Auflösung als beim fMRT (*Menon et al. 1998*).

Anteriorer Gyrus cinguli

In unseren Ergebnissen zeigte sich bei gesunden Probanden bei selbst-initiierten Bewegungen neben der BOLD-Aktivierung des SMA und der Basalganglien auch eine Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli (BA 24).

Dieser Anteil des Gyrus cinguli wird nach Goldberg et al. ebenfalls zur medialen Schleife der Motorik gerechnet und bildet die Verbindung der motorischen Areale der medialen Schleife zum limbischen System („limbic cortical root“). Dieser Teil des limbischen Systems gilt als Ursprungsort des lokomotorischen Antriebs (*Goldberg et al. 1985*).

Während also bei selbst-initiierten Bewegungen die Bewegungsplanung nach Goldberg im limbischen System im Bereich des anterioren Gyrus cinguli entsteht, sind andere limbische Strukturen, vor allem die parahippocampale Region bei der Bewegungsplanung bei extern-getriggerten Bewegungen verantwortlich (*Goldberg et al. 1985*).

Einige Studien konnten bisher eine Beteiligung des anterioren Gyrus cinguli bei selbst-initiierten Bewegungen nachweisen (*Shima et al. 1991; Deiber et al. 1999; Naito et al. 2000*). Deiber et al zeigten neben der Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli auch erhöhte BOLD-Aktivierungslevel im Bereich des posterioren Gyrus cinguli. Beide Anteile waren im Vergleich intern-getriggelter Bewegungen mehr aktiviert als bei extern-getriggerten Bewegungen (*Deiber et al. 1999*). In unserer Studie wiesen wir im Gegensatz zu Deiber et al. keine signifikanten BOLD-Aktivierungen im Bereich des posterioren Gyrus cinguli bei

Gesunden bei selbst-initiierten Bewegungen nach. Naito et al. beschreiben die Rolle des anterioren Gyrus cinguli als Schlüsselstruktur bei schneller Reaktion auf Reize (*Naito et al. 2000*). Dies wäre vereinbar mit unserem Ergebnis, wenn man die inneren Stimuli, die Taste in der SI-Aufgabe zu drücken hierbei als Reiz auffasst.

Generell hat der Gyrus cinguli neben den motorischen noch weitere Aufgaben. Als Bestandteil des limbischen Systems besitzt er Verknüpfungen zu vielen anderen Arealen im Gehirn. Zusammen mit dem Hippocampus reguliert er zum Beispiel die Nahrungsaufnahme und übernimmt die Steuerung anderer vegetativer Parameter. Außerdem scheint der Gyrus cinguli durch reziproke Verknüpfungen mit dem DLPFC, dem Sitz des Arbeitsspeichergedächtnisses auch an der Überführung von Inhalten vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis beteiligt zu sein und beteiligt sich an weiteren kognitiven Prozessen wie der emotionalen Verarbeitung von motorischen Fehlentscheidungen (*Vogt et al. 1992; Trepel 1999; Paus et al. 2001*).

Eine weitere Rolle des limbischen Systems insgesamt könnte innerhalb unseres Paradigmas auch gewesen sein, Motivation zustande kommen zu lassen, um die Aufgabe so zu erfüllen, wie die Vorgabe lautete. Das limbische System ist nämlich erwiesenermaßen maßgeblich am Zustandekommen von Affekt, Bewusstsein und Motivation beteiligt (*Trepel 1999*).

DLPFC

Ein weiteres Areal, das in unserer Studie bei Gesunden bei selbst-initiierten Bewegungen deutlich vermehrte BOLD-Aktivierung aufwies war der DLPFC (BA 9), ein Areal, das sich im Gyrus frontalis superior befindet.

Gründe für die Aktivierung dieses Areals liegen möglicherweise in der Funktion des DLPFC als Arbeitsspeichergedächtnis (= Working Memory, WM).

In kognitiven Studien hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass bestimmte Areale im präfrontalen Cortex für bestimmte Gedächtnisleistungen zuständig sind. So konnte gezeigt werden, dass zum Beispiel jener DLPFC seine spezielle Aufgabe in der Weiterverarbeitung bereits im Gedächtnis gespeicherter Daten findet und Antworten und Reaktionen ausgehend von diesen bereits gespeicherten Daten generiert. Er dient somit sozusagen als höheres Kontrolllevel bei der Verarbeitung von Gedächtnisinhalten (*Manoach et al. 2004*). Im Gegensatz dazu sind Bereiche im VLPFC (BA 44, 45, 47) wohl eher dafür ausgerichtet, Dinge

im Gedächtnis zu behalten und zu speichern (*D'Esposito et al. 2000; Stern et al. 2000*). Beide Areale sind dafür natürlich funktionell eng miteinander verknüpft.

Auch Studien mit motorischen Paradigmen konnten vermehrte BOLD-Aktivierung bzw. erhöhten rCBF des DLPFC vor allem bei selbst-initiierten Bewegungen regelmäßig nachweisen (*Jahanshahi et al. 1995; Jenkins et al. 2000; Wiese et al. 2005*). Wiese et al. schrieben diesem Areal daher eine Beteiligung zu, wenn kognitiven Verarbeitung im Arbeitsspeichergedächtnis während der Durchführung motorischer Prozesse erforderlich war (*Wiese et al. 2005*).

In unserem Fall ist eine Aktivierung des DLPFC möglicherweise zum Einen denkbar im Sinne des WM, das als Arbeitsspeicher funktioniert und den Anforderungen des Paradigmas entspricht, indem zuvor geschehene Tastendrucke und die zeitlichen Abstände zwischen den Tastendrucke im Arbeitsspeicher abgelegt werden. Außerdem um von diesen dann gespeicherten Daten, wiederum einen neuen Bewegungs- und Zeitplan mithilfe aller anderen motorischen bewegungsplanenden Areale zu entwerfen. Zum anderen schreibt zum Beispiel Jahanshahi dem DLPFC auch eine Rolle beim Treffen einer Entscheidung zu, also gegebenenfalls bei der Frage, wann die Taste gedrückt wird oder, ob sie überhaupt gedrückt wird (*Jahanshahi et al. 1995*). Auch die Funktion des DLPFC als kognitives Kontrolllevel bei motorischen Prozessen und Entscheidungen kann hier diskutiert werden (*Wiese et al. 2005*).

Cerebellum

Als weitere Areale mit vermehrter BOLD-Aktivierung bei selbst-initiierten Bewegungen im Vergleich zu extern-getriggerten Bewegungen bei Gesunden zeigten sich uns Anteile im Cerebellum.

Dies scheint soweit nicht verwunderlich, da es sich dabei um ein zentrales Organ bei der Steuerung und Kontrolle der Motorik handelt (*Trepel 1999; Middleton et al. 2000*).

Goldberg beschreibt das Cerebellum andererseits als wesentliche subcorticale Struktur der lateralen Schleife, sozusagen als Pendant zu den Basalganglien in der medialen Schleife.

Davon ausgehend müsste sich eine vermehrte BOLD-Aktivierung eher bei extern-getriggerten Bewegungen finden lassen. In unseren Ergebnissen konnten wir jedoch

letztendlich eine signifikant vermehrte BOLD-Aktivierung im Vergleich zur Ruhebedingung sowohl bei selbst-initiierten als auch bei extern-getriggerten Bewegungen nachweisen.

Ein möglicher Grund für dieses Ergebnis könnte sein, dass in unserem Paradigma neben der deutlichen Aktivierung des medialen Systems auch eine Aktivierung des lateralen Systems stattfand. Einige Studien zeigten in der Vergangenheit, dass beide motorische Schleifen nicht immer nur als komplett getrennte Kreisläufe gesehen werden dürfen, da die Verknüpfungen und Netzwerke zwischen den einzelnen Strukturen zu vielfältig und kompliziert sind. Es können also niemals die Strukturen des lateralen und medialen Systems komplett voneinander getrennt werden, was sich bei Aktivierung des einen Systems in der jeweiligen leichten bis starken Mitaktivierung des anderen Systems zeigt. Mushiake et al. zeigten diese Überlappung der Systeme bereits bei Einzel-Zell-Ableitungen bei Affen (*Mushiake et al. 1991*). Alexander et al. bemerken in ihrer Unterteilung der Basalganglien in verschiedene Schaltkreise ebenfalls, dass zum Beispiel zusätzliche Projektionen vom primär motorischen Cortex und lateralen PMC in die mediale motorische Schleife münden und somit eine Überlappung des medialen und lateralen Systems entsteht (*Alexander et al. 1986*). Andere Untersuchungen zeigten, dass Verbindungen sowohl zwischen SMA und Basalganglien als auch zwischen SMA und lateralem PMC oder zwischen Strukturen der Basalganglien und dem lateralen PMC bestehen. Sie zeigten jedoch auch, dass minimale örtliche Unterschiede zwischen den Verknüpfungen bestehen (*Middleton et al. 2000*). Überlegt man sich nun, dass wir mittels fMRT zwar eine sehr gute örtliche Auflösung haben, trotzdem aber wohl vermutlich diese minimalen Unterschiede nicht herausgearbeitet werden können. Folglich kann daraus eine Aktivierung von Anteilen des Cerebellums bei beiden Aufgaben, SI und ET resultieren, wie wir es in den Ergebnissen unserer Studie sehen.

Eine weitere Begründung für die vermehrte BOLD-Aktivierung von Teilen des Cerebellums jeweils bei SIVsET, aber auch bei ETvsSI ist möglicherweise ebenfalls eine zu hohe Heterogenität im Aktivierungsmuster wie von Jahanshahi et al. beschrieben wurde (*Jahanshahi et al. 1995*).

Die plausibelste Erklärung für die jeweilige Aktivierung von Cerebellum bei selbst-initiierten und extern-getriggerten Bewegungen bleibt jedoch die, dass das Cerebellum eben bei jeglicher

Art von Bewegung mit unterschiedlichsten Kontroll- und Steuermechanismen als wichtiges subcorticales Motorik-regulierendes Zentrum beteiligt ist.

Parietale Assoziationsfelder

Abschließend zeigte sich in unseren Ergebnissen eine starke BOLD-Aktivierung des inferolateralen parietalen Gyrus (BA 40). Dieser gehört wie auch der superiore parietale Gyrus (BA 7) zu den parietalen Assoziationsfeldern.

Funktionelle Studien beschreiben übereinstimmend mit unseren Ergebnissen eine vermehrte Aktivierung dieser Felder bei selbst-initiierten Bewegungen (*Jenkins et al 2000; Wiese et al. 2004*). Auch Goldberg et al. berichten über Verbindungen des SMA als Mittelpunkt der medialen Schleife der Motorik mit assoziativen Cortexarealen (*Goldberg et al. 1985*).

Andererseits beschreibt Goldberg bei der Unterteilung der motorischen Systeme in medial und lateral zum Beispiel die Area 7b beim Affen als Assoziationsfeld mit Verknüpfung zum lateralen PMC, der ja typischerweise zum lateralen System gezählt wird (*Pandya et al. 1982; Goldberg et al. 1985*). Eine Aktivierung der BA 40 in unserer Studie bei selbst-initiierten Bewegungen könnte so ein Ausdruck wiederum dafür sein, dass beide Systeme eng miteinander verknüpft sind. So können wir in unserer Studie Aktivierungen der parietalen Assoziationsfelder sowohl bei SI- als auch bei ET-Bewegungen nachweisen, jedoch eine alleinige Aktivierung nur der BA 40 bei selbst-initiierten und eine kombinierte Aktivierung von BA 40 und BA 7 bei extern-getriggerten Bewegungen.

Deiber et al. beschrieben die parietale Region BA7 mit Funktion zur Integration visueller Stimuli zur Bewegungsvorbereitung, also eher im Sinne von extern-getriggerten Bewegungen (*Deiber et al. 1999*). Möglicherweise gilt dies dann auch bei akustischen Stimuli, wie wir sie in unserem Paradigma benutzen. Das könnte der Grund dafür sein, dass nur die parietale BA 7 auch bei der ET-Aufgabe aktiviert war. Eine alleinige Aktivierung dagegen der BA 40 wie in unseren Ergebnissen beschrieben auch Wiese et al. bei selbst-initiierten Bewegungen in einer fMRT-Studie (*Wiese et al. 2004*).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie bei gesunden Personen bei selbst-initiierten Bewegungen eine deutliche BOLD-Aktivierung des medialen motorischen Systems mit allen wichtigen dazugehörigen corticalen und subcorticalen Strukturen. Dies entspricht weitgehend den bislang von anderen Arbeitsgruppen untersuchten Ergebnissen.

6.2.2. SIVsET und SIVsRest bei Patienten mit katatonen Schizophrenie

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Aufgaben SIVsET und SIVsRest bei Patienten mit katatonen Schizophrenie, zeigt sich im Rahmen unserer Studie keinerlei signifikante BOLD-Aktivierung in den betrachteten Gehirnarealen. Das heißt, im Vergleich der selbst-initiierten Bewegungen sowohl zu den extern-getriggerten Bewegungen als aber auch zur Ruhebedingung, können anders als bei den Gesunden, keine signifikanten BOLD-Aktivierungen cortical oder subcortical nachgewiesen werden.

Dies bestätigt unsere Arbeitshypothese, dass bei Patienten mit einer katatonen Schizophrenie cerebrale funktionelle Netzwerkveränderungen vor allem im Bereich der medialen Schleife der Motorik bei selbst-initiierten Bewegungen vorliegen.

Die Grundlage für die Annahme, dass bei Patienten mit einer katatonen Schizophrenie eine Netzwerkstörung in der medialen Schleife der Motorik zugrunde liegt, stammt von Northoff et al. Diese führten mit 32 akuten akinetischen katatonen Patienten standardisierte Ballexperimente durch. Dabei zeigte sich, dass signifikant weniger Patienten in der Lage waren, selbst-initiierte Bewegungen (d.h. Kicken und Werfen) durchzuführen als extern-getriggerte Bewegungen (d.h. Stoppen und Fangen). Northoff et al. folgerten daraus eine Hypoaktivierung des SMA und des DLPFC mit konsekutiver Herabregulation der cortico-striatal-thalamischen Schleife (*Northoff et al. 1995*).

In der nachfolgenden Zeit beschäftigten sich Northoff et al. deshalb weiterhin mit diesem Thema. Im Jahre 2000 führten sie eine Studie mit einer Messung von bewegungs-evozierten Potentialen (movement-related cortical potentials = MRP) bei 10 postakuten katatonen Patienten durch, unter der Annahme, dass die corticalen Netzwerkstörungen als so genannte „trait-marker“ auch im postakuten Zustand bestehen bleiben. Als Ergebnis zeigte sich eine Veränderung der späten Komponente des BP bei selbst-initiierten Bewegungen. Zum

Vergleich wiesen andere Studien bei Parkinson-Patienten, die in ihrer Symptomatik zum Teil dem Kollektiv der katatonen Patienten sehr ähneln, Veränderungen der frühen Komponente des BP nach. Dies erklärte sich Northoff damit, dass zwar akinetische katatone Patienten und Parkinson-Patienten sich in der Symptomatik sehr ähnlich sind, jedoch katatone Patienten Schwierigkeiten haben, selbst-initiierte Bewegungen komplett zu Ende durchzuführen, was dann zum Beispiel im typischen Haltungsverharren deutlich wird, während Parkinson-Patienten eine Bewegung gar nicht erst initiieren können (Northoff et al. 2000). Die Herabregulation der medialen motorischen Schleife bei selbst-initiierten Bewegungen, wie wir sie in unserer Studie deutlich vorfinden, lässt allerdings die Vermutung zu, dass nicht nur die komplette Durchführung selbst-initiiierter Bewegungen bei Katatonen gestört ist, sondern vielmehr auch die Bewegungsinitiation selbst wie bei Parkinson-Patienten.

In einer weiteren Studie mittels SPECT aus dem Jahr 2000 wiesen Northoff et al. einen verminderten rCBF parietal und präfrontal bei katatonen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und nicht-katatonen Schizophrenen nach. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen unserer Studie, die ja ebenfalls den verminderten rCBF und folglich verminderte BOLD-Level in den untersuchten Arealen frontal und parietal inklusive aller Anteile der medialen motorischen Schleife zeigt. Sowohl in unserer Studie als auch in Northoffs Studie nahmen Patienten teil, die sich nicht akut in einem akinetischen katatonen Zustand befanden. Da die angenommenen Veränderung jedoch auch in diesem subakuten Zustand nachweisbar sind, geht man davon aus, dass die Veränderungen des rCBF bei Patienten mit katatoner Schizophrenie als „trait-marker“ betrachtet werden können, also spezifisch sind für die katatone Schizophrenie und auch nach Abklingen der Symptomatik bestehen bleiben (Atre-Vaidya et al. 2000; Northoff et al 2000). Dies zeigte auch eine Studie von Escobar, der Patienten mit katatoner Schizophrenie mittels SPECT vor und nach Behandlung mit Elektrokrampftherapie (EKT) untersuchte. Auch hier blieben Veränderungen des rCBF nach EKT bestehen. Es zeigte sich auch hier eine verminderte Aktivierung frontal, parietal, temporal und occipital (Escobar et al. 2000).

Bislang gibt es unseres Wissens nach nur zwei Studien, in denen katatone Patienten mittels fMRT in einem speziell motorischen Paradigma untersucht wurden. Northoff et al. untersuchten im Rahmen einer dieser Studien zwei akut-akinetische katatone Patienten, die zuvor mit einer einzigen Dosis Lorazepam anbehandelt waren. Im klinischen Bild wiesen

diese Patienten Haltungsverharren auf. Als Ergebnis zeigte sich in dieser Studie bei selbst-initiierten SFO eine verminderte BOLD-Aktivierung im Bereich des sensomotorischen Cortex kontralateral, außerdem veränderte hemisphärische Dominanzverhältnisse (*Northoff et al. 1999*). Innerhalb dieser Studie zeigte sich im Vergleich mit gesunden Probanden keine geringere BOLD-Aktivierung des SMA bei Patienten wie in unseren Ergebnissen. Jedoch ist die Interpretation bei der geringen Fallzahl von nur 2 Patienten zu hinterfragen. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Voraussetzungen in der Ruhebedingung bei Patienten und Gesunden unterschiedlich waren, da die akut kranken Patienten auch während der Ruhebedingung im Haltungsverharren waren. Nicht zuletzt handelte es sich bei den katatonen Patienten um nur einen Patienten mit katatoner Schizophrenie, während der andere auf dem Boden einer affektiven Erkrankung katatone Symptome aufwies. Hierbei stellt sich im Weiteren dann auch die Frage, ob die Katatonie eher als Subtyp der Schizophrenie gesehen werden muss oder als Syndrom im Rahmen unterschiedlichster Erkrankungen wie Depression, malignem neuroleptischen Syndrom oder anderen Intoxikationen.

Die zweite Studie stammt von Payoux et al. In dieser Studie wurden 6 katatone Patienten untersucht. Die Patienten waren während der Untersuchung nicht akut erkrankt, wie es auch in unserer Studie der Fall war. Ergebnis der Studie war, im Gegensatz zu Northoffs Ergebnissen, auch eine verminderte BOLD-Aktivierung im Bereich des SMA bei katatonen Patienten im Vergleich zu Gesunden. Dies stimmt mit den Ergebnissen unserer Studie überein und festigt die Vermutung einer funktionell gestörten medialen Schleife der Motorik (*Payoux et al. 2003*).

Auch auf subcorticaler Ebene konnten wir in unserer Studie keinerlei signifikant aktivierten Areale nachweisen.

Dieses Ergebnis findet sich im Einklang mit den Ergebnissen einer SPECT-Studie von Atre-Vaidya et al., die eine Hypoperfusion im Bereich der Basalganglien bei einem Patienten mit katatoner Schizophrenie nachwies. Da die Basalganglien nach Goldberg als wichtigste integrative Struktur auf subcorticaler Ebene bei der Vermittlung selbst-initiierten Bewegungen gelten, kann auch dadurch eine Dysfunktion im Bereich der medialen Schleife der Motorik vermutet werden (*Atre-Vaidya et al. 2000*). Auch funktionelle Studien speziell mit motorischen Paradigmen bei schizophrenen Patienten im Allgemeinen zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollen verminderte BOLD-Aktivierungslevel im Bereich der Basalganglien bei selbst-initiierten Bewegungen (*Muller et al. 2002; Chamchong et al. 2006*).

Aufgrund der sich sehr ähnelnden Symptomatik bei Patienten mit katatoner Schizophrenie und akinetischen Parkinson-Patienten und der mangelhaften Anzahl an Studien, bei denen kataton schizophrene Patienten innerhalb funktionell motorischer Paradigmen untersucht wurden, möchte ich im Folgenden nun kurz unsere Ergebnisse mit Ergebnissen ähnlicher Studien mit Parkinson-Patienten vergleichen.

Bei akinetischen Parkinson-Patienten besteht aufgrund der vorherrschenden Symptomatik ebenfalls die Annahme, dass bei diesen Patienten aus pathobiochemischen und pathophysiologischen Gründen eine Desorganisation des Inputs von den Basalganglien zum SMA besteht und auch hier vor allem Probleme bei der Ausführung selbst-initiiertes Bewegungen bestehen (*Alexander et al. 1986*).

In einer Studie von Jahanshahi et al. wurden Gesunde mit akinetischen Parkinson-Patienten verglichen. Damals konnte man eine signifikant verminderten rCBF unter anderem des SMA, anteriorem Gyrus cinguli, Putamen und DLPFC bei Parkinson-Patienten nachweisen (*Jahanshahi et al. 1995*). Dies bestätigte damals Ergebnisse, die schon zuvor eine verminderte Aktivierung des SMA und des anterioren Gyrus cinguli mittels PET nachgewiesen hatten (*Playford et al. 1992*). Eine kleine Anmerkung zur Studie von Playford et al. bleibt jedoch zu machen: in deren SI-Aufgabe handelte es sich um Bewegungen mit einem Joystick, wobei nur die Richtung der Bewegung frei wählbar, also selbst-initiiert war, nicht der Zeitpunkt der Bewegung. Der Vergleich mit den Ergebnissen unserer Studie muss also in diesem Zusammenhang eher kritisch betrachtet werden. Trotzdem, betrachtet man die Ergebnisse Jahanshahis, kann man durchaus Parallelen zwischen Parkinson-Patienten und unseren katatonen Patienten im Hinblick auf die Symptomatik und den rCBF erkennen.

Eine interessante Beobachtung war, dass katatone Patienten im Gegensatz zu Parkinson-Patienten sich ihrer motorischen Störungen nicht bewusst, jedoch sich ihrer Emotionen durchaus bewusst sind. Northoff vermutet deshalb, dass es den katatonen Patienten nur schwer gelingt, sich von ihren Emotionen ihren Bewegungen zuzuwenden. Dieses Phänomen begründete er mit einer Dysfunktion von Netzwerken präfrontaler und parietaler Strukturen (*Northoff et al. 2000*). Eine neuere fMRT-Studie, die diesen Zusammenhang genauer untersuchte, zeigte letztendlich, dass bei Patienten mit katatoner Schizophrenie bei der Verarbeitung emotionaler Prozesse in präfrontalen Netzwerken andere Aktivierungsmuster bestehen als bei Gesunden bzw. anderweitig psychiatrisch erkrankten Kontrollprobanden.

Northhoff erklärte sich damit unter anderem die Pathophysiologie der motorischen Störungen durch anders als bei Gesunden ablaufenden emotional-motorischen Reaktionen und Prozessen. Die Lokalisation der Entstehung emotionaler Symptome bei katatonen Patienten rechnet Northhoff dabei eher orbitofrontalen Arealen zu, während die motorischen Symptome ja übereinstimmend mit unseren Ergebnissen mehr in medial frontalen Arealen lokalisiert sind (Northhoff et al 2004).

Auffällig bei beiden Erkrankungen, dem Parkinsonismus und der katatonen Schizophrenie ist jedenfalls, dass die Ausführung selbst-initiiertes Bewegungen wesentlich eingeschränkter ist als die Ausführung extern-getriggert Bewegungen (Martin et al. 1967; Northhoff et al. 1995; Jahanshahi et al. 1995), was sich nun nicht nur klinisch darstellt, sondern mit den Ergebnissen unserer Studie auch mittels funktioneller Bildgebung nachweisen lässt.

Zu hinterfragen bliebe, ob die oben genannten Veränderungen insgesamt nur im Zusammenhang mit der katatonen Symptomatik zu sehen sind oder, ob auch die NSS sich in den Ergebnissen widerspiegeln könnten. Vorausgegangene Studien deuteten ja darauf hin, dass bei schizophrenen Patienten neben den klassischen motorischen Störungen der Katatonie auch diese diskreten neurologischen Veränderungen zu finden sind (Heinrichs und Buchanan 1988; Schröder et al. 1992). Studien zu diesem Thema wiesen nämlich ebenfalls geringere Aktivierungslevel in motorischen Gehirnarealen wie dem SMA und sensorimotorischem Cortex nach (Schröder et al. 1999). Es gibt dazu bislang jedoch nur eine einzige Studie, in der schizophrene Patienten in einem speziell motorischen Paradigma untersucht wurden. Deshalb scheint eine Differenzierung zu diesem Zeitpunkt als schwierig. Um weitere Aussagen dazu in Zukunft treffen zu können, sollte das Ziel sein, weitere funktionelle Studien an größeren Fallzahlen durchzuführen und gegebenenfalls Patienten mit katatoner Schizophrenie mit und ohne klinisch nachweisbare NSS miteinander zu vergleichen.

6.2.3. Gruppenvergleiche SIVsET

6.2.3.1. Gesunde vs Patienten SIVsET

Die Ergebnisse unserer Studie der gepaarten t-Tests für Gesunde vs Patienten für SIVsET bestätigen in unserer Studie die Ergebnisse der einfachen t-Tests:

Gesunde zeigen im Vergleich mit den Patienten deutlich erhöhte BOLD-Aktivierungslevel innerhalb der medialen Schleife der Motorik mit Aktivierung von Basalganglien (Pallidum, Putamen), ventral anteriorem Kern des Thalamus und Cerebellum.

Anhand dieser Studienergebnisse können wir hiermit unsere Arbeitshypothese, dass bei Patienten mit katatoner Schizophrenie veränderte cerebrale Netzwerke im Bereich der medialen Schleife der Motorik vorliegen, bestätigen.

Die Ergebnisse stehen damit im Einklang mit vorausgegangenen Studien, die zum Einen veränderte Aktivierungsmuster in Strukturen der medialen Schleife bei katatonen Patienten zum Anderen bei schizophrenen Patienten im Allgemeinen bereits zuvor nachgewiesen hatten (*Northoff et al. 1999, 2000; Escobar et al. 2000; Muller et al. 2002; Payoux et al. 2003; Chamchong et al. 2006*).

Die Veränderungen der BOLD-Aktivierung können somit in engem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik der Patienten stehen, die sich in motorischen Defiziten wie zum Beispiel Haltungsverharren, Erstarren oder Mutismus äußert. Unsere Studie könnte somit durchaus als Anlass zu weiteren Untersuchungen genommen werden, um Zusammenhänge zwischen klinischer Symptomatik der Katatonie und den zugehörigen cerebralen Defiziten weiter im Detail zu klären. Dabei dürfte es erforderlich sein, die Fallzahl der Patienten und Kontrollen nach Möglichkeit zu vergrößern, um statistisch noch mehr Sicherheit zu erreichen. Außerdem wäre es zunehmend interessant auch die Einwirkung der verschiedenen Psychopharmaka zu betrachten, da ja in unserer Studie die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung unterschiedlich medikamentös anbehandelt waren.

6.2.3.2. Patienten vs. Gesunde SIVsET

Patienten versus Gesunde zeigten in den gepaarten T-Tests für SIVsET signifikant mehr BOLD-Aktivierung des DLPFC (BA 9), des STG (BA 38) und der parahippocampalen Region (BA 35). Keine Anteile der medialen Schleife waren bei Patienten im Vergleich zu Gesunden signifikant mehr aktiviert.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Statistik innerhalb der einzelnen Gruppen (katatone Patienten und gesunde Kontrollen) mit signifikanter BOLD-Aktivierung des DLPFC bei Gesunden zeigte sich beim Vergleich der Gruppen untereinander signifikant höhere BOLD-Aktivierungslevel des DLPFC (BA 9) bei Patienten vs. Gesunde SIVsET.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse in der Statistik könnten nach Manoach et al. verursacht sein durch höhere Heterogenität des räumlichen Verteilungsmusters der aktivierten Areale im Gehirn. So zeigten Ergebnisse mehrerer Studien zum Arbeitsspeichergedächtnisses einerseits geringere Aktivierungslevel präfrontal bei schizophrenen Patienten in der Gesamtstatistik, jedoch in den Einzelstatistiken signifikante Voxelanzahlen im Bereich des DLPFC (*Manoach et al. 2000; 2003*).

Abgesehen von den Statistik verursachten unterschiedlichen Ergebnissen gab es in der Vergangenheit aber auch Studien, die bei Patienten generell erhöhte BOLD-Aktivierungslevel im DLPFC nachgewiesen haben (*Callicott et al. 2000 und 2003; Manoach et al. 2000*).

Eine weitere Ursache für die signifikant höhere BOLD-Aktivierung des DLPFC bei Patienten könnte sein, dass für Gesunde im Vergleich zu Patienten die Anforderungen des Paradigmas ans Gedächtnis geringer waren. Studien hatten zuvor gezeigt, dass bei gesunden Probanden die Aktivierung des DLPFC stieg, je schwieriger die Aufgabe war und sank, wenn die Aufgabe weniger schwierig war (*Callicott et al. 1999*). In unserem Fall könnte das durchaus den Grund darstellen für eine vermehrte BOLD-Aktivierung des DLPFC bei Patienten.

Ein weiterer möglicher Grund wäre die angenommene Dysfunktion im Bereich der medialen Schleife der Motorik, die bei Patienten diverse Kompensationsmechanismen, sich hier äußernd in einer vermehrten BOLD-Aktivierung des DLPFC, hervorrufen könnte.

Eine andere Erklärung für die Hyperaktivierung des DLPFC könnte nach Callicott im Zusammenhang mit der „task performance“ stehen. In einer Studie mit kognitivem Paradigma zeigten Callicott et al. bei schizophrenen Patienten, dass Patienten mit schlechterer „task performance“ als Gesunde geringere BOLD-Aktivierungslevel im DLPFC aufwiesen,

während die Patienten mit vergleichsweise guter „task performance“ eher größere BOLD-Aktivierungslevel aufwiesen. Dies mag möglicherweise wiederum ein Ausdruck dafür sein, dass die Patienten die bestehenden Netzwerkdefizite durch vermehrte Aktivierung zu kompensieren versuchen (*Callicott et al. 2003*).

Eine signifikant BOLD-Aktivierung des STG zeigte sich in unserer Studie bei Patienten ebenfalls im Vergleich mit Gesunden.

Die Funktion des STG und der zugehörigen „Heschelschen Schleife“ liegt vor allem beim Hören, Sprachverständnis und bei der Sprachproduktion (*Trepel 1999*).

McCarley et al. sahen in der Dysfunktion dieser Region eine Schlüsselstelle bei der Schizophrenie (*McCarley et al. 1993b*). Die Ergebnisse zahlreicher struktureller MRT-Untersuchungen förderten in den letzten Jahren hierzu heterogene Ergebnisse zutage: Einerseits zeigte sich bei schizophrenen Patienten eine Volumenreduktion im Bereich des STG, andererseits konnten andere Forschungsgruppen wiederum keine Volumenreduktion nachweisen. Auch die Frage nach einem Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und struktureller Veränderungen des STG blieb bis dato weitgehend uneinheitlich beantwortet (*Marsh et al. 1999; Wright et al. 2000; Anderson et al. 2002*).

In unserem Fall äußert sich gegebenenfalls die strukturelle Veränderung dieser Schlüsselregion in einer vermehrten BOLD-Aktivierung im Vergleich mit Gesunden im Sinne eines Kompensationsmechanismus der bestehenden Netzwerkdefizite bei der Erkrankung.

Ein weiteres Areal, das in unseren Ergebnissen eine signifikant größere BOLD-Aktivierung bei Patienten im Vergleich mit dem gesunden Kollektiv aufweist, ist die parahippocampale Region.

Goldberg sieht diese Region als maßgebliche limbische Struktur innerhalb der lateralen motorischen Schleife. Während also bei selbst-initiierten Bewegungen die Bewegungsplanung nach Goldberg im limbischen System im Bereich des anterioren Gyrus cinguli entsteht, sind andere limbische Strukturen bei der Bewegungsvorbereitung bei extern- getriggerten Bewegungen verantwortlich, wie zum Beispiel hier die parahippocampale Region (*Goldberg et al. 1985*).

Möglicherweise äußert sich deshalb bei katatonen Patienten eine bestehende Dysfunktion der medialen Schleife als Kompensationsmechanismus in einer vermehrten Aktivierung der lateralen Schleife.

6.2.4. ETvsSI und EtsRest bei Gesunden

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass Gesunde bei extern-getriggerten Bewegungen im Vergleich mit selbst-initiierten Bewegungen (ETvsSI) signifikante BOLD-Aktivierung in folgenden Arealen aufweisen:

in großen Teilen des Cerebellums und in assoziativen parietalen Cortexarealen (BA 7 und 40), außerdem im Bereich des primär motorischen Cortex im Gyrus präcentralis (BA 4) und im Bereich des primär sensorischen Cortex im Gyrus postcentralis (BA 3), im DLPFC und VLPFC, außerdem im Bereich des Hippocampus und posterioren Gyrus cinguli (BA 31).

Im Vergleich mit der Ruhebedingung (ETvsRest) zeigte sich zusätzlich BOLD-Aktivierung im Bereich des lateralen PMC und im Thalamus

Cerebellum, Thalamus, lateraler PMC und primär motorischer Cortex

Wie von uns erwartet, zeigten sich beim gesunden Probandenkollektiv signifikante BOLD-Aktivierungen im Bereich des Cerebellums, des lateralen PMC (BA 6), des Thalamus und des primär motorischen Cortex bei extern-getriggerten Bewegungen im Vergleich zu selbst-initiierten Bewegungen.

Goldberg beschrieb neben dem zuvor betrachteten medialen motorischen System, das vor allem bei selbst-initiierten Bewegungen die vorrangige Rolle spielt, auch ein laterales motorisches System, worin Bewegungen vermittelt von Cerebellum und Thalamus Ncl. X auf subcorticaler Ebene, verschaltet mit parietalen Assoziationsfeldern im lateralen PMC zusammenlaufen und über diesen die Information durch den primär motorischen Cortex ausgeführt wird (*Goldberg et al. 1985*). Das Cerebellum wird dabei nach Goldberg et al. als wichtigste subcorticale Struktur und Ausgangspunkt bei der Vermittlung extern-getriggelter Bewegungen beschrieben. So wie die Basalganglien in der medialen Schleife, stellt es in der lateralen Schleife den wichtigsten Integrationsort auf subcorticaler Ebene dar (*Goldberg et al 1985*), was sich in der starken BOLD-Aktivierung bei der ET-Aufgabe äußert.

Obwohl Goldberg auch die Strukturen der lateralen Schleife bereits im Detail beschrieb, konnten neuere funktionelle Studien bislang noch nicht auch das laterale motorische System ebenso im Detail darstellen wie es beim medialen System bislang gut gelungen ist.

Dennoch gibt es durchaus bereits einige Studien, die bei extern-getriggerten Bewegungen eine Beteiligung von Strukturen dieser lateralen Schleife nachweisen konnten.

So zeigten zum Beispiel schon Läsionsstudien beim Affen eine Aktivierung des lateralen PMC bei extern-getriggerten Bewegungen (*Passingham et al. 1987; 1996*). In Studien beim Menschen mit funktionellen Bildgebungsmethoden konnte man ebenfalls Aktivierungen der Strukturen der lateralen Schleife bei extern-getriggerten Bewegungen beobachten (*Wessel et al. 1997; Catalan et al. 1998; Naito et al. 2000*).

Andere Arbeitsgruppen förderten jedoch auch kontroverse Untersuchungsergebnisse zutage. So fand man zum Beispiel signifikant mehr Aktivierungen des lateralen PMC bei selbst-initiierten Bewegungen im Vergleich zu extern-getriggerten Bewegungen (*Jenkins et al. 2000*), bzw. fand man durchaus auch keinerlei signifikante Aktivierung von Anteilen der lateralen Schleife bei extern-getriggerten Bewegungen (*Jahanshahi et al. 1995*). Diesen kontroversen Ergebnissen konnten jedoch schon von den Autoren selbst bestimmte Gründe zugeordnet werden. Dass sich in Jahanshahis Studie die Strukturen der lateralen Schleife im Vergleich der SI und ET-Aufgabe nicht explizit nachweisen ließen, liegt zum Beispiel möglicherweise auch hier wiederum am Aufbau des von ihm damals verwendeten Paradigmas. Außerdem ist zu bedenken, dass das Ziel der Studien mit motorischen Paradigmen mehr darauf gerichtet war, die Strukturen der medialen Schleife bei selbst-initiierten Bewegungen zu betrachten.

Gegenüber diesen etwas kontroversen Ergebnissen stehen nun unsere Ergebnisse, in denen eine signifikante BOLD-Aktivierung der wichtigen Strukturen der lateralen Schleife bei extern-getriggerten Bewegungen zu sehen ist mit Aktivierung von Cerebellum, parietalen Assoziationsfeldern, dem primären motorischen Cortex und zusätzlich im Vergleich mit der Ruhebedingung auch dem lateralen PMC und Thalamus. In unseren Ergebnissen zeigt sich also wie erwartet explizit die Aktivierung der lateralen Schleife ohne Aktivierung auch der medialen Schleife mit SMA, anteriorem Gyrus cinguli und Basalganglien.

Goldberg bezeichnete den Kernbereich des thalamischen Kerngebietes, der bei der Vermittlung von extern-getriggerten Bewegungen beteiligt ist als Nucleus X, der sich abgrenzen lässt von den motorischen Thalamuskernen, über die selbst-initiierte Bewegungen verschaltet sind (*Goldberg et al. 1985*). In unserem Fall sehen wir bei extern-getriggerten Bewegungen die BOLD-Aktivierung ebenfalls nicht in den gleichen Thalamusanteilen wie in

der selbst-initiierten Aufgabe. Es könnte sich also hierbei durchaus um eine Aktivierung des von Goldberg benannten Nucleus X handeln.

Interessanterweise konnten wir im Rahmen unserer Studie eine signifikante BOLD-Aktivierung des primär motorischen Cortex nur bei extern-getriggerten Bewegungen nachweisen. Gründe hierfür wären zum Einen die vermutlich größere Heterogenität der aktivierten Gehirnareale bei der SI-Aufgabe, zum Anderen die Annahme, dass nur innerhalb der lateralen Schleife bei extern-getriggerten Bewegungen größere Anteile des motorischen Cortex aktiviert werden müssen, um eine Bewegung hervorzurufen. Beim Affen wurde nämlich bereits nachgewiesen, dass ausgehend vom SMA direkt Nervenbahnen zum Spinaltrakt verlaufen und so unter Umgehung des primär motorischen Cortex Bewegungen auslösen können (*McPherson 1982; Goldberg et al. 1985; Alexander et al. 1986*). Dies konnte jedoch beim Menschen bislang noch nicht nachgewiesen werden.

Parietale Assoziationsfelder

Eine BOLD-Aktivierung der parietalen Assoziationsfelder zeigte sich in unserer Studie bei der ET-Aufgabe in der BA 7 und BA 40. Dass bei der SI-Aufgabe nur die BA 40 aktiviert war, kann gegebenenfalls zum Einen damit begründet werden, dass bereits bei Primaten eine Verbindung der BA 7 mit dem lateralen PMC nachgewiesen werden konnte, der ja funktionell vornehmlich zur lateralen Schleife gehört (*Pandya et al. 1992; Goldberg et al. 1985*). Eine derartige Verbindung konnte für die BA 40 nämlich nicht konkret nachgewiesen werden.

Zum anderen berichten zum Beispiel Deiber et al. von Mit-Aktivierung der BA 7 bei der motorischen Antwort auf äußere Reize, wie zum Beispiel visuelle oder akustische Stimuli, wie sie ja in unserer ET-Aufgabe durch die triggernden Töne gegeben sind (*Deiber et al. 1999*). Für beide Argumentationen spräche zusätzlich, dass in unseren Ergebnissen die aktivierte Voxelanzahl der BA 7 in der ET-Aufgabe weitaus größer war als die der BA 40.

Posteriores Gyrus cinguli

Die Anteile des Gyrus cinguli, die in unserer Studie bei extern-getriggerten Bewegungen aktiviert wurden, gehören anatomisch zum posterioren Anteil des Cingulums, welches einen wichtigen Teil des limbischen Systems darstellt.

Der Gyrus cinguli wird anatomisch und funktionell in einen anterioren und einen posterioren Anteil unterteilt. Die BA 24 stellt zusammen mit BA 25 und 32 den hauptsächlichsten Teil des anterioren Gyrus cinguli dar, während der posteriore Teil aus den BA 31, 23, 29 und 30 besteht.

Verknüpft ist das anteriore Cingulum vornehmlich mit motorischen und präfrontalen corticalen Arealen, wie auch mit dem Striatum der Basalganglien und motorischen Thalamuskernen. Faserzüge des posterioren Gyrus cinguli ziehen hingegen vermehrt in orbitofrontale, parietale und temporale Cortexbereiche (*Vogt et al. 1992*).

Die Funktionen beider Anteile des Gyrus cinguli unterscheiden sich deutlich. Während der anteriore Gyrus cinguli als limbischer Ursprungsort des lokomotorischen Antriebs bezeichnet wird und bei der Vermittlung selbst-initiierten Bewegungen eine große Rolle spielt (*Goldberg et al. 1985*), außerdem beteiligt ist an der Regulation vegetativer Parameter und der Entstehung von Schmerzempfinden, spielt der posteriore Anteil vornehmlich eine Rolle bei der Regulation visuell-räumlicher Aufmerksamkeit, beim räumlichen Gedächtnis und bei der Kontrolle von Augenbewegungen (*Vogt et al. 1992; Trepel et al. 1999*).

Eine Aktivierung des posterioren Gyrus cinguli bei der ET-Aufgabe zeigt deshalb gegebenenfalls eine Teilnahme dieses Areals bei der Verarbeitung sensorischer Reize, hier in unserem Fall akustischer Reize. Auch könnte die Aktivierung im Rahmen des Aufmerksamkeitsprozesses während der Aufgabe entstanden sein.

Offensichtlich ist in jedem Fall, dass bei extern-getriggerten Bewegungen explizit der posteriore Gyrus cinguli beteiligt ist, während bei selbst-initiierten Bewegungen nur der anteriore Teil beteiligt ist. Dies verdeutlicht wiederum die Trennung in ein mediales und laterales motorisches System abhängig von der Art der Bewegung (SI oder ET).

DLPFC und VLPFC

Verfolgt man den Gedankengang weiter, dass die Aktivierung des posterioren Gyrus cinguli gegebenenfalls auf einen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozess zurückzuführen ist, ist auch eine Aktivierung des DLPFC und VLPFC als Sitz des Gedächtnisarbeitsspeichers nicht verwunderlich. Möglicherweise besteht dabei ein funktioneller Zusammenhang dieser Strukturen.

Anders als beim Vergleich von SIVsET zeigte sich beim Vergleich ETvsSI BOLD-Aktivierung auch im VLPFC. Vorausgegangen Studien zufolge werden den beiden Anteilen des Gedächtnisarbeitsspeichers unterschiedliche Funktionen zugerechnet. So scheint der VLPFC primär für die Speicherung von Informationen zuständig zu sein, während der DLPFC für die weitere Verarbeitung von Gedächtnisinhalten zuständig ist (*D'Esposito et al. 2000*). Die wahrscheinlichste Erklärung für die Aktivierung beider Areale ist deshalb die, dass sowohl Sinneseindrücke und Bewegungsabläufe während der Aufgabe neu gespeichert werden, als auch ausgehend von diesen gespeicherten Informationen wiederum neue Vorgehensweisen und Bewegungsabläufe erarbeitet werden.

Augenscheinlich stellt auch die Verarbeitung externer Stimuli andere Anforderungen an den Gedächtnisarbeitsspeicher als die Verarbeitung intern-generierter, also selbst-initiiertes Stimuli.

Ein weiterer Grund für die Aktivierung beider Areale wäre zudem schlicht und ergreifend die Annahme, dass beide Areale funktionell eng miteinander verknüpft sind.

Primär sensorischer Cortex

Eine signifikante BOLD-Aktivierung des primär sensorischen Cortex konnten wir im Rahmen unserer Studie nur bei extern-getriggerten Bewegungen nachweisen. Der primäre sensorische Cortex befindet sich im Gyrus postcentralis und bildet den Endpunkt aller somatosensiblen Fasern aus Haut, propriozeptiven Wahrnehmungsorganen und dem Gleichgewichtsorgan. Damit ist er für die endgültige Verarbeitung sensorischer Reize zuständig. Die einzelnen Körperregionen werden dabei somatotopisch geordnet repräsentiert (*Trepel et al. 1999*).

Eine Aktivierung dieses Areals bei der ET-Aufgabe ist somit am wahrscheinlichsten darauf zurückzuführen, dass hier eine Verarbeitung externer Stimuli (sensorischer Reize), in diesem Fall akustischer Stimuli, stattfindet.

Hippocampus

Als ein weiteres Areal mit vermehrter BOLD-Aktivierung im Rahmen der ET-Aufgabe konnten wir den Hippocampus ausmachen. Dieser gehört wie der Gyrus cinguli zum limbischen System, welches bei der Entstehung von Affekt, Emotionalität und Motivation eine Rolle spielt (*Trepel 1999*).

Eine Aktivierung innerhalb unseres Paradigmas könnte die Motivation, die Aufgabe zu bewältigen, widerspiegeln. Warum ausgerechnet bei Gesunden bei der extern-getriggerten Aufgabe eine deutliche Aktivierung des Hippocampus zu sehen war, liegt gegebenenfalls in der Natur der Aufgabe, den Knopf als Reaktionstest so schnell wie möglich zu drücken. Unsere gesunden Probanden waren dadurch gegebenenfalls besonders motiviert und wollten die Aufgabe vielleicht so gut wie möglich ausführen, was sich in den Ergebnissen in einer vermehrten Aktivierung des Hippocampus äußert. Spekulativ spiegelt dieses Merkmal, das sich bei katatonen Patienten nicht darstellen lässt gegebenenfalls auch die fehlende oder zumindest verringerte Motivation im Rahmen vorherrschender Negativsymptomatik im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden wieder.

6.2.5. ETvsSI und ETvsRest bei Patienten mit katatonen Schizophrenie

Beim Kollektiv der Patienten zeigte sich in unseren Ergebnissen bei extern-getriggerten Bewegungen im Vergleich zu selbst-initiierten Bewegungen in folgenden Arealen des Gehirns BOLD-Aktivierung:

im Bereich des lateralen PMC, im Cerebellum, im parietalen Cortex (BA 7), im anterioren Gyrus cinguli (BA 24) und im posterioren Gyrus cinguli (BA 31).

Beim Vergleich mit der Ruhebedingung (ETvsRest) zeigte sich zusätzlich BOLD-Aktivierung hier nur im Bereich des Temporallappens (BA 41).

Wie beim gesunden Patientenkollektiv kann man aus diesen Ergebnissen wie erwartet deutlich eine Aktivierung des lateralen motorischen Systems erkennen. In allen Strukturen, die laut

Goldberg zu diesem System gehören, konnten wir signifikante BOLD- Aktivierungslevel während der Ausführung extern-getriggelter Bewegungen nachweisen.

Das laterale motorische System wie auch folglich die Ausführung extern-getriggelter Bewegungen scheint also bei Patienten mit katatoner Schizophrenie weitestgehend ebenso zu funktionieren wie bei Gesunden. Auch aus der Symptomatik der Erkrankung ergibt sich daher übereinstimmend wenig Grund zur Annahme einer Dysfunktion in diesem Bereich.

Was jedoch zur Diskussion anregt, ist die Aktivierung von anteriorem Gyrus cinguli bei extern-getriggerten Bewegungen bei Patienten.

Bekannt ist, dass bei schizophrenen Patienten im Allgemeinen Veränderungen des anterioren Gyrus cinguli bestehen. So weiß man, dass bei Patienten mit einer Schizophrenie Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit, Verhalten, Antrieb, Affekt und Emotionen durch Alterationen im anterioren Gyrus cinguli verursacht sein können. Innerhalb funktioneller PET- und fMRT-Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei schizophrenen Patienten unter Ruhebedingungen deutliche Veränderungen der metabolischen Aktivität und Durchblutung dieses Areals vorliegen (*Carter et al. 1997; 2001*).

Auch zeigten histologische post-mortem Untersuchungen strukturelle Veränderungen im Bereich des anterioren Gyrus cinguli bei Schizophrenen, wie zum Beispiel reduzierte Anzahl von Interneuronen und Zellzahlen (*Benes et al. 1998*).

Des Weiteren wiesen Forschungsgruppen mittels strukturellem MRT eine Volumenreduktion im Bereich des anterioren Gyrus cinguli nach (*Yamasue et al. 2004*).

All diese Ergebnisse ließen eigentlich den Schluss zu, dass auch bei funktionellen Studien eher eine vergleichsweise verminderte Aktivierung bestehen müsste. Unsere Ergebnisse zeigen allerdings im Gegensatz dazu eine signifikant höhere BOLD-Aktivierung. Möglicherweise ist dies ein Ausdruck funktioneller Kompensationsmechanismen bei einer strukturell verminderten Größe des anterioren Gyrus cinguli.

Zu klären wäre auch, ob gegebenenfalls beim Subtyp der katatonen Schizophrenie andere strukturelle Veränderungen des anterioren Gyrus cinguli zu finden sind als bei anderen Subtypen schizophrener Erkrankungen.

Eine weitere Begründung für eine Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli liefern Naito et al. Diese zeigten mittels PET-Untersuchungen bei extern-getriggerten Bewegungen einen erhöhten rCBF im Bereich des anterioren Gyrus cinguli. Der Grund dafür liege

möglicherweise darin, dass dieses Cortexareal maßgeblich beteiligt sei an der Schnelligkeit einer Reaktion auf externe Stimuli (*Naito et al. 2000*).

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse in jedem Fall sowohl bei gesunden Kontrollen als auch bei Patienten mit einer katatonen Schizophrenie, dass im Rahmen extern- getriggelter Bewegungen die laterale Schleife der Motorik diese Bewegung vermittelt. Man kann also die Hypothese weitestgehend als bestätigt ansehen, dass im Rahmen einer katatonen Schizophrenie keine Dysfunktionen der lateralen Schleife vorliegen.

6.3. Studientechnische und klinische Einflussfaktoren

Abschließend muss auf einige Faktoren eingegangen werden, die dazu führen, die von uns erbrachten Studienergebnisse kritisch zu hinterfragen. Dazu zählen sowohl studientechnische Details, wie die Größe der untersuchten Kollektive bzw. die Art des gewählten Paradigmas, aber auch klinische Einflussfaktoren auf die Ergebnisse.

6.3.1. Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung

Ein wesentlicher Einflussfaktor auf die von uns erbrachten Untersuchungsergebnisse könnte die Medikation der teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt der fMRT-Untersuchung sein.

Wie im Methodikteil dargestellt, befanden sich in der Patientengruppe sowohl Patienten, die bereits neuroleptisch behandelt wurden, als auch bislang Neuroleptika-freie Patienten. Aufgrund mangelnder Studienlage kann bislang noch nicht gesagt werden, inwiefern bei katatonen Patienten die Medikation neben der Besserung der klinischen Symptome auch die Aktivierungsmuster im Gehirn beeinflussen kann. Daneben ist außerdem auch klinisch die genaue Abgrenzung von motorischen Symptomen der Erkrankung selbst und den auftretenden Nebenwirkungen der Psychopharmaka bisweilen nicht einfach, zum Beispiel Akinesie als katatonisches Symptom, bzw. Akinesie als extrapyramidalmotorisches Symptom als Nebenwirkung einer Gabe von Neuroleptika.

Bislang gibt es keine Studie, die in einem motorischen Paradigma Patienten mit katatoner Schizophrenie in Subgruppen mit unterschiedlicher Medikation untersucht hat.

Studien bei schizophrenen Patienten allgemein, zeigen dazu sehr unterschiedliche Ergebnisse. Es wurden bereits Studien durchgeführt, bei denen unbehandelte Patienten mit Behandelten verglichen, aber auch Studien, bei denen zum Beispiel Patienten mit typischen oder atypischen Neuroleptika verglichen wurden.

Eine genauere Analyse der bisher erzielten Daten würde an dieser Stelle zu weit führen. Insgesamt scheint sich aber abzuzeichnen, dass die Pharmakologie der unterschiedlichen Medikamente nicht unerhebliche Einflüsse auf die Aktivierungsmuster im Gehirn zu haben

scheint. Vor allem auch der Einfluss bestimmter Neuroleptika auf die Dopamin-Freisetzung könnte nicht nur die, wie beim Morbus Parkinson auftretende klinische Symptomatik wie Akinesie auch bei schizophrenen Patienten erklären, sondern auch die Veränderungen innerhalb corticaler und subcorticaler funktioneller Netzwerke, die bislang nachgewiesen werden konnten (*Muller et al. 2003*).

Weiterhin zeichnet sich auch ab, dass Unterschiede der Einwirkung auf die Aktivierung einiger Areale im Gehirn zwischen typischen und atypischen Neuroleptika bestehen (*Braus et al. 1999*).

Zusätzlich zeigte sich bereits, dass der Prozess, der unter der Behandlung mit Neuroleptika im Gehirn stattfindet zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Gabe der Medikamente zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Bertolino et al. zeigten zum Beispiel, dass bei zuvor unbehandelten schizophrenen Patienten bei einer fMRT-Untersuchung nach 4 Wochen nach Medikamentengabe andere Ergebnisse zu sehen waren als nach einer weiteren Untersuchung nach 8 Wochen (*Bertolino et al. 2004*). Es scheint also auch die Dauer der Behandlung ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Aktivierung bestimmter Gehirnareale zu sein.

Um diese Sachverhalte in Zukunft genauer verstehen zu können, werden „Follow up“ Studiendesigns notwendig sein, in denen die Patienten jeweils vor Neuroleptikagabe und danach untersucht werden bzw. die Effekte der verschiedenen Neuroleptika in Subgruppen betrachtet werden.

6.3.2. Klinischer Status der untersuchten Patienten

Ein weiterer limitierender Aspekt unserer Studie mag sein, dass unsere teilnehmenden Patienten unterschiedlich ausgeprägte Symptomatik zum Zeitpunkt der Kernspin-Untersuchung aufwiesen. Das heißt, es wurden sowohl akut katatone Patienten genauso untersucht, sofern sie dazu in der Lage waren, die Aufgabe auszuführen, als auch Patienten mit bereits gebesserter Symptomatik in einem subakuten Zustand der Erkrankung.

Dieses Vorgehen schien uns jedoch dahingehend gerechtfertigt, dass die postulierten Netzwerkveränderungen als so genannter klinischer „trait-marker“ zu sehen sind. Das heißt, sie sollen auch nach Abklingen der akuten Symptomatik weiter bestehen bleiben.

Grund zu dieser Annahme gaben bereits Ergebnisse von Escobar und Atre- Vaidya, die nachwiesen, dass bestehende Veränderungen des rCBF auch nach Remission katatoner Symptome bei den untersuchten Patienten bestehen blieben (*Atre- Vaidya et al. 2000; Escobar et al. 2000*). Auch Northoff betrachtet die Netzwerkdisfunktion katatoner Patienten als „trait-marker“ der Erkrankung, da bei mehreren nicht-akuten katatonen Patienten, die mittels SPECT untersucht wurden, die genannten Veränderungen deutlich zu sehen waren. Die Veränderungen sollen also typisch für Patienten mit einer katatonen Schizophrenie sein und nach Abklingen der akuten Symptomatik weiter bestehen bleiben (*Northoff et al. 2000*).

Um diesen Sachverhalt jedoch genauer zu klären, bedarf es natürlich weiterer Studien, in denen man die Veränderungen bei einem akut erkrankten Patientenkollektiv aus mehreren Personen betrachtet und im Idealfall das gleiche Kollektiv nach Remission nach einem gewissen Zeitraum dann nochmals untersucht. Dies erscheint jedoch im Hinblick auf die geringe Fallzahl an Patienten mit einer katatonen Schizophrenie und der Schwierigkeit, bei diesen Patienten trotz der beeinträchtigenden klinischen Symptomatik im akuten Zustand eine aussagekräftige MRT-Untersuchung durchzuführen als höchst anspruchsvoll.

6.3.3. Statistisch-technische Limitationen

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen klinischen Limitationen, ist die Fallzahl unseres Studiendesigns sicher gering. Je 12 Patienten und 12 Kontrollen stellen jedoch eine gebräuchliche Fallzahl innerhalb solcher Studiendesigns bei fMRT-Untersuchungen dar. Trotzdem wären größere Fallzahlen natürlich aussagekräftiger. Hierbei tritt jedoch das Problem auf, dass die katatone Schizophrenie wesentlich seltener diagnostiziert wird als zum Beispiel der paranoid-halluzinatorische Typ der Schizophrenie. Außerdem beeinträchtigen genau die für die Katatonie spezifischen motorischen Symptome die Teilnahme der Patienten an einem motorischen Paradigma. Um die Ergebnisse jedoch nicht zu verfälschen, muss natürlich gewährleistet sein, dass jeder einzelne Studienteilnehmer in der Lage ist, die Aufgabe genau so durchzuführen, wie das Untersuchungsprotokoll es vorsieht. Auch bei unseren Untersuchungen waren wir gezwungen einige Untersuchungen abubrechen, weil die Patienten aufgrund der Erkrankung nicht in der Lage waren, das Paradigma durchzuführen.

Um eine größere Fallzahl zu bekommen, muss also entweder eine sehr lange Zeitdauer der Datenaufnahme in Kauf genommen werden oder gegebenenfalls zum Beispiel in einer Multicenter-Studie ein größeres Probandenkollektiv rekrutiert werden.

7. Zusammenfassung

Das Krankheitsbild der Schizophrenie und seiner Subtypen ist bis heute Gegenstand vieler Untersuchungen.

Man geht bei der Klärung der Pathophysiologie neben vielen anderen Ursachen davon aus, dass für bestimmte Subtypen der Schizophrenie bestimmte cerebrale Netzwerkveränderungen verantwortlich sind.

Um diesem Phänomen am Beispiel der katatonen Schizophrenie nachzugehen, wurde in der hier vorgelegten Arbeit die funktionelle Magnetresonanztomographie angewendet, mit der sich funktionelle Vorgänge im menschlichen Gehirn durch dadurch veränderten regionalen cerebralen Blutfluss bildlich darstellen lassen.

Patienten mit einer katatonen Schizophrenie zeigen in ihrer Symptomatik unter anderem mit Erstarren, Mutismus, Haltungsverharren und anderen ähnlichen psychomotorischen Symptomen Schwierigkeiten bei der Ausführung und Durchführung selbst-initiiertes Bewegungen, wobei möglicherweise eine funktionelle Netzwerkdisfunktion im Bereich der medialen motorischen Schleife, die hauptsächlich selbst-initiierte Bewegungen vermittelt, zugrunde liegt.

Ziel unserer Studie war es, die cerebralen Aktivierungsmuster kataton schizophrener Patienten mit einem gesunden Probandenkollektiv mittels BOLD-Kontrast in einer fMRT-Untersuchung während eines motorischen Paradigmas mit extern-getriggerten und selbst-initiierten Fingerbewegungen zu vergleichen.

Dabei lag unser besonderes Augenmerk auf der Darstellung der BOLD-Aktivierungslevel der Anteile der medialen Schleife der Motorik, also dem SMA, den Basalganglien und ventrolateralen bzw. ventral anterioren Kern des Thalamus, unter der Annahme, dass spezifische Teile dieser Strukturen bei Patienten mit katatoner Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verringerte BOLD-Aktivierungslevel bei selbst-initiierten Bewegungen aufweisen.

Die Studie sollte also die corticalen und subcorticalen BOLD-Aktivierungsmuster katatoner Patienten während eines selbst-initiierten und extern-getriggerten motorischen Paradigmas beleuchten.

In den Ergebnissen zeigte sich übereinstimmend mit der bisherigen Literatur bei Gesunden eine deutliche BOLD-Aktivierung von Strukturen der medialen Schleife inklusive SMA, Basalganglien, anteriorem Gyrus cinguli und ventral anteriorem Thalamuskern bei selbst-initiierten Bewegungen und eine ebenso deutliche BOLD-Aktivierung der Strukturen der lateralen Schleife mit Cerebellum, lateralem prämotorischen Cortex und primär motorischem Cortex bei extern-getriggerten Bewegungen.

Im Gegensatz dazu konnten wir entsprechend unseren Hypothesen bei Patienten mit katatoner Schizophrenie deutlich verminderte BOLD-Aktivierungslevel der Strukturen des medialen Systems während der Durchführung von selbst-initiierten Bewegungen nachweisen, während bei extern-getriggerten Bewegungen ähnliche Aktivierungsmuster wie beim gesunden Kollektiv zu sehen waren.

Dies lässt den Schluss zu, dass insbesondere die mediale Schleife der Motorik bei Patienten mit katatoner Schizophrenie beeinträchtigt scheint und den speziellen Symptomen der Erkrankung eine Störung des cerebralen Netzwerkes, das selbst-initiierte Bewegungen vermittelt, zugrunde liegen könnte.

Um diese Ergebnisse zu bestätigen, sollten weitere Studien möglichst mit einem größeren Patientenkollektiv innerhalb gleichartiger motorischer Paradigmen untersucht werden. Zudem wäre es zukünftig von großem Interesse, die Wirkung von medikamentöser Behandlung der Patienten in gezielten Untersuchungen zu erproben und die Auswirkungen dieser auf die Symptomatik gleichzeitig mit der Veränderung der cerebralen Aktivierungslevel zu betrachten.

8. Literaturverzeichnis

- Alexander GE., DeLong MR., Strick LP.: *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*; Ann. Rev. Neurosci. 9 (1986) 357-381
- Anderson JE., Wible CG., McCarley RW., Jakab M., Kasai K., Shenton ME.: *An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia*; Schizophr. Res. 58 (2002) 123-134
- Andreasen NC. : *The scale for the assessment of negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations*; The British Journal of Psychiatry 7 (1989) 49-58
- Andreasen NC., O'Leary DS., Cizadlo T., Arndt S., Rezaei K., Boles Opnto LL., Watkins GL., Hichwa RD.: *Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry*; Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93/18 (1996) 9985-9990
- Andreasen NC., Paradiso S., O'Leary DS.: *"Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry*; Schizophrenia Bulletin 24/2 (1998) 203-218
- Andreasen NC.: *Schizophrenia: Fundamental questions*; Brain Research Reviews 31 (2000) 106-112
- Atre-Vaidya N.: *Significance of abnormal brain perfusion in catatonia: a case report*; Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. 13 (2000); 136-139
- Bachmann S., Bottmer C., Schröder J.: *Neurological Soft Signs in first-episode schizophrenia: a follow-up study*; Am J Psychiatry 162 (2005); 2337-2343
- Ball T., Schreiber A., Feige B., Wagner M., Lücking CH., Kristeva- Feige R.: *The role of*

- higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI*; *NeuroImage* 10 (1999) 682-694
- Benes FM.: *Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenia brain*; *Schizophrenia Bulletin* 24 (1998) 219-230
- Bersani G., Clemente R., Gherardelli S., Pancheri P.: *Deficit of executive functions in schizophrenia: relationship to neurological soft signs and psychopathology*; *Psychopathology* 37 (2004) 118-123
- Bersani G., Paolemili M., Quartini A., Clemente R., Gherardelli S., Iannitelli A., Di Biasi C., Gualdi G., Pancheri P.: *Neurological Soft Signs and cerebral measurements investigated by means of MRI in schizophrenic patients*; *Neurosci Letter* 13 (2006)
- Bertolino A., Blasi G., Caforio G., Latorre V., DeCandia M., Rubino V., Callicott JH., Mattay VS., Bellomo A., Scarabino T., Weinberger DR., Nardini M.: *Functional lateralization of the sensorimotor cortex in patients with schizophrenia: effects with treatment of olanzapine*; *Biol Psychiatry* 56 (3) (2004) 190-197
- Bleuler E.: *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*; *Handbuch der Psychiatrie* Teil 4; Deuticke, Leipzig Wien 1911
- Braus DF., Ende G., Weber-Fahr W., Sartorius A., Krier A., Hubrich-Ungureano P., Ruf M., Stuck S., Henn FA.: *Antipsychotic drug effects measured by functional magnetic resonance imaging in schizophrenic patients*; *Schizophr. Res.* 39 (1) (1999) 19-29
- Brett M., Johnsrude IS., Owen AM.: *The problem of functional localization in the human Brain*; *Nature Reviews Neuroscience* 3/3 (2002) 2443-2449
- Bush G., Fink M., Petrides G. et al.: *Catatonia 2. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy*; *Acta Psych. Scand.* 93 (1996) 137-143

- Callicott JH., Mattay VS.; Bertolino A., Finn K., Coppola R., Frank LA., Goldberg TE., Weinberger DR.: *Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional magnetic resonance imaging*; Cereb Cortex 9 (1999) 20-26
- Callicott JH., Bertolino A., Mattay VS., Langheim FJP., Duyn J., Coppola R., Goldberg TE., Weinberger DR.: *Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited*; Cereb. Cortex 10 (2000) 1078-1092
- Callicott JH., Mattay VS., Verchinski BA., Marenco S., Egan MF., Weinberger DR.: *Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down*; American Journal of Psychiatry; 160/12 (2003) 2009-2015
- Camchong J., Dyckman KA., Chapman CE., Yanasak NE., McDowell JE.: *Basal ganglia-thalamocortical circuitry disruptions in schizophrenia during delayed-response task*; Biol Psychiatry 3 (2006)
- Carter CS., Mintun M., Nichols T., Cohen JD.: *Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia (15O) H2O PET study during single trail stroop task performance*; American J Psychiatry 154 (1997) 1670-1675
- Carter CS, MacDonald AW. 3rd., Ross LL., Stenger VL.: *Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia; an event-related fMRI study*; Am J Psychiatry 158 (2001) 1423-1428
- Catalan MJ., Honda M., Weeks RA., Cohen LG., Hallett M.: *The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study*; Brain 121 (1998) 253-264
- Chouinard G., Ross Chouinard A., Annable L., Jones BD., Sajatovic M., Ramirez LF.: *EPS in Rating scales in mental health*, Hudson OH. Lexi-Company (2003) 231-235
- Cunnington R., Windischberger C., Deecke L., Moser S.: *The preparation and execution of*

- self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI*; NeuroImage 15 (2002) 373-385
- Danos P.: *Pathology of the thalamus and schizophrenia-an overview*; Fortschritt Neurol Psychiatr 72 (2004) 621-634
- Davis KL., Kahn RS., Ko G., Davidson M.: *Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization*; American Journal of Psychiatry 148/11 (1991) 1474-1486
- Deecke L., Scheid P., Kornhuber HH.: *Distribution of readiness potential , pre-motion positivity and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements*; Exp. Brain Res. 7 (1969) 158-168
- Deecke L., Kornhuber HH.: *An electrical sign of participation of the mesial "supplementary" motor cortex in human voluntary finger movements*; Brain Res. 159 (1978) 473-476
- D'Esposito M., Bradley R., Postl R., Rypma B.: *Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies*; Exp. Brain Res. 133 (2000) 3-11
- Deiber MP., Ibanez V., Sadato N., Hallett M.: *Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study*; J. Neurophysiol. 75 (1996) 233-247
- Deiber MP., Honda M., Ibanez V., Sadato N., Hallett M.: *Mesial motor areas in self- initiated versus externally-triggered movements with fMRI: effect of movement type and rate*; J Neurophysiol 81/6 (1999) 3065-77
- DeVito JL., Anderson ME.: *an autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in Macaca mulatta*; Exp. Brain Res. 38 (1982) 107-117
- Dilling H., Mombour W., Schmidt MH.: *ICD 10-Internationale Klassifikation psychischer Störungen der WHO*; Verlag Hans Huber 3. Auflage (1999)

- Escobar R., Rios A., Montoya ID., Lopera F., Ramos D., Carvajal C., Constain G., Gutierrez JE., Vargas S., Herrera CP.: *Clinical and cerebral blood flow changes in catatonic patients treated with ECT*; Journal of Psychosomatic Research 49 (2000) 423-429
- Fink M., Taylor MA: *The many varieties of catatonia*; Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2001) 251
- First MB., Spitzer RL., Gibbon M., Williams JBW.: *Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders (SCID)*; New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research (1996)
- Friston KJ., Frith CD., Fletcher P., Liddle PF., Frakowiak RSJ.: *Functional tomography: Multidimensional scaling and functional connectivity in the brain*; Cerebral Cortex 6 (1995) 156-164
- Geddes JR.; Lawrie SM.: *Obstetric complications and schizophrenia: a Metaanalysis*; Schizophrenia Bulletin 167/6 (1995) 786-793
- Gleixner C., Müller M., Wirth S.: *Neurologie und Psychiatrie*; Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 4. Auflage 2004/2005
- Goldberg G.: *SMA structure and function- review and hypothesis*; Behav. Brain. Res. 8 (1985) 567-88
- Gorham DR., Overall JE., Sajatovic M., Ramirez LF.: *Brief Psychiatric Rating Scale; Rating scales in mental health*; Hudson OH.: Lexi- Comp (2003) 130-133
- Habel U., Posse S., Schneider F.: *Funktionelle Kernspintomographie in der klinischen Psychologie und Psychiatrie*; Fortschr. Neurol. Psychiat. 70 (2002) 61-70
- Halsband U., Ito N., Tanji J., Freund HJ.: *The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man*; Brain 116 (1993): 243-266

- Heinrichs DW., Buchanan RV.: *Significance and meaning of neurological soft signs in schizophrenia*; Am J Psychiatry 145 (1988) 11-18
- Holmes AP., Friston KJ.: *Generalisability, Random Effects and Population Interference*; Neuroimage 7 (1998) 754
- Hutton SB., Crawford TJ., Puri BK., Duncan LJ., Chapman M., Kennard C., Barnes TR., Joyce EM.: *Smooth pursuit and saccadic abnormalities in first-episode schizophrenia*; Psychol. Med. 28 (1998) 685-692
- Ingvar DH und Franzen G.: *Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia*; Lancet 2 (1974) 1484-1486
- Jahanshahi M., Jenkins H., Brown RG., Marsden CD., Passingham RE., Brooks DJ.: *Self-initiated versus externally-triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson`s disease subjects*; Brain 118 (1995) 913-933
- Jenkins H., Jahanshahi M., Jueptner M., Passingham RE., Brooks DJ.: *Self-initiated versus externally triggered-movements the effect of movement predictability on regional cerebral blood flow*; Brain 123 (2000) 1216-1228
- Kahlbaum K.: *Die Katatonie oder das Spannungsirresein*, Berlin, A. Hirschwald (1874)
- Kauffman CA., Johnson JE., Pardes H.: *Evolution and revolution in psychiatric genetics*; Hall LL., Genetics and mental illness, Plenum Press, New York (1996) 5-28
- Kay SR., Fiszbein A., Opler LA.: *The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia* ; Schizophrenia Bulletin 13/2 (1987) 261-267
- Kodama S, Fukuzako H, Fukuzako T, Kiura T, Nozoe S, Hashiguchi T, Yamada K,

- Takenouchi K, Takigawa M, Nakabeppu Y, Nakajo M: *Aberrant brain activation following motor skill learning in schizophrenic patients as shown by functional magnetic resonance imaging*; Psychol Med 31 (2001) 1079-88
- Lancaster JL., Waldorff MG., Parsons LM., Liotti M., Freitas CS., Rainey L., Kochunov PV., Nickerson D., Mikiten SA., Fox PT.: *Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping*; Human Brain Mapping 10 (2000) 120-131
- Laplaine D., Talairach J., Meininger V., Bancaud J., Orgogozo JM.: *Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man*; Neurol. Sci. 34 (1977) 301-314
- Lawrie SM., Whalley H., Kestelmann JM., Abukmeil SS., Byrne M., Hodges A., Rimington JE., Best JJ., Owens DG., Johnstone EC.: *Magnet Resonance Imaging of brain in people with high risk developing schizophrenia*; Lancet 2/353 (1999) 30-33
- Lohr JB., Wisniewski AA.: *A Neuropsychiatric Approach*; Mov Disorders Guilford Press; New York (1987)
- Manoach DS Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Warach S: *Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI*; Biol Psychiatry 45 (1999) 1128-1137;
- Manoach D.S., Gollub R.L., Benson E.S., Searl M.M., Goff D.C., Halpern E., Saper C.B., Rauch S.L.: *Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance*; Biological Psychiatry 48 (2000) 99-109
- Manoach DS.: *Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings*; Schizophrenia Research 60 (2003) 285- 298

- Marsh L., Kim KO., Hoff AL., Harris D., Beal M., Minn K., Faustmann WO., Csernansky JG., Pfefferbaum A.: *Severity of schizophrenia and magnetic resonance imaging abnormalities: a comparison of state and veterans hospital patients*; Biol. Psychiatry 45 (1999) 49-61
- Martin JP.: *The basal ganglia and posture*; London, Pitman (1967)
- McCarley RW., Shenton ME., O'Donnell BF., Nestor PG: *Uniting Kraepelin and Bleuler: the psychology of schizophrenia and the biology of temporal lobe abnormalities*; Harv. Rev. Psychiatry 1 (1993b) 36-56
- McPherson JM., Marangoz C., Miles T., Wiesendanger M.: *Microstimulation of the supplementary motor area (SMA) in the awake monkey*; Exp Brain Res. 45 (1982) 410-416
- Menon V., Glover GH., Pfefferbaum A.: *Differential activation of dorsal basal ganglia during externally and self paced sequences of arm movements*; NeuroReport 9 (1998) 1567-1573
- Menon V., Anagnoson RT., Glover GH., Pfefferbaum A.: *Functional magnetic resonance imaging evidence for disrupted basal ganglia function in schizophrenia*; American Journal of Psychiatry 158 (2001) 646-649
- Mohr F., Hubmann W., Cohen R., Bender W., Haslacher C., Honicke S., Schlenker R., Wahlheim C., Werther P.: *Neurological soft signs in schizophreni: assessment and correlates*; Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 246 (5) (1996) 240-248
- Middleton FA., Strick PL.: *Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits*; Brain Research Reviews 31 (2000) 236-250
- Möller HJ und Zerssen D.: *Der Verlauf schizophrener Psychosen unter den gegenwärtigen Behandlungsbedingungen*; Springer Verlag (1986a)

- Möller HJ., Laux G., Deister A.: *Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie*; Thieme Verlag; Stuttgart; 3. Auflage (2005); 134- 161
- Möller HJ., Laux G., Kapfhammer HP.: *Psychiatrie und Psychotherapie*; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (2005)
- Morris RG., Ahmed S., Syed GM., Toone RK.: *Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London Test*; *Neuropsychologia* 31/12 (1993) 1367-1378
- Muller JL., Roder CH., Schuierer G., Klein H.: *Motor-induced brain activation in cortical, subcortical and cerebellar regions in schizophrenic inpatients. A whole brain fMRI fingertapping study*; *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26/3 (2002) 421-426
- Muller JL., Deuticke C., Putzhammer A., Roder CH., Hajek G., Winkler J.: *Schizophrenia and Parkinson's disease lead to equal motor-related changes in cortical and subcortical brain activation: an fMRI fingertapping study*; *Psychiatry Clin Neurosci.* 57 (6) (2003) 562-568
- Mushiake H., Inase m., Tanji J.: *Neuronal activity in the primate premotor, supplementary and precentral motor cortex during visually-guided and internally determined sequential movements*; *J Neurophysiol* 66 (1991) 705-718
- Naito E., Kinomura S., Geyer S., Kawashima R., Roland PE., Zilles K.: *Fast reaction to different sensory modalities activates common fields in the motor areas, but the anterior cingulate cortex is involved in the speed of reaction*; *J Neurophysiol.* 83/3 (2000) 1701-1709
- Northoff G., Wenke J., Krill W., Pflug B.: *Ball experiments in 32 acute catatonic patients: deficits of internal initiation and generation of movements*; *Mov Disord* 10 (1995) 589-595

- Northoff G.: *Katatonie. Einführung in die Phänomenologie, Klinik und Pathophysiologie eines psychomotorischen Syndroms*; Stuttgart, Enke 1997
- Northoff G., Braus DF., Sartorius A., Khoram- Sefat D., Russ M., Eckert J., Herrig M., Leschinger A., Bogerts B., Henn FA.: *Reduced activation and altered laterality in two neuroleptic-naive catatonic patients during a motor task in functional MRI*; Psychological Medicine 29 (1999) 997- 1002
- Northoff G., Koch A., Wenke J., Eckert J., Pflug J., Bogerts B.: *Catatonia as a psychomotor disease: a rating scale, subtypes and extrapyramidal motor symptoms*; Mov Disorder 14 (1999a) 404- 416
- Northoff G., Pfennig A., Krug M., Danos P., Leschinger A., Schwarz A., Bogerts B.: *Delayed onset of late movement-related cortical potentials and abnormal response to lorazepam in catatonia*; Schizophrenia Research 44 (2000) 193-211
- Northoff G., Steinke R., Nagel D., Czerwenka C., Grosser O., Danos P., Genz A., Krause R., Böker H., Oto HJ., Bogerts B.: *Right lower prefronto-parietal cortical dysfunction in akinetic catatonia: a combined study of neuropsychology and regional cerebral blood flow*; Psychological Medicine 30 (2000) 583-596
- Northoff G., Kotter R., Baumgart F., Danos P., Boeker H., Kaulisch T., Schlagenhauf F., Walter H., Heinzl A., Witzel T., Bogerts B.: *Orbitofrontal cortical dysfunction in acinetic catatonia. A functional magnetic resonance imaging study during negative emotional stimulation*; Schizophren Bull. 30 (2004) 405-427
- Oldfield RC.: *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory*; Neuropsychologia 9 (1971): 97-113
- Pandya DN., Seltzer B.: *Association areas of the cerebral cortex*; Trends Neurosci. 5 (1982); 386-390
- Papa SM.; Artieda.; Obeso JA.: *Cortical activity preceding self-initiated and externally-*

- triggered voluntary movement*; Mov Disord 6 (1991) 217-224
- Passingham RE.: *Two cortical systems for directing movements*; CIBA Found Symp. 132 (1987) 151- 164
- Passingham RE.: *Functional specialization of the supplementary motor area in monkeys and humans (Review)*; Adv Neurol 70 (1996) 105-116
- Paus T.: *Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface*; Nature Reviews Neuroscience 2 (2001) 417-424
- Payoux P., Boulanouar K., Sarramon C., Fabre N., Descombes S., Galitsky M., Thalamas C., Brevel- Courbon C., Sabatini U., Manelfe C., Chollet F., Schmitt L., Rascol O.: *Cortical motor activation in akinetic schizophrenic patients: a pilot functional MRI study*; Movement Disorders 19 (2003) 83-89
- Picard N., Strick PL.: *Motor areas of the medial wall: A review of their location and functional activation*; Cereb Cortex 6 (1996) 342-353
- Playford ED., Jenkins ICH., Passingham RE., Nutt J., Frackowiak RS., Brooks DJ.: *Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study*; Ann Neurol. 32 (1992) 151-161
- Price RR.: *The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. MR imaging safety considerations*; Radiological society of North America; Radiographics 19 (1999) 1641-1651
- Remy P., Zilbovicius M., Leroy- Willig A., Syrota A., Samson Y.: *Movement and task-related activations of motor cortical areas; a positron emission tomography study*; Ann. Neurol. 36 (1994) 19-26
- Rogowska J., Gruber S., Yurgelun-Todd.: *Functional magnetic resonance imaging in schizohrenia: cortical response to motor stimulation*; Psychiatry Research: Neuroimaging 13/3 (2004) 227-243

- Rosebush P., Furlong B., Mazurek M.: *Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation and response to Lorazepam*; J Clin. Psychiatry 51 (1990) 357-362
- Sadato N., Ibanez V., Deiber MP., Campbell G., Leonardo M., Hallett M.: *Frequency dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements*; Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 16 (1996) 23-33
- Satoh K., Suzuki T., Narita M., Kazo T., Ohnishi H.: *Regional cerebral blood flow in catatonic patients*; Psychiatry Research: Neuroimaging 50 (1993) 203-216
- Saver JL., Greenstein P., Ronthal M., Mesulam M.: *Asymmetric catalepsy after right hemispheric stroke*; Movement Disorders 8 (1993) 69-73
- Schell GR., Strick PL.: *The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas*; J. Neurosci. 4 (1984) 539-560
- Scholz VH., Flaherty AW., Kraft E., Keltner JR., Kwong KK., Chen YI., Rosen BR., Jenkins BG.: *Laterality, somatotopy and reproducibility of the basal ganglia and motor cortex during motor tasks*; Brain Research 879 (2000) 204-215
- Schröder J., Niethammer R., Geider FJ., Reitz CH., Binkert M., Sauer H.: *Neurological soft signs in schizophrenia*; Schizophrenia Res. 6 (1992) 25-30
- Schröder J., Wenz F., Schad LR., Baudendistel K., Knopp MV.: *Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. A study with functional magnetic resonance imaging*; Br J Psychiatry 167/2 (1995) 197-201
- Schröder J., Essig M., Baudendistel K., Jahn T., Gerdson I., Stockert a., Schad LR., Knopp MV.: *Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: a study with functional Magnetic Resonance Imaging*; NeuroImage 9 (1999) 81-87

- Selemon LD., Goldman-Rakic PS.: *Longitudinal topography and interdigitation of cortico-striatal projections in the rhesus monkey*; J. Neuroscience 5 (1985) 776-794
- Shima K., Aya K., Mushiake H., Inase M., Aizawa H., Tanji J.: *Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements*; J. Neurophysiol. 65 (1991) 188-202
- Snitz BE., MacDonald A 3rd, Cohen JD., Cho RY., Becker T., Carter CS.: *Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naïv state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment*; American Journal of Psychiatry 162/12 (2005) 2322-2329
- Stern CE., Owen AM., Tracey I., Look RB., Rosen BR., Petrides M.: *Activity in ventrolateral and mid-dorsolateral prefrontal cortex during non-spatial visual working memory processing: evidence from functional magnetic resonance imaging*; Neuroimage 11/5 (2000) 392-399
- Susser E., Lin SP.: *Schizophrenia after prenatal exposure to the dutch hunger winter of 1944-1945*; Archives of General Psychiatry 49 (1992) 983-988
- Talairach J., Tournoux P.: *Co-planar Stereotaxic atlas of the human brain*; Thieme Verlag Stuttgart (1988)
- Taniwaki T., Okayama A., Yoshiura T., Nakamura Y., Goto Y., Kira JI., Tobimatsu S.: *Reappraisal of the motor role of Basal ganglia: a functional magnetic resonance image study*; the Journal of Neuroscience 23 (2003) 3432-3438
- Thaler D., Chen YC., Nixon PD., Stern CE., Passingham RE.: *The functions of the medial premotor cortex; Simple learned movements*; Exp. Brain Res. 102 (1995) 445-460
- Tigges P., Mergl R., Frodl T., Meisenzahl EM., Gallinat J., Schroter A., Riedel M., Muller N., Moller HJ, Hegerl U.: *Digitized analysis of abnormal hand-motor performance in schizophrenic patients*; Schizophrenic Research 45 (2000) 133-143

- Trepel M.: *Neuroanatomie- Struktur und Funktion*; Verlag Urban und Fischer 2. Auflage (1999)
- Ungvari GS., Kau LS., Wai- Kwong T., Fung Shing NG.: *The pharmacological treatment of catatonia: an overview*; Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2001) 251
- Vogt BA., Finch DM., Olson CR.: *Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions*; Cerebral Cortex 2 (1992) 435-443
- Weinberger DB., Berman KF., Zec RF.: *Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence*; Archives of General Psychiatry 43 (1986) 114-125
- Wessel K., Zeffiro T., Toro C., Hallett M.: *Self-paced versus metronome-paced finger movements: a positron emission tomography study*; J Neuroimage 7 (1997) 145-151
- Wiese H., Stude P., Nebel K., deGreiff A., Forsting M., Diener HC., Keidel M.: *Movement preparation in self-initiated versus externally-triggered movements: an event-related fMRI-study*; Neuroscience Letters 371/2- 3 (2004) 220-225
- Wiese H., Stude P., Nebel K., Forsting M., de Greiff A.: *Prefrontal cortex activity in self-initiated movements is condition-specific, but not movement-related*; Neuroimage 28/3 (2005) 691-697
- Worsley KJ., Friston KJ.: *Analysis of fMRI time-series revisited again*; Neuroimage 2 (1995) 173-181
- Wright P., Takei N., Rifkin L., Murray RM.: *Material influenza, obstetric complications and schizophrenia*, American Journal of Psychiatry 152 (1995)1714- 1720
- Wright IC., Rabe-Hesketh S., Woodruff PW., David AS., Murray RM., Bullmore ET.: *Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia*; American Journal of

Psychiatry 157/1 (2000) 16-25

www.artandmedicine.com: *clinical illustrations by Dr. Heinrich Curchmann*; Cabinet of art and medicine; Plate 32; Zugriff am 27.11.2007

Yamasue H., Iwanami A., Hirayasu Y., Yamada J., Abe O., Kurok N., Fukuda R., Tsuji K., Aoki S., Ohtomo K., Kato N., Kasai K.: *Localized volume reduction in prefrontal, temporolimbic and paralimbic regions in schizophrenia: an MRI parcellation study*; Neuroimaging 131 (2004) 195-207

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Unterschiede der medialen und lateralen motorischen Schleife
Tabelle 2:	soziodemographische und psychopathologische Befunde der Studienteilnehmer
Tabelle 3:	SIVsET bei Gesunden
Tabelle 4:	GesundevsPatienten SIVsET
Tabelle 5:	PatientenvsGesunde SIVsET
Tabelle 6:	ETvsSI bei Gesunden
Tabelle 7:	ETvsSI bei Patienten

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Vereinfachtes Arbeitsmodell zur Neurobiologie schizophrener Störungen nach Andreasen
Abbildung 2:	Patientin mit Katalepsie und Flexibilitas cerea
Abbildung 3:	basalganglio-thalamo-corticale „motor loop“ nach Alexander
Abbildung 4:	zeitlicher Ablauf der Aufgaben
Abbildung 5.1.:	signifikante BOLD-Aktivierung bei Gesunden bei SIVsET
Abbildung 5.2.:	signifikante BOLD-Aktivierung bei Gesunden bei SIVsET (3D)
Abbildung 6:	signifikante BOLD-Aktivierung bei Patienten bei SIVsET
Abbildung 7 und 8:	signifikante BOLD-Aktivierung bei GesundevsPatienten und PatientenvsGesunde
Abbildung 9.1.:	signifikante BOLD-Aktivierung bei Gesunden bei ETvsSI
Abbildung 9.2.:	signifikante BOLD-Aktivierung bei Gesunden bei ETvsSI (3D)
Abbildung 10.1.:	signifikante BOLD-Aktivierung bei Patienten bei ETvsSI
Abbildung 10.2.:	signifikante BOLD-Aktivierung bei Patienten bei ETvsSI (3D)

11. Abkürzungsverzeichnis

BA:	Brodman Area
BOLD:	blood oxygen level dependent
BP:	Bereitschaftspotential
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale
DLPFC:	dorsolateraler präfrontaler Cortex
EEG:	Elektro-Encephalographie
EKT:	Elektro-Krampftherapie bzw. Elektro-Konvulsionstherapie
EMG:	Elektromyographie
EPI:	Echo-Planar-Imaging
EPS:	Scale of extra-pyramidal symptoms
ET:	extern-getriggert
ETvsSI:	extern-getriggert versus selbst-initiiert
ETvsRest:	extern-getriggert versus Ruhebedingung
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV:	Field of view
Hb:	Hämoglobin
M:	Mittelwert
mm ³ :	Kubikmillimeter
MNI:	Montreal Neurological Institute
MPRage:	3D Magnetization prepared rapid gradientecho Sequence
MRT:	Magnetresonanztomographie
ms:	Millisekunde
Ncl.:	Nucleus
NCS:	Northoff Catatonia Scale
NSS:	Neurological Soft Signs
O ₂ :	Sauerstoff
P:	Signifikanz
PANSS:	Positive and Negative Symptom Scale
PC:	Personal Computer
PET:	Positronenemissionstomographie

PMC:	prämotorischer Cortex
rCBF:	regional cerebral blood flow bzw. regionaler cerebraler Blutfluss
RT:	reaction time bzw. Reaktionszeit
SANS:	Scale of Negative Symptoms
SCID:	Structured Clinical Interview of DSM IV
SD:	Standardabweichung
sek.:	Sekunde
SFO:	sequential finger opposition
SI:	selbst-initiiert
SIvsET:	selbst-initiiert versus extern-getriggert
SIvsRest:	selbst-initiiert versus Ruhebedingung
SMA:	supplementär motorisches Areal
SPECT:	Single Photon Emission Computer Tomographie
SPM:	Statistical Parametric Mapping
STG:	Gyrus temporalis superior
TE:	Echozeit
TR:	Repetitionszeit
T-Test:	Hypothesentest
VLPFC:	ventrolateraler präfrontaler Cortex
vs:	versus
WFU-Pickatlas:	Wake Forest University Pickatlas
WM:	Working Memory bzw. Arbeitsspeichergedächtnis
3-D:	dreidimensional

12. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med Eva Maria Meisenzahl-Lechner, für ihre Unterstützung und Betreuung während der Entstehung der gesamten Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bedanken bei Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, dem Direktor der Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München, unter dessen Leitung meine Arbeit durchgeführt werden konnte.

Ganz herzlich danke ich Frau Dr. med. Sandra Ufer für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Zeit der Datenerhebung und Datenauswertung. Außerdem danke ich ihr für die entgegengebrachte Hilfe auch während des Mutterschaftsurlaubes. Ich wünsche ihr und ihrer Familie alles Gute für die Zukunft.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern des Institutes für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Großhadern für die Mitarbeit bei der Durchführung der Kernspint-Untersuchungen.

Mein großer Dank gebührt den Patienten und gesunden Probanden, die sich freiwillig für die Untersuchung zur Verfügung gestellt haben.

Zusätzlich möchte ich meinen beiden Doktoranden-Kollegen Maria Zipse und Thomas Brendel danken, mit welchen ich zusammen die Untersuchungen durchgeführt habe.

Frau Johanna Scheuerecker danke ich für die Hilfe bei der Auswahl der geeigneten fMRT-Bilder für die Abbildungen im Rahmen meiner Promotionsarbeit.

Meiner gesamten Familie und allen meinen Freunden danke ich für die Unterstützung und immerwährende Ermutigung während der Entstehung dieser Arbeit.

13. Lebenslauf

persönliche Daten:

Name: Monika Käpernick
Adresse: St.-Agatha-Str.6, 83734 Hausham
E-Mail: Monika_Kaepernick@web.de
Geburtsdatum: 06.05.1980
Geburtsort: Bad Tölz
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Ausbildung:

1986-1990: Volksschule Hausham 1.-4. Klasse
1990-1999: Gymnasium Miesbach; Allgemeine Hochschulreife mit Gesamtnote: 2,0
2000-2002: Grundstudium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München;
Ärztliche Vorprüfung Note: 3,66
2002-2006 Hauptstudium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München
Ärztliche Prüfung am 16. Mai 2006 mit Note: 2,66

Famulaturen: 2003 Innere Medizin, Krankenhaus Agatharied
2003 Anästhesie und Intensivmedizin, Krankenhaus Agatharied
2004 Psychiatrie, Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie LMU München
2004 Innere Medizin, Internistische Gemeinschaftspraxis Rottach-Egern
2004 Psychiatrie, Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie LMU München

Praktisches Jahr: Chirurgie, Krankenhaus München-Harlaching
Innere Medizin, Krankenhaus Agatharied
Anästhesie und Intensivmedizin, Krankenhaus Agatharied

Seit Juli 2006 Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Krankenhaus Agatharied