

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Vergleichende Untersuchung des Gyrfizierungsindex bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2010

vorgelegt von:

Katharina Maria Müller, geboren am 16.07.1982 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	5
1.1	Deutsch.....	5
1.2	Englisch.....	7
2	EINLEITUNG	9
2.1	Schizophrenie	9
2.1.1	Epidemiologie & Ätiopathogenese.....	9
2.1.2	Symptome & Diagnostik.....	12
2.1.3	Prognose & Verlauf.....	14
2.2	Bipolare Störungen	16
2.2.1	Epidemiologie & Ätiopathogenese.....	16
2.2.2	Symptome & Diagnostik.....	16
2.2.3	Prognose und Verlauf.....	18
2.3	Zwangsstörungen.....	19
2.3.1	Epidemiologie & Ätiopathogenese.....	19
2.3.2	Symptome & Diagnostik.....	20
2.3.3	Prognose und Verlauf.....	22
2.4	Eigene Fragestellung.....	23
3	MATERIAL UND METHODEN.....	24
3.1	Patienten und Kontrollpersonen	24
3.2	Magnetresonanztomographie.....	25
3.2.1	Funktionsweise.....	25
3.3	Gyrifizierungsindex	26
3.3.1	Allgemeine Definition	26
3.3.2	Grundlagen.....	27
3.4	Bestimmung des Gyrifizierungsindex (GI).....	28
3.5	Statistik	31
4	ERGEBNISSE	32
4.1	Charakterisierung der Stichprobe, demographische Variablen.....	32
4.2	Ergebnisse gegliedert nach psychiatrischer Diagnose.....	35
4.2.1	Kontrollgruppe vs. Bipolare Störung.....	35
4.2.2	Kontrollgruppe vs. Zwangsstörung	36
4.2.3	Schizophrenie vs. Kontrollgruppe	36
4.2.4	Schizophrenie vs. Bipolare Störung	37

4.2.5	Schizophrenie vs. Zwangsstörung	37
4.3	Ergebnisse aus der MANOVA (psychiatrische Diagnose x Händigkeit x Geschlecht)	38
4.3.1	Schizophrenie vs. andere diagnostische Gruppen (Fehlerwahrscheinlichkeit angepasst nach Simes-Hommel ¹)	39
4.3.2	Vergleich der anderen diagnostischen Gruppen ²	41
4.4	Fehlerbalken (gegliedert nach Diagnose)	43
4.4.1	Gyrifizierungsindex rechts	43
4.4.2	Gyrifizierungsindex links	44
5	DISKUSSION	45
5.1	Überblick der Ergebnisse	45
5.2	Gyrifizierung	46
5.3	Bisherige Studienlage des Gyrifizierungsindex bei Schizophrenie	48
5.4	Ursachen mangelnder Vergleichbarkeit der Studien	49
5.4.1	Messmethodik und untersuchte Schnitte	49
5.4.2	Manuelle Durchführung	51
5.5	GI und verschiedene Einflussfaktoren	53
5.5.1	Alter und Erkrankungsstadium	53
5.5.2	Geschlecht	54
5.5.3	Händigkeit	55
5.6	GI bei bipolaren Störungen und OCD	56
5.6.1	Bipolare Störung	56
5.6.2	Zwangsstörung	57
5.7	Schlussfolgerung	58
6	LITERATURVERZEICHNIS	59
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	68
8	DANKSAGUNG	69
9	LEBENS LAUF	70

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Einleitung:

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung multifaktorieller und komplexer Genese. Häufige Ergebnisse in der Schizophrenieforschung sind vielfältige Veränderungen der Hirnmorphologie und insbesondere der corticalen Strukturen (Harrison, P. J. 1999; McCarley et al. 1999). Das Ausmaß der corticalen Faltung kann mit Hilfe des GIs, der aus dem Quotienten von innerer zu äußerer Kontur berechnet wird, bestimmt werden (Zilles et al. 1988).

Eine signifikante frontale Hypergyrie bei Schizophrenen im Vergleich zu Kontrollpersonen ließ sich bereits sowohl bei Post-mortem-Studien (Vogeley et al. 2000) als auch in MRI-Studien (Vogeley et al. 2001) feststellen. Auch bei Untersuchungen von Hochrisikopatienten, die im Laufe ihres Lebens eine Schizophrenie entwickelten, konnte eine frontale Hypergyrie ermittelt werden (Harris et al. 2004b).

Veränderungen der Hirnstruktur wurden ebenfalls sowohl bei Patienten mit bipolarer Störung als auch bei Patienten mit Zwangsstörungen, festgestellt, wobei diese hierbei eher in subcorticalen Bereichen lagen (McDonald et al. 2004; Scherk et al. 2004; Saxena et al. 2001).

Die vorliegende Arbeit untersucht die Hypothese, ob eine Erhöhung des frontalen Gyrfizierungsindex ein spezifischer Marker für Schizophrenie ist, nicht aber bei Patienten mit bipolarer Störung oder Zwangsstörung vorkommt.

Methodik:

Die frontalen Gyrfizierungsindices von 11 Patienten mit Schizophrenie, 17 Patienten mit bipolarer Störung, 18 Patienten mit Zwangsstörungen sowie 22 gesunden

Probanden wurden mit Hilfe von MRT-Aufnahmen des Gehirns ermittelt und miteinander verglichen.

Ergebnisse:

Der rechte frontale GI von Patienten mit Schizophrenie war signifikant erhöht, sowohl verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe, als auch im Vergleich zu Patienten mit bipolarer Störung oder OCD.

Diskussion:

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung unterstreichen frühere Studien zu strukturellen Hirnveränderungen bei psychiatrischen Erkrankungen. Trotzdem erschweren unterschiedlichste Einflussfaktoren wie verschiedene Messmethodiken zur Ermittlung des GI oder auch Alter, Geschlecht und Händigkeit der untersuchten Probanden die Vergleichbarkeit und Reliabilität bisheriger Studien zum Gyrfizierungsindex.

Schlussfolgerung:

Legt man die Ergebnisse dieser Untersuchung zu Grunde, scheint der Gyrfizierungsindex ein spezifischer und prognostisch wichtiger Marker für Schizophrenie zu sein, nicht aber für bipolare Störungen oder Zwangsstörungen.

1.2 Englisch

Introduction:

Schizophrenia is considered as a disease with multifactorial and complex genesis. Brain abnormalities and especially cortical structural changes are findings concerning schizophrenia compiled in earlier times (Harrison, P. J. 1999; McCarley et al. 1999). The dimension of gyral folding can be determined using the Gyrification Index (GI), which is the ratio of the inner and the outer contour of the brain (Zilles et al. 1988).

Significant frontal hypergyria was found in schizophrenia in a post-mortem (Vogeley et al. 2000) and a magnetic resonance imaging (MRI) study as well (Vogeley et al. 2001). Likewise in a study of high-risk individuals who subsequently developed schizophrenia frontal hypergyria could be determined (Harris et al. 2004a).

Brain structural abnormalities have also been found in bipolar disorder, however predominantly in subcortical structures.

This study examines the hypothesis that an increase of the frontal Gyrification Index is specific for schizophrenia but not present in bipolar disorder or obsessive compulsive disorder.

Methods:

Frontal GI based on structural MRI scans of 11 first-episode schizophrenic patients, 17 subjects with bipolar disorder, 18 subjects with OCD and 22 healthy control subjects was determined.

Results:

Right frontal GI was significantly increased in schizophrenic patients as compared to controls, patients with bipolar disorder and OCD. No significant differences were found between patients with bipolar disorder, OCD and control subjects.

Discussion:

These results underline former studies concerning structural brain abnormalities in different psychiatric diseases. However, various factors like different methods of measuring as well as age, gender or handedness of the probands lead to a reduced comparability and reliability of recent studies.

Conclusion:

Frontal hypergyria seems to be a disease-specific marker for schizophrenia but not for bipolar disorder or OCD.

2 Einleitung

2.1 Schizophrenie

2.1.1 Epidemiologie & Ätiopathogenese

Die Prävalenz der Schizophrenie variiert je nach Literatur zwischen 0,14% und 0,46%, als Schlüsselindikator für das Morbiditätsrisiko liegt die Inzidenz weltweit zwischen 0,016 und 0,042% (Jablensky 2000). Das Morbiditätsrisiko liegt bei etwa 0,01% pro Jahr (Hafner 2000). Die Erkrankungshäufigkeit ist bei Männern und Frauen nahezu identisch (Hafner und an der Heiden 1997), wobei der Erkrankungsbeginn bei Männern signifikant früher ist. Bei ihnen liegt der Gipfel der Erstmanifestation im Alter von 21 Jahren, bei Frauen erst ca. 5 Jahre später im Alter von 26 Jahren (Olbrich 2003).

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung mit komplexer multifaktorieller Genese, die bislang noch nicht eindeutig geklärt ist. Aufgrund der Interaktion vielfältiger genetischer, biologischer und sozialer Einflussfaktoren sind die Theorien zur Ätiopathogenese der Schizophrenie bis heute Gegenstand zahlreicher Forschungen, die im Folgenden kurz erläutert werden.

Genetische Prädisposition

Die Ergebnisse aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien belegen die Annahme einer genetischen Grundlage der schizophrenen Erkrankung (Kendler und Diehl 1993; McGuffin et al. 1995; Portin und Alanen 1997). So liegt das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie in betroffenen Familien deutlich höher als in der Durchschnittsbevölkerung und nimmt mit steigendem Verwandtschaftsgrad zu (Kendler und Gardner 1997). Beispielsweise steigt das Erkrankungsrisiko für die Kinder, wenn beide Elternteile erkrankt sind auf 40 %. Auch die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen ist mit etwa 46 % wesentlich höher, während zweieiige Zwillinge mit 14 % kein wesentlich höheres Erkrankungsrisiko als normale

Geschwister haben (Sullivan et al. 2003). Auch Adoptionsstudien bestätigten den starken Einfluss der genetischen Disposition (Kendler et al. 1994; Kety et al. 1994). Die Konkordanzraten eineiiger Zwillinge verdeutlichen, dass die genetische Disposition keinen determinierenden Charakter hat und lediglich einen Ansatzpunkt für die Genese der Schizophrenie darstellt. 80 % aller schizophrenen Erkrankungen treten sporadisch auf, ohne eine familiäre Häufung erkennen zu lassen.

Biochemische Ansätze

Bereits in den 70er Jahren wurde von S.H. Snyder und A. Carlsson die Dopaminhypothese formuliert, die besagt, dass die schizophrene Symptomatik durch Regulationsstörungen im Dopaminstoffwechsel verursacht wird (dopaminerge Hyperaktivität, vor allem im limbischen System). Die Dopaminhypothese wird vorrangig durch die Tatsache gestützt, dass die antipsychotische Wirkung von Neuroleptika auf der Blockade von Dopaminrezeptoren basiert.

In der Pathogenese der Schizophrenie ist nicht nur Dopamin von Bedeutung, sondern auch die Beteiligung anderer Transmittersysteme werden in der Pathogenese der Schizophrenie diskutiert. So wird unter anderem eine Verminderung der glutamergen Transmission (Kornhuber und Weller 1994), serotonerge Dysfunktion (Meltzer 1989) sowie eine Reduktion corticaler GABAergen Interneurone (van Kammen et al. 1998) beschrieben. Schlussendlich ist wohl von einer komplexen Dysbalance verschiedener Neurotransmitter auszugehen.

Hirnmorphologische Befunde

Durch eine Vielzahl von Post-mortem- und In-vivo-Untersuchungen konnten morphologische Besonderheiten in Gehirnen schizophrener Patienten festgestellt werden. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Parenchymverluste und cytopathologische Veränderungen in limbischen Strukturen, der Frontal- und Temporallappen. Diese Veränderungen scheinen Folgen einer frühen Hirnentwicklungsstörung zu sein (Bogerts 1999).

Bei einem Teil der Patienten sind nicht nur innere Liquorräume (Seitenventrikel und 3. Ventrikel), sondern auch äußere Liquorräume (corticale Sulci, Fissuren und Zisternen) erkennbar erweitert. In Untersuchungen an Schizophrenie verstorbenen

Patienten wurden in den zentralen limbischen Strukturen abnorme Zellanordnungen (Kovelman und Scheibel 1984), verminderte Nervenzellzahlen (Falkai und Bogerts 1986) und Parenchymverlust (Bogerts et al. 1990) gefunden. Außerhalb des limbischen Systems fanden sich Veränderungen im Thalamus, im Corpus Callosum, im Pallidum, in der Substantia nigra und in dem Locus coeruleus (Shenton et al. 2001). Ebenso konnten in den Temporallappen progressive Volumenreduktionen festgestellt werden, sowohl bei in der Kindheit Erkrankten (Jacobsen et al. 1998; Rapoport et al. 1999), als auch bei Erwachsenen mit Erstmanifestation (DeLisi et al. 1995) und chronisch kranken schizophrenen Patienten (Mathalon et al. 2001).

Psychologische und soziale Belastungsfaktoren

Zu den Risikofaktoren, die im Rahmen des Vulnerabilitäts-Stress-Modells - neben genetischer Disposition und hirmorphologischen Veränderungen - in einen kausalen Zusammenhang mit der Entstehung einer Schizophrenie gebracht werden, gehören verschiedene psychologische und soziale Komponenten. Jede Form psychosozialer Überstimulation in Form von z.B. emotionaler Anspannung oder beruflichem Stress scheint das Auftreten schizophrener Positivsymptomatik zu begünstigen (Das et al. 1997; Nuechterlein et al. 1994). Im Gegensatz dazu führt psychosoziale Unterstimulation in vielen Fällen zu Residualzuständen, die durch eine auffallende schizophrene Negativsymptomatik geprägt sind.

Andere Einflussfaktoren

Weiterhin werden als maßgebliche Risikofaktoren Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (Preti et al. 2000) oder Störungen in der Kindheitsentwicklung (Curtis et al. 2000) diskutiert. Sowohl maternale als auch kindliche Infektionen (Edwards 2007; Fan et al. 2007) und Fehlernährung in der Schwangerschaft (Penner und Brown 2007) gelten als Risikofaktoren. Auch eine Geburt im Winter (Hultman et al. 1999) oder in städtischer Umgebung (Lewis et al. 1992) erhöht das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken.

2.1.2 Symptome & Diagnostik

Bewertung der Schizophreniesymptome nach Kurt Schneider

Von dem Psychiater K. Schneider wurden für die Schizophrenie die Symptome nach ihrem Vorhersagewert für die definitive Diagnose in verschiedene Klassen eingeteilt. Das Konzept von K. Schneider ist heute in den diagnostischen Kriterien nach ICD-10 oder DSM-IV enthalten.

Symptome 1. Ranges	Symptome 2. Ranges
<ul style="list-style-type: none"> • Dialogisierende Stimmen • Kommentierende Stimmen • Leibliche Beeinflussungserlebnisse • Gedankenbeeinflussung • Gedankenentzug • Gedankenausbreitung • Gefühl des Gemachten • Wahnwahrnehmung 	<ul style="list-style-type: none"> • Sonstige akustische Halluzinationen • Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten • Wahneinfälle • Ratlosigkeit • Depressive und frohe Verstimmung • Erlebte Gefühlsverarmung

Tabelle 1: Schizophrene Symptome 1. und 2. Ranges (nach Kurt Schneider 1992)

Diagnostische Leitlinien der Schizophrenie nach ICD-10

Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie ist mindestens ein eindeutiges Symptom der Gruppen 1, 2, 3 und 4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5, 6, 7 oder 8. Diese Symptome müssen fast ständig während eines Monats oder länger eindeutig vorhanden gewesen sein.

<ol style="list-style-type: none">1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Wahninhalte anderer Art, Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Tätigkeiten, Empfindungen.3. Kommentierende Stimmen oder dialogische Stimmen, die über den Patienten sprechen4. Anhaltender, kulturell unangemessener und unrealistischer Wahn5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet von undeutlich ausgebildeten Wahngedanken oder von anhaltenden überwertigen Ideen6. Denkerfahrenheit oder Danebenreden7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien, Mutismus, Stupor8. Negativsymptome im Sinne von Apathie, Sprachverarmung, Affektverarmung oder -verflachung, sozialer Rückzug mit Ausschluss einer Verursachung durch neuroleptische Medikation oder Depression
--

Tabelle 2: Diagnostische Leitlinien der Schizophrenie nach ICD-10

Bei voller Symptomausprägung der Schizophrenie stehen Störungen folgender Funktionen im Vordergrund:

- Konzentration und Aufmerksamkeit
- inhaltliches und formales Denken
- Ich-Funktionen
- Wahrnehmung
- Intentionalität und Antrieb
- Affektivität und Psychomotorik

Tabelle 3: Störungen bei voller Symptomausprägung der Schizophrenie (nach Gaebel und Falkai 1994)

Inhaltliche und formale Denkstörungen sowie Störung von Ichfunktionen und Wahrnehmung werden hierbei zur Plus-Symptomatik gezählt, Störungen von Intentionalität, Antrieb, Affektivität und Psychomotorik werden als Negativ-Symptomatik bezeichnet.

Eine lang andauernde Störung von Konzentration und Aufmerksamkeit wird im Zusammenhang mit einer kognitiven Dysfunktion als Bestandteil der Negativ-Symptomatik angesehen.

Carpenter 1996 unterteilt die Negativsymptomatik nochmals in eine primäre und eine sekundäre. Unter der primären versteht er Symptome, die direkt mit der Krankheit zusammenhängen, wie Antriebsverminderung und Affektverflachung, unter der sekundären das Ergebnis fehlgeschlagener Coping-Versuche des Patienten mit der Krankheit und die Folgen langfristiger Unterstimulation. Hierzu zählen etwa sozialer Rückzug, emotionale Verarmung oder Verflachung, Antriebsverlust, Willensschwäche, Apathie, mangelnde Körperpflege, psychomotorische Verlangsamung, starker Gewichtsverlust und Perseveration. Zusätzlich muss zwischen echten negativen Symptomen und Begleiterscheinungen, bedingt durch die Einnahme eines Neuroleptikums, unterschieden werden.

2.1.3 Prognose & Verlauf

Ebenso wie die Entstehung, so ist auch der Verlauf der Schizophrenie sehr vielfältig und meist fluktuierend.

Durch die ICD-10 werden folgende Verlaufsformen charakterisiert:

- Kontinuierlich
- Episodisch, mit zunehmenden Residuen
- Episodisch, mit stabilen Residuen
- Episodisch, remittierend
- Unvollständige Remission
- Vollständige Remission

Tabelle 4: Klassifikation der Verlaufsformen bei Schizophrenie nach ICD-10

Bei $\frac{3}{4}$ der Patienten geht der ersten psychotischen Episode eine durchschnittlich fünf Jahre andauernde Prodromalphase mit hauptsächlich depressiven und negativen Symptomen voraus, die meist nicht erkannt wird. Die Diagnose Schizophrenie wird oft erst beim Auftreten psychotischer Symptome gestellt (Hafner 2000),

Krankenhauseinweisung und Erstbehandlung erfolgt meist aufgrund der Positivsymptomatik. Die Erkrankungsdauer vor Behandlungsbeginn stellt einen wichtigen Vorhersagefaktor für den Verlauf dar (Ran et al. 2003). Auch verbessern frühe Interventionsprogramme den Langzeitverlauf (Harrison, G. et al. 2001). Trotz interindividuell sehr unterschiedlicher Verläufe stellt sich in der Regel Ende der ersten Episode eine Plateauphase ein, die sich entgegen früheren Vorstellungen nicht nach einigen Jahren bessert, sondern entsprechend den Ergebnissen von Parallelstudien stabil bleibt (Hafner 2000). Die Spanne des Langzeitverlaufs reicht von vollständiger Remission bis zu schwerer Chronifizierung.

2.2 Bipolare Störungen

2.2.1 Epidemiologie & Ätiopathogenese

Auch bipolare Störungen zeichnen sich durch eine starke erbliche Komponente aus. Die Erstmanifestation liegt meist zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt, wobei manische Phasen in der Regel früher auftreten als depressive Phasen. Treten die Symptome in einem höheren Lebensalter auf, sind andere, besonders neurologische oder endokrinologische Erkrankungen auszuschließen (Muller-Oerlinghausen et al. 2002). Reihenfolge, Verlauf und Dauer der depressiven, manischen und symptomfreien Intervalle sind sehr variabel und meist beim individuellen Patienten nicht vorhersehbar. Auch das Verhältnis der Häufigkeit depressiver und manischer Episoden ist von Patient zu Patient ganz unterschiedlich.

Im Gegensatz zur Major Depression treten bipolare Störungen bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf (Major Depression ♀ : ♂ = 2 : 1). Die Lebenszeitprävalenz in der Allgemeinbevölkerung, d.h. die Wahrscheinlichkeit im Laufe seines Lebens an einer bipolaren Störung zu erkranken, beträgt für die Bipolar-I-Störung 0,4 bis 1,6 %, für die Bipolar-II-Störung 0,5 % (DSM-IV, 1994).

2.2.2 Symptome & Diagnostik

Nach dem DSM-IV werden die Bipolar-I-Störung (BPD-I) und die Bipolar-II-Störung (BPD-II) differenziert, wobei die BPD-I durch das Vollbild einer Manie und das Auftreten mindestens einer depressiven Phase in der Krankheitsgeschichte gekennzeichnet ist. Bei Vorliegen einer BPD-II sind neben dem Vollbild einer Depression nur einzelne hypomane Episoden zu finden.

Sowohl die Depression als auch die Manie sind im Wesentlichen durch Störungen in den Bereichen Antrieb, Affektivität, Befindlichkeit, Denken und Biorhythmen gekennzeichnet. Die Leitsymptome einer Depression sind depressive Verstimmung,

Antriebsminderung, Interessenverlust, sowie Freudlosigkeit (DSM-IV, 1994). Besonders Schlafstörungen stehen in engem Zusammenhang mit ausgeprägten Stimmungsschwankungen im Tagesverlauf. Fokussierung auf negative Denkinhalte sowie Grübelgedanken führen häufig zu formalen Denkstörungen. Auch Gefühle der Wertlosigkeit und Schuld sind in einer depressiven Phase typisch. Bei besonders schwerer Ausprägung kann sich auch ein depressiver Wahn ausbilden, wobei Schuldwahn, hypochondrischer Wahn und Verarmungswahn vorherrschen (Tolle 1998).

Zusätzlich zu diesen Beschwerden entwickelt sich häufig eine psychosomatische Reaktionsbildung mit zahlreichen, zum Teil ausgeprägten vegetativen und somatischen Störungen. Die Gesamtheit der Symptome muss mindestens über einen Zeitraum von zwei aufeinander folgenden Wochen an fast jedem Tag bestehen, um von einer depressiven Episode zu sprechen (DSM-IV, 1994).

Die Leitsymptome einer manischen Phase sind eine euphorische, gehobene Stimmung, Hyperaktivität, Rededrang sowie ein übersteigertes Selbstwertgefühl bis hin zu Größenwahn. Die abnorm gehobene Stimmung kann rasch in Reizbarkeit übergehen; häufig wird eine Affektlabilität mit Schwankungen zwischen Euphorie und negativer Erregtheit beobachtet. Psychomotorische Unruhe und Rastlosigkeit mit ständigem Umherlaufen sind ebenfalls typisch. Diese gesteigerte Aktivität lässt sich bis in den Bereich des Denkens und Redens verfolgen, was sich in Gedankenrasen und Rededrang äußert. Im Gegensatz zu einer depressiven Phase zeigt sich ein stark vermindertes Schlafbedürfnis.

Diese Symptome müssen über einen Zeitraum von mindestens einer Woche bestehen, um die Diagnose einer manischen Episode stellen zu können. Des Weiteren muss eine schwere Ausprägung vorliegen, die den Patienten beruflich und sozial dermaßen einschränkt, dass er seinen bisherigen Verpflichtungen nicht nachkommen kann (DSM-IV, 1994). Eine leichtere Ausprägung der Symptome mit einer meist fehlenden Krankheitseinsicht erfüllt eher die Kriterien einer Hypomanie.

2.2.3 Prognose und Verlauf

Die manisch-depressive Erkrankung ist mit einer hohen Rezidivrate verbunden (Solomon et al. 1995). Im Laufe des Lebens scheinen die Episoden der Krankheit in kürzeren Abständen zu folgen und schwerer zu verlaufen. Bei etwa 5-15 % aller Betroffenen treten während eines Zeitraumes von 12 Monaten 4 oder mehr Phasen auf. Dieser Verlauf wird als „Rapid Cycling“ bezeichnet und geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher. Die Mortalitätsrate ist ebenfalls 2-3fach höher als in der Allgemeinbevölkerung; 10 bis 20 % aller an einer bipolaren Störung Erkrankten begehen Suizid, 25 bis 50 % unternehmen mindestens einen Selbstmordversuch in ihrem Leben (Jamison 2000). Ein weiterer erschwerender Faktor ist das häufige simultane Auftreten weiterer psychiatrischer Erkrankungen. Die bedeutendsten Komorbiditäten hierbei sind die Angststörungen sowie der Substanzmissbrauch (Suppes et al. 2000).

2.3 Zwangsstörungen

2.3.1 Epidemiologie & Ätiopathogenese

Die Lebenszeitprävalenz der Zwangsstörung liegt zwischen 1,94 % und 3,29 % (Karno et al. 1988). Die Zwangsstörung ist die vierthäufigste psychiatrische Erkrankung und beginnt meist im frühen Erwachsenenalter (Rasmussen und Eisen 1994). Ungefähr 95% aller Zwangsstörungen entwickeln sich vor dem 40. Lebensjahr, wobei Frauen tendenziell etwas häufiger betroffen sind als Männer (Cillicilli et al. 2004; Grabe et al. 2000). In der Praxis ist es häufig schwierig, differentialdiagnostisch die Zwangsstörung von den psychotischen Störungen abzugrenzen. So leiden ca. 14 % der Zwangspatienten zusätzlich unter psychotischen Symptomen (Lochner und Stein 2003). Umgekehrt wird die Prävalenz zwanghafter Gedanken/Handlungen bei schizophrenen Patienten auf 30–59 % geschätzt, wobei zwischen 8–23 % der Schizophrenen die Kriterien für die Zwangsstörung sogar vollständig erfüllen (Lysaker et al. 2000).

Der klassische Ansatz zur Entstehung von Angststörungen, der später auch für die Erklärung der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Zwängen herangezogen wurde, hat Mowrer im Jahr 1947 im Rahmen des so genannten 2-Faktoren-Modells entwickelt. Der Grundgedanke dieses Modells ist, dass Prozesse der klassischen Konditionierung bei der Entstehung von Zwängen die entscheidende Rolle spielen. Zur Aufrechterhaltung des Zwangsverhaltens trägt die Vermeidungsreaktion bzw. die neutralisierende Handlung durch ihre spannungsreduzierende Wirkung bei.

In der so genannten Preparedness-Hypothese postulieren die Autoren, dass sich die Zwänge nicht als Reaktion auf beliebige externe Reize ausbilden, sondern immer an solche Bedingungen gebunden sind, die eine große biologische und evolutionäre Relevanz besitzen wie z. B. Schmutz, Sexualität, Schuld oder Kontrolle. Diese Verhaltensweisen sind zum großen Teil kulturell bedingt, wie z. B. Reinigungsrituale oder ritualisierte Verhaltensmuster beim Umgang mit der Sexualität. Sie dienen der Reduktion der Unsicherheit bzw. Angst beim Umgang mit wichtigen Themen im sozialen Bereich (Reinecker 1998a).

Die meisten Befunde sprechen für eine hirnorganische Schädigung als Ursache der Zwangsstörungen. So treten Zwangsphänomene vermehrt bei hirnorganischen Erkrankungen wie Encephalitis lethargica oder Chorea minor auf.

Sowohl eine Beteiligung des Serotonin- als auch des Dopamin-Systems wird diskutiert. Hierfür spricht die Wirksamkeit serotonerger Medikamente bei der Behandlung von Zwangsstörungen einerseits, das Auftreten von Zwangssymptomen nach chronischem Kokainmissbrauch andererseits. Eine genetische Komponente scheint ebenfalls wahrscheinlich, nachdem eine höhere Konkordanzrate bei eineiigen als bei zweieiigen Zwillingen festgestellt wurde.

2.3.2 Symptome & Diagnostik

Die Diagnose der Zwangsstörung wird gestellt, wenn folgende Kriterien nach DSM-IV (Saß 2001) erfüllt werden:

- 1 Es kommen bei einer Person entweder Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen vor.

Zwangsgedanken werden wie folgt definiert:

- wiederkehrende und anhaltende Gedanken, Impulse oder Vorstellungen, die als aufdringlich und unangemessen empfunden werden und die ausgeprägte Angst und großes Unbehagen hervorrufen
- diese Gedanken, Impulse oder Vorstellungen sind nicht nur übertriebene Sorgen über reale Lebensprobleme
- die Person versucht, diese Gedanken, Impulse oder Vorstellungen zu ignorieren oder zu unterdrücken oder sie mit Hilfe anderer Gedanken oder Tätigkeiten zu neutralisieren
- die Person erkennt, dass die Zwangsgedanken, -impulse oder -vorstellungen ein Produkt des eigenen Geistes sind (nicht von außen auferlegt wie bei der Gedankeneingebung im Rahmen einer Psychose).

Tabelle 5: Definition von Zwangsgedanken nach DSM-IV

Zwangshandlungen definiert man als:

- wiederholte Verhaltensweisen (z. B. Händewaschen, Ordnen, Kontrollieren) oder gedankliche Handlungen (z. B. Beten, Zählen, Wörter leise wiederholen), zu denen sich die Person als Reaktion auf einen Zwangsgedanken oder aufgrund von streng zu befolgenden Regeln gezwungen fühlt
- die Verhaltensweisen oder die gedanklichen Handlungen dienen dazu, Unwohlsein zu verhindern oder zu reduzieren oder gefürchteten Ereignissen oder Situationen vorzubeugen; diese Verhaltensweisen oder gedankliche Handlungen stehen jedoch in keinem realistischen Bezug zu dem, was sie zu neutralisieren oder zu verhindern versuchen, oder sie sind deutlich übertrieben.

Tabelle 6: Definition von Zwangshandlungen nach DSM-IV

- 2 Zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Störung hat die Person erkannt, dass die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen übertrieben oder unbegründet sind.
- 3 Die Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen verursachen erhebliche Belastung, sind zeitaufwendig (mehr als eine Stunde pro Tag) oder beeinträchtigen deutlich die normale Tagesroutine der Person, ihre beruflichen (oder schulischen) Funktionen oder die üblichen Aktivitäten und Beziehungen.
- 4 Falls eine andere Achse-I-Störung vorliegt, so ist der Inhalt der Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen nicht auf diese beschränkt (z. B. starkes Beschäftigtsein mit Essen bei Vorliegen einer Essstörung, Haareausziehen bei Vorliegen einer Trichotillomanie, Grübeln und Schuld bei Vorliegen einer Major Depression).
- 5 Das Störungsbild geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.

Zwangsstörungen treten sehr oft in Komorbidität mit anderen Störungen auf. Die häufigsten assoziierten Erkrankungen sind unipolare Depressionen, Ticstörungen und Angsterkrankungen. In Abhängigkeit von den Komorbiditätsmustern variiert auch der Therapieerfolg. Aus diesem Grund wird die Hypothese diskutiert, dass Zwangsstörungen pathognomonisch unterschiedliche Subtypen umfassen (Horesh et al. 1997).

2.3.3 Prognose und Verlauf

Auch Zwangsstörungen sind von häufig rezidivierenden Episoden gekennzeichnet. So verzeichneten Perugi et al. 1998 in ihrer Studie bei 27.4% der Patienten einen episodischen Verlauf, der durch eine vollständige Remission der Zwangssymptome für mindestens sechs Monate gekennzeichnet war. 72.6% Patienten hingegen zeigten einen chronischen Verlauf.

In einer Studie, die den Verlauf und die Prognose von 47, unter Zwangsstörungen leidenden Kindern untersuchte, wurde festgestellt, dass Patientinnen häufiger variable Krankheitsverläufe zeigen, bei männlichen Studienteilnehmern die Zwangsstörung im Laufe des Lebens eher chronifiziert. Bei beiden Geschlechtern wurde ein Fortbestehen von Zwangssymptomen im Erwachsenenalter beobachtet. Die Schwere der Zwangserkrankung in der Kindheit war hierbei der wesentliche Vorhersagewert. (Thomsen 1995).

2.4 Eigene Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Hypothese, ob der Gyrifizierungsindex ein spezifischer Marker für Hirnveränderungen bei Schizophrenie ist, wohingegen aber eine frontale Hypergyrie bei Patienten mit bipolaren Störungen oder Zwangsstörungen nicht festzustellen ist.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten und Kontrollpersonen

An der Studie nahmen elf Patienten mit Schizophrenie, 17 Patienten mit bipolarer Störung, 18 Patienten mit Zwangsstörung sowie 22 gesunde Kontrollpersonen teil. Die Gruppe der Kontrollpersonen bestand aus klinisch gesunden Personen ohne psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte.

Alle beteiligten Personen erteilten vor Durchführung der Tests ihr schriftliches Einverständnis hinsichtlich der Teilnahme, der Verwertung und Verarbeitung der Testergebnisse sowie der Verwertung klinischer Daten. Alle in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten stammen aus der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Sie wurden dort untersucht und nach den üblichen diagnostischen Kriterien (DSM-IV, ICD-10) den entsprechenden Krankheitsbildern zugeordnet.

3.2 Magnetresonanztomographie

3.2.1 Funktionsweise

Die Kernspintomographie macht sich magnetische Eigenschaften körpereigener Wasserstoffatomkerne zunutze. Zunächst erzeugt der Kernspintomograph ein Magnetfeld, in dem sich die körpereigenen Wasserstoffatomkerne ausrichten. Danach gibt das Gerät ein Radiosignal ab, die Wasserstoffatome geraten in Schwingung. Wird das Signal abgeschaltet, kehren die Atomkerne in ihre Ausgangslage zurück und hinterlassen dabei elektrische Impulse (Kernresonanz). Empfangsspulen messen schließlich die abgegebene Energie. Aus den Impulsen errechnet ein Computer Informationen über die Zusammensetzung des Gewebes und setzt sie in Schnittbilder um.

3.3 Gyrifizierungsindex

3.3.1 Allgemeine Definition

Der Berechnung des Gyrifizierungsindex liegt die komplexe Faltung des menschlichen Gehirns zugrunde. Im Cortex cerebri entstehen während der Hirnentwicklung Vertiefungen (Sulci) und Windungen (Gyri).

Um den Gyrifizierungsindex zu berechnen, misst man zunächst die Länge der inneren Kontur des Cortex bis in die einzelnen Tiefen der Sulci hinein. Anschließend wird die äußere Hirnkontur entlang der höchsten Stellen der Gyri bestimmt. Bildet man den Quotienten aus innerer und äußerer Hirnkontur, erhält man den so genannten Gyrifizierungsindex (GI).

$$\text{GI} = \frac{\text{Innere}}{\text{Äußere}} \text{Kontur}$$

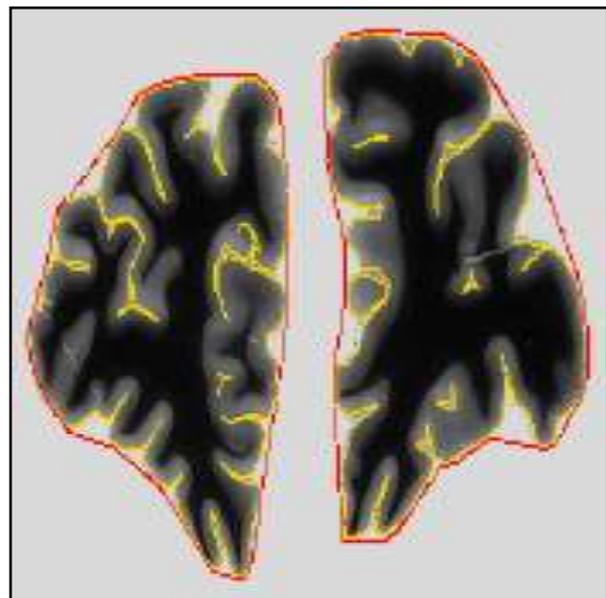


Abb.2: Zilles et al., Anat Embryol, 1988

3.3.2 Grundlagen

Die cerebrale Gyrifizierung, d.h. das Ausmaß der Hirnfaltung, ist für die funktionelle Hirnstruktur von großer Relevanz, um die phylogenetisch zunehmende Cortexoberfläche im Schädel unterzubringen (Welker 1990; Zilles et al. 1988). Die Zunahme der Hirnfaltung ist dabei so bemessen, dass Hirnvolumen und Cortexoberfläche nahezu proportional zueinander zunehmen (Armstrong et al. 1995).

Die cerebrale Gyrifizierung beginnt in der 22. ontogenetischen Woche; ihr Ausmaß ist stark abhängig von der Lokalisation. So findet sich die ausgeprägteste Gyrifizierung im präfrontalen und parieto-temporo-occipitalen Cortex, die am schwächsten ausgebildete Gyrifizierung im Bereich der primär sensorischen Cortices (Zilles et al. 1988).

Zu Beginn des ersten Lebensjahres hat das menschliche Gehirn das adulte Ausmaß der Gyrifizierung erreicht und bleibt trotz weiter steigendem Hirnvolumen konstant. Das erklärt Armstrong damit, dass in der Ontogenese zwischen primären bzw. sekundären Sulci und tertiären Sulci unterschieden werden muss. Lediglich die primären bzw. sekundären Sulci, die ontogenetisch früh entstehen, bestimmen das Ausmaß der Gyrifizierung. Tertiäre Sulci entstehen erst in der späteren Hirnentwicklung und sorgen dafür, dass das einmal erreichte Ausmaß der Gyrifizierung während des Hirnwachstums konstant bleibt.

3.4 Bestimmung des Gyrifizierungsindex (GI)

Bei der Durchführung der MRT wurde ein 1,5 Tesla-Siemens-Magnetom verwendet. Die T1-gewichteten Bilder wurden mittels einer schnellen Gradient-Echo-Sequenz (MPRAGE) mit 176 fortlaufenden Schnitten von 1 mm Dicke sowie einer Pixelgröße von 1 x 1 mm aufgenommen. Den einzelnen Schnitten für die Messungen des Gyrifizierungsindex des Frontallappens wurden vorherige Untersuchungen zugrunde gelegt (Vogeley et al. 2000, Vogeley et al. 2001).

Zunächst wurden die digitalisierten MRT-Aufnahmen so ausgerichtet, dass die Coronal - Ebene senkrecht zur AC - PC – Linie stand. Als Index-Schnitt für jede Messung wurde die anteriore Grenze des Corpus Callosum im Coronarschnitt bestimmt. Zwei weitere Coronal-Schnitte, 10 und 20 mm anterior des Index-Schnittes gelegen, wurden als zusätzliche GI - Messbereiche verwendet (Abb.3).

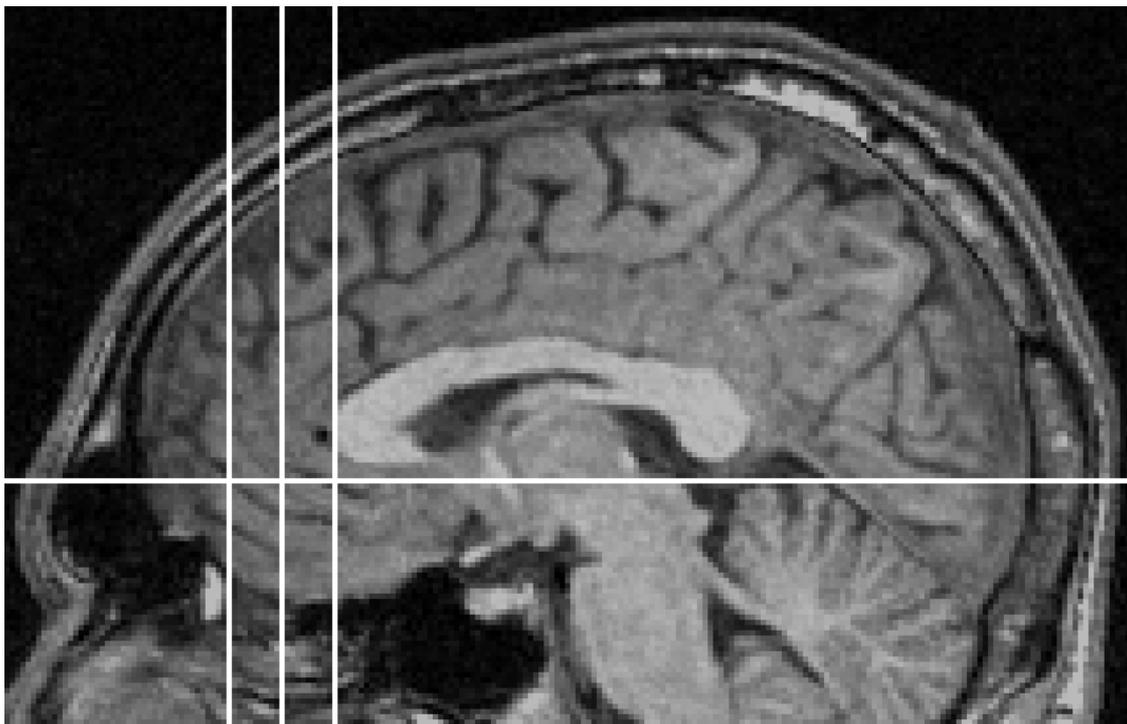


Abb. 3: Sagittale Sicht eines MRT-Bildes ausgerichtet entlang der Commissura anterior – Commissura posterior.

Die Positionen der Scans, die für die GI-Messung verwendet wurden, sind durch vertikale Linien im Lobus frontalis an der vorderen Grenze des Corpus Callosum (CC) und zwei zusätzliche Schnitte, 10 und 20 mm vor dem CC, dargestellt.

Um den GI zu berechnen zu können, wurde jeweils die innere und äußere Kontur eines Schnittes gemessen. Zur Bestimmung der inneren Kontur wurde eine Linie entlang den Cortex gelegt, die bis in die Tiefen der Sulci hineinreichen sollte, die äußere Kontur wurde durch eine Verbindungslinie zwischen den einzelnen Gyri im entsprechenden Schnitt ermittelt. Der GI wurde mittels des Quotienten aus innerer und äußerer Kontur errechnet. Anschließend wurde der mittlere GI aus den drei oben erwähnten Schnitten berechnet.

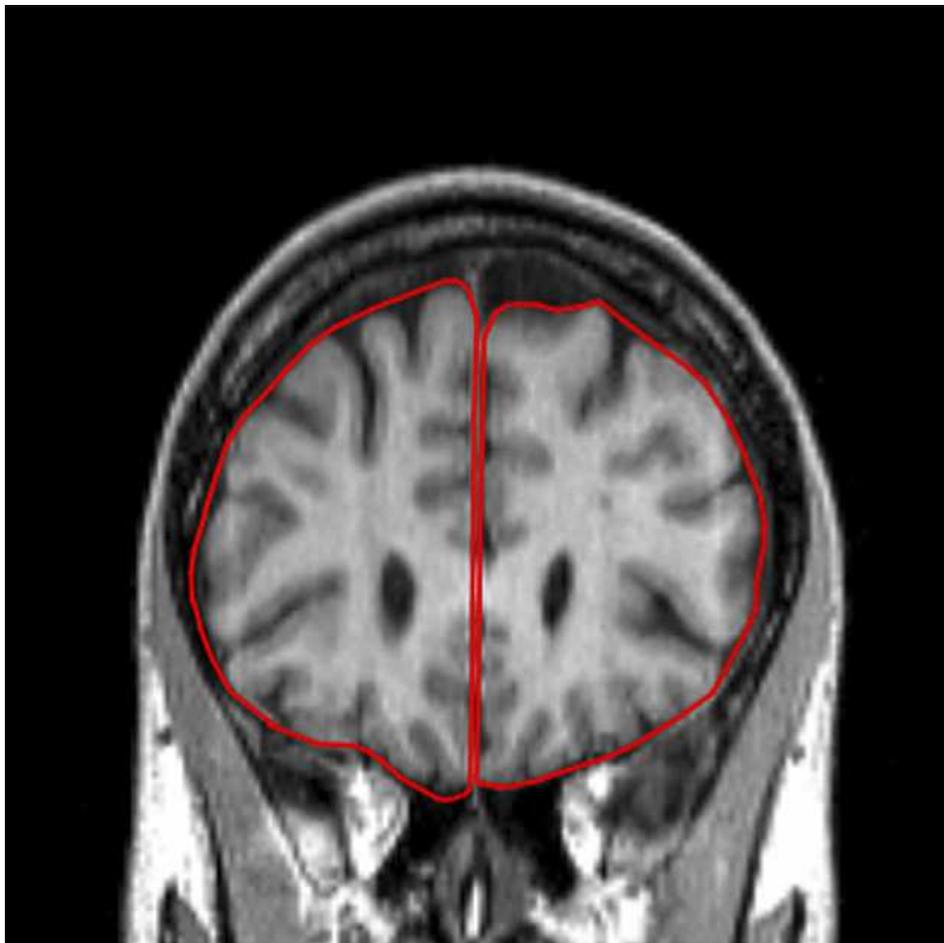


Abb.4: Markierung der äußeren Kontur (Falkai et al., 2007 Journal of Psychiatric Research 41 (2007) 805–813)

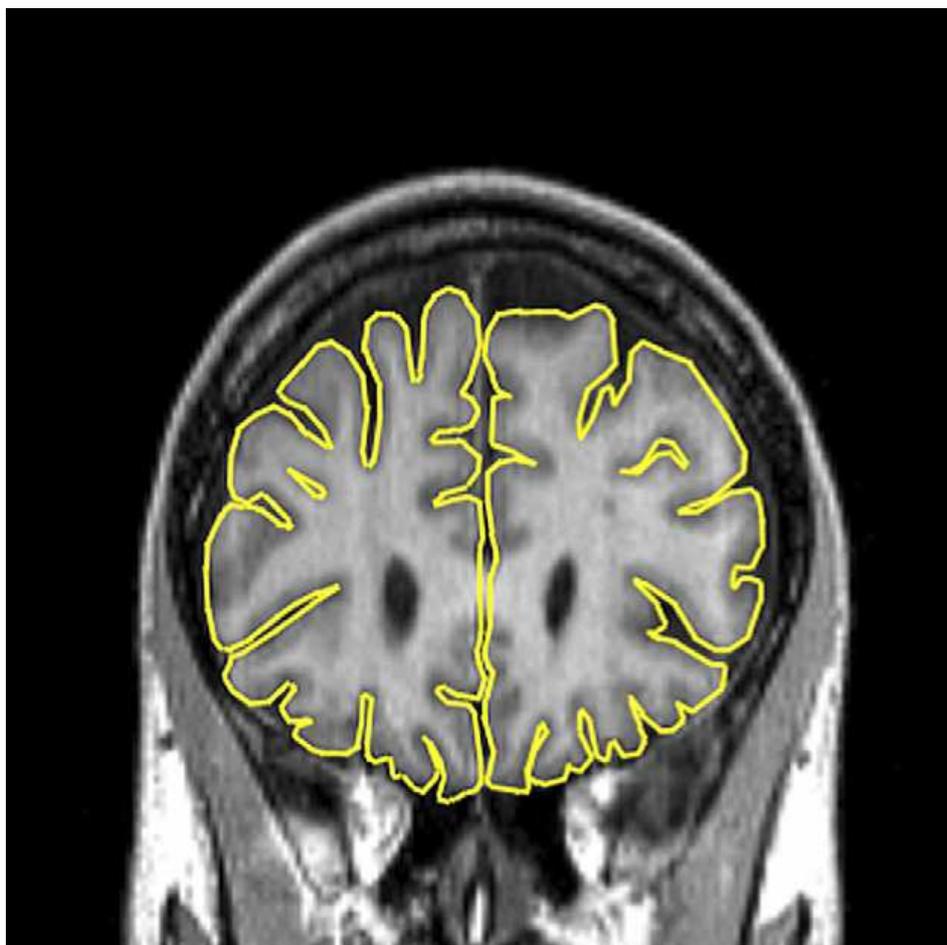


Abb. 5: Markierung der inneren Kontur (Falkai et al., 2007 Journal of Psychiatric Research 41 (2007) 805–813)

3.5 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mittels SPSS 10.0 für Windows (Norusis 2000) mit Hilfe von zweiseitigen Tests durchgeführt. Signifikanzniveau war $\alpha = 0.05$. Zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme wurde der Kolmogorov-Smirnov Test angewandt. Ausreißer und Extremwerte wurden mittels Boxplots ermittelt. Abhängige Variablen waren rechter und linker GI, unabhängiger Faktor war die psychiatrische Diagnose bestehend aus einer gesunden Kontrollgruppe, Patienten mit bipolarer Störung, Patienten mit Zwangsstörung und schizophrenen Patienten.

Folgende Hypothesen wurden überprüft:

- 1) Der mittlere frontale GI ist bei schizophrenen Patienten beidseits erhöht im Vergleich zu den anderen Patientengruppen.
- 2) Zwischen Patienten mit bipolarer Störung, Zwangsstörung und gesunden Kontrollpatienten besteht kein Unterschied im mittleren ermittelten GI.

Eine schrittweise lineare Regression mit den unabhängigen Variablen Alter, Körpergröße, Bildung und Händigkeit wurde zunächst durchgeführt. Die Ergebnisse dieser vorausgehenden statistischen Tests bestimmte dann die eigentliche Analyse. In die folgende Varianzanalyse (ANOVA) wurden die Faktoren Diagnose, Geschlecht und Händigkeit miteinbezogen. Unter Berücksichtigung der Probleme bei Mehrhypothesen-Tests wurden die Wahrscheinlichkeiten für Fehler 1. Art bei Hypothese 1) durch einen verbesserten Bonferroni Test von Hommel 1988, basierend auf dem Simes-Test (Simes 1986), adjustiert. Die Fehlerwahrscheinlichkeiten für Hypothese 2) wurden nicht abgeglichen, da ja hierbei festgestellt werden soll, dass kein Unterschied im frontalen GI zwischen den Patientengruppen besteht. Bei negativen Ergebnissen wurde eine post - hoc - Power - Analyse mit einer Effektgröße von $\delta = 0,8$ durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Stichprobe, demographische Variablen

Die deskriptive Statistik der demographischen Variablen unterteilt nach Diagnosegruppen findet sich in Tabelle 7.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung war bei Patienten mit bipolarer Störung am größten. Bei den schizophrenen Patienten und in der Kontrollgruppe fanden sich die kleinsten Mittelwerte hinsichtlich des Alters. Aus der einfaktoriellen ANOVA ergaben sich signifikante Altersdifferenzen ($F = 6,9$; $p = 0,001$).

Bei Betrachtung der Bildung der Probanden zeigten sich Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. So war die Anzahl der Bildungsjahre bei den schizophrenen Patienten am kleinsten, in der Kontrollgruppe am größten. Dabei zeigte sich eine signifikante Bildungsdifferenz in der einfaktoriellen ANOVA ($F = 7,92$; $p = 0,000$).

Auch im Bezug auf die Bildung der Eltern ergaben sich Trends hinsichtlich Verteilungsdifferenzen innerhalb der untersuchten Gruppen. In der Kontrollgruppe war die Anzahl der väterlichen Bildungsjahre am höchsten, bei den Zwangspatienten am niedrigsten ($F = 2,74$; $p = 0,051$). Die Anzahl der mütterlichen Bildungsjahre war in der Gruppe der schizophrenen Patienten am größten, in der Gruppe der Patienten mit bipolaren Störungen am niedrigsten ($F = 4,61$; $p = 0,006$).

Betrachtet man die Geschlechterverteilung in den untersuchten Gruppen, fällt auf, dass der Anteil männlicher Patienten in der Gruppe der schizophrenen Patienten am höchsten und in der Gruppe der Zwangspatienten am kleinsten war. Beim Chi^2 -Test auf Unabhängigkeit ergab sich ein Trend auf Geschlechts-Verteilungsdifferenzen zwischen den Diagnosegruppen ($\text{Chi}^2 = 7,0$; $p = 0,071$).

Hinsichtlich der Faktoren Größe und Gewicht konnten keine signifikanten Gruppendifferenzen festgestellt werden ($F = 1,42$; $p = 0,25$ / $F = 0,77$; $p = 0,52$).

	Kontrollgruppe	Bipolare Störung	Zwangsstörung	Schizophrenie
	n = 22	n = 17	n = 18	n = 11
	m (sd)	m (sd)	m (sd)	m (sd)
Alter bei MRT (Jahre)	30,3 (9,2)	43,3 (12,9)	32,9 (10,4)	30,4 (7,7)
Größe (m)	1,75 (0,06)	1,73 (0,10)	1,70 (0,11)	1,76 (0,10)
Gewicht (kg)	71,6 (16,4)	80,1 (21,7)	72,9 (14,5)	74,6 (13,9)
Bildung (Jahre)	15,6 (2,7)	13,7 (3,3)	12,7 (2,0)	11,2 (2,2)
Bildung Vater (J.)	14,4 (3,1)	12,5 (2,0)	12,2 (1,9)	13,4 (2,9)
Bildung Mutter (J.)	12,5 (2,7)	9,9 (1,8)	11,0 (1,5)	12,6 (2,7)
	Anzahl 1. / 2. Item			
Geschlecht (♂/ ♀)	9 / 13	8 / 9	6 / 12	9 / 2
Händigkeit (re. / n. re.)	19 / 3	15 / 2	14 / 4	9 / 2

Tabelle 7: Demographische Variablen aufgelistet nach Diagnose

Sowohl für den rechten als auch den linken Gyrfizierungsindex ergab sich keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, sodass parametrische Analyseverfahren für die Hauptanalyse verwendet werden konnten. Bei der explorativen Datenanalyse ergaben sich einige Ausreißer, aber keine Extremwerte. Es wurden keine Werte von der Analyse ausgeschlossen.

Mithilfe der schrittweise linearen Regression, bei der Händigkeit, Alter, Größe und Bildungsstand unabhängige Faktoren waren, konnte lediglich der Faktor Händigkeit als Wirkungsfaktor im Hinblick auf den Gyrfizierungsindex identifiziert werden.

In der einfaktoriellen ANOVA zeigten sich erhöhte Mittelwerte bei Linkshändern oder Ambidextrern im Vergleich zu Rechtshändern. Wie in Tabelle 8 dargestellt, konnte rechts ein um 4,9% erhöhter GI ermittelt werden, links sogar eine Erhöhung um 7,2%.

	Differenz	F	df	p
Gyrifizierungsindex rechts	+ 4,9%	4,2	1, 67	0,045
Gyrifizierungsindex links	+ 7,2%	6,2	1, 67	0,016

Tabelle 8: Vergleich GI Linkshänder vs. Rechtshänder

Folglich wurde der Faktor Händigkeit in der Hauptanalyse als unabhängiger Faktor verwendet.

Im Hinblick auf die Faktoren Alter und Bildung konnte beidseits keine signifikante Korrelation mit dem Gyrifizierungsindex ermittelt werden (Tabelle 9).

		Alter	Größe	Bildung
GI recht frontal	r	0,15	0,03	-0,1
	p	0,23	0,85	0,44
	n	68	62	68
GI links frontal	r	0,03	-0,17	-0,03
	p	0,81	0,19	0,78
	n	68	62	68

Tabelle 9: Korrelation GI mit Alter, Größe und Bildung

4.2 Ergebnisse gegliedert nach psychiatrischer Diagnose

Sowohl beim Vergleich der Gyriifizierungsindices zwischen den Probanden der gesunden Kontrollgruppe und Patienten mit einer bipolaren Störung (Tabelle 10) als auch im Vergleich zu den Patienten mit einer Zwangsstörung (Tabelle 11) traten keine wesentlichen prozentualen Mittelwertsdifferenzen auf.

Vergleicht man die schizophrene Patientengruppe mit der gesunden Kontrollgruppe fallen erhebliche Differenzen des prozentualen Mittelwerts auf (Tabelle 12). Ebenso im Vergleich des schizophrenen Patientenkollektivs zu Patienten mit bipolarer Störung und Zwangsstörung (Tabelle 13 & 14).

4.2.1 Kontrollgruppe vs. Bipolare Störung

	Kontrollgruppe			Bipolare Störung			% Differenz vs. Kontrollgruppe
	n	m	sd	n	m	sd	
GI frontal							
Rechts	22	1,875	0,14	17	1,900	0,13	1,3
Links	22	1,843	0,16	17	1,854	0,16	0,6

Tabelle 10: GI Kontrollgruppe vs. Bipolare Störung

4.2.2 Kontrollgruppe vs. Zwangsstörung

	Kontrollgruppe			Zwangsstörung			% Differenz vs. Kontrollgruppe
	n	m	sd	n	m	sd	
GI frontal							
Rechts	22	1,875	0,14	18	1,878	0,13	0,1
Links	22	1,843	0,16	18	1,848	0,18	0,3

Tabelle 11: GI Kontrollgruppe vs. Zwangsstörung

4.2.3 Schizophrenie vs. Kontrollgruppe

	Schizophrenie			Kontrollgruppe			% Differenz vs. Kontrollgruppe
	n	m	sd	n	m	sd	
GI frontal							
Rechts	11	1,992	0,16	22	1,875	0,14	6,3
Links	11	1,952	0,18	22	1,843	0,16	5,9

Tabelle 12: GI Schizophrenie vs. Kontrollgruppe

4.2.4 Schizophrenie vs. Bipolare Störung

	Schizophrenie			Bipolare Störung			% Differenz vs. Bipolare Störung
	n	m	sd	n	m	sd	
GI frontal							
Rechts	11	1,992	0,16	17	1,900	0,13	4,9
Links	11	1,952	0,18	17	1,854	0,16	5,3

Tabelle 13: GI Schizophrenie vs. Bipolare Störung

4.2.5 Schizophrenie vs. Zwangsstörung

	Schizophrenie			Zwangsstörung			% Differenz vs. Zwangsstörung
	n	m	sd	n	m	sd	
GI frontal							
Rechts	11	1,992	0,16	18	1,878	0,13	6,1
Links	11	1,952	0,18	18	1,848	0,18	5,6

Tabelle 14: Schizophrenie vs. Zwangsstörung

4.3 Ergebnisse aus der MANOVA (psychiatrische Diagnose x Händigkeit x Geschlecht)

Zunächst wurde über alle 4 Diagnosegruppen eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit abhängigen Variablen rechter und linker GI und unabhängigen Faktoren Diagnose, Händigkeit und Geschlecht, wie in Tabelle 15 dargestellt, durchgeführt.

Dabei ergab sich aus der multivariaten Analyse ein Trend ($p = 0.061$) für den Faktor Diagnose; aus den nachfolgenden univariaten Tests ergab sich ein signifikanter Diagnoseeffekt für den rechten GI ($p = 0.023$) und ein Trend für den linken Gyrfizierungsindeks ($p = 0.070$).

	Multivariate und Univariate Tests		
	Faktor Diagnostische Gruppe		
	F	df	p
GI frontal			
Multivariat	2,09	6, 104	0,061
Rechts	3,47	3, 52	0,023
Links	2,50	3, 52	0,070

Tabelle 15: Multi-und univariate Tests

Betrachtet man die Messungen für die verschiedenen diagnostischen Gruppen, dargestellt in den Tabellen 16-18, fällt ein signifikant erhöhter frontaler Gyrfizierungsindeks rechtsseitig bei schizophrenen Patienten auf.

Dieser lässt sich sowohl im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe feststellen ($F = 6,74$; $df = 1, 25$; $p = 0,047$) als auch im Vergleich zu Patienten, die unter einer bipolaren Störung ($F = 7,75$; $df = 1, 20$; $p = 0,031$) bzw. einer Zwangsstörung ($F = 8,31$; $df = 1, 21$; $p = 0,023$) leiden.

Bei den Ergebnissen für die linksseitige frontale Gyrfizierung fällt lediglich eine signifikante Erhöhung des GI bei schizophrenen Patienten gegenüber Patienten mit bipolarer Störung auf ($F = 8,10$; $df = 1, 20$; $p = 0,026$). Im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe ($F = 2,98$; $df = 1, 25$; $p = 0,097$) sowie der Gruppe der Patienten mit Zwangsstörung ($F = 5,14$; $df = 1, 21$; $p = 0,068$) ergibt sich jedoch ein Trend für einen erhöhten linksfrontalen Gyrfizierungsindex bei Schizophrenen.

4.3.1 Schizophrenie vs. andere diagnostische Gruppen (Fehlerwahrscheinlichkeit angepasst nach Simes-Hommel¹)

4.3.1.1 Schizophrenie vs. Kontrollgruppe (Simes-Hommel)

	Schizophrenie vs. Kontrollgruppe			
	F	df	p (n. adj.)	p (S.-H.)
GI frontal				
Rechts	6,74	1, 25	0,016	0,047
Links	2,98	1, 25	0,097	0,097

Tabelle 16: Schizophrenie vs. Kontrollgruppe (Simes-Hommel)

4.3.1.2 Schizophrenie vs. Bipolare Störung (Simes-Hommel)

	Schizophrenie vs. Bipolare Störung			
	F	df	p (n. adj.)	p (S.-H.)
GI frontal				
Rechts	7,75	1, 20	0,011	0,031
Links	8,10	1, 20	0,010	0,026

Tabelle 17: Schizophrenie vs. Bipolare Störung (Simes-Hommel)

4.3.1.3 Schizophrenie vs. Zwangsstörung (Simes-Hommel)

	Schizophrenie vs. Zwangsstörung			
	F	df	p (n. adj.)	p (S.-H.)
GI frontal				
Rechts	8,31	1, 21	0,009	0,023
Links	5,14	1, 21	0,034	0,068

Tabelle 18: Schizophrenie vs. Zwangsstörung (Simes-Hommel)

¹ Die Korrektur der Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art mit Hilfe der Simes-Hommel Methode (Simes 1986; Hommel 1988) ist eine verbesserte Bonferroni Prozedur. In dem Fall wurde die Fehlerwahrscheinlichkeit für 6 Tests angepasst (Schizophrenie vs. Andere diagnostische Gruppen für den GI rechts und links).

4.3.2 Vergleich der anderen diagnostischen Gruppen²

Tabellen 19-21 stellen die Vergleiche der Gyrfizierungsindices innerhalb der anderen diagnostischen Gruppen dar.

So konnten beidseits weder im Vergleich der gesunden Kontrollgruppe zu Patienten mit bipolarer Störungen (rechts: $F = 0,03$; $df = 1, 31$; $p = 0,86$ / links: $F = 0,68$; $df = 1, 31$; $p = 0,42$), noch im Vergleich zu Patienten mit Zwangsstörung (rechts: $F = 0,18$; $df = 1, 32$; $p = 0,67$ / links: $F = 0,48$; $df = 1, 32$; $p = 0,50$) signifikante GI - Unterschiede festgestellt werden.

Auch im Vergleich der frontalen GI zwischen Patienten mit bipolarer Störung und Patienten mit Zwangsstörungen fielen sowohl rechtsseitig ($F = 0,07$; $df = 1, 27$; $p = 0,80$), als auch linksseitig ($F = 0,01$; $df = 1, 27$; $p = 0,92$) keine signifikanten Unterschiede auf.

4.3.2.1 Bipolare Störung vs. Kontrollgruppe

	Bipolare Störung vs. Kontrollgruppe		
	F	df	p (n. adj.)
GI frontal			
Rechts	0,03	1, 31	0,86
Links	0,68	1, 31	0,42

Tabelle 19: Bipolare Störung vs. Kontrollgruppe

4.3.2.2 Zwangsstörung vs. Kontrollgruppe

	Zwangsstörung vs. Kontrollgruppe		
	F	df	p (n. adj.)
GI frontal			
Rechts	0,18	1, 32	0,67
Links	0,48	1, 32	0,50

Tabelle 20: Zwangsstörung vs. Kontrollgruppe

4.3.2.3 Bipolare Störung vs. Zwangsstörung

	Bipolare Störung vs. Zwangsstörung		
	F	df	p (n. adj.)
GI frontal			
Rechts	0,07	1, 27	0,80
Links	0,01	1, 27	0,92

Tabelle 21: Bipolare Störung vs. Zwangsstörung

² Fehlerwahrscheinlichkeiten nicht angepasst, da die Hypothese überprüft wurde, dass sich die mittleren GI bei den anderen diagnostischen Gruppen nicht unterscheiden.

Bei der post-hoc-Power-Analyse mit angenommener Effektgröße von $\delta = 0.8$, $\alpha = 0.05$ und zweiseitigen Testalternativen ergab sich für den Vergleich Bipolar vs. Kontrollen eine schwache Power von $1-\beta = 0.67$, ebenso für den Vergleich OCD vs. Kontrollen ($1-\beta = 0.69$).

4.4 Fehlerbalken (gegliedert nach Diagnose)

Die Abbildungen 6 und 7 beschreiben das 95%-Konfidenzintervall der gemessenen mittleren GI-Werte. Die Punkte markieren hierbei die gemessenen Mittelwerte (m) des Gyriifizierungsindex für die einzelnen Diagnosen (farblich unterschieden). Die obere und untere Begrenzung des Fehlerbalkens markieren das 95%-Konfidenzintervall. Das bedeutet, dass die Mittelwerte des GI mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% innerhalb dieses Bereiches liegen. Die Größe eines Konfidenzintervalls zeigt eine negative Korrelation zur untersuchten Fallzahl. Daher erklärt sich das deutlich größere Konfidenzintervall für den mittleren Gyriifizierungsindex in der Gruppe der schizophrenen Patienten verglichen mit den anderen Gruppen durch die geringere untersuchte Fallzahl.

4.4.1 Gyriifizierungsindex rechts

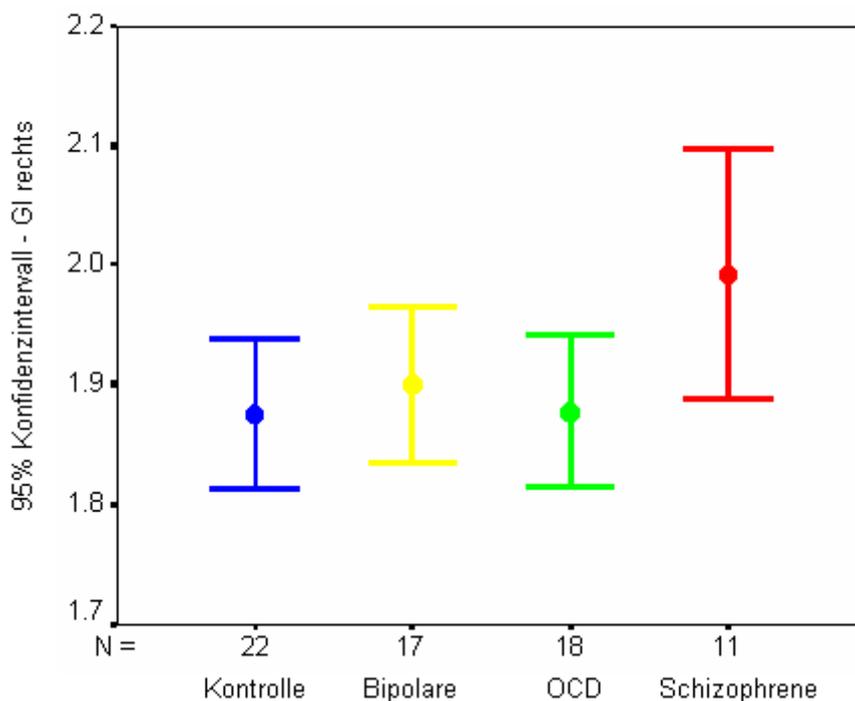


Abb.6: Fehlerbalken-Darstellung GI rechts

4.4.2 Gyrifizierungsindex links

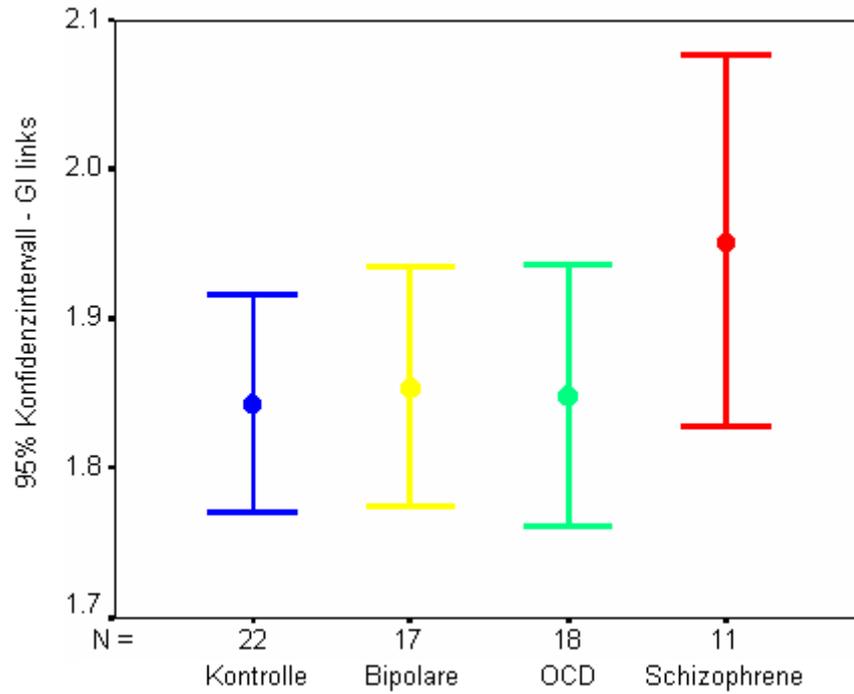


Abb.7: Fehlerbalken-Darstellung GI links

5 Diskussion

5.1 Überblick der Ergebnisse

Bei dieser Untersuchung konnte zunächst eine signifikante rechts frontale Hypergyrie bei Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie, sowohl im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe als auch im Vergleich zu Patienten mit bipolarer Störung und Zwangsstörungen, festgestellt werden.

Vergleicht man die Gyrfizierungsindices der gesunden Kontrollgruppe, der Patienten mit bipolarer Störung sowie der Patienten mit Zwangsstörung miteinander, ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Gyrfizierung.

Diese Ergebnisse bestätigen die Eingangshypothese, dass der GI ein spezifischer Marker für Hirnveränderungen bei Schizophrenie ist, eine frontale Hypergyrie nicht aber bei Patienten mit bipolaren Störungen oder Zwangsstörungen festzustellen ist.

5.2 Gyri-fizierung

Die corticale Faltung ist ein wichtiger Faktor der cerebralen Entwicklung (Armstrong et al. 1995) und spiegelt die zugrundeliegenden cortico-corticalen Verbindungen wieder (Van Essen 1997). Daher lassen Anomalitäten des Gyri-fizierungsindex Rückschlüsse auf Störungen der frühesten Hirnentwicklung zu: Da Nervenbahnen ontogenetisch früher entstehen als die corticale Faltung, können Veränderungen der Gyri-fizierung ihre Ursache in der fehlerhaften Entwicklung von Nervenbahnen haben (Rakic 1988).

Die so genannte „morphogenetische Spannungstheorie“, die eine gestörte Gyri-fizierung auf Spannungen zwischen Nervenbahnen in benachbarten corticalen Arealen zurückführt, ist ein Erklärungsmodell zur Entstehung von Störungen der Gyri-fizierung (Armstrong et al. 1995). Dabei werden zwischen stark vernetzten Nervenbahnen eher Gyri, zwischen weniger vernetzten eher Sulci gebildet (Zilles et al. 1989).

So sieht auch Friston 1999 fehlerhafte Migration von Nervenzellen und resultierende Störungen der intercorticalen Konnektivität als eine wichtige Ursache einer veränderten Gyri-fizierung an.

Darüber hinaus kann auch eine Verminderung der Cortexdicke zu einer Veränderung des Gyri-fizierungsindex führen (Harvey et al. 1993; Staal et al. 2000; White et al. 2003).

Auch intrauterine Infektionen oder Störungen der fetalen Blutversorgung können Gründe für eine Hyper- oder Hypogyrie sein (Jellinger und Rett 1976). So wurde der Einfluss von intrauteriner Wachstumsverzögerung auf die Hirnentwicklung kürzlich in einer MRT-Studie mit 45 Frühgeborenen untersucht. Dabei verglich man MRT-Aufnahmen von gesunden Frühgeborenen, Zwillingen und Neugeborenen mit intrauteriner Wachstumsverzögerung (IUGR). Es fiel eine verzögerte Hirnreifung sowohl bei Zwillingen als auch bei Neugeborenen mit IUGR im Vergleich zu normalen Neugeborenen auf. Allerdings zeigten die Zwillinge, harmonisch zur Gesamtentwicklung, eine proportionale Reifung der Gyri-fizierung zum

Cortexvolumen. Neugeborene mit IUGR hingegen zeigten eine signifikante Erhöhung der Gyrfizierung im Vergleich zum Cortexvolumen (Dubois et al. 2008). Dies unterstreicht nochmals den starken Einfluss der ontogenetischen Hirnentwicklung und folglich der cortico-corticalen Konnektivität auf die Hirnmorphologie (Hilgetag und Barbas 2006; Van Essen 1997).

Daher erscheint es auch sehr wahrscheinlich, dass eine Störung der Gyrfizierung nicht nur ein wichtiger Faktor im Hinblick auf die Entstehung einer Schizophrenie ist, sondern auch für andere Erkrankungen, die mit strukturellen Hirnveränderungen einhergehen, wie beispielsweise Autismus (Nordahl et al. 2007) oder das Williams Syndrom (Galaburda und Bellugi 2000; Van Essen et al. 2006).

Aufgrund der multifaktoriellen Genese der Schizophrenie kann sicherlich eine frontale Hypergyrie allein nicht als Ursache, die die Entwicklung einer Schizophrenie unweigerlich bedingt, betrachtet werden, jedoch als ein weiterer Risikofaktor ins Vulnerabilitäts-Stress-Modell aufgenommen werden.

5.3 Bisherige Studienlage des Gyrifizierungsindex bei Schizophrenie

Mit der vorliegenden Untersuchung konnten zunächst frühere Studien zur frontalen Hypergyrie bei Schizophrenie bestätigt werden. Sowohl in Post-mortem-Studien (Vogeley et al. 2000) als auch in MRI-Studien (Vogeley et al. 2001) ließ sich eine signifikante frontale Hypergyrie bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen feststellen.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Harris et al. 2004b, der einen erhöhten rechts frontalen GI bei „High-risk individuals“, die später eine Schizophrenie entwickelten, entdeckte, unterstreicht dies ebenfalls die Hypothese, dass die rechts frontale Hypergyrie einen spezifischen prognostischen Marker für die Entwicklung einer Schizophrenie darstellt.

Trotzdem ist die Datenlage im Hinblick auf Untersuchungen des GIs inkonsistent, was sicherlich auf verschiedene Einflussfaktoren zurückzuführen ist.

5.4 Ursachen mangelnder Vergleichbarkeit der Studien

5.4.1 Messmethodik und untersuchte Schnitte

Vor allem Unterschiede in der Messmethodik, sowohl hinsichtlich der Anzahl der untersuchten Schnitte, als auch hinsichtlich der Definition, welche Schnitte die Gyrifizierung des Frontallappens festlegen, bedingen eine schlechte Vergleichbarkeit der Studien untereinander.

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden den einzelnen Schnitten für die Messungen des Gyrifizierungsindex des Frontallappens vorherige Untersuchungen zugrunde gelegt (Vogeley et al. 2000; Vogeley et al. 2001). In den MRT-Aufnahmen wurde die anteriore Grenze des Corpus Callosum im Coronarschnitt bestimmt und als Index-Schnitt festgelegt und vermessen. Zwei weitere Coronar-Schnitte, 10 und 20 mm anterior des Index-Schnittes gelegen, wurden als zusätzliche GI - Messbereiche verwendet.

Auch in einer vor kurzem durchgeführten großen Familienstudie wurde der Gyrifizierungsindex mit Hilfe der o.g. Messmethodik ermittelt. Dabei wurden GIs von 48 schizophrenen Patienten, 53 nicht erkrankten Familienangehörigen sowie von 41 gesunden Kontrollpersonen bestimmt. Im Vergleich der ermittelten GIs fand sich eine signifikante Hypergyrie im Frontallappen, sowohl bei schizophrenen Patienten als auch bei ihren nicht betroffenen Angehörigen (Falkai et al. 2007). Dieses Ergebnis unterstützt unsere Theorie, dass die frontale Hypergyrie in Zukunft einen richtungsweisenden Risikofaktor für die Entstehung der Schizophrenie darstellen wird.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Falkai und Vogeley wurden in der einer der ersten MRT-Studien zum Gyrifizierungsindex von Kulynych et al. 1997 40 Schnitte über die linke Hemisphäre, unterteilt in anteriore und posterior Region, vermessen, wobei hierbei das Auftauchen des Temporallappens im Coronarschnitt als

hintere Messgrenze festgelegt wurde. Dabei wurde eine Hypogyrie der linken Hemisphäre von männlichen schizophrenen Patienten festgestellt, wobei hier sicherlich die kleine Fallzahl sowie schlechte MRT-Auflösung limitierende Faktoren der Aussagekraft dieser Studie darstellen.

In einer weiteren Studie mit ähnlicher Messmethodik wurden die Gyrfizierungsindices beider Hemisphären von 40 schizophrenen Patienten und 20 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Als Grenze zwischen anteriorer und posteriorer Region wurde hier der Bereich gewählt, wo der Temporallappen Kontakt zum verbleibenden Telencephalon bekommt.

Auch hier konnte eine signifikante Verminderung des GIs der gesamte linken Hirnhälfte ermittelt werden (Sallet et al. 2003).

Um ihre Ergebnisse mit früheren Ergebnissen von Vogelely vergleichen zu können, untersuchten sie zusätzlich den GI in drei Schnitten des rechten präfrontalen Cortex und konnten hierbei eine Hypergyrie in diesem Bereich festzustellen (Sallet et al. 2003).

Eine ähnliche Messmethodik wie in der Studie von Kulynych et al. 1997 wendeten Harris et al. 2004a in einer vergleichenden Untersuchung zwischen 34 schizophrenen Patienten und 36 gesunden Kontrollpersonen an. Im Unterschied zu Kulynych et al. unterteilten sie die 40 durchgeführten Schnitte nicht in eine anteriore und posteriore Region, sondern in Regionen, die die einzelnen Lappen des Gehirns repräsentieren sollten. Dabei stellten sie einen signifikant erhöhten GI im Bereich des rechten Temporallappens bei den schizophrenen Patienten fest.

Zusätzlich betrachteten sie drei einzelne Schnitte des Frontallappens, die annähernd den Schnitten der Untersuchung von Vogelely et al. entsprechen und konnten dabei ebenfalls eine signifikante Erhöhung des rechts frontalen Gyrfizierungsindex nachweisen (Harris et al. 2004a).

Auch Jou et al. 2005 untersuchten Veränderungen der corticalen Faltung bei neun männlichen Angehörigen von schizophrenen Patienten und stellten eine signifikante Hypogyrie im untersuchten Schnittbild der linken Seite fest. Bei dieser Studie wurde ebenfalls die anteriore Grenze des Corpus callosum als Schnittbereich definiert, allerdings auch nur ein einzelner Coronarschnitt untersucht, was sicherlich keine valide Repräsentation des gesamten präfrontalen Cortex darstellt.

5.4.2 Manuelle Durchführung

Ein weiterer ausschlaggebender Faktor, der sowohl die Reproduzierbarkeit als auch die Vergleichbarkeit all dieser Studien einschränkt, ist die manuelle Durchführung der Testreihen, die individuelle Messunterschiede bedingen kann.

Daher entwickelten Moorhead et al. 2006 den so genannten „Automated GI“ (A-GI). Zum Nachweis der Reproduzierbarkeit wurden fünf gesunde Personen über einen Zeitraum von sechs Monaten mehrfach kernspintomographisch untersucht und mit Hilfe der A-GI-Software analysiert. Zur Berechnung des Gyrifizierungsindex des präfrontalen Cortex, wurde hier, vergleichbar mit der von uns verwendeten Messmethodik, als posteriore Grenze der Corpus callosum festgelegt und etwa 20-25 Coronarschnitte anterior des Balkens vermessen.

In einer großen Kohortenstudie wollten Harris et al. 2007 herausfinden, ob es möglich ist, mit Hilfe der A-GI-Technik, eine Gruppe von 17 schizophrenen Patienten aus insgesamt 135 Hochrisikopersonen für die Entwicklung einer Schizophrenie zu identifizieren. Tatsächlich konnten die Patienten, die später eine Schizophrenie entwickelten, durch eine Erhöhung des rechten frontalen Gyrifizierungsindex von denen, die gesund blieben, unterschieden werden (Harris et al. 2007).

In der Edinburgh High Risk Study (EHRS) wurden frontale Hypergyrie und das Vorhandensein von schizophrenietypischen Eigenschaften als zwei der größten

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Schizophrenie identifiziert. Um den Zusammenhang dieser Risikofaktoren näher untersuchen zu können, wurden 143 Jugendliche mit kognitiver Beeinträchtigung dem Structured Interview for Schizotypy (SIS) unterzogen.

Es konnte ermittelt werden, dass Jugendliche, die im SIS hohe Werte erzielten, auch einen deutlich erhöhten Gyrifizierungsindex hatten, als Jugendliche mit weniger Punkten im SIS (Stanfield et al. 2008).

Eine weitere Studie, die mit Hilfe des A-GI durchgeführt wurde, verglich MRT-Aufnahmen von Patienten mit mentaler Retardierung, Schizophrenie, Komorbidität von Schizophrenie und mentaler Retardierung sowie einer gesunden Kontrollgruppe miteinander.

Dabei fielen signifikant erniedrigte GI-Werte bei den Personen mit mentaler Retardierung auf. Auch die GI-Werte der schizophrenen und komorbiden Patienten waren im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erniedrigt (Bonnici et al. 2007).

5.5 GI und verschiedene Einflussfaktoren

Auch viele verschiedene Einflussfaktoren auf den Gyrfizierungsindex wie Alter, Geschlecht, Händigkeit oder Stadium der Erkrankung wurden in den bisherigen Studien zur Hirnmorphologie mit unterschiedlichsten Ergebnissen untersucht.

5.5.1 Alter und Erkrankungsstadium

In der vorliegenden Untersuchung konnte keine signifikante Korrelation zwischen Alter und Gyrfizierungsindex ermittelt werden. Dies entspricht bisherigen Studien, die den GI als eine gleich bleibende Größe, unabhängig von altersbedingter Atrophie beschrieben haben (Armstrong et al. 1995; Blanton et al. 2001; Zilles et al. 1988).

Auch einige Studien der letzten Jahre fanden in ihren Untersuchungen keine Korrelation zwischen Alter und Gyrfizierungsindex (Falkai et al. 2007; Kulynych et al. 1997; Stanfield et al. 2008).

Trotzdem sollte die Tatsache des fehlenden Einflusses des Alters der untersuchten Personen auf den Gyrfizierungsindex kritisch betrachtet werden. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Gyrfizierungsindices von vergleichsweise jungen Personen untersucht, die in ihrer ersten Episode der Schizophrenie waren. Auch im Großteil der oben erwähnten Studien verglich man die GIs von jungen Patienten, die erst im Anschluss an die Untersuchung eine Schizophrenie entwickelten.

Daher ist es möglich, dass ein Einfluss von Alter und Erkrankungsstadium auf den GI, der in anderen Studien festgestellt wurde (Sallet et al. 2003; Bonicci et al. 2007) darauf beruht, dass dabei häufig chronisch, zum Teil über viele Jahre an Schizophrenie erkrankte Patienten untersucht wurden. So wurden auch bereits Effekte der antipsychotischen Medikation auf die Hirnstruktur schizophrener Patienten nachgewiesen (Scherk und Falkai 2004).

Auch in einer Untersuchung, in der die Gehirne chronisch erkrankter schizophrener Patienten mit akustischen Halluzinationen, mittels einer dreidimensionalen MRT-Technik untersucht wurden, konnte eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Alter und Gyrfizierungsindex der Patienten festgestellt werden (Cachia et al. 2008), wobei unklar bleibt, ob Alter an sich oder lediglich die Erkrankungsdauer einen Einfluss auf die GI haben.

Eine mögliche Erklärung ist, dass das Ausmaß der corticalen Faltung zum Großteil durch die primären und sekundären Sulci, die ontogenetisch früh entstehen, bestimmt wird. Im Laufe des Lebens bleibt der Grad der Gyrfizierung durch die Bildung von tertiären Sulci konstant (Armstrong et al. 1995), während der GI sowohl durch altersbedingte Veränderungen der Form der Gyri, als auch der Tiefe der Sulci, beeinflusst wird (Kochunov et al. 2005).

Magnotta et al. 1999 erklären die Abnahme des GIs damit, dass die Tiefe der Sulci mit steigendem Alter abnimmt und die Spitzen des Gyri abflachen. Daraus resultiert eine Verringerung der inneren Kontur und folglich eine Abnahme des Gyrfizierungsindex.

5.5.2 Geschlecht

Auch wenn in der vorliegenden Studie geschlechtsspezifische Effekte auf den Gyrfizierungsindex nicht näher untersucht wurden, könnte dies sicherlich ein interessanter Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

So stellten beispielsweise Narr et al. 2001 fest, dass Männer eine höhere Komplexität des inferioren frontalen Cortexaufbaus haben.

Luders et al. 2004 verzeichneten in einer 3D-MRT-Untersuchung eine verstärkte corticale Faltung bei Frauen. Diese entsteht im Laufe der Hirnentwicklung, um das, im Vergleich zu Männern, kleinere Hirnvolumen, auszugleichen.

Nopoulos et al. 2000 bestätigten zwar ebenfalls ein größeres Hirnvolumen bei Männern, stellten aber fest, dass bei Untersuchung des gesamten Hirngewebsvolumen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bestehen (Nopoulos et al. 2000).

5.5.3 Händigkeit

Im Hinblick auf die Händigkeit stellten wir eine signifikante Erhöhung des Gyrfizierungsindex beidseits (links > rechts) bei Linkshändern und Ambidextrern im Vergleich zu Rechtshändern fest.

Dies konnte in einer kürzlich durchgeführten Familienstudie jedoch nicht bestätigt werden (Falkai et al. 2007).

In einer tierexperimentellen Untersuchung zum Einfluss der Händigkeit auf die Gyrfizierung des Gehirns von Schimpansen hingegen wurde eine verstärkte Gyrfizierung im Bereich der linken Hemisphäre von Rechtshändern verglichen zu Linkshändern festgestellt (Hopkins et al. 2007).

Aufgrund einer bestehenden Asymmetrie der Lateralisation des Gehirns im Vergleich zwischen Rechts- und Linkshändern (Annett 1991) sind sicherlich Einflüsse der Händigkeit auf die Hirnstruktur möglich. So entdeckten Cachia et al. 2008 eine positive Korrelation zwischen Händigkeit und Größe des rechten Sulcus centralis.

Eine valide Aussage hinsichtlich etwaiger Effekte der Händigkeit auf den GI ist sicherlich, aufgrund der geringen Fallzahlen und der daraus resultierenden kleinen Anzahl von Linkshändern in den bisherigen Studien zum Gyrfizierungsindex, nicht möglich

5.6 GI bei bipolaren Störungen und OCD

In Übereinstimmung mit unserer zweiten Hypothese konnten wir keine Unterschiede des Gyrfizierungsindex von Patienten mit bipolarer Störung, Zwangsstörung und gesunden Kontrollpersonen finden.

Jedoch sollten, um dieses Ergebnis zu bekräftigen, weitere Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden.

Betrachtet man bisherige Untersuchungen zur Hirnmorphometrie bei Patienten mit bipolarer Störung (Scherk et al. 2004; Strakowski et al. 2005) oder Zwangsstörung (Friedlander und Desrocher 2006), fällt eine höchst inkonsistente Studienlage auf.

5.6.1 Bipolare Störung

In einer vor wenigen Jahren durchgeführten Metaanalyse zur Hirnmorphometrie bei bipolarer Störung fielen lediglich vergrößerte Seitenventrikel im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf; corticale oder subcorticale Veränderungen konnten nicht festgestellt werden (McDonald et al. 2004).

Scherk et al. 2008 konnten keinerlei signifikante Unterschiede hinsichtlich Größe oder Umfang von grauer und weißer Substanz ermitteln.

Lyoo et al. 2004 hingegen beschreiben eine verminderte Dichte des Cortex im Bereich des Frontallappens, auch temporal und parietal ist von einer verringerten Dichte der grauen Substanz die Rede (Doris et al. 2004).

5.6.2 Zwangsstörung

Insbesondere hinsichtlich möglicher Veränderungen des frontalen Cortex finden sich unterschiedlichste Studienlagen.

So berichten Lacerda et al. 2003 von einem vergrößerten Cortexvolumen bei Patienten mit OCD, andere Studien stellten keine Unterschiede zu gesunden Personen fest (Szeszko et al. 2004) und einer weiteren Gruppe fiel hingegen eine Verringerung der Cortexgröße von Zwangspatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Busatto et al. 2000).

Auch Untersuchungen subcorticaler Hirnbereiche lieferten verschiedenste Ergebnisse (Rosenberg et al. 1997; Scarone et al. 1992).

Weitgehend einhellige Meinung im Hinblick auf die Pathogenese der OCD ist eine Störung cortico-striatal-thalamischer Verbindungen (Christian et al. 2008). Hierbei sind subcorticale Hirnstrukturen wie Basalganglien und Thalamus für den Ablauf automatisierter Handlungen zuständig, corticale Hirnabschnitte hingegen sorgen für eine situative Anpassung (Schiepek et al. 2007). Allerdings inwieweit und auch, wie genau morphologische Hirnveränderungen zu diesem gestörtem Zusammenspiel corticaler und subcorticaler Hirnregionen beitragen, ist umstritten.

5.7 Schlussfolgerung

Aufgrund der Tatsache, dass die schizophrenen Patienten, die in der vorliegenden Studie untersucht wurden, erstmalig an Schizophrenie erkrankten, kann man davon ausgehen, dass die festgestellte frontale Hypergyrie nicht eine Folge der Erkrankung an sich ist, sondern eine Anormalität der Hirnmorphologie darstellt, die bereits vor Erkrankungsbeginn besteht.

So scheint es nun in der Zusammenschau dieser Ergebnisse immer wahrscheinlicher, dass der GI, vor allem bei jungen Patienten, die durch genetische Prädisposition (Maier et al. 1999) und entsprechende Umwelteinflüsse (Pantelis et al. 2003) ein hohes Risiko haben, an Schizophrenie zu erkranken, in Zukunft einen wertvollen Marker hinsichtlich der Entwicklung einer Schizophrenie darstellen könnte.

Da man jedoch davon ausgeht, dass hirnstrukturellen Veränderungen verschiedenen Suszeptibilitätsgenen zu Grunde liegen (Nickl-Jockschat et al. 2008), ist sicherlich ein erhöhter GI allein kein Marker, der die Entstehung einer Schizophrenie unbedingt nach sich zieht. So muss auch umgekehrt, betrachtet man die multifaktorielle Genese der Schizophrenie, eine frontale Hypergyrie nicht bei jedem erkranktem Patienten auftreten.

6 Literaturverzeichnis

1. Annett M (1991) Laterality and cerebral dominance. *J Child Psychol Psychiatry* 32:219-232
2. Armstrong E, Schleicher A, Omran H, et al. (1995) The ontogeny of human gyrification. *Cereb Cortex* 5:56-63
3. Blanton RE, Levitt JG, Thompson PM, et al. (2001) Mapping cortical asymmetry and complexity patterns in normal children. *Psychiatry Res* 107:29-43
4. Bogerts B (1999) The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl 4:2-13
5. Bogerts B, Falkai P, Hapts M, et al. (1990) Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. Initial results from a new brain collection. *Schizophr Res* 3:295-301
6. Bonnici HM, William T, Moorhead J, et al. (2007) Pre-frontal lobe gyrification index in schizophrenia, mental retardation and comorbid groups: an automated study. *Neuroimage* 35:648-654
7. Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA, et al. (2000) A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res* 99:15-27
8. Cachia A, Paillere-Martinot ML, Galinowski A, et al. (2008) Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hallucinations. *Neuroimage* 39:927-935
9. Carpenter WT, Jr. (1996) The treatment of negative symptoms: pharmacological and methodological issues. *Br J Psychiatry Suppl*:17-22
10. Christian CJ, Lencz T, Robinson DG, et al. (2008) Gray matter structural alterations in obsessive-compulsive disorder: relationship to neuropsychological functions. *Psychiatry Res* 164:123-131

11. Cillicilli AS, Telcioglu M, Askin R, et al. (2004) Twelve-month prevalence of obsessive-compulsive disorder in Konya, Turkey. *Compr Psychiatry* 45:367-374
12. Curtis VA, van Os J, Murray RM (2000) The Kraepelinian dichotomy: evidence from developmental and neuroimaging studies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:398-405
13. Das MK, Kulhara PL, Verma SK (1997) Life events preceding relapse of schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 43:56-63
14. DeLisi LE, Tew W, Xie S, et al. (1995) A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 38:349-360
15. Doris A, Belton E, Ebmeier KP, et al. (2004) Reduction of cingulate gray matter density in poor outcome bipolar illness. *Psychiatry Res* 130:153-159
16. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, et al. (2008) Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain* 131:2028-2041
17. Edwards MJ (2007) Hyperthermia in utero due to maternal influenza is an environmental risk factor for schizophrenia. *Congenit Anom (Kyoto)* 47:84-89
18. Falkai P, Bogerts B (1986) Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 236:154-161
19. Falkai P, Honer WG, Kamber T, et al. (2007) Disturbed frontal gyrification within families affected with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 41:805-813
20. Fan X, Goff DC, Henderson DC (2007) Inflammation and schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 7:789-796
21. Friedlander L, Desrocher M (2006) Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev* 26:32-49
22. Friston KJ (1999) Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 395:68-79
23. Galaburda AM, Bellugi U (2000) V. Multi-level analysis of cortical neuroanatomy in Williams syndrome. *J Cogn Neurosci* 12 Suppl 1:74-88
24. Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, et al. (2000) Prevalence, quality of life and psychosocial function in obsessive-compulsive disorder and subclinical

- obsessive-compulsive disorder in northern Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250:262-268
25. Hafner H (2000) Epidemiology of schizophrenia. A thriving discipline at the turn of the century. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250:271-273
26. Hafner H, an der Heiden W (1997) Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 42:139-151
27. Harris JM, Moorhead TW, Miller P, et al. (2007) Increased prefrontal gyrification in a large high-risk cohort characterizes those who develop schizophrenia and reflects abnormal prefrontal development. *Biol Psychiatry* 62:722-729
28. Harris JM, Whalley H, Yates S, et al. (2004b) Abnormal cortical folding in high-risk individuals: a predictor of the development of schizophrenia? *Biol Psychiatry* 56:182-189
29. Harris JM, Yates S, Miller P, et al. (2004a) Gyrification in first-episode schizophrenia: a morphometric study. *Biol Psychiatry* 55:141-147
30. Harrison G, Hopper K, Craig T, et al. (2001) Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 178:506-517
31. Harrison PJ (1999) The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122 (Pt 4):593-624
32. Harvey I, Ron MA, Du Boulay G, et al. (1993) Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging. *Psychol Med* 23:591-604
33. Hilgetag CC, Barbas H (2006) Role of mechanical factors in the morphology of the primate cerebral cortex. *PLoS Comput Biol* 2:e22
34. Hommel G (1988) A comparison of two modified Bonferroni procedures. *Biometrika* 75:383-386
35. Hopkins WD, Cantalupo C, Tagliabattola J (2007) Handedness is associated with asymmetries in gyrification of the cerebral cortex of chimpanzees. *Cereb Cortex* 17:1750-1756
36. Horesh N, Dolberg OT, Kirschenbaum-Aviner N, et al. (1997) Personality differences between obsessive-compulsive disorder subtypes: washers versus checkers. *Psychiatry Res* 71:197-200

37. Hultman CM, Sparen P, Takei N, et al. (1999) Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *Bmj* 318:421-426
38. Jablensky A (2000) Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250:274-285
39. Jacobsen LK, Giedd JN, Castellanos FX, et al. (1998) Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155:678-685
40. Jamison KR (2000) Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 9:47-51
41. Jellinger K, Rett A (1976) Agyria-pachygyria (lissencephaly syndrome). *Neuropadiatrie* 7:66-91
42. Jou RJ, Hardan AY, Keshavan MS (2005) Reduced cortical folding in individuals at high risk for schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res* 75:309-313
43. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, et al. (1988) The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 45:1094-1099
44. Kendler KS, Diehl SR (1993) The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull* 19:261-285
45. Kendler KS, Gardner CO (1997) The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med* 27:411-419
46. Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK (1994) Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51:456-468
47. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, et al. (1994) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 51:442-455
48. Kochunov P, Mangin JF, Coyle T, et al. (2005) Age-related morphology trends of cortical sulci. *Hum Brain Mapp* 26:210-220

49. Kornhuber J, Weller M (1994) [Current status of biochemical hypotheses in the pathogenesis of schizophrenia]. *Nervenarzt* 65:741-754
50. Kovelman JA, Scheibel AB (1984) A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 19:1601-1621
51. Kulynych JJ, Luevano LF, Jones DW, et al. (1997) Cortical abnormality in schizophrenia: an in vivo application of the gyrification index. *Biol Psychiatry* 41:995-999
52. Lacerda AL, Dalgalarondo P, Caetano D, et al. (2003) Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder: a SPECT study. *Psychiatry Res* 123:125-134
53. Lewis G, David A, Andreasson S, et al. (1992) Schizophrenia and city life. *Lancet* 340:137-140
54. Lochner C, Stein DJ (2003) Heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Harv Rev Psychiatry* 11:113-132
55. Luders E, Narr KL, Thompson PM, et al. (2004) Gender differences in cortical complexity. *Nat Neurosci* 7:799-800
56. Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, et al. (2004) Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 55:648-651
57. Lysaker PH, Marks KA, Picone JB, et al. (2000) Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: clinical and neurocognitive correlates. *J Nerv Ment Dis* 188:78-83
58. Magnotta VA, Andreasen NC, Schultz SK, et al. (1999) Quantitative in vivo measurement of gyrification in the human brain: changes associated with aging. *Cereb Cortex* 9:151-160
59. Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, et al. (1999) [Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings]. *Nervenarzt* 70:955-969
60. Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, et al. (2001) Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 58:148-157
61. McCarley RW, Wible CG, Frumin M, et al. (1999) MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45:1099-1119

62. McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, et al. (2004) Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 56:411-417
63. McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE (1995) Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 346:678-682
64. Meltzer H (1989) Serotonergic dysfunction in depression. *Br J Psychiatry Suppl*:25-31
65. Moorhead TW, Harris JM, Stanfield AC, et al. (2006) Automated computation of the Gyrfication Index in prefrontal lobes: methods and comparison with manual implementation. *Neuroimage* 31:1560-1566
66. Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M (2002) Bipolar disorder. *Lancet* 359:241-247
67. Narr K, Thompson P, Sharma T, et al. (2001) Three-dimensional mapping of gyral shape and cortical surface asymmetries in schizophrenia: gender effects. *Am J Psychiatry* 158:244-255
68. Nickl-Jockschat T, Rietschel M, Kircher T (2008) [Correlations between risk gene variants for schizophrenia and brain structure anomalies.]. *Nervenarzt*
69. Nopoulos P, Flaum M, O'Leary D, et al. (2000) Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 98:1-13
70. Nordahl CW, Dierker D, Mostafavi I, et al. (2007) Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry. *J Neurosci* 27:11725-11735
71. Norusis M (2000) *SPSS 10.0 Guide to Data Analysis*. Prentice Hall, New Jersey
72. Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, et al. (1994) The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 382:58-64
73. Olbrich H, Leucht, S, Fritze, J, Lanczik, MH, Vauth, R (2003) Schizophrenien und andere psychotische Störungen.
74. Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, et al. (2003) Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. *Aust N Z J Psychiatry* 37:399-406

75. Penner JD, Brown AS (2007) Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 7:797-805
76. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, et al. (1998) Episodic course in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:240-244
77. Portin P, Alanen YO (1997) A critical review of genetic studies of schizophrenia. II. Molecular genetic studies. *Acta Psychiatr Scand* 95:73-80
78. Preti A, Cardascia L, Zen T, et al. (2000) Risk for obstetric complications and schizophrenia. *Psychiatry Res* 96:127-139
79. Rakic P (1988) Specification of cerebral cortical areas. *Science* 241:170-176
80. Ran MS, Xiang MZ, Li SX, et al. (2003) Prevalence and course of schizophrenia in a Chinese rural area. *Aust N Z J Psychiatry* 37:452-457
81. Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, et al. (1999) Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 56:649-654
82. Rasmussen SA, Eisen JL (1994) The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 55 Suppl:5-10; discussion 11-14
83. Reinecker H (1998a) *Lehrbuch der Klinischen Psychologie*. Hogrefe, Göttingen
84. Rosenberg DR, Keshavan MS, Dick EL, et al. (1997) Corpus callosal morphology in treatment-naive pediatric obsessive compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21:1269-1283
85. Sallet PC, Elkis H, Alves TM, et al. (2003) Reduced cortical folding in schizophrenia: an MRI morphometric study. *Am J Psychiatry* 160:1606-1613
86. Saß H (2001) *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV*. Hogrefe-Verlag, Göttingen
87. Saxena S, Bota RG, Brody AL (2001) Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 6:82-101
88. Scarone S, Colombo C, Livian S, et al. (1992) Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 45:115-121

89. Scherk H, Falkai P (2004) [Changes in brain structure caused by neuroleptic medication]. *Nervenarzt* 75:1112-1117
90. Scherk H, Kemmer C, Usher J, et al. (2008) No change to grey and white matter volumes in bipolar I disorder patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258:345-349
91. Scherk H, Reith W, Falkai P (2004) [Changes in brain structure in bipolar affective disorders]. *Nervenarzt* 75:861-872
92. Schiepek G, Tominschek I, Karch S, et al. (2007) [Neuroimaging and the neurobiology of obsessive-compulsive disorder]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 57:379-394
93. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, et al. (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49:1-52
94. Simes R (1986) An improved Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* 73:751-754
95. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, et al. (1995) Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 56:5-13
96. Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, et al. (2000) Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry* 157:416-421
97. Stanfield AC, Moorhead TW, Harris JM, et al. (2008) Increased right prefrontal cortical folding in adolescents at risk of schizophrenia for cognitive reasons. *Biol Psychiatry* 63:80-85
98. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM (2005) The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 10:105-116
99. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003) Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60:1187-1192
100. Suppes T, Dennehy EB, Gibbons EW (2000) The longitudinal course of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 9:23-30

101. Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, et al. (2004) Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 161:1049-1056
102. Thomsen PH (1995) Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. A 6-22 year follow-up study of social outcome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 4:112-122
103. Tolle R (1998) [Delusion in depression]. *Nervenarzt* 69:956-960
104. Van Essen DC (1997) A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 385:313-318
105. Van Essen DC, Dierker D, Snyder AZ, et al. (2006) Symmetry of cortical folding abnormalities in Williams syndrome revealed by surface-based analyses. *J Neurosci* 26:5470-5483
106. van Kammen DP, Petty F, Kelley ME, et al. (1998) GABA and brain abnormalities in schizophrenia. *Psychiatry Res* 82:25-35
107. Vogele K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, et al. (2000) Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry* 157:34-39
108. Vogele K, Tepest R, Pfeiffer U, et al. (2001) Right frontal hypergyria differentiation in affected and unaffected siblings from families multiply affected with schizophrenia: a morphometric mri study. *Am J Psychiatry* 158:494-496
109. Welker WI (1990) The significance of foliation and fissuration of cerebellar cortex. The cerebellar folium as a fundamental unit of sensorimotor integration. *Arch Ital Biol* 128:87-109
110. White T, Andreasen NC, Nopoulos P, et al. (2003) Gyrification abnormalities in childhood- and adolescent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 54:418-426
111. Zilles K, Armstrong E, Moser KH, et al. (1989) Gyrification in the cerebral cortex of primates. *Brain Behav Evol* 34:143-150
112. Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, et al. (1988) The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol (Berl)* 179:173-179

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
adj.:	adjusted (angepasst)
ANOVA:	einfaktorielle Varianzanalyse (analysis of variance)
df:	Freiheitsgrade
F:	F-Test (Varianzanalyse)
GI:	Gyrifizierungsindex
ICD-10:	International Classification of Disease (10. Revision)
KI:	Konfidenzintervall
m:	Mittelwert
MANOVA:	mehrfaktorielle Varianzanalyse (multivariat analysis of variance)
n:	Anzahl
MRT:	Magnetresonanztomographie
OCD:	obsessive-compulsive disorder (Zwangsstörung)
p:	Signifikanz
re. / n. re.:	Händigkeit (Rechtshänder/nicht Rechtshänder)
sd:	Standardabweichung
S.H.:	Simes-Hommel
vs.:	versus

8 Danksagung

Mein Dank gilt all den Menschen, die mich auf vielfältige Art und Weise bei meiner Arbeit unterstützt haben:

Als erstes möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Oliver Gruber und Prof. Dr. Peter Falkai für die Bereitstellung des Themas bedanken.

Herrn Prof. Dr. Gruber und Priv.-Doz. Dr. Scherk möchte ich herzlich für die Unterstützung und Weiterbetreuung der Arbeit, auch über die saarländischen Grenzen hinaus, danken.

Großer Dank gebührt auch Herrn Dr. Thomas Schneider-Axmann für seine unersetzliche Hilfe bei der Aufarbeitung der statistischen Daten.

Last but not least ein großes Dankeschön meiner Familie und allen, die bis zuletzt an die Fertigstellung der Arbeit geglaubt haben

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katharina Müller

Adresse: Richard-Wagner-Str. 1
66111 Saarbrücken
Tel: 0681/6888127

geboren am: 16.07.1982 in Saarbrücken

Familienstand: ledig

Schulbildung

1989 - 1993 Grundschule Elm - Derlen

1993 - 2002 Max-Planck-Gymnasium Saarlouis
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

Seit Okt. 2002 Medizin an der Universität des Saarlandes

2003 & 2004 Pflegepraktikum Psychiatrie Wallerfangen

März 2005 Physikum (neues 1.Staatsexamen)

August 2005 Famulatur Innere Medizin Caritasklinik Saarbrücken

August 2006 Famulatur Chirurgie Klinik Püttlingen

März 2007 Famulatur Anästhesie Klinik Püttlingen

August 2007 Praxisfamulatur Allgemeinmedizin

Seit März 2006	Doktorarbeit in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Homburg
Februar 2008 bis Januar 2009	Praktisches Jahr in der Caritasklinik Saarbrücken 1. Tertial: Chirurgie 2. Tertial: Anästhesie 3. Tertial: Innere Medizin
April und Mai 2009	2. Ärztliche Prüfung
Juni 2009	Ärztliche Approbation

Praktische Tätigkeiten

2003 – 2008	Studentische Aushilfskraft Praxis für Neurologie & Psychiatrie
Seit Juli 2009	Assistenzärztin Anästhesie und Intensivmedizin der Caritasklinik Saarbrücken