

**Neurobiochemische Alterationen
während der ersten Jahre
nach psychotischer Erstmanifestation**

**- Eine Längsschnittuntersuchung mittels
kombinierter ^1H - und ^{31}P -Magnetresonanztomographie -**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Diana Sandra Berberich
geboren am 12.03.1991 in Hardheim

Gutachter:

1. apl. Prof. Dr. Stefan Smesny, Jena
2. Prof. Dr. Jürgen Reichenbach, Jena
3. apl. Prof. Dr. Ralf Schlößer, Erfurt

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.09.2018

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	v
ZUSAMMENFASSUNG	vii
1 EINLEITUNG	1
1.1 Psychosen.....	2
1.1.1 Definition und Symptomatik.....	2
1.1.2 Erkrankungsentitäten mit psychotischen Manifestationen	3
1.1.3 Diagnosestellung.....	4
1.1.4 Epidemiologie	4
1.1.5 Verlauf	5
1.1.6 Ätiologie- und Pathogenese	6
1.1.7 Medikamentöse Therapie.....	12
1.2 Magnetresonanztomographie	14
1.2.1 Entstehung und Auslesung des MR-Signals	14
1.3 Mittels ¹ H- und ³¹ P-MRS quantifizierbare Metabolite	16
1.4 Aktueller Forschungsstand zu intrazerebralen Metabolitalterationen im Rahmen psychotischer Störungen	20
1.5 Zielsetzung der Studie.....	20
2 MATERIAL UND METHODEN	23
2.1 Datenerhebung	23
2.1.1 Studienpopulation	23
2.1.2 Studiendesign und psychopathologische Datenerhebung.....	26
2.1.3 Erhebung spektroskopischer Daten.....	27
2.2 Verarbeitung der Daten.....	32
2.2.1 Verarbeitung psychopathologischer Daten.....	32
2.2.2 Verarbeitung spektroskopischer Daten	33
2.3 Statistische Analyse	34
2.3.1 Voranalysen	35
2.3.2 Intergruppenvergleich spektroskopischer Daten zu T0	35
2.3.3 Intergruppenvergleich spektroskopischer Daten im Messverlauf.....	36
2.3.4 Psychopathologische Daten der Patienten im Messverlauf	37
2.3.5 Korrelation spektroskopischer und psychopathologischer Daten.....	37

3	ERGEBNISSE	38
3.1	Voranalysen	38
3.2	Epidemiologische Daten	40
3.3	Intergruppenvergleich spektroskopischer Daten zum ersten Messzeitpunkt	43
3.4	Spektroskopische Daten im Verlauf	48
3.5	Psychopathologie im Verlauf.....	52
3.6	Zusammenhang zwischen Metabolitkonzentrationen und Psychopathologie	53
4	DISKUSSION	54
4.1	Krankheitseffekt psychotischer Störungen auf zerebrale Metabolite zum Zeitpunkt der psychotischen Erstmanifestation.....	54
4.1.1	N-Acetylaspartat	54
4.1.2	Glutamat.....	57
4.1.3	Metabolite des Energiestoffwechsels.....	60
4.1.4	Metabolite des Phospholipidstoffwechsels	62
4.1.5	Myo-Inositol	64
4.2	Zeit- und medikationsabhängige Effekte auf zerebrale Metaboliten bei psychotischen Störungen im Frühverlauf der akuten Erkrankung	66
4.2.1	N-Acetylaspartat	66
4.2.2	Glutamat.....	68
4.2.3	Metabolite des Energiestoffwechsels.....	70
4.2.4	Metabolite des Phospholipidstoffwechsels	71
4.2.5	Myo-Inositol	73
4.3	Medikamenteneffekte.....	74
4.4	Psychopathologie im zeitlichen Verlauf unter Therapie	79
4.5	Verbindungen der metabolischen Befunde zur Psychopathologie.....	79
4.6	Methodische Limitationen.....	80
5	SCHLUSSFOLGERUNG	84
	LITERATURVERZEICHNIS	87
	ANHANG	99
A	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	99
B	Zusätzliche metabolische Daten	101
C	Fragebögen	110
D	Danksagung.....	116
E	Ehrenwörtliche Erklärung	117

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

¹H-MRS	Protonen-Magnetresonanzspektroskopie
³¹P-MRS	Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie
5-HT_{2A}	5-Hydroxytryptamin-2A
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
AC-PC	Commissura anterior und posterior
ADP	Adenosindiphosphat
ANOVA	Varianzanalyse (engl. <i>analysis of variance</i>)
AP	anterior – posterior
ATP	Adenosintriphosphat
BA	Brodman Areal
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
CSF	Liquor cerebrospinalis (engl. <i>cerebrospinal fluid</i>)
CSI	Multi-Voxel-Spektroskopie (engl. <i>chemical shift imaging</i>)
DLPFC	dorsolateraler Präfrontalkortex
DMPFC	dorsomedialer Präfrontalkortex
FEP	Patienten mit psychotischer Erstmanifestation (engl. <i>first episode patients</i>)
fMRT	funktionelle Magnetresonanzspektroskopie
GABA	γ-Aminobuttersäure
Glu	Glutamat
Gln	Glutamin
Glx	Summe aus Glutamat- und Glutaminresonanzen
GM	graue Substanz (engl. <i>grey matter</i>)
GSI	<i>Global Severity Index</i>
HC	gesunde Kontrollprobanden (engl. <i>healthy controls</i>)
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i> , 10. Auflage
IS	inferior - superior
LR	links - rechts
LSD	Lysergsäurediethylamid
mI	Myo-Inositol
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAA	N-Acetylaspartat
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

PACE	<i>Personal Assessment and Crisis Evaluation</i>
PCr	Phosphokreatin
PDE	Phosphodiester
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
Pi	anorganisches Phosphat
PIP₂	Phosphatidylinositol-4,5-Biphosphat
PI-Zyklus	Phosphatidylinositol-Zyklus
PME	Phosphomonoester
ppm	<i>parts per million</i>
PRESS	<i>Point-resolved Spectroscopy</i>
SCL-90-R	<i>Symptom-Checklist-90-Revised</i>
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (engl. <i>signal to noise ratio</i>)
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STEAM	<i>Stimulated Echo Acquisition Method</i>
SVS	<i>single voxel spectroscopy</i>
T₀	erster Messzeitpunkt
T₁	zweiter Messzeitpunkt
VOI	Zielvolumen (engl. <i>volume of interest</i>)
V_o	Voxel
WM	weiße Substanz (engl. <i>white matter</i>)
ZNS	Zentrales Nervensystem

ZUSAMMENFASSUNG

Mit einer Lebenszeitprävalenz von circa 4,5 % stellen psychotische Syndrome häufige, schwerwiegende und ätiopathogenetisch komplexe psychische Störungen dar. Trotz intensiver Forschung sind die meisten bisher bekannten Pathomechanismen nicht abschließend geklärt und noch viele Fragen offen. Ein diesbezüglich bedeutender Forschungszweig widmet sich der Aufklärung biochemischer Alterationen im Rahmen psychotischer Störungen. Prognostisch wegweisend sind insbesondere Erkenntnisse über die Dynamik biochemischer Veränderungen in den ersten Erkrankungsjahren nach der erstmaligen psychotischen Akutmanifestation und ihre Veränderlichkeit durch medikamentöse Intervention. An dieser Stelle setzt die vorliegende Studie an.

Ziel dieser Arbeit war es, im Gehirn unter in vivo Bedingungen krankheitsbedingt veränderte Metabolite zum Zeitpunkt der akuten psychotischen Erstmanifestation aufzufinden, ihre Veränderung im Verlauf der ersten beiden Erkrankungsjahre unter naturalistischen medikamentösen Therapiebedingungen zu erfassen und mögliche Veränderungsmuster darzustellen. Zudem sollte geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Dynamik dieser Metabolite und den Veränderungen auf der psychischen Symptomebene besteht.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden Daten von 29 Neuroleptika-naiven Patienten mit psychotischer Erstmanifestation (FEP, *first episode patients*) und 27 nach Alter und Geschlecht parallelisierten, gesunden Kontrollprobanden zu zwei Zeitpunkten im Abstand von etwa zwei Jahren erhoben (T0: psychotische Erstmanifestation; T1: circa zwei Jahre nach T0). Als methodischer Zugang wurde die Magnetresonanztomographie gewählt, die durch kombinierte Anwendung von ^1H - und ^{31}P -*chemical shift imaging* (CSI) sowie *single voxel spectroscopy* (SVS) in einer Sitzung die Erfassung eines breiten Metabolitspektrums zuließ. Die Arbeit widmete sich in einem explorativen Ansatz sieben Metaboliten [N-Acetylaspartat (NAA), Glutamat (Glu), Adenosintriphosphat (ATP), Phosphokreatin (PCr), Phosphomonoestern (PME), Phosphodiestern (PDE), Myo-Inositol (mI)] und fünf für die Psychoserecherche bedeutsamen Schlüsselregionen [dorsolateraler Präfrontalkortex (DLPFC), dorsomedialer Präfrontalkortex (DMPFC), anteriorer cingulärer Kortex (ACC), Thalamus und Hippocampus]. Die Psychopathologie wurde mittels *Symptom-Checklist-90-Revised* (SCL-90-R) und *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS-E) erfasst. Aufgrund des naturalistischen Designs erhielten die

Patienten im Untersuchungsintervall unterschiedliche antipsychotische und antidepressive Medikation.

Im initialen Gruppenvergleich (T0) zeigten FEP ein Muster von vermindertem NAA, Glu und PME im linken DLPFC und linken Thalamus, hier begleitet von vermindertem mI. Im rechten Hippocampus fanden sich erhöhte PCr- und verringerte PDE-Spiegel. Die Verlaufsanalyse mittels gemischter linearer Modelle ergab einen signifikanten Anstieg von Glu im DLPFC beidseits und im rechten Thalamus sowie einen Anstieg von mI im linken DLPFC. PCr zeigte im rechten Hippocampus signifikant sinkende Werte. Die Abnahme der psychopathologischen Symptom-Scores im Verlauf ließ auf eine klinisch effektive Behandlung im Testintervall schließen; eine Assoziation zwischen den Scores und Metabolitspiegeln konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen bei Patienten mit einer ersten psychotischen Episode auf krankheitsbedingte, biochemische Anomalien in dorsalem PFC, ACC, Thalamus und Hippocampus hin, die sich unter Therapie in unterschiedlichem Ausmaß dynamisch verändern. Besonders eindrücklich an den Verlaufsresultaten ist, dass Metabolitveränderungen unter Therapie vor allem in Hirnarealen gezeigt werden konnten, die als Ursprungsort von Negativsymptomatik und kognitiven Störungen angesehen werden können, während gleichzeitig in einem naturalistischen Design insbesondere eine Medikation verschrieben wurde, die auf eben diese Symptome regulierend einwirkt.

Um die Erkenntnisse, die diese Arbeit in einem ersten, explorativen Schritt ermöglichte, vertiefen zu können, werden weitere, methodisch ähnlich aufgebaute Studien zur Replikation, sowie zukünftige, stärker hypothesengeleitete Studien zur Erfassung spezieller biochemischer Medikationseffekte unter standardisierter Wirksamkeitserfassung notwendig sein.

1 Einleitung

Das meist episodisch auftretende psychotische Syndrom ist durch einen vorübergehenden Verlust des Realitätsbezuges gekennzeichnet. Dies kann sich auf symptomatischer Ebene in Form von Halluzinationen, Wahnerleben oder Ich-Umwelt-Störungen zeigen. Eine Psychose kann sich im Rahmen verschiedener psychischer Erkrankungen manifestieren. Neben organisch bedingten Psychosen, sogenannten sekundären Psychosen, stellen Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises die häufigste Diagnose im Zuge psychotischer Symptome dar.

Mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 4,5 % ([Jacobi et al. 2004](#)) gehören psychotische Störungen zu den häufigsten, schwerwiegendsten und am wenigsten verstandenen neuropsychiatrischen Erkrankungen des Menschen. Die komplexen Störungen wirken sich tiefgreifend auf die Einzelperson aus. Im *Global Burden of Disease*-Report der Weltgesundheitsorganisation 2004 wird allein die Schizophrenie als fünft- (Männer) bzw. sechsthäufigste (Frauen) Ursache für krankheitsbedingten Verlust an gesunden Lebensjahren und als eine der zehn schwersten Erkrankungen weltweit gelistet ([World Health Organization 2008](#)). Aufgrund der Häufigkeit und des oft chronischen Verlaufs kommt den Psychosen zudem eine große gesundheitspolitische und volkswirtschaftliche Bedeutung zu. Auf den Einzelfall gerechnet ist die Schizophrenie eine der kostenintensivsten psychischen Erkrankungen überhaupt. Schätzungen zufolge betragen die Kosten für an Schizophrenie Erkrankte jährlich circa 2-4 % der Gesamtkosten für Gesundheitsleistungen in Deutschland und sind somit vergleichbar mit den Kosten für somatische Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus oder Herz-Kreislauferkrankungen ([Gaebel und Wölwer 2010](#)). In vielen Fällen ist eine lebenslange Behandlung und Unterstützung vonnöten. Neben hohen direkten Kosten für Arztbesuche, häufigen Krankenhausaufenthalten und Medikamenten verursacht die Erkrankung auch überproportional hohe indirekte Kosten z. B. durch Produktivitätsausfall. Der krankheitstypische Beginn primärer psychotischer Störungen im frühen Erwachsenenalter führt nicht selten zum Abbruch von Ausbildungs- und Karriereplänen, gefolgt von einer sozialen Abwärtsspirale mit Arbeitslosigkeit, Beeinträchtigung der Fähigkeit zu selbstständiger Lebensführung, Obdachlosigkeit und Verlust von sozialen Kontakten, wenn die Erkrankung unbehandelt bleibt. Es liegt somit nicht nur im Interesse der Betroffenen, sondern auch in dem der Gesundheitspolitik, die den Psychosen zugrundeliegenden Prozesse genauer zu untersuchen. Im Zentrum der Forschung stehen aktuell die Erfassung und Integration pathogenetisch bedeutsamer struktureller, funktioneller und molekularer Abweichungen.

Ein etabliertes, *non-invasives* Verfahren zur Erforschung lokaler, neurobiochemischer Abweichungen bei psychotischen Störungen stellt die Magnetresonanztomographie (MRS) dar, die auch in dieser Studie zur Anwendung kam.

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit gibt eine kurze Einführung in das Syndrom „Psychose“, die Bildgebung mittels Protonen- und Phosphor-MRS sowie die in der Studie angewandten psychopathologischen Testverfahren SCL-90-R und BPRS. Zudem soll in diesem Kapitel die aus dem theoretischen Hintergrund hergeleitete Fragestellung der Studie dargelegt werden. Im sich anschließenden Kapitel 2 wird auf die der Arbeit zugrundeliegende Methodik eingegangen. Der Präsentation der gewonnenen Ergebnisse in Kapitel 3 folgen die Interpretation und Diskussion auf der Basis des aktuellen Forschungsstandes in Kapitel 4. Ergänzend werden hier methodische Limitationen beleuchtet. Abschließend wird in Kapitel 5 eine Schlussfolgerung aus allen erlangten Erkenntnissen gezogen, sowie ein Ausblick hinsichtlich möglicher zukünftiger Untersuchungen gegeben.

1.1 Psychosen

1.1.1 Definition und Symptomatik

Unter dem Begriff „Psychosen“ (altgriechisch: *psychē*: Seele, *-osis*: [krankhafter] Zustand) wird heutzutage eine Gruppe unterschiedlicher psychischer Störungen zusammengefasst, bei denen die Betroffenen vorübergehend den Bezug zu der von ihrer sozialen Umgebung geteilten Realität verlieren. Ergo handelt es sich um vielfältige Erscheinungsformen psychischer Erkrankungen, denen jedoch gewisse Kernsymptome, im Sinne eines Syndroms, gemein sind. Symptomatisch stehen Störungen des Denkens und der Wahrnehmung eines Menschen mit Auswirkungen auf das Fühlen und Verhalten des Betroffenen im Vordergrund. Zu den charakteristischen psychotischen Symptomen zählen neben Halluzinationen und Wahnideen auch Ich-Störungen. Häufig treten begleitend Störungen im formalen Denkablauf und starke Stimmungsschwankungen auf. Die geschilderten Symptome werden üblicherweise als sogenannte Positivsymptome bezeichnet, welche durch Übersteigerung und starke Fehlinterpretation des normalen Erlebens gekennzeichnet sind. Im Rahmen vieler Krankheitsbilder treten sie gemeinsam oder im Wechsel mit Negativsymptomen, das heißt Symptomen mit Funktionsminderung (z. B. Aufmerksamkeitsstörungen, Affektverflachung, Anhedonie, Antriebsarmut, sozialer Rückzug), und kognitiven Beeinträchtigungen auf.

1.1.2 Erkrankungsentitäten mit psychotischen Manifestationen

Psychosen können im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten. Diesbezüglich können organische Psychosen, alkohol- oder drogeninduzierte Psychosen, Psychosen im Rahmen von Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis und affektive Störungen mit psychotischen Symptomen unterschieden werden (siehe Tabelle 1). Des Weiteren werden sogenannte pseudopsychotische Symptome bei Persönlichkeitsstörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen beobachtet.

Die verschiedenen Psychose-Formen können in primäre und sekundäre Psychosen unterteilt werden. Bei den primären Psychosen handelt es sich um Krankheitsentitäten, für die keine offensichtliche organische Ursache feststellbar ist. Als sekundäre Psychosen werden diejenigen Störungen bezeichnet, bei denen es direkt oder indirekt zu einer Schädigung des Gehirns und damit zur Auslösung der Psychose kommt.

Tabelle 1: Erkrankungsentitäten mit psychotischer Manifestation nach ICD-10-GM Version 2017. Aufgelistet sind, unterteilt in primäre und sekundäre Psychosen, die jeweiligen ICD-10-Diagnosen psychotischer Störungen.

Primäre Psychosen
Schizophrenie (F20.0)
Schizotype Störung (F21.0)
Anhaltende wahnhaftige Störung (F22)
Akute polymorphe psychotische Störung (F23.0, F23.1)
Akute schizophreniforme psychotische Störung (F23.2)
Induzierte wahnhaftige Störung (F24)
Schizoaffective Störung (F25)
Sonstige nichtorganische psychotische Störungen (F28)
Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose (F29)
Manische Episode mit psychotischen Symptomen (F30.2)
Bipolare affektive Störung mit psychotischen Symptomen (F31.2; F31.5)
Depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3)
Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen (F33.3)
Sekundäre Psychosen
Organische Halluzinose (F06.0), Organische wahnhaftige/ schizophreniforme Störung (F06.2)
Alkohol- oder drogeninduzierte psychotische Störungen (F10-19 je x.5)

1.1.3 Diagnosestellung

Die Diagnose psychotischer Störungen wird klinisch-psychiatrisch, das heißt anhand von Eigen-, Fremdanamnese und psychopathologischem Befund gestellt. In Deutschland liegen der Diagnosestellung die Diagnosekriterien des Klassifikationssystems ICD-10 zugrunde. Bisher gibt es weder biologische Messwerte noch apparative Testverfahren, mithilfe derer primäre Psychosen diagnostizierbar sind. Um das Diagnoseverfahren dennoch möglichst objektiv zu gestalten, kommen standardisierte Interviews und neuropsychologische Tests zur Anwendung. Vor Diagnosestellung einer primären Psychose müssen sekundäre Psychosen zunächst ausgeschlossen werden. Es muss also gezeigt werden, dass die Symptomatik nicht auf hirnormale Veränderungen, Stoffwechselstörungen, endokrine oder medikamentöse Ursachen oder auf Drogenkonsum zurückzuführen ist. Hierfür sind neben einer ausführlichen klinischen Untersuchung auch laborchemische Untersuchungen inklusive Drogenscreening und eine zerebrale Bildgebung obligatorisch. Fakultativ und abhängig von der Verdachtsdiagnose können eine Elektroenzephalographie und Liquor-Untersuchung die Differentialdiagnostik ergänzen.

Eine exakte Zuordnung zu einer der in Tabelle 1 genannten primären Psychosen ist zum Zeitpunkt der psychotischen Erstmanifestation oft noch nicht möglich und bedarf einer Re-Evaluation und Präzisierung der Diagnose im Erkrankungsverlauf.

1.1.4 Epidemiologie

In Deutschland erkranken circa 4,5 % der Bevölkerung ([Jacobi et al. 2004](#)) im Laufe ihres Lebens an einer psychotischen Störung. Hierunter beträgt allein die Lebenszeitprävalenz für Schizophrenie circa 1 % ([Häfner 2010](#)).

Männer und Frauen gelten als von psychotischen Erkrankungen etwa gleichermaßen betroffen. In Bezug auf Schizophrenie weisen neuere Studien jedoch auf einen geringen Geschlechterunterschied hin. Demnach erkrankt in einem Verhältnis von 1,4:1 eine geringfügig größere Anzahl an Männern im Vergleich zum weiblichen Geschlecht ([McGrath et al. 2008](#)).

Eine Vielzahl psychotischer Störungen manifestiert sich zwischen Pubertät und frühem Erwachsenenalter. So liegt der Erkrankungsbeginn bei Schizophrenie für das männliche Geschlecht meist zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr ([Häfner 2003](#)). Frauen erkranken durchschnittlich drei bis vier Jahre später als Männer. Im höheren Lebensalter überwiegen sekundäre Psychosen im Rahmen internistischer, neurologischer oder hirnormaler Grunderkrankungen.

1.1.5 Verlauf

Der ersten akut-produktiven Episode psychotischer Erkrankungen geht in etwa zwei Drittel der Fälle eine Prodromalphase voraus. Diese dauert durchschnittlich vier bis fünf Jahre und wird meist von Negativsymptomen (wie z. B. sozialem Rückzug, Affektverflachung und Antriebsstörung) und unspezifischen Symptomen dominiert. Häufig zeigt sich in dieser Phase eine ausgeprägte Beeinträchtigung des Funktionsniveaus in Ausbildung, Beruf oder Haushalt. In der darauffolgenden psychotischen Vorphase kommt es zu ersten unterschwellig psychotischen Symptomen (*attenuated psychotic symptoms*, APS) oder transienten psychotischen Symptomen (*brief limited intermittent psychotic symptoms*, BLIPS). Der Übergang (*transition*) in eine erste, akut psychotische Episode mit anhaltender Positivsymptomatik erfolgt in den meisten Fällen etwa ein Jahr nach Auftreten erster psychotischer Symptome (Häfner und Maurer 2006). Nach Verschwinden akuter Symptome und Stabilisierung des Zustandes können Negativsymptome über einen unterschiedlich langen Zeitraum bestehen bleiben. Die Langzeitphase kann einige Jahre andauern und von Rückfällen gekennzeichnet sein. Der zeitliche Frühverlauf psychotischer Störungen unter Berücksichtigung der einzelnen Symptomdimensionen ist in Abbildung 1 dargestellt.

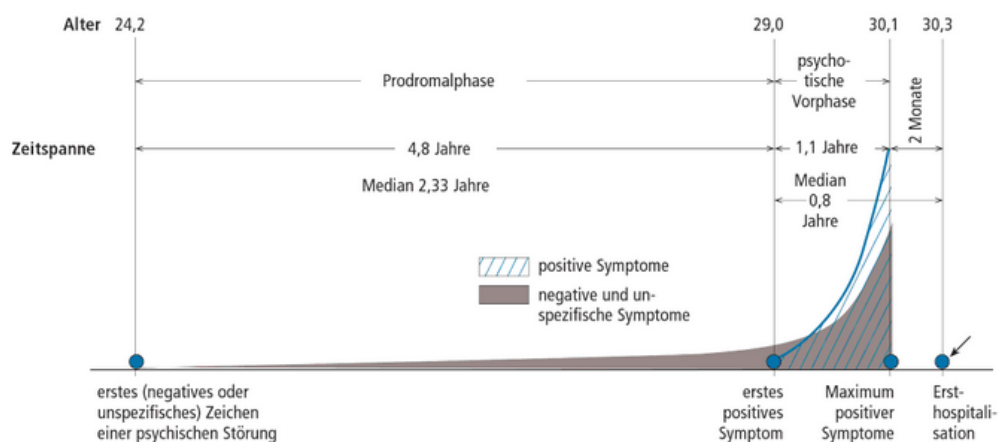


Abbildung 1: Krankheits- und Symptomverlauf von ersten Anzeichen einer psychotischen Störung bis zur stationären Erstaufnahme. Basierend auf Krankheitsverläufen von 108 Männern und 124 Frauen. Entnommen aus (Häfner et al. 2004).

Aufgrund ihres anfänglich unpräzisen Charakters werden psychotische Erkrankungen oft erst bei Auftreten akuter psychotischer Symptome diagnostiziert und der tatsächliche Beginn erst retrospektiv als solcher erkannt. Dies hat zur Folge, dass zum Zeitpunkt des ersten Arztkontaktes häufig bereits soziale Folgen wie Studienabbruch oder Arbeitslosigkeit eingetreten sind (Häfner 2010). Hinzu kommt, dass die Zeitspanne zwischen Auftreten erster

psychotischer Symptome und tatsächlichem Behandlungsbeginn (*duration of untreated psychosis*, DUP) negativ mit der Prognose korreliert ist.

Dies verdeutlicht die elementare Bedeutung der Forschung zur Früherkennung von Psychosen. Durch rechtzeitiges Erkennen und frühzeitige Unterstützung und Therapie könnte es möglich werden, den Ausbruch einer Psychose zu verzögern bzw. gar zu verhindern, den Verlauf abzuschwächen und Vereinsamung bzw. sozialem Abstieg entgegenzuwirken.

Der psychotischen Erstmanifestation folgt abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung und individuellen Faktoren ein außerordentlich variabler Langzeitverlauf. Für das Krankheitsbild der Schizophrenien kann gesagt werden, dass circa ein Drittel der Patienten einen günstigen Verlauf mit vollständiger Remission aufweist. Ein weiteres Drittel erlebt einen episodischen Verlauf mit Remissionen oder stabilem Residuum. Schwere chronisch progrediente Verläufe, wie sie von einem Großteil der Allgemeinbevölkerung als typisch für die Erkrankung angesehen werden, zeigt heute noch ein Anteil von 10-30 % der an Schizophrenie Erkrankten (Bandelow et al. 2012, Gastpar 2003). Bei anderen psychotischen Störungen, wie der anhaltenden wahnhaften Störung oder der schizotypen Störung, zeigt sich typischerweise ein chronischer Verlauf.

1.1.6 Ätiologie- und Pathogenese

Die Anfänge der Erforschung ätiologischer und pathogenetischer Grundlagen psychotischer Störungen konzentrierten sich auf das häufigste Krankheitsbild der primären Psychosen, die Schizophrenien. Inzwischen hat sich der Fokus der Forschung von der Diagnose „Schizophrenie“ losgelöst und eine dimensionale Sicht hat Einzug gehalten, welche das, unterschiedlichen Störungen gemeinsame, psychotische Syndrom in den Vordergrund stellt. Allgemein wird erwartet, dass verschiedene, in der Schizophrenie-Forschung etablierte Konzepte und Erkenntnisse sich auch auf andere psychotische Störungen übertragen lassen. In diesem Kapitel sollen die Hypothesen über die Entstehung des psychotischen Syndroms auf der Basis von Erkenntnissen über die Pathogenese der schizophrenen Psychosen referiert werden. Dabei wird lediglich auf grundlegende und für die Arbeit relevante Konzepte eingegangen.

1.1.6.1 Entstehungsmodelle

Wie für viele psychische Störungen wird auch für psychotische Störungen das Vulnerabilitäts-Stress-Modell als zutreffend erachtet (Bandelow et al. 2012), welches 1977 von Zubin und Spring konzipiert und 1984 durch Nuechterlein et al. zum *Vulnerabilitäts-Stress-Coping-*

Modell erweitert wurde (Nuechterlein et al. 1994). Dieses Modell sieht ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren als ursächlich für die Entstehung psychotischer Erkrankungen an. So üben auf der einen Seite belastende Umweltfaktoren (z. B. negative Lebensereignisse, überstimulierende soziale Umwelt) und individuelle Vulnerabilitätsfaktoren (v.a. Suszeptibilitätsgene und frühkindliche Schädigungen der Hirnentwicklung) einen krankheitsfördernden Einfluss aus. Auf der anderen Seite wirken individuelle Schutzfaktoren (Stressbewältigungs- und Problemlösekompetenz) und protektive Umweltfaktoren (Unterstützung durch Angehörige und das soziale Umfeld etc.) dem entgegen. Diese einzelnen Faktoren bilden in der Summe eine persönliche Vulnerabilitätsschwelle. Je nach Verletzlichkeitsniveau braucht es mehr oder weniger starke zusätzliche Auslöser (Stressoren), um die persönliche Schwelle zu erreichen und zu überschreiten. Als Stressoren gelten unter anderem kritische Lebensereignisse (z. B. Schulabschluss, Pubertät), aber auch der Konsum von Cannabis (Løberg und Hugdahl 2009). Bei Überschreiten der individuell-kritischen Schwelle kommt es zum Ausbruch der Psychose (Nuechterlein et al. 1994).

Mit dieser Modellvorstellung ist auch die sogenannte *Neurodevelopmental-Hypothese* von Feinberg et al. vereinbar (Feinberg 1992). Anhänger dieser Hypothese erachten eine polykausal (u.a. durch intrauterine virale Infektionen, Mangelernährung, Geburtskomplikationen, ...) verursachte Hirnentwicklungsstörung während der prä- und postnatalen Phase, insbesondere im Übergang vom zweiten zum dritten Trimenon der Schwangerschaft, als ätiopathogenetisch bedeutsam für die Ausprägung der schizophrenen Verlaufsform von psychotischen Erkrankungen. Zu dieser Hypothese trugen maßgeblich die Nachweise von histopathologischen, hirnstrukturellen und biochemischen Entwicklungsabweichungen, sowie Funktionsstörungen in entsprechenden neuronalen Netzwerken bei (Feinberg 1992). Diesem Modell wurde lange Zeit die *Neurodegenerations-Hypothese* gegenübergestellt. Vertreter dieses Konzeptes stützen sich auf geringe progressive Volumenverluste zerebraler grauer Substanz im Krankheitsverlauf, sowie eine im Folgenden noch erläuterte glutamaterg-bedingte Exzitotoxizität (Olney et al. 1999). Zieht man alle bisherigen Erkenntnisse über die Ätiopathogenese der schizophrenen Psychosen in Betracht, kann keine der beiden scheinbar konträren Hypothesen alleine für sich stehen. Heute gelten beide Modelle eher als komplementär.

1.1.6.2 Strukturelle, funktionelle und neurochemische Veränderungen

Das Vorliegen *hirnstruktureller Veränderungen* bei schizophrenen Patienten wurde initial anhand neuropathologischer post-mortem Untersuchungen festgestellt und später mithilfe von

bildgebenden Verfahren bestätigt. Zahlreiche Studien weisen auf eine Volumenzunahme der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels, sowie eine geringfügige Abnahme des Gesamthirnvolumens hin (van Erp et al. 2016). Genauer betrachtet, betrifft die Reduktion von Hirnsubstanz insbesondere frontale (Präfrontaler Kortex, Anteriores Cingulum), temporale (Hippocampus, Gyrus temporalis superior), zerebelläre, sowie thalamische Hirnareale (Schmitt et al. 2001). Histopathologisch werden eine verminderte Zellgröße, eine Reduktion von Neuropil (d. h. Synapsen, Axone und Dendriten), sowie eine abweichende Verteilung von Neuronen in Präfrontalem Kortex und Hippocampus beschrieben (Brennan et al. 2011). Auf Basis dieser Befunde, die eine Störung synaptischer Konnektivität vermuten lassen, wurde die Hypothese aufgestellt, dass neben den fokalen Strukturveränderungen eine Störung der Vernetzung verschiedener Hirnareale bei schizophrenen Patienten vorliegt (sog. *Dyskonnektivitätshypothese* (Friston 1999)). Mittlerweile wurden Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen frontalen und temporalen Gebieten mittels *Diffusor-Tensor-Imaging* und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) nachgewiesen (Lawrie et al. 2002). Auch lokale funktionelle Abweichungen im Sinne einer metabolischen „*Hypofrontalität*“ bei schizophrenen Patienten konnten mittels funktionsbildgebender Verfahren aufgedeckt werden (Andreasen et al. 1992). Diesbezüglich wurden mittels fMRT und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowohl ein reduzierter frontaler Stoffwechsel als auch eine verminderte frontale Durchblutung bei Patienten mit starker Negativsymptomatik nachgewiesen (Hill et al. 2004, Schmitt et al. 2001, Semkowska et al. 2001). Der Feststellung von strukturellen und funktionellen Abweichungen bei schizophren Erkrankten folgte konsequent die Erforschung möglicher Ursachen auf molekularer Ebene.

Die *Dopamin-Hypothese* nach Carlsson und Lindquist aus den 1960er-Jahren stellt die älteste und bisher bekannteste unter den neurobiochemischen Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenien dar. Historisch basiert sie auf den pharmakologisch gesicherten Beobachtungen, dass zum einen Dopaminrezeptor-Agonisten (z. B. Amphetamine) bei Gesunden Positivsymptome induzieren können, die dem Bild einer paranoid-halluzinatorischen Psychose ähneln, und zum anderen Neuroleptika, früher mehrheitlich Dopaminrezeptor-Antagonisten, eine antipsychotische Wirkung aufweisen (Creese et al. 1976, Lieberman et al. 1987). Forschungsergebnisse legten nahe, dass es sich um eine komplexe dopaminerge Dysregulation handeln müsse, bei der sich dopaminerge Neurone in der mesokortikalen Bahn hypoaktiv und in der mesolimbischen Bahn hyperaktiv zeigen (Davis et al. 1991).

Ein weiteres Neurotransmitter-basiertes Konzept beinhaltet die *Glutamat-Hypothese*, die ein glutamaterges Defizit in der Pathophysiologie der Schizophrenie postuliert (Gallinat und

Gudlowski 2008). Diese Hypothese war für die Erarbeitung des vorliegenden Untersuchungsansatzes besonders wegweisend. Glutamat nimmt als wichtigster exzitatorischer Transmitter im zentralen Nervensystem (ZNS) Einfluss auf fast alle Hirnfunktionen und ist zusätzlich an neuronaler Plastizität beteiligt (Konradi und Heckers 2003). Der Neurotransmitter entfaltet seine Wirkung unter anderem über N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren. Bei der Anwendung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten wie der Droge Phenylcyclidin oder des Anästhetikums Ketamin konnten bei Gesunden Psychosen, Negativsymptome und begleitende kognitive Störungen beobachtet werden, während die Einnahme bei Schizophrenen zu Exazerbationen der Symptomatik führte (Goff und Coyle 2001, Lahti et al. 2001). Auf Grundlage dieser Zusammenhänge wurde die These aufgestellt, dass das Krankheitsbild der Schizophrenen mit einer Hypofunktionalität glutamaterger NMDA-Rezeptoren assoziiert sein könnte (Coyle et al. 2003). Die Glutamat-Hypothese wird mittlerweile durch eine Vielzahl von Forschungsergebnissen gestützt. So zeigen schizophrene Patienten geringere Liquor-Glutamat-Spiegel und eine veränderte intrazerebrale Expression glutamaterger Rezeptoren (Meador-Woodruff und Healy 2000, Kim et al. 1980). Zudem wirken die meisten bekannten Suszeptibilitätsgene für Schizophrenie, wie z. B. Dysbindin und Neuregulin-1, auf die glutamaterge synaptische Übertragung ein (Harrison und Weinberger 2005). Olney et al. sahen in der NMDA-Unterfunktion, aufgrund hierdurch verminderte Aktivierung rückkoppelnder, inhibitorischer GABAerger Neurone (GABA: Akronym für γ -Aminobuttersäure), eine mögliche Ursache für Glutamat-vermittelte Exzitotoxizität und dadurch ausgelöste Neurodegeneration (Olney et al. 1999). Sowohl die bereits geschilderte kortikale Atrophie, als auch der frontale Hypometabolismus (Hill et al. 2004), sind gut mit einer glutamatergen Hypofunktion vereinbar. Eine genetisch vermittelte hypoglutamaterge Dysfunktion könnte, da Glutamat von hervorgehobener Bedeutung für die Hirnentwicklung ist, zudem für eine gestörte Ausbildung von Synapsen während der frühen Hirnentwicklung mit verantwortlich sein (Konradi und Heckers 2003).

Da das dopaminerge und glutamaterge System eng miteinander gekoppelt sind, lag eine Verbindung der beiden Hypothesen zur *Dopamin-Glutamat-Dysbalance Hypothese* (Carlsson und Carlsson 1990) nahe. Glutamat wirkt unter normalen Umständen stimulierend auf das mesokortikale System ein, während es auf das mesolimbische System über GABAerge Interneurone einen hemmenden Einfluss ausübt (Gallinat und Gudlowski 2008). Setzt man nun die beschriebene glutamaterge Hypoaktivität voraus, so folgt ergo eine geringere Aktivierung des mesokortikalen Systems und demzufolge eine vor allem präfrontal verminderte Dopamin-Freisetzung (siehe Abbildung 2). Diese reduzierte dopaminerge präfrontale Aktivität gilt als

neurochemisches Korrelat für Negativsymptomatik und kognitive Defizite (Gallinat und Gudlowski 2008). Im mesolimbischen System hingegen kommt es durch eine enthemmende Wirkung zu einem dopaminergen Exzess, welcher mit der Positivsymptomatik in Zusammenhang gebracht wird (Gallinat und Gudlowski 2008).

Ferner wirken Glutamat und Dopamin über GABAerge Interneurone inhibitorisch auf glutamaterge Neuronen im Thalamus ein und schützen den Kortex durch teilweise Blockade sensorischer Inputs vor sensorischer Überladung (Carlsson 2001). Die obig erläuterten glutamatergen und dopaminergen Alterationen könnten demnach auch über eine *Störung des thalamischen Filters* zu psychotischen Symptomen führen (Carlsson 2001).

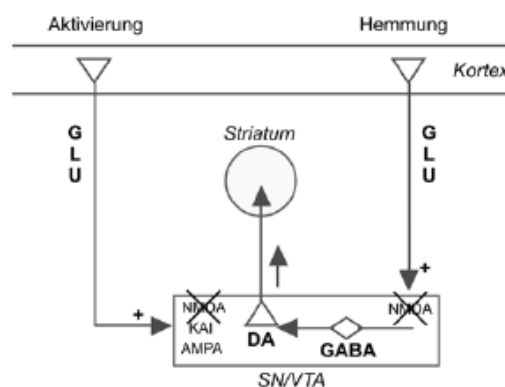


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Interaktionen zwischen GABAerger, glutamaterger und dopaminergem System. NMDA-Rezeptor-Unterfunktion sorgt im mesokortikalen System (linker *Pathway*) für eine verminderte präfrontale Dopaminfreisetzung. Im mesolimbischen System (rechter *Pathway*) werden hierdurch GABAerge Interneurone weniger stark aktiviert und folglich verstärkt Dopamin ausgeschüttet. GLU: Glutamat; DA: Dopamin; GABA: γ -Aminobuttersäure; SN/VTA: Substantia Nigra und Area tegmentalis ventralis. Entnommen aus (Falkai 2008).

Überdies scheinen neben Dopamin und Glutamat auch *weitere Neurotransmitter (GABA, Serotonin, Noradrenalin)* in die Pathogenese der Schizophrenien involviert zu sein. So löst beispielsweise Lysergsäurediethylamid, kurz LSD, über die Bindung am serotonergen 5-HT_{2A}-Rezeptor psychotische Symptome aus. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass Antipsychotika der zweiten Generation eine hohe Affinität zu diesem Rezeptor haben (Kondziella et al. 2007).

Ein erst in den letzten Jahren in den Fokus der Forschung gerücktes Konzept zur Pathogenese der Schizophrenie stellt die *Inflammations-Hypothese* dar, welche immunologischen und entzündlichen Prozessen einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung zuschreibt. Erhöhte Zytokinkonzentrationen in Blut und Liquor schizophrener Patienten, eine Reduktion der Gliazell-dichte und gliale Dysfunktion im Kortex, eine Assoziation zu Autoimmunerkrankungen, genetische Befunde, therapeutische Effekte anti-inflammatorischer

Medikamente, die Assoziation zwischen pränatalen Infektionen im zweiten Trimenon der Schwangerschaft und einem erhöhten Erkrankungsrisiko des Nachwuchses, sowie zahlreiche weitere Studienergebnisse untermauern dieses Konzept (Feigenson et al. 2014, Kirkpatrick und Miller 2013, Müller et al. 2015, Kondziella et al. 2007). Auch für die bereits beschriebene Glutamat-Dysregulation konnte eine Assoziation zum inflammatorischen System aufgezeigt werden. Diesbezüglich stellt der Tryptophan-Stoffwechsel das Verbindungsstück zwischen glutamatergem System und Inflammation dar. Inflammation und Stress führen über eine gesteigerte Produktion des Schlüsselenzyms des Tryptophan-Abbaus in Gliazellen letztlich zu steigenden Spiegel des einzigen, natürlich im menschlichen ZNS vorkommenden NMDA-Antagonisten, Kynureninsäure, und damit zu einer glutamatergen Hypofunktion (Feigenson et al. 2014). Des Weiteren spielen zum Immun- und Entzündungssystem des ZNS gehörende Astrozyten eine bedeutende Rolle in der Erhaltung der Glutamat-Homöostase (Kondziella et al. 2007).

Neben inflammatorischen Einflüssen lassen Studienbefunde auch auf erhöhten *oxidativen Stress* im Rahmen der Genese psychotischer Störungen schließen (Fraguas et al. 2017). Beide Ansätze sind Gegenstand intensiver aktueller Forschung.

Schließlich ist noch die *Membranlipidhypothese* von Horrobin et al. anzuführen (Horrobin et al. 1994), welche aufgrund ihres integrativen Potentials hinsichtlich hirnstruktureller, neurobiochemischer und diverser Entwicklungsaspekte Bedeutung erlangte und auch die wesentlichen (o.g.) vorbestehenden Hypothesen (u.a. Dopamin-Hypothese, Glutamat-Hypothese, Dyskonnektivitäts-Hypothese, Inflammations-Hypothese) in einer gemeinsamen Theorie vereinte. Die Hypothese fußt auf der Annahme, dass bei an Schizophrenie erkrankten Personen ein veränderter Phospholipidstoffwechsel vorliegt, eine intakte Funktionsweise jedoch notwendig für eine normale Hirnentwicklung und -funktion ist.

Phospholipide, die in hohem Maß mehrfach ungesättigte Fettsäuren beinhalten, bilden den Grundbaustein neuronaler Membranen, von Myelinscheiden und Vesikeln für Neurotransmitter. Bei schizophrenen Patienten konnte mehrfach ein signifikanter Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (*Polyunsaturated fatty acids*, PUFA) in verschiedenen Geweben nachgewiesen werden, was zu Strukturveränderungen innerhalb der Membranen, insbesondere der physikochemischen Umgebung von membranassoziierten Rezeptor- und Tunnelproteinen und konsekutiven Funktionsstörungen verschiedener Transmitter- und Zellsignalsysteme führen kann (Horrobin et al. 1994). Ein Zusammenhang zwischen verminderten Spiegel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren in ZNS und peripherem Blut und oxidativem Stress (Kirkpatrick und Miller 2013) könnte den vielfach replizierten Befund

gesteigerter Phospholipase A₂-Aktivität, einem Schlüsselenzym des Phospholipidstoffwechsels, erklären, da das Enzym die Membranintegrität durch Abbau oxidativ geschädigter Phospholipide aufrechterhält. Ferner konnten Smesny et al. einen Zusammenhang zwischen zytosolischer Phospholipase A₂-Aktivität und zerebralen Strukturabweichungen aufzeigen (Smesny et al. 2010).

Derivate der Phospholipide, wie beispielsweise die aus Arachidonsäure synthetisierten Prostaglandine, spielen außerdem als *Second Messenger* in vielen physiologischen Prozessen wie Entzündungsreaktionen, Schmerzvermittlung und Gefäßregulation eine wichtige Rolle. Ist der Phospholipidstoffwechsel gestört, so ergeben sich damit weitreichende Effekte. Wie nachfolgend noch näher erläutert wird, bietet auch die in dieser Studie eingesetzte MRS die Möglichkeit, Phospholipide anhand ihrer Metabolite *in vivo* im Gehirn zu untersuchen. Unter Verwendung von ³¹Phosphor-MRS konnten mehrfach Veränderungen der Phosphomonoester (Phospholipidvorstufen) und Phosphodiester (Phospholipid-Abbauprodukte) bei Patienten mit schizophrener Erstmanifestation gemessen werden (Yuksel et al. 2015). Ein funktionierender Turnover (Auf- und Abbaugleichgewicht) von Phospholipiden ist Voraussetzung für intakte neuronale Plastizität und Synaptogenese im Rahmen der Hirnentwicklung und -reifung. Entsprechend wurde der bei schizophrenen Psychosen nachgewiesene gesteigerte Membranturnover (Abbau größer als Aufbau) als biochemisches Korrelat der *Neurodevelopmental*-Hypothese und auch nach der Erstmanifestation hinzukommender degenerativer Strukturveränderungen (s.o.) gesehen (Horrobin 1998). So könnten dysregulierte Phospholipide die neuronale Entwicklung in frühen Stadien verändern, inflammatorische Antworten verstärken oder zu gestörten Neurotransmitterfunktionen führen (Feigenson et al. 2014).

1.1.7 Medikamentöse Therapie

Zu den Behandlungszielen psychotischer Erkrankungen zählt neben weitgehender Symptombefreiheit vor allem die Erlangung einer bestmöglichen Lebensqualität mit möglichst selbstbestimmtem Leben der Betroffenen. Hierfür findet ein multimodales Therapiekonzept aus medikamentöser Akuttherapie, konsequenter Rückfallprophylaxe, Psychoedukation und begleitender Psycho- und Soziotherapie Anwendung.

Das Fundament der symptomatischen Therapie bildet die Arzneimitteltherapie mit Neuroleptika (heute bevorzugt als „Antipsychotika“ bezeichnet). Therapeutisch kommen sowohl Antipsychotika der ersten als auch der zweiten Generation (früher als typische und

atypische Antipsychotika bezeichnet) zum Einsatz, welche durch unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile gekennzeichnet sind. Beiden Gruppen gemein ist eine antipsychotische Wirkung, welche in unterschiedlichem Maße über eine Blockade von Dopaminrezeptoren im mesolimbischen und -kortikalen System vermittelt wird. Pharmakologische Unterschiede sind in der Affinität zu den verschiedenen Dopaminrezeptoren D_{1-4} gegeben. Je nach Substanz liegt zudem eine antagonistische Wirkung auf Serotonin- (v.a. $5-HT_{2A}$), Histamin-, Muskarin- und α_1 -Adrenorezeptoren vor.

Unter den Substanzen der ersten Generation werden die niedrigpotenten Mittel aufgrund ihrer sedierenden Eigenschaften bei psychomotorischer Erregung und Angstzuständen, die hochpotenten Mittel (z. B. Haloperidol) zur tatsächlichen antipsychotischen Therapie eingesetzt. Der starke D_2 -Antagonismus hochpotenter Antipsychotika der ersten Generation kann über Dopaminrezeptoren im nigrostriatalen System dosisabhängig zu den gefürchteten extrapyramidal-motorischen Störungen führen. Weitere häufige Nebenwirkungen dieser Wirkstoffgruppe stellen anticholinerge Nebenwirkungen wie z. B. Mundtrockenheit und verminderte Darmtätigkeit dar.

Antipsychotika der zweiten Generation (z. B. Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Clozapin) weisen eine der vorgenannten Gruppe vergleichbare Wirksamkeit auf, zeichnen sich jedoch durch ein deutlich selteneres Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen aus, wobei letzteres unter anderem auf die hohe $5-HT_{2A}$ -Rezeptor-Affinität zurückgeführt wird ([Jarskog et al. 2007](#)). Zudem scheinen die atypischen Substanzen eine Wirksamkeit in Bezug auf Negativsymptome und kognitive Defizite zu besitzen ([Murphy et al. 2006](#)). Einige Autoren weisen ebenfalls auf neuroprotektive Effekte hin, die auf die Produktion neurotropher Faktoren, den Schutz vor glutamaterger Neurotoxizität und oxidativem Stress, sowie einer gesteigerten Neurogenese und Verbesserung der Konnektivität beruhen sollen ([Jarskog et al. 2007](#)). Doch auch die Einnahme von Antipsychotika der zweiten Generation geht mit verschiedenen Nebenwirkungen einher. Sexuelle Funktionsstörungen, metabolisches Syndrom (Gewichtszunahme und Hyperglykämie) und kardiovaskuläre Nebenwirkungen führen nicht selten zu geringer Compliance. Clozapin stellt unter den atypischen Antipsychotika eine Besonderheit dar. Aufgrund des Risikos einer Clozapin-induzierten Agranulozytose von 0,38 % ([Velayudhan und Kakkan 2014](#)) gilt das Mittel heute als Reservepräparat und findet in Deutschland ausschließlich bei therapieresistentem Verlauf Anwendung. Bei circa 60 % dieser Patienten stellt sich mit Clozapin jedoch auch bei dieser schwer betroffenen Patientengruppe noch ein Therapieerfolg ein ([Huber und Huber 2005](#)).

1.2 Magnetresonanzspektroskopie

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist ein nicht-invasives Verfahren, welches eine Identifizierung und Quantifizierung verschiedener Stoffwechselmetabolite in Gewebe ermöglicht. Biochemische Veränderungen können hierdurch ortsspezifisch *in vivo* abgebildet werden (Boesinger 1988). Dies macht die MRS zu einer geeigneten Methode zur Erforschung biochemischer Prozesse neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen.

Grundsätzlich basiert die MRS auf kernmagnetischen Resonanzeffekten, also denselben physikalischen Grundlagen wie auch die Magnetresonanztomographie (MRT). Während es sich bei der MRT jedoch um ein bildgebendes Verfahren handelt, werden bei der MRS Intensitätsspektren von Frequenzsignalen dargestellt, welche die biochemische Zusammensetzung definierter Regionen widerspiegeln. Das nachfolgende Kapitel zu den physikalischen Grundlagen der Kernresonanz und Spektroskopie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern soll dazu dienen, dem Leser das grundlegende Werkzeug zum Verständnis aller verwendeten und diskutierten Verfahren an die Hand zu geben. Falls das Interesse an weiterführenden Informationen bestehen sollte, wird auf bewährte Fachliteratur verwiesen, beispielsweise. (Weishaupt et al. 2014).

1.2.1 Entstehung und Auslesung des MR-Signals

Alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen besitzen einen mechanischen Eigendrehimpuls, auch Kernspin (kurz: Spin) genannt. Die Eigenrotation eines geladenen Teilchens wiederum verursacht ein schwaches Magnetfeld. Bei Abwesenheit eines externen Magnetfeldes sind die Rotationsachsen aller Atome eines Stoffes zufällig angeordnet, sodass ihre totale Vektorsumme gleich Null ist und kein messbares Magnetfeld erzeugt wird (Hennig 1998) (siehe Abbildung 3a).

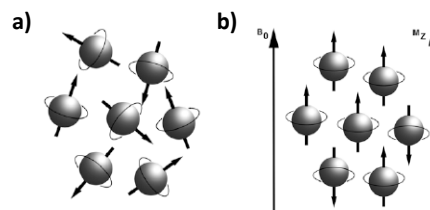


Abbildung 3: Verhalten der Spins in Abhängigkeit von der Umgebung. (a) Zufällige Ausrichtung der Kernspins vor Anlegen eines äußeren Magnetfeldes. (b) Parallele und antiparallele Ausrichtung der Kernspins nach Anlegen eines äußeren Magnetfeldes B_0 entlang des Hauptmagnetfeldes mit Entstehung einer Gesamtmagnetisierung M_z . (Weishaupt et al. 2014).

Werden die Kerne hingegen einem äußeren Magnetfeld B_0 ausgesetzt, richten sich die Kernspin-Achsen parallel oder antiparallel zu den Feldlinien des äußeren Magnetfeldes (Längsmagnetisierung) aus (siehe Abbildung 3b). Da die gleichgerichtete Anordnung die energiesparendere Variante darstellt, befinden sich die parallel zum äußeren Magnetfeld angeordneten Kerne in einer geringen Überzahl. Es entsteht eine sehr schwache longitudinale Gesamtmagnetisierung M_z in Richtung des Magnetfeldes B_0 (siehe Abbildung 3b).

Im äußeren Magnetfeld rotieren die Spins nicht nur um ihre eigene Achse, sondern zusätzlich noch um die Achse des Hauptmagnetfeldes B_0 ; dies wird als Präzession bezeichnet. Die Präzessionsbewegung erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz f , proportional zur Stärke des Magnetfeldes (Weishaupt et al. 2014) und abhängig von der Art des Atomkerns (z. B. ^1H , ^{31}P , ^{13}C) und dessen chemischer Umgebung. Infolge verschiedener den Kern umgebender Elektronenwolken besitzen verschiedene Moleküle trotz gleichen Atomkerns (z. B. ^1H) eine minimal differierende Larmorfrequenz und können so in der MRS unterschieden werden. Der Unterschied der Resonanzfrequenz der Teilchen wird *chemical shift* genannt und in *parts per million* (ppm) relativ zu einer Referenzsubstanz angegeben (Hennig 1998).

Mithilfe eines orthogonal zu der Achse des bestehenden Magnetfeldes eingestrahlt, wenige Millisekunden andauernden Hochfrequenzimpulses können die Kerne ausgelenkt und damit angeregt werden. Es resultiert eine Transversalmagnetisierung. Nach Ende des Hochfrequenzimpulses kehren die Kerne in den Grundzustand zurück. Dabei wird eine schwache elektromagnetische Strahlung erzeugt, welche in einer Empfangsspule als Resonanzsignal detektiert werden kann. Die Inversionszeit (TI) gibt die Zeit zwischen dem Anregungs- und Auslenkungspuls an. Das Zeitintervall zwischen den einzelnen Anregungsimpulsen wird als Repetitionszeit (TR), die Zeit zwischen Impuls und Empfang des Resonanzsignals als Echozeit (TE) bezeichnet.

Das messtechnisch bedeutsame Resultat der beschriebenen Vorgänge besteht aus einer Spannung, deren Amplitude exponentiell abnimmt und als „freier Induktionszerfall“ (*free induction decay*, FID) bezeichnet wird (Backens 2010). Mittels Fourier-Transformation kann das gewonnene Zeitsignal in ein Frequenzspektrum umgewandelt werden (Weber-Fahr 2005). Jeder *Peak* des entstehenden Spektrums repräsentiert einen bestimmten Metaboliten, der bei dieser charakteristischen Frequenz seine Resonanz besitzt. Heutzutage sind die spezifischen Frequenzen mit den dazugehörigen Metaboliten überwiegend bekannt und dienen als Grundlage bei der Auswertung der gewonnenen Spektren. Nach einer Korrektur von Störungen

und Verzerrungen der Basislinie, schließt sich eine quantitative Auswertung der Spektren an. Die Fläche unter dem jeweiligen *Peak* bildet die Konzentration der chemischen Verbindung ab. Die zweite wichtige Messgröße der MRS stellt die räumliche Zuordnung zum Messort dar. Es werden zwei verschiedene Lokalisationsverfahren unterschieden. In der *single voxel spectroscopy* (SVS) wird die biochemische Zusammensetzung einer quaderförmigen Zielregion (Voxel, Vo) gemessen. Dieses Verfahren wurde in der vorliegenden Studie für den Hippocampus angewendet. Die Anlage zusätzlicher Magnetfeldgradienten ermöglicht die parallele Erfassung multipler Spektren in gitterförmig angeordneten Voxeln. Man spricht von Multi-Voxel-Spektroskopie oder *chemical shift imaging* (CSI) (Backens 2010). Dieses Verfahren wurde in der vorliegenden Arbeit für die übrigen, betrachteten Hirnareale eingesetzt. Zur Erfassung der Sequenzen wird mit STEAM- (*Stimulated Echo Acquisition Method*) oder PRESS- (*Point-Resolved Spectroscopy*) Pulssequenzen gearbeitet. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten PRESS-Sequenz zeichnen sich durch ein gegenüber STEAM besseres Signal-Rausch-Verhältnis bei gleicher Aufnahmezeit aus (Schwerk et al. 2014).

1.3 Mittels ^1H - und ^{31}P -MRS quantifizierbare Metabolite

Für die Messung mittels MRS sind vor allem die Kerne in häufig vorkommenden organischen Verbindungen interessant (z. B. ^1H , ^{31}P , ^{13}C , ^{15}N). Besonderes Augenmerk in der Psychose-Forschung liegt bisher auf der Protonen-Spektroskopie (^1H -MRS) und Phosphor-Spektroskopie (^{31}P -MRS), welche beide in der vorliegenden Studie zur Anwendung kamen. Mithilfe der in der ^1H -MRS (siehe Abbildung 4) gemessenen Metabolite können unter anderem die funktionelle, neuronale Integrität und Neurotransmitterfunktionen interpretiert werden.

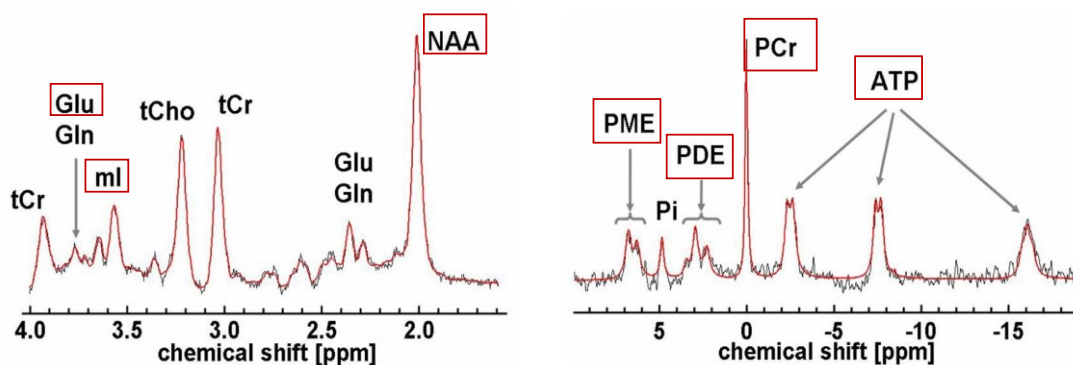


Abbildung 4: Repräsentative ^1H -MRS- und ^{31}P -MRS-Spektren des menschlichen Gehirns. Moleküle entsprechend ihres *chemical shifts* in *parts per million* (ppm) auf der x-Achse aufgetragen. Die Fläche unter der Kurve der *Peaks* entspricht der Konzentration des jeweiligen Parameters. ml: Myo-Inositol, tCho: Cholin enthaltende Komponenten, tCr: Creatin und Phosphocreatin, Gln: Glutamin, Glu: Glutamat, NAA: N-Acetylaspartat, PME: Phosphomonoester, Pi: anorganisches Phosphat, PDE: Phosphodiester, PCr: Phosphokreatin, ATP: Adenosintriphosphat.

Das ^{31}P -MRS-Spektrum (siehe Abbildung 4) kann Informationen über Metabolit-Konzentrationen des zellulären Membran- und Energiestoffwechsels geben. Im Folgenden werden die mittels ^1H - und ^{31}P -MRS im menschlichen Gewebe erfassbaren Metabolite vorgestellt. Dabei beschränkt sich die Darstellung auf die in der Studie relevanten Parameter.

N-Acetylaspartat. Das stärkste Signal des ^1H -MRS-Spektrums (siehe Abbildung 4) liefert N-Acetylaspartat (NAA). Das Aminosäurederivat wird in Mitochondrien aus L-Aspartat und Acetyl-Coenzym A gebildet. Die energieabhängige Synthese ist untrennbar von mitochondrialer Integrität und Adenosintriphosphat-Angebot (Moffett et al. 2007) abhängig. NAA findet sich hauptsächlich in Neuronen des ZNS (Tallan 1957, Tallan et al. 1956). Aufgrund dessen gilt NAA als Markersubstanz neuronaler Vitalität und Funktionalität (Bertolino et al. 2001). Übereinstimmend hiermit lassen sich bei Krankheiten, die die neuronale Integrität angreifen, (reversibel) verminderte NAA-Konzentrationen nachweisen (Wobrock et al. 2005). Früher mit einer Neuronendegeneration erklärt, wird eine Reduktion von NAA heute überwiegend mit einer Neuronenzelldysfunktion in Verbindung gebracht (Moffett et al. 2007). Während über die tatsächliche Rolle von NAA im Gehirn noch rege diskutiert wird, werden dem Metaboliten bereits verschiedene Funktionen im ZNS zugeschrieben. Es wird angenommen, dass NAA eine osmoregulatorische Wirkung besitzt (Baslow 2003), ein Transportmittel für Aspartat und Glutamat darstellt (Ohrmann et al. 2007) und in die Myelinsynthese involviert ist, indem es Acetat aus Neuronen in Oligodendrozyten transportiert (Moffett et al. 2007). Überdies steht NAA über N-Acetylaspartylglutamat mit dem glutamatergen System in Verbindung. N-Acetylaspartylglutamat wird aus NAA und Glutamat gebildet und wirkt agonistisch am Glutamat-3-Rezeptor sowie als nicht-kompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor (Martinez et al. 2016). Neben NAA wird N-Acetylaspartylglutamat ebenfalls zu einem geringen Anteil von dem spektroskopisch gemessenen NAA-Peak repräsentiert.

Glutamat und Glutamin. Die Aminosäuren Glutamat (Glu) und Glutamin (Gln) gleichen sich aufgrund ihrer chemischen Ähnlichkeit in ihrem *chemical shift* so stark, dass sich ihre Resonanzen teilweise überlappen, weshalb sie häufig als eine gemeinsame Resonanz (Glx) gemessen werden. Erst bei Feldstärken ab drei Tesla, wie in der vorliegenden Studie gegeben, können die beiden Metabolite einzeln dargestellt werden, da mit der Stärke des Magnetfeldes die *chemical shift*-Dispersion steigt (Wobrock et al. 2005). Glu generiert aufgrund seiner Struktur im ^1H -MRS-Spektrum multiple Peaks bei 2,34 ppm und 3,74 ppm (Abbildung 4).

Glu ist eine Aminosäure, die über den Citratzyklus und aus Gln gebildet werden kann. Im ZNS ist der Transmitter dabei auf Gliazellen angewiesen (Kondziella et al. 2007). Das Anion der Glutaminsäure, Glu, stellt den bedeutendsten exzitatorischen Neurotransmitter im menschlichen ZNS dar und kann durch Decarboxylierung in den inhibitorischen Transmitter GABA umgewandelt werden. Synaptisch freigesetztes Glu wird in Astrozyten aufgenommen, in Gln konvertiert, durch aktiven Transport in präsynaptische Neuronen zurücktransportiert und dort erneut in Glu oder in GABA umgewandelt (Wobrock et al. 2005). Sowohl bei der Synthese von Glu im Citratzyklus als auch bei der Bildung von Gln werden Ammoniumionen gebunden und somit eine temporäre Entgiftung des Gehirns bewirkt (Kondziella et al. 2007). Auch Glutathion, für dessen Synthese Glutamat einen Ausgangsstoff darstellt, trägt zum Schutz des Gehirns bei (Maddock und Buonocore 2012). Das Tripeptid gilt als eines der wichtigsten Antioxidantien im ZNS. Daneben ist Glu an Neuroplastizität, Lernen und Gedächtnis und Ausbildung neuronaler Konnektivität im Laufe der Entwicklung beteiligt (Konradi und Heckers 2003). Während eine physiologische Stimulation von Glu-Rezeptoren für eine ungestörte neuronale Funktion von grundlegender Bedeutung ist, führt eine exzessive Ausschüttung von Glu in den synaptischen Spalt zu Exzitotoxizität (Konradi und Heckers 2003).

Myo-Inositol. Ein nicht unerheblicher *Peak* des ^1H -Spektrums repräsentiert Myo-Inositol (mI). Hierbei handelt es sich um eine von vier natürlich vorkommenden Isomeren des Inositols, einem Zuckeralkohol. Intrazerebral wird mI *de novo* aus Glukose-6-Phosphat synthetisiert (Kim et al. 2005). Ausgehend von Studienergebnissen von Brand et al., welche annehmen lassen, mI komme ausschließlich in Gliazellen vor (Brand et al. 1993), galt der Metabolit lange Zeit als Gliazellmarker (Müller 2004). Erhöhte mI-Werte schienen demnach direkt einen Anstieg der Gliazellzahl (Gliose) zu reflektieren (Verma et al. 2016). Bei neurodegenerativen bzw. neuroinflammatorischen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Multiple Sklerose konnte eine Zunahme der mI-Konzentration im Zusammenhang mit einer Gliose beschrieben werden (Chang et al. 2013). Gegenwärtig gilt es jedoch als unklar, zu welchem exakten Anteil mI in Gliazellen bzw. Neuronen enthalten ist (Fisher et al. 2002), sodass die Deutung von mI als spezifischem Gliazellmarker aktuell nicht eindeutig zu bewerten ist.

Da mI als Vorläufer für Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP_2) fungiert, wirken sich Konzentrationsänderungen von mI auch auf *Second Messenger*-Systeme aus (Heinrich et al. 2014). Die Bindung von Liganden an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren führt zur Stimulation von Phospholipase C, welche PIP_2 in die *Second Messenger* Diacylglycerin (DAG) und Inositol-1,4,5-Triphosphat (IP_3) hydrolysiert. Diese setzen wiederum über separate Kaskaden

multiple Downstream-Effekte in Gang. Der Großteil des intrazerebralen mI wird aus Spaltprodukten dieses Phosphatidylinositol- (PI-) Zyklus resynthetisiert (Kim et al. 2005).

Zudem spielt mI eine wichtige Rolle in der Osmoregulation des Hirngewebes (Chang et al. 2013), stellt einen wichtigen Wachstumsfaktor für menschliche Zellen dar und wird als Substrat für die Membranphospholipidsynthese benötigt (Kim et al. 2005).

Energierreiche Phosphate. Die im ^{31}P -Spektrum sichtbaren Metabolite des Energiestoffwechsels stellen Adenosintriphosphat (ATP), Phosphokreatin (PCr) und anorganisches Phosphat (Pi) dar. Diese Parameter stehen miteinander durch verschiedene Reaktionen in Verbindung.

ATP stellt den Hauptenergielieferanten der Zellen des menschlichen Körpers dar. Gebildet wird der Energieträger durch oxidative Phosphorylierung, anaerobe Glykolyse oder kurzfristige Synthese aus Adenosindiphosphat (ADP) und PCr in den Mitochondrien. Bei der hydrolytischen Spaltung von ATP in ADP und Pi freiwerdende Energie kann für endogene Reaktionen genutzt werden (Wobrock et al. 2005). Da ATP drei Phosphoratome mit unterschiedlicher chemischer Umgebung aufweist, sind im Phosphorspektrum insgesamt drei ATP-*Peaks* (α -, β -, γ -*Peak*) messbar, die in der Regel als Summe betrachtet werden.

Das Energiereservoir PCr besitzt in der Zelle eine Pufferfunktion. Bei kurzfristig erhöhtem Energiebedarf kann aus PCr über die Phosphorylierung von ADP erneut ATP regeneriert werden (McArdle et al. 2006). Auf diese Weise wird gewährleistet, dass die ATP-Konzentration und somit Bereitstellung von Energie auch bei hohem Energiebedarf relativ konstant gehalten werden kann. Zu einem Abfall der ATP-Konzentration kommt es daher erst bei Erschöpfung der PCr-Reserven. Bei ATP, PCr und Pi handelt es sich folglich um Parameter, welche den Energieumsatz der Zelle reflektieren.

Membranphospholipide. Phospholipide bilden den Hauptbestandteil aller Membranlipiddoppelschichten im Körper. Aus diesem Grund sind sie für die strukturelle und funktionelle Integrität aller neuronalen und nicht-neuronalen Zellen des ZNS grundlegend. Die verschiedenen Funktionen der Phospholipide wurden bereits unter 1.1.6.2 erläutert. Für die Beurteilung der Phospholipide können in der ^{31}P -MRS der *Peak* der Phosphomonoester (PME) sowie der *Peak* für Phosphodiester (PDE) näher betrachtet werden. Das Signal des PME-*Peaks* beinhaltet Resonanzen von Phosphoethanolamin (PE) und Phosphocholin (PC), zwei Vorläufermolekülen des Membranphospholipidstoffwechsels.

Es reflektiert somit die Verfügbarkeit von Phospholipidvorstufen für die Phospholipidsynthese der Zellmembranen (Riehemann et al. 2000). Zudem wird auch ein geringer Anteil an Pi abgebildet. Demgegenüber subsummiert der PDE-*Peak* Resonanzen von Glycerol-3-Phosphocholin (GPC) und Glycerol-3-Phosphoethanolamin (GPE), zwei Zellabbauprodukten des Phospholipidstoffwechsels, und lässt somit einen Rückschluss auf den Membranabbau zu (Pettegrew et al. 1991). Zu einem Anteil von circa 20 % (Riehemann et al. 2000) enthält die PDE-Region zusätzlich in Membranen eingebundene und damit wenig bewegliche, phosphorylierte Moleküle (Riehemann et al. 2000). Viele Autoren sehen in dem Quotienten aus PME und PDE ein Maß für die anabole beziehungsweise katabole Situation des neuronalen Membranstoffwechsels (siehe z. B. Keshavan et al. (1991)).

1.4 Aktueller Forschungsstand zu intrazerebralen Metabolitalterationen im Rahmen psychotischer Störungen

Zahlreiche Studien an neu- oder chronisch erkrankten, Neuroleptika-naiven (d. h. nicht antipsychotisch vorbehandelten) oder medizierten Patienten mit psychotischen Störungen berichten von intrazerebral regionsbezogenen Metabolitalterationen. Eine ausführliche Erläuterung bisheriger Forschungsergebnisse über Veränderungen der Metabolite NAA, Glu, mI, ATP, PCr, PME und PDE bei Patienten mit psychotischer Erstmanifestation (FEP) sowie deren Interpretationsmodelle finden sich im Rahmen der Einordnung der eigenen Studienresultate in Kapitel 4. Eine umfassende Übersicht entsprechender Studien bietet Tabelle 19 im Anhang.

Längsschnittuntersuchungen weisen auf eine von Krankheitsdauer und Medikation abhängige Veränderung der anfänglich krankheitsbedingt auffälligen Metabolitkonzentrationen bei psychotischen Patienten hin. Zudem lassen bisherige Studien verschiedene Wirkungen von Antipsychotika der ersten und der zweiten Generation erkennen. Eine Zusammenschau aller bisherigen Längsschnittstudien an FEP findet sich in Tabelle 11 in Kapitel 4.

1.5 Zielsetzung der Studie

Trotz des hohen Forschungsaufwandes und großer Fortschritte in den letzten fünf Jahrzehnten, insbesondere im Teilbereich der Schizophrenie-Forschung, ist die Ätiopathogenese psychotischer Phänomene bislang nicht vollständig geklärt. Dies betrifft nicht nur die fragliche Progression struktureller und biochemischer Veränderungen nach der Erstmanifestation

schizophrener Symptome, sondern auch Zusammenhänge zwischen derartigen Alterationen und der Symptomatik psychotischer Erkrankungen.

Bezogen auf den Krankheitsverlauf weisen Längsschnittuntersuchungen auf eine dynamische und stadienabhängige Veränderung der Erkrankung sowie medikamentöse Einflüsse hin (Liemburg et al. 2016). In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass bereits in den Jahren nach Erstmanifestation einer Schizophrenie hirnstrukturelle und -funktionelle Veränderungen zu finden sind, die einen Zusammenhang mit der Symptomatik aufweisen, von der Art der Medikation abhängig, aber ansonsten weitgehend ungeklärt sind (Schmitt et al. 2001, Ho et al. 2003, Antonova et al. 2004). Bislang liegen nur wenige Längsschnittstudien vor, die den zeitlichen Verlauf biochemischer Alterationen näher erforschen. Im Rahmen dieser bisherigen longitudinalen Untersuchungen waren insbesondere FEP von Interesse, da hierdurch Einflüsse von Langzeitmedikation oder Chronizität auf die Ausgangsmessung ausgeschlossen werden können. Auch die vorliegende Studie setzt zum Zeitpunkt der stattgehabten Transition an und untersucht die ausgewählten biochemischen Parameter erneut nach zwei Erkrankungsjahren.

Des Weiteren fokussierte die bisherige Forschung fast ausschließlich auf an Schizophrenie erkrankte Patienten. Ein Vergleich der Resultate von Studien an Patienten mit schizophrenen, depressiven und bipolaren Störungen konnte zeigen, dass die Erkrankungen sich in einigen funktionellen, strukturellen und molekularen Defiziten gleichen (Gong 2016). Diese Erkenntnis ließ, bei sich überlappenden symptomatischen Präsentationen aller drei Störungen, den Rückschluss zu, dass ein rein diagnosebezogenes Vorgehen möglicherweise zu kurz greift. Hieraus resultiert der dieser Arbeit zugrundeliegende Gedanke einer syndrombezogenen Forschung, bei der unabhängig von der Langzeitdiagnose das erstmals voll ausgeprägte psychotische Syndrom zum entscheidenden Einschlusskriterium gemacht wurde.

Ausgehend von der aktuellen Forschungslage, widmet sich die vorliegende Arbeit folglich der Aufklärung der neurobiochemischen Dynamik verschiedener psychotischer Störungen in den ersten beiden Jahren nach psychotischer Erstmanifestation, unter Einbezug möglicher Medikamenteneffekte. Ergänzend wurde bei Patienten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen biochemischen Alterationen und Psychopathologie getestet. Unter Zusammenführung der Glutamat-, Inflammations- und Membranlipidhypothese wurden Glu, NAA, Metabolite des Energiemetabolismus (ATP, PCr) und des Phospholipidmetabolismus (PME, PDE) sowie mI als Zielparameter für die Untersuchung ausgewählt. Als Zugangsweg wurde das *non-invasive* Verfahren der kombinierten ^1H - und ^{31}P -MRS gewählt. Die Psychopathologie wurde anhand von einer Selbst- (SCL-90-R) und einer Fremd- (BPRS-E) Beurteilungsskala erhoben.

Nach aktueller Literaturrecherche ist diese Arbeit somit eine von bisher nur wenigen neurobiochemischen Verlaufsuntersuchungen, welche die ersten Erkrankungsjahre nach psychotischer Erstmanifestation bei anfänglich Neuroleptika-naiven Patienten betrachtet und dabei einen syndrombasierten Ansatz wählt, sowie die erste Studie, welche sich hierfür kombinierter ^1H - und ^{31}P -MRS bedient.

Der Untersuchungsansatz umfasste folgende Arbeitshypothesen:

1. Zum Zeitpunkt psychotischer Erstmanifestation unterscheiden sich die intrazerebral gemessenen Werte der untersuchten Metabolite (NAA, Glu, ATP, PCr, PME, PDE, ml) bei Patienten in spezifischen Gehirnarealen (dorsaler Präfrontalkortex, anteriorer cingulärer Kortex, Thalamus, Hippocampus) von denjenigen altersgleicher gesunder Personen.
2. In den genannten Gehirnarealen zeigt sich in den ersten beiden Jahren nach Erstmanifestation einer Psychose bei Patienten eine Dynamik der o.g. Metaboliten, die sich signifikant von derjenigen gesunder Kontrollprobanden unterscheidet.
3. Die Psychopathologie der Patienten (erfasst mittels BPRS-E und SCL-90-R) weist im zeitlichen Verlauf von circa zwei Jahren unter Therapie eine Besserung auf.
4. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Metabolitwerten und Ausprägung der Psychopathologie der Patienten zu den beiden Messzeitpunkten.

2 Material und Methoden

Dieser Promotionsschrift liegen Untersuchungen zugrunde, die in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Jena sowie am Werner Kaiser-MRT-Forschungszentrum des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena zwischen 2009 und 2013 durchgeführt wurden.

Da sich der Fokus der Forschung inzwischen von der Betrachtung der pathogenetischen Vorgänge von schizophrenen Erkrankungen auf die Erforschung der Entstehung von Psychosen im weiteren Sinne verschoben hat, wurde in der vorliegenden Arbeit das nach standardisierten Kriterien erfasste Syndrom der akuten Psychose als wichtigstes Einschlusskriterium verwendet. Von zentraler Bedeutung für die Messerhebung war also der frühestmögliche Zeitpunkt nach Erfüllung dieser Psychosekriterien. Die Arbeit setzt zeitlich dort an, wo die Früherkennung den *transition*-Zeitpunkt (d. h. den Übergang in die akute Psychose) festsetzt.

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Studienpopulation

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Daten von Patienten mit psychotischer Erstmanifestation (gemäß PACE-Kriterien, (Yung et al. 2005)); FEP, *first episode patients*) und gesunden Kontrollpersonen (HC, *healthy controls*) zu zwei Messzeitpunkten (T0: Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie; T1: etwa zwei Jahre nach T0) erhoben.

Die Patienten wurden zwischen 2009 und 2013 im Zuge ihrer Vorstellung und Erstversorgung in der Früherkennungsambulanz bzw. im stationären Setting der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Jena anlässlich einer erstmalig aufgetretenen akuten psychotischen Episode für die Studie akquiriert. Für die Patientengruppe wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- (1) Erstmanifestation einer akuten psychotischen Episode nach den folgenden Kriterien (siehe auch PACE-Kriterien):
 - Mindestens eines der folgenden Symptome mit entsprechendem Schweregrad in der BPRS: Halluzinationen (Wert von ≥ 3 auf Subskala „Halluzinationen“), Wahn (Wert von ≥ 4 auf Subskala „Ungewöhnliche Denkinhalte“, Wert von ≥ 4 auf Subskala „Misstrauen“)

- große Überzeugung, mit der an den Symptomen festgehalten wird (Wert ≥ 3 auf den CASH-Skalen (*Comprehensive Assessment of Symptoms and History Rating Scale*) für Wahn oder formale Denkstörungen)
 - formalen Denkstörungen erheblicher Schwere (Wert von ≥ 4 auf BPRS-Subskala „Denkstörung“)
 - Symptome treten mehrmals pro Woche auf
 - Veränderung der o.g. Ausprägung für mehr als eine Woche, nicht selbst limitierend
- (2) Symptomatik nicht durch eine andere Erkrankung mit ZNS-Beteiligung erklärt
 - (3) Symptomatik nicht durch Substanzen (Alkohol, Drogen, Medikamente) erklärt
 - (4) Neuroleptika-Naivität, d. h. zu keinem Zeitpunkt vorher antipsychotisch mediziert
 - (5) Alter zwischen 18 und 45 Jahren,
 - (6) Rechtshändigkeit (gemäß *Edinburgh Handedness Inventory*).

Die Ausschlusskriterien für die Patientengruppe lauteten:

- (1) Neurologische Erkrankungen oder andere Erkrankungen mit ZNS Beteiligung,
- (2) Frühkindliche Hirnschäden od. Entwicklungsanomalien (inkl. Intelligenzminderungen),
- (3) Manifester Substanzmissbrauch oder Abhängigkeitserkrankungen,
- (4) Klinisch manifeste Suizidalität,
- (5) Zerebrale Auffälligkeiten in der bildgebenden Magnetresonanztomographie,
- (6) Stattgehabte psychotische Episode in der Vorgeschichte zum ersten Messzeitpunkt,
- (7) Neuroleptika-Therapie in der Anamnese zum ersten Messzeitpunkt.

Für jeden Patienten wurden die Kriterien einer akuten psychotischen Episode von zwei erfahrenen und in der Anwendung des verwendeten diagnostischen Interviews geschulten bzw. zertifizierten Psychiatern unabhängig mittels strukturierten klinischen Interviews (*CAARMS, Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States*) überprüft und die Diagnose einer akuten vorübergehenden psychotischen Störung (F23.0-F23.9 nach ICD-10) gestellt. Eine Übersicht aller zum ersten Messzeitpunkt nach ICD-10 gestellten Diagnosen ist in Tabelle 2 aufgeführt. Zu T0 wurde bei 22 der 29 Patienten (75,86 %) die Diagnose einer akuten polymorphen psychotischen Störung mit Symptomen einer Schizophrenie gestellt, bei der sich die akut auftretenden psychotischen Symptome sehr vielgestaltig und noch unbeständig zeigen. Bei sieben Patienten erfolgte die Diagnosestellung einer akuten schizophreniformen psychotischen Störung, bei der die Kriterien einer Schizophrenie bis auf das Zeitkriterium von mindestens

einem Monat Dauer erfüllt sind. Sechs Patienten erlitten die psychotische Erstmanifestation bei vorbestehender Diagnose einer Persönlichkeitsstörung, zwei bei bestehender Posttraumatischer Belastungsstörung.

Tabelle 2: ICD-10-Diagnosen zum ersten Messzeitpunkt (T0). F23.1 Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie, F23.2 Akute schizopreniforme psychotische Störung, F43.1 Posttraumatische Belastungsstörung, F60.31 Emotional instabile Persönlichkeitsstörung (PKS), Borderline-Typ, F61 kombinierte PKS.

Patient Nr.	Diagnosen zu T0
1	F23.1, F60.31
2	F23.1, F61
3	F23.1, F60.31
4	F23.1, F60.31
5	F23.1, F61
6	F23.2
7	F23.2, F61
8	F23.1
9	F23.1, F43.1
10	F23.2
11	F23.1
12	F23.2
13	F23.2
14	F23.1
15	F23.1
16	F23.1
17	F23.1
18	F23.1, F43.1
19	F23.1
20	F23.1
21	F23.1
22	F23.2
23	F23.1
24	F23.1
25	F23.1
26	F23.1
27	F23.1
28	F23.1
29	F23.2

Die gesunden Kontrollprobanden wurden mittels Zeitungsinserat und persönlicher Kontaktaufnahme rekrutiert. Es galten die bereits für die Patientengruppe genannten Einschlusskriterien in Bezug auf Alter und Händigkeit (5, 6). Als Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe galten (1) neurologische oder psychische Erkrankungen, insbesondere Schizophrenien oder andere psychotische Störungen sowie Missbrauchs- oder Abhängigkeitserkrankungen, (2) Achse-I-Störungen in der Familienanamnese, (3) manifeste organische Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung, (4) Einnahme zentral wirksamer Medikation, (5) zerebrale Traumata oder Operationen in der Anamnese.

Nach Anwendung aller Ein- und Ausschlusskriterien belief sich die Studienpopulation auf insgesamt 56 Personen. Die Stichprobe unterteilte sich in 29 Patienten mit psychotischer Erstmanifestation (FEP) sowie 27 gesunde Kontrollpersonen (HC). Die Stichprobe der Kontrollpersonen wurde durch Gruppenparallelisierung bezüglich Alter und Geschlecht gebildet (für demographische Angaben und Gruppencharakteristika siehe Tabelle 6).

Die Teilnahme aller Probanden erfolgte auf freiwilliger Basis und wurde finanziell durch eine Aufwandsentschädigung entlohnt. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme und Verwendung der erhobenen Daten im Rahmen der Studie wurde von allen Teilnehmern nach einer ausführlichen Aufklärung über Ablauf und Ziele der Studie unterzeichnet.

Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität vor (Bearbeitungs-Nr.: 2286-05/08).

2.1.2 Studiendesign und psychopathologische Datenerhebung

Die Datenerhebung der Studie erfolgte zu zwei Messzeitpunkten. Die Aufnahme in die Studie, sowie die Ersterhebung der Daten erfolgte zum Zeitpunkt der psychotischen Erstmanifestation (T0). Zum Zeitpunkt T0 wurde jeweils die Protonen (^1H)- sowie Phosphor (^{31}P)- MR-Spektroskopie durchgeführt. Alle Patienten wurden in dem sich anschließenden Zeitraum bis zum Messzeitpunkt T1 (im Mittel nach 788 Tagen) entsprechend dem naturalistischen Studiendesign nach klinischem Erfordernis leitlinienkonform medikamentös und psychotherapeutisch behandelt. Insgesamt 42 (22 FEP und 20 HC) der anfänglich 56 Studienteilnehmer konnten zu T1 erneut kontaktiert und gemessen werden. Es wurden alle zwischenanamnestischen sowie psychopathologischen Daten ermittelt und die MRS-Messung analog zu T0 wiederholt. 14 Studienteilnehmer zeigten sich zu keiner zweiten Messung bereit oder waren über die angegebenen Kontaktdaten nicht mehr erreichbar. Neben den Informationen zur Klärung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden bei allen Studienteilnehmern psychopathologische Screening-Befunde anhand der Selbstbeurteilung nach *Symptom-Checklist-90-Revised* (SCL-90-R, 1994) erfasst. In der Patientengruppe wurde die Psychopathologie mittels Fremdbeurteilung nach *Brief Psychiatric Rating Scale Expanded Version* (BPRS-E) (Overall und Gorham 1962) erfasst. Die Erhebungsbögen beider Tests sind der Arbeit im Anhang beigelegt.

Die SCL-90-R stellt die überarbeitete Version der von Derogatis et al. (Derogatis et al. 1977) verfassten 90-Item-Symptomcheckliste dar (Glöckner-Rist und Stieglitz 2011). Das Ziel der Checkliste ist es, die psychische und somatische Belastung durch vorgegebene Symptome in

den letzten sieben Tagen vor Erhebung des Fragebogens zu ermitteln. Dazu werden 90 Symptom-Items mittels einer fünfstufigen Ratingskala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr stark“ bewertet (siehe Anhang Tabelle 21). Aus 83 der 90 Items können neun Subskalen (Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, Phobische Angst, Paranoides Denken, Psychotizismus) ermittelt werden. Des Weiteren ist es möglich, drei globale Kennwerte zu berechnen, von welchen der *Global Severity Index* (GSI) als wichtigster Parameter ein Maß für die allgemeine psychische Belastung darstellt. Zudem können aus Tabellen hinsichtlich Alter und Geschlecht angepasste Werte für die errechneten Subskalen- und Globalwerte entnommen werden.

Die BPRS (Overall und Gorham 1962) ist eines der meist genutzten Instrumente, um die allgemeine Psychopathologie psychotischer Patienten zu erfassen. In der vorliegenden Studie wurde die erweiterte 24-Kategorien-Version (*Expanded Version*) nach Maruish (Maruish 2014) verwendet (siehe Anhang Tabelle 22). Bei der BPRS handelt es sich um ein Fremdrating-Instrument, das heißt die einzelnen Testitems werden durch einen Arzt oder Psychologen erhoben. Die verschiedenen Items bilden hierbei einzelne Symptome ab, welche auf einer Punkteskala mit ansteigendem Schweregrad von eins bis sieben bewertet werden. Aus den Items können sowohl ein Gesamtsummenscore, als auch Untersummenscores gebildet werden. Auf Faktorenanalysen deutschsprachiger Stichproben beruhen folgende vier Subskalen: (1) *Psychological discomfort* (Psychische Beschwerden), (2) *Negative symptoms* (Negativsymptome), (3) *Positive symptoms* (Positivsymptome), (4) *Resistance* (Widerstandsfähigkeit) (Maruish 2014).

2.1.3 Erhebung spektroskopischer Daten

Für alle 56 Teilnehmer der Studie wurden neurobiochemische Daten mittels ^1H - und ^{31}P -MRS erfasst. Die MRS-Untersuchungen und die damit zusammenhängende Datenakquirierung und Datenvorverarbeitung wurde durch Dr.-Ing. Alexander Gussew, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie I der Universitätsklinik Jena, unter Mitwirkung der Autorin durchgeführt.

Die Messungen wurden an einem 3 Tesla Ganzkörperscanner der Siemens AG durchgeführt (ausführliche Geräte- und messtechnische Informationen siehe Tabelle 4). In ein und derselben Untersuchungssession wurden sowohl ^1H - als auch ^{31}P -Spektren erhoben. Die Messzeit betrug jeweils circa zwei Stunden pro Sitzung, wobei 45 Minuten auf die Magnetfeldhomogenisierung und Lokalisationsplanung entfielen.

Lokalisation des Zielvolumens. Ein zu Beginn der Messung durchgeführter hochauflösender struktureller T₁-Planungs-Scan bildete die Grundlage für die Lokalisierung der MR-spektroskopischen Target-Volumina (*Volume of interest*, VOI) und entsprechenden Voxel.

Um intra- und interindividuell bei allen Messungen eine möglichst identische Platzierung der zu untersuchenden Voxel zu gewährleisten, wurde das VOI bei jeder Messung mittels nachfolgend standardisierter Prozedur definiert. Auf der sagittalen T₁-Aufnahme wurde eine Gerade durch die Punkte der Commissura anterior und posterior gelegt (AC-PC-Linie) und die entstandene Linie um 15 mm nach kranial verschoben. Von der so geschaffenen, durch die Schädelkalotte rechts und links begrenzte AC-PC-Parallele wurde der Mittelpunkt ermittelt. Um diesen Punkt wurde die AC-PC-Parallele anschließend um 20° im Uhrzeigersinn gedreht, um die für die Studie interessanten Gehirnregionen in das Betrachtungsfeld einzuschließen. Die auf diese Weise festgelegte Linie legte die Ausrichtung der Schicht für die ¹H-MRS (2-dimensionales CSI, 2D-CSI) bzw. des Schichtstapels der ³¹P-MRS (3-dimensionales CSI, 3D-CSI) fest (siehe Abbildung 5a).

Die Schichtdicke der durch das VOI abgedeckten, um die gezogene Linie symmetrisch ausgerichteten Schicht betrug 15 mm (siehe rote Markierung in Abbildung 5b). Die Gesamtgröße des VOI wurde auf 150 x 60 x 15 mm (AP x LR x IS) festgelegt und in 16 x 16 isotrope Volumenelemente (Voxel) zu je 3,375 cm³ (15 x 15 x 15 mm³) unterteilt (siehe Abbildung 5b). Unter den sich daraus ergebenden 256 Voxeln beinhalteten nur 60 Voxel tatsächlich Hirnsubstanz. Die bestehende Literatur stimmt darin überein, dass psychotischen Störungen keine generellen unspezifischen, das heißt auf gleiche Weise das gesamte Gehirn betreffenden, metabolischen Alterationen zugrunde liegen. Stattdessen verweisen bisherige Studien (siehe Tabelle 19) auf diverse Schlüsselstrukturen (medialer und dorsolateraler Präfrontalkortex, MPFC bzw. DLPFC; anteriorer cingulärer Kortex, ACC; Thalamus und Hippocampus). Dementsprechend wurden für die vorliegende Untersuchung diejenigen 12 Voxel als Target-Voxel gewählt, welche diese Strukturen umfassten (siehe Abbildung 5c).

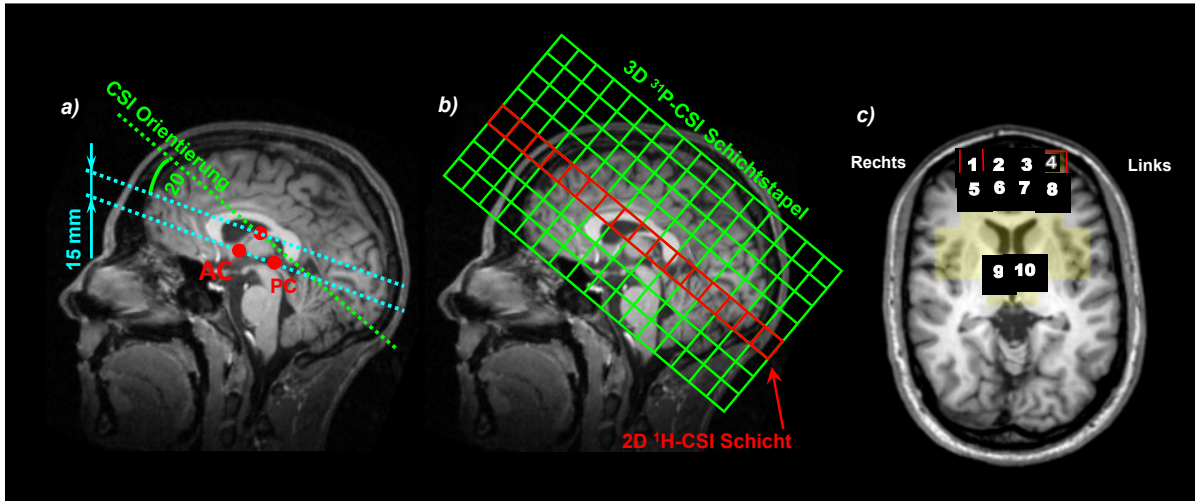


Abbildung 5: Darstellung der Schritte zur einheitlichen Positionierung der ^1H - und ^{31}P -CSI-Schichten:
 (a) Positionierung der CSI-Schicht: Durch Parallelverschiebung einer Geraden durch die Commissurae anterior und posterior um 15 mm und deren Drehung um 20° ergibt sich die Orientierung der CSI-Schicht (grüne Linie),
 (b) Erstellen des Zielvolumens (VOI): Darstellung der 3D ^{31}P -CSI-Schichten (grün) und der 2D ^1H -CSI-Schicht (rot). Die gemeinsame Schicht (rot) wurde ausgewählt. (c) Auswahl der 10 Target-Voxel aus der gemeinsamen Schicht für ^{31}P - und ^1H -MRS-Analysen.

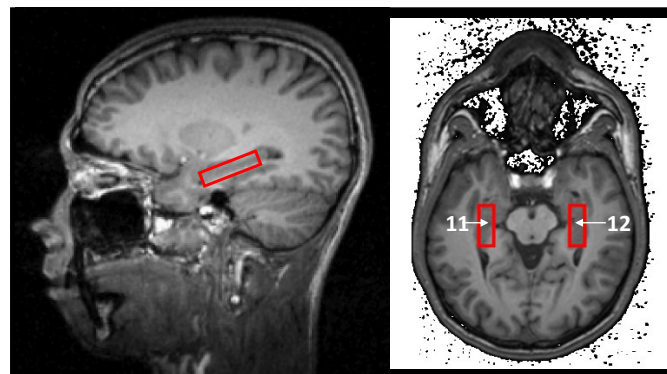


Abbildung 6: Lokalisierung der beiden Voxel für die Messungen im Hippocampus.
 Links: sagittale Darstellung; rechts: transversale Darstellung.

Zusätzlich wurde aus dem T_1 -Planungsscan beidseits die Region des Hippocampus (Voxelgröße $30 \times 10 \times 10 \text{ mm}^3$) bestimmt (Abbildung 6). Die Zuordnung der mit den Zielvoxeln erfassten anatomischen Strukturen zu Brodmann-Arealen sowie arealspezifischen Funktionen findet sich für alle 12 Zielvoxel in Tabelle 3.

Tabelle 3: Zuordnung der mit den Voxeln erfassten anatomischen Strukturen zu den am ehesten zutreffenden Brodmann Arealen (BA) und arealspezifische Funktionen (basierend auf (Guillery 2000, Summers 2003, Science. 2010)): Prozentuale Anteile der anatomischen Strukturen exemplarisch auf Basis einer der MRT-Messungen. Unterstrichen sind vordergründige BA. DLPFC: dorsolateraler Präfrontalkortex, DMPFC: dorsomedialer Präfrontalkortex, dACC: dorsaler anteriorer cingulärer Kortex, WM: weiße Hirnsubstanz, S: Sinus, G: Gyrus.

Voxel Re, Li	Struktur		Anatomische Zuordnung	Funktionen
	BA	Region		
1, 4	<u>9/46</u>	DLPFC	S. frontalis sup. und med. (18,6 %), G. frontalis sup. (11,5 %) und med. (14,3 %), WM (32,6 %)	kognitive/ exekutive Funktionen; bewusste Steuerung bzw. Kontrolle; „Manipulation“ der Information im Arbeitsgedächtnis; Antizipation; Handlungsplanung; Objekterkennung
2, 3	8/9	DMPFC	G. frontalis sup. (41,3 %), WM (43,6 %)	soziale Kognition; soziales Modelllernen; <i>Mentalizing</i> ; <i>Theory of mind</i> ; Handlungsplanung; Willkürbewegung der Augen
5, 8	<u>9/46</u>	DLPFC	S. frontalis med. (21,3 %), G. frontalis med. (2,6 %), WM (72,7 %)	s.o.
6, 7	24/32	dACC	G. frontalis sup. (9,8 %), ant - med. G. und S. cinguli (41 %), WM (28,3 %)	Fehlererkennung; Problemlösung; kognitive Kontrolle; Angst; Regulation von Antrieb/ Motivation; Aufmerksamkeit
9, 10	-	medio- dorsaler Thalamus	Thalamus (62,5 %), WM (23,3 %)	Filterfunktion für Inputs zum zerebralen Kortex; Sammel- und Verteilungsstelle von Sinnesindrücken (Relay-Station)
11, 12	-	Hippo- campus	Hippocampus (60 %)	Ortsgedächtnis; Gedächtnisbildung, -konsolidierung und Abruf von Erinnerungen

Qualitätsmanagement. *Magnetfeldhomogenisierung:* Um die *Peaks* einzelner Metabolite in Spektren später ausreichend auflösen zu können, wurde jeweils vor Beginn der Aufnahme zunächst die Homogenität des Magnetfeldes optimiert, indem das statische Magnetfeld B_0 durch zusätzliche ortsvariante Felder überlagert wurde, welche die lokalen Feldinhomogenitäten ausgleichen (sog. Shimmen).

Unterdrückung des Wassersignals: Darüber hinaus wurde das Wassersignal während der darauffolgenden Messungen durch einen frequenzselektiven Vorsättigungspuls (bei 4,7 ppm, Wirkungsbandbreite 70 Hz) unterdrückt, um die Signale der relevanten Metabolite zu demaskieren.

Signal-Rausch-Verhältnis: Das Signal-Rausch-Verhältnis (*signal to noise ratio*, SNR) ist eine Kenngröße, mit welcher die Qualität einer Messung beurteilt werden kann und die von der Größe des Messvolumens, von der Anzahl der gemittelten Einzelspektren sowie von der

verwendeten Magnetfeldstärke im MR Scanner (B_0) abhängt. Die SNR wird als Verhältnis zwischen der Amplitude eines ausgewählten Metabolitpeaks, z. B. des NAA-Peaks bei 2 ppm, und der Rauschamplitude im Spektrum berechnet, wobei letztere aus der doppelten Standardabweichung des Spektrenverlaufs in einem signalfreien spektralen Bereich abgeschätzt wird. Eine große SNR ist vorteilhaft, da hierdurch die Abgrenzung der tatsächlichen Metabolitsignale vom Grundrauschen präziser wird. Die SNR wurde in der vorliegenden Studie durch verschiedene Schritte optimiert: Zum einen wurde eine hohe Anzahl an Messwiederholungen mit anschließender Signalmittelung durchgeführt, wodurch das Grundrauschen im finalen, gemittelten Spektrum reduziert wird (Backens 2010). Zum anderen wurde eine Magnetfeldstärke von 3 Tesla gewählt, welche, im Vergleich zu der in früheren MR Scannern verwendeten Feldstärke von 1,5 Tesla, eine höhere Gesamtmagnetisierung sowie eine verbesserte Frequenzauflösung aufweist. Schließlich wurde eine an die Untersuchungsregion angepasste Empfangsspule (doppelresonante Kopfspule) gewählt, um den Abstand zwischen Spule und dem untersuchten Areal zu minimieren und damit das SNR zu verbessern (Weishaupt et al. 2014). Die Wahl einer Kopfspule barg durch die Fixation des Kopfes den zusätzlichen Vorteil einer Reduktion von Fehlern durch Bewegungsartefakte (Nitz und Attenberger 2011).

Aufnahmetechnik. Zu Beginn der Messung wurde ein T_1 -gewichteter 3D MR-Bildgebungsdatensatz mit einer hohen Ortsauflösung von 1 mm isotrop aufgenommen (MP-RAGE Daten). Im Falle struktureller Auffälligkeiten wurde die Person gemäß den Ausschlusskriterien aus der Studie ausgeschlossen (siehe 2.1.1). Des Weiteren wurden die anatomischen Bilder, wie bereits beschrieben, zur Planung der zu untersuchenden Hirnareale genutzt (siehe „Lokalisation des Zielvolumens“).

Die MR-Spektren wurden zum einen mittels der Einzelvolumenspektroskopie (SVS; in den Hippocampi, Voxel 11 und 12) und zum anderen mit Hilfe der Multi-Voxel-Spektroskopie (CSI; 2D für ^1H -MR-Spektren und 3D für ^{31}P -MR-Spektren) in den in Abbildung 5 dargestellten Voxeln 1-12 gemessen. Bei ^1H -SVS Messungen wurden insgesamt 512 Einzelscans durchgeführt, deren Daten anschließend gemittelt wurden. Bei ^1H -CSI bzw. ^{31}P -CSI Messungen wurden dagegen Daten aus insgesamt 4 bzw. 28 Multivoxelmessungen gemittelt.

Tabelle 4: Geräteinformationen sowie Messparameter für die Magnetresonanztomographie sowie für die ¹H- und ³¹P-Magnetresonanzspektroskopie. TR: Repetitionszeit, TE: Echozeit, TI: Inversionszeit, TA: Aufnahmezeit, FoV: *field of view*, PRESS: *Point-Resolved Spectroscopy*, VOI: *volume of interest*, NAS: *number of averaged single acquisitions*.

Geräteinformation	3 Tesla Ganzkörper-MRT (Magnetom TIM Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland)
Spule	doppelresonante ¹ H/ ³¹ P-Kopfspule (Rapid Biomedical GmbH, Würzburg)
3D cMRT (T₁-Wichtung)	MP-RAGE Sequenz; 192 sagittale Schichten (1 mm); TR/TE/TI: 2300/3.03/900 ms; TA: ca. 10 min; FoV _{AP x LR} : 25.6 x 25.6 cm ² ; Matrix: 256 x 256
2D ¹H-CSI	PRESS basierte Lokalisation des Messvolumens; TR/TE: 2000/30 ms; TA: ca. 45 min; FoV _{AP x LR} : 240 x 240 mm ² ; Schichtdicke: 15 mm Matrix: 16 x 16 Voxel; finale Voxelgröße: 15 x 15 x 15 mm ³
3D ³¹P-CSI	Position identisch mit ¹ H-CSI TR: 3000 ms; TA: ca. 60 min; FoV _{AP x LR} : 240 x 240 x 240 mm ³ ; Messauflösung: 8 x 8 x 8; Interpolierte Auflösung 16 x 16 x 16 Voxel; finale Voxelgröße: 15 x 15 x 15 mm ³
¹H-SVS	PRESS basierte Lokalisation des Messvolumens; Einzelmessungen im linken und rechten Hippocampus; TR/TE: 2000/30 ms; TA: ca. 45 min (insgesamt); VOI _{AP x LR x FH} : 30 x 10 x 10 mm ³ ; NAS: 512

2.2 Verarbeitung der Daten

2.2.1 Verarbeitung psychopathologischer Daten

SCL-90-R. Aus den Items der SCL-90-R wurden zur weiteren Analyse der GSI sowie der jeweilige Summenscore aller neun Subskalen (Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, Phobische Angst, Paranoides Denken, Psychotizismus) berechnet. Der Testfragebogen und die testspezifische Auswertung sind im Anhang beigefügt (siehe Tabelle 21). Für die weitere Analyse wurden sogenannte T-Werte, das heißt hinsichtlich Alter und Geschlecht angepasste Werte, verwendet. Diese wurden aus den dem Testmanual beiliegenden Tabellen entnommen.

BPRS-E. Aus den Items der BPRS-E wurden zur weiteren Analyse der Gesamtsummenscore (BPRS_overall) und die beschriebenen vier Subskalen nach Maruish (*psychological discomfort, negative symptoms, positive symptoms, resistance*) berechnet (Maruish 2014). Die testspezifische Auswertung und die Zuordnung der Items zu den Subgruppen sind im Anschluss an den im Anhang beigefügten Test aufgeführt (siehe Tabelle 22).

2.2.2 Verarbeitung spektroskopischer Daten

Ermitteln der Gewebezusammensetzung in den MRS-Voxeln. Die initiale Berechnung der Gewebeanteile in den ausgewählten Voxeln war aus zweierlei Gründen notwendig. Zum einen bedurfte es der Erfassung des Anteils an Gewebewassers für die Berechnung absoluter Metabolitkonzentrationen aus den ^1H -MRS-Daten (siehe dort). Zum anderen war diese Information notwendig, um in der späteren Analyse etwaige Unterschiede in der Gewebezusammensetzung zwischen Patienten und Kontrollen abschätzen zu können, da diese wiederum einen Effekt auf die Metabolitkonzentrationen haben könnten (sog. Partialvolumeneffekte).

Im ersten Schritt wurde das im T_1 -gewichteten strukturellen 3D MR-Datensatz extrahierte Gehirnvolumen in Bereiche grauer Hirnsubstanz (*grey matter*, GM), weißer Hirnsubstanz (*white matter*, WM) sowie Liquor cerebrospinalis (*cerebrospinal fluid*, CSF) segmentiert (siehe Abbildung 7). Diese Segmentierung erfolgte mit Hilfe vollautomatischer und standardisierter Nachverarbeitungsroutinen im Bildverarbeitungsprogramm FreeSurfer (Version 4.5.0; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) und in MATLAB®7.11.0 (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Anschließend wurden die berechneten GM, WM und CSF Masken unter Berücksichtigung von Position und Orientierung der MRS-Voxel erneut ausgerichtet, um die relativen Anteile einzelner GM, WM und CSF Kompartimente im spektroskopischen Volumen zu berechnen (siehe Abbildung 7). Hierzu wurde das Verhältnis aus der Anzahl der MR-Bild-Voxel eines spezifischen Kompartiments und der Anzahl aller MR-Bild-Voxel innerhalb des MRS-Volumens bestimmt (Gussew et al. 2012). Bei weiterführendem Interesse wird an dieser Stelle auf Gussew et al. (2012) verwiesen.

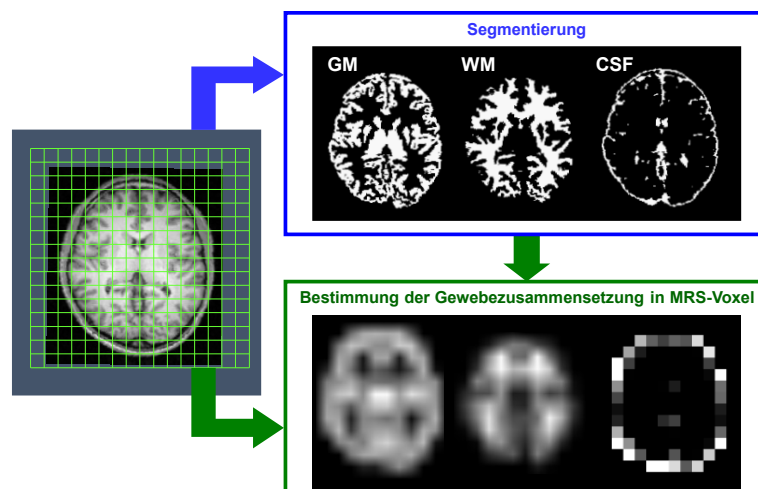


Abbildung 7: Bearbeitungsschritte zur Ermittlung der Gewebekomposition der MRS-Voxel. Segmentierung der MRT-Daten in graue Hirnsubstanz (GM), weiße Hirnsubstanz (WM) und Liquor (CSF) und Bestimmung der relativen GM, WM und CSF Volumenanteile in den einzelnen CSI-Voxeln.

Berechnung der Metabolitkonzentrationen aus den ^1H - und ^{31}P -MR-Spektren. Die gemessenen ^1H - und ^{31}P -MRS-Spektren wurden einheitlich und vollautomatisch prozessiert. Die ^1H -MRS-Daten wurden mittels des Auswerteprogramms LC-Modell (Version 6.2; (Provencher 1993)) verarbeitet, mit dem zunächst Verzerrungen der Basislinie und der Signalphase korrigiert wurden, um anschließend die Intensitäten einzelner Metabolitpeaks zu quantifizieren (d. h. Peakintegrale). Letzteres erfolgte mittels der Anpassung des gemessenen Spektrums durch eine gewichtete Linearkombination von *in vitro* Modellspektren einzelner Metaboliten (N-Acetylaspartat (NAA); Kreatin (Cr); Glycerophorylcholin (GPC); Phosphorylcholin (PCh); Glutamat (Glu); Glutamin (Gln); γ -Amniobuttersäure (GABA); Myo-Inositol (mI); scyllo-Inositol; Laktat; Alanin; Aspartat; Taurin und Glycin). Zuletzt wurden die absoluten Konzentrationen der identifizierten Metabolite (in mmol/L) berechnet, indem die quantifizierten Intensitäten ins Verhältnis zur Intensität des mitgemessenen Signals des Gewebewassers gesetzt wurden, dessen Konzentration in GM, WM bzw. CSF als bekannt angenommen wurde.

Analog zu ^1H -Metaboliten wurden Intensitäten der Metabolitpeaks in ^{31}P -MR-Spektren mittels des im Softwarepaket jMRU 4.0 (<http://www.jmrui.eu/>) enthaltenen Analysetools AMARES (Vanhamme et al. 1997) quantifiziert. Aufgrund der fehlenden Konzentrationsreferenz für ^{31}P -MRS-Daten wurden die Intensitäten einzelner Metabolite (Adenosintriphosphat (ATP); Phosphokreatin (PCr); Phosphomonoester (PME); Phosphodiester (PDE)) jeweils auf den Gesamtphosphorgehalt im Spektrum normiert gemessen.

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte mithilfe der Statistik-Software IBM SPSS Statistics 22.0 und unter beratender Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Mario Walther der Ernst-Abbe-Hochschule Jena.

Das Zusammentragen aller erforderlichen Daten und die Eingliederung in eine SPSS-Tabelle stellte die Grundlage der weiteren Schritte dar. Hierfür wurden die GM-, WM- und CSF-Volumenanteile der einzelnen Voxel sowie alle in dieser Studie relevanten Metabolitwerte (NAA, Glu, mI, ATP, PCr, PME, PDE) in die SPSS-Datentabelle eingefügt. Notwendige demographische, anamnestische sowie psychopathologische Daten wurden aus den zugrundeliegenden Erhebungsbögen entnommen und ebenfalls in die Tabelle eingegliedert. Kategoriale Variablen wie das Geschlecht, sowie die Gruppenzugehörigkeit (Patientengruppe oder Kontrollgruppe) wurden numerisch kodiert erfasst.

2.3.1 Voranalysen

Test auf Normalverteilung. Um die Frage nach Verwendung parametrischer oder nicht-parametrischer Messverfahren zu klären, wurden die spektroskopischen wie auch die psychopathologischen Daten in einem ersten Schritt mittels verschiedener explorativer Verfahren (Histogramm, Boxplot, Q-Q-Diagramm) und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Hierfür wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,1$ festgelegt, da der Test auf Normalverteilung lediglich als Prätest galt. Auf diese Weise wurde ein größerer Fehler 1. Art zugelassen, was über einen geringeren Fehler 2. Art in einer größeren Power resultierte. Für diejenigen Messwerte, bei denen die erwähnte Untersuchung Zweifel bezüglich der Normalverteilung offenließ, wurden im Anschluss an parametrische Tests zusätzlich nicht-parametrische Testverfahren angewandt und die Ergebnisse beider Verfahren hinsichtlich einer Bestätigung der Signifikanzen verglichen.

Zusammenhänge der Metabolitkonzentrationen innerhalb der zwölf Target-Voxel. Bestehenden Studien ist zu entnehmen, dass die zerebrale Metabolitverteilung insgesamt deutlich regionsspezifisch ist, anatomisch und funktional zusammenhängende Regionen jedoch Voxel-übergreifend sehr eng miteinander verbunden sind (Cleve et al. 2015). Zur Überprüfung dieser Annahme wurde für die vorliegenden Daten ein möglicher Zusammenhang der einzelnen Metabolitwerte zwischen verschiedenen Target-Voxeln durch Korrelationsanalysen nach Pearson untersucht. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt und zusätzlich eine strengere Betrachtung der Ergebnisse, nach Adjustierung auf multiple Vergleiche mittels Bonferroni-Korrektur ($\alpha/12 = 0,05/12 = 0,004$), durchgeführt.

2.3.2 Intergruppenvergleich spektroskopischer Daten zum ersten Messzeitpunkt

Für den Zeitpunkt T0 wurden, mittels eines t-Testes für unabhängige Stichproben, die Parameterwerte (ATP, PCr, PDE, PME, Glu, NAA, ml) in den zwölf Target-Voxeln auf Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen (FEP und HC) getestet. Im Anschluss wurde eine Sensitivitätsanalyse anhand des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Testes für Daten durchgeführt, bei denen der Test auf Normalverteilung zum Teil zweifelhaft war.

Um mögliche Abweichungen durch unterschiedliche Anteile an grauer Substanz in den Voxeln (sog. Partialvolumeneffekte) bei Patienten und Kontrollen abschätzen zu können, wurde mittels univariater Analyse überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Gruppenunterschieden der jeweiligen Metabolite und etwaigen Gruppenunterschieden grauer Substanzanteile von Voxeln besteht, der Metaboliteffekt also durch GM-Abweichungen bei Patienten beeinflusst wird.

Hierfür wurde die Interaktion zwischen grauer Substanz und Gruppenzugehörigkeit (GM*Gruppe) näher betrachtet. Die spektroskopischen Parameter gingen in die Analyse jeweils als abhängige Variable, die Gruppe als fester Faktor und der graue Substanzwert als Kovariate ein.

Für alle statistischen Auswertungen der T0-Daten wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt. Unter Berücksichtigung der in der Voranalyse untersuchten Zwischen-Voxel-Korrelationen wurde ergänzend geprüft, inwieweit die Ergebnisse einer Bonferroni-Korrektur ($p \leq 0,004$) standhielten.

2.3.3 Intergruppenvergleich spektroskopischer Daten im Messverlauf

Der Hauptfrage der Studie, also der Frage nach einer unterschiedlichen Dynamik der Metabolite im Zeitverlauf zwischen FEP und HC, wurde unter Verwendung eines verallgemeinerten linearen gemischten Modells (Mixed Model Analyse) nachgegangen. Die Anwendung eines gemischten Modells ermöglichte es, neben ausgewählten festen Faktoren auch zufällige krankheitsspezifische Effekte zu berücksichtigen, welche bei einer Auswertung mittels ANOVA nicht eingeschlossen würden. Die Auswertung wurde jeweils für die Parameter NAA, Glu, ATP, PCr, PME, PDE und mI durchgeführt. Zunächst wurden für jeden der genannten Parameter global, das heißt gemittelt über alle Voxel, Einflüsse der unabhängigen Variablen Gruppe, graue Substanz (GM), Zeit, sowie Gruppe*Zeit auf die einzelnen Parameter unter Berücksichtigung der Kovariablen Alter und Geschlecht geprüft. In einem zweiten Schritt wurde für diejenigen Parameter, bei welchen sich in der globalen Betrachtung eine signifikant unterschiedliche Entwicklung der Metaboliten über die Zeit in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit (Gruppe*Zeit) ergab, für jedes Voxel separat eine Analyse durchgeführt. Für die jeweilig betrachteten Modelle wurde wiederum ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt. Die voxelweise Auswertung wurde zur Berücksichtigung von Zwischen-Voxel-Abhängigkeiten der Metabolite zusätzlich auf multiple Vergleiche adjustiert ($p \leq 0,004$) betrachtet. Für diejenigen Voxel, in denen das lineare Modell signifikante Effekte für die Interaktion zwischen Gruppe und Zeit aufzeigte, wurde der genaue Werteverlauf der Metabolite in den beiden Gruppen näher betrachtet und mittels Fehlerbalken graphisch dargestellt.

Mittels einer Residuen-Analyse wurde überprüft, inwieweit die Modellvoraussetzung, insbesondere der Normalverteilung, für das jeweilig angewandte gemischte Modell verletzt war. Dabei ergaben sich für die betrachteten Parameter und die jeweiligen Konstellationen keine merklichen Verletzungen der Modellvoraussetzung.

2.3.4 Psychopathologische Daten der Patienten im Messverlauf

Um den Verlauf der Psychopathologie im Messintervall genauer darzustellen, wurden die Daten der psychopathologischen Testungen (SCL-90-R und BPRS-E) der Patientengruppe mittels t-Test für verbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den beiden Messzeitpunkten geprüft. Für diesen paarweisen Vergleich wurden die BPRS- und SCL-Subskalenwerte sowie Globalwerte zu T0 und T1 als Variablen verwendet. In einem zweiten Schritt wurden die Mittelwerte der Parameterwerte graphisch und deskriptiv auf die Richtung der Alterationen zwischen den Messzeitpunkten untersucht, um Rückschlüsse auf Veränderungen der durch den Test beurteilbaren Symptomatik im Messverlauf ziehen zu können.

2.3.5 Korrelation spektroskopischer und psychopathologischer Daten

In einer abschließenden Analyse sollte die Frage geklärt werden, ob zu T0 und/oder T1 ein Zusammenhang zwischen spektroskopischen und psychopathologischen Daten (BPRS-E und SCL-90-R) besteht und wie sich die jeweilige Korrelation im positiven Fall im Messverlauf verhält. Hierfür wurden für T0 und T1 die spektroskopisch ermittelten Werte der einzelnen Parameter (NAA, Glu, ATP, PCr, PME, PDE, mI) mit den Ergebnissen der psychopathologischen Tests (BPRS-E und SCL-90-R) durch das Verfahren der bivariaten Korrelation nach Pearson auf einen möglichen Zusammenhang untersucht. Für die Auswertung wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Voranalysen

Qualität der ^1H - und ^{31}P -MR-Spektren. Alle MR-Spektren innerhalb der vordefinierten Zielregionen zeigten sowohl ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis als auch eine ausreichend schmale Linienbreite (^1H -MRS: $\text{SNR} > 15$, Linienbreite $< 10,0$ Hz; ^{31}P -MRS: $\text{SNR} > 15$, Linienbreite $< 7,5$ Hz). Das Qualitätskriterium der *Cramer-Rao-Lower-Bounds* (CRLB) war mit Werten von $< 5\%$ für NAA, $< 15\%$ für Glu sowie $< 10\%$ für ATP, PCr, PME, PDE und ml adäquat für eine ausreichend genaue Quantifizierung der Resonanzintensitäten.

Test auf Normalverteilung. Die Prüfung auf Normalverteilung der spektroskopischen Daten mittels explorativer Verfahren (Histogramm, Q-Q-Diagramm, Boxplot) sowie entsprechenden Tests auf Normalverteilung ergab, dass von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden konnte. Dies machte die Anwendung parametrischer Verfahren für die weiteren Analysen zulässig. Beispielhaft sind für Glutamat in Voxel 8 deskriptive Statistik (Tabelle 5) und explorative Analyse mit Q-Q-Diagramm und Boxplot (Abbildung 8) dargestellt. In gleicher Weise wurden die Daten für alle Metabolite in allen Voxeln ermittelt und hinsichtlich Verteilungseigenschaften sowie Extremwerten überprüft. Extremwerte wurden aus der Hauptauswertung ausgeschlossen.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik zur Prüfung auf Normalverteilung der Daten beispielhaft dargestellt für Glutamat in Voxel 8 zum ersten Messzeitpunkt (T0). Ergebnisse für Patienten (FEP) und gesunde Kontrollprobanden (HC). KI: Konfidenzintervall.

Messwert	FEP	HC
Mittelwert	8,0072	8,3601
5 % getrimmter Mittelwert	8,0326	8,3496
Median	8,0072	8,3631
Interquartilabstand	0,99	0,30
Standardabweichung	0,9851	0,6117
Schiefe	-0,530	0,522
Kurtosis	0,530	0,712

Ein Vergleich der Ergebnisse parametrischer und nicht-parametrischer Testverfahren in denjenigen Voxeln, welche eine sichere Beurteilung einer Normalverteilung nicht zuließen, zeigten nur in seltenen Fällen abweichende Ergebnisse. Die Untersuchung möglicher Ursachen

für Abweichungen zeigte, dass eine scheinbar fehlende Normalverteilung meist durch extreme Rundungen der Daten zu erklären war.

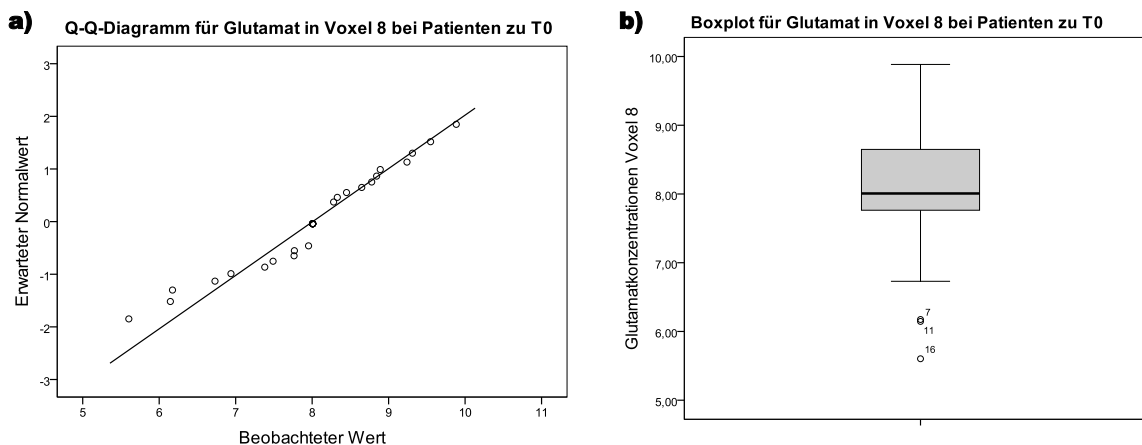


Abbildung 8: Darstellung ausgewählter Grafiken der explorativen Untersuchung auf Normalverteilung in der Patientengruppe für Glutamat (Glu) in Voxel 8: (a) Q-Q-Diagramm. Auf der x-Achse sind beobachtete Glu-Werte, auf der y-Achse die erwarteten Normalwerte abgezeichnet. (b) Boxplot zur Darstellung der Werteverteilung.

Auch in Bezug auf die psychopathologischen Testergebnisse erbrachte die Untersuchung eine Normalverteilung der Daten, sodass auch hier im Folgenden parametrische Testverfahren zur Anwendung kamen.

Zusammenhänge der Metabolitkonzentrationen innerhalb der zwölf Target-Voxel. Die Resultate der Korrelationsanalysen für Glu-Werte zwischen den einzelnen Voxeln bestätigten, dass die Metabolitkonzentrationen von funktional und anatomisch zusammenhängenden Regionen nicht voneinander unabhängig sind. Da es sich lediglich um eine Voranalyse handelt, werden die Ergebnisse der Korrelationsanalysen für Glu in den 12 Voxeln in Tabelle 18 im Anhang zusammenfassend dargestellt. Aufgrund dieses für Glu gezeigten korrelativen Zusammenhangs musste davon ausgegangen werden, dass auch die Ergebnisse der folgenden Tests in einzelnen Voxeln nicht als voneinander unabhängig gesehen werden dürfen. Aus diesem Grund wurde eine Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche vorgenommen ($n = 12$; $\alpha_{\text{kor}} 0,05/12$). Für die anschließenden voxelbezogenen Analysen wurde jeweils orientierend explorativ in einer ersten Betrachtung eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ vorausgesetzt. In einem zweiten Schritt wurden die Ergebnisse unter Anwendung des Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,004$ interpretiert.

3.2 Epidemiologische Daten

In der vorliegenden Studie wurden psychopathologische und spektroskopische Daten von Patienten mit psychotischer Erstmanifestation und nach Alter und Geschlecht parallelisierten gesunden Kontrollprobanden zu einem Ausgangszeitpunkt (T0) und einem durchschnittlich zwei Jahre später liegenden zweiten Erhebungszeitpunkt (T1) erhoben. In die Endauswertung der Daten gingen nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien Daten von 56 Probanden ein. Hierzu zählten 29 FEP und 27 HC. Demographische Informationen und andere Charakteristika finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Charakterisierung der Stichprobe anhand epidemiologischer Daten. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) oder Anteil (n, %). FEP: *first episode patients*, HC: *healthy controls*.

	Zeitpunkt T0		Zeitpunkt T1	
	FEP (n=29)	HC (n=27)	FEP (n=22)	HC (n=20)
Geschlecht [m/w]	12/17	14/13	10/12	13/7
Alter [MW \pm SD in Jahren]	25,8 \pm 5,4	25,2 \pm 4,7	26,6 \pm 6,1	28,8 \pm 4,9
Händigkeit [rechts/links/bds.]	29/0/0	27/0/0	22/0/0	20/0/0
Psychiatrische Medikation				
Neuroleptika (1. Generation)	naiv	0	1 (4,5 %)	0
Neuroleptika (2. Generation)	naiv	0	5 (22,7 %)	0
Antidepressiva	7 (24,1 %)	0	12 (54,5 %)	0
Benzodiazepine	8 (27,6 %)	0	2 (9,1 %)	0
Cannabis-Konsum				
aktuell	9 (31,0 %)	2 (7,4 %)	3 (13,6 %)	2 (10,0 %)
in der Vergangenheit	11 (37,9 %)	3 (11,1 %)	9 (31,0 %)	3 (11,1 %)
Alkohol-Konsum				
täglich	12 (41,4 %)	6 (22,2 %)	10 (45,5 %)	4 (20 %)
wöchentlich	5 (17,2 %)	6 (22,2 %)	3 (13,6 %)	4 (20 %)
seltener als wöchentlich	8 (27,6 %)	8 (29,7 %)	4 (18,2 %)	8 (40 %)
nie	4 (13,8 %)	7 (25,9 %)	5 (22,7 %)	4 (20 %)

Geschlecht und Alter. Alter und Geschlecht waren in den beiden Studiengruppen (FEP und HC) durch Gruppenparallelisierung etwa gleich verteilt (siehe Tabelle 6).

Zeitraumen der Messungen. Aufgrund des in der Studie geplanten Messzeitrahmens von circa zwei Jahren belief sich der durchschnittliche Messabstand von T0 und T1 auf 788 ± 452 Tage.

Psychiatrische Medikation. Den Einschlusskriterien der Studie entsprechend waren zum ersten Messzeitpunkt noch alle Patienten Neuroleptika-naiv. Im Intervall zwischen den beiden Einzelmessungen wurden die Patienten folgendermaßen medikamentös behandelt: Etwa ein Drittel (10/29) der Patienten erhielt im Messintervall Antipsychotika, hierunter ein Antipsychotikum der ersten Generation, sowie fünf Antipsychotika der zweiten Generation (Präparate und Dosierungen siehe Tabelle 7). Bei drei der Patienten wurde im Zeitintervall die antipsychotische Medikation, aufgrund fehlenden Ansprechens, gewechselt. Während bei zwei Patienten lediglich ein Wechsel auf ein Antipsychotikum der ersten Generation durchgeführt wurde, erhielt der dritte Patient das Reservepräparat Clozapin. Eine antidepressive Medikation benötigten zum ersten Messzeitpunkt 7 Patienten (7/29); zum zweiten Messzeitpunkt mit 12 von 22 Personen über die Hälfte der Patienten (Wirkstoffe und Dosierungen siehe Tabelle 7). Als anxiolytische Bedarfsmedikation wurde Lorazepam verabreicht, da Benzodiazepine nach bisherigem Kenntnisstand die Target-Metabolite nicht beeinflussen (Brambilla et al. 2002).

Tabelle 7: Psychiatrische Medikation der Patienten zum Zeitpunkt T0, sowie im Zeitintervall T0 bis T1. V: Anzahl der Verordnungen, durchschnittliche Tagesdosen in Milligramm (mg), Mehrfachnennungen möglich bei Kombinationstherapie oder Präparatewechsel.

	T0 (n=29)		T0-T1 (n=22)	
	V	Dosis [mg] (SD)	V	Dosis [mg] (SD)
Keine Medikation	16		11	
Antipsychotika				
Haloperidol			1	6
Aripirazol			2	12.5 (±3.5)
Risperidon			1	3
Quetiapin			4	225 (±86.6)
Ziprasidon			1	80
Clozapin			1	150
Antidepressiva				
Citalopram	1	20	3	20 (±0)
Escitalopram	1	15	2	20 (±0)
Sertralin	1	7.5		
Mirtazapin	1	30	4	26.2 (±7.5)
Venlafaxin			4	243.7 (±37.5)
Duloxetin			2	30 (±0)
Opipramol	1	50	1	50
Doxepin	2	75 (±35.3)		
Valproat	1	300	1	300
Lorazepam	7	1.3 (±0.4)		

Noxen-Konsum. Der Cannabis- und Alkohol-Konsum fiel in der Patientengruppe deutlich höher aus als bei Gesunden. Dennoch erfüllte zu T0 keiner der Studienteilnehmer die ICD-10-Kriterien für schädlichen Substanzgebrauch oder ein Abhängigkeitssyndrom. Zum zweiten Messzeitpunkt erfüllte einer der Patienten die Kriterien für schädlichen Gebrauch von Alkohol und zwei Patienten erhielten die ICD-10 Diagnose F19 bei multiplem Substanzgebrauch.

Verlaufsd Diagnosen. Die ICD-10-Diagnosen bei Erstmanifestation der Psychose (T0) sind bereits unter 2.1.1 aufgelistet. Im Langzeitverlauf konnten die anfänglichen Diagnosen präzisiert werden (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: ICD-10-Diagnosen zum ersten Messzeitpunkt (T0); Verlaufsd Diagnosen zum zweiten Messzeitpunkt (T1). F10.1 schädlicher Gebrauch von Alkohol, F19 multipler Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen, F20.0 Paranoide Schizophrenie, F21 Schizotype Störung, F22.0 Wahnhafte Störung, F23.1 Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie, F23.2 Akute schizophreniforme psychotische Störung, F25 Schizoaffective Störung, F32.1 Mittelgradige depressive Episode, F32 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen, F33 Rezidivierende depressive Störung, F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen, F40.1 Soziale Phobie, F43.1 Posttraumatische Belastungsstörung, F60.31 Emotional instabile Persönlichkeitsstörung (PKS), Borderline-Typ, F60.6 Ängstlich (vermeidende) PKS, F61 kombinierte PKS, * bis heute im Versorgungsgebiet der Klinik keine erneute Vorstellung.

Patient Nr.	Diagnosen zu T0	Diagnosen zu T1
1	F23.1, F60.31	F33
2	F23.1, F61	F33
3	F23.1, F60.31	F21
4	F23.1, F60.31	F10.1, F32.1
5	F23.1, F61	F33
6	F23.2	F25
7	F23.2, F61	F25
8	F23.1	F60.31
9	F23.1, F43.1	F33, F60.31
10	F23.2	F20.0
11	F23.1	F33, F60.31, F19
12	F23.2	F20.0, F19
13	F23.2	F20.0, F60.31
14	F23.1	F60.31
15	F23.1	F33, F60.31
16	F23.1	F33, F60.31
17	F23.1	F33.3, F61
18	F23.1, F43.1	F60.31
19	F23.1	F33, F60.6
20	F23.1	F33.3
21	F23.1	*
22	F23.2	F22.0, F19
23	F23.1	F20.0
24	F23.1	F20.0
25	F23.1	F25
26	F23.1	F20.0
27	F23.1	*
28	F23.1	F40.1
29	F23.2	F20.0

Es zeigte sich nun folgendes heterogene Diagnosespektrum: affektive Störung (7 Patienten), affektive Störung und Borderline-Persönlichkeitsstörung (4 Patienten), Borderline-Persönlichkeitsstörung ohne komorbide Störung (3 Patienten), schizoaffective Störung (3 Patienten), paranoide Schizophrenie (7 Patienten), schizotype Störung (1 Patient), wahnhafte Störung (1 Patient), soziale Phobie (1 Patient). In Tabelle 8 können die Diagnoseverläufe im Einzelnen nachvollzogen werden, inklusive derjenigen Patienten, welche an einer Verlaufsmessung nicht teilnehmen wollten oder konnten, die in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Jena aber weiter betreut wurden. Alle Patienten mit Verlaufsmessung wurden, je nach krankheitsbedingter Notwendigkeit, ambulant oder stationär weiter betreut.

3.3 Intergruppenvergleich spektroskopischer Daten zum ersten Messzeitpunkt

Zur Klärung der ersten Hypothese wurden die Metabolitwerte (NAA, Glu, PCr, ATP, PME, PDE, ml) zu T0 in den zwölf Zielvoxeln auf signifikante Mittelwertunterschiede zwischen FEP und HC untersucht. Alle nachfolgend als signifikant gekennzeichneten Ergebnisse basieren auf einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$. Alle nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{kor}} = 0,004$, Erläuterung siehe 3.1) noch signifikant verbleibenden Voxel (Vo) sind im Folgenden mit einem Sternchen (*) markiert. Angesichts der Vielzahl der Einzelbefunde zielt die Art der Darstellung auf eine möglichst einfache Veranschaulichung der wesentlichen Effekte ab. Die detaillierten Testergebnisse finden sich in Tabelle 13 im Anhang.

N-Acetylaspartat (NAA). Für NAA ergaben sich zwischen FEP und HC bei T0 viele signifikante Mittelwertunterschiede (siehe Abbildung 9a). Nach Bonferroni-Korrektur blieben in der Patientengruppe signifikant niedrigere NAA-Werte beidseits im dorsomedialen Präfrontalkortex (DMPFC; Vo 2*, 3*), beidseits im dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) mit angrenzender weißer Substanz (Vo 5*, 8*) sowie im linken mediodorsalen Thalamus (Vo 10*) bestehen (siehe Abbildung 9a-b).

Glutamat (Glu). Auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ war Glu bei FEP im linken DLPFC (Vo 4) und mediodorsalen Thalamus (Vo 10) signifikant vermindert (siehe Abbildung 9c-d).

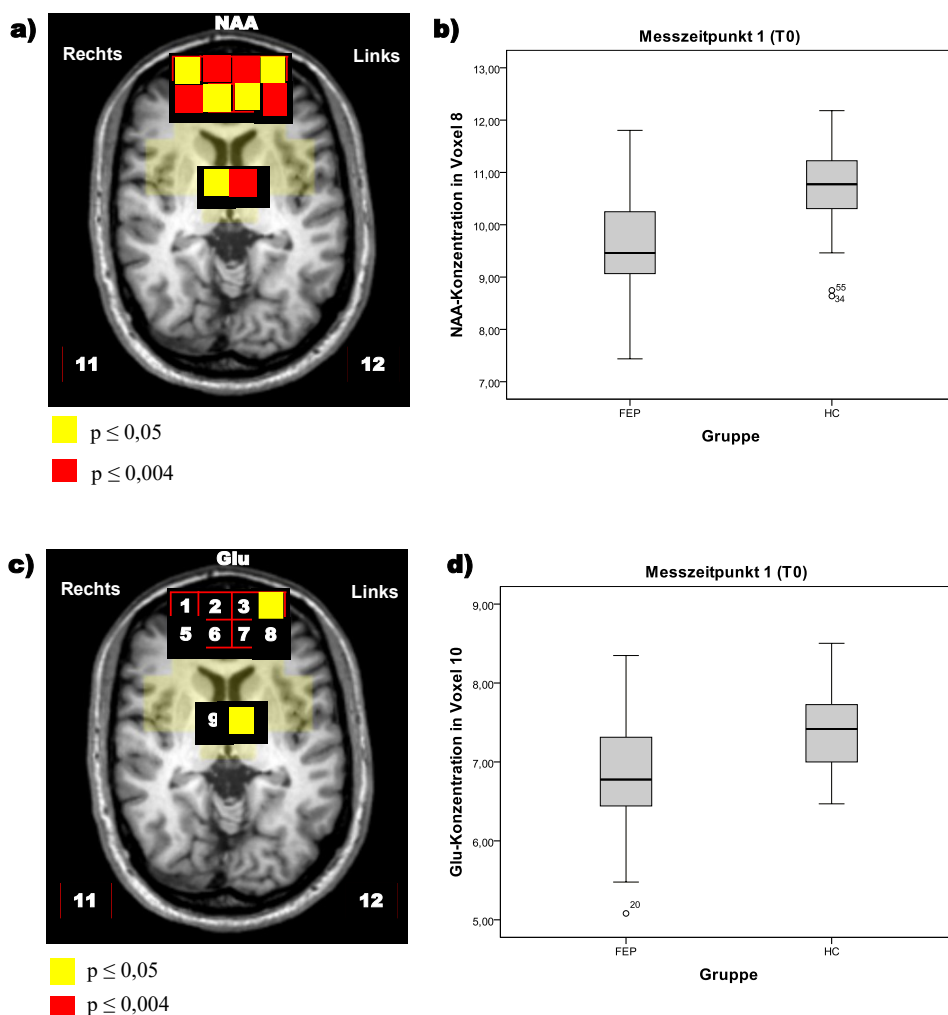


Abbildung 9: Mittelwertunterschiede von N-Acetylaspartat (NAA) und Glutamat (Glu) zwischen Patienten- (FEP) und Kontrollgruppe (HC). In den Graphiken links farblich hervorgehobene Voxel (Vo) markieren signifikante NAA- (a) und Glu- (c) Unterschiede. Die Vo 11 und 12 dienen als Symbol für den hier nicht dargestellten Hippocampus (11 = rechts; 12 = links). Die Boxplots rechts zeigen beispielhaft die Ausprägung des Unterschieds in Vo 8 bzw. Vo 10, nämlich signifikant niedrigere NAA- (b) und Glu- (d) Werte bei FEP. Ein vergleichbares Bild ergibt sich auch für die übrigen, links hervorgehobenen Voxel.

Energereiche Phosphate: Phosphokreatin (PCr) und Adenosintriphosphat (ATP). PCr wies im linksseitigen dorsalen anterioren cingulären Kortex (dACC, Vo 7) sowie rechten Hippocampus (Vo 11) bei FEP signifikant höhere Werte auf (siehe Abbildung 10). Für ATP ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Auf eine grafische Darstellung wird daher verzichtet.

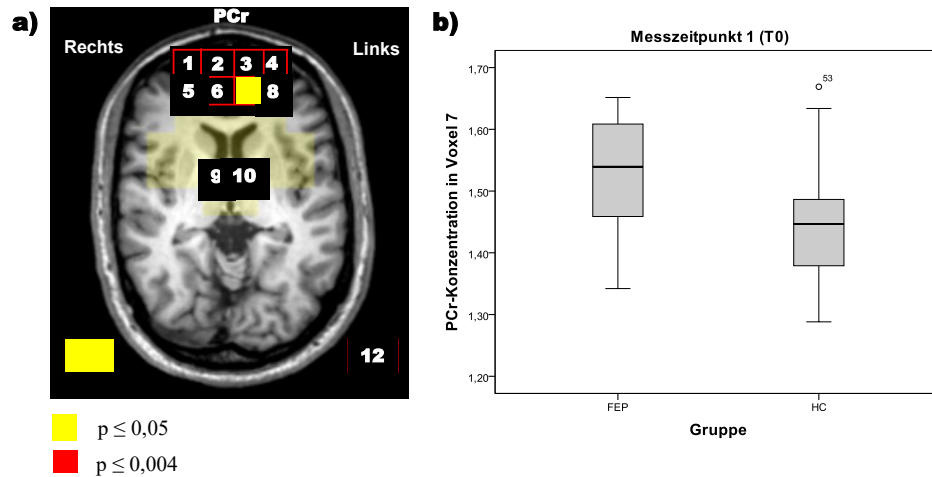


Abbildung 10: Mittelwertunterschiede von Phosphokreatin (PCr) zwischen Patienten- (FEP) und Kontrollgruppe (HC). (a) Gelb hervorgehobene Voxel (Vo) markieren Regionen mit signifikanten PCr-Gruppenunterschieden. (b) Der Boxplot zeigt exemplarisch für Vo 7 (linker dorsaler Anteriorer cingulärer Kortex) signifikant höhere PCr-Konzentrationen bei Patienten. Ein vergleichbares Bild ergibt sich auch für den rechten Hippocampus (Vo 11). Nach Bonferroni-Korrektur fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Phospholipidmetabolite: Phosphomonoester (PME) und Phosphodiester (PDE). Für den Metaboliten des Membranaufbaus, PME, ergaben sich im beidseitigen DMPFC (Vo 2, 3) sowie linksseitigen DLPFC (Vo 4) signifikant niedrigere Werte bei Patienten (siehe Abbildung 11a und b). Der Parameter des Phospholipidabbaus, PDE, zeigte im Areal des rechten Hippocampus (Vo 11) signifikant niedrigere Werte bei Patienten (siehe Abbildung 11c-d). Diese Ergebnisse waren nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr nachweisbar.

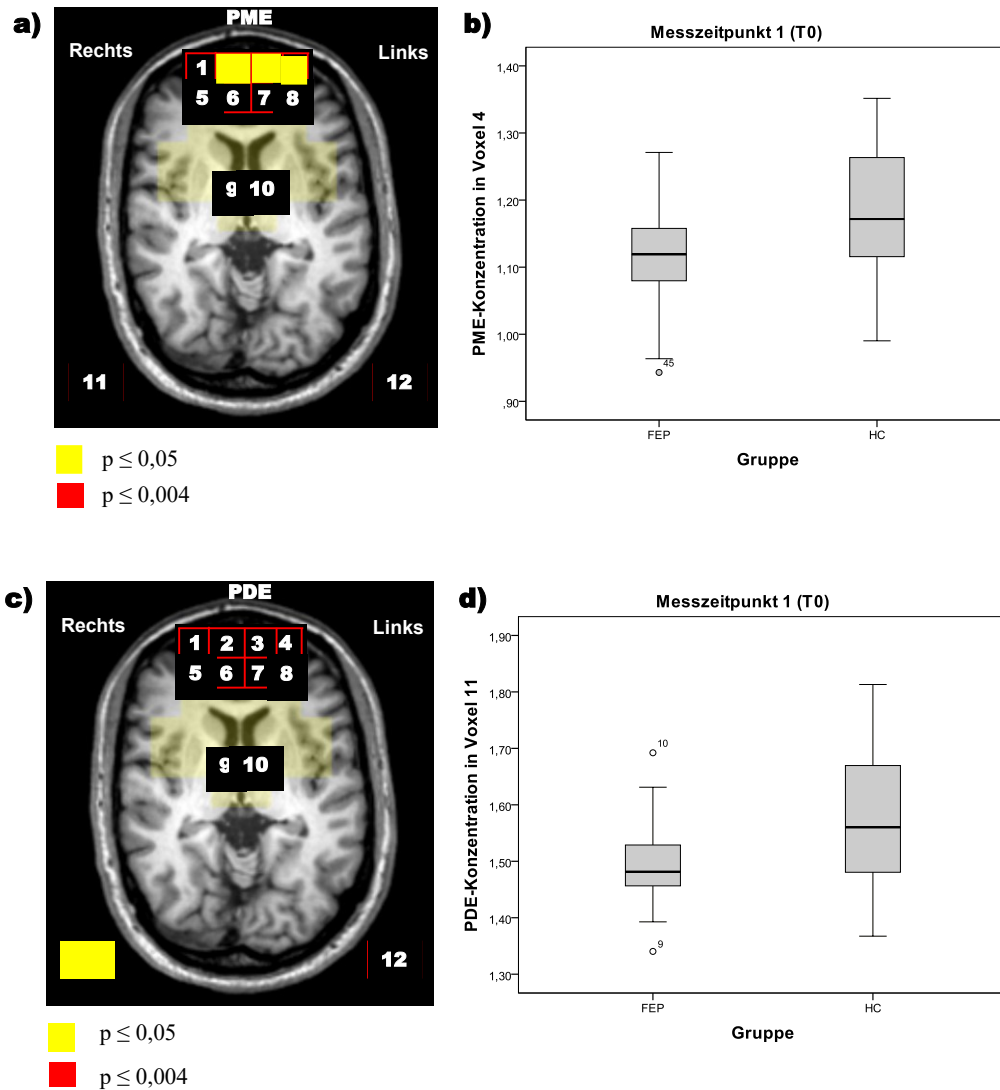


Abbildung 11: Mittelwertunterschiede von Phosphomonoestern (PME) und Phosphodiestern (PDE) zwischen Patienten- (FEP) und Kontrollgruppe (HC). Links farblich hervorgehobene Voxel (Vo) markieren Regionen mit signifikanten PME- (a) bzw. PDE- (c) Unterschieden. Die Boxplots rechts zeigen am Beispiel von Vo 4 bzw. Vo 11 jeweils die Ausprägung des Gruppenunterschieds, nämlich signifikant niedrigere PME- (b) und PDE- (d) Werte bei Patienten. Ein vergleichbares Bild ergibt sich auch für die übrigen hervorgehobenen Voxel. Nach Bonferroni-Korrektur fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Myo-Inositol (mI). In Bezug auf den Gliazellmarker mI fanden sich im Bereich des linken mediodorsalen Thalamus (Vo 10) signifikant niedrigere Werte bei Patienten (siehe Abbildung 12). In der korrigierten Auswertung fand sich kein signifikanter Befund.

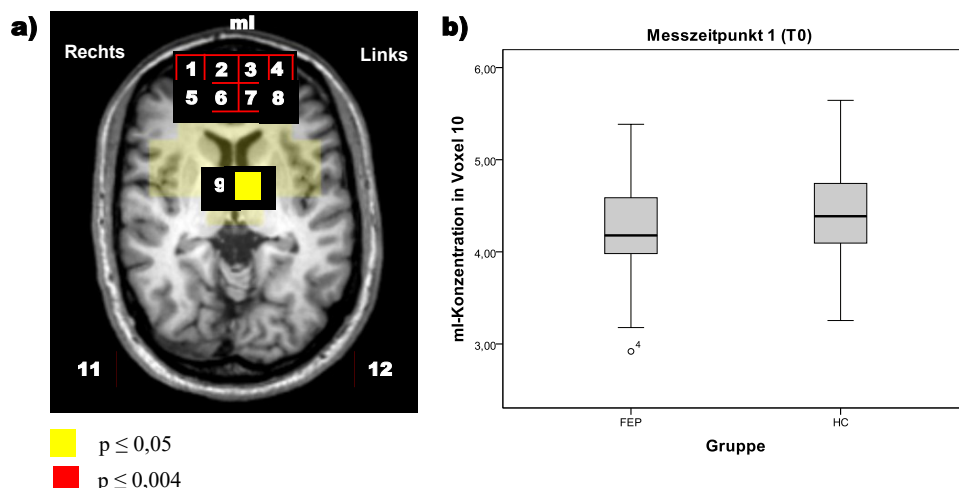


Abbildung 12: Mittelwertunterschied von Myo-Inositol (mI) zwischen Patienten- (FEP) und Kontrollgruppe (HC). (a) Der farblich hervorgehobene Voxel 10 markiert den linken Thalamus als die Region des signifikanten Gruppenunterschieds. (b) Der Boxplot verdeutlicht signifikant niedrigere mI-Konzentrationen bei Patienten im unkontrollierten Vergleich. Nach Bonferroni-Korrektur fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Die Ergebnisse des zusätzlich durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests konnten die hier dargestellten Ergebnisse der t-Tests bestätigen.

Einfluss von lokalen zerebralen Strukturabweichungen bei Patienten auf die beschriebenen Metabolitabweichungen. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen hirnstrukturellen Abweichungen grauer Substanz bei Schizophrenie-Patienten (siehe 1.1.6.2) war auf mögliche Einflüsse minimaler Strukturveränderungen auf die Metabolitunterschiede (sog. Partialvolumeneffekte) zwischen den Gruppen zu prüfen. Die für jeden Gruppenvergleich von Metaboliten ebenfalls durchgeführte Kovarianzanalyse ergab für keinen der oben genannten Befunde signifikante Gruppe*GM-Interaktionen. Ein signifikanter Krankheitseinfluss auf den jeweils untersuchten Metaboliten bzw. auf die entsprechend lokalisierte Hirnsubstanz konnte damit statistisch nicht erfasst werden (siehe Tabelle 14).

ZUSAMMENFASSUNG der Ergebnisse bei T0. In der korrigierten Auswertung finden sich lediglich signifikante Ergebnisse für NAA. Bei FEP ist NAA im DMPFC und DLPFC beidseits und im linken mediodorsalen Thalamus verringert. In der orientierenden Auswertung ist zudem Glu bei FEP im linken DLPFC und linken mediodorsalen Thalamus reduziert. Der Energiezwischenspeicher PCr zeigt sich bei FEP im linken dACC und rechten Hippocampus erhöht. Beide Membranmetabolite sind bei FEP vermindert, PME in DMPFC beidseits und

DLPFC links, PDE im rechten Hippocampus. Auch mI ist bei FEP im linken mediodorsalen Thalamus verringert nachweisbar.

Bei FEP findet sich also bei T0 ein Muster von vermindertem NAA, Glu und PME im linken DLPFC und linken mediodorsalen Thalamus, hier begleitet von vermindertem mI. Im rechten Hippocampus dagegen ist PCr erhöht und PDE vermindert.

3.4 Spektroskopische Daten im Verlauf

Nachdem im vorausgegangenen Auswertungsschritt hirnmolekulare Abweichungen zum Zeitpunkt der psychotischen Erstmanifestation auch in der vorliegenden Patientenpopulation bestätigt werden konnten, wurde aufbauend hierauf der Klärung der Kernfrage dieser Studie nachgegangen, das heißt der Dynamik dieser Abweichungen in den ersten beiden Erkrankungsjahren unter naturalistischen Behandlungsbedingungen.

Bei der initialen Voxel-unabhängigen Suche nach allgemeinen Effekten zeigte sich eine signifikant ($\alpha = 0,05$) unterschiedliche Entwicklung der Parameterkonzentrationen über die Zeit (T0 bis T1) in Abhängigkeit von der Gruppe (FEP oder HC) für die Metabolite NAA, Glu, PCr, PME und mI. Eine tabellarische Übersicht über diese globalen Testergebnisse ist in Tabelle 9 zu finden.

Tabelle 9: Analyse der Metabolite auf unterschiedliche Veränderungen im Zeitverlauf zwischen Patienten- und Kontrollgruppe mittels allgemeinem linearem gemischtem Modell für gemittelte Voxelwerte (d. h. voxel-unabhängiger Test). Angegeben sind die Effekte (F) für die Interaktion Gruppe*Zeit, sowie die jeweiligen p-Werte. *: signifikant für $\alpha \leq 0,05$. Die Resultate geben Aufschluss darüber, ob der Einfluss der Zeit auf die Metabolite von der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst wird.

Parameter	F	p
N-Acetylaspartat	35,503	< 0,001 *
Glutamat	4,255	0,039 *
Phosphokreatin	14,501	< 0,001 *
Adenosintriphosphat	0,589	0,354
Phosphomonoester	17,331	< 0,001 *
Phosphodiester	2,256	0,133
Myo-Inositol	4,044	0,044 *

In einem zweiten Schritt wurde für diese Metabolite der Zeit- bzw. Krankheitseffekt in den beiden Gruppen voxelweise untersucht. Die entsprechenden Einzelvergleiche erfolgten Bonferroni-korrigiert ($\alpha_{\text{kor}} = 0,004$). Hiernach signifikante Ergebnisse sind nachfolgend mit einem Sternchen (*) markiert. Die graphische Aufbereitung der Ergebnisse entspricht der des

ersten Auswertungsschrittes (siehe 3.3). Die Einzelergebnisse sind tabellarisch in Tabelle 16 des Anhangs zusammengestellt.

N-Acetylaspartat (NAA). Für NAA konnten zwischen Patienten und Kontrollen keine signifikant verschiedenen Veränderungen der Metabolitwerte im Zeitverlauf nachgewiesen werden. Deskriptiv zeigte sich bei Patienten jedoch im Messverlauf eine Tendenz zu steigenden NAA-Werten. Diesbezüglich erreichte ein Befund im Bereich des linken DLPFC Trendniveau ($p = 0,074$).

Glutamat (Glu). Signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen war die Änderung der Glu-Werte über den Messzeitraum (T0 bis T1) für den linken (Vo 4, 8*) und rechten (Vo 5) DLPFC mit angrenzender weißer Substanz sowie den rechten mediodorsalen Thalamus (Vo 9) (siehe Abbildung 13a).

Der Befund im linken DPFC (Vo 8*) hielt einer Bonferroni-Korrektur stand.

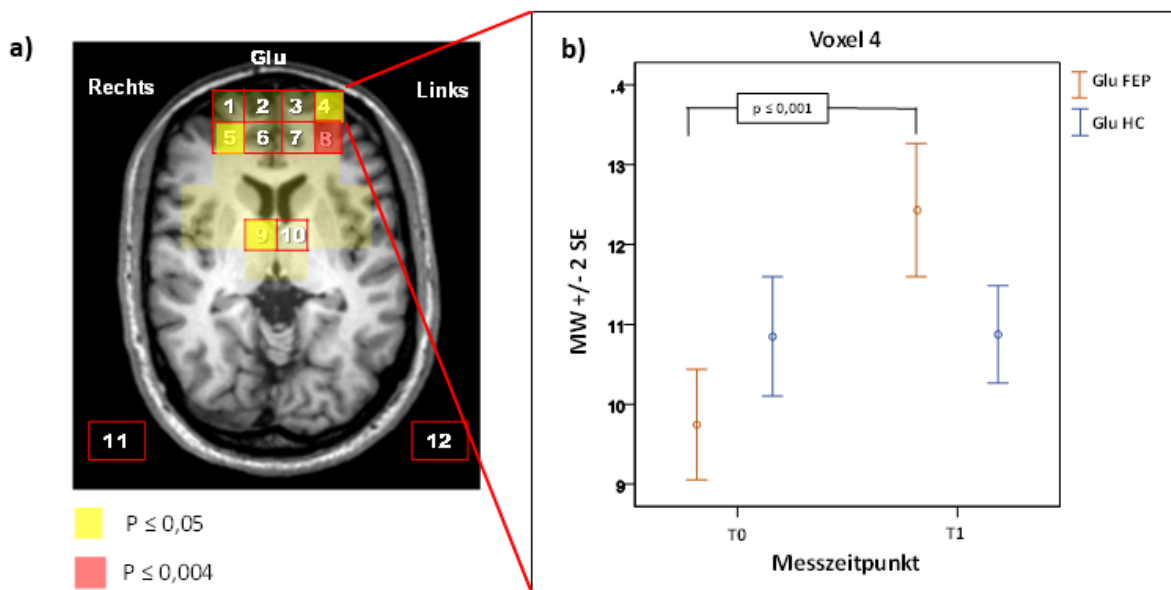


Abbildung 13: Intergruppenvergleich von Glutamat (Glu) im Messverlauf. (a) Farblich hervorgehoben die Regionen mit signifikant unterschiedlicher Konzentrationsänderung bei Patienten (FEP) und Kontrollen (HC) zwischen T0 und T1. (b) Darstellung der Ausprägung der Veränderung beispielhaft für Voxel 4 (linker dorsolateraler Präfrontalkortex mit Übergang zu weißer Substanz). Orange: Metabolitwertänderung im Messverlauf für FEP, blau: für HC. Angegeben sind Parameter-Mittelwerte (MW), 2-facher Standardfehler (2 SE) und p-Wert (nur für signifikante Mittelwertdifferenzen im t-Test zwischen T0 und T1).

In der Patientengruppe lagen die Glu-Werte zu T0 durchschnittlich unter jenen von gesunden Probanden. Im Messverlauf zeigte sich bei Patienten eine hochsignifikante Zunahme von Glu ($p \leq 0,001^*$; siehe Abbildung 13b). Zum zweiten Messzeitpunkt (T1) wiesen Patienten höhere Glu-Werte als gesunde Kontrollprobanden auf.

Energierreiche Phosphate: Phosphokreatin (PCr) und Adenosintriphosphat (ATP). Für PCr konnte eine signifikante Interaktion zwischen den Parametern Gruppe (FEP, HC) und Zeit (T0, T1) im rechten Hippocampus (Vo 11) gezeigt werden (siehe Abbildung 14a). Während FEP zu T0 gegenüber HC höhere PCr-Werte aufwies, kam es bei Ihnen im Verlauf zu einer signifikanten ($p = 0,027$) PCr-Abnahme im rechten Hippocampus. Zu T1 bestanden nur noch geringgradig höhere PCr-Werte im Vergleich zu gesunden Probanden (siehe Abbildung 14b). Für ATP konnte kein signifikanter Unterschied im T0-T1-Verlauf des Parameters zwischen den beiden Studiengruppen ermittelt werden.

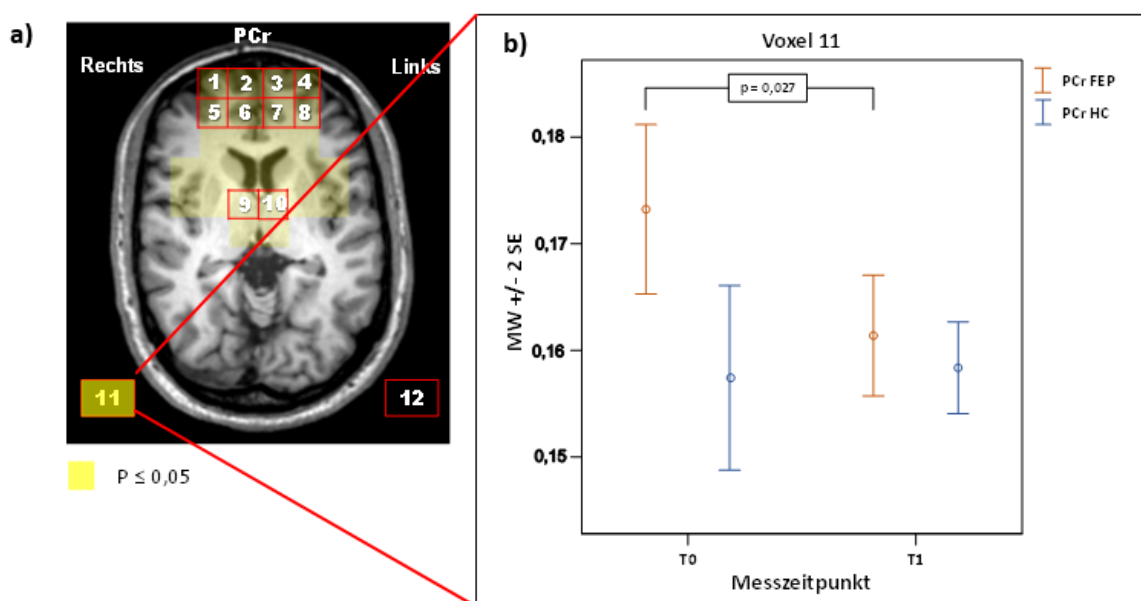


Abbildung 14: Intergruppenvergleich von Phosphokreatin (PCr) im Messverlauf. (a) Farblich hervorgehoben die Region mit signifikant unterschiedlicher Konzentrationsänderung bei Patienten (FEP) und Kontrollen (HC) zwischen T0 und T1. (b) Darstellung der Ausprägung der Veränderung in Voxel 11 (rechter Hippocampus). Orange: Metabolitwertänderung im Messverlauf für FEP, blau: für HC. Angegeben sind Parameter-Mittelwerte (MW), 2-facher Standardfehler (2 SE) und p-Wertes (nur für signifikante Mittelwertdifferenzen im t-Test zwischen T0 und T1).

Phospholipidmetabolite: Phosphomonoester (PME) und Phosphodiester (PDE). In Bezug auf die Phospholipidmetabolite PME und PDE konnte keine zwischen den Studiengruppen signifikant verschiedene Entwicklung der Metabolitwerte über die Zeit nachgewiesen werden. Eine deskriptive Betrachtung lässt jedoch bei Patienten eine Tendenz für steigende PME-Werte im Messverlauf erkennen.

Myo-Inositol (mI). Bei mI wiesen die Werte von Patienten- und Kontrollgruppe eine signifikant unterschiedliche Veränderung über die Zeit im linken DLPFC (Vo 4) auf (siehe Abbildung 15a).

Zu T0 wies mI im linken DLPFC noch verminderte Werte in der Patientengruppe auf. Im Messverlauf zeigte sich in diesem Areal ein signifikanter Anstieg ($p \leq 0,001$ *). Zum zweiten Messzeitpunkt wiesen Patienten höhere mI-Werte als gesunde Kontrollprobanden auf (siehe Abbildung 15b).

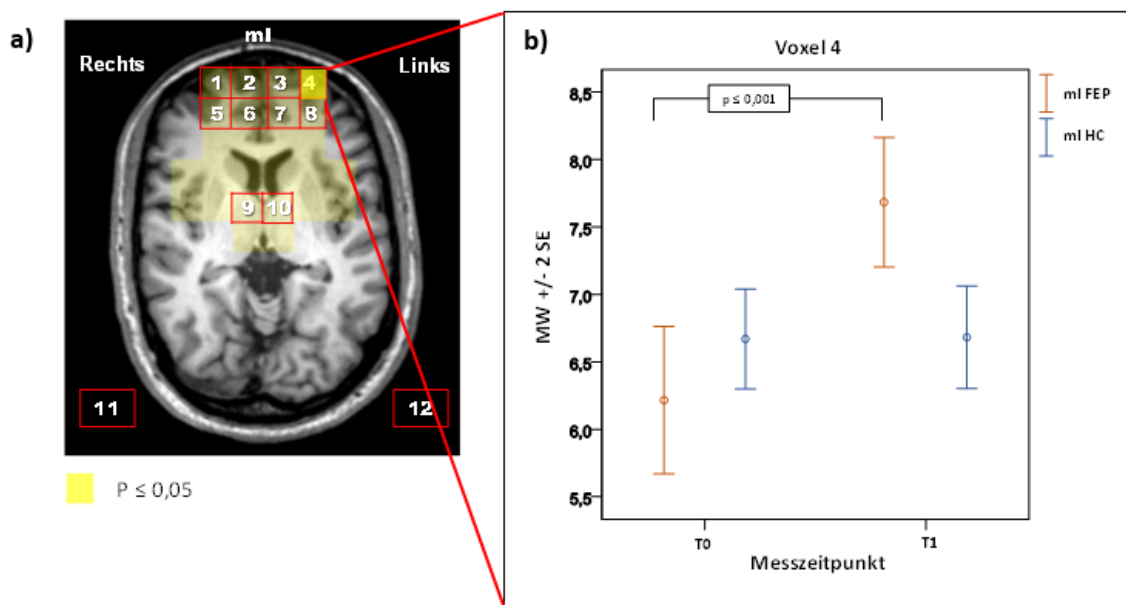


Abbildung 15: Intergruppenvergleich von Myo-Inositol (mI) im Messverlauf. (a) Farblich hervorgehoben die Region mit signifikant unterschiedlicher Konzentrationsänderung bei Patienten (FEP) und Kontrollen (HC) zwischen T0 und T1. (b) Darstellung der Ausprägung der Veränderung für Voxel 4 (linker dorsolateraler Präfrontalkortex). Orange: Metabolitwertänderung im Messverlauf für Patienten, blau: für Kontrollprobanden. Angegeben sind Parameter-Mittelwerte (MW), 2-facher Standardfehler (2 SE) und p-Wertes (nur für signifikante Mittelwertdifferenzen im t-Test zwischen T0 und T1).

ZUSAMMENFASSUNG zur Verlaufsbetrachtung. In der globalen Messung über alle Voxel zeigten sich signifikant verschiedene Entwicklungen der Parameter über die Zeit (T0 bis T1) in Abhängigkeit von der Gruppe (FEP oder HC) für NAA, Glu, PCr, PME und mI. Die voxelweise Auswertung ergab für die folgenden Metabolite gruppenunterschiedliche Werteverläufe: für Glu im DLPFC beidseits und im rechten mediodorsalen Thalamus, für PCr im rechten Hippocampus, sowie für mI im linken DLPFC. Für Glu und mI ergaben die Messungen bei Patienten anfänglich erniedrigte Werte. Während die Metabolite in der Kontrollgruppe nahezu unverändert blieben, kam es bei Patienten im linken DLPFC (Glu und mI), im rechten DLPFC (Glu) und im rechten mediodorsalen Thalamus (Glu) zu einem lokalen Werteanstieg im Messverlauf. In der Verlaufsmessung konnten bei Patienten dann durchschnittlich höhere Werte als bei Gesunden gemessen werden. Im Gegensatz hierzu war PCr zum ersten Messzeitpunkt in linkem dACC und rechtem Hippocampus bei Patienten erhöht, zeigte im Verlauf signifikant sinkende Werte im rechten Hippocampus und zu T1 in dieser Lokalisation nur noch geringfügig höhere Werte als gesunde Probanden.

3.5 Psychopathologie im Verlauf

Um den Verlauf der Psychopathologie zu erfassen, wurden bei den Patienten zu beiden Messzeitpunkten die Testverfahren BPRS-E und SCL-90-R angewandt.

In einer ersten Analyse wurde die Frage behandelt, ob die Testresultate der Patienten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten aufwiesen (Arbeitshypothese 3), es also eine nennenswerte klinische Veränderung im Verlauf gab. Tatsächlich bestand ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) der Testskalen-Mittelwerte zwischen T0 und T1 für den SCL-Globalscore (GSI, Schwere der Symptomatik) und die folgenden SCL-Subskalen: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Depressivität, Ängstlichkeit, und Aggressivität. Auch der BPRS-Summenwert (BPRS_overall) und der BPRS-Teilscore „psychological discomfort“ zeigten diesbezüglich signifikante Ergebnisse (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Mittelwerte der psychopathologischen Testergebnisse für Patienten (FEP) zur Erst- und Verlaufsuntersuchung. Angegeben sind Mittelwerte (MW) von Global- und Subscores von SCL-90-R und BPRS-E mit Standardabweichungen (SD) zu den Messzeitpunkten T0 und T1 für Patienten, die Ergebnisse der gepaarten t-Tests zur Testung auf MW-Differenzen im Verlauf ($t(df)$), sowie die jeweiligen p-Werte. * signifikant für $\alpha \leq 0,05$.

Testscores	T0		T1		t(df)	p
	MW	(± SD)	MW	(± SD)		
SCL_GSI	67,67	(± 10,01)	54,82	(± 10,17)	t (7) = 3,268	0,014 *
SCL_Somatisierung	62,33	(± 9,71)	55,40	(± 9,36)	t (6) = 2,792	0,031 *
SCL_Zwanghaftigkeit	68,52	(± 10,54)	54,50	(± 14,64)	t (6) = 4,574	0,004 *
SCL_Unsicherheit im Sozialkontakt	63,00	(± 12,55)	53,00	(± 10,04)	t (6) = 1,330	0,232
SCL_Depressivität	68,71	(± 9,89)	55,00	(± 13,88)	t (6) = 3,143	0,020 *
SCL_Ängstlichkeit	68,24	(± 8,76)	55,30	(± 11,40)	t (6) = 2,914	0,027 *
SCL_Aggressivität	58,67	(± 9,17)	49,00	(± 6,77)	t (6) = 2,599	0,041 *
SCL_Phobische Angst	63,90	(± 10,50)	56,00	(± 10,40)	t (6) = 1,846	0,114
SCL_Paranoides Denken	59,90	(± 11,73)	47,40	(± 7,15)	t (6) = 1,868	0,111
SCL_Psychotizismus	63,24	(± 7,21)	56,30	(± 13,30)	t (6) = 2,328	0,059
BPRS_overall	53,55	(± 12,73)	42,06	(± 18,61)	t (15) = 2,500	0,024 *
BPRS_psychological discomfort	19,50	(± 4,82)	13,93	(± 6,24)	t (13) = 3,232	0,007 *
BPRS_negative symptoms	9,88	(± 3,07)	8,73	(± 5,06)	t (13) = 0,723	0,482
BPRS_positive symptoms	13,73	(± 4,23)	10,93	(± 6,40)	t (12) = 1,711	0,113
BPRS_resistance	10,69	(± 4,09)	8,40	(± 3,44)	t (13) = 1,840	0,089

In einem weiteren Schritt wurden die Schwere der Symptomatik und der Verlauf der psychopathologischen Testresultate näher betrachtet. Die Mittelwerte der SCL-Testergebnisse

in der Patientengruppe sind in Tabelle 10 aufgeführt. Der Mittelwert des globalen Kennwertes für Schwere der Symptomatik (GSI) zeigte sich zu T0 deutlich erhöht und fiel im Verlauf auf einen Wert von 54,82 (\pm 10,17) ab, welcher als nicht mehr „psychisch auffällig belastet“ gilt. Die hier betrachteten T-Werte der Subskalen werden dann als auffällig angesehen, wenn sie Werte über 60 erreichen. Dies traf zum ersten Messzeitpunkt für alle Subskalen mit Ausnahme der Items „Aggressivität“ und „Paranoides Denken“ zu. Wie bei dem oben genannten Globalwert zeigte sich auch bei den einzelnen SCL-Items ein Trend hin zu rückläufigen Werten zwischen T0 und T1. Die SCL-Ergebnisse der gesunden Probandengruppe ergaben, wie in den Ausschlusskriterien gefordert, keine pathologisch auffälligen Werte. Anhand der Item-Mittelwerte im BPRS-E erwiesen sich die Patienten zum ersten Messzeitpunkt als eher leichtgradig erkrankt. Die aus dem Test ersichtliche Schwere der Erkrankung wies im Verlauf (T0 zu T1) dennoch eine deutliche Abnahme auf. Eine Übersicht über die Mittelwerte der BPRS-Testergebnisse der Patientengruppe ist ebenfalls Tabelle 10 zu entnehmen.

ZUSAMMENFASSUNG zur Psychopathologie im Verlauf. Die Summenscores der Selbst- (SCL-90-R) und Fremd- (BPRS-E) Beurteilungsskalen wiesen im Mittel signifikante Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten T0 und T1 auf. Die in beiden Fällen sinkenden Globalwerte deuteten auf ein verändertes klinisches Bild zum Zeitpunkt T1 mit einer Abnahme der Schwere der Symptomatik hin. Zudem zeigten die folgenden Subscores signifikant sinkende Mittelwerte im Messverlauf: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität (alle SCL-90-R) und *psychological discomfort* (BPRS-E).

3.6 Zusammenhang zwischen Metabolitkonzentrationen und Psychopathologie

Die statistische Analyse zum Zusammenhang zwischen den Metabolitwerten (NAA, Glu, ATP, PCr, PME, PDE, ml) und der durch die angewandten Tests (SCL-90-R und BPRS-E) beurteilbaren Symptomatologie zu beiden Messzeitpunkten erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

ZUSAMMENFASSUNG zum Zusammenhang von Metaboliten und Psychopathologie. Keine signifikante Korrelation zwischen SCL-90-R oder BPRS-E und Metabolitwerten zu T0 und T1.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit widmete sich der Aufgabe, ausgehend vom Status quo zum Zeitpunkt psychotischer Erstmanifestation bei Neuroleptika-naiven Patienten, die Dynamik intrazerebraler Metabolitalterationen im frühen Erkrankungsverlauf, unter antipsychotischer Medikation, in pathophysiologischen Schlüsselregionen (DLPFC, DMPFC, dAA, mediodorsaler Thalamus und Hippocampus) näher zu beleuchten, Veränderungsmuster ausfindig zu machen und die Resultate auf der Grundlage bestehender Hypothesen zur Ätiopathogenese von Psychosen zu diskutieren. Zudem sollte geklärt werden, inwieweit Metabolitabweichungen neurobiochemische Korrelate der krankheitsbedingten Symptomatik darstellen. Um ein breites Spektrum metabolischer Alterationen erfassen zu können, kamen ^1H - und ^{31}P -MRS in einer gemeinsamen Sitzung zum Einsatz.

4.1 Krankheitseffekt psychotischer Störungen auf zerebrale Metabolite zum Zeitpunkt der psychotischen Erstmanifestation

Bei erkrankten psychotischen Patienten konnten zum Zeitpunkt der Konversion in eine klinisch manifeste Psychose intrazerebrale Metabolitwerte nachgewiesen werden, welche von denjenigen gesunder Personen signifikant abwichen. Die krankheitsbedingten Veränderungen wurden für die einzelnen Metabolite in unterschiedlichen Regionen ersichtlich. Hypothese 1 konnte somit bestätigt werden.

Eine Übersicht der in diesem Kapitel erwähnten ^1H - und ^{31}P -MRS-Studien an FEP findet sich in Tabelle 19 im Anhang.

4.1.1 N-Acetylaspartat

Bei den untersuchten Patienten fand sich zum Zeitpunkt der psychotischen Erstmanifestation vermindertes NAA beidseits in DMPFC, DLPFC sowie im linken mediodorsalen Thalamus.

Eine Verminderung von NAA, insbesondere im Präfrontalkortex (PFC) und Thalamus, stellt den am häufigsten replizierten Befund spektroskopischer Untersuchungen bei psychotischen Patienten überhaupt dar (Reviews siehe: (Marsman et al. 2013, Schwerk et al. 2014)). Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass die Metabolitwerte vor allem bei chronisch erkrankten Patienten deutlich vermindert sind und zeigen einen inversen Zusammenhang zwischen NAA-Spiegeln und Erkrankungsdauer auf (Liemburg et al. 2016, Schwerk et al. 2014). Untersuchungen von FEP lassen bis dato überwiegend noch unverändert vorliegende NAA-

Spiegel in folgenden Arealen erkennen: DLPFC (Molina et al. 2005, Ohrmann et al. 2007, Ohrmann et al. 2005, Olbrich et al. 2008, Stanley et al. 1996), mPFC (Natsubori et al. 2014, Zong et al. 2015), ACC (Chiu et al. 2017, Theberge et al. 2007, Theberge et al. 2002), linker Frontallappen (Galinska et al. 2009, He et al. 2012), Hippocampus ((He et al. 2012, Olbrich et al. 2008); Negativbefund von (Fannon et al. 2003)), Temporallappen ((Bartha et al. 1999, Galinska et al. 2009, Wood et al. 2008); Negativbefund von (Cecil et al. 1999)) und linksseitigem Thalamus (Galinska et al. 2009, Theberge et al. 2007) (siehe auch Review: (Squarcina et al. 2017)). Im Einklang mit den hier genannten Resultaten, konnte die vorliegende Studie keine NAA-Alterationen in den Bereichen des ACC und Hippocampus aufzeigen. Im Gegensatz zu den referierten Forschungsergebnissen fand die eigene Arbeit hingegen verringertes NAA im DMPFC, DLPFC und linken Thalamus. Die eigenen Befunde verringerter NAA-Spiegel im DMPFC und DLPFC decken sich lediglich mit den Ergebnissen von drei weiteren Einzelstudien, die bereits bei neuerkrankten Patienten geringeres NAA nachweisen konnten (Cecil et al. 1999, Zabala et al. 2007, Stanley et al. 2007). Verringertes thalamisches NAA konnte bislang ausschließlich rechtsseitig gemessen werden (Basoglu et al. 2006). Entsprechend den vielfältigen, bisher beschriebenen Funktionen von NAA im Gehirn des Menschen, herrscht ein reger Diskurs über mögliche Ursachen der bei psychotischen Patienten gemessenen NAA-Alterationen.

Die in der Literatur vielfach angeführte Hypothese, die mit zunehmender Krankheitsdauer und steigendem Alter sinkenden NAA-Werte (Liemburg et al. 2016) könnten eine progressive Volumenabnahme des Gehirns (Ho et al. 2003, Velakoulis et al. 2002) im Sinne der Neurodegenerationshypothese widerspiegeln, geht mit kombinierten Befunden strukturell-bildgebender und spektroskopischer Verfahren konform (Marsman et al. 2014). Der aktuellen Studienlage nach liegt dem Gewebeverlust eine Reduktion von Neuropil (d. h. Synapsen, Axone und Dendriten) zugrunde (Natsubori et al. 2014). Diesbezüglich konnten Lentz et al. eine Korrelation zwischen verringertem NAA und einer Reduktion von Synaptophysin, einem synaptischen Integritätsmarker, nachweisen (Lentz et al. 2005). Eine geringe Anzahl synaptischer Verbindungen erklärt gleichzeitig auftretende Transmitteralterationen (siehe 4.1.2) und passt zu Befunden gestörter intrazerebraler Konnektivität bei psychotischen Störungen ((Wagner et al. 2013, Weinberger und Lipska 1995); siehe auch Dyskonnektivitätshypothese von (Friston 1999)). Molina et al. weisen auf bereits in frühen Stadien beginnende Gewebedestruktionen und auf eine Verbindung zu Alterationen der Membranphospholipide hin (Molina et al. 2005). Aufgrund der möglichen Reversibilität der NAA-Abweichungen (Zong et al. 2015) wird die alleinige Erklärung der NAA-Befunde durch

eine Volumenreduktion des zerebralen Gewebes jedoch derzeit kritisch gesehen. Stattdessen wird verringertes NAA, infolge seiner hypothetischen Funktion als neuronaler Integritätsmarker, bevorzugt mit einer vorübergehenden, neuronalen Dysfunktion assoziiert (Marsman et al. 2014). Im vorliegenden Fall wurden verringerte NAA-Spiegel in neuerkrankten Psychosepatienten gemessen. Ob bei den untersuchten Patienten zu diesem frühen Zeitpunkt bereits eine Gewebereduktion vorliegt, welche die erstgenannte Hypothese untermauern würde, kann derzeit noch nicht beantwortet werden. Eine aktuelle Untersuchung der eigenen Arbeitsgruppe widmet sich bei der hier untersuchten Patientenpopulation den möglichen hirnstrukturellen Korrelaten der referierten biochemischen Alterationen. Eine neuronale Dysfunktion hingegen erscheint auch im Hinblick auf das gestörte glutamaterge Systems wahrscheinlich.

Als ursächlich für neuronale Schädigung und damit vermindertes NAA führen Chang et al. eine mögliche entzündliche Genese im Sinne der Inflammationshypothese an (Chang et al. 2013). Inflammatorische Mediatoren, welche von aktivierter Glia freigesetzt werden, könnten sich demnach toxisch auf Neuronen auswirken und damit zu einer spektroskopisch detektierbaren NAA-Abnahme führen (Chang et al. 2013). Eine derartige Genese kann für die zugrundeliegenden Daten weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Anzunehmen wäre jedoch, dass mI, welches sich, wenn auch unklar zu welchem genauen Anteil, so doch in hoher Konzentration in Gliazellen befindet (Fisher et al. 2002), in diesem Fall zumindest gering erhöht vorläge. Die Messungen dieser Studie ergaben jedoch verringerte mI-Werte, was im Widerspruch zu einem andauernden zerebralen, inflammatorischen Prozess steht.

Deutlich häufiger wird in der Literatur auf die enge biochemische Verbindung zwischen NAA und Glu hingewiesen, beispielsweise über N-Acetylaspartylglutamat, den Citratzyklus (Natsubori et al. 2014) oder eine durch NMDA-Rezeptorunterfunktion bedingte, glutamaterge Neurotoxizität (Liemburg et al. 2016). Die vorliegende Studie weist jedoch anstelle einer Glu-Exazerbation auf verringerte Glu-Werte in einigen Hirnarealen hin. Somit kann in diesem Fall eine glutamaterge Exzitotoxizität als Ursache der verringerten NAA-Spiegel nicht bestätigt werden.

Ein weiterer Erklärungsansatz für verringertes NAA ergibt sich durch die enge Kopplung der mitochondrialen NAA-Synthese an die Funktion des Energiestoffwechsels (Moffett et al. 2007), da demzufolge ein beeinträchtigter Energie-Metabolismus mit NAA-Reduktionen einhergeht (Maddock und Buonocore 2012). Vice versa können NAA-Spiegel für den Rückschluss auf das Funktionsniveau neuronaler Mitochondrien herangezogen werden (Maddock und Buonocore 2012). Im vorliegenden Fall dürfte bei verringerten NAA-Spiegeln

von einer Dysfunktion im mitochondrialen Energiemetabolismus ausgegangen werden, was sich bei Betrachtung der krankheitsbedingt alterierten PCr-Werte zu bestätigen scheint.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist zudem die Spezifität der NAA Abweichungen für psychotische Störungen, da der Metabolit auch im Rahmen vieler anderer psychischer und neurologischer Erkrankungen reduziert vorliegt, so u.a. bei Multiple Sklerose, Schädel-Hirn-Trauma und affektiven Störungen (siehe (Steen et al. 2005)). Zwar können die meisten dieser Erkrankungen in der vorliegenden Studie als Confounder ausgeschlossen werden, da Patienten mit diesen Erkrankungen nicht in die Studienpopulation aufgenommen wurden (siehe Ausschlusskriterien). Bei 11 der hier untersuchten 29 Patienten wurde jedoch im Studienverlauf eine zugrundeliegende affektive Störung mit psychotischer Komponente diagnostiziert. In diesen Fällen könnte die beobachtete NAA-Reduktion zu T0 sowohl Teil der Pathophysiologie der akuten Psychose als auch der affektiven Störung sein. Denkbar erscheint auch eine störungsübergreifende Pathologie. So konnten, abgesehen von reduziertem NAA bei affektiven Störungen (Cecil et al. 2003), zahlreiche Studien bei psychotischen Störungen eine inverse Korrelation zwischen NAA-Spiegeln und der Schwere der Negativsymptomatik sowie der kognitiven Beeinträchtigung nachweisen ((Callicott et al. 2000, He et al. 2012, Marsman et al. 2014, Ross und Sachdev 2004); Review siehe (Brugger et al. 2011)). Ein Zusammenhang zwischen NAA und Negativsymptomatik konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden (siehe 4.5).

4.1.2 Glutamat

Für Glu zeigten sich in der vorliegenden Arbeit im linken DLPFC und im linken mediodorsalen Thalamus verminderte Konzentrationen.

Die aktuelle Literatur zu Veränderungen des Neurotransmitters Glu bei psychotischen Störungen ist inkonsistent. Dies beruht nicht zuletzt auf den verschiedenen interpretierten Parametern. So wurden Gln, Glu, Glx (kombinierte Messung von Glu und Gln), wie auch deren Kreatin-normierte Werte in verschiedenen Studien betrachtet, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse stark einschränkt. Im Bereich des linken DLPFC (Stanley et al. 2007, Stanley et al. 1996) und Frontallappens (Galinska et al. 2009, Goto et al. 2012) konnten verschiedene Studien keine Unterschiede der Glu-Spiegel zwischen unmedizierten FEP und gesunden Probanden feststellen (Review siehe: (Poels et al. 2014)). Studien mit höheren Feldstärken hingegen wiesen gesteigerte Glu-Resonanzen im DLPFC bei medizierten FEP (Olbrich et al. 2008) und Neuroleptika-naiven FEP (Smesny et al. 2015) nach. Verringerte Glu-Werte im linken DLPFC,

wie in der vorliegenden Studie, wurden bislang nicht beschrieben. Hinsichtlich unveränderter Glu-Werte im Areal des ACC steht die vorliegende Arbeit im Einklang mit zwei weiteren Studien (Aoyama et al. 2011, Theberge et al. 2007). Demgegenüber weist eine frühere Untersuchung der eigenen Arbeitsgruppe an 31 Neuroleptika-naiven FEP auf erhöhte Metabolitkonzentrationen im ACC hin (Smesny et al. 2015). Im Hippocampus scheint sich unverändertes Glu (in den genannten Studien gemessen als Glx) klar abzuzeichnen (Hasan et al. 2014, Olbrich et al. 2008, Szulc et al. 2004, Wood et al. 2008). Mit diesem Resultat gehen neben Analysen von Glu-Spiegeln im medialen Temporallappen (Bartha et al. 1999) auch die eigenen Untersuchungen konform. Während die vorliegende Studie im Bereich des linken Thalamus zum Ergebnis verringerten Glu kommt, berichten bisherige Studien von keiner erfassbaren krankheitsbedingten Glu-Abweichung bei medizierten (Galinska et al. 2009) und Neuroleptika-naiven (Aoyama et al. 2011, Theberge et al. 2007) FEP im Vergleich zu Gesunden. Verminderte Glu-Spiegel wie in der vorliegenden Arbeit finden sich in früheren Studien lediglich bei chronisch erkrankten Patienten im PFC ((Liemburg et al. 2016, Ohrmann et al. 2007) Review siehe (Marsman et al. 2013)). Alles in allem führen die geringe Studienzahl und die Vielzahl relevanter Parameter zu einer niedrigen Replikationszahl der Befunde und damit zu bislang wenig aussagekräftigen Resultaten hinsichtlich Konzentrationsänderungen im glutamatergen System bei Neuroleptika-naiven ersterkrankten Patienten. So heterogen sich die aktuelle Forschungslage präsentiert, so vielfältig sind auch die Hypothesen in Bezug auf die Interpretation der glutamatergen Alterationen.

Ein Großteil des synaptisch aktiven Glu wird über den Glutamat-Glutamin-Zyklus aus Gln gewonnen und hierüber in das präsynaptische Neuron zurücktransportiert (Smesny et al. 2015). Um adäquate Transmitterspiegel gewährleisten zu können, besteht physiologischer Weise ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Gln und Glu (Ross 1991). Einige Autoren gehen davon aus, dass eine verminderte glutamaterge Aktivität in einer Störung der Konversion von Gln in Glu begründet liegen könnte (Olbrich et al. 2008, Smesny et al. 2015, Theberge et al. 2002). Marsman et al. ziehen beispielsweise eine Dysfunktion der Glutaminase, welche die Umwandlung von Gln in Glu bewerkstelligt, in Betracht (Marsman et al. 2013). Mit einer solchen Konversionsstörung vereinbar wären die hier detektierten, verringerten Glu-Resonanzen bei gleichzeitig erhöhten Gln-Spiegeln, wobei letztere in einigen früheren Arbeiten (Aoyama et al. 2011, Theberge et al. 2002, Theberge et al. 2007) für FEP referiert, in der vorliegenden Studie jedoch nicht ausgewertet wurden.

Bedacht werden muss des Weiteren, dass Regeneration und Rücktransport von Glu über den Glutamat-Glutamin-Zyklus energieabhängige Prozesse darstellen und damit direkt mit dem hier

ebenfalls untersuchten mitochondrialen Energiemetabolismus assoziiert sind (Smesny et al. 2015). Störungen im Energieumsatz, wie sie in der vorliegenden Studie durch eine lokal verringerte Beanspruchung des Energiespeichers PCr deutlich wurden, könnten sich demnach auch auf das glutamaterge System auswirken. Einen Zusammenhang zwischen herabgesetzter glutamaterger Aktivität und reduziertem Energieumsatz konnten Smesny et al. bereits in einer früheren Studie nachweisen (Smesny et al. 2015). Da Glu alternativ auch über den Citratzyklus synthetisiert wird, können sich Störungen in der Energiebereitstellung auch auf diesen Stoffwechselweg auswirken und auf diese Weise indirekt die glutamaterge Funktion beeinflussen (Marsman et al. 2013).

Inwiefern die gemessenen verringerten Glu-Spiegel sich mit der eingangs referierten NMDA-Rezeptor-Hypofunktions-Hypothese vereinbaren lassen, bleibt unklar. Bisherige Konzepte beschreiben eine durch NMDA-Rezeptor-Unterfunktion bedingte exzessive synaptische Freisetzung von Glu (Maddock und Buonocore 2012, Olney et al. 1999), welche über eine exzitotoxische Wirkung mit einer Neurodegeneration und sukzessive verminderten glutamatergen Aktivität in fortgeschrittenen Krankheitsphasen in Verbindung stehen könnte (Marsman et al. 2013, Olney et al. 1999, Tayoshi et al. 2009). Dies würde jedoch gesteigerte Glu-Werte bei FEP erwarten lassen, während in der vorliegenden Studie reduzierte Werte gemessen wurden. Interessant wäre an dieser Stelle sicherlich eine zusätzliche Auswertung der Gln-Resonanzen, da eine NMDA-Rezeptor-Hypofunktion einen Shift im Glutamat-Glutamin-Zyklus nach sich ziehen (Marsman et al. 2013) und in verändertem Glu wie auch Gln sichtbar werden könnte. Gln wurde aufgrund von Unsicherheiten bei der Quantifizierung in dieser Studie nicht analysiert.

Ein weiterer Interpretationsansatz der verringerten Glu-Werte ist in der bereits weiter oben angedeuteten Verbindung des Neurotransmitters zu NAA zu finden. Da die beiden Metabolite über verschiedene biochemische Reaktionen in Verbindung stehen, könnten neben vermindertem NAA auch verminderte Glu-Spiegel eine neuronale Dysfunktion oder eine Abnahme von Synapsen (Teil des Neuropils) widerspiegeln (Maddock und Buonocore 2012, Natsubori et al. 2014).

Schließlich finden sich hinsichtlich der reduzierten Glu-Werte auch Verbindungspunkte zur Inflammationshypothese. So könnte verringertes Glu auf einer durch Inflammation gestörten Wiederaufnahme des Neurotransmitters durch aktivierte Gliazellen und einem damit gestörten Regenerationszyklus beruhen (Chang et al. 2013).

Neben den genannten neurobiochemischen Aspekten erweist sich auch die Assoziation zwischen Glu-Funktion und Symptomatologie als hilfreich zur Interpretation der gemessenen

Glu-Reduktion. Grundlegend hierfür ist das Postulat der Aktivitätsabhängigkeit von Glu-Spiegeln in verschiedenen Hirnarealen (Gussew et al. 2010). Verringertes Glu reflektiert demnach verminderte neuronale Aktivität. Folglich wäre vermindertes Glu im PFC im Sinne einer frontalen Hypofunktion zu interpretieren (Olbrich et al. 2008). In Zusammenschau mit dem gleichzeitig aufgezeigten verringerten Energieumsatz (siehe auch 4.1.3) lässt sich das in dieser Arbeit aufgezeigte Befundmuster als neurobiochemisches Korrelat der für schizophrene Erkrankungen beschriebenen „funktionellen Hypofrontalität“ (Andreasen et al. 1992) eingliedern. Eine Funktionsstörung in frontalen Hirnarealen könnte sich klinisch als Negativsymptomatik oder kognitive Funktionsstörung darstellen (Smesny et al. 2015), deren Ausprägung anhand der hier angewandten psychopathologischen Testverfahren nur mit geringer Differenziertheit beurteilt werden kann. Im Zuge der gemessenen frontalen NAA- und Glu-Reduktionen bei gleichzeitig erhöhtem Energiespeicher liegt es nahe anzunehmen, dass in der vorliegenden Studie in klinisch relevantem Maße Negativsymptome präsent waren. Dieser Annahme widerspricht jedoch das Resultat des BPRS, welches in Bezug auf die Negativsymptomatik im Vergleich zu anderen Subscores geringere Werte anzeigt. In einer Studie einer anderen Arbeitsgruppe konnte ein inverser Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad von Negativsymptomen und Glu-Werten bei psychotischen Störungen nachgewiesen werden (Szulc et al. 2005).

Abschließend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der eigenen Studie die Annahme einer glutamatergen neuronalen Unterfunktion bei psychotischen Störungen unterstützen.

4.1.3 Metabolite des Energiestoffwechsels

Der Gruppenvergleich energiereicher Phosphate erbrachte für ATP in keiner der untersuchten Regionen signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden. PCr hingegen wies im linken ACC sowie im rechten Hippocampus bei Patienten höhere Werte auf.

Die wenigen aktuellen Vergleichsstudien zu Veränderungen energiereicher Phosphate bei Neuroleptika-naiven FEP zeigt ein heterogenes Bild. Pettegrew et al. und Jensen et al. berichten von erhöhten ATP-Werten im DLPFC (Pettegrew et al. 1991) und ACC (Jensen et al. 2004) ersterkrankter, psychotischer Patienten. Dementgegen wurden in einer Arbeit der eigenen Arbeitsgruppe verringerte ATP-Resonanzen im rechten lateralen PFC gemessen (Smesny et al. 2007). Die vorliegende Arbeit repliziert schließlich die Resultate zweier Studien, welche bei Neuroleptika-naiven Patienten keine Veränderungen von ATP im DLPFC (Stanley et al. 1995) oder Temporallappen (Fukuzako et al. 1999a) finden konnten.

Bezüglich des Energiereservoirs PCr im PFC geht die eigene Untersuchung konform mit dem Resultat einer Studie von Stanley et al., welche keine Alterationen in diesem Areal beschreibt (Stanley et al. 1995). Im Kontrast hierzu findet eine weitere Studie verminderte PCr-Werte im PFC von Patienten (Smesny et al. 2007). Das eigene Messergebnis erhöhter PCr-Werte im ACC deckt sich mit dem bislang einzigen Vergleichsbefund von Jensen et al. (Jensen et al. 2004). Der ausschließlich linksseitige Nachweis erhöhten PCr im ACC passt zu der von Hübner et al. proklamierten Lateralisierung energiereicher Phosphate mit insbesondere linksfrontal erhöhten PCr-Werten (Huebner et al. 1999). Hiermit konform geht auch eine mittels funktionellbildgebenden Verfahren (SPECT, PET, fMRT) beobachtete Minderaktivierung vor allem linksseitiger frontaler Hirnareale bei Patienten (Volz et al. 1997). Im rechtseitig gelegenen Hippocampus konnte bisher in keiner Studie eine PCr-Zunahme in FEP nachgewiesen werden (Negativbefund für den Temporallappen von (Smesny et al. 2007)). Stattdessen berichten Fukuzako et al. von gesteigerten PCr-Resonanzen im linken Temporallappen von Neuroleptikanaiven Ersterkrankten (Fukuzako et al. 1999a). Rechts temporal erhöhtes PCr, wie in der vorliegenden Arbeit, findet sich lediglich in einer einzigen Studie, die die Metabolitveränderungen in chronischen Patienten analysiert (Deicken et al. 1995). Der Befund verringerten thalamischen PCr in Vorstudien der eigenen Arbeitsgruppe (Smesny et al. 2007) konnte in der vorliegenden Studie nicht repliziert werden.

Gegenüber Gesunden gesteigerte PCr-Ressourcen deuten auf einen geringeren Energieumsatz bei psychotischen Patienten in den betroffenen Hirnarealen hin und können daher im Rahmen eines hypometabolen Zustandes bei Erkrankten interpretiert werden (Deicken et al. 1995). Unter Berücksichtigung dieser Annahme lässt sich auch der erhöhte PCr-Gehalt im ACC in die Befunde zur weiter oben bereits erwähnten „funktionellen Hypofrontalität“ bei schizophrenen Patienten (Andreasen et al. 1992, Volz et al. 1997) einordnen. Mittels fMRT und PET konnten sowohl ein reduzierter frontaler Stoffwechsel, als auch eine verminderte frontale Durchblutung bei Patienten, insbesondere bei Erkrankten mit starker Negativsymptomatik, nachgewiesen werden (Hill et al. 2004, Schmitt et al. 2001, Semkovska et al. 2001).

Eine verminderte Beanspruchung von PCr-Speichern lässt auf einen niedrigeren zellulären Energiebedarf schließen. Konsequenterweise wären demzufolge auch höhere ATP-Spiegel zu erwarten (Jensen et al. 2004). Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Eine Erklärung hierfür könnte ein nur soweit reduzierter Energiebedarf sein, dass PCr-Reserven unangetastet bleiben, sich aber auch gleichzeitig keine ATP-Rücklage bildet.

Bei Gesunden ändern sich die Konzentrationen der Metabolite des Energiestoffwechsels dynamisch in Abhängigkeit vom aktuellen Funktionsniveau (Nenadic et al. 2013), weshalb man

diesbezüglich bei Patienten zunächst auch von zustandsabhängigen Parametern ausging (Stanley et al. 1995). Minzenberg et al. weisen jedoch darauf hin, dass Psychosepatienten sowohl unter Ruhebedingungen, als auch unter kognitiver Stimulation eine geringere Aktivierung frontaler Hirnareale aufweisen (Minzenberg et al. 2009). In der vorliegenden Studie befanden sich gesunde wie erkrankte Probanden während der Untersuchung im Ruhezustand. Interessant wäre ein Vergleich der Energiemetaboliten bei einer zusätzlichen Messung unter kognitiver Beanspruchung. Man könnte spekulieren, dass hierbei auch eine ATP-Alteration demaskiert worden wäre.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Befunde eines gestörten Energiestoffwechsels mit den Befunden verringerten NAA (siehe 4.1.1) und Glu (siehe 4.1.2) sowie einer Störung im Phospholipidstoffwechsel (siehe 4.1.4) in biologisch plausiblen Zusammenhang gebracht werden können.

4.1.4 Metabolite des Phospholipidstoffwechsels

Die Analyse der Synthesebausteine (PME) ergab verminderte Werte bei ersterkrankten psychotischen Patienten im Bereich des DMPFC bilateral sowie im linken DLPFC. Der Gruppenvergleich der Membranabbau-Metabolite (PDE) erbrachte verringerte PDE im rechten Hippocampus.

Der Befund verringerter PME spiegelt das Resümee aktueller Literatur wider. Bereits die ³¹P-MRS-Pilotstudie von Pettegrew et al. konnte bei elf Neuroleptika-naiven, ersterkrankten, schizophrenen Patienten verminderte PME-Resonanzen im Frontallappen nachweisen (Pettegrew et al. 1991). Dies wurde als Hinweis auf eine gestörte Phospholipidsynthese gedeutet. Eine Vielzahl an Studien haben seither das Resultat geringerer PME-Spiegel im PFC von Patienten mit psychotischen Störungen repliziert (siehe Review von Vance et al. (2000)). Für Neuroleptika-naive FEP lässt sich folglich von einem konsistenten Befund verminderter PME in bisher veröffentlichten ³¹P-MRS-Studien sprechen. In der Literatur zu PDE-Veränderungen im PFC halten sich Ergebnisse gesteigerter PDE (Pettegrew et al. 1991, Stanley et al. 1995) und verminderter PDE (Prasad et al. 2016, Smesny et al. 2007) die Waage. In der vorliegenden Studie konnten in präfrontalen Arealen keine krankheitsbedingten PDE-Alterationen bei FEP gefunden werden. Im ACC findet, den eigenen Resultaten entsprechend, auch eine frühere Studie keinen Krankheitseffekt auf PDE (Prasad et al. 2016). Bezüglich Phospholipidalterationen im Bereich des Hippocampus existiert bis *dato* keine Vergleichsliteratur für unmedizierte FEP, sodass die Befunde verringerter PDE der

vorliegenden Arbeit zunächst für sich alleine stehen. Im Widerspruch zu den eigenen Beobachtungen berichten Fukuzako et al. jedoch in ihrer Untersuchung des gesamten Temporallappens von erhöhten PDE bei Neuroleptika-naiven Patienten (Fukuzako et al. 1999a, Fukuzako et al. 1999b). Prasad et al. weisen auf erhöhte PDE im rechten ventralen Hippocampus von medizierten FEP hin (Prasad et al. 2016). Im Thalamus wurden bereits verringerte (Smesny et al. 2007), gesteigerte (Prasad et al. 2016) und, in der eigenen Studie nun, unveränderte PDE-Spiegel gemessen.

Aus den ersten Befunden alterierter Phospholipide etablierte sich die unter 1.1.6.2 referierte Membranlipidhypothese (Horrobin et al. 1994), welche von einem gestörten Phospholipidmetabolismus bei psychotischen Störungen ausgeht. Aufgrund der initialen Befunde verminderter PME und erhöhter PDE wurde vielfach das Interpretationsmodell eines gestörten Phospholipidturnovers angeführt (Smesny et al. 2012). In weitergehenden Interpretationen wurden die abweichenden Phospholipidwerte im frühen Verlauf der Erkrankung mit einer gestörten neuronalen Entwicklung mit einem übersteigerten Abbau neuronaler Synapsen (sog. *synaptic pruning*) im Sinne des *Neurodevelopmental*-Modells bzw. mit einer vorzeitigen Hirnalterung im Sinne der Neurodegenerationshypothese in Zusammenhang gebracht (Miller et al. 2012, Schnack et al. 2016). Die erstgenannte Annahme wird gestützt von Befunden reduzierten Neuopils im PFC bei schizophrenen Patienten (Brennan et al. 2011) und lässt sich mit Konzentrationsabweichungen von NAA und Glu vereinbaren. In der vorliegenden Studie lassen präfrontal verminderte PME entsprechend den Vorüberlegungen auf einen gesteigerten Bedarf an oder eine verminderte Bereitstellung von Phospholipidvorstufen schließen. Da es sich bei den Patienten um junge Erwachsene handelt, könnten physiologische oder auch verzögerte Hirnentwicklungs- und Hirnreifungsprozesse als Ursache verminderter PME eine Rolle spielen. Der Hypothese gesteigerter Membranabbauprozesse bei gleichzeitig dekompenzierter Regeneration (verminderte PME) folgend, wären zusätzlich gesteigerte PDE zu erwarten, so z. B. bei vorzeitig einsetzenden, neurodegenerativen Prozessen bzw. beschleunigter Hirnalterung. Das Fehlen der in der Literatur berichteten Erhöhung von PDE in der eigenen Studie könnte auf eine in der Frühphase der akuten Erkrankung noch nicht MR-spektroskopisch nachweisbar gesteigerte Membranabbauaktivität hindeuten. Geht man hingegen davon aus, dass bereits bei Kindern und Jugendlichen mit genetischem Risiko für schizophrene Psychosen PDE-Werte erhöht nachweisbar waren (Klemm et al. 2001), in einem Altersbereich also, in dem neurodegenerative Prozesse wenig wahrscheinlich sind, so wären alterierter PDE- und mithin auch die in dieser Studie gezeigten verminderten PME-Werte eher als Zeichen dysregulierter Auf- und

Abbauprozesse im Rahmen der Hirnentwicklung bzw. physiologischen Neuroplastizität zu werten. Dabei sind verminderte PME Ausdruck des geschwächten oder überbeanspruchten Synthesearms. Auch verminderte PDE sprechen für einen reduzierten Membranturnover, wie es z. B. bei verzögerter Hirnreifung oder verminderter Plastizität zu vermuten wäre.

Der bisherigen Forschungsarbeit der eigenen Arbeitsgruppe folgend, könnte eine Beeinträchtigung des Strukturstoffwechsels, also verringerte PME und PDE, auch durch eine Alteration in der Energiebereitstellung zu erklären sein (Smesny et al. 2007).

Nicht zu vergessen ist, dass der Zuckeralkohol mI im Gehirn als Vorstufe zur Synthese einiger Phospholipide benötigt wird (Kim et al. 2005). Inositol-Monophosphate bilden zum Beispiel einen geringen Teil des PME-Peaks der ^{31}P -MRS (Kim et al. 2005). Die in dieser Arbeit in gleicher Lokalisation wie die PME-Verringerung gemessene Verminderung von mI-Werten ist in diesem Zusammenhang auffallend und biologisch plausibel.

Schlussendlich kann auf Grundlage der bisherigen Forschungslage keine endgültige Erklärung für die hier verringerten PDE gegeben werden. Zusammenfassend kann jedoch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen katabolen und anabolen Prozessen des Phospholipidstoffwechsels bestätigt werden.

4.1.5 Myo-Inositol

Die in dieser Studie untersuchten Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden niedrigere mI-Werte im linken mediodorsalen Thalamus auf. Metabolitveränderungen in diesem Bereich wurden für Neuroleptika-naive FEP bislang nicht beschrieben. Eine Studie an bereits antipsychotisch medizierten FEP berichtet von einem fehlenden Krankheitseffekt auf mI-Werte im linken Thalamus (Galinska et al. 2009). Ursache hierfür könnte, so die Arbeitsgruppe, jedoch auch eine kurze Erkrankungsdauer der Patienten von durchschnittlich nur zehn Tagen sein (Galinska et al. 2009). In Bezug auf die verbleibenden Hirnareale existieren fünf Vergleichsstudien, die mI bei unmedizierten FEP betrachten. So konnten, im Einklang mit der vorliegenden Studie, weder im PFC (Stanley et al. 2007) oder in weißer Substanz des Frontallappens (He et al. 2012), noch im medialen Temporallappen (Bartha et al. 1999) oder Hippocampus (He et al. 2012) krankheitsbedingte mI-Veränderungen nachgewiesen werden. Im Widerspruch zu den eigenen Resultaten berichten Chiu et al. von verringerten mI-Resonanzen im ACC von Patienten (Chiu et al. 2017). Aufgrund der geringen Studienzahl kann derzeit keine abschließende Aussage darüber getroffen werden, ob im Rahmen der Pathogenese psychotischer Störungen tatsächlich eine

fokale Reduktion des Metaboliten auftritt. Hinsichtlich verringerter mI-Spiegel, wie hier im linken Thalamus gemessen, existieren jedoch verschiedene Erklärungsmodelle.

Unter der Annahme, dass mI zu einem großen Anteil in Gliazellen zu finden ist (Brand et al. 1993), wird eine reduzierte mI-Nachweisbarkeit als potentieller Hinweis auf eine verminderte Anzahl von Gliazellen oder eine Gliadysfunktion diskutiert (Chang et al. 2007). Tatsächlich konnte in histopathologischen Studien eine Reduktion der Gliazellichte im Rahmen psychotischer Störungen nachgewiesen werden (Kondziella et al. 2007). Als Ursache hierfür wird von einigen Autoren eine Glu-vermittelte Neurotoxizität gesehen (Chang et al. 2007). Diese Exzitotoxizität würde jedoch hoher Glu-Spiegel bedürfen und wäre mit den in der vorliegenden Studie gemessenen verringerten Glu-Werten nicht überein zu bringen. Hingegen erscheint ein Erklärungsansatz für eine gliale Störung anhand des Metaboliten NAA auf Grundlage der vorliegenden Daten möglich. Hierbei ist zu bedenken, dass NAA bei der Myelin-Synthese eine wichtige Rolle spielt (Moffett et al. 2007). Unter der Prämisse, dass ein hoher Anteil des mI in Gliazellen vorliegt, könnten sowohl verringertes NAA als auch vermindertes mI Indikatoren für eine Gliadysfunktion oder -reduktion sein (Moffett et al. 2007). Da aktuell unklar ist, ob mI möglicherweise in bestimmten Populationen neuronaler Zellen in höheren oder ebenso hohen Konzentrationen wie in Gliazellen zu finden ist (Fisher et al. 2002), werden Hypothesen, die auf der Funktion von mI als Gliazellmarker beruhen, derzeit nicht konsequent weiterverfolgt.

Eine wichtige Funktion des Zuckeralkohols mI findet sich in Zusammenhang mit *Second Messenger*-Systemen. Aus diesem Grund könnte auch eine Störung im Ablauf des PIP_2 -*Second Messenger*-Systems (PI-Zyklus) über eine damit einhergehende Störung im mI-Metabolismus zu verringerten mI-Spiegeln (hier im Thalamus) führen (Kim et al. 2005). Da Signaltransduktionswege eine wesentliche Rolle in der Vermittlung neuronaler Signale und nachgeschalteter zellulärer Antworten spielen, würden derartige Störungen multiple Auswirkungen nach sich ziehen; unter anderem könnten sie auf das funktionelle Gleichgewicht verschiedener Neurotransmittersysteme Einfluss nehmen (Kim et al. 2005, Kondziella et al. 2007). Folglich könnte beispielsweise auch eine Alteration der glutamatergen Neurotransmission indirekt mit der gezeigten mI-Reduktion assoziiert sein (Chiu et al. 2017). Interessant ist im Rahmen dieser Überlegung auch die Lokalisation des Befundes im linksseitigen Thalamus. Der Thalamus fungiert im Gehirn als Relaisstation, das heißt, über ihn wird gesteuert, welche sensorischen Informationen an den Kortex weitergeleitet werden. Eine Signaltransduktionsstörung in diesem Areal könnte Ausdruck der für Psychosen stark favorisierten Filterfunktionsstörung des Thalamus (siehe 1.1.6.2; (Carlsson 2001)).

4.2 Zeit- und medikationsabhängige Effekte auf zerebrale Metaboliten bei psychotischen Störungen im Frühverlauf der akuten Erkrankung

Auf Basis der Annahme, dass in den zwei ersten Erkrankungsjahren krankheitsspezifische neurobiochemische Prozesse in Gang kommen, welchen wiederum Medikamenteneffekte entgegenwirken, wurde in Hypothese 2 eine zwischen Gesunden und FEP unterschiedliche Dynamik der analysierten Metabolitwerte angenommen. In den fünf untersuchten Gehirnarealen zeigte sich im Verlauf der ersten beiden Erkrankungsjahre für Glu, PCr und mI eine unterschiedliche Dynamik der Metabolitwerte zwischen psychotischen Patienten und Gesunden. Hypothese 2 kann daher für diese Parameter bestätigt werden. NAA und PME wiesen lediglich in der globalen Analyse (gemittelt über alle Voxel), ATP und PDE keinerlei unterschiedliche Metabolitveränderungen zwischen Patienten und Gesunden auf. Für diese Metabolite konnte Hypothese 2 in den untersuchten Hirnarealen somit nicht bestätigt werden.

4.2.1 N-Acetylaspartat

Ausgehend von erniedrigten NAA-Spiegeln zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns wäre unter Therapie und Besserung der Symptomatik ein Anstieg dieses neuronalen Integritätsmarkers zu erwarten gewesen. Im Verlauf der zwei untersuchten Jahre konnte für NAA eine globale, jedoch keine hirnarealspezifische Wertänderung detektiert werden. In Zusammenschau der Daten lässt sich dennoch von einem Trend zu steigendem NAA, insbesondere im linken DLPFC (Trendniveau), sprechen. Dies könnte mithin als neurochemisches Korrelat einer Funktionsverbesserung im Verlauf bzw. unter Therapie gesehen werden. Dieses Ergebnis stimmt mit zwei Längsschnittstudien überein, in welchen ebenso kein signifikanter Zeiteffekt auf NAA unter Therapie, jedoch ein Trend zu steigenden Werten dargestellt werden konnte (Ertugrul et al. 2009, Szulc et al. 2011). Fünf weitere Studien konnten in einem Studienzeitraum von 12 Wochen bis 34 Monaten keine NAA-Alteration unter antipsychotischer Therapie aufzeigen (Bustillo et al. 2008, Bustillo et al. 2010, Pae et al. 2004, Theberge et al. 2007, Wood et al. 2008). Eine tatsächlich signifikante Zunahme des Metaboliten wurde demgegenüber in bislang zwei Studien in DLPFC (Bertolino et al. 2001) und Thalamus (Szulc et al. 2005) unter Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation nachgewiesen. Eine Studie der Arbeitsgruppe um Fannon deutet unter Therapie mit größtenteils klassischen Antipsychotika auf ansteigende NAA-Spiegel auch im Bereich des Hippocampus hin (Fannon et al. 2003). Szulc et al. fassten in ihrem Review 2013 zusammen, dass ein initialer Anstieg oder derlei Trend unter Einnahme von Antipsychotika in Frontallappen und Thalamus bei Patienten

unterschiedlicher Erkrankungsdauer wiederholt gezeigt werden konnte, der Effekt jedoch nach längerer Beobachtungszeit wieder zu verschwinden schien (Szulc et al. 2013). Erklären könnte dies ein zunächst auftretender positiver Behandlungseffekt, der unter einer langfristigen Krankheitsprogression im Metabolitbefund immer weniger sichtbar ist.

Im Widerspruch zu den genannten Studienergebnissen stehen die Resultate dreier Längsschnittstudien an FEP, die, in einem untersuchten Zeitintervall von acht Wochen bis 80 Monaten, von abfallenden NAA-Spiegeln in Frontallappen und Thalamus unter antipsychotischer Therapie berichten (Aoyama et al. 2011, Bustillo et al. 2002, Zong et al. 2015). In Querschnittstudien wurden insbesondere bei chronisch erkrankten Patienten niedrige NAA-Werte gemessen (Review siehe (Rowland et al. 2001)). Sinkende NAA-Spiegel werden in der Literatur auf eine Krankheitsprogression mit Verlust von Neuropil und Dysapoptose (Aoyama et al. 2011), unerwünschte Medikamenten- (Ohrmann et al. 2007) oder Alterseffekte (Ende et al. 2000) zurückgeführt. Mehrere Langzeitstudien zu strukturellen Veränderungen bei psychotischen Störungen konnten fortschreitende Volumenverluste bei Erkrankten nach 2,5 Jahren (Lieberman et al. 2001), 3 Jahren (Ho et al. 2003) und 4 Jahren (DeLisi et al. 1997) nachweisen. Dies würde durchaus auch sinkende NAA-Spiegel erklären, wengleich in der vorliegenden Arbeit die Metabolitbefunde unabhängig von Strukturveränderungen nachweisbar waren. Des Weiteren existieren Studien, die auch von sinkenden NAA-Werten im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses berichten (siehe (Ende et al. 2000, Marsman et al. 2014)). Die eigene Arbeit konnte jedoch bei Gesunden keine Metabolitreduktionen nachweisen, was einen Alterungseffekt auf die Metabolitwerte bei Patienten wenig wahrscheinlich macht. Zudem wären dann im Verlauf sinkende NAA-Werte zu vermuten gewesen. Bei Patienten gab es aber eine Tendenz zum NAA-Anstieg. Wir gehen also davon aus, dass dieser NAA-Anstieg als biologischer Ausdruck der auf der Symptomebene nachweisbar erfolgreichen Therapien zu sehen ist. Unklar bleibt dann, wieso die drei genannten spektroskopischen Längsschnittstudien (von Bustillo, Aoyama sowie Zong et al.) bereits bei FEP trotz neu begonnener Therapie sinkendes NAA detektierten.

Beim Einfluss auf die Metabolitwerte scheint die Antipsychotika-Klasse eine Rolle zu spielen. Es lässt sich auf mehrere Studien zurückgreifen, die von höheren NAA-Spiegeln unter Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation, verglichen mit den Werten unter klassischen Mitteln der ersten Generation, berichten (Braus et al. 2002, Bustillo et al. 2001, Ende et al. 2000, Fannon et al. 2003). Dies deutet auf einen positiven Effekt der Antipsychotika der zweiten Generation auf neuronale Integrität und Funktion hin, der nicht nur zu einer Zunahme von NAA, sondern auch zu steigenden Werten von Glu, einem weiteren neuronalen

Integritätsmarker, führt (Ertugrul et al. 2009, Smesny et al. 2012). Ertugrul et al. sprechen von neurotrophen Effekten, die sich beispielsweise unter Clozapin in Form einer Zunahme von Dendriten zeigten (Ertugrul et al. 2009).

Nicht zu vergessen ist schließlich die energieabhängige Synthese des NAA in Mitochondrien. Somit könnte eine Zunahme von NAA auch eine Verbesserung der Mitochondrienfunktion (Paslakis et al. 2014) mit Normalisierung des Energiemetabolismus unter Therapie widerspiegeln.

4.2.2 Glutamat

Während man bei ausbleibender Therapie von einer Zunahme der Pathologie und damit sinkenden Glu-Werten ausgehen würde, wäre unter wirksamer Therapie ein Anstieg der als Pathologie gewerteten, initial verminderten Glu-Werte in Bereiche plausibel, deren Größenordnung ungefähr im Bereich derer von Gesunden angelagert ist. Tatsächlich konnte in der vorliegenden Studie im Messverlauf ein Anstieg von Glu im DLPFC bilateral und im rechten mediodorsalen Thalamus nachgewiesen werden. Eine Zunahme von Glu unter antipsychotischer Therapie konnte bisher in keiner anderen Längsschnittuntersuchung nachgewiesen werden. Ein Negativbefund im Bereich des Frontallappens findet sich hingegen in einer Studie von Goto et al. (Goto et al. 2012). Weitere Längsschnittstudien wiesen im Thalamus und Temporallappen sinkende Glx- oder Gln-Werte unter Therapie nach ((Aoyama et al. 2011, Szulc et al. 2011, Theberge et al. 2007); siehe Tabelle 11). Auch Reviews berichten von insgesamt sinkenden glutamatergen Metaboliten (siehe (Egerton et al. 2017, Szulc et al. 2013)), wobei nicht immer ausreichend zwischen Glu, Gln und Glx differenziert wird. Der zeitliche Verlauf von Gln, das den Rücktransport des Neurotransmitters Glu in präsynaptische Neuronen repräsentiert, kann anhand der vorliegenden Daten nicht nachvollzogen werden, da der Metabolit aufgrund von Unsicherheiten bei der Quantifizierung nicht in die Analyse einbezogen wurde. Verminderte glutamaterge Metabolite werden in der Literatur im Rahmen einer Krankheitsprogression, im Speziellen in Bezug auf verminderte Synapsenzahl oder -aktivität, veränderte Funktionsweise glutamaterger Rezeptoren, einen gestörten Glutamat-Glutamin-Zyklus oder dysfunktionalen Glutamattransport diskutiert (Aoyama et al. 2011, Marsman et al. 2013). Auch eine altersabhängige Glu-Abnahme wurde vermutet (Marsman et al. 2013), konnte bislang an gesunden Personen jedoch noch nicht nachgewiesen werden. Denkbar wäre letztlich auch ein fehlendes Ansprechen auf die antipsychotische Therapie.

Neben den erwähnten Studien, die auf Glu-Veränderungen unter Therapie hinweisen, existieren drei Einzelstudien, die keine Veränderungen von Glx oder dem Gln/Glu-Quotienten unter antipsychotischer Therapie angeben (Bustillo et al. 2010, Szulc et al. 2005, Wood et al. 2008). Unterstützt werden diese Befunde durch zwei Querschnittstudien, die keine Korrelation zwischen Glu-Spiegeln und antipsychotischer Therapie nachweisen konnten (Marsman et al. 2014, Natsubori et al. 2014).

Festgehalten werden kann, dass, trotz fehlender vergleichbarer Befunde, der in dieser Arbeit gemessene Glu-Anstieg im Kontext der weiter oben beschriebenen Befunde (NAA-Anstieg) biologisch plausibel ist. Da sowohl Glu als auch NAA als neuronale Marker gelten, kann der Anstieg beider Metabolite als Ausdruck einer Besserung des Funktionszustandes der Neuronen gewertet werden. In Bezug auf bisherige Forschungsergebnisse, die einen Zusammenhang zwischen hypoglutamaterger Funktionsstörung bei psychotischen Störungen (siehe Glutamathypothese unter 1.1.6.2) und Hypofrontalität (Andreasen et al. 1992) sehen, könnte insbesondere eine Zunahme von Glu im PFC mit einer fokalen Aktivitätszunahme auf ein mit Gesunden vergleichbares Niveau assoziiert werden. Anzumerken ist, dass die psychopathologischen Daten tatsächlich auf eine Besserung der Patienten auch auf der Symptomebene hinweisen, was die hier favorisierte Interpretation der Metabolitveränderungen in der Patientengruppe stützt. Neben einem Medikamenteneffekt wäre sicherlich auch eine phasenweise Dynamik der Symptome im Spontanverlauf denkbar. Für einen Medikamenteneffekt sprechen jedoch ansteigende Glu-Werte insbesondere im Bereich des DLPFC, welcher als Ursprungsort neurokognitiver Funktionen gesehen wird, auf die gerade Antipsychotika der zweiten Generation eine bevorzugte Wirkung entfalten (siehe 4.5). Diese Annahme steht im Einklang mit Forschungsergebnissen von Goff et al., die einen Anstieg glutamaterger Metabolite um 45,8 % bei einem Wechsel von klassischen zu atypischen Antipsychotika im ACC bei denjenigen schizophrenen Patienten nachweisen konnten, deren Negativsymptomatik sich unter diesem Therapiewechsel verbesserte (Goff et al. 2002).

Auffällig in Bezug auf die eigenen Daten ist, dass die Glu-Werte zum zweiten Messzeitpunkt (T1) im Mittel die Metabolitwerte bei Gesunden überschritten. Auf den ersten Blick erscheint dieser Befund nicht zwangsläufig nachvollziehbar, da bei Annahme sich normalisierender Werte von einer Annäherung der Spiegel an diejenigen von Gesunden auszugehen war. Diesbezüglich muss jedoch angemerkt werden, dass zum derzeitigen Forschungsstand nicht gesagt werden kann, wie viel glutamatergen Tonus bestimmte Hirnareale bei Psychosepatienten benötigen, um ein Funktionsniveau zu erzeugen, das dem eines Gesunden vergleichbar wäre. Psychotische Störungen sind bislang nicht heilbar. Dem lässt sich entnehmen, dass die

zugrundeliegende Pathologie der Erkrankung auch unter Therapie nicht gänzlich verschwindet. Möglicherweise ist aus diesem Grund bei Patienten ein größeres Ausmaß an Aktivierung in gewissen Hirnarealen notwendig, das heißt, es muss mehr Glu vor Ort transportiert und verstoffwechselt werden, um ein mit Gesunden vergleichbares Funktionsniveau zu erreichen. Es muss also vielmehr auf eine Normalisierung der Funktion, als auf eine Normalisierung der Metabolitkonzentration rückgeschlossen werden.

4.2.3 Metabolite des Energiestoffwechsels

Der bisherigen Interpretation folgend, müssten steigende NAA- und Glu-Werte als indirekte Marker für Aktivierung auch mit einem lokal erhöhten Energieverbrauch verknüpft sein, *ergo* wären sinkende PCr und ATP-Werte zu erwarten. In Übereinstimmung mit dieser Annahme zeigt die vorliegende Studie sinkende PCr-Werte im rechten Hippocampus, die sich den Metabolitspiegeln bei Gesunden annähern. Diese Beobachtung könnte Korrelat der weiter oben postulierten kognitiven Leistungsverbesserung der Patienten unter moderner antipsychotischer Therapie sein. ATP-Veränderungen konnten dagegen nicht erfasst werden. Bezogen auf die Lokalisation des Hippocampus konnten in bisherigen Studien keine vergleichbaren Veränderungen der PCr-Werte unter Therapie mit Antipsychotika gemessen werden (Nenadic et al. 2013, Smesny et al. 2012). Dies könnte jedoch auf einem kürzeren Beobachtungszeitraum von z. B. sechs Wochen beruhen. In der genannten Arbeit von Smesny et al. wird immerhin von global sinkendem PCr unter Haloperidoltherapie berichtet, wobei die Beobachtung das Signifikanzniveau nicht erreichte. Bezüglich des universellen Energieträgers ATP konnte in der Untersuchung von Nenadic et al. außerdem im Bereich des rechten inferioren Temporallappens eine signifikante Abnahme unter Olanzapintherapie verzeichnet werden (Nenadic et al. 2013). Abgesehen von den referierten Resultaten im Hippocampus, wären der einleitenden Hypothese folgend, sinkende Energieparameter bei steigendem NAA und Glu im Bereich des PFC zu erwarten gewesen. In diesem Areal konnte jedoch keine signifikante Änderung von PCr oder ATP im Messverlauf aufgefunden werden. Eine deskriptive Betrachtung der Daten lässt die Aussage zu, dass die PCr-Werte im linken PFC passend zu den steigenden NAA- und Glu-Werten, wenn auch nicht signifikant, so doch geringgradig abgesunken sind. Im Widerspruch zu der formulierten Annahme, sowie zu den eigenen Messergebnissen, konnte eine frühere Studie der eigenen Arbeitsgruppe unter Risperidoneinnahme eine Zunahme der ATP- und PCr-Spiegel im PFC nachweisen (Smesny et al. 2012). In derselben Studie zeigten sich PCr und ATP jedoch unter Haloperidoltherapie im PFC wiederum rückläufig, wenn auch dieser Effekt das Signifikanzniveau nicht erreichte. In einer frühen Untersuchung der eigenen Arbeitsgruppe

bei 1.5 Tesla fanden Volz et al. bei acht Patienten keine ATP- oder PCr-Veränderungen unter Therapie mit klassischen Antipsychotika (Volz et al. 1999). Die in diesen Studien differierenden, zeitlich sichtbaren Effekte durch Antipsychotika der ersten und zweiten Generation auf Metabolite des Energiestoffwechsels lassen sich einerseits auf die unterschiedlichen Wirkprofile der Antipsychotika (Haloperidol, Risperidon, Olanzapin u.a.), andererseits auf die seither erheblichen Innovationen in der technischen Anwendung der MR-Spektroskopie und Datenverarbeitung zurückführen (Smesny et al. 2012). Da in der vorliegenden Arbeit sowohl ein Antipsychotikum der ersten, als auch verschiedene Antipsychotika der zweiten Generation und somit Medikamente mit unterschiedlichen Rezeptorprofilen und -affinitäten verordnet wurden, könnten infolge eines Mischeffektes deutlichere Effekte der einzelnen Substanzen auf PCr und ATP im PFC verdeckt worden sein. Während im Bereich des Hippocampus sinkende PCr-Werte mit einer Steigerung der neuronalen Aktivität in diesem Hirnareal und einer Besserung kognitiver Funktionen assoziiert zu sein scheinen, könnte eine fehlende Normalisierung des bei Erstmessung gestörten Energiestoffwechsels im PFC auch auf das Fortbestehen einer glutamatergen Funktionsstörung in diesem Areal hindeuten. Verwunderlich ist, dass für ATP, wie auch schon im Rahmen der Erstmessung, keine Auffälligkeiten gefunden werden konnten. So hätte man auch in Bezug auf diesen Energieträger absinkende Konzentrationen erwarten können. Hierfür kann an dieser Stelle keine abschließende Erklärung gefunden werden.

4.2.4 Metabolite des Phospholipidstoffwechsels

Mit der Annahme, bei PME und PDE handele es sich um relativ stabile Marker des Phospholipidmetabolismus bei schizophrenen Erkrankungen (Nenadic et al. 2013), gehen die Befunde der vorliegenden Studie konform, die keine signifikanten Unterschiede in der Dynamik der beiden Parameter zwischen Gesunden und FEP im Verlauf von 2 Jahren aufweisen. Für PDE konnte diesbezüglich bereits in der globalen Analyse kein signifikanter Effekt gefunden werden. PME hingegen zeigten in der globalen Analyse signifikant steigende Werte, in der Betrachtung der einzelnen Voxel ergaben sich keine statistisch bedeutsamen Effekte. Ausgehend von den initial erniedrigten PME könnte eine steigende Tendenz unter Therapie Hinweis auf eine Besserung der Störung im Bereich des Membranlipidstoffwechsels sein, insbesondere in der Bereitstellung bzw. dem Verbrauch von Phospholipidvorstufen.

Bisherige Forschungsergebnisse anhand von Längsschnittstudien sind rar und lassen ein konsistentes Veränderungsmuster der Phospholipide im Zeitverlauf bei Einnahme

antipsychotischer Medikation vermissen. In der bereits genannten Studie von Volz et al. konnte im Frontallappen bei acht schizophrenen Patienten unter Einnahme verschiedener, klassischer Antipsychotika ein Anstieg von PDE gemessen werden (Volz et al. 1999), was ein Hinweis auf zunehmende Abbauaktivität unter Therapie wäre. In neueren Studien wurde diese Veränderung auch unter Antipsychotika der zweiten Generation gefunden. So konnte die eigene Arbeitsgruppe im Bereich des linken PFC unter Risperidon eine PDE-Zunahme nachweisen; ein PME-Anstieg im linken MPFC erreichte Trendniveau (Smesny et al. 2012). Eine weitere Jenaer Arbeitsgruppe erfasste steigende PDE-Spiegel im Bereich des rechten lateralen PFC unter Olanzapin, die das Signifikanzniveau beinahe erreichten (Nenadic et al. 2013). Zum gegenwärtigen Stand der Forschung wird also von zunehmender lokaler Ab- und Umbauaktivität (bzw. von einem erhöhten Phospholipidturnover unter antipsychotischer Medikation) ausgegangen (Smesny et al. 2012). Eine diskrete Zunahme lokaler PME-Werte, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt, spricht im Gegensatz dazu eher für eine Normalisierung des Phospholipid-Turnovers hin zu einer geringeren Umsatzrate. Hierzu passend kam eine frühe Studie einer anderen Arbeitsgruppe an Patienten unter Haloperidol-Therapie zu dem Ergebnis eines PDE-Rückgangs im Temporallappen (Fukuzako et al. 1999b). Auch eine neuere Studie der eigenen Arbeitsgruppe fand unter Haloperidol eine geringe PDE-Abnahme, die das Signifikanzniveau jedoch nicht erreichte (Smesny et al. 2012). In der Literatur findet sich ein, in verschiedenen Studien nachgewiesener, inhibitorischer Effekt von Haloperidol auf die Cholesterol-Biosynthese (Sanchez-Wandelmer et al. 2010), was möglicherweise zu den sinkenden PDE-Spiegeln beitragen könnte. Zusammenfassend sind die Ergebnisse aus unterschiedlichen Phasen der MR-Spektroskopieforschung unter Einwirkung von Antipsychotika unterschiedlicher Entwicklungsstufen und mit unterschiedlicher Dauer bisher nicht einheitlich. Sicher scheint jedoch zu sein, dass Antipsychotika in den Membranlipid-metabolismus eingreifen.

Pharmakologisch ergeben sich verschiedene Erklärungsansätze für die hier beobachteten Metabolitveränderungen. Zum einen könnten Antipsychotika über eine Modifikation der Cholesterol-Biosynthese (s.o.) (Sanchez-Wandelmer et al. 2010) oder eine Regulierung der Phospholipase A₂-Aktivität (Fukuzako et al. 1999b, Smesny et al. 2012) den Phospholipidmetabolismus beeinflussen. Zum anderen akkumulieren Antipsychotika aufgrund ihres amphiphilen Charakters in Zellmembranen (Alves et al. 2011). Durch deren Einlagerung in die Phospholipid-Umgebung könnten Stoffwechseleffekte ausgelöst und Funktionseigenschaften von Rezeptoren verändert werden (Alves et al. 2011). Wesentlich ist hier, dass sich die eigenen und auch die Ergebnisse von Verlaufsuntersuchungen anderer Arbeitsgruppen

zu der Annahme verdichten, dass Antipsychotika auf unterschiedliche Weise Einfluss auf die physikochemische Umgebung von Rezeptor- und Transportproteinen nehmen und damit unspezifische (zusätzlich zu rezeptorvermittelten Wirkungen) Effekte auslösen, die dringlich der weiteren Untersuchung bedürfen (Smesny et al. 2012). Ebenso ist festzustellen, dass sich diese unspezifischen membranbiochemischen Effekte von Antipsychotika zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht spezifisch erkennbar klinisch auswirken, also nicht mit Veränderungen der Symptomatik assoziieren lassen.

4.2.5 Myo-Inositol

NAA transportiert Acetat aus Neuronen in Oligodendrozyten und ist damit von großer Bedeutung für die Myelinsynthese (Moffett et al. 2007). Der Metabolit mI ist zu einem großen, wenn auch aktuell nicht genauer quantifizierten Anteil in Gliazellen zu finden (Fisher et al. 2002). Antipsychotische Therapie erhöhte in ersten Studien die Gliazelldichte im PFC (Selemon et al. 1999). Hält man sich die vermutete Verbindung der beiden Metabolite NAA und mI über die Glia und therapeutische Effekte vor Augen, so wäre bei einem auf Trendniveau steigenden NAA im linken DLPFC unter Therapie ebenfalls eine geringe mI-Zunahme in diesem Areal plausibel. Tatsächlich zeigte sich in der vorliegenden Studie, ausgehend von initial verringerten mI-Werten, über die erfassten zwei Jahre eine signifikante Zunahme der mI-Werte im Bereich des linken DLPFC. Bisher findet sich keine Studie, welche eine Veränderung von mI im PFC von Patienten mit psychotischen Störungen beschreibt. Allgemein kann auf zwei Längsschnittstudien zurückgegriffen werden, die mI-Spiegel im zeitlichen Verlauf untersuchten. Hierunter berichten Szulc et al. von ansteigenden mI-Werten im Thalamus unter Risperidontherapie (Szulc et al. 2005); Wood et al. messen im medialen Temporallappen keine Veränderung der mI-Resonanzen unter Einnahme von Antipsychotika der zweiten Generation (Wood et al. 2008). Letztere Arbeitsgruppe konnte jedoch eine signifikante Korrelation zwischen mI-Werten und Dosierung der antipsychotischen Medikation nachweisen (Wood et al. 2008). Hinsichtlich steigender intrazerebraler mI-Spiegel unter antipsychotischer Therapie lassen sich verschiedene Erklärungen finden. Anzuführen ist hier die bereits anfangs beschriebene Zunahme von Gliazellen unter antipsychotischer Therapie (Selemon et al. 1999) (möglicherweise durch einen therapiebedingten NAA-Anstieg mitbegründet). Bedenkt man die Rolle des mI in Bezug auf das PIP_2 -*Second Messenger*-System (Kim et al. 2005), so könnte ein medikamentöser Eingriff auch über den PI-Zyklus geschehen und hierüber sogar klinisch bedeutsam werden. Damit wären neben einem erhöhten mI-Spiegel auch zahlreiche Downstream-Mechanismen verbunden.

Zu diskutieren ist sicherlich auch, aus welchem Grund die mI-Werte, deren Normalisierung unter Therapie zu erwarten wäre, die Metabolitspiegel von Gesunden zu T1 übersteigen. Denkbar wäre eine, zur Wiederherstellung des Funktionsniveaus im PFC und in assoziierten Netzwerken, gesteigerte Signaltransduktion über den PI-Zyklus, die sich in höheren mI-Werten zeigen könnte.

Chiappelli et al. werten mI zudem als einen potentiellen Biomarker für depressive Symptome im Rahmen schizophrener Erkrankungen. In einer diesbezüglichen Studie konnte die Arbeitsgruppe eine negative Korrelation zwischen mI-Spiegeln im ACC und Scores der MTSD-Skala (*Maryland Trait and State Depression Scale*) nachweisen (Chiappelli et al. 2015). Hohe mI-Werte sind dementsprechend mit einer geringeren depressiven Symptomatik assoziiert. In Übereinstimmung hiermit findet auch die vorliegende Studie zunehmende mI-Spiegel bei zurückgehender Negativsymptomatik unter Einnahme von atypischer antipsychotischer Medikation, die insbesondere auf die Besserung von Negativsymptomatik und kognitiven Funktionsstörungen abzielt und dies in einem Hirnareal, das für die Generierung neurokognitiver Funktionen eine Schlüsselstellung übernimmt.

4.3 Medikamenteneffekte

Auf Grundlage der Resultate der Verlaufsanalyse mittels gemischten linearen Modells kann ein möglicher Einfluss der Variablen „Alter“, „Geschlecht“ und „graue Substanz“ auf die gemessenen Metabolitalterationen als berücksichtigt gelten. Da zudem bei gesunden Kontrollprobanden kein Zeitaspekt gefunden werden konnte, kann auch eine physiologische Alteration, beispielsweise im Rahmen von Hirnalterung, als geringfügiger konfundierender Faktor der ermittelten Konzentrationsänderungen bei Patienten eingeschätzt werden.

Hinsichtlich des potentiellen Einflussfaktors „Medikation“ können in der vorliegenden Studie drei unterschiedliche Verlaufstypen deskriptiv unterschieden werden. Zwei Patienten wurden im Intervall zwischen erster und zweiter Messung antipsychotisch behandelt, worunter sich die Symptomatik besserte. Zum Zeitpunkt der zweiten Datenerhebung waren diese beiden Patienten jedoch nicht mehr mediziert. Ursächlich hierfür können sowohl Incompliance der Patienten, als auch das geplante Absetzen der Präparate bei Stabilität der Symptomatik nach einer sechsmonatigen (leitlinienkonformen), antipsychotischen Therapie gewesen sein. Demgegenüber erhielt eine Gruppe von 5 Patienten durchgängig eine antipsychotische Erhaltungsmedikation, welche schwerpunktmäßig auf die Besserung der Negativsymptomatik und kognitiver Funktionen ausgerichtet war. Ein drittes Kollektiv (12 Patienten) erhielt bei

starker Negativsymptomatik und kognitiven Funktionsstörungen (auch) Antidepressiva. Bezüglich der Antipsychotika wurden, abgesehen von einer Ausnahme, ausschließlich Mittel der zweiten Generation verordnet. Exakte, statistisch untermauerte Aussagen über Medikamenteneffekte auf die Metabolitwerte lassen sich anhand der vorliegenden Studie nicht treffen. Was auf Grundlage dieser Daten jedoch gesagt werden kann ist, dass, in dem zugrunde gelegten, naturalistischen Design insbesondere solche Medikamente (Antipsychotika der 2. Generation und Antidepressiva) verordnet sowie derlei Antipsychotika-Dosierungen gewählt wurden, die auf eine Besserung von kognitiven Funktionsstörungen und Negativsymptomatik abzielten. Da Metabolitveränderungen in Hirnbereichen nachgewiesen werden konnten, die gerade für kognitive Störungen repräsentativ sind und auch die neurofunktionalen Marker sich unter Gesamtbehandlung in eine Richtung entwickelten, die tendenziell derjenigen von Gesunden zustrebt, kann ein Zusammenhang zwischen Metabolitveränderung und Medikation angenommen werden.

Unklar ist, inwieweit neben den diskutierten medikamentösen Einflüssen auch spontane Schwankungen im Krankheitsverlauf oder Effekte psychotherapeutischer Interventionen das Ergebnis der Studie beeinflusst haben mögen.

Diskussion

Tabelle 11: ¹H- und ³¹P-MRS-Längsschnittstudien zu Metabolitveränderungen bei psychotischen Störungen unter antipsychotischer Therapie in den für die eigene Studie relevanten Hirnarealen. T: Tesla; SVS: single voxel spectroscopy; CSI: *chemical shift imaging*; PRESS: *Point-Resolved Spectroscopy*; STEAM: *Stimulated Echo Acquisition Method*; FEP: Patienten mit psychotischer Erstmanifestation; SP: Psychosepatienten; HC: gesunde Kontrollprobanden; UHR: Ultra high risk-Patienten; M: Männer; F: Frauen; Tx: Therapie; T0/1/2/3: jeweiliger Messzeitpunkt; NL: Neuroleptika; ACC: anteriorer cingulärer Kortex; DLPFC: dorsolateraler Präfrontalkortex; FL: Frotnallappen; TL: Temporallappen; NAA: N-Acetylaspartat; Glu: Glutamat; Gln: Glutamin; Glx: Glu+Gln+GABA; ml: Myo-Inositol; ATP: Adenosinriphosphat; PCr: Phosphokreatin; PME: Phosphomonoester; PDE: Phosphodiester.

Studie	Stichprobenumfang (Durchschnittsalter ± SD; Geschlechterverhältnis)	Studiendesign	Feld- stärke	Lokalisation (Voxelgröße)	Ergebnisse
¹H-MRS					
Bertolino et al. (2001)	23 SP (36.9±8.1 y; 18M/3F)	T0: NL-Tx für ≥ 4 Wochen, T1 wenn NL-frei für ≥ 2 Wochen	1.5 T	DLPFC, Hippocampus (7.5x7.5x15 mm ³)	NAA steigt unter antipsychotischer Therapie im DLPFC
Bustillo et al. (2002)	10 FEP (27.2±8.1 y; 8M/2F) 10 HC (26.8±5.9 y; 8M/2F)	T0: NL-Tx für <3 Wochen, T1/2 nach 6/12 Monaten Quetiapin- oder Haloperidol-Tx	1.5 T	SVS PRESS linker FL (12.6 cm ³)	T0: keine Gruppenunterschied für NAA T1/2: NAA -Abnahme im FL unter NL-Tx
Goff et al. (2002)	10 SP	T0: NL-Tx mit typ. NL ≥ 6 Monate T1: 8 Wochen nach Wechsel zu Olanzapin-Monotherapie	1.5 T	SVS PRESS ACC (1.25x1.25x2 cm ³)	Anstieg von Glx/Cr um 45,8 % in Therapierespondern bezüglich Negativsymptomatik
Fannon et al. (2003)	12 FEP (I) (26.1±5.5 y; 6M/6F) 21 FEP (II) (24.0±5.8 y; 13M/8F) 25 HC (25.3±6.7 y; 17M/8F)	T0: NL-naiv (I) oder <5 Wochen Tx (II), T1 nach 3 Monaten NL-Tx	1.5 T	SVS PRESS linker PFC, Hippocampus (je 6 mL)	T0: Niedriges NAA(Cr+Pcr) im Hippocampus bei NL- naiven Patienten T1: Keine NAA -Gruppenunterschiede messbar
Pae et al. (2004)	24 SP (31±6.1 y; 11M/13F) 20 HC (29±3.4 y; 10M/10F)	T0: NL-frei für ≥ 6 Monate T1 nach 3 Monaten Haloperidol-Tx	1.5 T	SVS STEAM FL (20x20x20 mm ³)	T0: Niedrigere NAA/Cr -Werte bei SP T1: Niedrigere NAA/Cr -Werte bei SP; keine NAA - Veränderung unter Therapie
Szulc et al. (2005)	14 SP (32.0±7.2 y; 10M/4F)	T0: NL-frei für ≥ 7 Tage T1 nach 4 Wochen Risperidon-Tx	1.5 T	SVS PRESS FL, TL, Thalamus (20x20x20 mm ³)	Anstieg von ml und NAA im Thalamus unter Tx Keine sign. Veränderungen von Glx
Theberge et al. (2007)	16 FEP (25±8 y; 14M/2F) 16 HC (29±12 y; 14M/2F)	T0: NL-naiv T1/2 nach 10/34 Monaten NL-Tx	4 T	SVS STEAM linker ACC, Thalamus (1x1x1.5 cm ³)	T0: Keine Gruppenunterschiede für NAA . Gln ↑ im linken ACC und Thalamus T1: Keine sign. Gln -Änderung T2: Gln -Abnahme im Thalamus. Keine sign Veränderung von NAA

Diskussion

Studie	Stichprobenumfang (Durchschnittsalter ± SD; Geschlechterverhältnis)	Studiendesign	Feld- stärke	Lokalisation (Voxelgröße)	Ergebnisse
Bustillo et al. (2008)	32 SP (24.7±6.9 y; 26M/6F) 21 HC (24.7±5.3 y; 18M/3F)	T0: NL-Tx für <3 Wochen T1/2/3/4 nach 6/12/18/24 Monaten NL-Tx (16 Haloperidol, 16 Quetiapin)	1.5 T	SVS PRESS linker FL (12.6 cc),	T0: NAA ↓ bei SP T1: Keine Veränderungen von NAA unter Therapie
Wood et al. (2008)	7 FEP (20.0±4.0 y; 6M/1F) 19 HC (21.0±4.4 y; 12M/7F)	T0: NL-naiv T1 nach 12 Wochen NL-Tx (atyp. NL)	3 T	SVS PRESS medialer TL	T0: keine Gruppenunterschiede für NAA , Glx , mI T1: keine NAA/Glx/mI -Veränderungen unter Therapie
Ertugrul et al. (2009)	10 SP (33.8±11.5 y; 6M/4F)	T0: NL-frei für eine Woche T1 nach 8 Wochen Clozapin-Tx	3 T	SVS PRESS DLPFC (18 mm ³)	Keine sign. NAA/Cre -Veränderungen unter Clozapin-Tx. (Trend zu steigenden Werten)
Bustillo et al. (2010)	14 SP (27.2±8.9 y; 12M/2F) 10 HC (28.8±9.7 y; 8M/2F)	T0: NL-Tx für <3 Wochen T1/2/3 nach 1/6/12 Monaten NL-Tx (3 typ. NL, 10 atyp. NL)	4 T	SVS STEAM ACC (20x20x20 mm ³), linker FL, Thalamus (15x10x10 mm ³)	T0: NAA ↓ und Gln/Glu ↑ im ACC bei SP. Gln/Glu im ACC invers mit NAA verknüpft T1/2/3: keine Zeiteffekte auf NAA , Gln/Glu
Aoyama et al. (2011)	17 FEP (25±7 y; 14M/3F) 17 HC (29±10 y; 13M/4F)	T0: NL-naiv T1/2 nach 10/80 Monaten NL-Tx	4 T	SVS STEAM linker ACC, linker Thalamus (je 1.5 cm ³)	T0: Gln ↑ bei FEP im linken Thalamus. Kein Glu -Gruppenunterschied T2: Glx Abnahme im Thalamus. Keine sign. Gln Abnahme Sign. NAA Abnahme zwischen T1 und T2 im Thalamus
Szulc et al. (2011)	42 SP (32.2±6.0 y; 30M/12F) 26 HC (29.9±5.3 y; 16M/10F)	T0: NL-frei für ≥ 7 Tage T1 nach 40 Tagen NL-Tx	1.5 T	SVS PRESS linker FL, TL, Thalamus (2x2x2 cm ³)	T0: NAA/Cr ↓ im FL und Thalamus bei SP T1: Abnahme von Glx/Cr im TL und Trend einer NAA/Cr -Zunahme im Thalamus
Goto et al. (2012)	16 FEP (30±11 y; 8M/8F) 18 HC (29±11 y; 9M/9F)	T0: keine näheren Angaben T1 nach 6 Monaten Tx mit atyp. NL	3 T	SVS PRESS FL (3x3x3 cm ³)	T0: Keine Gruppenunterschiede für Glu/Cr im FL T1: Sinkendes Glu/Cr und Gln/Cr im FL
Zong et al. (2015)	42 FEP (24.8±4.8 y; 27M/15F) 38 HC (24.7±4.5 y; 25M/13F)	T0: NL-naiv T1 nach 8 Wochen Risperidon-Tx	3 T	SVS PRESS MPFC (20x20x25 mm ³)	T0: Keine Gruppenunterschiede für NAA oder NAA/(Cr+PCr) T1: NAA und NAA/(Cr+PCr) Abnahme unter NL-Tx

Diskussion

Studie	Stichprobenumfang (Durchschnittsalter ± SD; Geschlechterverhältnis)	Studiendesign	Feld- stärke	Lokalisation (Voxelgröße)	Ergebnisse
³¹ P-MRS					
Volz et al. (1999)	8 SP (35.8±12.8 y; 5M/3F)	T0: NL-frei für ≥ 4 Tage T1 nach 20 Tagen NL-Tx (typ. NL)	1.5 T	ISIS FL (28x28x50 mm ³)	PDE -Anstieg im linken FL unter Medikation; keine signifikante PME -/ ATP -/ PCr -Veränderung unter NL-Tx
Fukuzako et al. (1999b)	13 FEP (22.6 y; 7M/6F) 13 HC (22.2 y; 7M/6F)	T0: NL-naiv T1 nach 12 Wochen Haloperidol-Tx	2 T	2D CSI TL (36 ml)	T0: PDE ↑ bei FEP im TL T1: Sign. PDE -Abnahme im linken TL unter NL-Tx, dennoch zu T1 PDE FEP>HC
Smesny et al. (2012)	7 SP (I) (39.8±11.8 y; 4M/3F) 10 SP (II) (38.5±14.4 y; 4M/6F)	T0: NL-frei ≥ 4 Wochen T1 nach 6 Wochen NL-Tx (Haloperidol (I), Risperidon (II))	1.5 T	2D CSI PFC, TL, Thalamus, Hippocampus (je 21 cm ³)	Unter Haloperidol: Abnahme von ATP im linken lateralen PFC, sowie Trend in rechtem Thalamus und linkem Hippocampus. PCr -Abnahme erreicht nicht Signifikanzniveau. Unter Risperidon: Zunahme von ATP im linken lateralen PFC, DLPFC und anterioren TL. Zunahme von PCr , PDE im linken PFC; Trend-level PME -Zunahme im linken MPFC
Nenadic et al. (2013)	7 SP (41.5±4.8 y; 2M/5F)	T0: 4 NL-naiv, 3 NL-frei >17 Tage T1 nach 6 Wochen Olanzapin-Tx	1.5 T	2D CSI PFC, TL, Thalamus, Hippocampus (je 21 cm ³)	Sign. Abnahme von ATP im rechten inferioren TL; keine sign. Veränderungen bei PME und PDE . Trend-level PDE -Zunahme im rechten lateralen PFC

4.4 Psychopathologie im zeitlichen Verlauf unter Therapie

Die Symptomatik der Patienten besserte sich, gemäß der SCL-90-R- und BPRS-Scores, im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren unter Therapie deutlich. Hypothese 3 kann somit als bestätigt betrachtet werden.

In den vorliegenden Daten zeigten sich signifikant sinkende Werte der Globalscores von SCL-90-R und BPRS-E sowie einiger ihrer Subscores (SCL-90-R: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, BPRS-E: *psychological discomfort*). Obwohl der Krankheitsverlauf sich bei psychotischen Störungen generell sehr vielgestaltig zeigen kann (u.a. episodisch, chronisch aktiv), spiegeln die sinkenden Testscores eine Besserung der Symptomatik bei dem untersuchten Patientenkollektiv wider, sodass vermutet werden kann, dass alle Patienten mehr oder minder von der Behandlung profitiert haben. Genaue Rückschlüsse auf die spezifische Wirksamkeit diverser Therapievarianten waren nicht Teil der Fragestellung und können aus dem zugrundeliegenden naturalistischen Studiendesign nicht getroffen werden. Hierzu wären erheblich größere Fallzahlen, definierte Therapiebedingungen sowie klare Endpunkte für die Wirksamkeitsbeurteilung nötig gewesen.

4.5 Verbindungen der metabolischen Befunde zur Psychopathologie

Eine Korrelation zwischen den jeweiligen Metabolitwerten und der Psychopathologie der Patienten, gemessen mittels SCL-90-R und BPRS-E, konnte nicht nachgewiesen werden. Auf Grundlage der vorliegenden Resultate muss Hypothese 4 daher verworfen werden.

Das Fehlen von Zusammenhängen zwischen Metabolitwerten und den beiden Globalscores der psychopathologischen Tests könnte darauf zurückgeführt werden, dass die Tests überwiegend Symptome abfragen, die sich auf Funktionsstörungen im mesolimbischen kortikalen System beziehen, weniger auf das mesokortikale Netzwerk (siehe DLPFC), für welches sich in der vorliegenden Studie die wesentlichen Befunde ergaben.

Werden die erhobenen psychopathologischen Daten speziell nach Störungen befragt, die aus dem DLPFC, dem Ort unserer Haupteffekte, beziehungsweise dem damit zusammenhängenden Netzwerk begründet sein könnten (BPRS-Subscore „*negative symptoms*“), so findet sich auch dort kein Zusammenhang zwischen psychopathologischen Testwerten und Metabolitwerten im DLPFC. Während eine hier nachgewiesene Zunahme von Glu, eines Markers kognitiver Funktionen (Bustillo et al. 2011), auf eine neurokognitive Besserung der Patienten hindeutet, wird davon ausgegangen, dass die in dieser Studie angewandten Selbst- und Fremdrating-Strategien bezogen auf neurokognitive Funktionen zu grob und möglicherweise nicht sensitiv

genug sind. Bedauerlicherweise wurden neuropsychologische Testverfahren im engeren Sinne, welche tatsächlich differenziert Auskunft über z. B. exekutive Funktionen geben könnten (z. B. *Wisconsin Card Sorting Test*, *verbal fluency test*, *trail making test*), in dieser Studie nicht angewandt. Korrelationen zwischen derlei speziellen Funktionstests und Glu konnten im Rahmen anderer Studien aber bereits aufgezeigt werden (siehe (Merritt et al. 2013)) und sollten daher auch künftig zum Untersuchungsspektrum gehören.

4.6 Methodische Limitationen

Eine erste methodische Schwäche der vorliegenden Studie könnte in der Größe der untersuchten Population gesehen werden, die sich unter anderem aufgrund der (z. B. bezogen auf die Vormedikation) strengen Einschlusskriterien, des Langzeitdesigns und der langen spektroskopischen Untersuchungszeit von circa zwei Stunden ergab. Die hieraus resultierende geringe statistische Power könnte dazu geführt haben, dass subtilere Metabolitabweichungen im Messverlauf mithilfe der insgesamt konservativ angelegten statistischen Analyse nicht identifiziert werden konnten. Im Vergleich mit vorausgehenden Studien an Neuroleptika-naiven Patienten kann die eigene Studienpopulation jedoch als vergleichsweise groß gewertet werden.

Für die Auswertung der vorliegenden Verlaufsdaten wurde ein schrittweises und statistisch eher konservatives Vorgehen gewählt. Im ersten Schritt gingen in das gemischte lineare Modell (GLM) neben dem Faktor der Gruppenzugehörigkeit die Kontrollvariablen „Alter“, „Geschlecht“ und „graue Substanz“ ein. Bisherige Studien haben nach eigenem Kenntnisstand diese Parameter nicht in ihre statistische Analyse einfließen lassen. Die Tatsache, dass in der Verlaufsuntersuchung dennoch in sich plausible Ergebnisse resultierten, kann als Hinweis auf eine nennenswerte Dynamik der Metabolitwerte im Zeitverlauf gedeutet werden. Außerdem wurden, um mögliche Verfälschungen der Resultate durch Mehrfachvergleiche zu berücksichtigen, für post-hoc Tests Bonferroni-Korrekturen vereinbart. Bei der Interpretation und Gewichtung der referierten Ergebnisse muss beachtet werden, dass nur wenige Resultate dieser Adjustierung auf multiple Vergleiche standhielten. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurden auch auf einem α -Fehlerniveau von 5 % signifikante Ergebnisse als wichtig erachtet und dargestellt. Die Interpretation dieser Ergebnisse erfolgte mit der nötigen Zurückhaltung. Eine Einordnung der Befunde in die Literatur erscheint jedoch legitim, da die meisten bisher veröffentlichten Ergebnisse nicht für multiple Tests korrigiert waren.

In einem letzten Schritt der Verlaufsuntersuchung wurden zur internen Kontrolle und Gewichtung der vielen Einzelergebnisse noch paarweise t-Tests ohne Berücksichtigung von Co-Faktoren gerechnet. Diese bestätigten die meisten Metabolitveränderungen im Verlauf bei Patienten, die – wie dargestellt – überdies mit denen in der Literatur vergleichbar sind (siehe Tabelle 12 und Tabelle 17 im Anhang). Hieraus lässt sich schließen, dass die initial hinzugenommenen Variablen „Alter“, „Geschlecht“ und „graue Substanz“ im Vergleich zu Medikationseffekten und dem Erkrankungsverlauf selbst nur in geringem Maße Einfluss auf die Metabolite genommen haben mögen. Informationen zur Medikation der Patienten wurden in dieser naturalistischen Studie sorgfältig zusammengetragen und ein etwaiger Effekt auf die Target-Metabolite diskutiert. Die Studie konnte allerdings keinen Zusammenhang zwischen Metabolitveränderungen, Medikationseffekten und klinischer Wirksamkeit herstellen. Hierzu sind zweifelsohne entsprechend gepowerte Studien mit definierten Behandlungsbedingungen und detaillierteren neuropsychologischen Verlaufsbeurteilungen nötig.

Tabelle 12: Darstellung der mittels gepaarter t-Tests ermittelten, signifikanten Metabolitveränderungen in den 12 Target-Voxeln. Angegeben sind für jeden Metaboliten die Voxel (Vo) mit signifikanten Konzentrationsabnahmen (T0>T1) und -zunahmen (T0<T1), inklusive Vergleichsliteratur.

	T0 > T1	T0 < T1
NAA	Vo 11 (Hippocampus)	Vo 1-8 (PFC und ACC; vgl. (Bertolino et al. 2001, Ertugrul et al. 2009)) Vo 9-10 (Thalamus; vgl. (Szulc et al. 2005, Szulc et al. 2011))
Glu	Vo 11 (Hippocampus)	Vo 1-6, 8, (PFC und ACC); Vo 9-10 (Thalamus)
ATP	-	-
PCr	Vo 4-8 (PFC und ACC) Vo 11 (Hippocampus)	
PME	-	Vo 1-4, 6-8 (PFC und ACC)
PDE	-	-
mI	Vo 11-12 (Hippocampus)	Vo 1-5, 8 (PFC und ACC); Vo 9-10 (Thalamus; vgl. (Szulc et al. 2005))

Eine weitere Störvariable, die im Rahmen spektroskopischer Verlaufsuntersuchungen berücksichtigt werden sollte, stellt die physiologische Hirnalterung dar, welche ebenfalls Metabolitveränderungen im Zeitverlauf mit sich bringen könnte. In der vorliegenden Studie wurden keine merkwürdigen Veränderungen der Metabolitwerte bei gesunden Vergleichsprobanden im Verlauf von zwei Jahren gefunden. Dies entspricht dem Resultat einer anderen, noch nicht veröffentlichten Studie der eigenen Arbeitsgruppe mit 30 gesunden Kontrollprobanden (4 Wochen follow-up, SVS, 3 Voxel), sowie einer weiteren Längsschnittstudie einer anderen Arbeitsgruppe, die keine Verlaufsveränderungen für Glu und NAA bei Gesunden im Messintervall von 80 Monaten ermittelt hat (Aoyama et al. 2011).

Anderen Längsschnittstudien zufolge ist der Einfluss des Faktors „Zeit“ bei Gesunden, also der Einfluss einer physiologischen Hirnalterung, in Größenordnungen von etwa 1-3 % zu bemessen. Dieser Effekt wäre konsequenterweise auch bei Patienten einzuberechnen, wobei beschleunigte Alterungsprozesse wiederum Teil der zur Krankheit gehörenden Pathologie darstellen können. Insgesamt wird bislang kontrovers diskutiert, in welchem Ausmaß psychische Erkrankungen wie Schizophrenie oder bipolare Störungen die physiologische Hirnalterung beeinflussen.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist der bei dieser Arbeit bewusst gewählte syndrombezogene Ansatz. In die vorliegende Studie wurden Patienten eingeschlossen, welche zum ersten Messzeitpunkt eine psychotische Episode erlitten, unabhängig von den sich daraus entwickelnden Langzeitdiagnosen. Demgegenüber fokussiert sich die bisherige Vergleichsliteratur fast ausschließlich auf solche Patienten, bei denen im zeitlichen Verlauf eine Schizophrenie oder eine Störung des schizophreniformen Kreises diagnostiziert wurde. Auch wenn angenommen wird, dass viele der bei schizophrenen Patienten gefundenen biochemischen Auffälligkeiten ebenso auf psychotische Störungen im Allgemeinen übertragen werden können, ist es durchaus möglich, dass einige der Befunde nur für die Subgruppe der Schizophrenien gelten. Aus diesem Grund ist ein unreflektierter Vergleich der eigenen Resultate mit denen von Schizophrenie-Studien nicht unproblematisch. Aufgrund ihrer begrenzten Validität gerade für wissenschaftliche Untersuchungen ist die Abkehr von traditionellen Krankheitsentitäten hin zur syndromalen und dimensionalen Betrachtungsweise bereits als Entwicklungstendenz fest im DSM-V verankert. Die vorliegende Studie folgt diesem Umdenken und greift dabei gleichzeitig das Kontinuum zwischen *Ultra high risk*-Stadium und akuter psychotischer Erstmanifestation bzw. den ersten beiden Jahren danach auf. Um bezogen auf bestimmte psychotische oder auch andere Syndrome zu fundierteren Aussagen zu kommen, sind weitere Untersuchungen an Syndrom-gruppierteren Populationen notwendig.

Die Verwendung der MRS zur Untersuchung von zeitlichen Verläufen metabolischer Prozesse im Gehirn setzt für eine Vergleichbarkeit der Einzelmessungen eine Stabilität der zugrundeliegenden methodischen Parameter voraus. Um dies zu erreichen, wurde in der vorliegenden Studie eine standardisierte Datenakquisition angewandt. Zudem wurde im Studienverlauf kein Software-Upgrade durchgeführt. Chang et al. sprechen von einer hierdurch erreichbaren Reproduzierbarkeit der Messergebnisse auf dem 10 %-Niveau (Chang et al. 2013). Messbedingte Metabolitabweichungen in diesen Größenordnungen können daher nicht ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich der Messung und Interpretation der Metabolite des glutamatergen Systems ist die Wahl der Feldstärke bedeutsam, da Glu und Gln erst ab Feldstärken über drei Tesla unterschieden werden können. Bei den in der vorliegenden Studie ermöglichten drei Tesla kann Glu größtenteils aufgelöst werden, geringe Überlagerungen mit Gln wären jedoch möglich. Höhere Feldstärken sind nötig um Glu und Gln noch präziser zu messen ([Merritt et al. 2016](#)).

5 Schlussfolgerung

Die erste Arbeitshypothese und Grundannahme der Studie, dass Patienten zum Zeitpunkt ihrer erstmaligen psychotischen Akutmanifestation krankheitsbedingte intrazerebrale, neurobiochemische Veränderungen aufweisen, konnte bestätigt werden.

Einem neueren Forschungsansatz folgend, fokussierte die vorliegende Studie nicht auf eine einzelne psychische Erkrankung, sondern widmete sich der Erkrankungsgruppe psychotischer Störungen, um gemeinsame neurobiochemische Veränderungen aufzudecken. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung auf Metabolitalterationen nach Erstmanifestation psychotischer Erkrankungen spiegeln fast vollständig den aktuellen Forschungsstand zu derlei Abweichungen bei an schizophrenen Störungen erkrankten Patienten wider. Dies unterstützt die Vorstellung, dass im Rahmen der Schizophrenieforschung berichtete Pathomechanismen zu einem Teil auch auf Psychosen im Allgemeinen übertragbar sind, sich hier möglicherweise sogar deutlicher abzeichnen und damit also ein syndrombezogener Forschungsansatz in weiteren Studien sinnvoll ist.

Die Hauptfragestellung der Studie, ob sich in pathophysiologischen Schlüsselregionen in den ersten beiden Jahren nach Erstmanifestation einer Psychose bei Patienten unter Medikation eine Dynamik der ausgewählten Metabolite zeigt (Hypothese 2), konnte für Glutamat, Phosphokreatin und Myo-Inositol in einzelnen Hirnarealen bestätigt werden.

In derselben statistischen Untersuchung der Verlaufsdaten wurden Alter, Geschlecht und der Anteil an grauer Substanz in den jeweiligen Hirnbereichen als Einflussfaktoren berücksichtigt. Die beobachteten Metabolitveränderungen werden daher vor allem der zur akuten Psychose führenden Pathologie und den Behandlungseffekten zugeschrieben.

Eine Differenzierung zwischen Effekten von Krankheitsprogression, psychotherapeutischer und medikamentöser Therapie, sowie verschiedener Antipsychotika oder Antidepressiva im Speziellen kann anhand der vorliegenden Daten nicht vorgenommen werden. Bislang kann, insbesondere was die Metabolite des Phosphorspektrums anbelangt, nur auf wenige Studien zurückgegriffen werden, die Effekte einzelner Antipsychotika auf Metabolite überhaupt erfassen (siehe Tabelle 11). Dies kann sicherlich damit begründet werden, dass sich die Akquisition einer ausreichenden Stichprobe, bei Zulassung selektiver Medikamente, an einem einzelnen Standort außerordentlich schwierig gestaltet. Es scheint angebracht, pharmakologische Behandlungseffekte auf neurobiochemische Parameter in möglichst großen, nicht medikamentös vorbehandelten Studienpopulationen und unter Studienbedingungen für

Wirksamkeitsstudien gezielt weiter zu untersuchen. Hierfür wäre ein multizentrisches Design wünschenswert, was jedoch im Bereich der MR-Spektroskopie noch in den Kinderschuhen steckt.

Eine Besonderheit der vorliegenden Arbeit lag in ihrem methodisch kombinierten CSI-Design im Verlauf und der dadurch möglichen Darstellung von Verteilungs- und Veränderungsmustern verschiedener Metabolite in aus der Schizophrenieforschung bekannten Schlüsselregionen. Das Verteilungsmuster hirnm metabolischer Alterationen unterstützte zum einen die Annahme gestörter neuronaler Netzwerke bei psychotischen Störungen (Dyskonnektivitätshypothese) zum Zeitpunkt der psychotischen Erstmanifestation, zum anderen ließ es auf mögliche biochemische und funktionelle Verbindungen der verschiedenen Metabolite untereinander rückschließen und eröffnete damit neue Interpretationswege. Dementsprechend konnten beispielsweise Verbindungen zwischen den beiden neuronalen Integritätsmarkern Glu und NAA, der Neurotransmission, der Energiebereitstellung und dem Membranphospholipidstoffwechsel, sowie dem Zuckeralkohol mI und NAA in die Diskussion einbezogen werden. Bezüglich der Prüfung diesbezüglicher Zusammenhänge existieren bereits einige wenige Studien, so kann unter anderem auf eine Studie der eigenen Arbeitsgruppe an einer nicht überlappenden Studienpopulation hingewiesen werden, die Assoziationen zwischen Glutamat und Metaboliten des Energie- und Membranstoffwechsels aufzeigen konnte ([Smesny et al. 2015](#)).

Interessant an den hier beobachteten Ergebnissen war zudem, dass das Verteilungsmuster in der Ausgangs- wie auch der Verlaufsuntersuchung erneut auf eine zentrale Bedeutung des DLPFC in der Pathogenese psychotischer Störungen hinwies (siehe auch ([Callicott et al. 2000](#))). Auf Basis der bestehenden Literatur ist anzunehmen, dass dieses vor allem für exekutive Funktionen zuständige Hirnareal eine Schlüsselrolle in der Entstehung von Negativsymptomen und kognitiven Funktionsstörungen innehat und daher insbesondere durch Antipsychotika der zweiten Generation, sowie möglicherweise auch durch Antidepressiva beeinflusst wird.

Aufgrund einer aktuell noch sehr begrenzten Studiengrundlage und bei in Längsschnittstudien meist sehr geringen Studienpopulationen sind weitere Longitudinalstudien notwendig, um zu ermitteln, ob die hier referierten Befunde von steigendem Glu und mI, sowie sinkendem PCr in den jeweiligen Hirnarealen unter Therapie verlässlich sind. Zudem wäre interessant, ob unter Akquisition größerer Studienpopulationen, längeren Beobachtungszeiträumen und evtl. kontrollierten Medikationsbedingungen weitere Alterationen erfassbar sind, die in dieser Studie nicht nachgewiesen werden konnten. Dies würde ebenfalls ein multizentrisches Design erfordern.

Eine Besserung der Psychopathologie der Patienten unter Therapie im Untersuchungsintervall von circa zwei Jahren (Hypothese 3) konnte verifiziert werden.

Zusammenhänge zwischen den mittels der psychopathologischen Testverfahren SCL-90-R und BPRS-E gemessenen Symptomen und spektroskopisch erfassten Metabolitveränderungen (Hypothese 4) konnten in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Da SCL-90-R und BPRS-E zur Einordnung der Schwere der Erkrankung und Verlaufsbeurteilung etablierte Verfahren darstellen, aber in Bezug auf spezifische Symptome und Funktionsstörungen bei psychotischen Störungen vermutlich nicht sensitiv genug sind, wäre es in folgenden Studien, die sich auf die Untersuchung spezifischer Hirnareale beschränken, notwendig, auf die Funktionen der ausgewählten Target-Regionen ausgerichtete, objektive Testverfahren anzuwenden und mit den jeweiligen Parametern zu korrelieren. In Bezug auf die hier erfassten Hauptbefunde im Präfrontalkortex, bieten sich neuropsychologische Testverfahren wie z. B. der WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*) an. Unterstützend wären bei einer derartigen Fragestellung funktionell bildgebende Verfahren (fMRT) sinnvoll, um Abweichungen und Zusammenhänge sowohl unter Ruhebedingungen, als auch unter kognitiver Stimulation nachzuvollziehen. Auch in diesem Bereich liegen bereits einzelne Studien vor (siehe beispielsweise [\(Merritt et al. 2013\)](#)).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich unter Therapie in den ersten Erkrankungsjahren nach psychotischer Erstmanifestation neurobiochemische Veränderungen vollziehen, deren genauere Betrachtung lohnt. Folgestudien könnten sich, abgesehen von der Replikation der Verlaufsresultate, den Zusammenhängen zwischen verschiedenen Metaboliten, den einzelnen Medikamenten- und Psychotherapieeffekten sowie Assoziationen zwischen Metabolitalterationen und möglichen Störungen der speziellen Funktionen der erfassten Hirnareale im Krankheitsverlauf widmen. Hierfür erscheinen Longitudinalstudien an ersterkrankten, nicht medikamentös vorbehandelten Patienten in multizentrischem Design die beste Voraussetzung zu schaffen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Alves I, Staneva G, Tessier C, Salgado GF, Nuss P. 2011. The interaction of antipsychotic drugs with lipids and subsequent lipid reorganization investigated using biophysical methods. *Biochim Biophys Acta*, 1808 (8):2009-2018.
- Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, 2nd, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. 1992. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry*, 49 (12):943-958.
- Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. 2004. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res*, 70 (2-3):117-145.
- Aoyama N, Theberge J, Drost DJ, Manchanda R, Northcott S, Neufeld RW, Menon RS, Rajakumar N, Pavlosky WF, Densmore M, Schaefer B, Williamson PC. 2011. Grey matter and social functioning correlates of glutamatergic metabolite loss in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 198 (6):448-456.
- Backens M. 2010. Basic principles of MR spectroscopy. *Der Radiologe*, 50 (9):767-774.
- Bandelow B, Gruber O, Falkai P. 2012. *Kurzlehrbuch Psychiatrie Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer*, 62-90.
- Bartha R, al-Semaan YM, Williamson PC, Drost DJ, Malla AK, Carr TJ, Densmore M, Canaran G, Neufeld RW. 1999. A short echo proton magnetic resonance spectroscopy study of the left mesial-temporal lobe in first-onset schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 45 (11):1403-1411.
- Baslow MH. 2003. N-acetylaspartate in the vertebrate brain: metabolism and function. *Neurochem Res*, 28 (6):941-953.
- Basoglu C, Cetin M, Oner O, Ebrinc S, Semiz UB, Kandilcioglu H, Silit E, Kizilkaya E. 2006. [Comparison of right thalamus and temporal cortex metabolite levels of drug-naive first-episode psychotic and chronic schizophrenia in patients]. *Turk Psikiyatri Derg*, 17 (2):85-91.
- Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Weidenhammer KM, Rakow R, Egan MF, Weinberger DR. 2001. The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49 (1):39-46.
- Boesinger P. 1988. Localized NMR spectroscopy in-vivo. *Physica Scripta*, T23:312-316.
- Brambilla P, Stanley JA, Nicoletti M, Harenski K, Wells KF, Mallinger AG, Keshavan MS, Soares JC. 2002. 1H MRS brain measures and acute lorazepam administration in healthy human subjects. *Neuropsychopharmacology*, 26 (4):546-551.
- Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D. 1993. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Dev Neurosci*, 15 (3-5):289-298.
- Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demirakca T, Tost H, Henn FA. 2002. Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12 (2):145-152.

- Brennand KJ, Simone A, Jou J, Gelboin-Burkhart C, Tran N, Sangar S, Li Y, Mu Y, Chen G, Yu D, McCarthy S, Sebat J, Gage FH. 2011. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature*, 473 (7346):221-225.
- Brugger S, Davis JM, Leucht S, Stone JM. 2011. Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 69 (5):495-503.
- Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Thomson LM, Petropoulos H, Hammond R, Hart B, Brooks WM. 2002. Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure. *Schizophr Res*, 58 (2-3):313-321.
- Bustillo JR, Rowland LM, Jung R, Brooks WM, Qualls C, Hammond R, Hart B, Lauriello J. 2008. Proton magnetic resonance spectroscopy during initial treatment with antipsychotic medication in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 33 (10):2456-2466.
- Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Jung RE, Petropoulos H, Hart BL, Blanchard J, Keith SJ, Brooks WM. 2001. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatments on frontal and caudate neurochemistry in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 107 (3):135-149.
- Bustillo JR, Rowland LM, Mullins P, Jung R, Chen H, Qualls C, Hammond R, Brooks WM, Lauriello J. 2010. 1H-MRS at 4 tesla in minimally treated early schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 15 (6):629-636.
- Bustillo JR, Chen H, Gasparovic C, Mullins P, Caprihan A, Qualls C, Apfeldorf W, Lauriello J, Posse S. 2011. Glutamate as a marker of cognitive function in schizophrenia: a proton spectroscopic imaging study at 4 Tesla. *Biol Psychiatry*, 69 (1):19-27.
- Callicott JH, Bertolino A, Egan MF, Mattay VS, Langheim FJ, Weinberger DR. 2000. Selective relationship between prefrontal N-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 (10):1646-1651.
- Carlsson A. 2001. A paradigm shift in brain research. *Science*, 294 (5544):1021-1024.
- Carlsson M, Carlsson A. 1990. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull*, 16 (3):425-432.
- Cecil KM, Lenkinski RE, Gur RE, Gur RC. 1999. Proton magnetic resonance spectroscopy in the frontal and temporal lobes of neuroleptic naive patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20 (2):131-140.
- Cecil KM, DelBello MP, Sellars MC, Strakowski SM. 2003. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe and cerebellar vermis in children with a mood disorder and a familial risk for bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 13 (4):545-555.
- Chang L, Munsaka SM, Kraft-Terry S, Ernst T. 2013. Magnetic resonance spectroscopy to assess neuroinflammation and neuropathic pain. *J Neuroimmune Pharmacol*, 8 (3):576-593.
- Chang L, Friedman J, Ernst T, Zhong K, Tsopelas ND, Davis K. 2007. Brain metabolite abnormalities in the white matter of elderly schizophrenic subjects: implication for glial dysfunction. *Biol Psychiatry*, 62 (12):1396-1404.

- Chiappelli J, Rowland LM, Wijtenburg SA, Muellerklein F, Tagamets M, McMahon RP, Gaston F, Kochunov P, Hong LE. 2015. Evaluation of Myo-Inositol as a Potential Biomarker for Depression in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 40 (9):2157-2164.
- Chiu PW, Lui SSY, Hung KSY, Chan RCK, Chan Q, Sham PC, Cheung EFC, Mak HKF. 2017. In vivo gamma-aminobutyric acid and glutamate levels in people with first-episode schizophrenia: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res*.
- Cleve M, Gussew A, Reichenbach J. 2015. Interregional associations between excitatory and inhibitory neurotransmitters in the resting human brain [Conference Paper].
- Coyle JT, Tsai G, Goff D. 2003. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, 1003:318-327.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH. 1976. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 192 (4238):481-483.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148 (11):1474-1486.
- Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Vinogradov S, Fein G, Weiner MW. 1995. Asymmetry of temporal lobe phosphorous metabolism in schizophrenia: a ³¹P magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry*, 38 (5):279-286.
- DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. 1997. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 74 (3):129-140.
- Derogatis LR, Lipman R, Covi L. 1977. SCL-90. Administration, scoring and procedures manual-I for the R (revised) version and other instruments of the Psychopathology Rating Scales Series Chicago: Johns Hopkins University School of Medicine.
- Egerton A, Bhachu A, Merritt K, McQueen G, Szulc A, McGuire P. 2017. Effects of Antipsychotic Administration on Brain Glutamate in Schizophrenia: A Systematic Review of Longitudinal 1H-MRS Studies. *Front Psychiatry*, 8:66.
- Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, Henn FA. 2000. Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res*, 41 (3):389-395.
- Ertugrul A, Volkan-Salanci B, Basar K, Karli Oguz K, Demir B, Ergun EL, Senturk S, Erbas B, Cila A, Ulug B. 2009. The effect of clozapine on regional cerebral blood flow and brain metabolite ratios in schizophrenia: relationship with treatment response. *Psychiatry Res*, 174 (2):121-129.
- Falkai P. 2008. Diagnose, Ätiologie und Neuropathophysiologie der Schizophrenie. Erste Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 41.
- Fannon D, Simmons A, Tennakoon L, O'Ceallaigh S, Sumich A, Doku V, Shew C, Sharma T. 2003. Selective deficit of hippocampal N-acetylaspartate in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 54 (6):587-598.
- Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. 2014. Inflammation and the Two-Hit Hypothesis of Schizophrenia. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 38:72-93.
- Feinberg I. 1992. Neurodevelopmental model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 32 (2):212-213.

- Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW. 2002. Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. *J Neurochem*, 82 (4):736-754.
- Fraguas D, Diaz-Caneja CM, Rodriguez-Quiroga A, Arango C. 2017. Oxidative Stress and Inflammation in Early Onset First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 20 (6):435-444.
- Friston KJ. 1999. Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 395:68-79.
- Fukuzako H, Fukuzako T, Hashiguchi T, Kodama S, Takigawa M, Fujimoto T. 1999a. Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 156 (8):1205-1208.
- Fukuzako H, Fukuzako T, Kodama S, Hashiguchi T, Takigawa M, Fujimoto T. 1999b. Haloperidol improves membrane phospholipid abnormalities in temporal lobes of schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*, 21 (4):542-549.
- Gaebel W, Wölwer W. 2010. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 50 Schizophrenie. In: *Krankenhaus-Hygiene + Infektionsverhütung*. Berlin: Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt.
- Galinska B, Szulc A, Tarasow E, Kubas B, Dzienis W, Czernikiewicz A, Walecki J. 2009. Duration of untreated psychosis and proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) findings in first-episode schizophrenia. *Med Sci Monit*, 15 (2):Cr82-88.
- Gallinat J, Gudlowski Y. 2008. Die Glutamathypothese der Schizophrenie. *Nervenheilkunde*, 27 (4):317-325.
- Gastpar MT. 2003. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Zweite Aufl. Wien [u.a.]: Springer.
- Glöckner-Rist A, Stieglitz R-D. 2011. TBS-TK Rezension: "SCL-90-R - Die Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis (Deutsche Version)". *Psychologische Rundschau*, 63:73-75.
- Goff DC, Coyle JT. 2001. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158 (9):1367-1377.
- Goff DC, Hennen J, Lyoo IK, Tsai G, Wald LL, Evins AE, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF. 2002. Modulation of brain and serum glutamatergic concentrations following a switch from conventional neuroleptics to olanzapine. *Biol Psychiatry*, 51 (6):493-497.
- Goto N, Yoshimura R, Kakeda S, Nishimura J, Moriya J, Hayashi K, Katsuki A, Hori H, Umene-Nakano W, Ikenouchi-Sugita A, Korogi Y, Nakamura J. 2012. Six-month treatment with atypical antipsychotic drugs decreased frontal-lobe levels of glutamate plus glutamine in early-stage first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 8:119-122.
- Guillery RW. 2000. Brodmann's 'Localisation in the Cerebral Cortex'. *Journal of Anatomy*, 196 (Pt 3):493-496.
- Gussew A, Erdtel M, Hiepe P, Rzanny R, Reichenbach JR. 2012. Absolute quantitation of brain metabolites with respect to heterogeneous tissue compositions in (1)H-MR spectroscopic volumes. *Magma*, 25 (5):321-333.
- Gussew A, Rzanny R, Erdtel M, Scholle HC, Kaiser WA, Mentzel HJ, Reichenbach JR. 2010. Time-resolved functional 1H MR spectroscopic detection of glutamate concentration changes in the brain during acute heat pain stimulation. *Neuroimage*, 49 (2):1895-1902.

- Häfner H. 2003. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 28 Suppl 2:17-54.
- Häfner H. 2010. *Schizophrenie- Erkennen, Verstehen, Behandeln*. Erste Aufl. München: C.H. Beck oHG.
- Häfner H, Maurer K. 2006. Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry*, 5 (3):130-138.
- Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdorf A, Klosterkötter J, Wagner M, Maier W, Bottlender R, Möller H-J, Gaebel W, Wölwer W. 2004. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions*. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254 (2):117-128.
- Harrison PJ, Weinberger DR. 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, 10 (1):40-68; image 45.
- Hasan A, Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, Guse B, Backens M, Ecker UK, Heimes J, Galea JM, Gruber O, Scherk H. 2014. Hippocampal integrity and neurocognition in first-episode schizophrenia: a multidimensional study. *World J Biol Psychiatry*, 15 (3):188-199.
- He ZL, Deng W, Li ML, Chen ZF, Collier DA, Ma X, Li T. 2012. Detection of metabolites in the white matter of frontal lobes and hippocampus with proton in first-episode treatment-naive schizophrenia patients. *Early Interv Psychiatry*, 6 (2):166-175.
- Heinrich PC, Müller M, Graeve L. 2014. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Neunte Aufl. Berlin [u.a.]: Springer.
- Hennig M. 1998. *Seitengetrennte 31Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie im Frontallappen Schizophrener und Gesunder [Dissertation]* Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. 2004. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand*, 110 (4):243-256.
- Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. 2003. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (6):585-594.
- Horrobin DF. 1998. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res*, 30 (3):193-208.
- Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. 1994. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res*, 13 (3):195-207.
- Huber G, Huber G. 2005. *Psychiatrie*. Siebte Aufl. Stuttgart [u.a.]: Schattauer, 386-387.
- Huebner G. 1999. Lateralization effects of image-guided 31P magnetoresonance spectroscopic parameters in the frontal lobe of schizophrenics and healthy controls. In: Clough A V, Hrsg. *Medical Imaging 1999: Physiology and Function from Multidimensional Images*. SPIE, Volume 3660.
- Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Hofler M, Pfister H, Muller N, Lieb R. 2004. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 34 (4):597-611.

- Jarskog LF, Miyamoto S, Lieberman JA. 2007. Schizophrenia: new pathological insights and therapies. *Annu Rev Med*, 58:49-61.
- Jensen JE, Miller J, Williamson PC, Neufeld RW, Menon RS, Malla A, Manchanda R, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ. 2004. Focal changes in brain energy and phospholipid metabolism in first-episode schizophrenia: 31P-MRS chemical shift imaging study at 4 Tesla. *Br J Psychiatry*, 184:409-415.
- Keshavan MS, Kapur S, Pettegrew JW. 1991. Magnetic resonance spectroscopy in psychiatry: potential, pitfalls, and promise. *Am J Psychiatry*, 148 (8):976-985.
- Kim H, McGrath BM, Silverstone PH. 2005. A review of the possible relevance of inositol and the phosphatidylinositol second messenger system (PI-cycle) to psychiatric disorders--focus on magnetic resonance spectroscopy (MRS) studies. *Hum Psychopharmacol*, 20 (5):309-326.
- Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. 1980. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*, 20 (3):379-382.
- Kirkpatrick B, Miller BJ. 2013. Inflammation and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39 (6):1174-1179.
- Klemm S, Rzanny R, Riehemann S, Volz HP, Schmidt B, Gerhard UJ, Filz C, Schonberg A, Mentzel HJ, Kaiser WA, Blanz B. 2001. Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158 (6):958-960.
- Kondziella D, Brenner E, Eyjolfsson EM, Sonnewald U. 2007. How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia? *Neurochem Int*, 50 (2):291-301.
- Konradi C, Heckers S. 2003. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther*, 97 (2):153-179.
- Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. 2001. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 25 (4):455-467.
- Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC. 2002. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry*, 51 (12):1008-1011.
- Lentz MR, Kim JP, Westmoreland SV, Greco JB, Fuller RA, Ratai EM, He J, Sehgal PK, Halpern EF, Lackner AA, Masliah E, Gonzalez RG. 2005. Quantitative neuropathologic correlates of changes in ratio of N-acetylaspartate to creatine in macaque brain. *Radiology*, 235 (2):461-468.
- Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R. 2001. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49 (6):487-499.
- Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. 1987. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 91 (4):415-433.
- Liemburg E, Sibeijn-Kuiper A, Bais L, Pijnenborg G, Knegtering H, van der Velde J, Opmeer E, de Vos A, Dlabac-De Lange J, Wunderink L, Aleman A. 2016. Prefrontal NAA and Glx Levels in Different Stages of Psychotic Disorders: a 3T 1H-MRS Study. *Sci Rep*, 6:21873.

- Løberg E-M, Hugdahl K. 2009. Cannabis Use and Cognition in Schizophrenia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3:53.
- Maddock RJ, Buonocore MH. 2012. MR spectroscopic studies of the brain in psychiatric disorders. *Curr Top Behav Neurosci*, 11:199-251.
- Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. 2013. Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of (1)H-MRS studies. *Schizophr Bull*, 39 (1):120-129.
- Marsman A, Mandl RC, Klomp DW, Bohlken MM, Boer VO, Andreychenko A, Cahn W, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. 2014. GABA and glutamate in schizophrenia: a 7 T (1)H-MRS study. *Neuroimage Clin*, 6:398-407.
- Martinez MA, Florenzano NV, Macchia EA. 2016. [Metabolism of N-acetyl-L-aspartate: its diagnostic and prognostic value]. *Rev Neurol*, 62 (8):361-370.
- Maruish ME. 2014. *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment: Volume 2: Instruments for Children and Adolescents*. Taylor & Francis.
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL, McArdle WD. 2006. *Essentials of exercise physiology*. Dritte Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 30:67-76.
- Meador-Woodruff JH, Healy DJ. 2000. Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Brain Res Rev*, 31 (2-3):288-294.
- Merritt K, McGuire P, Egerton A. 2013. Relationship between Glutamate Dysfunction and Symptoms and Cognitive Function in Psychosis. *Front Psychiatry*, 4:151.
- Merritt K, Egerton A, Kempton MJ, Taylor MJ, McGuire PK. 2016. Nature of Glutamate Alterations in Schizophrenia: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *JAMA Psychiatry*, 73 (7):665-674.
- Miller J, Drost DJ, Jensen E, Manchanda R, Northcott S, Neufeld RW, Menon R, Rajakumar N, Pavlosky W, Densmore M, Schaefer B, Williamson P. 2012. Progressive membrane phospholipid changes in first episode schizophrenia with high field magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*, 201 (1):25-33.
- Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. 2009. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 66 (8):811-822.
- Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri MAA. 2007. N-Acetylaspartate in the CNS: From Neurodiagnostics to Neurobiology. *Prog Neurobiol*, 81 (2):89-131.
- Molina V, Sanchez J, Reig S, Sanz J, Benito C, Santamarta C, Pascau J, Sarramea F, Gispert JD, Misiego JM, Palomo T, Desco M. 2005. N-acetyl-aspartate levels in the dorsolateral prefrontal cortex in the early years of schizophrenia are inversely related to disease duration. *Schizophr Res*, 73 (2-3):209-219.
- Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. 2015. The role of inflammation in schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*, 9:372.
- Müller SG. 2004. MR-Spektroskopie: Eine non-invasive Methode zur Untersuchung der neurochemischen Veränderungen im epileptischen Gehirn. *Epileptologie*, 21:37-43.

- Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD. 2006. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res*, 88 (1-3):5-25.
- Natsubori T, Inoue H, Abe O, Takano Y, Iwashiro N, Aoki Y, Koike S, Yahata N, Katsura M, Gono W, Sasaki H, Takao H, Kasai K, Yamasue H. 2014. Reduced frontal glutamate + glutamine and N-acetylaspartate levels in patients with chronic schizophrenia but not in those at clinical high risk for psychosis or with first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*, 40 (5):1128-1139.
- Nenadic I, Dietzek M, Langbein K, Rzanny R, Gussew A, Reichenbach JR, Sauer H, Smesny S. 2013. Effects of olanzapine on 31P MRS metabolic markers in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*, 28 (1):91-93.
- Nitz WR, Attenberger UI. 2011. *Praxiskurs MRT. Zweite Aufl.* Stuttgart [u.a.]: Thieme, 12.
- Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G. 1994. The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89:58-64.
- Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Spitzberg K, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. 2005. Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first-episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res*, 73 (2-3):153-157.
- Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Pedersen A, Spitzberg K, Kersting A, Rothermundt M, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. 2007. Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naive and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res*, 41 (8):625-634.
- Olbrich HM, Valerius G, Rusch N, Buchert M, Thiel T, Hennig J, Ebert D, Van Elst LT. 2008. Frontolimbic glutamate alterations in first episode schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *World J Biol Psychiatry*, 9 (1):59-63.
- Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. 1999. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 33 (6):523-533.
- Overall JE, Gorham DR. 1962. THE BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE. *Psychological Reports*, 10 (3):799-812.
- Pae CU, Choe BY, Joo RH, Lim HK, Kim TS, Yoo SS, Choi BG, Kim JJ, Lee SJ, Lee C, Paik IH, Lee CU. 2004. Neuronal dysfunction of the frontal lobe in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 50 (3):211-215.
- Paslakis G, Traber F, Roberz J, Block W, Jessen F. 2014. N-acetyl-aspartate (NAA) as a correlate of pharmacological treatment in psychiatric disorders: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24 (10):1659-1675.
- Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, Allen M. 1991. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (6):563-568.
- Poels EM, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Javitt DC, Lieberman JA, Abi-Dargham A, Girgis RR. 2014. Glutamatergic abnormalities in schizophrenia: a review of proton MRS findings. *Schizophr Res*, 152 (2-3):325-332.

- Prasad KM, Burgess AM, Keshavan MS, Nimgaonkar VL, Stanley JA. 2016. Neuropil pruning in Early-Course Schizophrenia: Immunological, Clinical, and Neurocognitive Correlates. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 1 (6):528-538.
- Provencher SW. 1993. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*, 30 (6):672-679.
- Riehemann S, Volz HP, Smesny S, Hubner G, Wenda B, Rossger G, Sauer H. 2000. [Phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia research. Pathophysiology of cerebral metabolism of high-energy phosphate and membrane phospholipids]. *Nervenarzt*, 71 (5):354-363.
- Ross AJ, Sachdev PS. 2004. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Brain Res Rev*, 44 (2-3):83-102.
- Ross BD. 1991. Biochemical considerations in 1H spectroscopy. Glutamate and glutamine; myo-inositol and related metabolites. *NMR Biomed*, 4 (2):59-63.
- Rowland L, Bustillo JR, Lauriello J. 2001. Proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) studies of schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 6 (2):121-130.
- Sanchez-Wandelmer J, Davalos A, de la Pena G, Cano S, Giera M, Canfran-Duque A, Bracher F, Martin-Hidalgo A, Fernandez-Hernando C, Lasuncion MA, Busto R. 2010. Haloperidol disrupts lipid rafts and impairs insulin signaling in SH-SY5Y cells. *Neuroscience*, 167 (1):143-153.
- Schmitt A, Weber-Fahr W, Jatzko A, Tost H, Henn FA, Braus DF. 2001. [Current overview of structural magnetic resonance imaging in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 69 (3):105-115.
- Schnack HG, van Haren NE, Nieuwenhuis M, Hulshoff Pol HE, Cahn W, Kahn RS. 2016. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. *Am J Psychiatry*, 173 (6):607-616.
- Schwerk A, Alves FD, Pouwels PJ, van Amelsvoort T. 2014. Metabolic alterations associated with schizophrenia: a critical evaluation of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *J Neurochem*, 128 (1):1-87.
- Science. AIfB. 2010. Allen Human Brain Atlas. Available from: human.brain-map.org. (28.11.2017).
- Selemon LD, Lidow MS, Goldman-Rakic PS. 1999. Increased volume and glial density in primate prefrontal cortex associated with chronic antipsychotic drug exposure. *Biol Psychiatry*, 46 (2):161-172.
- Semkowska M, Bedard MA, Stip E. 2001. [Hypofrontality and negative symptoms in schizophrenia: synthesis of anatomic and neuropsychological knowledge and ecological perspectives]. *Encephale*, 27 (5):405-415.
- Smesny S, Langbein K, Rzanny R, Gussew A, Burmeister HP, Reichenbach JR, Sauer H. 2012. Antipsychotic drug effects on left prefrontal phospholipid metabolism: a follow-up 31P-2D-CSI study of haloperidol and risperidone in acutely ill chronic schizophrenia patients. *Schizophr Res*, 138 (2-3):164-170.
- Smesny S, Rosburg T, Nenadic I, Fenk KP, Kunstmann S, Rzanny R, Volz HP, Sauer H. 2007. Metabolic mapping using 2D 31P-MR spectroscopy reveals frontal and thalamic metabolic abnormalities in schizophrenia. *Neuroimage*, 35 (2):729-737.

- Smesny S, Milleit B, Nenadic I, Preul C, Kinder D, Lasch J, Willhardt I, Sauer H, Gaser C. 2010. Phospholipase A2 activity is associated with structural brain changes in schizophrenia. *Neuroimage*, 52 (4):1314-1327.
- Smesny S, Gussew A, Biesel NJ, Schack S, Walther M, Rzanny R, Milleit B, Gaser C, Sobanski T, Schultz CC, Amminger P, Hipler UC, Sauer H, Reichenbach JR. 2015. Glutamatergic dysfunction linked to energy and membrane lipid metabolism in frontal and anterior cingulate cortices of never treated first-episode schizophrenia patients. *Schizophr Res*, 168 (1-2):322-329.
- Squarcina L, Stanley JA, Bellani M, Altamura CA, Brambilla P. 2017. A review of altered biochemistry in the anterior cingulate cortex of first-episode psychosis. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 26 (2):122-128.
- Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Carr TJ, Rylett RJ, Malla A, Thompson RT. 1995. An in vivo study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 52 (5):399-406.
- Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Rylett RJ, Carr TJ, Malla A, Thompson RT. 1996. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients. *Schizophr Bull*, 22 (4):597-609.
- Stanley JA, Vemulapalli M, Nutche J, Montrose DM, Sweeney JA, Pettegrew JW, MacMaster FP, Keshavan MS. 2007. Reduced N-acetyl-aspartate levels in schizophrenia patients with a younger onset age: a single-voxel 1H spectroscopy study. *Schizophr Res*, 93 (1-3):23-32.
- Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA. 2005. Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 30 (11):1949-1962.
- Summers D. 2003. Harvard Whole Brain Atlas: www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74 (3):288-288.
- Szulc A, Galinska-Skok B, Waszkiewicz N, Bibulowicz D, Konarzewska B, Tarasow E. 2013. Proton magnetic resonance spectroscopy changes after antipsychotic treatment. *Curr Med Chem*, 20 (3):414-427.
- Szulc A, Galinska B, Czernikiewicz A, Tarasow E, Kubas B, Dzienis W, Walecki J. 2004. Glutamatergic system dysfunction in schizophrenia. A proton magnetic resonance spectroscopy (1HMRS) study. *Polski Przegląd Radiologii*, 69 (1):33-36.
- Szulc A, Galinska B, Tarasow E, Dzienis W, Kubas B, Konarzewska B, Walecki J, Alathiaki AS, Czernikiewicz A. 2005. The effect of risperidone on metabolite measures in the frontal lobe, temporal lobe, and thalamus in schizophrenic patients. A proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS). *Pharmacopsychiatry*, 38 (5):214-219.
- Szulc A, Galinska B, Tarasow E, Waszkiewicz N, Konarzewska B, Poplawska R, Bibulowicz D, Simonienko K, Walecki J. 2011. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolite changes after antipsychotic treatment. *Pharmacopsychiatry*, 44 (4):148-157.
- Tallan HH. 1957. Studies on the distribution of N-acetyl-L-aspartic acid in brain. *J Biol Chem*, 224 (1):41-45.
- Tallan HH, Moore S, Stein WH. 1956. N-Acetyl-L-aspartic acid in brain. *J Biol Chem*, 219 (1):257-264.

- Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Nakataki M, Ueno S, Harada M, Ohmori T. 2009. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Schizophr Res*, 108 (1-3):69-77.
- Theberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, Neufeld RW, Rogers J, Pavlosky W, Schaefer B, Densmore M, Al-Semaan Y, Williamson PC. 2002. Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Am J Psychiatry*, 159 (11):1944-1946.
- Theberge J, Williamson KE, Aoyama N, Drost DJ, Manchanda R, Malla AK, Northcott S, Menon RS, Neufeld RW, Rajakumar N, Pavlosky W, Densmore M, Schaefer B, Williamson PC. 2007. Longitudinal grey-matter and glutamatergic losses in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 191:325-334.
- van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NE, Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santianez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jonsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, Turner JA. 2016. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*, 21 (4):547-553.
- Vance AL, Velakoulis D, Maruff P, Wood SJ, Desmond P, Pantelis C. 2000. Magnetic resonance spectroscopy and schizophrenia: what have we learnt? *Aust N Z J Psychiatry*, 34 (1):14-25.
- Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S. 1997. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson*, 129 (1):35-43.
- Velakoulis D, Wood SJ, Smith DJ, Soulsby B, Brewer W, Leeton L, Desmond P, Suckling J, Bullmore ET, McGuire PK, Pantelis C. 2002. Increased duration of illness is associated with reduced volume in right medial temporal/anterior cingulate grey matter in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 57 (1):43-49.
- Velayudhan R, Kakkan S. 2014. Late Onset Clozapine Induced Agranulocytosis. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 36 (4):425-427.
- Verma A, Kumar I, Verma N, Aggarwal P, Ojha R. 2016. Magnetic resonance spectroscopy - Revisiting the biochemical and molecular milieu of brain tumors. *BBA Clin*, 5:170-178.
- Volz HP, Gaser C, Hager F, Rzanny R, Mentzel HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H. 1997. Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test--a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Res*, 75 (3):145-157.
- Volz HP, Rossger G, Riehemann S, Hubner G, Maurer I, Wenda B, Rzanny R, Kaiser WA, Sauer H. 1999. Increase of phosphodiesterases during neuroleptic treatment of schizophrenics: a longitudinal 31P-magnetic resonance spectroscopic study. *Biol Psychiatry*, 45 (9):1221-1225.

- Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Schultz CC, Gaser C, Reichenbach JR, Sauer H, Bar KJ, Schlosser RG. 2013. Structural basis of the fronto-thalamic dysconnectivity in schizophrenia: A combined DCM-VBM study. *Neuroimage Clin*, 3:95-105.
- Weber-Fahr WB, D. F. 2005. Magnetresonanzspektroskopie (MRS). In: H. W, Hrsg. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie- Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. Stuttgart: Schattauer,114-125.
- Weinberger DR, Lipska BK. 1995. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res*, 16 (2):87-110.
- Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. 2014. Wie funktioniert MRI? Siebte Aufl. Berlin [u.a.]: Springer.
- World Health Organization. 2008. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization.
- Wobrock T, Scherk H, Falkai P. 2005. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia. *Der Radiologe*, 45 (2):124-136.
- Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, Desmond P, Pantelis C. 2003. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull*, 29 (4):831-843.
- Wood SJ, Berger GE, Wellard RM, Proffitt T, McConchie M, Velakoulis D, McGorry PD, Pantelis C. 2008. A 1H-MRS investigation of the medial temporal lobe in antipsychotic-naive and early-treated first episode psychosis. *Schizophr Res*, 102 (1-3):163-170.
- Yuksel C, Tegin C, O'Connor L, Du F, Ahat E, Cohen BM, Ongur D. 2015. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 68:157-166.
- Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, Francey SM, Cosgrave EM, Killackey E, Stanford C, Godfrey K, Buckby J. 2005. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*, 39 (11-12):964-971.
- Zabala A, Sanchez-Gonzalez J, Parellada M, Moreno DM, Reig S, Burdalo MT, Robles O, Desco M, Arango C. 2007. Findings of proton magnetic resonance spectrometry in the dorsolateral prefrontal cortex in adolescents with first episodes of psychosis. *Psychiatry Res*, 156 (1):33-42.
- Zong X, Hu M, Li Z, Cao H, He Y, Liao Y, Zhou J, Sang D, Zhao H, Tang J, Lv L, Chen X. 2015. N-acetylaspartate reduction in the medial prefrontal cortex following 8 weeks of risperidone treatment in first-episode drug-naive schizophrenia patients. *Sci Rep*, 5:9109.

ANHANG

A Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: KRANKHEITS- UND SYMPTOMVERLAUF VON ERSTEN ANZEICHEN EINER PSYCHOTISCHEN STÖRUNG BIS ZUR STATIONÄREN ERSTAUFNAHME.....	5
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER INTERAKTIONEN ZWISCHEN GABAERGEM, GLUTAMATERGEM UND DOPAMINERGEM SYSTEM.	10
ABBILDUNG 3: VERHALTEN DER SPINS IN ABHÄNGIGKEIT VON DER UMGEBUNG.....	14
ABBILDUNG 4: REPRÄSENTATIVE ¹ H- UND ³¹ P-MRS-SPEKTREN DES MENSCHLICHEN GEHIRNS.....	16
ABBILDUNG 5: DARSTELLUNG DER SCHRITTE ZUR EINHEITLICHEN POSITIONIERUNG DER ¹ H- UND ³¹ P-CSI-SCHICHTEN:.....	29
ABBILDUNG 6: LOKALISIERUNG DER BEIDEN VOXEL FÜR DIE MESSUNGEN IM HIPPOCAMPUS.	29
ABBILDUNG 7: BEARBEITUNGSSCHRITTE ZUR ERMITTLUNG DER GEWEBEZUSAMMENSETZUNG DER MRS-VOXEL.	33
ABBILDUNG 8: DARSTELLUNG AUSGEWÄHLTER GRAFIKEN DER EXPLORATIVEN UNTERSUCHUNG AUF NORMALVERTEILUNG IN DER PATIENTENGRUPPE FÜR GLUTAMAT IN VOXEL 8.	39
ABBILDUNG 9: MITTELWERTUNTERSCHIEDE VON N-ACETYLASPARTAT UND GLUTAMAT ZWISCHEN PATIENTEN- UND KONTROLLGRUPPE.	44
ABBILDUNG 10: MITTELWERTUNTERSCHIEDE VON PHOSPHOKREATIN ZWISCHEN PATIENTEN- UND KONTROLLGRUPPE.....	45
ABBILDUNG 11: MITTELWERTUNTERSCHIEDE VON PHOSPHOMONOESTERN UND PHOSPHODIESTERN ZWISCHEN PATIENTEN- UND KONTROLLGRUPPE.....	46
ABBILDUNG 12: MITTELWERTUNTERSCHIED VON MYO-INOSITOL ZWISCHEN PATIENTEN- UND KONTROLLGRUPPE.	47
ABBILDUNG 13: INTERGRUPPENVERGLEICH VON GLUTAMAT IM MESSVERLAUF.....	49
ABBILDUNG 14: INTERGRUPPENVERGLEICH VON PHOSPHOKREATIN IM MESSVERLAUF.	50
ABBILDUNG 15: INTERGRUPPENVERGLEICH VON MYO-INOSITOL IM MESSVERLAUF.....	51

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: ERKRANKUNGSENTITÄTEN MIT PSYCHOTISCHER MANIFESTATION NACH ICD-10. 3

TABELLE 2: ICD-10-DIAGNOSEN ZUM ERSTEN MESSZEITPUNKT. 25

TABELLE 3: ZUORDNUNG DER MIT DEN VOXELN ERFASTEN ANATOMISCHEN STRUKTUREN ZU DEN AM EHESTEN ZUTREFFENDEN BRODMANN AREALEN UND AREALSPEZIFISCHE FUNKTIONEN. 30

TABELLE 4: GERÄTEINFORMATIONEN SOWIE MESSPARAMETER FÜR DIE MRT SOWIE FÜR DIE ¹H- UND ³¹P-MRS. 32

TABELLE 5: DESKRIPTIVE STATISTIK ZUR PRÜFUNG AUF NORMALVERTEILUNG DER DATEN BEISPIELHAFT DARGESTELLT FÜR GLUTAMAT IN VOXEL 8 ZUM ERSTEN MESSZEITPUNKT. 38

TABELLE 6: CHARAKTERISIERUNG DER STICHPROBE ANHAND EPIDEMIOLOGISCHER DATEN. 40

TABELLE 7: PSYCHIATRISCHE MEDIKATION DER PATIENTEN ZUM ZEITPUNKT T₀, SOWIE IM ZEITINTERVALL T₀ BIS T₁. 41

TABELLE 8: ICD-10-DIAGNOSEN ZUM T₀; VERLAUFSDIAGNOSEN ZU T₁. 42

TABELLE 9: ANALYSE DER METABOLITE AUF UNTERSCHIEDLICHE VERÄNDERUNGEN IM ZEITVERLAUF ZWISCHEN PATIENTEN- UND KONTROLLGRUPPE MITTELS ALLGEMEINEM LINEAREN GEMISCHTEN MODELL FÜR GEMITTELTE VOXELWERTE. 48

TABELLE 10: MITTELWERTE DER PSYCHOPATHOLOGISCHEN TESTERGEBNISSE FÜR PATIENTEN ZUR ERST- UND VERLAUFUNTERSUCHUNG. 52

TABELLE 11: ¹H- UND ³¹P-MRS-LÄNGSSCHNITTSTUDIEN ZU METABOLITVERÄNDERUNGEN BEI PSYCHOTISCHEN STÖRUNGEN UNTER ANTIPSYCHOTISCHER THERAPIE. 76

TABELLE 12: DARSTELLUNG DER MITTELS GEPAARTER T-TESTS ERMITTELTEN, SIGNIFIKANTEN METABOLITVERÄNDERUNGEN IN DEN 12 TARGET-VOXELN. 81

TABELLE 13: ÜBERSICHT ÜBER DIE ERGEBNISSE DER T-TESTS ZUR BERECHNUNG VON GRUPPENUNTERSCHIEDEN DER METABOLITWERTE DER ¹H-MRS ZUM T₀. 101

TABELLE 14: ÜBERSICHT ÜBER DIE ERGEBNISSE DER UNIVARIATEN ANALYSE ZUR BERECHNUNG EINES EINFLUSSES DER GRUPPENZUGEHÖRIGKEIT AUF DEN METABOLITWERT ÜBER EINEN EINFLUSS AUF DEN ANTEIL AN GRAUER SUBSTANZ. 102

TABELLE 15: FORTSETZUNG TABELLE 14. 103

TABELLE 16: ANALYSE DER DATEN AUF EINE SIGNIFIKANT UNTERSCHIEDLICHE DYNAMIK DER METABOLITWERTE IM MESSVERLAUF ZWISCHEN PATIENTEN- UND KONTROLLGRUPPE MITTELS GEMISCHTEM LINEAREN MODELL. 103

TABELLE 17: ÜBERSICHT ÜBER DIE ERGEBNISSE DER T-TESTS FÜR VERBUNDENE STICHPROBEN ZUR BERECHNUNG VON SIGNIFIKANTEN ÄNDERUNGEN DER METABOLITWERTE INNERHALB DER BEIDEN MESSZEITPUNKTE. 104

TABELLE 18: DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DER ZUSAMMENHANGSANALYSE DER GLUTAMATWERTE ALLER 12 VOXEL MITTELS BIVARIATER KORRELATIONSANALYSEN. 105

TABELLE 19: ÜBERSICHT ÜBER BISHERIGE QUERSCHNITTSSTUDIEN AN PATIENTEN MIT PSYCHOTISCHER ERSTMANIFESTATION. 106

TABELLE 20: GESUNDHEITSFRAGEBOGEN. 110

TABELLE 21: SYMPTOM-CHECKLIST-90-REVISED (SCL-90-R). 112

TABELLE 22: BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE - EXPANDED VERSION (BPRS-E) 115

B Zusätzliche metabolische Daten

Tabelle 13: Übersicht über die Ergebnisse der t-Tests zur Berechnung von Gruppenunterschieden der Metabolitwerte der ¹H-MRS zum ersten Messzeitpunkt (T0). Aufgeführt sind die Mittelwerte (MW) der Metabolitwerte für Patientengruppe (FEP) und Kontrollgruppe (HC), sowie die Ergebnisgleichungen der t-Tests und deren p-Werte für alle signifikanten ($p \leq 0,05$) Voxel. Fett gedruckt ist jeweils der im Vergleich zwischen FEP und HC höhere Mittelwert. Alle Ergebnisse, die einer Bonferroni-Korrektur ($p \leq 0,004$) standhalten sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Region		FEP		HC		F(df) = t	p
		MW	SD	MW	SD		
NAA							
1	rechter DLPFC	8,916	1,377	9,853	0,974	F(53) = -2,855	0,006
2	rechter DMPFC	8,677	8,677	9,613	9,613	F(53) = -3,050	0,004 *
3	linker DMPFC	8,566	1,477	9,693	0,788	F(54) = -3,480	0,001 *
4	linker DLPFC	9,480	1,755	10,612	1,360	F(54) = -2,666	0,010
5	rechter DLPFC	9,097	1,395	10,252	0,605	F(54) = -3,910	0,000 *
6	rechter dorsaler ACC	9,430	0,936	10,025	0,491	F(52) = -2,858	0,006
7	linker dorsaler ACC	9,395	1,121	9,984	0,638	F(54) = -2,366	0,022
8	linker DLPFC	9,462	1,285	10,725	0,821	F(53) = -4,304	0,000 *
9	rechter medio-dorsaler Thalamus	8,567	0,980	9,116	0,544	F(53) = -2,527	0,015
10	linker medio-dorsaler Thalamus	8,364	1,166	9,262	0,473	F(52) = -3,672	0,001 *
Glu							
4	linker DLPFC	9,756	1,415	10,918	1,588	F(52) = -2,894	0,005
10	linker medio-dorsaler Thalamus	6,777	0,903	7,409	0,591	F(54) = -3,046	0,005
PCr							
7	linker dorsaler ACC	0,1539	0,012	0,1473	0,012	F(53) = 2,031	0,047
11	rechter Hippocampus	0,1728	0,019	0,1593	0,017	F(53) = 2,715	0,009
PME							
2	rechter DMPFC	0,109	0,011	0,115	0,010	F(53) = -2,020	0,048
3	linker DMPFC	0,110	0,008	0,117	0,011	F(52) = -2,608	0,012
4	linker DLPFC	0,111	0,007	0,119	0,011	F(52) = -2,760	0,008
PDE							
11	rechter Hippocampus	0,1513	0,011	0,1579	0,012	F(53) = -2,059	0,044
mI							
10	linker medio-dorsaler Thalamus	4,105	0,487	4,550	0,550	F(40) = -2,778	0,008

Tabelle 14: Übersicht über die Ergebnisse der univariaten Analyse zur Berechnung eines Einflusses der Gruppenzugehörigkeit (Gruppe) auf den Metabolitwert über einen Einfluss auf den Anteil an grauer Substanz (GM). Aufgeführt sind Effekte für die Interaktion Gruppe*GM inklusive der Freiheitsgrade für die Korrelation (Gruppe*GM) und den Fehler. Die Effekte geben Aufschluss darüber, ob der Einfluss des Anteils an grauer Substanz auf die Metabolitwerte durch die Gruppenzugehörigkeit beeinflusst wird. Es gilt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$.

Region		NAA		Glu		ml	
		F(df1;df2) = t	p	F(df1;df2) = t	p	F(df1;df2) = t	p
1	rechter DLPFC	F(1;51) = 0,809	0,373	F(1;51) = 2,895	0,095	F(1;52) = 0,291	0,592
2	rechter DMPFC	F(1;52) = 3,860	0,055	F(1;49) = 0,018	0,893	F(1;52) = 0,991	0,324
3	linker DMPFC	F(1;52) = 1,352	0,250	F(1;50) = 0,120	0,731	F(1;52) = 1,423	0,238
4	linker DLPFC	F(1;52) = 0,036	0,851	F(1;52) = 0,881	0,352	F(1;52) = 0,129	0,720
5	rechter DLPFC	F(1;52) = 1,282	0,263	F(1;51) = 0,457	0,502	F(1;52) = 1,884	0,176
6	rechter dorsaler ACC	F(1;51) = 0,109	0,743	F(1;51) = 0,006	0,939	F(1;52) = 0,316	0,577
7	linker dorsaler ACC	F(1;52) = 0,023	0,880	F(1;51) = 0,225	0,637	F(1;52) = 0,105	0,748
8	linker DLPFC	F(1;52) = 1,771	0,189	F(1;44) = 0,187	0,668	F(1;52) = 0,506	0,480
9	rechter medio-dorsaler Thalamus	F(1;51) = 0,263	0,610	F(1;52) = 0,001	0,976	F(1;52) = 0,013	0,911
10	linker medio-dorsaler Thalamus	F(1;52) = 1,795	0,186	F(1;52) = 0,001	0,978	F(1;52) = 0,010	0,919
11	rechter Hippocampus	F(1;51) = 0,467	0,497	F(1;50) = 1,434	0,237	F(1;52) = 0,007	0,935
12	linker Hippocampus	F(1;51) = 3,341	0,073	F(1;47) = 0,008	0,929	F(1;52) = 3,196	0,080

Region		ATP		PCr	
		F(df1;df2) = t	p	F(df1;df2) = t	p
1	rechter DLPFC	F(1;50) = 0,183	0,671	F(1;51) = 1,296	0,26
2	rechter DMPFC	F(1;51) = 0,052	0,821	F(1;50) = 0,693	0,409
3	linker DMPFC	F(1;51) = 2,796	0,101	F(1;52) = 1,525	0,222
4	linker DLPFC	F(1;51) = 0,215	0,645	F(1;51) = 0,496	0,485
5	rechter DLPFC	F(1;51) = 0,000	0,999	F(1;51) = 3,572	0,064
6	rechter dorsaler ACC	F(1;50) = 0,270	0,606	F(1;52) = 0,935	0,338
7	linker dorsaler ACC	F(1;51) = 2,277	0,138	F(1;52) = 0,624	0,433
8	linker DLPFC	F(1;51) = 0,024	0,877	F(1;51) = 1,615	0,21
9	rechter medio-dorsaler Thalamus	F(1;51) = 0,947	0,335	F(1;51) = 0,035	0,852
10	linker medio-dorsaler Thalamus	F(1;50) = 2,938	0,093	F(1;52) = 0,043	0,837
11	rechter Hippocampus	F(1;52) = 0,299	0,587	F(1;51) = 1,269	0,265
12	linker Hippocampus	F(1;50) = 0,434	0,513	F(1;50) = 0,075	0,786

Region		PME		PDE	
		F(df1;df2) = t	p	F(df1;df2) = t	p
1	rechter DLPFC	F(1;52) = 3,162	0,081	F(1;50) = 0,156	0,694
2	rechter DMPFC	F(1;51) = 2,220	0,142	F(1;51) = 0,131	0,719
3	linker DMPFC	F(1;50) = 0,489	0,488	F(1;51) = 0,794	0,377
4	linker DLPFC	F(1;50) = 0,026	0,872	F(1;51) = 0,327	0,57
5	rechter DLPFC	F(1;51) = 0,625	0,433	F(1;51) = 0,876	0,354
6	rechter dorsaler ACC	F(1;50) = 0,290	0,592	F(1;50) = 0,710	0,403
7	linker dorsaler ACC	F(1;51) = 1,390	0,244	F(1;51) = 0,274	0,603
8	linker DLPFC	F(1;51) = 0,068	0,795	F(1;51) = 0,006	0,938

Tabelle 15: Fortsetzung Tabelle 14

	Region	PME		PDE	
		F(df1;df2) = t	p	F(df1;df2) = t	p
9	rechter medio-dorsaler Thalamus	F(1;51) = 0,305	0,583	F(1;51) = 0,363	0,549
10	linker medio-dorsaler Thalamus	F(1;51) = 0,593	0,445	F(1;52) = 0,469	0,496
11	rechter Hippocampus	F(1;51) = 0,248	0,621	F(1;51) = 0,037	0,848
12	linker Hippocampus	F(1;50) = 0,002	0,966	F(1;51) = 0,048	0,828

Tabelle 16: Analyse der Daten auf eine signifikant unterschiedliche Dynamik der Metabolitwerte im Messverlauf zwischen Patient- und Kontrollgruppe mittels gemischtem linearem Modell (GLM). Dargestellt sind alle Voxel mit signifikanten Effekten ($p \leq 0,05$; NAA Voxel 8 mit Trendeffekt) der Interaktion Gruppe*Zeit. Die Effekte geben Aufschluss darüber, ob der Einfluss der Zeit auf die Metabolite in den einzelnen Voxeln von der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst wird. Alle auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ signifikanten Ergebnisse sind mit einem Sternchen (*), Ergebnisse, die einer Bonferroni-Korrektur ($p \leq 0,004$) standhalten sind mit zwei Sternchen (**) gekennzeichnet. Da für ATP und PDE bereits in der globalen, voxelunabhängigen Analyse kein gruppendifferenzierender Zeiteffekt ermittelt werden konnte, wurde die beiden Metabolite in der Analyse der einzelnen Voxel nicht weiter betrachtet und sind daher an dieser Stelle nicht zu finden.

Region	FEP				HC				GLM		
	T0		T1		T0		T1		Gruppe*Zeit		
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	F(1;89)	p	
NAA											
8	linker DLPFC	9,46	1,28	10,52	0,94	9,96	0,63	9,96	0,64	3,27	0,074
Glu											
4	linker DLPFC	9,75	1,44	12,43	1,95	10,87	1,58	10,87	1,35	5,926	0,017 *
5	rechter DLPFC	7,77	1,32	8,43	0,84	7,99	0,57	7,99	0,44	4,241	0,042 *
8	linker DLPFC	8,00	1,00	9,31	1,77	8,34	0,60	8,34	0,71	10,036	0,002 **
9	rechter medio-dorsaler Thalamus	6,91	0,64	7,74	1,01	7,13	0,70	7,13	0,71	5,364	0,023 *
PCr											
11	rechter Hippocampus	0,17	0,03	0,16	0,01	0,158	0,017	0,158	0,009	7,126	0,009 *
mI											
4	linker DLPFC	6,27	1,13	7,68	1,12	6,68	0,87	6,68	0,84	5,932	0,017 *

Tabelle 17: Übersicht über die Ergebnisse der t-Tests für verbundene Stichproben zur Berechnung von signifikanten Änderungen der Metabolitwerte innerhalb der beiden Messzeitpunkte. Aufgeführt sind die Mittelwerte (MW) der Metabolitwerte für die Patientengruppe (FEP) zum ersten (T0) und zweiten (T1) Messzeitpunkt, sowie die Ergebnisgleichungen der t-Tests und deren p-Werte für alle signifikanten Voxel.

	Region	T0		T1		F(21)	p	
		MW	SD	MW	SD			
NAA	1	rechter DLPFC	8,767	1,539	11,387	1,556	- 5,905	< 0,001
	2	rechter DMPFC	8,457	1,495	10,258	1,344	- 5,395	< 0,001
	3	linker DMPFC	8,419	1,660	10,315	1,284	- 4,503	< 0,001
	4	linker DLPFC	9,478	2,056	11,872	1,778	- 4,110	< 0,001
	5	rechter DLPFC	9,075	1,554	10,768	1,092	- 4,184	< 0,001
	6	rechter dorsaler ACC	9,351	1,039	10,434	0,724	- 3,889	0,001
	7	linker dorsaler ACC	9,261	1,231	10,527	0,946	- 3,720	0,001
	8	linker DLPFC	9,360	1,472	11,113	1,388	- 3,951	0,001
	9	rechter medio-dorsaler Thalamus	8,512	0,870	9,389	1,085	- 4,005	0,001
	10	linker medio-dorsaler Thalamus	8,383	1,130	9,950	1,141	- 5,981	< 0,001
	11	rechter Hippocampus	7,669	0,575	7,328	0,586	2,220	0,038
Glu	1	rechter DLPFC	9,254	1,670	10,358	1,594	- 2,945	0,008
	2	rechter DMPFC	9,254	1,937	10,867	1,214	- 3,923	0,001
	3	linker DMPFC	9,535	1,893	11,762	1,367	- 4,641	< 0,001
	4	linker DLPFC	9,746	1,626	12,430	1,953	- 5,897	< 0,001
	5	rechter DLPFC	7,632	1,390	8,436	0,846	- 2,559	0,018
	6	rechter dorsaler ACC	8,308	1,176	9,023	1,121	- 2,655	0,015
	8	linker DLPFC	7,968	1,141	9,318	1,177	- 3,579	0,002
	9	rechter medio-dorsaler Thalamus	6,899	0,702	7,745	1,014	- 3,858	0,001
	10	linker medio-dorsaler Thalamus	6,588	0,936	8,610	0,778	- 9,063	< 0,001
	11	rechter Hippocampus	7,516	0,862	6,214	1,224	4,526	< 0,001
	PCr	4	linker DLPFC	0,167	0,018	0,155	0,009	2,454
5		rechter DLPFC	0,159	0,011	0,153	0,007	2,194	0,040
6		rechter dorsaler ACC	0,153	0,011	0,144	0,007	3,301	0,003
7		linker dorsaler ACC	0,156	0,012	0,142	0,007	4,589	< 0,001
8		linker DLPFC	0,167	0,016	0,148	0,007	4,569	< 0,001
11		rechter Hippocampus	0,173	0,018	0,161	0,013	2,385	0,027
PME	1	rechter DLPFC	0,110	0,014	0,118	0,008	- 2,113	0,047
	2	rechter DMPFC	0,112	0,012	0,119	0,007	- 2,215	0,038
	3	linker DMPFC	0,112	0,010	0,121	0,008	- 2,719	0,013
	4	linker DLPFC	0,119	0,012	0,125	0,010	- 4,373	< 0,001
	6	rechter dorsaler ACC	0,112	0,013	0,120	0,006	- 2,773	0,011
	7	linker dorsaler ACC	0,112	0,011	0,123	0,008	- 3,855	0,001
	8	linker DLPFC	0,112	0,010	0,125	0,010	- 4,196	< 0,001
	mI	1	rechter DLPFC	5,652	0,820	6,234	0,747	- 2,736
2		rechter DMPFC	5,945	0,884	7,141	0,875	- 5,003	< 0,001
3		linker DMPFC	6,201	1,248	7,600	0,917	- 4,309	< 0,001
4		linker DLPFC	6,215	1,280	7,683	1,127	- 4,609	< 0,001
5		rechter DLPFC	4,639	0,600	4,940	0,407	- 2,325	0,030
8		linker DLPFC	5,037	0,832	5,759	0,734	- 3,231	0,004
9		rechter medio-dorsaler Thalamus	4,238	0,534	4,607	0,720	- 2,657	0,015
10		linker medio-dorsaler Thalamus	4,110	0,498	4,759	0,688	- 4,841	< 0,001
11		rechter Hippocampus	5,254	1,132	4,573	1,151	2,336	0,029
12		linker Hippocampus	5,130	0,961	4,276	0,987	3,456	0,002

ANHANG

Tabelle 18: Darstellung der Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse der Glutamatwerte aller 12 Target-Voxel mittels bivariater Korrelationsanalysen. Dargestellt sind die Ergebnisse der bivariaten Korrelationsanalysen nach Pearson für Glutamat innerhalb aller betrachteten Hirnareale. Aufgeführt sind Korrelationskoeffizienten (Pearson-Korrelation) und zweiseitige Signifikanz (Sig. (2-seitig)). Signifikante Ergebnisse ($p \leq 0,05$) sind dunkelgelb, Ergebnisse, die einer Bonferroni-Korrektur ($p \leq 0,004$) standhalten, hellgelb gekennzeichnet.

		Voxel 1	Voxel 2	Voxel 3	Voxel 4	Voxel 5	Voxel 6	Voxel 7	Voxel 8	Voxel 9	Voxel 10	Voxel 11	Voxel 12
Voxel 1	Pearson-Korrelation	1,000	0,581	0,527	0,257	0,687	0,380	0,293	0,334	-0,007	0,321	0,165	0,187
	Sig. (2-seitig)		< 0,001	< 0,001	0,056	< 0,001	0,004	0,028	0,012	0,959	0,016	0,224	0,166
Voxel 2	Pearson-Korrelation	0,581	1,000	0,704	0,210	0,650	0,736	0,349	0,344	0,073	0,219	0,258	0,128
	Sig. (2-seitig)	< 0,001		< 0,001	0,120	< 0,001	< 0,001	0,008	0,009	0,595	0,104	0,055	0,347
Voxel 3	Pearson-Korrelation	0,527	0,704	1,000	0,476	0,536	0,555	0,493	0,559	-0,014	-0,009	0,082	0,107
	Sig. (2-seitig)	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,918	0,945	0,546	0,432
Voxel 4	Pearson-Korrelation	0,257	0,210	0,476	1,000	0,309	0,304	0,219	0,689	0,122	0,256	-0,144	-0,009
	Sig. (2-seitig)	0,056	0,120	< 0,001		0,020	0,023	0,105	< 0,001	0,372	0,057	0,290	0,946
Voxel 5	Pearson-Korrelation	0,687	0,650	0,536	0,309	1,000	0,585	0,421	0,432	0,210	0,285	0,335	0,014
	Sig. (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,020		< 0,001	0,001	0,001	0,121	0,033	0,012	0,920
Voxel 6	Pearson-Korrelation	0,380	0,736	0,555	0,304	0,585	1,000	0,542	0,425	0,135	0,210	0,154	0,169
	Sig. (2-seitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,023	< 0,001		< 0,001	0,001	0,320	0,120	0,256	0,214
Voxel 7	Pearson-Korrelation	0,293	0,349	0,493	0,219	0,421	0,542	1,000	0,486	0,093	-0,121	0,205	0,142
	Sig. (2-seitig)	0,028	0,008	< 0,001	0,105	0,001	< 0,001		< 0,001	0,494	0,376	0,130	0,297
Voxel 8	Pearson-Korrelation	0,334	0,344	0,559	0,689	0,432	0,425	0,486	1,000	0,076	0,087	-0,040	0,237
	Sig. (2-seitig)	0,012	0,009	< 0,001	< 0,001	0,001	0,001	< 0,001		0,578	0,525	0,771	0,079
Voxel 9	Pearson-Korrelation	-0,007	0,073	-0,014	0,122	0,210	0,135	0,093	0,076	1,000	0,466	0,215	0,095
	Sig. (2-seitig)	0,959	0,595	0,918	0,372	0,121	0,320	0,494	0,578		< 0,001	0,112	0,486
Voxel 10	Pearson-Korrelation	0,321	0,219	-0,009	0,256	0,285	0,210	-0,121	0,087	0,466	1,000	0,128	0,143
	Sig. (2-seitig)	0,016	0,104	0,945	0,057	0,033	0,120	0,376	0,525	< 0,001		0,347	0,295
Voxel 11	Pearson-Korrelation	0,165	0,258	0,082	-0,144	0,335	0,154	0,205	-0,040	0,215	0,128	1,000	0,125
	Sig. (2-seitig)	0,224	0,055	0,546	0,290	0,012	0,256	0,130	0,771	0,112	0,347		0,357
Voxel 12	Pearson-Korrelation	0,187	0,128	0,107	-0,009	0,014	0,169	0,142	0,237	0,095	0,143	0,125	1,000
	Sig. (2-seitig)	0,166	0,347	0,432	0,946	0,920	0,214	0,297	0,079	0,486	0,295	0,357	

Tabelle 19: Übersicht über bisherige Querschnittsstudien an Patienten mit psychotischer Erstmanifestation (FEP) beschränkt auf Arbeiten mit den auch in dieser Studie untersuchten Hirnarealen (Dorsolateraler und dorsomedialer Präfrontalkortex, anteriorer cingulärer Kortex, Hippocampus, Thalamus). NL: Neuroleptika; FEP: *first episode patients*; CSP: chronisch schizophrene Patienten; UHR: ultra high-risk Patienten; HC: *human controls*; y: Jahre; SCZ: Schizophrenie; PS: psychotische Störungen; T: Tesla; STEAM: *Stimulated Echo Acquisition Method*; PRESS: *Point-Resolved Spectroscopy*; SVS: *single voxel spectroscopy*; CSI: *chemical shift imaging*; DLPFC: dorsolateraler Präfrontalkortex; mPFC: medialer Präfrontalkortex, ACC: anteriorer cingulärer Kortex; FL: Frontallappen; mTL: medialer Temporallappen; NAA: N-Acetylaspartat; Glu: Glutamat; Gln: Glutamin; Glx: Glutamat + Glutamin; mI: Myo-Inositol; PME: Phosphomonoester; PDE: Phosphodiester; ATP: Adenosintriphosphat; Pi: anorganisches Phosphat; PCr: Phosphokreatin; Cr: Kreatin.

Studie	Stichprobenumfang (Durchschnittsalter ± SD; Geschlechterverhältnis)	Feldstärke	SVS oder CSI, Lokalisation (Voxelgröße)	Ergebnisse
¹H-MRS				
Stanley et al. (1996)	13 NL-naive FEP (26±7 y; 11M/2F) 12 neu medizierte CSP (26±7 y; 10M/2F; 8 FEP) 12 chronisch medizierte CSP (41±5 y; 11M/1F) 24 HC (32±11 y; 24M/0F)	1.5 T	SVS STEAM linker DLPFC (2x2x2 cm ³)	Keine Gruppenunterschiede für NAA, Glu . Gln ↓ bei neu- im Gegensatz zu chronisch-medizierten Patienten. Gln ↑ bei CSP gegenüber HC. Kein Unterschied für Gln zwischen FEP und HC.
Cecil et al. (1999)	8 NL-naive FEP (26.4±6.6 y; 6M/2F) 14 HC (27.7±6.8 y; 9M/5F) 10 NL-naive FEP (27.0±5.0 y; 6M/4F) 10 HC (34.2±6.2 y; 6M/4F)	1.5 T	SVS STEAM DLPFC (2x2x2 cm ³) SVS PRESS mTL (1.5x1.5x2 cm ³)	NAA ↓ im DLPFC und mTL.
Bartha et al. (1999)	11 NL-naive FEP (27.4±7.7 y; 9M/2F) 11 HC (25.9±5.9 y; 9M/2F)	1.5 T	SVS STEAM linker mTL (1.5x2x2 cm ³)	Keine Gruppenunterschiede für NAA, Glu, Gln, mI im mTL.
Theberge et al. (2002)	21 NL-naive FEP (26±7 y; 14M/7F) 21 HC (26±7; 14M/7F)	4 T	SVS STEAM linker ACC, Thalamus	Keine Gruppenunterschiede für NAA . Gln ↑ in linkem ACC und linkem Thalamus bei FEP.
Wood et al. (2003)	56 medizierte FEP (21.7±3.2 y) 30 UHR (19.5±3.5 y; 6 Konversionen während Studie) 21 HC (34.1±10.0 y)	1.5 T	SVS PRESS DLPFC (0.9x0.9x1.5 mm ³)	NAA ↑ bei UHR.
Fannon et al. (2003)	12 NL-naive FEP (26.14±5.5 y; 6M/6F) 21 medizierte FEP (24.0±5.8 y; 13M/8F) 25 HC (25.3±6.7 y; 17M/8F)	1.5 T	SVS PRESS linker PFC, Hippocampus, Basalganglien (6 mL)	NAA(Cr+Pcr) ↓ im Hippocampus bei NL-naiven FEP.
Szulc et al. (2004)	31 medizierte FEP (22.5±3.5 y) 17 medizierte CSP (33.5±7.4 y) 13 HC	1.5 T	SVS PRESS linker Thalamus, linker TL, linker PFC (je 2x2x2 cm ³)	Keine sign. Gruppenunterschiede für Glx im linken PFC oder TL. Glx/Cr ↑ in FEP gegenüber HC im linken Thalamus.

ANHANG

Studie	Stichprobenumfang (Durchschnittsalter ± SD; Geschlechterverhältnis)	Feldstärke	SVS oder CSI, Lokalisation (Voxelgröße)	Ergebnisse
Molina et al. (2005)	16 medizierte FEP (23.2±2.7 y; 10M/6F) 19 CSP (33.7±6.9 y; 13M/6F) 20 HC (28.4±7.8 y; 11M/9F)	1.5 T	SVS PRESS DLPFC (7.5 cc)	NAA ↓ in CSP. Keine Gruppenunterschiede für NAA zwischen FEP und HC.
Ohrmann et al. (2005)	18 NL-naive FEP (29.3±7.3 y; 13M/6F) 21 CSP (29.7±7.4 y; 15M/6F) 21 HC (28.0±6.8 y; 13M/8F)	1.5 T	SVS DLPFC	NAA ↓ und Glx ↓ bei CSP. Keine Gruppenunterschiede für NAA und Glx zwischen FEP und HC.
Basoglu et al. (2006)	13 NL-naive FEP (21.9±2.5 y; 13M/0F) 15 CSP (40.1±11.2 y; 15M/0F) 10 HC (30.9±7.2 y; 10M/0F)	1.5 T	SVS PRESS Thalamus (re), TL (re)	NAA/Cr ↓ bei Patienten.
Ohrmann et al. (2007)	15 NL-naive FEP (27.0±6.9 y; 10M/5F) 20 CSP (30.3±7.3 y; 14M/6F) 20 HC (28.1±6.5 y; 13M/7F)	1.5 T	SVS STEAM DLPFC (3.375 cm ³)	NAA ↓ und Glx ↓ bei CSP, verglichen mit FEP und HC.
Zabala et al. (2007)	8 medizierte FEP mit SCZ (15.6±2.1 y; 7M/1F) 15 medizierte FEP anderer PS (15.8±1.3 y; 23M/10F) 33 HC (15.4±1.5 y; 23M/10F)	1.5 T	SVS PRESS DLPFC (3x1.5x1.5 cc)	NAA ↓ bei FEP, die später die Diagnose „Schizophrenie“ erhielten.
Stanley et al. (2007)	18 NL-naive FEP (23.4±6.5 y; 13M/5F) 61 HC (24.0±6.6 y; 39M/22F)	1.5 T	SVS STEAM linker DLPFC	NAA ↓ in FEP. Keine Gruppenunterschiede für Glu und mI
Theberge et al. (2007)	16 NL-naive FEP (25±8 y; 14M/2F) 16 HC (29±12 y; 14M/2F)	4 T	SVS STEAM linker ACC und Thalamus (je 10x10x15 mm ³)	Gln ↑ im linken ACC und linkem mediodorsalen Thalamus bei FEP. Keine Gruppenunterschiede für NAA , Glu .
Olbrich et al. (2008)	9 medizierte FEP (28.4±7.3 y; 7M/2F) 32 HC (28.2±5.8 y; 22M/10F)	2 T	SVS PRESS linker DLPFC und Hippocampus (je 2x2x2 cm ³)	Keine Gruppenunterschiede für NAA . Glu ↑ im DLPFC bei FEP. Keine Gruppenunterschiede für Gln im linken Hippocampus.
Wood et al. (2008)	15 NL-naive FEP (20.0±4.0 y; 12M/3F) 19 medizierte FEP (19.5±3.2 y; 12M/7F) 19 HC (21.0±4.4 y; 12M/7F)	3 T	SVS PRESS mTL	Keine Gruppenunterschiede für NAA , Glx .

ANHANG

Studie	Stichprobenumfang (Durchschnittsalter ± SD; Geschlechterverhältnis)	Feldstärke	SVS oder CSI, Lokalisation (Voxelgröße)	Ergebnisse
Galinska et al. (2009)	30 medizierte FEP (22.5±3.6 y; 20M/10F) 19 HC (22.5±3.3 y; 13M/6F)	1.5 T	SVS PRESS linker FL, linker TL, linker Thalamus (je 2x2x2 cm ³)	Keine Gruppenunterschiede für NAA , NAA/Cr , Glx , Glx/Cr , mI und mI/Cr .
Aoyama et al. (2011)	17 NL-naive FEP (25±7 y; 14M/3F) 17 HC (29±10 y; 13M/4F)	4 T	SVS STEAM linker ACC, linker Thalamus (je 1.5 cm ³)	Gln ↑ bei FEP im linken Thalamus. Keine Gruppenunterschiede für Glu im linken Thalamus. Keine Gruppenunterschiede für Glu oder Gln im linken ACC.
He et al. (2012)	63 NL-naive FEP (23.94±8.4 y; 36M/27F) 63 HC (23.9±8.3 y; 36M/27F)	3 T	SVS PRESS weiße Substanz des FL, Hippocampus	Keine Gruppenunterschiede für NAA/Cr , mI/Cr .
Goto et al. (2012)	16 NL-naive FEP (30±11 y; 8M/8F) 18 HC (29±11 y; 9M/9F)	3 T	SVS PRESS FL (30x30x30 mm ³)	Keine Glu/Cr -Unterschiede zwischen FEP und HC in FL.
Hasan et al. (2014)	53 medizierte FEP (28.3±7.8 y) 52 HC (38.8±12.0 y)	1.5 T	SVS Hippocampus	Keine Gruppenunterschiede für Glx/Cr .
Natsubori et al. (2014)	24 UHR (21.7±3.8 y; 12M/12F) 19 medizierte FEP (25.4±6.3 y; 14M/5F) 25 CSP (32.7±8.6 y; 15M/10F) 3 HC-Gruppen (Alter & Geschlecht angepasst)	3 T	SVS STEAM mPFC (20x20x20 mm ³)	NAA ↓ und Glx ↓ bei CSP. Keine Gruppenunterschiede für NAA und Glx zwischen FEP und HC.
Zong et al. (2015)	42 NL-naive FEP (24.8±4.8; 27M/15F) 38 HC (24.7±4.5; 25M/13F)	3 T	SVS PRESS mPFC (20x20x25 mm ³)	Keine Gruppenunterschiede für NAA oder NAA/(Cr+PCr)
Smesny et al. (2015)	31 NL-naive FEP (25.9±4.9 y; 16M/15F) 31 HC (25.4±5.1 y; 16M/15F)	3 T	2D ¹ H-CSI PRESS 3D ³¹ P-CSI Frontalkortex, PFC, ACC (je 15x15x15 mm ³)	Glu ↑ im Frontalkortex, PFC und ACC beidseits in FEP. Positive Korrelation zwischen Glu und links frontalem PME sowie rechts frontalem PDE in FEP. Negative Korrelation zwischen Glu und PCr sowie ATP im Frontalkortex und rechten ACC bei HC.
Liemburg et al. (2016)	16 UHR (22.9±4.3 y; 9M/7F) 31 großteils medizierte FEP (26.5±8.8 y; 22M/9F) 60 CSP (37.7±10.5 y; 48M/12F) 36 HC (27.1±10.3 y; 24M/12F)	3 T	SVS PRESS weiße Substanz des linken PFC (8cm ³)	NAA und Glx ↓ bei CSP im Vergleich zu HC. Effekt verschwindet bei Berücksichtigung der Kovariate „Alter“. Keine Gruppenunterschiede zwischen FEP und HC. Glx und NAA negativ korreliert mit Erkrankungsdauer.

ANHANG

Studie	Stichprobenumfang (Durchschnittsalter ± SD; Geschlechterverhältnis)	Feldstärke	SVS oder CSI, Lokalisation (Voxelgröße)	Ergebnisse
Chiu et al. (2017)	19 medizierte FEP (29.1±6.6 y; 11M/8F) 14 HC (27.7±5.8 y; 9M/5F)	3 T	SVS PRESS ACC (2x2x2 mm ³)	Keine Gruppenunterschiede für NAA . ↓ mI , ↑ Glx bei FEP.
³¹P-MRS				
Pettegrew et al. (1991)	11 NL-naive FEP (24.4±1.8 y; 7M/4F) 10 HC (24.1±1.8 y; 6M/4F)	1.5 T	SVS dorsaler PFC (15-20cm ³)	PME ↓, PDE ↑ bei FEP. β- ATP ↑ bei FEP.
Stanley et al. (1995)	11 NL-naive FEP (26±7 y; 8M/3F) 8 medizierte FEP (23±6 y; 8M/0F) 10 medizierte CSP (43±7 y; 9M/1F) 21 HC (31±9 y; 17M/4F)	2 T	FROGS linker DLPFC (15-20cm ³)	PME ↓ (20 % in allen drei Patientengruppen), PDE ↑ (in NL-naiven Patienten), Pi vermindert (in FEP) Keine Gruppenunterschiede für ATP oder PCr .
Fukuzako et al. (1999a)	17 NL-naive FEP (23 y; 10M/7F) 17 HC (23 y; 10M/7F)	2 T	CSI TL (72cm ³)	PME ↓ (bilateral 9,0%), PDE ↑ (bilateral 8,1 %), links PCr ↑ (10,3 %), keine Gruppenunterschiede für ATP
Fukuzako et al. (1999b)	13 NL-naive FEP (22.6 y; 7M/6F) 13 HC (22.2 y; 7M/6F)	2 T	2D CSI TL (36 ml)	PDE ↑ bei FEP beidseits im TL.
Jensen et al. (2004)	15 FEP (22.1±3.0 y; 13M/2F) 15 HC (22.5±3.4 y; 13M/2F)	4 T	3D CSI ACC (15 cm ³)	ATP und PCr ↑ bei FEP.
Smesny et al. (2007)	12NL-naive FEP (32.2±9.7 y; 7M/5F) 19 NL-freie CSP (40.2±11.5 y; 8M/11F) 31 HC (37.2±11.3 y; 15M/16F)	1.5 T	2D CSI multiple Regionen	PME ↓ im medialen PFC bds., TL bds.. PDE ↓ im medialen und lateralen PFC rechts, Thalamus bds. ATP ↓ in lateralem PFC rechts. PCr ↓ in PFC bds., TL rechts.
Prasad et al. (2016)	38 FEP (22.1±8.0 y; 18M/10F; 18 NL-naive) 21 HC (25.2±6.2 y; 5M/16F)	3 T	3D CSI multiple Regionen (je 20 cm ³)	PDE ↑ im Thalamus, rechter ventraler Hippocampus, ↓ rechtem DLPFC, inferiorem frontalen Kortex, superiorem temporalen Gyrus bei FEP. PME ↑ im Hippocampus und im linken ACC von FEP.

C Fragebögen

Tabelle 20: Gesundheitsfragebogen. Fragebogen zur Erfassung anamnestischer Daten, sowie Fragen zur MRT-Tauglichkeit.

5.1.1.1 Gesundheitsfragebogen	
<p>Liebe Studienteilnehmer!</p> <p>Vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie.</p> <p>Zur Planung der Untersuchungen benötigen wir vorab einige Informationen über Sie.</p> <p>Im nachfolgenden Fragebogen bitten wir Sie daher um Angaben zu Ihrer Gesundheit und möglichen Erkrankungen (derzeit und in der Vergangenheit), sowie bestimmten Erkrankungen in der Familie. Bitte beantworten Sie alle Fragen sorgfältig und nach bestem Wissen.</p> <p>Alle Angaben werden vertraulich behandelt und unterliegen datenschutzrechtlichen Bestimmungen; sie werden geschützt aufbewahrt und sind nur den an der Studie beteiligten Mitarbeitern zugänglich.</p> <p>Vielen Dank für Ihre Unterstützung!</p>	
Allgemeine Angaben	
Name, Vorname	
Geburtsdatum (Alter)	
Geburtsort	
Geschlecht:	
Händigkeit:	
Straße, Hausnummer	
PLZ, Wohnort	
Telefon	
E-Mail-Adresse	
Höchster erreichter Bildungsabschluss:	<input type="checkbox"/> kein Schulabschluss <input type="checkbox"/> Hauptschule / Volksschule <input type="checkbox"/> mittlere Reife / Realschule <input type="checkbox"/> Fachhochschulreife <input type="checkbox"/> Abitur / Allg. Hochschulreife <input type="checkbox"/> akademischer Abschluss <input type="checkbox"/> Berufsschule / Berufsfachschule <input type="checkbox"/> sonstiges _____
Berufliche Situation	
MRT-Tauglichkeit	
<p>Da die Magnetresonanztomographie (MRT) auf magnetischen Effekten beruht und im Untersuchungsraum ein starkes Magnetfeld herrscht, dürfen keine Metallteile in diesen Raum gelangen. Bitte beantworten Sie daher folgende Fragen sehr gewissenhaft und fragen Sie bei Unklarheiten unsere Mitarbeiter.</p>	
Tragen Sie einen Herzschrittmacher?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wurden Sie schon einmal am Kopf operiert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Befinden sich in Ihrem Körper Metallclips (z. B. nach Operationen)?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Haben Sie einen Unfall mit Metallsplintern erlitten oder in einem Metallberuf gearbeitet?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Befinden sich in Ihrem Körper Metallimplantate (Schrauben, Drähte, Platten, z. B. nach Knochenbrüchen)?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Tragen Sie entfernbar Zahnprothesen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Haben Sie Tätowierungen oder nutzen Sie Permanent-Make-Up?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Bei Frauen: benutzen Sie eine Spirale/ ein Diaphragma?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Angaben zur Gesundheit I		
Leiden oder litten Sie an einer der folgenden psychischen Erkrankungen:		
- Depression oder manisch-depressive Erkrankung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Psychose (z. B. Schizophrenie, „Drogenpsychose“...)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Suchterkrankung (z. B. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Essstörung (z. B. Magersucht)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Andere psychische Erkrankungen. Wenn ja, welche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Nehmen Sie derzeit Medikamente? Wenn ja welche	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Waren Sie jemals in psychiatrischer, psychotherapeutischer Behandlung oder Beratung?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Leiden oder litten Sie an Lese-Rechtschreibschwäche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Angaben zur Gesundheit II		
Leiden oder litten Sie an einer der folgenden neurologischen Erkrankungen:		
- Epilepsie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Parkinson-Krankheit	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Multiple Sklerose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Andere neurologische Erkrankungen:		
Leiden oder litten Sie an einer der folgenden körperlichen Erkrankungen:		
- Bluthochdruck oder andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Asthma	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Infektionskrankheit(en)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Erkrankungen der Lunge, Leber oder Nieren	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Schilddrüsen-/endokrinologische Erkrankungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Stoffwechsel- oder Hautkrankheiten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Andere Erkrankungen		
Haben Sie je eine Gehirnerschütterung oder ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten (mit/ohne Bewusstseinsverlust)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Angaben zu Genussmittel-/ Drogenkonsum		
Aktuell:		
Kaffee	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Wenn ja, wie viel:
Tee	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Wenn ja, wie viel:
Alkohol	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Wenn ja, wie viel:
Nikotin	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Wenn ja, wie viel:
Drogen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Wenn ja, welche und wie viele:
Schlafmittel	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Wenn ja, welche und wie viele:
In der Vergangenheit:		
Drogenkonsum	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Wenn ja, welche und wie viel:
		Wenn ja, wann:

Tabelle 21: *Symptom-Checklist-90-Revised (SCL-90-R)*.

SCL90-R	Datum:
Patientencode:	
<p>Sie finden auf diesem Blatt eine Liste von Problemen und Beschwerden, die man manchmal hat. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch und entscheiden Sie, wie sehr Sie in den letzten sieben Tagen durch diese Beschwerden gestört oder bedrängt worden sind. Überlegen Sie bitte nicht erst, welche Antwort „den besten Eindruck“ machen könnte, sondern antworten Sie so, wie es für Sie persönlich zutrifft. Kreuzen Sie bitte hinter jeder Frage nur die Zahl an, die die für Sie am besten zutreffende Antwort kennzeichnet. Streichen Sie versehentliche Antworten deutlich durch und kreuzen Sie danach das richtige Kästchen an. Bitte beantworten Sie JEDE Frage! Alle Ihre Antworten werden selbstverständlich vertraulich behandelt.</p> <p>Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...? 0 = überhaupt nicht, 1 = ein wenig, 2 = ziemlich, 3 = stark, 4 = sehr stark</p>	
1. Kopfschmerzen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
2. Nervosität oder innerem Zittern	0 – 1 – 2 – 3 – 4
3. immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht mehr aus dem Kopf gehen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
4. Ohnmachts- oder Schwindelgefühlen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
5. Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität	0 – 1 – 2 – 3 – 4
6. allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
7. der Idee, dass irgendjemand Macht über Ihre Gedanken hat	0 – 1 – 2 – 3 – 4
8. dem Gefühl, dass andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten Schuld sind	0 – 1 – 2 – 3 – 4
9. Gedächtnisschwierigkeiten	0 – 1 – 2 – 3 – 4
10. Beunruhigung wegen Achtlosigkeit und Nachlässigkeit	0 – 1 – 2 – 3 – 4
11. dem Gefühl, leicht reizbar und verärgerter zu sein	0 – 1 – 2 – 3 – 4
12. Herz- und Burstscherzen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
13. Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Straße	0 – 1 – 2 – 3 – 4
14. Energielosigkeit oder Verlangsamung in den Bewegungen oder im Denken	0 – 1 – 2 – 3 – 4
15. Gedanken, sich das Leben zu nehmen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
16. Hören von Stimmen, die sonst keiner hört	0 – 1 – 2 – 3 – 4
17. Zittern	0 – 1 – 2 – 3 – 4
18. dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann	0 – 1 – 2 – 3 – 4
19. schlechtem Appetit	0 – 1 – 2 – 3 – 4
20. Neigung zum Weinen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
21. Schüchternheit oder Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht	0 – 1 – 2 – 3 – 4
22. der Befürchtung, ertappt oder erwischt zu werden	0 – 1 – 2 – 3 – 4
23. plötzlichem Erschrecken ohne Grund	0 – 1 – 2 – 3 – 4
24. Gefühlsausbrüchen, gegenüber denen Sie machtlos waren	0 – 1 – 2 – 3 – 4
25. Befürchtungen, wenn Sie alleine aus dem Haus gehen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
26. Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge	0 – 1 – 2 – 3 – 4
27. Kreuzschmerzen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
28. dem Gefühl, dass es Ihnen schwer fällt, etwas anzufangen	0 – 1 – 2 – 3 – 4

ANHANG

29. Einsamkeitsgefühlen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
30. Schermut	0 – 1 – 2 – 3 – 4
31. dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
32. dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren	0 – 1 – 2 – 3 – 4
33. Furchtsamkeit	0 – 1 – 2 – 3 – 4
34. Verletzlichkeit in Gefühlsdingen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
35. der Idee, dass andere Leute von Ihren geheimsten Gedanken wissen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
36. dem Gefühl, dass andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind	0 – 1 – 2 – 3 – 4
37. dem Gefühl, dass die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können	0 – 1 – 2 – 3 – 4
38. der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, dass alles richtig ist	0 – 1 – 2 – 3 – 4
39. Herzklopfen oder Herzjagen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
40. Übelkeit oder Magenverstimmung	0 – 1 – 2 – 3 – 4
41. Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
42. Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen)	0 – 1 – 2 – 3 – 4
43. dem Gefühl, dass andere Sie beobachten oder über Sie reden	0 – 1 – 2 – 3 – 4
44. Einschlafschwierigkeiten	0 – 1 – 2 – 3 – 4
45. Schwierigkeiten, sich zu entscheiden	0 – 1 – 2 – 3 – 4
46. Schwierigkeiten beim Atmen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
47. Leere im Kopf	0 – 1 – 2 – 3 – 4
48. Hitzewallungen und Kälteschauern	0 – 1 – 2 – 3 – 4
49. Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn, Zug	0 – 1 – 2 – 3 – 4
50. Konzentrationsschwierigkeiten	0 – 1 – 2 – 3 – 4
51. Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
52. dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun.	0 – 1 – 2 – 3 – 4
53. der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden	0 – 1 – 2 – 3 – 4
54. einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft	0 – 1 – 2 – 3 – 4
55. dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben	0 – 1 – 2 – 3 – 4
56. Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
57. dem Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein	0 – 1 – 2 – 3 – 4
58. Schweregefühl in den Armen oder den Beinen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
59. Gedanken an den Tod und ans Streben	0 – 1 – 2 – 3 – 4
60. dem Drang, sich zu überessen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
61. einem unbehaglichen Gefühl, wenn Leute Sie beobachten oder über Sie reden	0 – 1 – 2 – 3 – 4
62. dem Auftauchen von Gedanken, die nicht Ihre eigenen sind	0 – 1 – 2 – 3 – 4
63. dem Drang, jemanden zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerz zuzufügen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
64. frühem Erwachen am Morgen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
65. zwanghafter Wiederholung derselben Tätigkeit wie Berühren, Zählen, Waschen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
66. unruhigem oder gestörtem Schlaf	0 – 1 – 2 – 3 – 4
67. dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern	0 – 1 – 2 – 3 – 4

ANHANG

68. Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
69. starker Befangenheit im Umgang mit anderen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
70. Abneigung gegen Menschenmengen, z. B. beim Einkaufen oder im Kino	0 – 1 – 2 – 3 – 4
71. einem Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist	0 – 1 – 2 – 3 – 4
72. Schreck- und Panikanfällen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
73. Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit	0 – 1 – 2 – 3 – 4
74. Nervosität, wenn Sie alleine gelassen werden	0 – 1 – 2 – 3 – 4
75. mangelnder Anerkennung Ihrer Leistungen durch andere	0 – 1 – 2 – 3 – 4
76. Einsamkeitsgefühlen, selbst wenn Sie in Gesellschaft sind	0 – 1 – 2 – 3 – 4
77. der Neigung, immer wieder in Erörterungen oder Auseinandersetzungen zu geraten	0 – 1 – 2 – 3 – 4
78. so starker Ruhelosigkeit, dass Sie nicht still sitzen können	0 – 1 – 2 – 3 – 4
79. dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit Gegenständen zu werfen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
80. dem Gefühl, wertlos zu sein	0 – 1 – 2 – 3 – 4
81. der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
82. dem Gefühl, dass Ihnen etwas Schlimmes passieren wird	0 – 1 – 2 – 3 – 4
83. dem Gefühl, dass die Leute Sie ausnutzen, wenn Sie es zulassen würden	0 – 1 – 2 – 3 – 4
84. schreckenerregenden Gedanken und Vorstellungen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
85. Schuldgefühlen	0 – 1 – 2 – 3 – 4
86. sexuellen Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für Sie sind	0 – 1 – 2 – 3 – 4
87. dem Gedanken, dass Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten	0 – 1 – 2 – 3 – 4
88. dem Gedanken, dass etwas ernstlich mit Ihrem Körper nicht in Ordnung ist	0 – 1 – 2 – 3 – 4
89. dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe fühlen zu können	0 – 1 – 2 – 3 – 4
90. dem Gedanken, dass irgendetwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist	0 – 1 – 2 – 3 – 4

Auswertung:

1. $(\text{Summe der Itemwerte einer Skala}) \div (\text{Anzahl der Items der Skala})^* = \text{Skalenwert}$
 * jeweils Anzahl der *missing data* der Skala abziehen
2. Summe der Anzahl der Itemwerte größer Null (= Items, bei denen Patient Belastung zeigt) pro Skala
3. Berechnung der Globalen Kennwerte
 $\text{GSI} = (\text{Summe der Skalenwerte}) \div (\text{Anzahl der beantworteten Items})$
 $\text{PST} = \text{Summe der Items größer Null aller Skalen}$
 $\text{PSDI} = (\text{Summe der Skalenwerte}) \div \text{PST}$
4. T-Werte ermitteln: T-Werte stellen an Geschlecht und Alter angepasste Werte dar. Diese können aus Tabellen ermittelt werden.
 Bewertung der Schwere der Beeinträchtigung: „psychisch auffällig belastet“ wenn T-Wert des GSI ≥ 63
 Ausprägung der Skalen:
 - T-Wert ≥ 60 : erhöht
 - T-Wert 60-64: leicht erhöht
 - T-Wert 65-69: deutlich erhöht
 - T-Wert 70-74: stark erhöht
 - T-Wert 75-80: sehr stark erhöht

Tabelle 22: Brief Psychiatric Rating Scale - Expanded Version (BPRS-E)

BPRS		Date:							
Patient's Code:		Interviewer:							
<p>Instructions: This form consists of 24 symptom constructs each to be rated on a 7-point scale of severity ranging from „not present“ to „extremely severe“. Circle the number headed by the term that best describes the patient's present condition.</p> <p>1 = not present, 2 = very mild, 3 = mild, 4 = moderate, 5 = moderately severe, 6 = severe, 7 = extremely severe, NA = not assessed</p>									
1. Somatic concern	NA	1	2	3	4	5	6	7	
2. Anxiety	NA	1	2	3	4	5	6	7	
3. Depression	NA	1	2	3	4	5	6	7	
4. Guilt	NA	1	2	3	4	5	6	7	
5. Hostility	NA	1	2	3	4	5	6	7	
6. Suspiciousness	NA	1	2	3	4	5	6	7	
7. Unusual thought content	NA	1	2	3	4	5	6	7	
8. Grandiosity	NA	1	2	3	4	5	6	7	
9. Hallucinations	NA	1	2	3	4	5	6	7	
10. Disorientation	NA	1	2	3	4	5	6	7	
11. Conceptual disorganization	NA	1	2	3	4	5	6	7	
12. Excitement	NA	1	2	3	4	5	6	7	
13. Motor retardation	NA	1	2	3	4	5	6	7	
14. Blunted affect	NA	1	2	3	4	5	6	7	
15. Tension	NA	1	2	3	4	5	6	7	
16. Mannerisms and posturing	NA	1	2	3	4	5	6	7	
17. Uncooperativeness	NA	1	2	3	4	5	6	7	
18. Emotional withdrawal	NA	1	2	3	4	5	6	7	
19. Suicidality	NA	1	2	3	4	5	6	7	
20. Self-neglect	NA	1	2	3	4	5	6	7	
21. Bizarre behaviour	NA	1	2	3	4	5	6	7	
22. Elevated mood	NA	1	2	3	4	5	6	7	
23. Motor hyperactivity	NA	1	2	3	4	5	6	7	
24. Distractibility	NA	1	2	3	4	5	6	7	
Auswertung:									
<i>Psychological discomfort</i>	(Summe der Items: 1, 2, 5, 6, 9, 19)								
<i>Negative symptoms</i>	(Summe der Items: 3, 13, 16, 20)								
<i>Positive symptoms</i>	(Summe der Items: 4, 8, 11, 12, 15, 18, 21)								
<i>Resistance</i>	(Summe der Items: 6, 10, 14, 17, 22, 23)								
Gesamtsummenscore	(Summe aller Items)								

D Danksagung

Allen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben und mich während dieser Zeit unterstützt und begleitet haben, möchte ich herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. habil. Stefan Smesny für die Möglichkeit zur Bearbeitung dieses interessanten Themas. An dieser Stelle möchte ich mich bei ihm besonders für die sehr persönliche Betreuung und die Bereitschaft zu vielen Gesprächen und Diskussionen während des Entstehungsprozesses der vorliegenden Arbeit bedanken. Seine Anregungen und Denkanstöße, aber auch der Freiraum zum selbständigen wissenschaftlichen Arbeiten, den er mir bei der Erstellung der Arbeit gewährt hat, haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Bei Herrn Dr.-Ing. Alexander Gussew möchte ich mich für die Unterstützung bei der spektroskopischen Datenerhebung, sowie die geduldigen Erläuterungen und Hilfestellungen bei allen physikalischen und technischen Fragen bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Mario Walther für die wertvolle und engagierte Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit, die auch nach seinem Wechsel an die EAH Jena fortbestand.

Ein Dank geht ebenfalls an die gesamte Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. med. habil. S. Smesny. Die gegenseitige Unterstützung, die Motivation und der inhaltliche Austausch waren mir stets eine große und wertvolle Hilfe.

Mein Dank gilt darüber hinaus der Studienstiftung des deutschen Volkes für die finanzielle Unterstützung und die vielen bereichernden Kontakte und Erfahrungen im Laufe meiner Studienzeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mir während der gesamten Zeit durch ihren Rückhalt und ihre Unterstützung Kraft und Motivation gegeben haben.

E Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. habil. Stefan Smesny, Dr.-Ing. Alexander Gussew, Prof. Dr. Mario Walther.

dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Diana Berberich