

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. THOMAS FRODL

Schizophrenie als Korrelat dysfunktioneller Konnektivität – eine fMRT-Studie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Josephine Schneider

2019

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. THOMAS FRODL

Schizophrenie als Korrelat dysfunktioneller Konnektivität – eine fMRT-Studie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Josephine Schneider

2019

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Frodl
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Berthold Schalke
Tag der mündlichen Prüfung:	15. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	8
1.1 Definition und Prävalenz	8
1.2 Geschichte.....	9
1.3 Ätiologische Konzepte.....	10
1.3.1 Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell	10
1.3.2 Die genetische Hypothese	10
1.3.3 Die Dopamin-Hypothese.....	11
1.3.4 Weitere Neurotransmitter und ihre Rolle in der Entstehung der Schizophrenie	11
1.3.5 Strukturelle Veränderungen.....	11
1.4 Allgemeine Bildgebung.....	12
1.4.1 Funktionelle Bildgebung	12
1.4.1.1 Funktionelle Magnetresonanztomografie	12
1.4.1.1.1 <i>Resting State</i> -fMRT	13
1.5 Derzeitiger Stand der Forschung.....	13
1.5.1 Das <i>Default Mode</i> Netzwerk (DMN)	14
1.5.2 Das Exekutivnetzwerk (EN)	17
2. FRAGESTELLUNG.....	22
3. METHODEN	23
3.1 Ethik.....	23
3.2 Patienten und Probanden	23
3.3 Demografische Daten	24
3.4 Untersuchungen und Tests.....	25
3.4.1 Bildgebende Verfahren.....	25
3.4.1.1 Magnetresonanztomografie	25
3.4.1.1.1 Funktionelle Magnetresonanztomografie.....	26
3.4.1.1.1.1 <i>Resting State</i> -fMRT.....	27
3.4.2 Neuropsychologische Testungen.....	27
3.4.2.1 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWI-E).....	28

3.4.2.2 Positiv- und Negativsyndromskala (PANSS).....	30
3.4.2.3 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	31
3.4.2.4 Barrat Impulsiveness Scale (BIS-11)	31
3.4.2.5 Beurteilung der Minussymptomatik (SANS-K)	32
3.4.2.6 Skala zur Erfassung von Positivsymptomen (SAPS-K).....	33
3.4.2.7 Abnormal involuntary movement scale (AIMS)	34
3.4.2.8 Barnes Akathisie Skala (BAS).....	35
3.4.2.9 Extrapiramidale Symptom Skala (EPS).....	36
3.4.2.10 The Modified Overt Aggression Scale (MOAS).....	38
3.4.2.11 Global Assessment Scale (GAS).....	38
3.5 Messbedingungen und Präprozessierung der Daten.....	40
3.5.1 MRT-Messbedingungen.....	40
3.5.2 Prozessierung der Daten mit Conn.....	40
3.6 Statistische Analyse.....	42
4. ERGEBNISSE.....	44
4.1 Soziodemografische Daten.....	44
4.2 Psychopathologische Testung.....	46
4.3 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene.....	47
4.4 Netzwerke und Auffälligkeiten.....	48
4.5 Korrelationen	68
4.5.1 Korrelation Konnektivität und Ergebnis BPRS	68
4.5.2 Korrelation Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung.....	86
5. DISKUSSION	104
5.1 Ergebnisse interpretieren und mit anderen Autoren vergleichen	104
5.1.1 Konnektivität.....	104
5.1.1.1 DMN-Konnektivität	104
5.1.1.2 EN-Konnektivität.....	106
5.1.1.3 Globale Untersuchung.....	110
5.1.2 BPRS und Konnektivität-Korrelation.....	110
5.1.3 Alter bei Diagnosestellung und Konnektivität - Korrelation.....	111
5.2 Limitationen der Studie.....	114

5.3 Schlussfolgerung	115
5.4 Ausblick und praktische Konsequenzen.....	117
5.5 Verbesserungsvorschläge, weitere Untersuchungen, Spekulationen.....	117
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	119
7. REFERENZEN	122
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	137
9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	141
10. DANKSAGUNG.....	145
11. LEBENSLAUF	146

1. Einleitung

1.1 Definition und Prävalenz

Die Schizophrenie, eine der bekanntesten psychiatrischen Erkrankungen weltweit, gilt in der Allgemeinbevölkerung als eine Psychose, welche mit Wahn und Stimmenhören einhergeht. Vielmehr gilt jedoch, dass abhängig von ihrer Verlaufsform, diverse Pathologien eine wesentlich komplexere Symptomatik auslösen als allgemein bekannt ist.

Die Symptomatik lässt sich in Positiv- und Negativsymptome einteilen, wobei als Leitsymptome Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Ich-Störungen, sowie Affektverflachung und sozialer Rückzug zu nennen sind (1).

Das Lebenszeitrisiko an einer Schizophrenie zu erkranken liegt weltweit bei ca. 0,87 % (2), wobei sich eine familiäre Häufung zeigt. In Deutschland entspricht dies in etwa einer Anzahl von 700.000 Erkrankten, weltweit wird von 60 Millionen Betroffenen ausgegangen. Die jährliche Inzidenz wird auf 0,01 bis 0,02 % geschätzt (3). Ein Häufigkeitsgipfel ist im Bereich zwischen dem 15. und 24. Lebensjahr zu beobachten (4), wobei beide Geschlechter gleichhäufig betroffen sind. Interessanterweise zeigte sich, dass Männer im Durchschnitt früher erkranken als Frauen. Ferner wurde bei Frauen ein zweiter Erkrankungsgipfel im Alter von 55 bis 64 Jahren beobachtet, weshalb ein Einfluss des Östrogenspiegels auf die Ätiopathogenese der Schizophrenie vermutet wird (4). Dies lässt vermuten, dass der Östrogenspiegel eine Rolle im Zusammenhang mit der Entstehung einer Schizophrenie spielt.

Klassifiziert wird die Schizophrenie einerseits anhand des ICD-10 und andererseits durch die DSM-IV. Beide Diagnosesysteme weisen diverse Gemeinsamkeiten, aber auch einige Unterschiede auf, z.B. die Gliederung in verschiedene Subtypen.

Nach ICD-10, der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, lässt sich die schizophrene Symptomatik in 9 verschiedene Gruppen einteilen. Für eine eindeutige Diagnose muss entweder von den Gruppen 1 bis 4 mindestens ein Merkmal ausgeprägt vorliegen oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5 bis 8 auftreten. Auf Basis des ICD-10 müssen die Krankheitszeichen mehr als einen Monat fast ununterbrochen bestehen, um eine sichere Diagnose zu gewährleisten. Der ICD-10 unterscheidet zwischen Paranoid-halluzinatorischer Schizophrenie (F20.0), Hebephrener Schizophrenie (F20.1), Katatoner Schizophrenie (F20.2), Undifferenzierter Schizophrenie (F20.3), Postschizophrener Depression (F20.4), Schizophrenen Residuen (F20.5), der Schizophrenia simplex (F20.6) und

sonstigen Schizophrenien (F20.8), sowie schizotypen (F21) und schizoaffektiven Störungen (F25).

Ähnlich zu den ICD-10 Kriterien sind die Kennzeichen der DSM-IV, der *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Hier werden die Kriterien A bis F aufgeführt (5), mit deren Hilfe eine eindeutige Diagnosestellung möglich ist. Obwohl die Schizophrenie aufgrund der relativ geringen Prävalenz nicht als typische Volkskrankheit eingestuft wird, gilt sie gemäß *WHO* als eine der weltweit teuersten Erkrankungen und als die kostenintensivste psychiatrische Erkrankung, deren durchschnittliche, direkte Behandlungskosten bei ca. 14.000 Euro liegen (6). Gründe hierfür sind der chronische Verlauf, die Beeinträchtigung der Fähigkeit zum selbständigen Leben sowie die für einen Therapiefortschritt erforderlichen pharmakologischen Interventionen. Entscheidend für die Prognose ist besonders der Zeitpunkt der medikamentösen Intervention. Je früher die Therapie mit Neuroleptika begonnen wird, desto größer sind die Chancen auf Heilung oder Linderung der Symptomatik (7).

Zusammenfassend sind schizophrene Erkrankungen eine heterogene Gruppe schwerwiegender psychischer Erkrankungen. Gemeinsam haben sie eine genetische Prädisposition, eine hirnorganische Ursache, sowie Denkstörungen, Störungen des Ich-Erlebens und Wahrnehmungsstörungen. Symptome sind einzuteilen in die sogenannten Grund- und in die akzessorischen Symptome. Zu den Grundsymptomen zählen die Assoziation (assoziative Lockerung), die Affektverflachung, die Ambivalenz und der Autismus. Zu den akzessorischen Symptomen werden u.a. Wahn und Halluzination gezählt (8).

1.2 Geschichte

1889 fasste Emil Kraepelin eine Gruppe von Syndromen als *Dementia praecox* zusammen (9). Dieser Überbegriff beinhaltete verschiedene Subgruppen, die alle als Gemeinsamkeit die Niveausenkung der intellektuellen Funktion hatten. Zu diesen Untergruppen zählten der katatone Typ, der hebephrene Typ, der paranoide Typ und der Simplex-Typ (10). Im Jahre 1911 wurde der Begriff der *Dementia praecox* abgelöst und von dem Psychiater Eugen Bleuler durch den Begriff Schizophrenie ersetzt (11). Zurückzuführen war diese Umbenennung auf die Überzeugung Bleulers, dass es sich bei der Heterogenität der Symptome nicht um eine Krankheitsentität handeln kann, sondern dass vielmehr von einer Gruppe von Krankheiten – der Gruppe der

Schizophrenien – gesprochen werden muss. Für die systematische Erfassung der Schizophrenien setzte sich Bleulers Einteilung in Grundsymptome und akzessorische Symptome bis heute durch. Ebenso wird die Einteilung in primäre und sekundäre Krankheitszeichen im klinischen Alltag verwendet (12).

1.3 Ätiologische Konzepte

Die Ursachen der Schizophrenie sind bis heute trotz umfangreicher Forschung nicht vollständig geklärt. Angenommen wird jedoch eine organische Ursache, welche die komplexe Symptomatik auslöst und aufrechterhält. Aufgrund ihrer heterogenen Störungsbilder muss aber davon ausgegangen werden, dass nicht eine Ursache allein Krankheitsauslöser sein kann, sondern dass vielmehr eine multifaktorielle Genese ursächlich für den Krankheitsausbruch ist.

In diesem Rahmen haben sich viele verschiedene Hypothesen etabliert, welche ihre Ursprünge hauptsächlich auf Transmitter- oder genetischer Ebene haben. Weiterhin wird die Relevanz des sogenannten Vulnerabilitäts-Stress-Modells diskutiert.

1.3.1 Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell postuliert, dass durch diverse genetische bzw. entwicklungsbiologische Faktoren biochemische Prozesse im Gehirn im Hinblick auf eine erhöhte Vulnerabilität für eine schizophrene Erkrankung verändert werden können und schon lange vor Ausbruch der Krankheit bestehen. Zu beachten ist hierbei allerdings, dass der Faktor der Vulnerabilität allein nicht ausreichend ist, um die Krankheit auszulösen. Eine weitere Größe, wie z. B. Stress als Umweltfaktor, ist essentiell, um das bereits „geschwächte“ Gehirn anzugreifen (13,14)

1.3.2 Die genetische Hypothese

Zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts erkannte Emil Kraepelin eine familiäre Häufung bei schizophrenen Patienten, weshalb bei der Entstehung der Schizophrenie auch von einer genetischen Disposition ausgegangen werden muss. Diese allein reicht allerdings nicht aus, um die Krankheit auszulösen. Sie ist lediglich einer von vielen Faktoren, die im Zusammenspiel krankheitsursächlich sein können (15). Es konnte erfasst werden, dass Kinder schizophrener Eltern ein erhöhtes Krankheitsrisiko haben. Ist nur ein Elternteil betroffen, liegt die Gefahr zu erkranken bei 13 %. Sind Mutter und Vater betroffen, steigt das Risiko zu erkranken sogar auf bis zu 46 %. Auch innerhalb

einer Generation treten Schizophrenien gehäuft auf, so sind beispielsweise Geschwister von Erkrankten mit einem Risiko von 9 % zu erkranken behaftet. Bei Zwillingen steigt die Wahrscheinlichkeit abhängig vom Zwillingsgrad. Zweieiige Zwillinge weisen ein Risiko von 17 % auf, eineiige Zwillinge sogar eines von 48 % (5,16).

1.3.3 Die Dopamin-Hypothese

Die in den 1960er Jahren generierte Dopaminhypothese stützt sich auf die Vermutung eines Ungleichgewichts der Wirkung des Neurotransmitters Dopamin auf unterschiedliche Hirnabschnitte. Folge daraus ist eine erhöhte Konzentration in bestimmten Bereichen, welche zu einer erhöhten Zellaktivität führt. Untermauert wird diese Annahme durch die Tatsache, dass antidopaminerg wirkende Pharmaka, wie z.B. D2-Rezeptorenblocker, die Schizophrenie-Symptomatik lindern können. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Amphetamin, welches physiologisch die Freisetzung von Dopamin aus der Präsynapse reguliert, eine Amphetaminpsychose auslösen kann, sobald der Dopaminspiegel zu hoch ist. Jedoch ist diese Theorie vielseitig umstritten (17).

1.3.4 Weitere Neurotransmitter und ihre Rolle in der Entstehung der Schizophrenie

Neben dem Neurotransmitter Dopamin wird auch eine Relevanz des Neurotransmitters Glutamat diskutiert. Zu den Glutamatrezeptoren zählt u.a. der NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor). Es konnte gezeigt werden, dass gesunde Kontrollprobanden, deren NMDA-Rezeptoren blockiert wurden, eine schizoide Symptomatik entwickelten. Demzufolge kann eine verminderte Glutamatkonzentration am Rezeptor mögliche Ursache für die Entwicklung einer Schizophrenie sein (18)

1.3.5 Strukturelle Veränderungen

Neben den verschiedenen Transmittertheorien, spielt auch die strukturelle Veränderung des menschlichen Gehirns für die Erklärung einer Schizophrenie eine große Rolle. *Post mortem*-Untersuchungen an erwachsenen, chronisch erkrankten Patienten ergaben strukturelle Veränderungen im Bereich des Hippocampus, des Parahippocampus und der Amygdala in Form von vermindertem Volumen. Im Hippocampus war zusätzlich eine geringere Zellzahl nachweisbar (19). Aber nicht nur

diverse *post mortem*-Untersuchungen erlaubten Rückschlüsse auf die Ätiologie der Schizophrenie, auch mittels bildgebender Verfahren konnten zahlreiche strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns am lebenden Patienten dargestellt werden. Hierbei zeigte sich eine deutliche Volumenabnahme der grauen Substanz des limbischen Systems, des Assoziationskortexes, sowie des Thalamus und der Basalganglien.

Weiterhin ist eine Dysfunktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten anzunehmen (16,20,21)

1.4 Allgemeine Bildgebung

Unter dem Begriff der allgemeinen Bildgebung werden in der Medizin verschiedene Methoden zur nicht-invasiven, apparativen Untersuchung zusammengefasst, die zumeist für die Diagnostik von Krankheitsbildern eingesetzt werden. Durch sie ist es möglich zwei-, drei oder auch vierdimensionale Bilder von Strukturen und Organen im Organismus zu erhalten. In der Medizin wird die Röntgenstrahlung sowohl für die konventionelle Röntgenaufnahme oder Computergraphie (CT) genutzt. Weitere häufig genutzte Verfahren sind Magnetresonanztomographie (MRT), die Sonographie sowie szintigraphische Untersuchungen. Mit Hilfe dieser Verfahren lassen sich anatomische Strukturen oder funktionelle Prozesse des Organismus bildlich darstellen.

1.4.1 Funktionelle Bildgebung

Die funktionelle Bildgebung erlaubt es, Rückschlüsse auf die Physiologie des untersuchten Organs zu ziehen. Häufig genutzte Parameter hier sind der Blutfluss oder die Stoffwechselaktivität eines Organes. Zu diesen funktionellen Verfahren gehören als wichtigste Vertreter viele nuklearmedizinische Methoden, u.a. die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), verschiedene Formen der Perfusionsbildgebung (in Kombination mit CT oder MRT), aber auch das funktionelle MRT (fMRT).

1.4.1.1 Funktionelle Magnetresonanztomografie

Das fMRT ist ein funktionelles, bildgebendes Verfahren, welches die physiologische Aktivität der untersuchten Organe wiedergibt. Es basiert technisch auf der klassischen Magnetresonanztomographie und wird zumeist für Untersuchungen bestimmter Gehirnareale verwendet. Hierbei spielt die Blutoxygenierung eine große Rolle. Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und

desoxygeniertem Hämoglobin erlauben mit Hilfe des BOLD-Effektes (*Blood-Oxygen-Level-Dependent*) (22) eine bildliche Unterscheidung im fMRT. Durch verstärkte Aktivität bestimmter Hirnabschnitte steigt der Stoffwechsel und damit auch der Blutfluss überdurchschnittlich an, was das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin drastisch ändert (22–25). Diese Veränderung kann mittels fMRT detektiert und angezeigt werden. Die klassische fMRT-Untersuchung ist in drei Phasen gegliedert und beginnt mit einem kurzen, geringauflösenden *Prescan*. Dieser dient hauptsächlich der Überprüfung der Lage des Patienten. Der zweite Teil der Untersuchung dauert im Gegensatz zum ersten Abschnitt wesentlich länger. Hier wird in einem hochauflösenden Scan die Anatomie des zu untersuchenden Abschnitts abgebildet. Bei der dritten und letzten Phase handelt es sich um die sehr kurze EPI-Sequenz, die schließlich den BOLD-Effekt darstellt. In der Regel bekommt der Patient während dieser Zeit eine klar definierte Aufgabe zugewiesen, deren Repräsentanz in Form verstärkter Durchblutung in den verschiedenen Hirnarealen durch den BOLD-Effekt erfasst wird (26).

1.4.1.1.1 *Resting State*-fMRT

Das *Resting State*-fMRT, ist eine spezielle Form des fMRT. Hierbei hat der Patient keine spezifischen Aufgaben zu lösen, sondern wird vielmehr dazu angehalten, sich während der Untersuchung ruhig zu verhalten. Hintergrund des *Resting State*-fMRTs ist dabei die Tatsache, dass sämtliche Hirnregionen auch ohne explizite Aufgabe unterschiedlich aktiv sind und jederzeit der BOLD-Effekt zu Tage tritt (27). Außerdem konnte mit Hilfe des *Resting State*-MRT gezeigt werden, dass BOLD-Signalveränderungen mit sogenannten *Resting State*-Netzwerken in Verbindung stehen (28,29).

1.5 Derzeitiger Stand der Forschung

Aufgrund der ständigen Weiterentwicklung und Verbesserung des fMRTs konnten in den letzten Jahren viele Studien im Bereich der Neurowissenschaften Fortschritte verzeichnen. Besonders in der Schizophrenieforschung spielt diese Art der Untersuchung eine tragende Rolle, da anhand dieser *in vivo* Untersuchungen auch Langzeit- bzw. *Follow up*-Studien möglich und die Patienten keinerlei Strahlenbelastung ausgesetzt sind. Mit dieser Methode wurde beispielsweise herausgefunden, dass Patienten abnorme Gehirnaktivitäten während emotionaler

Prozesse, Entscheidungsfindung, Gedächtnistraining, Aufmerksamkeit und körperlich-motorischen Aufgaben aufweisen (26).

Ziel solcher Studien war es zu zeigen, wie sehr ein beeinträchtigt Nervensystem zu Verhaltensauffälligkeiten führen kann. Dazu wurden Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden mittels fMRT untersucht. Konnten die Patienten unter den gleichen Voraussetzungen wie die Kontrollen bestimmte Gehirnregionen nicht aktivieren, lag eine Schädigung des Nervensystems nahe (26). Diversen Studien zufolge ist eine Schädigung des Frontallappens ursächlich. Funktionen wie Emotionen, Kognition und Perzeption sind eingeschränkt (30) und lassen vermuten, dass die Schädigung hauptsächlich im präfrontalen Kortex lokalisiert ist (31). Da es sich beim präfrontalen Kortex bzw. beim Frontallappen nicht um ein funktionell homogenes Areal handelt, wurde dieser in Subareale unterteilt. In jeder Hemisphäre gibt es einen orbitalen, einen medialen und einen lateralen Frontallappen. Diesen funktionellen Bereichen werden spezifische Eigenschaften zugeteilt. Während der orbitale Anteil bei emotionalen Prozessen eine tragende Rolle spielt, ist der mediale Anteil vielmehr in *self-referential processing* oder die Selbsteinsicht involviert. Der laterale Abschnitt hingegen ist für kognitive Prozesse relevant (32). Eine Veränderung der Konnektivität dieser Areale ist nicht nur untereinander, sondern auch zu anderen Bereichen des menschlichen Gehirns Grundlage unseres Verständnisses zur Ätiologie der Schizophrenie. Zum Verständnis der folgenden Abschnitte ist es wichtig an dieser Stelle den Begriff der funktionellen Konnektivität (FC) zu definieren. Es handelt sich hierbei im Gegensatz zur strukturellen Konnektivität nicht um direkt messbare axonale Verbindungen, sondern vielmehr um mittels fMRT messbare Aktivitätsmuster zwischen einzelnen Arealen. Mittels dieser Aktivitäten kann versucht werden, auf eventuelle Verbindungen zu schließen (33). Aufgrund der Tatsache, dass der Frontallappen und damit der präfrontale Kortex eine wichtige Schaltstelle in der Ätiopathogenese der Schizophrenie ist, liegt der Fokus dieser Arbeit auf dem *Default Mode Netzwerk* (DMN) und dem Exekutivnetzwerk (EN).

1.5.1 Das *Default Mode* Netzwerk (DMN)

Beim *Default Mode* Netzwerk handelt es sich um eine 2001 mittels PET entdeckte funktionelle Einheit (34), dessen Regionen überwiegend im *Resting State* – also im Ruhezustand – aktiv sind (22,35). Es beinhaltet einen anterioren und einen posterioren Teil. Der anteriore Abschnitt besteht aus dem medialen präfrontalen Kortex (inklusive

Teilen des anterioren zingulären Kortex – AC) und der posteriore Anteil aus dem posterioren zingulären Kortex (PC), dem Praecuneus, dem inferioren parietalen Kortex, dem Hippocampus sowie dem lateralen temporalen Kortex (22,34,36,37). Die Vernetzung dieser Bereiche wurde nicht nur funktionell im Sinne synchroner neuronaler Aktivität, sondern auch strukturell durch Faserverbindungen belegt (36,38–40).

Die Besonderheit des DMN ist, dass es eine erhöhte Aktivität während sogenannter Ruhephasen aufweist und reizunabhängiges Denken erst ermöglicht (41,42). Es spielt eine große Rolle bei der Verarbeitung von Emotionen sowie der Selbsteinsicht (43). Während die anteriore Region hauptsächlich mit der Selbsteinsicht assoziiert ist und eine starke Konnektivität zum limbischen System (Amygdala) aufweist, ist der posteriore Abschnitt eher mit Erregung und dem bewussten Abrufen von Ereignissen aus der Vergangenheit verbunden. Er zeigt eine starke Verbindung zum Hippocampus sowie dem lateralen temporalen Kortex (44). Alle Einzelkomponenten des DMN wirken als Gemeinschaft und zeigen eine starke funktionelle Konnektivität während des Ruhezustandes (16,45).

Die tragende Rolle von Aktivität und funktioneller Konnektivität innerhalb des DMN ist Inhalt vieler Studien. Während Ersteres das Ausmaß der synaptischen Aktivität der am DMN beteiligten Einzelregionen beschreibt, handelt es sich bei der funktionellen Konnektivität um die Stärke des Zusammenwirkens zwischen den einzelnen Arealen (38).

Anomalien in den oben genannten Bereichen konnten bei schizophrenen Patienten ermittelt werden. Es ist allerdings zu betonen, dass die Forschungsergebnisse keinesfalls miteinander übereinstimmen (46). Erhöhte funktionelle Konnektivität (16,46–52), verminderte funktionelle Konnektivität (46,53–56) oder beides konnte bei Patienten beobachtet werden. Eine Studie konnte sogar belegen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und gesunden Probanden gibt (46,57). Eine Studiengruppe um Guo befasste sich mit genau dieser Thematik. Sie verwendeten die sogenannte *network homogeneity* (NH)-Methode, welche eine Beurteilung der Zusammenhänge innerhalb spezifischer Netzwerke und untersuchten Auffälligkeiten innerhalb des DMN bei Schizophrenen und Probanden ermöglicht (58,59). Mithilfe dieser Methode konnten sie belegen, dass Patienten sowohl erhöhte, als auch erniedrigte NH in bestimmten Gehirnbereichen aufwiesen. Auch hinsichtlich der regionalen Aktivität innerhalb des DMN wurde dieses Phänomen ersichtlich.

Sowohl eine verstärkte als auch abgeschwächte regionale Aktivität konnte innerhalb des mPFC (medialer präfrontaler Kortex) ermittelt werden (46,60,61). In einer Studie vom März 2017 fanden sie mittels ANCOVA (*analysis of covariance*) heraus, dass Patienten im Vergleich zu Probanden eine erhöhte fALFF (*fractional amplitude of low-frequency fluctuation*) im bilateralen superioren mPFC und dem bilateralen PC und PCu (Precuneus) aufwiesen. Zusätzlich zeigten Patienten auch eine gesteigerte fALFF im rechten superioren mPFC sowie dem linken PC und PCu im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (46).

Eine weitere Studiengruppe proklamierte, dass nicht nur eine Hyperaktivität, sondern auch eine Hyperkonnektivität im DMN ursächlich für gestörte Denkprozesse und kognitive Defizite bei schizophrenen Patienten sein könnte und diese weiterhin das Risiko zu erkranken erhöhen würden (16). Sie gehen davon aus, dass durch die Dysfunktion des DMN die Krankheit definierenden Positivsymptome, wie z. B. Halluzinationen und paranoide Ideen, hervorgerufen werden können (16,62). Innerhalb ihrer Untersuchungen konnten sie feststellen, dass Patienten eine stärkere Konnektivität als die Kontrollen aufwiesen. Besonders auffällig war dabei die Verbindung zwischen dem DMN und dem mPFC sowie dem DMN und dem PC (16), da diese signifikant höher waren als bei gesunden Kontrollprobanden. Hinsichtlich der psychopathologischen Auffälligkeiten konnte die Gruppe belegen, dass eine Hyperaktivität sowie eine Hyperkonnektivität innerhalb des DMN mit erhöhter Psychopathologie einhergeht. Sie bewiesen, dass eine erhöhte Konnektivität innerhalb des mPFC positiv mit der SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) korreliert (16).

Wang et al. beschäftigten sich mit Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des DMN (63). Besonderes Augenmerk legten sie hierbei auf Veränderungen innerhalb des Netzwerkes nach medikamentöser Einstellung mit Neuroleptika. Sie konnten feststellen, dass Patienten nach Therapiebeginn erhöhte FC im rechten superioren temporalen Gyrus, im rechten medialen frontalen Gyrus und im linken superioren frontalen Gyrus aufwiesen sowie eine erniedrigte FC im rechten PC/PCu hatten. Weiterhin belegten sie, dass die FC im rechten PC/PCu innerhalb des DMN negativ mit der Differenz der CGI (Clinical Global Impression) vor und nach Therapiebeginn korreliert. Dies lässt vermuten, dass die FC im DMN das Ansprechen auf antipsychotische Therapie prädiszieren kann.

Neben diesen oben genannten Studiengruppen haben sich viele weitere in der Vergangenheit mit den Besonderheiten der FC des DMN im *Resting State* beschäftigt. Palaniyappan et al. stellten nicht nur eine reduzierte Fläche des DMN, sondern auch anderer intrinsischer Netzwerke wie dem SN (*salience network*) und dem CEN (*cognitive-executive network*) bei schizophrenen Patienten fest. Sie zeigten, dass genau diese reduzierte Oberfläche innerhalb der verschiedenen Netzwerke mit der Symptomschwere assoziiert ist. Patienten mit erniedrigter Oberfläche wiesen also eine schwerere Symptomatik auf (64). Orliac et al. beobachteten eine reduzierte FC innerhalb des DMN bei Patienten, welche mit Problemen im abstrakten Denkvermögen, Depressionen und Wahnvorstellungen vergesellschaftet war (65). Snitz et al. entdeckten eine Hypoaktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) sowie dem AC (66). Lui et al. wiederum konnten vermerken, dass die ALFF im DMN signifikant erhöht war. Besonders stark war diese Erhöhung innerhalb des bilateralen präfrontalen und parietalen Kortex, dem linken superioren temporalen Kortex und dem rechten Nucleus caudatus. Auch sie beobachteten die positiven Effekte neuroleptischer Medikation, da eine gesteigerte regionale ALFF mit einer Symptomverbesserung vergesellschaftet war (67). Kraguljac et al. wiederum konnten keine Veränderung der funktionellen Konnektivität innerhalb des DMN bei schizophrenen Patienten vermerken (68).

Die oben genannten Beispiele stellen nur einen Bruchteil der zum Teil auch kontroversen Ergebnisse der Untersuchungen des DMN und dessen FC dar.

In der vorliegenden Arbeit wurden besonders der mPFC, der Lobus parietalis rechts und links (RLP, LLP), der PC sowie die Konnektivität zu den Regionen des Exekutivnetzwerkes und der netzwerkunabhängigen Areale untersucht.

1.5.2 Das Exekutivnetzwerk (EN)

Das Exekutivnetzwerk spielt eine relevante Rolle im Ablauf kognitiver Kontrolle. Mithilfe dieser Fähigkeit können Menschen ihr Verhalten und ihre Reaktionen steuern (69), Pläne schmieden, Probleme lösen, sich an unerwartete Situationen anpassen und sich an Regeln halten. Auch mehrere Dinge gleichzeitig zu bewerkstelligen, Flexibilität innerhalb des Denkens und Handelns sowie zielführendes Verhalten werden durch das Exekutivnetzwerk gewährleistet. Es handelt sich also um die essentiellen Gehirnstrukturen, welche Handeln und Denken erst ermöglichen (70). Als neurobiologisches Korrelat wird hauptsächlich der dlPFC angesehen (69,70).

Die exekutiven Funktionen lassen sich in drei Säulen aufteilen: Inhibition (und Störungskontrolle), Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität (71). Sie bilden die Grundlage nicht nur für die mentale, sondern auch die physikalische Gesundheit sowie die menschliche Entwicklung. Stress, Schlafmangel, Einsamkeit und Bewegungsarmut führen zur Schädigung der exekutiven Funktion. Außerdem gelten sie als trainierbar, können also mittels Übungen verbessert werden.

Eine Schädigung des Exekutivnetzwerks ist eine der am meisten beobachteten Korrelate bei schizophrenen Patienten. Nicht nur Einschränkungen bei planbasiertem Handeln, sondern auch in Bereichen der kognitiven Flexibilität, der Bearbeitung komplexer Probleme sowie Einschränkungen innerhalb des Arbeitsgedächtnisses (WM – *Working Memory*) wurden beobachtet. Diese Einschränkungen gehen mit einem neurobiologischen Korrelat einher. Mittels funktioneller Bildgebung konnte gezeigt werden, dass Betroffene eine Dysfunktion im PFC (präfrontaler Kortex) aufwiesen. Weiterhin wird vermutet, dass Negativsymptome bei schizophrenen Patienten durch diese Dysfunktion im Exekutivnetzwerk generiert werden können (70,72,73). Um die Zusammenhänge zwischen dem Exekutivnetzwerk und dem präfrontalen Kortex zu verstehen, ist es von Bedeutung, die funktionellen Abschnitte des Frontallappens näher zu betrachten. Er besteht aus einem motorischen sowie prämotorischen Sektor, einem paralimbischen Sektor (bestehend aus dem anterioren zingulären Komplex [Area 23, 32], dem paraolfaktorischen Gyrus [Area 25] und der posterioren orbitofrontalen Region) und einem heteromodalen Sektor ([Area 9,10,45,46,47] inklusive des jeweils anterioren Part der Areas 11 und 12) (70,74,75). Der präfrontale Kortex, welcher aus dem paralimbischen und dem heteromodalen Sektor besteht, kann wiederum in den dorsolateralen und den orbitofrontalen präfrontalen Kortex (bestehend aus dem Frontalpol sowie dem ventralen präfrontalen Kortex (vPFC)) unterteilt werden (70,76).

Der vPFC empfängt Informationen aus dem Hirnstamm sowie dem Dienzephalon bezüglich Aufmerksamkeit, Motivation und Emotion. Innerhalb des vPFC befindet sich der ventromediale PFC, welcher nicht nur Informationen aus dem dlPFC empfängt, sondern auch aus Regionen, die in emotionale Prozesse (Amygdala), Gedächtnis (Hippocampus) und komplexe visuelle Prozesse (temporaler Assoziationskortex) integriert sind.

Der dlPFC wiederum verfügt über Verbindungen zu Gehirnregionen, die in die motorische Kontrolle (Basalganglien, prämotorischer Kortex), Handlungsplanung

(Zingulum) sowie komplexe Prozessierung sensorischer Stimuli (temporaler und parietaler Assoziationskortex) integriert sind (70,77).

Zusammenfassend existieren innerhalb des PFC vier relevante Regionen: der ventromediale PFC, welcher primär in die Integration von Emotionen involviert ist; der dlPFC, der das Arbeitsgedächtnis (WM) sowie die EF gewährleistet; der mediale PFC, welcher für Aufmerksamkeit und Planung relevant ist und der Frontalpol, der für Planung und Selbstwahrnehmung/ Ich-Bewusstsein wichtig ist (70). Störungen des Exekutivnetzwerks sind die am meisten beobachteten Defizite bei Schizophrenen. Weiterhin sind Negativsymptome wie Apathie oder Sprachverarmung bei Schizophrenen sehr ähnlich im Vergleich zu den Symptomen, welche Patienten mit Läsionen innerhalb des dorsomedialen PFC sowie vergesellschafteten Strukturen aufweisen (78).

Schizophrene Patienten zeigen Defizite in Aufgaben, in welche der dlPFC involviert ist. Hier sind vor allem Integration neuer Information, Planung und Steuerung von zielorientiertem Verhalten sowie Flexibilität im Verhalten zu nennen. Diese Störungen können mittels neuropsychologischer Tests evaluiert werden, indem Konzeptualisierung, kognitive Flexibilität, Lösung komplexer Probleme und das WM überprüft und eingeschätzt werden (79).

Mittels des *Wisconsin-Card-Sorting-Test* (WCST), dem *Trail-Making-Test* (TMT) Teil B sowie dem *Verbal-Fluency-Test* konnten Einschränkungen der kognitiven Flexibilität bei schizophrenen Patienten gezeigt werden (70,80). Auch mittels des *Cambridge-Neuropsychological-Test – Automated-Battery's-intra- und-extradimensional-Task* – konnte die kognitive Flexibilität evaluiert werden. Hierbei zeigte sich, dass chronisch-krankte Patienten schlechtere Ergebnisse als gesunde Kontrollprobanden erzielten (70,81). Anhand des *Tower-of-London-Test* wurde bewiesen, dass Patienten eine Einschränkung innerhalb ihres Planungsvermögens aufwiesen, weiterhin wurde anhand dieses Tests gezeigt, dass Schizophrene Schwierigkeiten hatten, sobald sie dazu aufgefordert wurden, zwei Aufgaben gleichzeitig zu bewerkstelligen (70,81,82). Verhaltenskontrolle bzw. die Steuerung von Verhalten wurden in diversen Studien mittels des *Six-Elements-Test* erhoben. In diesem werden Patienten dazu angehalten, sechs verschiedene Aufgaben in einem bestimmten Zeitraum auszuführen. Patienten zeigten dabei eine schlechtere Performance als gesunde Kontrollprobanden (70,80,83–88). Auch mittels des *Frontal-Assessment-Battery-at bedside-Test* (FAB) konnten wichtige Erkenntnisse bezüglich Veränderungen des Exekutivnetzwerks

innerhalb des PFC bei Erkrankten ermittelt werden. Punktwerte innerhalb der sechs Untertests des FAB korrelierten hierbei positiv mit dem mittels PET gemessenen Metabolismus frontaler Hirnabschnitte bei Patienten (70,89). Außerdem konnte anhand des FAB festgestellt werden, dass schizophrene Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen schlechtere Ergebnisse innerhalb der Konzeptualisierung, Wortflüssigkeit sowie Sensibilität bei Störungen erzielten (83).

2009 fand die Studiengruppe um Minzenberg mittels funktioneller Bildgebung heraus, dass gesunde Kontrollprobanden und schizophrene Patienten zwar ungefähr gleiche kortiko-subkortikale neuronale Netzwerke bei *executiv-task-performance* aktivieren, die Patienten aber andere Aktivitätsmuster als die Kontrollen aufwiesen. Es konnte gezeigt werden, dass Schizophrene Defizite innerhalb des dIPFC, des AC sowie des mediodorsalen Nucleus des Thalamus aufwiesen. Weiterhin wurden gesteigerte Aktivitäten innerhalb anderer PFC-Regionen belegt, welche Minzenberg als kompensatorisch erachtete (90).

Eine weitere Studiengruppe beschäftigte sich 2005 mit der gleichen Thematik. Innerhalb ihrer Untersuchung mittels fMRT konnten sie belegen, dass Patienten eine geringere Aktivität im Vergleich zu den gesunden Kontrollen innerhalb des AC, des inferioren Frontalkortex sowie des rechten mittleren Frontalkortex aufwiesen (91). Diese Ergebnisse konnten durch eine Reihe weiterer, ähnlicher Untersuchungen bestätigt werden. Auch die Snitz et al. konnten mittels fMRT belegen, dass Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden eine Hypoaktivität innerhalb des präfrontalen Kortex sowie des AC aufwiesen (66).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Fokus auf das parietale Operculum (PO), den posterioren supramarginalen Gyrus (pSMG), den medialen frontalen Kortex (medFC), den AC sowie den mittleren frontalen Gyrus (midFG) gelegt, wobei nicht nur die Konnektivität innerhalb des Netzwerkes, sondern auch zum DMN und zu externen Regionen untersucht wurde. Weiterhin wurde untersucht, ob und inwiefern ein eventueller Zusammenhang zwischen Veränderungen in der Konnektivität und der Psychopathologie besteht.

Der AC ist Bestandteil des DMN, befindet sich im Frontallappen und ist in emotionale (92), kognitive (93) und Aufmerksamkeits-abhängige (94) Funktionen integriert (95).

Das PO, welches Bestandteil des Telencephalon ist, ist vorrangig in die Integration somatosensorischer Prozess involviert (96). Der pSMG ist neben anderen Arealen essentiell für die Sprache bzw. das Lesen (97). Der medFC ist für die exekutive

Kontrolle, die Erstellung einer Hierarchie im Rahmen von Handlungsabfolgen sowie die soziale Kognition relevant und hat seinen Sitz im Frontallappen (98). Der midFG spielt eine große Rolle bezüglich der Aufmerksamkeit und ist fester Bestandteil des dorsalen und ventralen Attentionnetzwerkes (99).

2. Fragestellung

Ziel der Studie ist die Untersuchung des *Default Mode Network* und des Netzwerkes der exekutiven Funktion im Kontext der psychopathologischen Testung.

Folgende Fragestellungen wurden hinsichtlich des Unterschiedes in der funktionellen Bildgebung und Psychopathologie zwischen Patienten mit einer Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden formuliert:

- 1) Gibt es Unterschiede in der Konnektivität im *Default Mode Network* und dem Exekutivnetzwerk sowie in der globalen Konnektivität zwischen Patienten und Probanden?

Hypothese: Schizophrene Patienten haben eine erhöhte Konnektivität gegenüber gesunden Kontrollprobanden.

- 2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Konnektivität und dem Erkrankungsbeginn bei schizophrenen Patienten?

Hypothese: Umso höher die Konnektivität bei Patienten ist, desto eher zeigen sich Symptome der Erkrankung.

- 3) Gibt es einen Zusammenhang zwischen Konnektivität und der *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS)?

Hypothese: Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Höhe der Konnektivität und der Summe des BPRS.

3. Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg am 13.06.2013 genehmigt. Die Patientenrekrutierung fand in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie auf den Stationen 20 A und 21 A des Bezirkskrankenhauses Regensburg statt. Die Teilnahme an der Studie wurde den Patienten angeboten und konnte jederzeit widerrufen werden. Alle Studienteilnehmer, ggf. auch deren rechtliche Betreuer, willigten schriftlich in die Teilnahme ein.

3.1 Ethik

Die Frage nach den ethischen Gesichtspunkten einer Studie ist ein wichtiger Punkt im Arbeitsprozess. Vergessen werden sollte bei keiner Arbeit, dass jede Untersuchung zusätzliche Belastung für den Patienten bedeutet. Nicht jeder stationäre Patient ist in einem Zustand diese zu bewältigen, weshalb auch kein Patient von der Studiengruppe zur Beteiligung gedrängt wurde. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und ohne finanzielle Gegenleistung. Der Patient wurde darüber informiert, dass Ergebnisse dieser Studie keinen direkten Einfluss auf seinen persönlichen Krankheitsverlauf haben würden, sondern dass er vielmehr einer späteren Generation an Schizophrenie erkrankten Menschen helfen würde. Viele Patienten waren dieser Studie gegenüber sehr offen und nahmen gerne teil.

Eine große Hürde war die MRT-Untersuchung. Einige Probanden waren von der Größe und den Geräuschen des Gerätes so abgeschreckt, dass sie die Untersuchung abbrachen und ihre Einwilligung zurückzogen.

3.2 Patienten und Probanden

20 gesunde Probanden und 19 nach ICD-10 diagnostizierte schizophrene Patienten (F20.x) bildeten das Kollektiv der Studie. Alle Teilnehmer mussten sich einem exakt gleichen Prozedere unterziehen, welches mit der Aufklärung begann. Diese erfolgte in der Regel ein bis zwei Tage vor der eigentlichen Untersuchung, sodass sowohl Patienten als auch Probanden ausreichend Bedenkzeit hatten. Die Einwilligung wurde entweder durch den Patienten selbst oder – falls vorhanden – durch den bei der Aufklärung anwesenden gesetzlichen Betreuer erteilt. Nach der Aufklärung und Einwilligung wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Zu den Einschlusskriterien gehörte primär das Alter (18 bis 65 Jahre).

Die Patienten und Probanden mussten weiterhin MRT-fähig sein. Das heißt, dass sämtliche Metallteile im Körper ein Ausschlusskriterium darstellten. Dazu zählten u. a. Insulinpumpen, Nervenstimulatoren, Herzschrittmacher und Piercings sowie Implantate. Ein weiteres Kriterium für die MRT-Fähigkeit war ebenfalls, ob der Proband Angst vor kleinen, engen Räumen hat. Viele Patienten verneinten zunächst die Frage zur Platzangst, revidierten diese Aussage jedoch bei der MRT-Untersuchung, was folglich zum Abbruch der Untersuchung führte. Weitere Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, neurologische Erkrankungen sowie der langjährige Konsum illegaler Substanzen. Alle Teilnehmer hatten nachweislich einen mittels HAWI-E ermittelten Intelligenzquotienten von über 80.

Die gesunden Teilnehmer mussten noch weitere Kriterien erfüllen. So zählten vergangene psychiatrische Krankheiten oder psychiatrisch erkrankte Familienangehörige ebenfalls zu den Ausschlusskriterien.

Im Anschluss an die Überprüfung der Ein- und Ausschlussbedingungen fanden die bildgebenden Untersuchungen statt. Danach wurde die Studie mit der neuropsychologischen Testung abgeschlossen.

3.3 Demografische Daten

Bei allen Studienteilnehmern wurden die demografischen Daten vor der bildgebenden Untersuchung und der neuropsychologischen Testung erhoben. Dazu zählten das Geschlecht, das Alter, der Familienstand, die Anzahl der Kinder sowie der familiäre und soziale Hintergrund (geschiedene Eltern, Kindheit auf dem Land/ Stadt, aufgewachsen in Heim/ bei Eltern, leibliche Eltern/ Pflegeeltern). Abgefragt wurden außerdem der Schulabschluss, die Berufsausbildung und die derzeitige Beschäftigung sowie der Lebensunterhalt und die Art der Wohnsituation. Im nächsten Schritt erfolgte die Dokumentation der Krankheitsvorgeschichte. Erhoben wurden hier somatische Parameter (Händigkeit, Größe, Gewicht), die Suchtanamnese (Nikotin, Alkohol, illegale Drogen – bei Konsum von illegalen Drogen musste die Teilnahme abgebrochen werden), die familiäre Anamnese sowie die psychiatrische Vorgeschichte (Alter bei: Beginn des Prodromalstadiums, Diagnosestellung, erste ambulante psychiatrischer Behandlung, erste stationäre psychiatrische Behandlung sowie Dauer und Anzahl stationärer Behandlungen und der genaue Typus der Schizophrenie). Ferner wurde eine aktuelle psychiatrische Anamnese mit erhoben.

Im letzten Schritt wurde die Vormedikation sowie die aktuelle Medikation dokumentiert. Anschließend folgte die Bildgebung und Testung.

3.4 Untersuchungen und Tests

3.4.1 Bildgebende Verfahren

Die Bildgebung in der Psychiatrie hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, was darauf zurückzuführen ist, dass sich die Neuroradiologie in der Vergangenheit hauptsächlich mit neurologischen und neurofunktionellen Erkrankungen des Zentralnervensystems beschäftigt hat. Später erst wurde erkannt, dass die neuroradiologische Diagnostik psychiatrischer Patienten einen Meilenstein der psychiatrischen Differentialdiagnostik darstellt.

Die apparativen Untersuchungen der Neuroradiologie reichen vom konventionellen Röntgen bis zur Computertomografie und der Magnetresonanztomografie und ihren Modifikationen wie der funktionellen Magnetresonanztomografie. Die Magnetresonanztomografie und ihre Modifikationen spielen in dieser Studie eine große Rolle und sollen deshalb im nächsten Abschnitt näher betrachtet werden.

3.4.1.1 Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie basiert auf der magnetischen Kernresonanz von Wasserstoffatomen. Diese besitzen jeweils nur ein positiv geladenes Proton und ein negativ geladenes Elektron und sind damit als Atom neutral geladen. Sie verfügen über eine als Kernspin bezeichnete Eigenschaft. Darunter ist der Eigendrehimpuls zu verstehen, welcher das Proton dazu bringt, sich kreiselartig um sich selbst zu bewegen (Präzisionsbewegung). Daraus resultiert ein magnetisches Moment des Wasserstoffkernes. Normalerweise befinden sich diese sogenannten Spins in einem ungeordneten Zustand. Durch Anlage eines äußeren starken Magnetfeldes richten sich die Protonen aber parallel und antiparallel. Da die parallele Ausrichtung minimal überwiegt entsteht ein resultierendes magnetisches Moment. Bewegt sich diese resultierende Magnetisierung, kann in einer Empfangsspule eine Spannung induziert werden.

MRT-Bilder werden erstellt, indem der Patient in ein starkes, gleichmäßiges Magnetfeld gelegt wird. Die Protonen im Körper des Patienten richten sich entlang des Magnetfeldes aus und es baut sich eine Nettomagnetisierung in Richtung des angelegten Magnetfeldes auf. Wird dann ein Hochfrequenzimpuls mit der Frequenz

des Eigendrehimpulses eingestrahlt, bewirkt dies eine Rotation der Magnetisierung um z.B. 90 Grad. Die bisher vorherrschende Longitudinal- wird zur Transversalmagnetisierung. Die nun senkrecht zum äußeren Magnetfeld stehende Transversalmagnetisierung fällt in den Ausgangszustand der longitudinalen Magnetisierung nach Abschaltung des Hochfrequenzimpulses zurück. Diese Rückkehr des Spins zum Hauptmagnetfeld erzeugt einen Strom, der von einer Empfängerspule detektiert werden kann, wodurch nach Fourieranalyse und Ortskodierung das MRT-Bild erzeugt wird (100).

3.4.1.1.1 Funktionelle Magnetresonanztomografie

Die funktionelle Magnetresonanztomografie ist eine Modifikationsart des klassischen MRT. Erste Ansätze entdeckten die Wissenschaftler Roy und Sherrington 1890 durch Experimente mit der zerebralen Durchblutung. Sie nahmen schon damals an, dass die Hirndurchblutung neuronale Aktivitäten widerspiegeln könnte (101).

1990 entwickelte Ogawa das erste funktionelle MRT (fMRT), was in den letzten Jahren dazu beigetragen hat, das Verständnis zerebraler Netzwerke enorm zu erweitern (25). Beim fMRT handelt sich um ein nicht-invasives, diagnostisches Verfahren, welches mit magnetischer und hochfrequenter Strahlung arbeitet und zahlreiche Aufschlüsse darüber liefert, wie sich die zerebrale Aktivität verändert. Genutzt wird hierzu der sogenannte BOLD-Effekt. Er beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut und der Tatsache, dass eine lokal erhöhte neuronale Aktivität zu einer Verstärkung der lokalen Durchblutung und damit des Sauerstoffverbrauches führt (24).

Während der Aktivierung kommt es mit einer kurzen Latenz zu einer Verstärkung der lokalen Durchblutung. Dieses Phänomen wird als hämodynamische Reaktion bezeichnet und kompensiert die erhöhte Desoxygenierungsrate. Innerhalb von Sekunden kommt es zu einer kurzfristigen lokalen Überversorgung mit oxygeniertem Blut. Diese Überversorgung wird derzeit als antizipativer Mechanismus diskutiert.

Desoxyhämoglobin weist einen Paramagnetismus auf, das heißt, dass eine Inhomogenität des statischen Magnetfeldes verursacht wird. Die Magnetfeldhomogenität in unmittelbarer Nähe zu den Blutgefäßen wird gestört, da das darin vorhandene oxygenierte Blut ähnliche magnetische Eigenschaften aufweist wie das umliegende Hirngewebe (24,25).

Während der Aktivierung strömt sauerstoffreiches und damit weniger paramagnetisches Blut in den aktiven Gehirnabschnitt. (Das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Blut ändert sich durch die erhöhte Sauerstoffkonzentration.)

Die magnetischen Eigenschaften des Blutes werden durch das sauerstoffgebundene oder -ungebundene Eisenatom im Hämoglobin bestimmt, wobei letzteres eine Verminderung des MR-Signals bewirkt. Aufgrund dieser Tatsache könnte vermutet werden, dass der Sauerstoffverbrauch aktiver Neurone ein lokal vermindertes MR-Signal bewirkt. Dies wurde jedoch widerlegt, die lokale Durchblutung überkompensiert den Verbrauch mit einer Erhöhung des Anteils von Oxyhämoglobin (24,25).

3.4.1.1.1 *Resting State*-fMRT

In dieser Studie wurde ein fMRT unter Ruhebedingungen aufgenommen, das heißt, dass die Patienten keine Aufgaben lösen oder auf einen Reiz reagieren mussten. Sie wurden lediglich dazu angehalten, sich so ruhig wie möglich zu verhalten, um Bewegungsartefakte zu minimieren.

Das *Resting State*-fMRT stellt eine neuere Methode der funktionellen Diagnostik dar, welche Aufschluss über Interaktionen verschiedener Hirnareale untereinander gibt. Da es sich um ein fMRT handelt, kann auch hier wieder der BOLD-Effekt genutzt werden. Interessanterweise wurde erst vor einigen Jahren erkannt, dass das inaktive Gehirn ebenso Aufschlüsse über die Konnektivität geben kann wie das aktive. Nachdem Ogawa 1990 den BOLD-Effekt entdeckt hatte, fand Shulman heraus, dass es aufgabenbezogen zur Deaktivierung bestimmter Kortexregionen kommen kann, da sich in diesen Regionen die zerebrale Durchblutung veränderte. Diese Regionen umfassten den posterioren zingulären Cortex mit Praecuneus, den inferioren Parietalkortex beidseits, den linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, den dorsoventralen frontalen Kortex einschließlich des inferioren anterioren Zingulums, den inferioren frontalen Kortex sowie den inferioren temporalen Gyrus links und die rechte Amygdala (42).

3.4.2 Neuropsychologische Testungen

Der letzte Punkt der Studie beinhaltete die neuropsychologische Testung.

Getestet wurden u.a. der Intelligenzquotient der Teilnehmer, die Impulsivität und die Aggressivität.

Vor der Testung musste zusammen mit dem Probanden der Prüfbogen bearbeitet werden, wozu primär die Pseudonymisierung der Teilnehmer zählte. Schizophrene Patienten wurden mit dem Kürzel S und einer Nummer (1 bis 19) versehen, die gesunden Kontrollen entsprechend mit einem K und einer Nummer (1 bis 20), sodass eine Zuordnung von Test und Proband nur noch durch Hilfsmittel möglich war. Anschließend erfolgte die erneute Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.

3.4.2.1 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWI-E)

Der Intelligenzquotient wurde anhand des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWI-E) ermittelt. Der HAWI-E ist die 1991 vorgestellte deutsche Übersetzung der US-amerikanischen *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS), die 1939 von David Wechsler veröffentlicht wurde (102). Er besteht aus zehn sogenannten Unter- und fünf Zusatztests, welche die Kategorien Sprachverständnis, logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit beinhalten. Der HAWI-E ist für Probanden im Alter von 16 bis 90 Jahren zugelassen.

Auf die Durchführung aller zehn bzw. 15 Testungen wurden im Rahmen dieser Studie bei insgesamt 39 Teilnehmern aufgrund zeitlicher Limitationen verzichtet, sodass der Intelligenzquotient mit fünf Einzeltests ermittelt wurde.

Test 1 oder auch Mosaik-Test lässt sich der Kategorie Wahrnehmungsgebundenes-Logisches-Denken zuordnen. In dieser Übung muss der Proband ein vom Prüfer vorgelegtes Muster mit Würfeln nachlegen. Die 14 Muster sind in drei Schwierigkeitsstufen kategorisiert. In Phase eins hat der Proband 30 Sekunden Zeit, um ein Muster nachzulegen, welches lediglich aus zwei Würfeln besteht. In Stufe zwei sind vier Würfel innerhalb von 60 Sekunden richtig zu positionieren und in Stufe drei müssen neun Würfel in 120 Sekunden richtig gelegt werden. Wichtig bei dieser Aufgabe war neben der Bearbeitungszeit und dem richtigen Muster auch die richtige Perspektive des Würfels. Wird das Muster auf dem Bild gedreht gezeigt, muss der Proband die Klötze genauso positionieren. In den Aufgaben eins bis vier hat der Proband zwei Versuche die Würfel richtig zu legen. Schafft er es beim ersten Mal erhält er 2 Punkte. Schafft er es erst beim zweiten Mal, so erhält er 1 Punkt und entsprechend 0 Punkte, wenn er das Muster nicht nachlegen konnte. Bei den Aufgaben fünf bis acht muss die Übung beim ersten Versuch geschafft werden. Die Bewertung erfolgt hier entweder mit 0 Punkten (das Muster konnte nicht nachgelegt werden) oder mit 4 Punkten (das Muster konnte exakt nachgelegt werden).

Bei den Aufgaben neun bis 14 spielt die Bearbeitungszeit eine große Rolle. Umso schneller die Muster gelegt werden können, desto höher ist die Punktzahl. Bewertet werden diese Aufgaben mit 0 oder 4 bis 7 Punkten. Insgesamt kann der Proband in dieser Übung eine Maximalpunktzahl von 66 Punkten erreichen.

Im zweiten Untertest werden zwei Wörter genannt, deren Gemeinsamkeit der Proband nennen soll. Hierbei wird das Sprachverständnis getestet. Eine zeitliche Begrenzung gibt es hier nicht, jedoch wird die Qualität der Antwort differenziert bewertet. Pro Aufgabe kann der Teilnehmer eine Punktzahl von 0 bis 2 erreichen. Die Schwierigkeit der 18 Begriffspaare steigert sich im Verlauf der Übung. Während am Anfang nur ein Wort als Gemeinsamkeit genannt werden kann, sind besonders bei den letzten Items die Lösungen sehr viel komplexer. Die gesamte Aufgabe hat eine maximal erreichbare Punktzahl von 36.

Der dritte Test Zahlen-Nachsprechen beschäftigt sich mit Zahlen und lässt sich der Kategorie Arbeitsgedächtnis zuordnen. Er ist in drei Unterkategorien aufgeteilt. Der erste Abschnitt hat zur Aufgabe, eine vom Prüfer vorgelesene Zahlenreihe laut zu wiederholen. Im zweiten Teil werden die Probanden aufgefordert, die eben gehörte Zahlenreihe rückwärts laut vorzutragen und in der letzten Übung müssen die Zahlen von der niedrigsten zur höchsten Ziffer geordnet vorgetragen werden. Alle drei Subtests beginnen mit zwei Zahlen. Dies wird im Laufe des Tests auf neun Zahlen gesteigert. Pro Zahlenreihe kann der Proband 1 Punkt erlangen. Insgesamt wird dieser Test mit maximal 48 Punkten bewertet.

Der vierte und damit vorletzte Test überprüft das Allgemeinwissen des Teilnehmers und lässt sich dem Sprachverständnis zuordnen. Hierbei müssen 26 Fragen beantwortet werden. Eine richtige Antwort wird mit einem Punkt boniert, eine falsche mit 0 Punkten. Die Fragen prüfen das Wissen der Probanden auf unterschiedlichen Gebieten wie z. B. Geografie, Naturwissenschaften, Kultur und Geschichte. Am Ende kann ein Maximalwert von 26 Punkten erreicht werden.

Test fünf (Bilder-Ergänzen) gehört zur Kategorie Logisches Denken. Der Teilnehmer muss in dieser Übung in 24 Bildern fehlende Dinge erkennen und nennen bzw. zeigen. Er hat bei jeder Abbildung 20 Sekunden Zeit. Jede richtig gelöste Aufgabe wird mit einem Punkt gewertet, sodass eine maximale Punktzahl von 24 Punkten erreicht werden kann.

3.4.2.2 Positiv- und Negativsyndromskala (PANSS)

Im Anschluss an den HAWI-E erfolgte dann die Testung mittels PANSS – die sogenannte *Positiv and Negativ Syndrom Scale*. Sie wurde in den 80er Jahren von Kay, Opler und Fiszbein entworfen (103) und befasst sich – wie der Name schon sagt – einerseits mit der Positiv- und der Negativsymptomatik des Patienten und andererseits mit der allgemeinen-globalen Psychopathologie. Sie kann in der klinischen Diagnostik eingesetzt werden und eignet sich zur differenzierten und reliablen Erfassung von wichtigen Symptomdimensionen. In der PANSS sind die 18 Items der *Brief Psychiatric Rating Scale* enthalten (104). Sie kann also als eine Art Weiterentwicklung der BPRS verstanden werden.

Zu jeder der drei Kategorien gibt es wieder spezielle Schlüsselbegriffe, sogenannte Items, die dem Testleiter zur Orientierung dienen. Bei der Positivskala werden die Wahnideen, die formale Denkstörung, die Halluzination, die Erregung, die Größenideen, das Misstrauen und die Verfolgungsideen sowie die Feindseligkeit des Patienten beobachtet und eingestuft. Auf der anderen Seite befasst sich die Negativskala mit Punkten wie der Affektverflachung, dem emotionalen Rückzug, dem mangelnden affektiven Rapport, der Apathie, den Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, dem Mangel an Spontanität und Flüssigkeit der Sprache sowie den stereotypen Gedanken.

Die Allgemeine Psychopathologieskala deckt die restliche Problematik ab, die weder als Positiv- noch als Negativsymptom einzuordnen ist. Hier spielen Faktoren wie Sorge um die Gesundheit, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen und unnatürliche Körperhaltung, Depression, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit sowie aktives soziales Vermeidungsverhalten eine Rolle.

Insgesamt kann die PANSS als ein standardisiertes Fremdbeurteilungsverfahren bzw. als halbstrukturiertes klinisches Interview eingestuft werden. Sie ordnet 30 Symptome und deren Ausprägung von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem stark vorhanden) ein (104). Diese Einstufung soll auf der Basis der letzten Woche des Patienten erfolgen, wobei nützliche Informationen auch aus dem direkten Umfeld des Betroffenen, wie z. B. von Freunden und Verwandten stammen können. Für die PANSS können Punktwerte zwischen 30 und 210 erreicht werden. Sie kann bei schizophrenen

Psychosen eingesetzt werden, um den Schweregrad der Erkrankung im Verlauf zu beurteilen.

3.4.2.3 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Zur weiteren Beurteilung der Studienteilnehmer zählte auch die BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*). Hierbei handelt es sich um ein halbstrukturiertes Interview, welches 1962 von Overall und Gorham entwickelt wurde (105).

Die deutsche Version besteht aus 18 Items und wurde in den 90er Jahren veröffentlicht (106).

Bei der BPRS handelt es sich um ein Fremdbeurteilungsverfahren, mit dem man durch 18 Symptomkomplexe hauptsächlich schizophrene Patienten einstufen und Symptomveränderungen messen kann. Sie ist das am häufigsten genutzte Evaluationsinstrument, was bei schweren psychischen Krankheiten eingesetzt wird.

Die Bewertung erfolgt durch Ziffern von 1 bis 7, welche ein Zutreffen der Symptome von nicht vorhanden (1) bis extrem stark vorhanden (7) beschreiben. Zu den Symptomkomplexen zählen: Körperbezogenheit, Angst, emotionale Zurückgezogenheit, Zerfall der Denkprozesse, Schuldgefühl, Gespanntheit, Manieriertheit, Größenideen, depressive Stimmung, Feindseligkeit, Misstrauen, Halluzinationen, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, affektive Abstumpfung, Erregung und Orientierungsstörungen. Zu jedem dieser Schlagworte gibt es eine detaillierte Beschreibung, welche explizite Angaben darüber macht, was genau gemeint ist.

Der BPRS-Gesamtwert reflektiert das Ausmaß der beim Patienten vorhandenen Psychopathologie und hat sich als änderungssensitiv in Hinblick auf verschiedene medikamentöse Behandlungseffekte erwiesen (107).

3.4.2.4 Barrat Impulsiveness Scale (BIS-11)

Im Anschluss erfolgte dann die *Barrat Impulsiveness Scale*. Dieser Test überprüft, wie impulsiv der Patient in verschiedenen Situationen reagiert. Dazu werden ihm 30 Aussagen vorgelesen, zu denen er sich positionieren muss. Dabei wird der Patient dazu angehalten, sich zwischen den Aussagen 1 (trifft selten bis nie zu), 2 (trifft gelegentlich zu), 3 (trifft oft zu) und 4 (trifft fast immer bis immer zu) zu entscheiden (108).

3.4.2.5 Beurteilung der Minussymptomatik (SANS-K)

Die *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS-K) wurde genauso wie die SAPS-K 1981 von Nancy Andreasen formuliert und publiziert. Es handelt sich um ein weitgehend standardisiertes Fremdbeurteilungsverfahren zur Erfassung des Schweregrades von Negativsymptomen bei schizophrenen Patienten (109).

Die Schizophrenie kann durch das Vorhandensein von Positiv- und/oder Negativsymptomen gekennzeichnet sein. Die Negativsymptomatik lässt sich anhand der SANS-K detailliert beschreiben und ist in fünf Subskalen aufgeteilt, denen jeweils Einzelsymptome zugeordnet sind (110).

Thematisiert werden die Affektverflachung und Affektstarrheit, die Alogie und Paralogie, die Abulie und die Apathie, die Anhedonie und Asozialität sowie die Aufmerksamkeit.

Das erste Augenmerk der Negativsymptomatik liegt bei der Affektverflachung sowie der Affektstarrheit. Hier werden der starre Gesichtsausdruck, die verminderte Spontanbewegung, die Armut der Ausdrucksbewegung, der geringe Augenkontakt, die Affektverflachung, die Parathymie sowie die monotone Sprache beurteilt. Diese erste Kategorie wird mit einer globalen Beurteilung abgeschlossen.

Der nächste Schritt befasst sich mit der Alogie und der Paralogie. Hier werden die Verarmung der Sprechweise und des Gesprächsinhalts, das Gedankenabreißen sowie eine erhöhte Antwortlatenz bewertet. Auch hier erfolgt am Ende eine globale Beurteilung.

Der dritte Teil der SANS-K hat sowohl die Abulie als auch die Apathie zum Thema. Dabei spielen Pflege und Hygiene des Patienten, die Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung und seine körperliche Energielosigkeit eine Rolle. Beendet wird dieser Abschnitt ebenso mit der globalen Beurteilung.

Danach erfolgt die Beurteilung der Anhedonie und der Asozialität. Hier wird der Patient nach seinen Freizeitaktivitäten und Interessen, seinen sexuellen Interessen und Aktivitäten, seiner Fähigkeit zu Intimität und Nähe zu Eltern und Partnern sowie zur Beziehung zu Freunden und Peers befragt und am Ende global bewertet.

Der letzte Teil befasst sich mit der Aufmerksamkeit des Patienten. Beurteilt wird diese nicht nur bezogen auf seine sozialen Interaktionen, sondern auch auf die während eines Leistungstest. Auch hier erfolgt am Ende wieder eine globale Beurteilung. Zusätzlich zur Einschätzung muss der Patient noch eine Übung absolvieren. Er wird vom Testleiter dazu angehalten, die Worte Baum, Teller, Umstand, Eisenbahn und

Handtasche rückwärts zu buchstabieren. Danach folgen fünf Subtraktionsaufgaben, die er zu bewerkstelligen hat, bevor die SAPS-K begonnen werden kann.

Die Bewertung der SANS-K bewegt sich im Rahmen von 0 Punkten (keine auffällige Minussymptomatik) über 1 Punkt (der pathologische Charakter des beobachteten Phänomens ist zweifelhaft), 2 Punkte (diskrete pathologische Ausprägung), 3 (pathologische Ausprägung erkennbar), 4 Punkte (pathologische Ausprägung für jeden Beobachter erkennbar) bis hin zu 5 Punkten (gravierender Ausprägungsgrad).

Die SANS-K gilt als differenziertes Instrument zur Symptomerfassung und wird neben der PANSS und der BPRS weltweit am häufigsten zur Beurteilung von Schizophrenien verwendet (110).

3.4.2.6 Skala zur Erfassung von Positivsymptomen (SAPS-K)

Analog zur SANS-K existiert die Skala zur Erfassung der positiven Symptome, welche ebenfalls von Nancy Andreasen veröffentlicht wurde (110). Auch hier ist es Aufgabe des Testleiters zu den Positivsymptomen des Patienten genaue Angaben in Form einer Punktbewertung von 0 bis 5 zu machen. Die zuerst beleuchtete Kategorie der Skala sind die Halluzinationen des Patienten. Gefragt wird nicht nur nach akustischen, olfaktorischen, körperlich-taktilen oder optischen Halluzinationen, sondern auch nach sich unterhaltenden Stimmen. Wie auch schon bei der SANS-K wird am Ende nach einer globalen Bewertung des Schweregrades der Halluzinationen gefragt.

Im nächsten Schritt muss der Patient Auskunft über seine eventuell vorhandenen Wahnhalte sprechen. Eingegangen wird hierbei auf: Verfolgungswahn, Eifersuchtswahn, Schuld- oder Versündigungswahn, Größenwahn, religiösen Wahn, körperbezogenen Wahn und Beziehungswahn. Gefragt wird hierbei auch nach dem Wahn fremdbestimmt zu sein, nach Gedankenlesen, Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung sowie Gedankenentzug. Im Anschluss erfolgt die Globalbeurteilung des Wahns.

Neben Halluzinationen und dem Wahn steht das bizarre Verhalten des Patienten noch im Vordergrund. Beurteilt werden müssen hier Kleidung und Aussehen, soziales und sexuelles Verhalten, aggressives und agitiertes Verhalten, das Verhalten mit Wiederholungen und Stereotypen. Am Ende folgt die globale Beurteilung des bizarren Verhaltens.

Der letzte Punkt der SAPS-K befasst sich mit einer eventuell vorliegenden formalen Denkstörung. Zur Beurteilung einer solchen Störung muss der Testleiter das assoziativ

gelockerte Denken, das Danebenreden, das inkohärente Denken, das paralogische Denken, das umständliche Denken, eine eventuelle Logorrhoe sowie das Gedankenhaften des Patienten mit ihm gemeinsam eruieren, bevor eine globale Beurteilung abgegeben wird.

Bewertet wird die SAPS-K genauso wie die SANS-K. Der Leiter des Tests hat bei jedem Item die Möglichkeit eine Bewertung zwischen 0 und 5 abzugeben (1).

3.4.2.7 Abnormal involuntary movement scale (AIMS)

Der AIMS entstand im Rahmen einer Studie von Ärzten der *Psychopharmacology Research Branch* des *US National Institute of Mental Health* und ist ein Fremdbeurteilungsverfahren, welches zur Erfassung von durch Neuroleptika hervorgerufenen extrapyramidalen Bewegungsstörungen herangezogen werden kann (111,112). Es werden nicht nur das Vorhandensein und der Schweregrad der Bewegungsstörungen beurteilt, sondern auch die einhergehenden Einschränkungen des Patienten.

Die Anwendung im klinischen Alltag erfolgt hauptsächlich als Hilfsmittel zur Diagnostik und Beurteilung des Therapiefortschrittes.

Der AIMS umfasst insgesamt zwölf Items, wobei sich sieben auf Bewegungsstörungen, drei auf den Schweregrad der Beeinträchtigung und zwei auf den Zahnstatus des Patienten beziehen. Er bewertet auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (stark vorhanden) die pathologischen, unfreiwilligen Bewegungen des Probanden. Ausgenommen von dieser Bewertung sind die beiden letzten Fragen zum Zahnstatus, welche der Patient lediglich mit ja oder nein zu beantworten hat. Diese beiden Fragen dienen dazu, mögliche Fehlinterpretationen von Bewegungsauffälligkeiten im Mundbereich zu umgehen.

Im ersten Schritt wird die Gesichtsmuskulatur beurteilt, wobei das Hauptaugenmerk auf den Augenbrauen, den Wangen und der periorbitalen Region liegt. Im zweiten Schritt wird die Gegend um den Mund näher betrachtet, um zu klären ob der Patient abnorme mimische Falten aufweist, schmolzt oder auch schmatzt. Der dritte Punkt befasst sich mit dem Kiefer des Probanden. Hier werden Fragen nach unnatürlichen Bewegungen gestellt, wie z. B.: Kaut der Patient obwohl er gar nicht isst? Beißt er auf irgendetwas? Verschiebt er den Kiefer nach lateral? Der vierte Beobachtungsschwerpunkt liegt im Bereich der Zunge. Hierbei sollte auf die Bewegung der Zunge im und außerhalb des Mundes geachtet werden. Schritt fünf

beschäftigt sich mit der oberen Extremität von den Schultern bis zu den Fingern. Hierbei geht es nicht darum, einen Tremor zu erkennen, sondern vielmehr darum, unregelmäßige Bewegungen zu identifizieren und zu analysieren. Der nächste Beobachtungspunkt liegt auf der unteren Extremität. Hierbei wird genau auf Bewegungen in den Sprung- und Kniegelenken geachtet. Anschließend werden Nacken, Schultern und Hüften inspiziert. Auffällig wären hier Dreh- oder Schaukelbewegungen.

Im nachfolgenden Schritt soll der Prüfer die Stärke des unnatürlichen Bewegungsverhaltens des Probanden bewerten, auch hier hat er bei der Beurteilung die Wahl zwischen 0 bis 4 Punkten. Anschließend muss er eine Einschätzung darüber abgeben, inwiefern die Bewegungen des Patienten ihn in seinem Leben einschränken. Im nächsten Schritt wird der Patient dazu aufgefordert, den Schweregrad seiner unnatürlichen, unfreiwilligen Bewegungen selbst einzuschätzen. Anhand der Eigenbeurteilung muss der Prüfer dann die Selbsteinschätzung des Probanden bewerten. Auch hier kann wieder zwischen 0 bis 4 Punkten gewählt werden.

Die letzten beiden Fragen zielen auf den Zahnstatus des Patienten ab (113).

3.4.2.8 Barnes Akathisie Skala (BAS)

Im Anschluss erfolgte die BAS (Barnes-Akathisie-Skala). Mit dieser Skala wird die Akathisie des Patienten beurteilt. Unter diesem Begriff versteht man eine motorische Unruhe, die so stark ausgeprägt sein kann, dass der Patient sich überhaupt nicht mehr ruhig verhalten kann. Auslöser dieser Symptome können u.a. verschiedene Neuroleptika sein. Die Patienten sind innerlich so unruhig, dass es für sie unmöglich ist, für längere Zeit in einer Position zu verharren, weshalb repetitive Bewegungen charakteristisch für das Krankheitsbild sind.

Innerhalb des Tests muss der Testleiter zunächst einschätzen, wie ausgeprägt die unfreiwilligen Bewegungen des Patienten sind. Er hat hierbei Abstufungen von 0 bis 3 zur Auswahl, wobei 0 für „normales“ Verhalten und die 3 für ständige Symptompräsenz steht.

Im weiteren Verlauf wird die subjektive Einschätzung des Testleiters verlangt. Er muss auch hier wieder mit der 0 bis 3-Skalierung die Ruhelosigkeit und die Belastung, die durch die Ruhelosigkeit des Patienten entsteht, einschätzen. Zuletzt wird vom Testleiter noch eine globale Einschätzung zur Akathisie des Patienten verlangt. Im Unterschied zu den vorherigen Skalen muss hier eine Entscheidung zwischen 0 (kein

Hinweis für das Bemerkten von Ruhelosigkeit) bis 5 (Patient berichtet über ein starkes Verlangen, fast ständig auf und ab zu gehen. Er ist unfähig für mehr als ein paar Minuten zu liegen oder zu sitzen. Es besteht eine anhaltende Ruhelosigkeit, die mit einer starken Belastung und mit Schlaflosigkeit einhergeht.) gefällt werden (114).

3.4.2.9 Extrapyramidale Symptom Skala (EPS)

Danach erfolgte die Einordnung mit Hilfe der Extrapyramidalen Symptom Skala, welche auch unter dem Namen *Simpson Angus Scale* bekannt ist. Sie ist ein Instrument zur Erfassung von extrapyramidalmotorischen Symptomen mit Hauptaugenmerk auf der Parkinsonsymptomatik Rigor, Tremor und Hypokinese (115). Diese Skala ist dahingehend relevant, dass viele Neuroleptika Störungen der Extrapyramidalmotorik hervorrufen können.

Im klinischen Alltag wird sie oft zusammen mit der AIMS zur Diagnostik und Verlaufsbeschreibung eingesetzt.

Formuliert sind zehn Items, welche in einer stufigen Ratingskala beurteilt werden.

Im ersten Schritt fordert der Testleiter den Patienten auf normal auf und ab zu gehen. So ist es möglich, einen groben Gesamteindruck des Patienten in kurzer Zeit zu erlangen. Die Einstufung erfolgt wie oben genannt zwischen 0 (unauffällig) und 4 (stark auffällig), wobei für jedes Item und seine Bewertung eine exakte Definition existiert.

Im nächsten Schritt wird der Patient dazu aufgefordert, die Arme auf Schulterhöhe zu heben und sie bei einem Kommando fallen zu lassen. Physiologisch wäre es hierbei, wenn die Hände mit einem lauten Knall auf die Oberschenkel auftreffen und zurückfedern würden. Auch hier kann der Prüfer wieder differenzieren wie schnell und laut die Übung durchgeführt wurde.

In der dritten Untersuchung geht es um die Beweglichkeit im Schultergelenk. Der Prüfer bewegt den Arm des Patienten während dieser passiv folgt. Die Bewertung ist abhängig von der Steifigkeit des Patienten und dem muskulären Widerstand, welchen er dem Testleiter entgegenbringt. Anschließend erfolgt die Untersuchung des Ellenbogen- und des Handgelenks. Auch hier gilt, umso lockerer der Patient agiert bzw. umso weniger steif er ist, desto besser fällt die Bewertung aus.

Im Anschluss erhält der Proband die Anweisung, sich auf einen Tisch (o.ä.) zu setzen und frei mit den Beinen zu schwingen. Der Untersucher umfasst den Knöchel und hebt das Bein bis zur Extension im Kniegelenk an und lässt es fallen. Der Widerstand beim

Herunterfallen und das Fehlen von Pendelbewegungen bilden hierbei Grundlage für die Bewertung.

Danach erfolgt die Überprüfung der Rigidität der Nackenmuskulatur. Der Patient muss sich dabei auf eine Untersuchungsliege legen, während der Testleiter den Kopf des Probanden anhebt und auf die weich gepolsterte Unterlage fallen lässt. Bei einem gesunden Menschen fällt der Kopf auf die Liege zurück. Bei Patienten mit extrapyramidalen Störungen ist die Fallbewegung aufgrund eines Rigors der Nackenmuskulatur enorm verzögert.

Im Anschluss an die Nackenuntersuchung erfolgt der Glabella-Klopftest. Dabei wird der Patient gebeten, die Augen weit geöffnet zu halten und nicht zu blinzeln, während der Testleiter die Glabellaregion beklopft und zählt wie oft der Patient geblinzelt hat. Als physiologisch gilt das maximal fünfmalige Augenblinzeln.

Danach erfolgt die Tremorüberprüfung. Diese muss nicht explizit angekündigt werden, sondern kann vom Testleiter während der anderen Untersuchungen erhoben werden. Der Tremorcharakter und seine Ausprägung sind bei diesem Test die Grundlage der Bewertung. Für die Einstufung 0 darf kein Tremor erkennbar sein. Die Bewertung 1 erhält der Patient, wenn ein leichter Fingertremor sicht- oder fühlbar ist. Eine 2 wäre ein Tremor in der oberen Extremität, eine 3 ein andauernder Tremor einer oder mehrerer Gliedmaßen und eine 4 ein Tremor des ganzen Körpers.

Der letzte Test der EPS überprüft die Speichelsekretion. Der Patient wird beim Sprechen beobachtet und dann gebeten den Mund zu öffnen und die Zunge anzuheben. Eine Bewertung von 0 ist eine unauffällige Speichelproduktion und eine von 4 würde das Herauslaufen des Speichels aus dem Mund bedeuten.

Den Gesamtwert für den Schweregrad der Extrapyramidalsymptomatik wird durch Addition der einzelnen Item-Bewertungen und anschließende Division durch die bewerteten Items ermittelt. Ein Punktwert bis 0,3 gilt als unauffällig. Bewertungen zwischen 0,4 und 1,0 gelten als leichte Symptompräsenz. Ein Ergebnis zwischen 1,1 und 1,5 kann als mittelgradige Einschränkung verstanden werden. Werte über 1,5 bedeuten eine starke, meist durch Neuroleptika ausgelöste Extrapyramidalsymptomatik.

3.4.2.10 The Modified Overt Aggression Scale (MOAS)

Die MOAS ist eine Skala zur Beurteilung der Aggressivität eines Patienten. Hierbei wird nicht nur das aktuelle Auftreten des Patienten bewertet, sondern auch sein Verhalten der letzten Wochen berücksichtigt.

Zunächst wird dabei die verbale Aggressivität eingeschätzt, hier kann der Testleiter eine Einstufung von 0 (keine verbale Aggression) bis 4 (Gewaltandrohungen) vornehmen.

Im Anschluss erfolgt die Beurteilung der Aggression gegenüber Gegenständen und Eigentum. Diese Beurteilung reicht auch hier wieder von 0 (keinerlei Gewalt oder Aggression gegenüber Gegenständen) bis 4 (Patient entfacht Feuer und wirft Gegenstände).

Der nächste Punkt befasst sich mit der Autoaggression, also dem Aggressionspotential, welches der Patient gegen sich selbst richtet. Eine Bewertung von 0 würde der Patient erhalten, wenn keinerlei Autoaggression vorliegen würde, eine Bewertung von 4, wenn der Patient schwerste Aggressionen gegen sich selbst hegt und sogar ein Suizidversuch nicht auszuschließen wäre.

Weiterhin hat der Testleiter die Aufgabe, die Aggressivität des Patienten gegenüber anderen einzuschätzen. Der Patient wäre bei 0 Punkten einzustufen, wenn er keinerlei Aggression gegenüber anderen zeigen und bei 4 Punkten, wenn er anderen schwere Verletzungen (Frakturen, tiefe Schnitte, Zahnverlust) zufügen würde.

Die Gesamtpunktzahl wird durch Multiplikation und Addition der Punktzahlen der Einzelitems berechnet. Der festgelegte Wert des ersten Items (verbale Aggressivität) wird einfach gewertet, der festgelegte Wert des zweiten Items (Aggression gegenüber Gegenständen) wird mit zwei multipliziert, der festgelegte Wert des dritten Items (Autoaggression) wird mit drei multipliziert und der festgelegte Wert des vierten Items (Aggression gegenüber anderen) wird mit vier multipliziert. Die durch Multiplikation ermittelten Werte werden addiert und bilden das Endergebnis des MOAS (116).

3.4.2.11 Global Assessment Scale (GAS)

Die *Global Assessment Scale* ist ein hypothetisches Konstrukt zur globalen Einschätzung der psychischen und sozialen Situation und Leistungsmöglichkeit des Patienten. Die Auswertung erfolgt über eine einfache Analogskala von 1 bis 100. Eine Wertung von 0 bis 10 erfolgt, wenn bei dem Patienten eine Selbst- oder

Fremdgefährdung zu befürchten ist und er eine ständige Bewachung benötigt. Diese Patienten sind nicht mehr in der Lage, ihre Körperhygiene aufrechtzuerhalten.

Ein Punktwert zwischen 11 und 20 Punkten bedeutet, dass der Patient im Gegensatz zur ersten Patientengruppe zumindest ein Minimum an Körperpflege betreibt. Diese Patientengruppe ist dennoch durch eine Selbst- bzw. Fremdgefährdung gekennzeichnet und muss überwacht werden. In diese Gruppe werden ebenso Menschen eingestuft, welche mehrere Suizidversuche hinter sich haben.

Die dritte Patientengruppe erhält Punktwerte zwischen 21 und 30. Sie sind dadurch charakterisiert, dass sie einerseits handlungsunfähig sind, was zumeist an den jeweiligen Wahnvorstellungen und Halluzinationen liegt und andererseits völlig inadäquat reagieren.

Gruppe vier hat eine Punktzahl zwischen 31 und 40. Diese Patienten sind auf mehreren, aber nicht auf allen Gebieten schwer beeinträchtigt, oder haben einen einzigen schweren Selbstmordversuch hinter sich.

Eine Bewertung zwischen 41 und 50 Punkten erhalten Patienten der Gruppe fünf. Diese ist dadurch charakterisiert, dass eine schwere Symptomatik oder Beeinträchtigung vorliegt, die absolut behandlungsbedürftig ist. Hierzu zählen Selbstmordgedanken, Zwangsrituale, häufige Angstanfälle sowie ein ausgeprägtes antisoziales Verhalten.

Die Gruppe sechs hat eine Punktzahl zwischen 51 und 60 und äußert sich durch mäßigere Symptome. Diese Patienten kommen im Allgemeinen zurecht und es finden sich nur gelegentliche Schwierigkeiten im Alltag.

Eine Bewertung von 61 bis 70 Punkten erhalten die Patienten der Gruppe sieben. Auf dieser Stufe treten nur leichte Symptome wie Schlafstörungen und depressive Stimmung auf. Die Betroffenen sind nur leicht in ihrem Alltag eingeschränkt.

71 bis 80 Punkte erhalten die Betroffenen der Gruppe acht. Hier liegt lediglich eine minimale Symptomatik vor. Die Patienten leiden nur selten daran, in ihrem Alltag nicht zurechtzukommen.

Die vorletzte Gruppe wird mit 81 bis 90 Punkten eingestuft. Hier sind die Betroffenen zeitlich begrenzt erkrankt und weisen nur vorübergehend Symptome auf. Die Patienten kommen gut zurecht, sind auf vielen Gebieten interessiert und in soziale Gruppen involviert. Sie kommen nur selten einmal mit einer Situation nicht zurecht.

Die letzte Gruppe sind alle Menschen mit einer Punktsomme zwischen 91 und 100 Punkten. Diese Gruppe ist als normal einzustufen, da keine Symptome vorliegen. Die

Personen kommen in einem weiten Bereich von Alltagsaktivitäten ausgezeichnet zurecht (117).

3.5 Messbedingungen und Präprozessierung der Daten

3.5.1 MRT-Messbedingungen

Die MRT-Messungen fanden alle in dem gleichen 1.5 Tesla- Kernspintomografen (Siemens Magnetom Aera) mit 24-Kanal Kopf-Halsspule (Birdcage-16 Kopf, 8 Nacken-Hals-Elemente) statt. (Sequenzdaten: 1. sagittal T1 MPRage Field of View 256 mm, Voxel 1x1x1 mm , 160 Schichten, 256 Matrix, 2. axial Epi-Bold Field of View 220 mm, Schichtdicke 3 mm, 32 Schichten, 280 Messungen, 3. axial Epi-Diff DTI Field of View 220 mm, Schichtdicke 2 mm, 60 Schichten, 64 Vektoren, 4. coronar T2 tse Field of View 220 mm, Schichtdicke 2 mm, 35 Schichten, 384 Matrix).

Als Grundlage für die anatomische Zuordnung wurden die T1-gewichtete MP-RAGE (*magnetization prepared rapid acquisition gradient echo*)- Sequenzen aufgenommen. Die Akquisition der fMRT- Daten erfolgte mit der axialen EPI (echo planar imaging)-BOLD-Sequenz.

3.5.2 Prozessierung der Daten mit Conn

Nachdem die Rohdaten zunächst durch das Programm MRICRON (*magnetic resonance image conversion*) von DICOM in NIFTI-Daten (<https://packages.debian.org/de/sid/mricron>) konvertiert wurden – um eine Vergleichbarkeit zwischen allen Probanden zu ermöglichen – fand die primäre Bearbeitung der Bilddaten durch die Programme MatLab 8.5 und Conn 15.e (<https://www.nitrc.org/projects/conn/>) statt. Conn ist eine auf MatLab basierende Software für die Berechnung, Darstellung und Analyse von funktioneller Konnektivität in fMRTs. Innerhalb dieser Toolbox werden vier Schritte unterschieden: 1. *Setup*, 2. *Preprocessing*, 3. *Analyse*, 4. *Results*.

Im *Setup* (*Basic, Structural, Functional, ROI's, Condotions, Covariates 1st level, Covariates 2nd level, Options*) können Basisinformationen wie *number of subjects* (Anzahl gemessener Personen), *number of sessions* (Anzahl der Messungen pro Person/ Proband), *repetition time* und *aquisition type* angegeben werden. Innerhalb des *Setups* werden außerdem Bilddaten und ROIs (*regions of interest*) ausgewählt. Im Anschluss werden Beginn und Dauer der Analyse unter dem Punkt *Conditions* bestimmt. Danach erfolgt die *Covariate- first- und second- level-*Erhebung, in der alle

Parameter neuangeordnet und definiert werden können. Im letzten Unterpunkt *Options* wird außerdem der Analysetyp ausgewählt.

Im zweiten Schritt der Bearbeitung, dem sogenannten *Preprocessing*, finden die Arbeitsschritte *functional realignment and unwarp* (Ausgleich von Bewegungsartefakten), *functional slice-timing correction*, (Ausgleich von Messungenauigkeiten), *structural segmentation and normalization*, *functional normalization*, *functional outlier detection* (ART-based scrubbing) und *functional Smoothing* (Glättung der Voxel) statt. (*Basic, Structural, Functional, ROI's, Condotions, Covariates 1st level, Covariates 2nd level, Options*).

Die *First-level- Analysis* ist der dritte und damit vorletzte Schritt. Hier werden die Regionen ausgewählt, welche für die Untersuchung von Interesse sind (*Roi-to-Roi, Seed-to-voxel, Voxel-to-Voxel, Dynamic FC*).

Beendet wird die Bearbeitung mit Conn durch den Schritt *Second-Level-Results* (*Roi-to-Roi, Seed-to-voxel, Voxel-to-Voxel, Dynamic FC*) (118).

Mittels Conn und MatLab können spezifische Regionen innerhalb eines Atlases ausgewählt werden, welche das Programm miteinander vergleicht und signifikante Unterschiede auflistet. Außerdem werden sämtliche Daten in Form von Grafiken präsentiert.

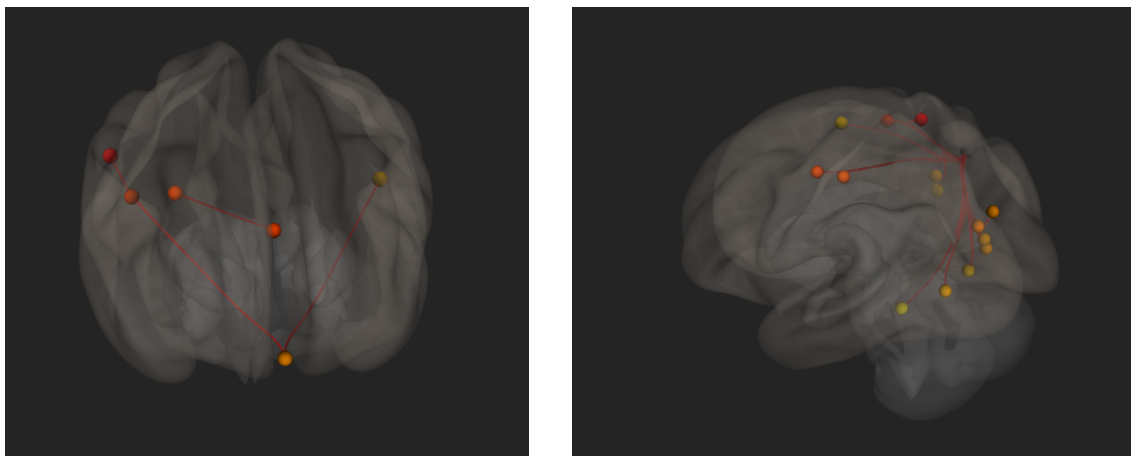


Abbildung A: Beispielhafte Darstellung ausgewählter Areale und deren Konnektivität am dreidimensionalen Bild

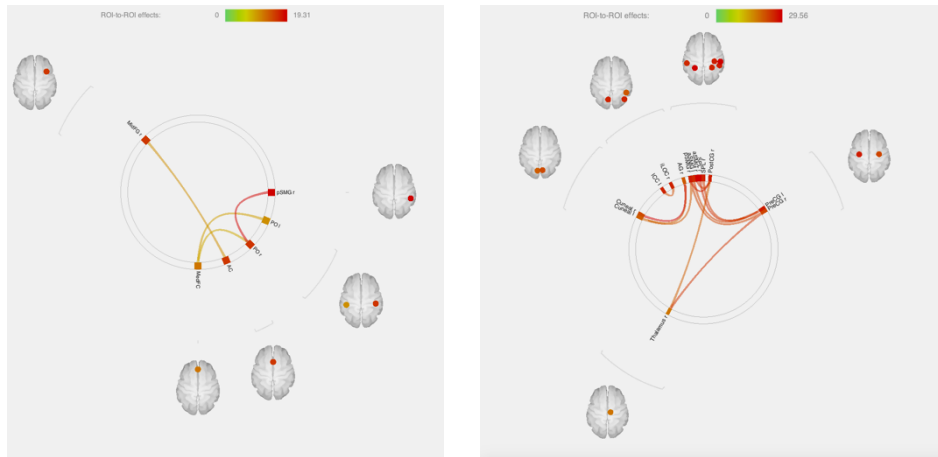


Abbildung B: Beispielhafte Darstellung ausgewählter Areale und deren Konnektivität am Kreisdiagramm

Für die Analyse des DMN wurden z.B. die Seeds mPFC, LLP, PC und RLP ausgewählt. Das Exekutivnetzwerk wurde u.a. durch PO, pSMG, medFC, AC und midFG dargestellt. Als externe Regionen wurden außerdem neben vielen weiteren noch der Gyrus angularis (AG), der anteriorer supramarginale Gyrus (aSMG), der Cuneus (Cuneal), der intrakalkarinare Kortex (ICC), der inferiore laterale occipitale Kortex (iLOC), der posteriore zentrale Gyrus (postCG), der pSMG, der präzentrale Gyrus (preCG), der superiore Lobus parietalis (SPL) sowie der Thalamus ausgewählt.

3.6 Statistische Analyse

SPSS ist ein Programm zur statistischen Analyse von Daten. Mithilfe dieses Programmes konnten wir Zusammenhänge zwischen unseren Bilddaten und den klinischen, demografischen sowie psychopathologischen Parametern von Patienten und Kontrollprobanden berechnen.

Hypothese 1:

Zur Untersuchung der Gruppenvergleiche wurde die Analyse verwendet, welche in Conn integriert ist. Dabei handelte es sich um eine ANCOVA oder auch Kovarianzanalyse, bei der die Konnektivitäten hinsichtlich des Gruppenunterschieds untersucht werden. Außerdem werden Verfahren zur Korrektur von multiplen Tests verwendet. Dazu zählt z.B. auch die *False Discovery Rate* (FDR), welche bei der Analyse des Gruppenunterschieds verwendet wurde.

Zusätzlich können in einer ANCOVA gezielt Kovariaten eliminiert werden (119). Kovariaten waren in dieser Studie das Alter und Geschlecht.

Hypothese 2:

Bei den Korrelationen zur Psychopathologie wurden die Spearman`s Korrelationen verwendet.

Hypothese 3:

Bei den Korrelationen zwischen Konnektivität und Erkrankungsbeginn wurden – wie bei nominalskalierten Variablen häufig - die Pearson Korrelation verwendet.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient r beschreibt einen linearen Zusammenhang zweier Variablen mit einer Wertigkeit von -1 bis +1. Ein Wert von $r = 0$ bedeutet, dass zwischen den zwei gemessenen Variablen kein Zusammenhang besteht. $r > 0$ beschreibt eine positive Korrelation, was bedeutet, dass umso größer X ist, desto größer auch Y ist. Ein Wert von $r < 0$, beschreibt einen negativen Zusammenhang. Umso größer in dem Fall X ist, desto kleiner wird Y .

Der Spearman`s Korrelationskoeffizient unterscheidet sich vom Pearson dadurch, dass die Variablen durch Rangwerte ersetzt werden. Der Vorteil ist, dass im Gegensatz zur Pearson Korrelation beim Spearman`s Korrelationskoeffizienten kein linearer Zusammenhang angenommen werden muss. Es kann demzufolge gesagt werden, dass der Spearman`s Korrelationskoeffizient einen monotonen Zusammenhang und der Pearson- Korrelationskoeffizient einen linearen Zusammenhang misst.

4. Ergebnisse

Das Ziel dieser Studie war es, einerseits Unterschiede in der Konnektivität in den zwei ausgewählten intrinsischen Netzwerken zwischen Patienten und gesunden Kontrollen zu ermitteln, andererseits lag ein Schwerpunkt auch auf einem möglichen Zusammenhang zwischen Konnektivität und Erkrankungsbeginn sowie Konnektivität und Auffälligkeiten in der BPRS.

4.1 Soziodemografische Daten

An dieser Studie nahmen insgesamt 19 schizophrene Patienten sowie 20 gesunde Kontrollprobanden teil. Davon waren in jeder der Gruppen jeweils sechs weibliche und 13 bzw. 14 männliche Teilnehmer. Das Patientenalter lag durchschnittlich bei 36,68 +/- 11,26 Jahren und die Kontrollprobanden bei 36,2 +/- 10,32 Jahren.

17 Patienten und 19 Kontrollprobanden waren Rechtshänder, jeweils einer der Probanden aus jeder Gruppe war Linkshänder und einer der Erkrankten war beidhändig.

Zwei der erkrankten Probanden und sieben der gesunden Kontrollen waren verheiratet, 14 der Patienten und zwölf der gesunden Probanden waren ledig, zwei der Patienten bzw. einer der Kontrollprobanden waren geschieden und einer der Patienten lebte in Trennung.

Zehn der Patienten und 17 der gesunden Kontrollen schlossen die Schule mit einem Abitur ab. Zwei der Erkrankten und drei der Kontrollprobanden wiesen einen Realschulabschluss vor, sechs Patienten besuchten die Hauptschule und einer die Förderschule.

	Schizophrene (n = 19)	Gesunde (n = 20)	
Geschlecht	6 weiblich 13 männlich	6 weiblich 14 männlich	
Alter in Jahren (M +/-SD)	36,68 (+/- 11,26)	36,2 (+/- 10,32)	t = 0,14 p = 0,89
Händigkeit	17 Rechtshänder 1 Linkshänder 1 beidhändig	19 Rechtshänder 1 Linkshänder	t = 1,09 p = 0,58
Familienstand	2 verheiratet 14 ledig 2 geschieden 1 in Trennung lebend	7 verheiratet 12 ledig 1 geschieden	t = 4,2 p = 0,24
Schulbildung	10 Abitur 2 Realschulabschluss 6 Hauptschulabschluss 1 Förderschule	17 Abitur 3 Realschulabschluss	t = 8,99 p = 0,03

M= Mittelwert, **SD**= Standardabweichung

Tabelle 1: Soziodemografische Daten – schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Vergleich

4.2 Psychopathologische Testung

Die Ergebnisse der psychopathologischen Testung der Patienten (und Probanden) am Untersuchungstag mittels BPRS, SANS-K, SAPS-K, AIMS, BAS, EPS, GAS, PANSS-P-N-G sowie BIS werden in Tabelle 1 dargestellt.

	Schizophrene (n = 19)	Gesunde (n = 20)	
BPRS (M +/-SD)	42,95 (+/-11,61)	20,7 (+/-3,85)	t = 8,12 p < 0,001
SANS-K (M +/-SD)	43,74 (+/-18,04)	0,05 (+/-0,224)	t = 10,84 p < 0,001
SAPS-K (M +/-SD)	31,16 (+/-26,15)	0 (+/-0)	t = 5,33 p < 0,001
AIMS (M +/-SD)	13,8 (+/-2,37)	12 (+/-0)	t = 3,38 p < 0,001
BAS (M +/-SD)	1,37 (+/-1,74)	0,05 (+/-0,224)	t = 3,37 p < 0,001
EPS (M +/-SD)	0,31 (+/-0,34)	0,02 (+/-0,052)	t = 3,78 p < 0,001
GAS (M +/-SD)	57,89 (+/-11,7)	100 (+/-0)	t = -16,10 p < 0,001
PANSS-Gesamt (M +/-SD)	34,74 (+/-9,21)	16 (+/-0)	t = 9,10 p < 0,001

PANSS-Positiv (M +/-SD)	15,42 (+/-6,04)	7 (+/-0)	t = 6,24 p < 0,001
PANSS-Negativ (M +/-SD)	17,05 (+/-5,75)	7 (+/-0)	t = 7,82 p < 0,001
BIS (M +/-SD)	66,37 (+/-7,5)	66,79 (+/-6,02)	t = -0,19 p < 0,001

M= Mittelwert, **SD**= Standardabweichung

Tabelle 2: Psychopathologische Testung – schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Vergleich

4.3 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene

Sowohl Patienten als auch Probanden mussten sich am Untersuchungstag dem gekürzten Hamburg-Wechsler-Intelligenztest-für-Erwachsene unterziehen. Die Patienten zeigten hierbei einen Gesamt-IQ von 96,95 (+/- 11,19), einen Wert beim Sprachverständnis von 98,53 (+/- 11,98), ein Ergebnis von 100,89 (+/-14,27) beim Wahrnehmungsgebundenen-Logischen Denken und eine Arbeitsgedächtnisleistung von 90,37 (+/- 14,08).

Die Kontrollprobanden erzielten im Schnitt höhere Resultate mit einem durchschnittlichen Gesamt-IQ von 111,35 (+/- 6,08), einem Sprachverständnis von 115,65 (+/- 7,78), einem Wert im Wahrnehmungsgebundenen-Logischen Denken von 112,15 (+/- 25,62) und einem Ergebnis bezüglich des Sprachverständnisses von 102,55 (+/- 13,97).

	Schizophrene (n = 19)	Gesunde (n = 20)	
HAWI-E-Gesamt (M +/-SD)	96,95 +/-11,19	111,35 +/-6,08	t= -4,96 p<0,001
Sprachverständnis (M +/-SD)	98,53 +/-11,98	115,65 +/-7,78	t= -5,26 p<0,001
Wahrnehmungsgebundenes- Logisches Denken (M +/-SD)	100,89 +/-14,27	112,15 +/-25,62	t= -1,68 p= 0,1
Arbeitsgedächtnis (M +/-SD)	90,37 +/-14,08	102,55 +/-13,97	t= -2,71 p= 0,01

M= Mittelwert, **SD**= Standardabweichung

Tabelle 3: HAWI-E Testung – schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Vergleich

4.4 Netzwerke und Auffälligkeiten

In unserer Studie haben wir verschiedenen Areale und deren Konnektivität untereinander untersucht, welche sich dem *Default Mode* Netzwerk und dem Exekutivnetzwerk zuordnen ließen. Außerdem untersuchten wir die Konnektivität aller Regionen auf Unterschiede zwischen Patienten und Probanden.

Innerhalb des DMN untersuchten wir die Verbindungen zwischen den Regionen mPFC, LLP, PC und RLP.

Dem exekutiven Netzwerk ordneten wir den PO, den medFC, den pSMG, den AC, den aSMG, den inferioren frontalen Gyrus - pars opercularis (IFG oper), den midFG, den superioren frontalen Gyrus (SFG r/l), den inferioren frontalen Gyrus - pars triangularis (IFG tri r/l) zu und untersuchten die Konnektivität auf Auffälligkeiten innerhalb der Areale. In der Globaluntersuchung wurden die Regionen Putamen, midFG, Cuneal,

SPL, iLOC, preCG, postCG, anteriorer mittlerer temporaler Gyrus (aMTG), mPFC, Thalamus r/l, ICC, temporooccipital - mittlerer temporaler Gyrus (toMTG r/l), Zerebellum (Cereb), pMTG, aSMG, aTFusC, TP, midFG, PT, SMA, LG, pSMG, temporooccipitaler - inferior temporaler Gyrus (toITG), PP, FP, posteriorer superiorer temporaler Gyrus (pSTG), posteriorer inferiorer temporaler Gyrus (pITG), zentrales Operculum (CO), Hirnstamm (Brain-Stem), Vermis (Ver), superiorer lateraler occipitaler Kortex (sLOC), okzipitaler fusiformer Gyrus (OFusG), medFC, anteriorer inferiorer temporaler Gyrus (aITG), posteriorer parahippocampaler Gyrus (pPaHC), supracalcarinärer Kortex (SCC), SMA, TP, SFG, parazingulärer Gyrus (PaCiG), anteriorer superiorer temporaler Gyrus (aSTG), anteriorer parahippocampaler Gyrus (aPaHC), Nucleus Caudatus (Caudate), PO, Nucleus accumbens (Accumbens), PC, temporo-occipitaler fusiformer Cortex (TOFusC), AG, frontal-orbitaler Cortex (FOrb), FP, Precuneus, RLP, subcallosaler Gyrus (SubCalC), Amygdala, Okzipitallappen (OP), Heschl's Gyrus (HG), IFG tri, Palladium und LLP herangezogen.

Es ergaben sich folgende 16 Verbindungen mit auffälliger Konnektivität:

Exekutivnetzwerk:

- | | | | |
|-----|-------|-----|---------|
| 1.) | PO-r | und | pSMG-r |
| 2.) | PO-r | und | medFC |
| 3.) | medFC | und | PO-l |
| 4.) | AC | und | midFG-r |

Globalanalyse:

- | | | | |
|------|------------|-----|------------|
| 5.) | Cuneal-r | und | AG-r |
| 6.) | SPL-l | und | preCG-l |
| 7.) | iLOC-r | und | ICC-l |
| 8.) | preCG-l | und | SPL-r |
| 9.) | preCG-l | und | aSMG-l |
| 10.) | postCG-r | und | pSMG-r |
| 11.) | postCG-r | und | aSMG-r |
| 12.) | postCG-r | und | Thalamus-r |
| 13.) | Thalamus-r | und | preCG-r |
| 14.) | preCG-r | und | pSMG-r |
| 15.) | Cuneal-l | und | pSMG-r |
| 16.) | Cuneal-l | und | AG-r |

Innerhalb des DMN zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Nahezu alle auffälligen Verbindungen zeigten bei den erkrankten Probanden deutlich höhere Konnektivitäten als bei den gesunden Kontrollen.

Die einzigen beiden Ausnahmen hierbei waren die Konnektivitäten innerhalb der Verbindungen EN_PO-r_medFC und EN_medFC_PO-l, welche im negativen Bereich lagen. Die Kontrollprobanden lagen bis auf wenige Ausnahmen fast immer im positiven Bereich deutlich unter den Patienten.

Verbindung (M +/- SD)	Schizophrene (n = 19)	Gesunde (n = 20)	t	p	px
PO-r_pSMG-r	0,32 (+/-0,15)	0,11 (+/-0,15)	4,51	0,85	0,91
PO-r_medFC	-0,10 (+/-0,12)	0,04 (+/-0,16)	-3,10	0,46	0,89
medFC_PO-l	-0,07 (+/-0,11)	0,04 (+/-0,12)	-3,19	0,65	0,91
AC_midFG-r	0,29 (+/-0,18)	0,11 (+/-0,15)	3,35	0,50	0,89
Cuneal-r_AG-r	0,19 (+/-0,14)	-0,06 (+/-0,15)	5,58	0,98	0,98
SPL-l_preCG-l	0,59 (+/-0,23)	0,25 (+/-0,17)	5,17	0,80	0,91
iLOC-r_ICC-l	0,39 (+/-0,15)	0,09 (+/-0,24)	4,68	0,07	0,22
preCG-l_SPL-r	0,57 (+/-0,23)	0,27 (+/-0,13)	5,07	0,09	0,24
preCG-l_aSMG-l	0,42 (+/-0,19)	0,12 (+/-0,19)	4,91	0,77	0,91
postCG-r_pSMG-r	0,46 (+/-0,24)	0,10 (+/-0,19)	5,21	0,20	0,46

postCG-r_aSMG-r	0,67 (+/-0,26)	0,33 (+/-0,16)	3,50	0,03	0,12
postCG-r_Thalamus-r	0,18 (+/-0,09)	-0,03 (+/-0,18)	4,61	0,01	0,08
Thalamus-r_preCG-r	0,24 (+/-0,09)	0,03 (+/-0,15)	5,07	0,01	0,08
preCG-r_pSMG-r	0,43 (+/-0,24)	0,10 (+/-0,16)	5,0	0,03	0,12
Cuneal-l_pSMG-r	0,15 (+/-0,15)	-0,10 (+/-0,17)	4,71	0,83	0,91
Cuneal-l_AG-r	0,17 (+/-0,04)	-0,06 (+/-0,03)	4,70	0,61	0,91

p: p-Werte nicht FDR-korrigiert, **px:** p-Werte FDR-korrigiert

Tabelle 4: Konnektivität – schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Vergleich

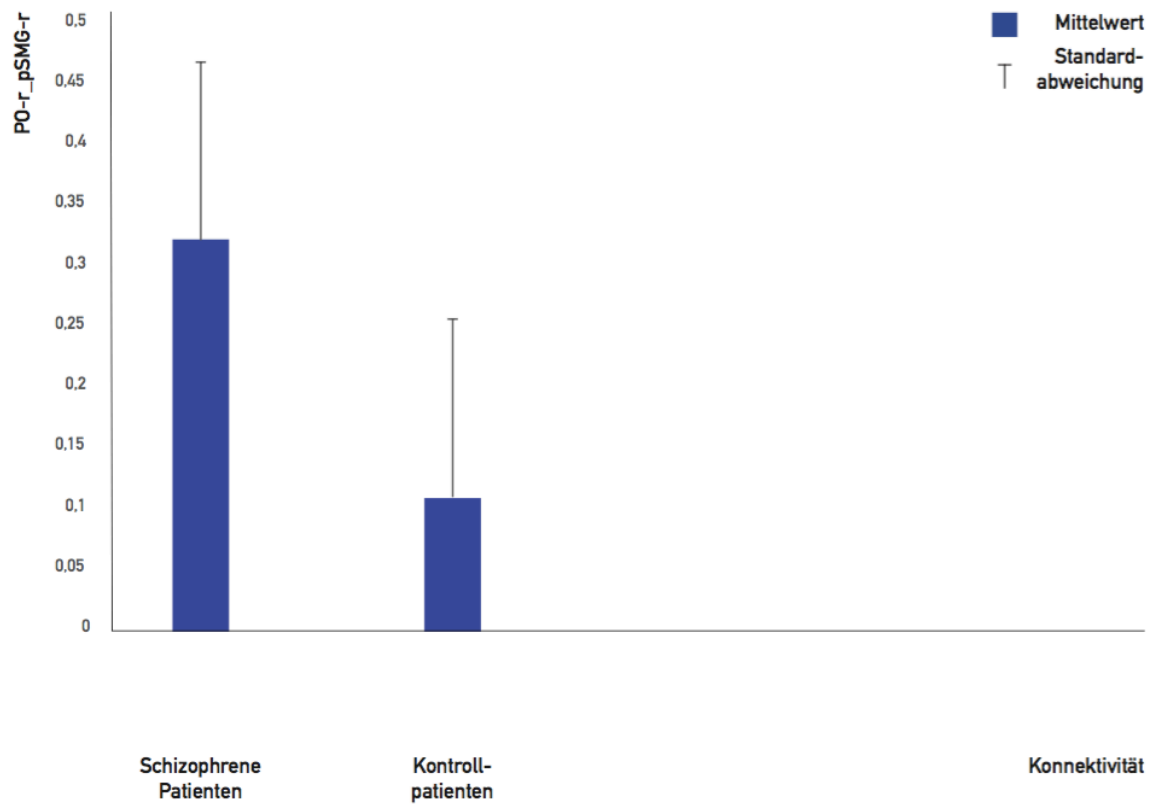


Abbildung 1.a: Konnektivität parietales Operculum rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

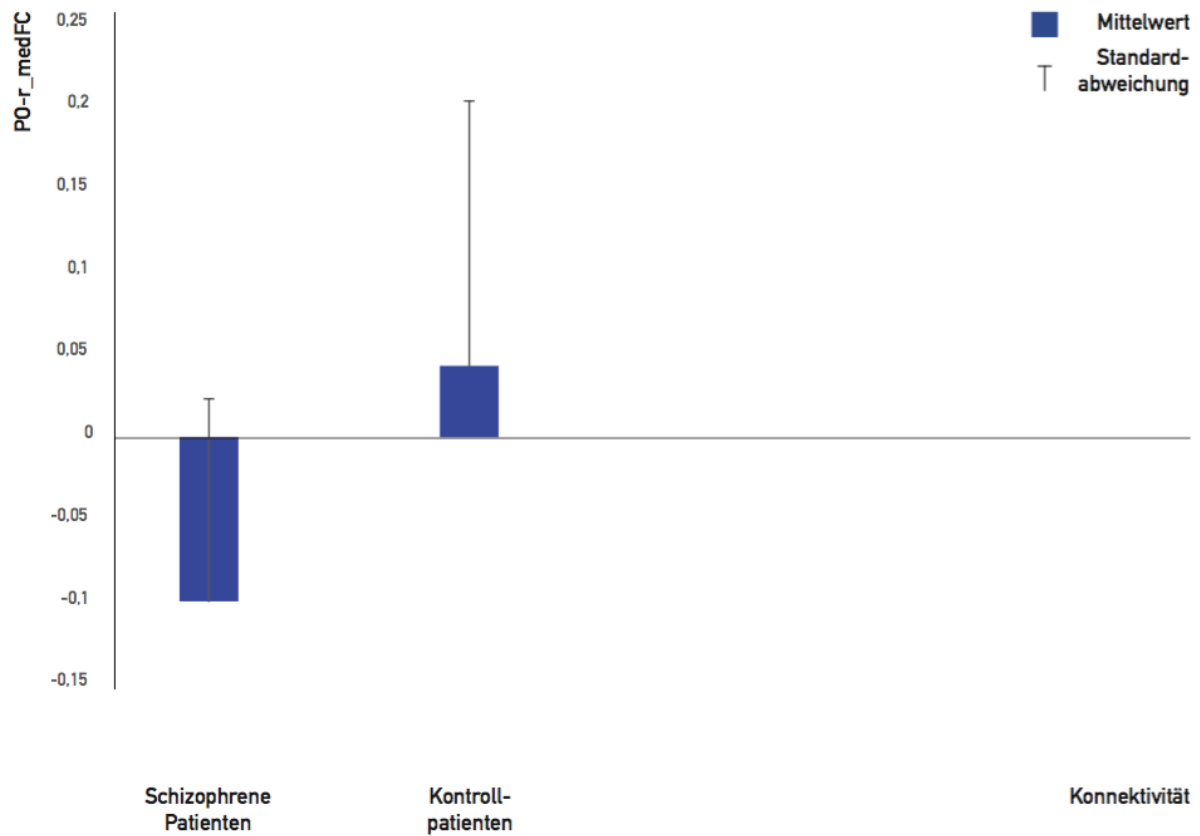


Abbildung 1.b: Konnektivität parietales Operculum rechts und medialer frontaler Kortex: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

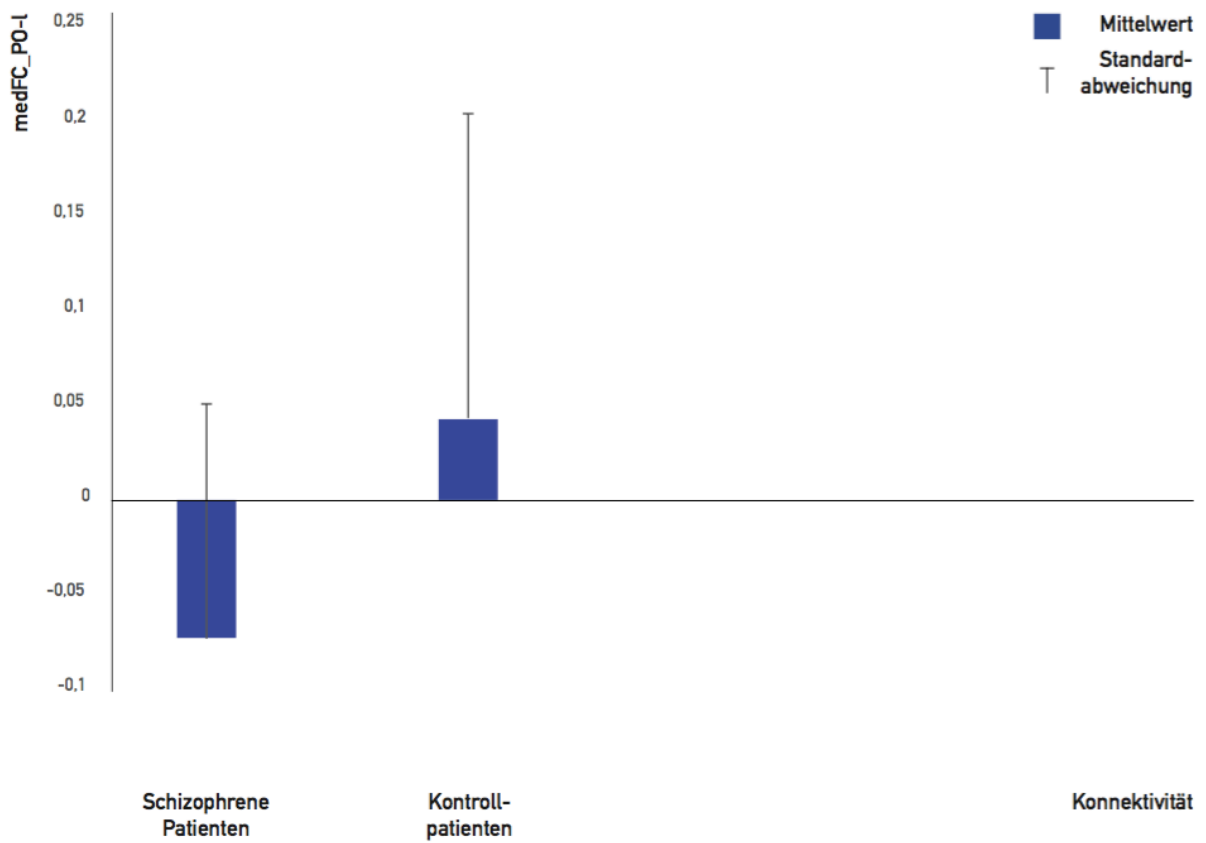


Abbildung 1.c: Konnektivität medialer frontaler Kortex und parietales Operculum links: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

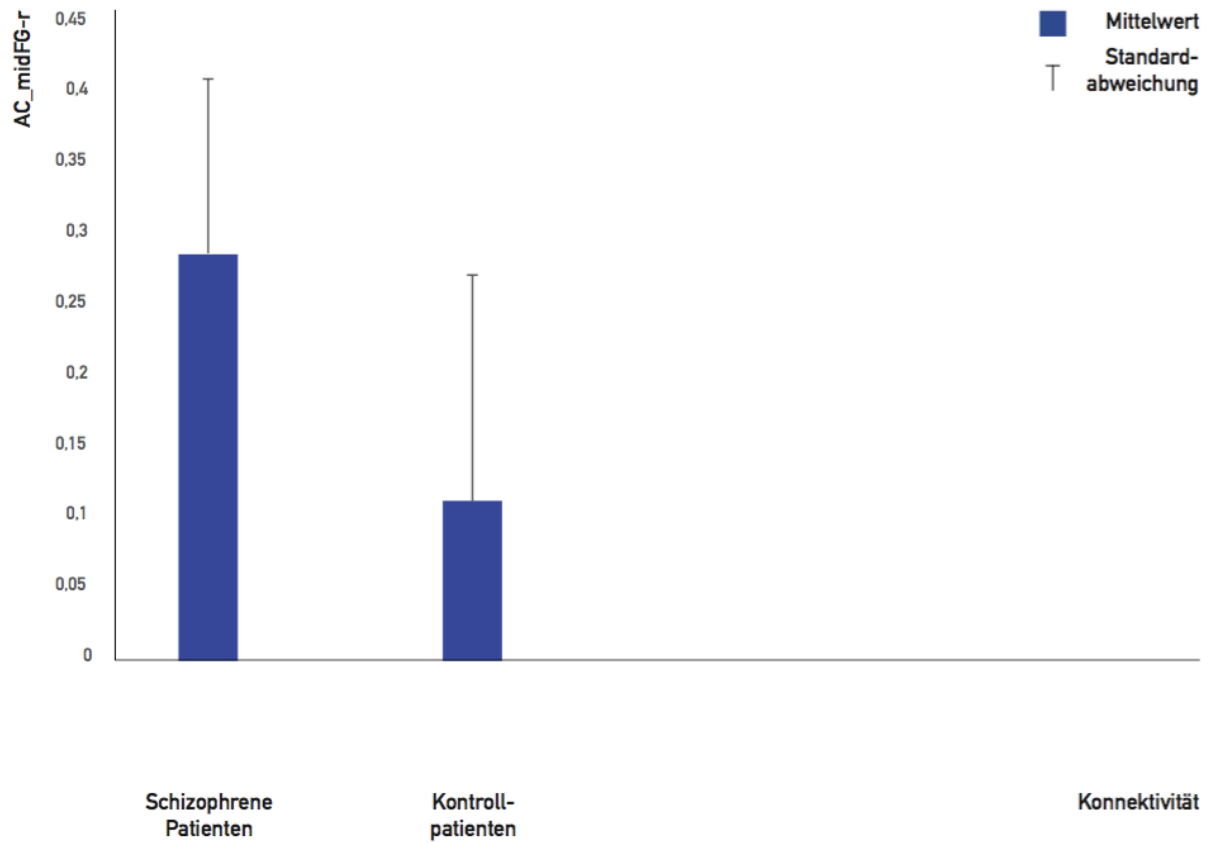


Abbildung 1.d: Konnektivität anteriorer zingulärer Gyrus und mittlerer frontaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

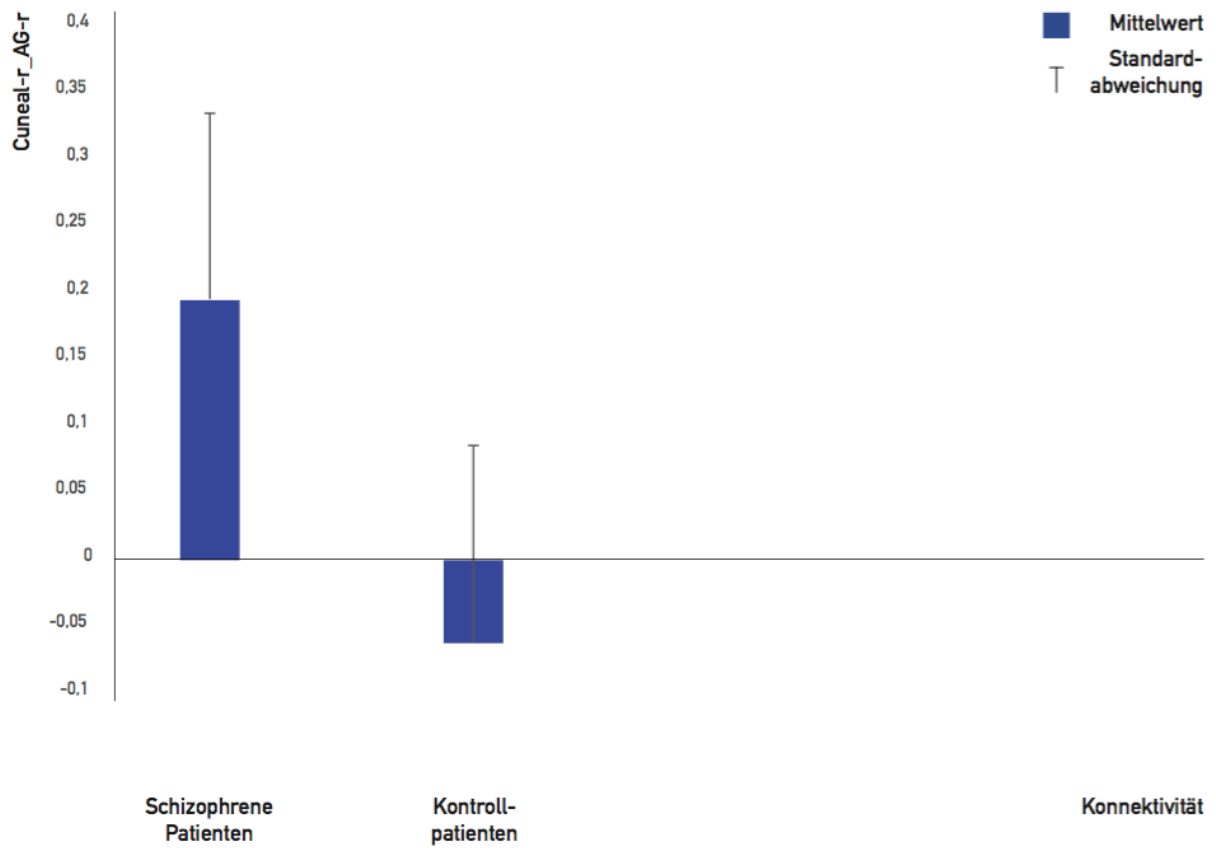


Abbildung 1.e: Konnektivität Cuneus rechts und Gyrus angularis rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

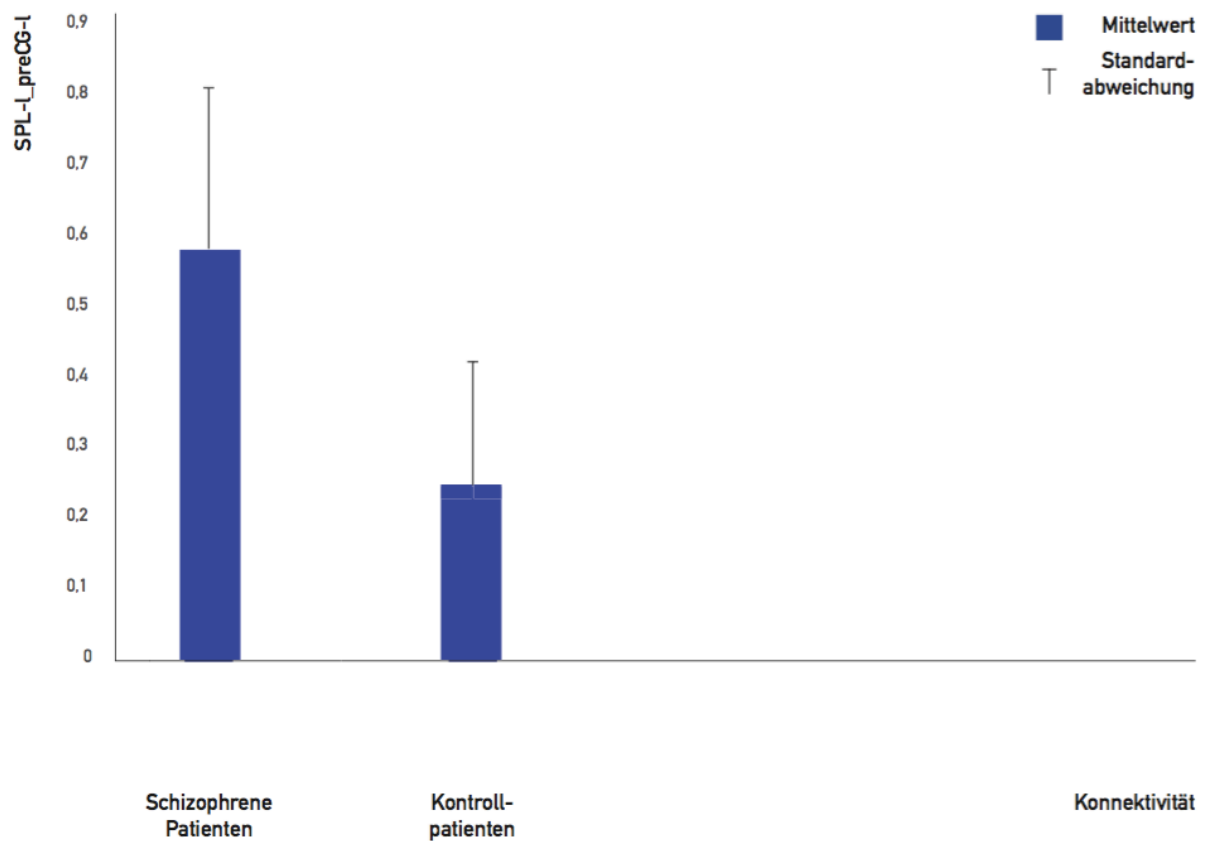


Abbildung 1.f: Konnektivität superiorer parietaler Lappen links und präzentraler Gyrus links: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

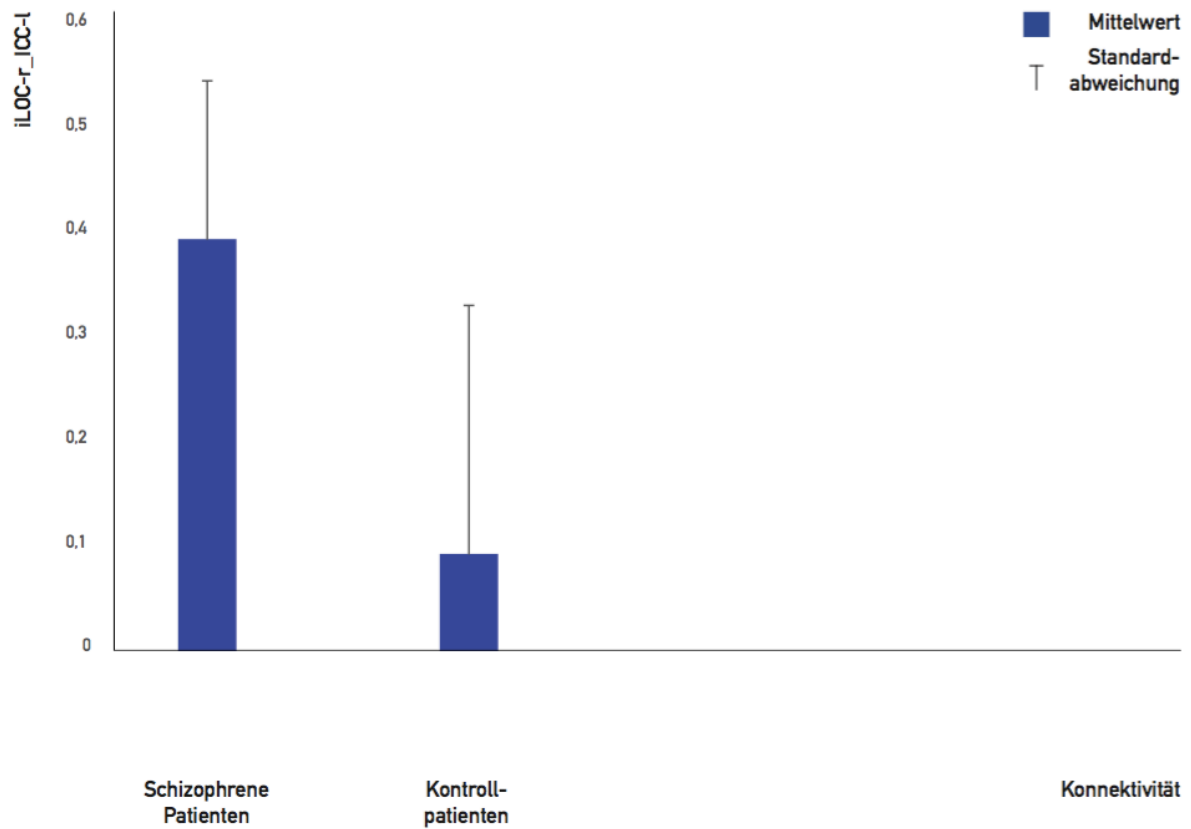


Abbildung 1.g: Konnektivität inferiorer lateraler occipitaler Kortex rechts und intrakalkarinarer Kortex links: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

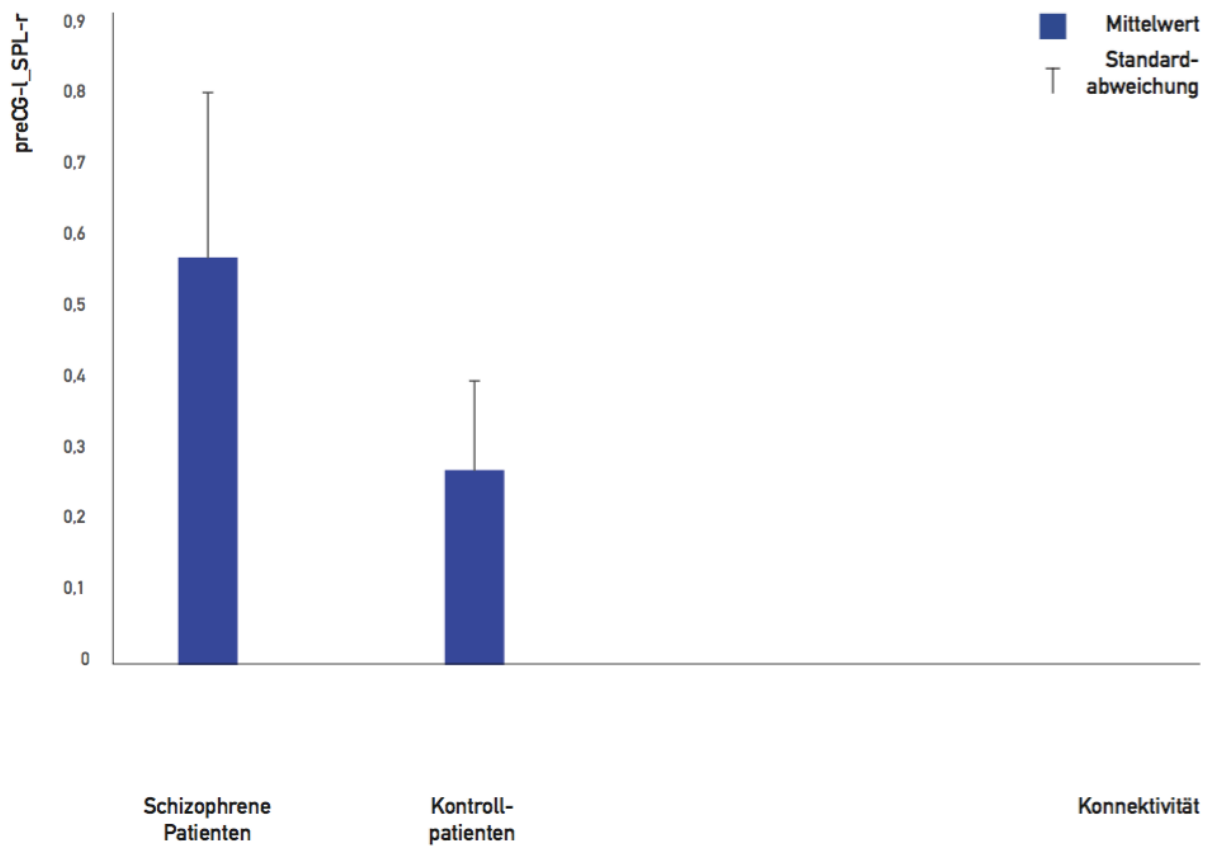


Abbildung 1.h: Konnektivität präzentraler Gyrus links und superiorer parietaler Lappen rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

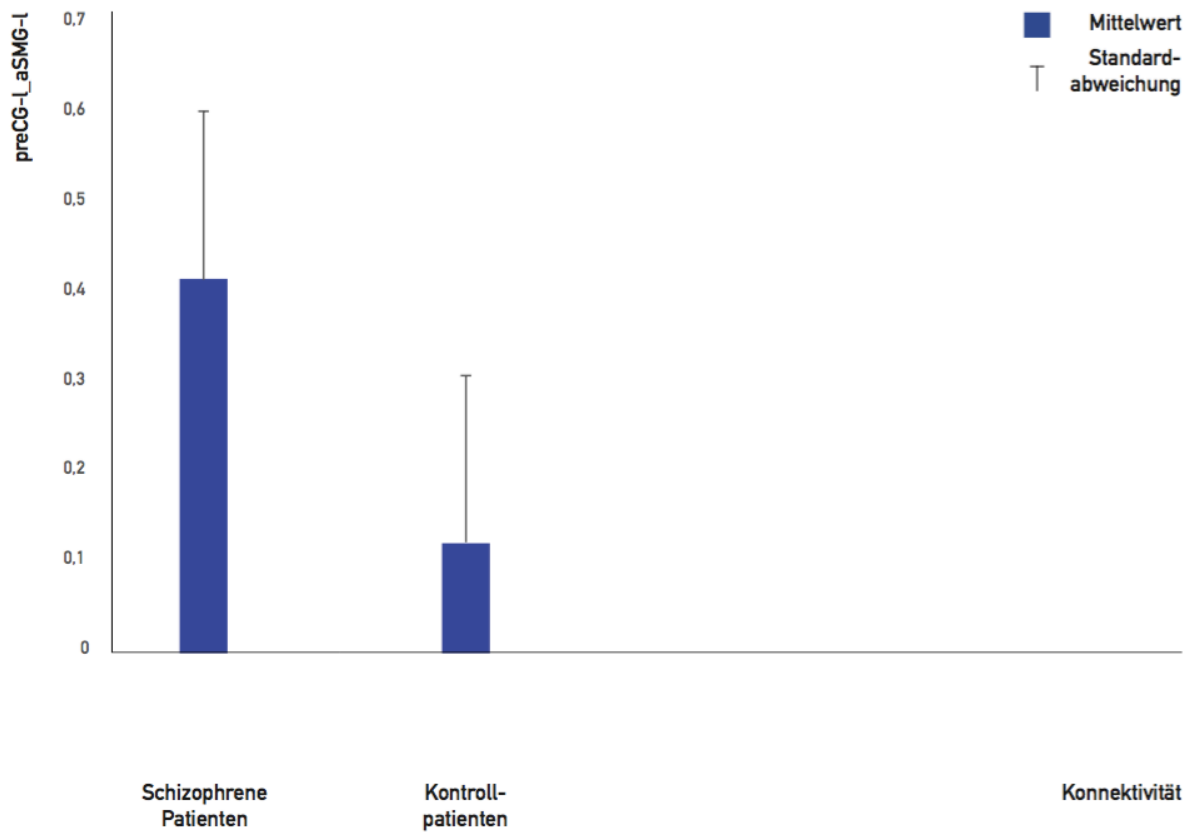


Abbildung 1.i: Konnektivität präzentraler Gyrus links und anteriorer supramarginaler Gyrus links: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

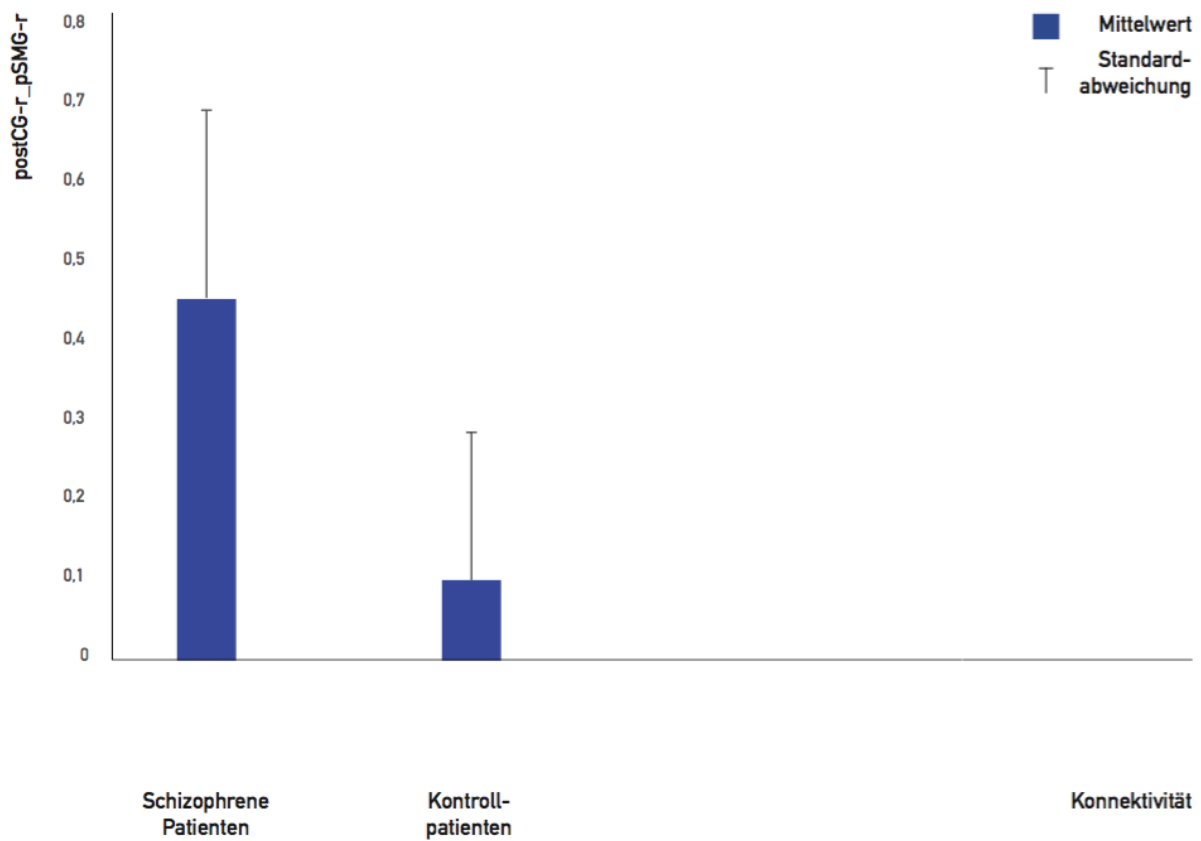


Abbildung 1.j: Konnektivität postzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

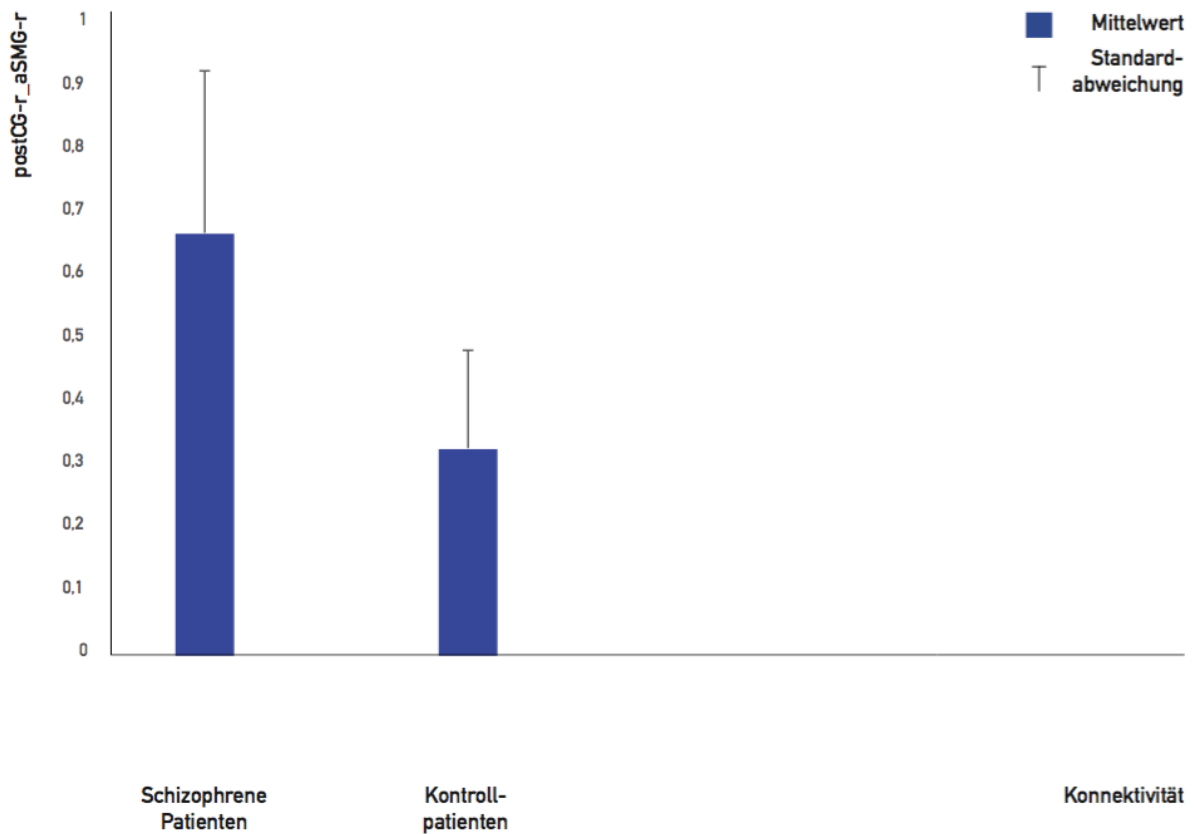


Abbildung 1.k: Konnektivität postzentraler Gyrus rechts und anteriorer supramarginaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

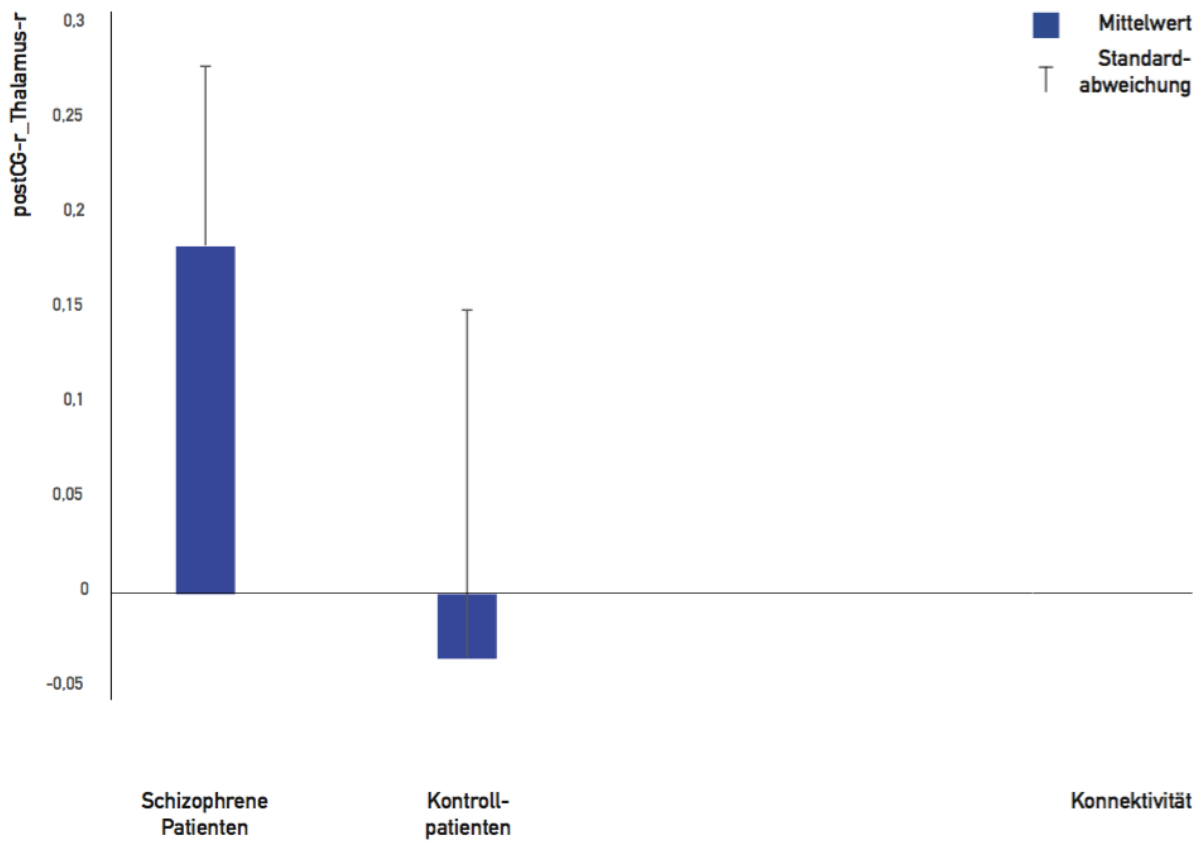


Abbildung 1.I: Konnektivität postzentraler Gyrus rechts und Thalamus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

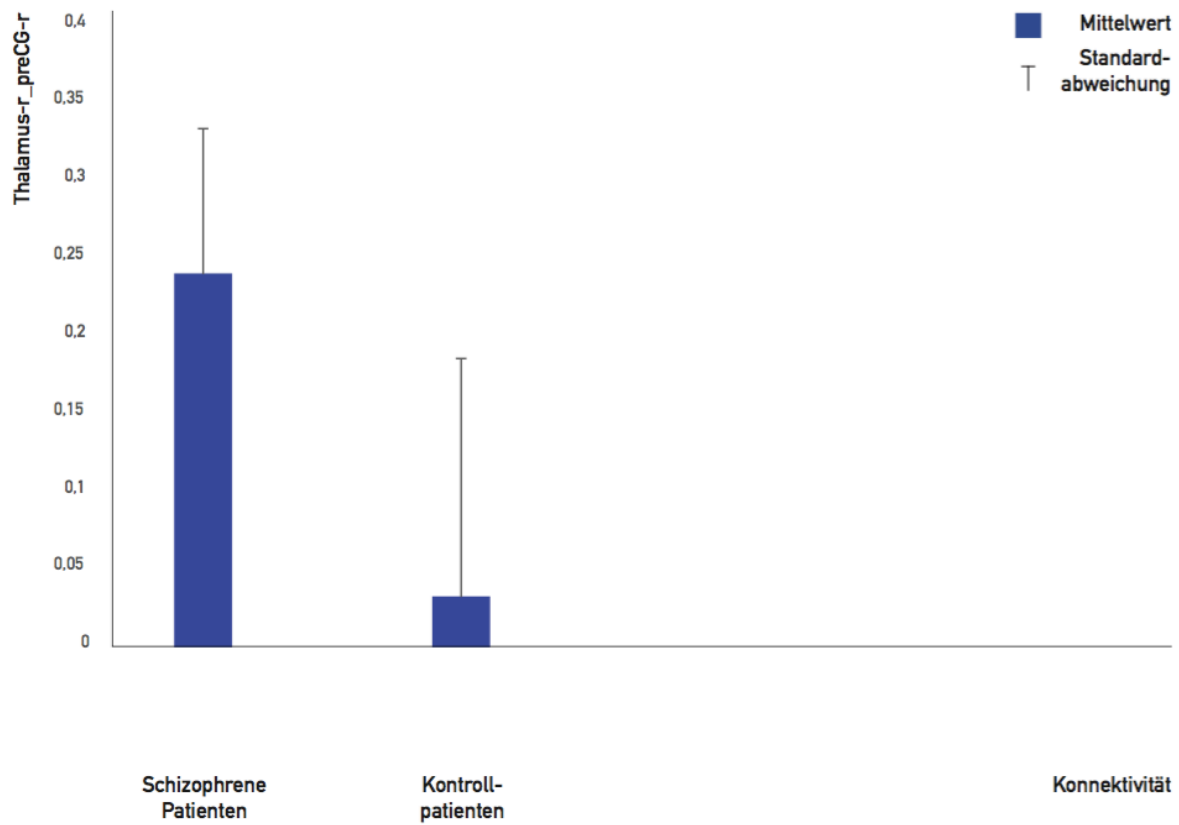


Abbildung 1.m: Konnektivität Thalamus rechts und präzentraler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

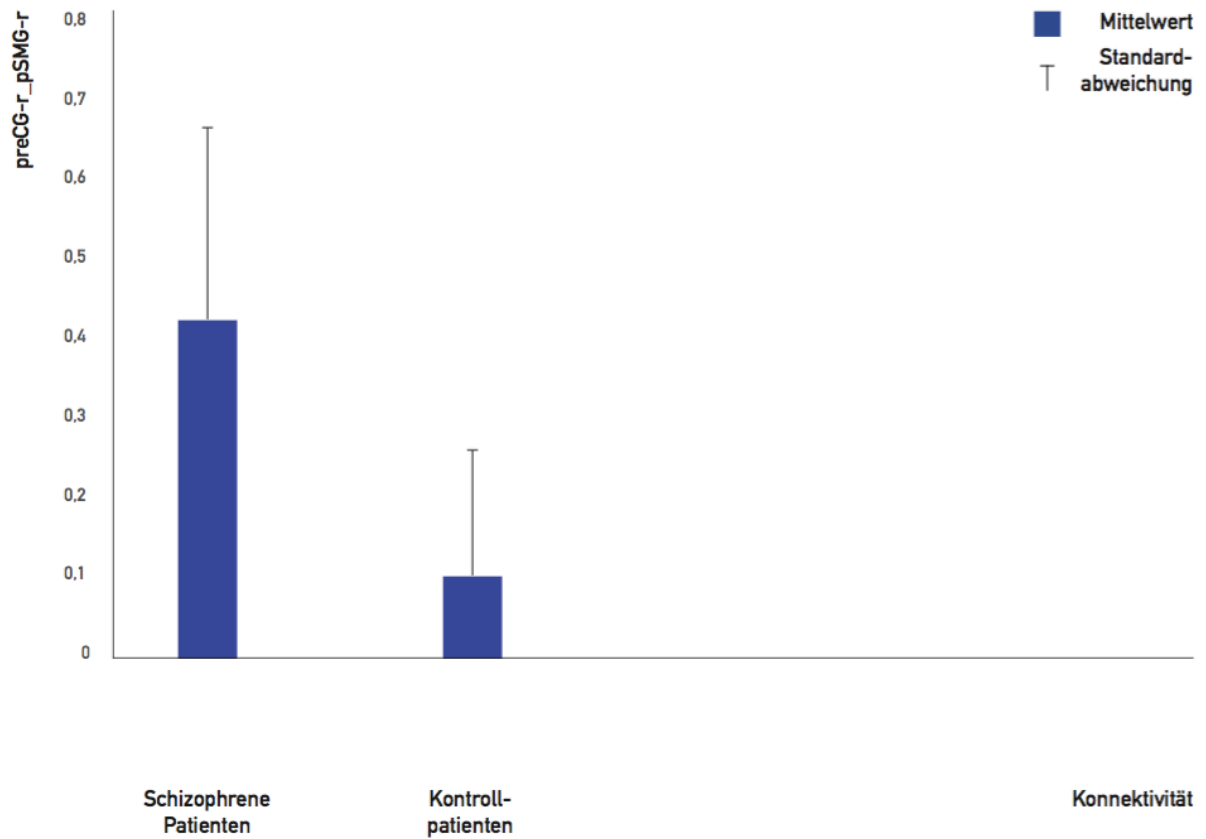


Abbildung 1.n: Konnektivität präzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

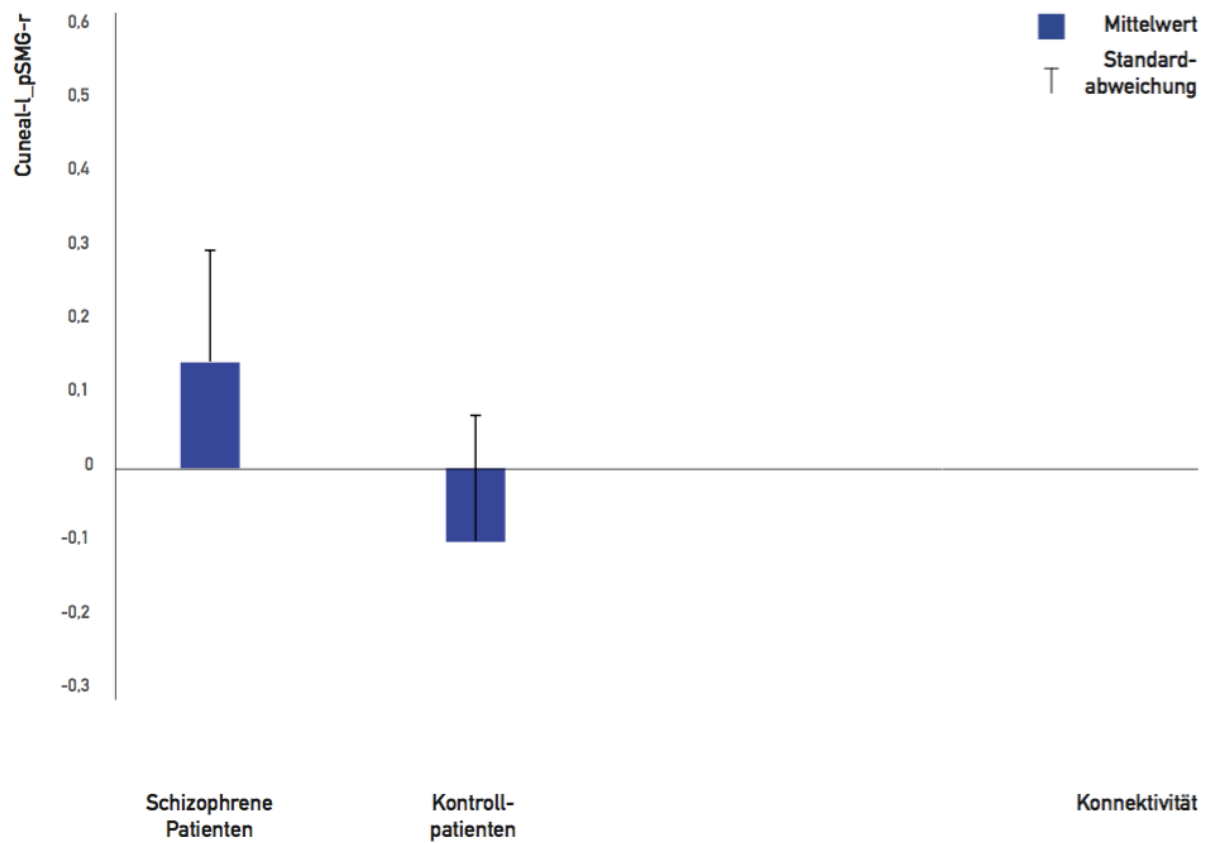


Abbildung 1.o: Konnektivität Cuneus links und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

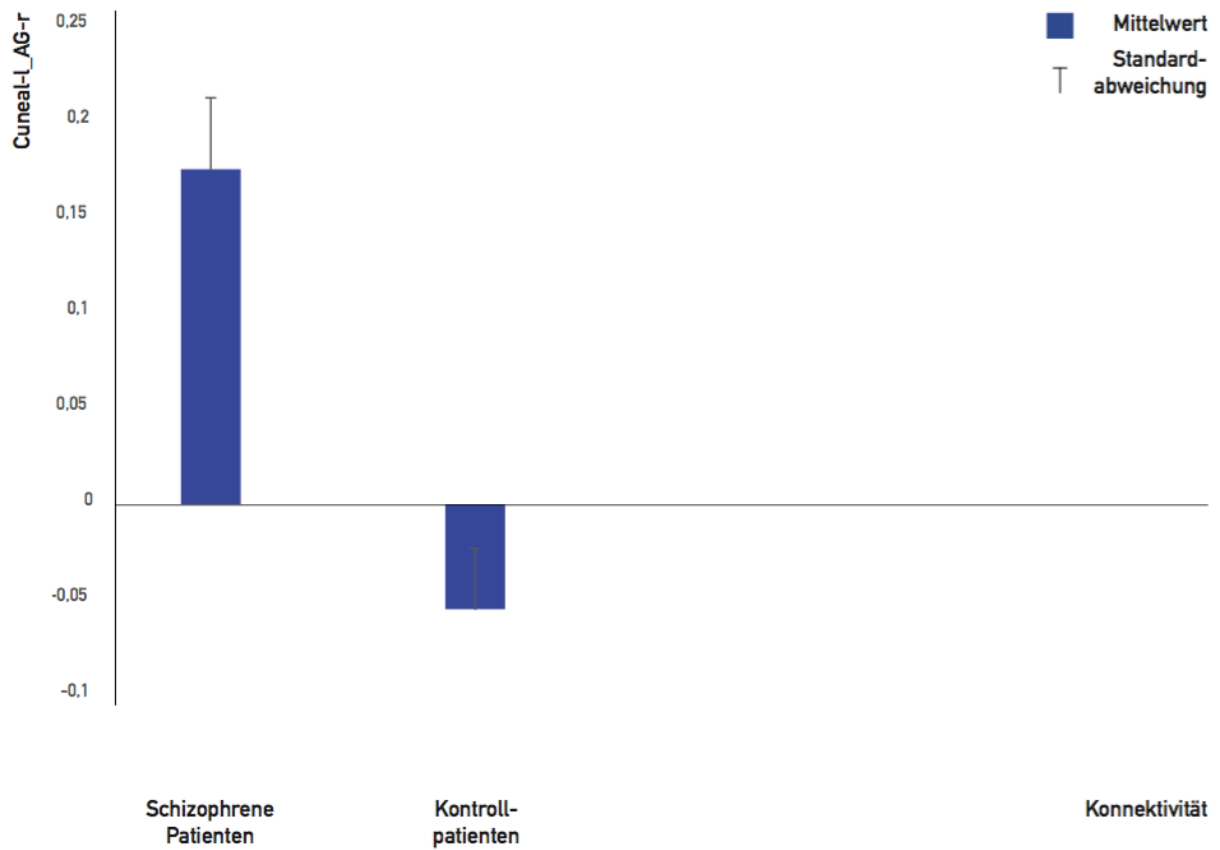


Abbildung 1.p: Konnektivität Cuneus links und Gyrus angularis rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

4.5 Korrelationen

Bezüglich möglicher Zusammenhänge zwischen den Konnektivitäten und anderen Items wurde der Fokus vor allem auf das Alter bei der Diagnosestellung und die BPRS gelegt.

4.5.1 Korrelation Konnektivität und Ergebnis BPRS

In dieser Studie wurde u.a. ein möglicher Zusammenhang zwischen der Konnektivität und Auffälligkeiten in der Psychopathologie untersucht. Von besonderem Interesse war die Frage nach einer Korrelation mit der BPRS.

Innerhalb dieser Studie wurde gezeigt, dass es dahingehend weder eine signifikante positive noch eine signifikante negative Korrelation mit den ausgewählten Arealen gibt.

Es konnten folgende Resultate bezüglich Korrelation zwischen Konnektivität und BPRS bei Patienten erzielt werden:

Verbindung	Korrelationskoeffizient (r)	Signifikanz (p)
PO-r_pSMG-r	0,077	0,753
PO-r_MedFC	0,258	0,286
medFC_PO-l	-0,002	0,994
AC_midFG-r	-0,042	0,864
Cuneal-r_AG-r	0,449	0,054
SPL-l_preCG-l	0,067	0,786
iLOC-r_ICC-l	0,401	0,088
preCG-l_SPL-r	-0,06	0,808
preCG-l_aSMG-l	-0,062	0,8
postCG-r_pSMG-r	0,184	0,452
postCG-r_aSMG-r	-0,206	0,399
postCG-r_Thalamus-r	-0,148	0,544
Thalamus-r_preCG-r	-0,006	0,98
preCG-r_pSMG-r	0,056	0,819
Cuneal-l_pSMG-r	-0,199	0,413
Cuneal-l_AG-r	0,167	0,495

Tabelle 5: Korrelation Konnektivität und BPRS – schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Vergleich

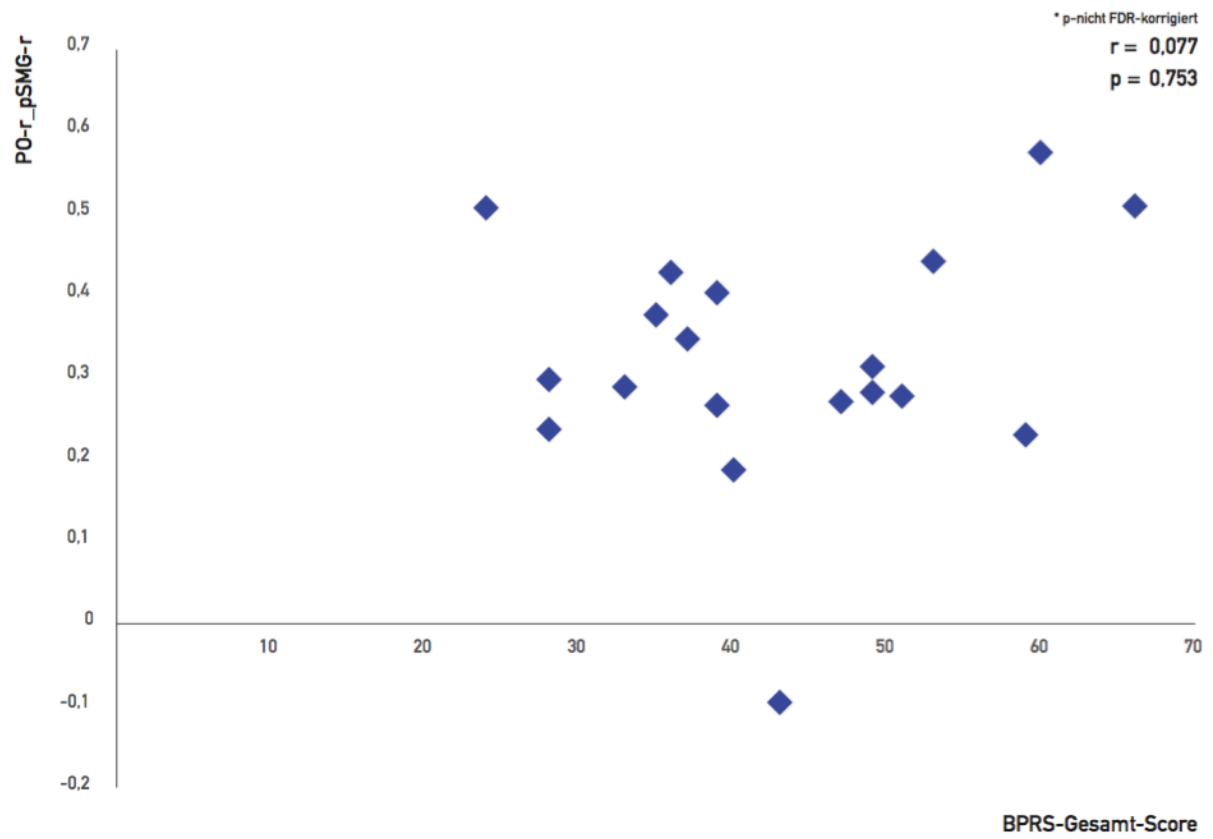


Abbildung 2.a: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Parietales Operculum rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

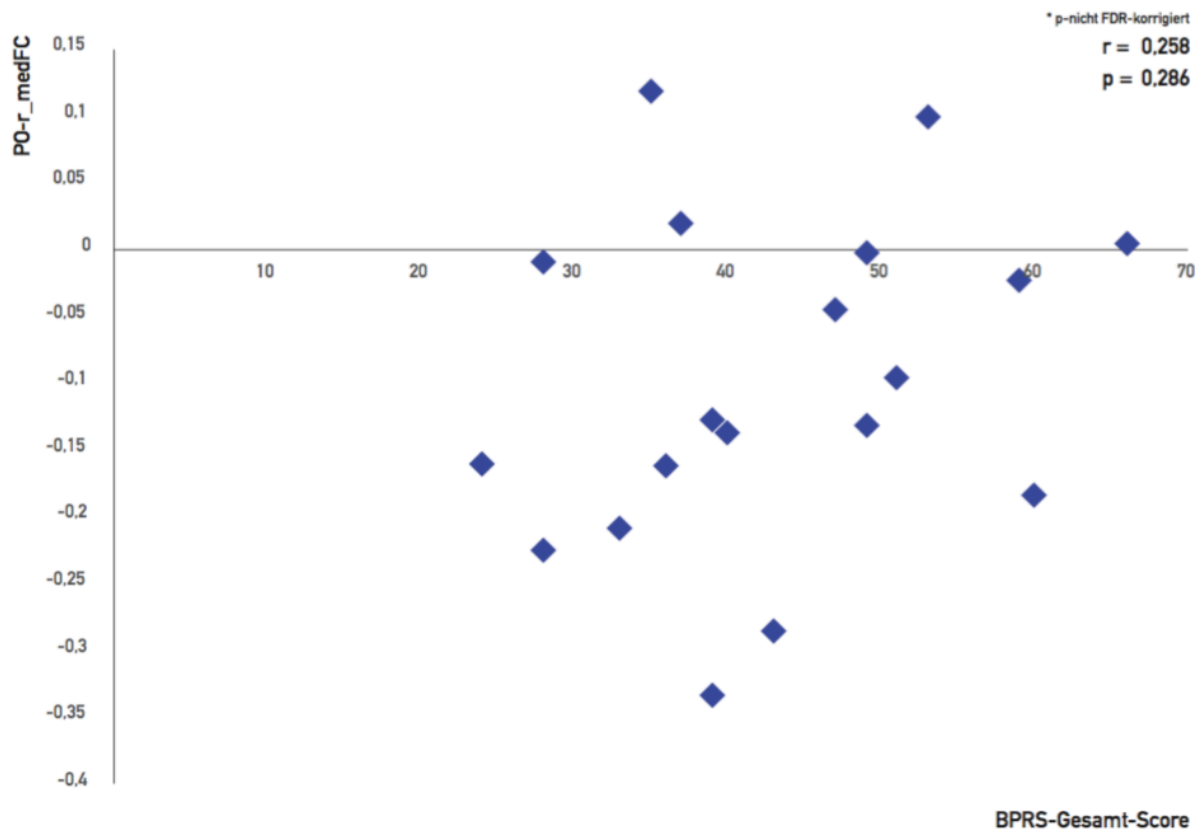


Abbildung 2.b: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Parietales Operculum rechts und medialer frontaler Kortex

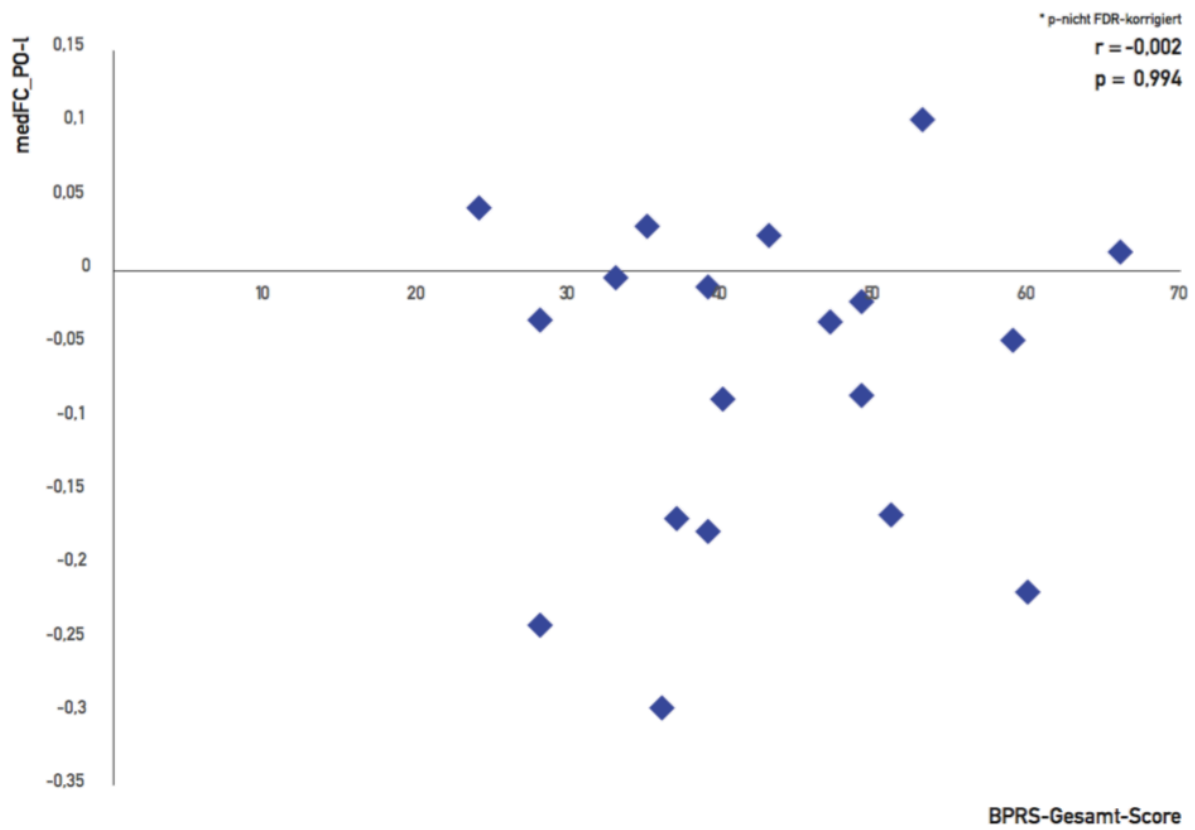


Abbildung 2.c: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: medialer frontaler Kortex und Parietales Operculum links

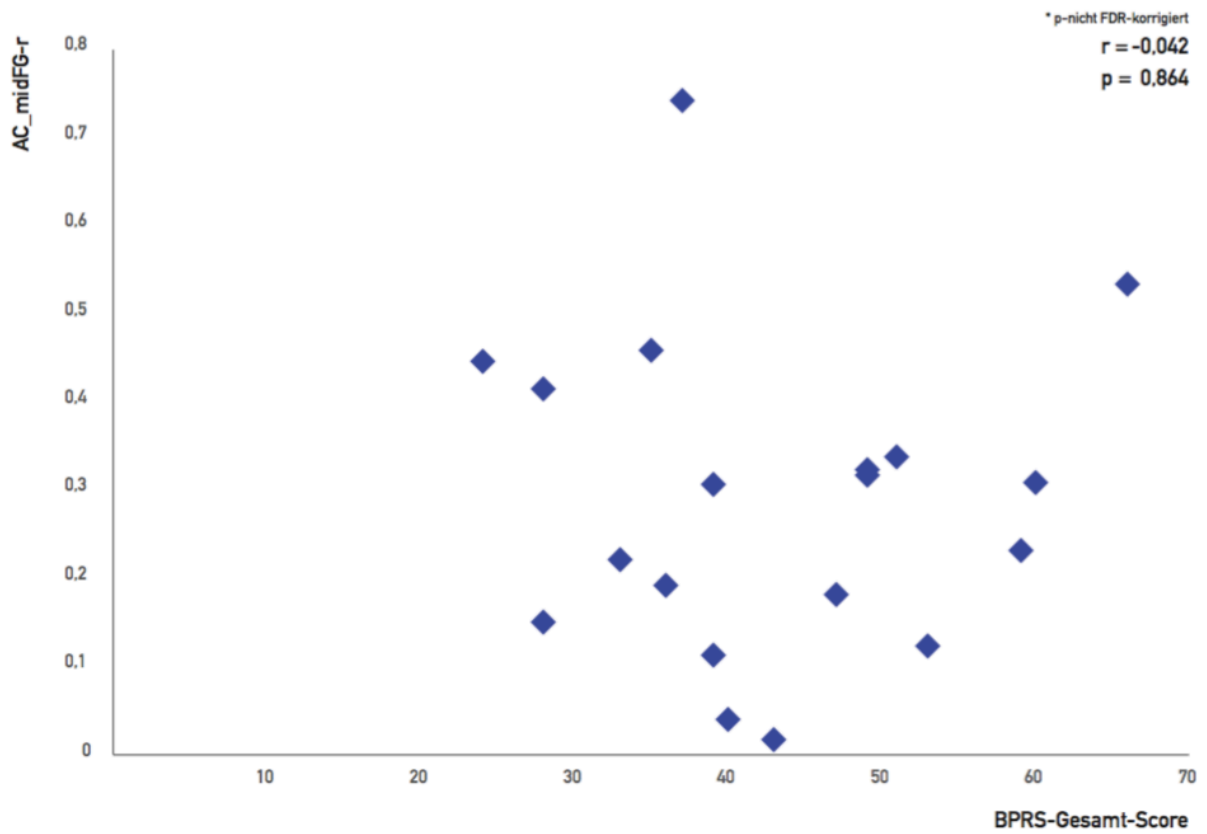


Abbildung 2.d: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: anteriorer zingulärer Kortex und mittlerer frontaler Gyrus rechts

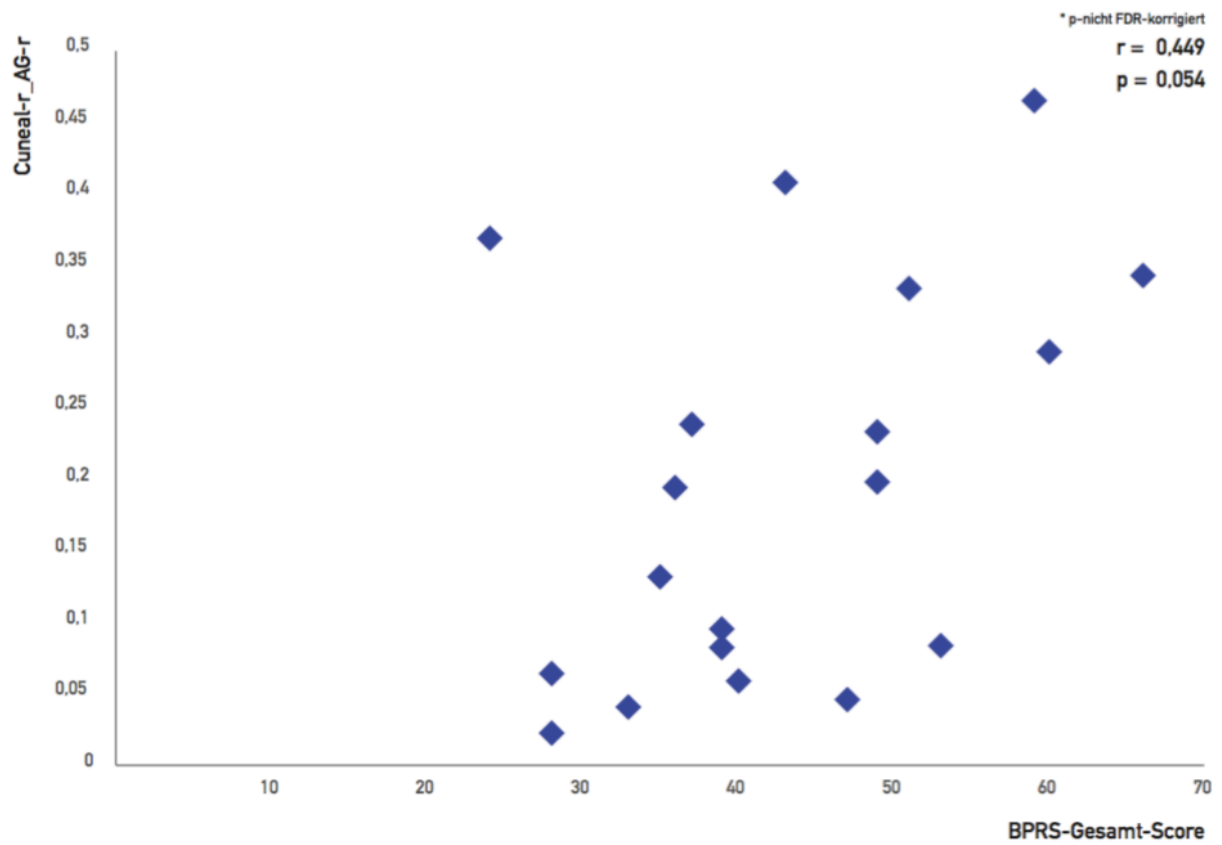


Abbildung 2.e: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Cuneus rechts und Gyrus angularis rechts

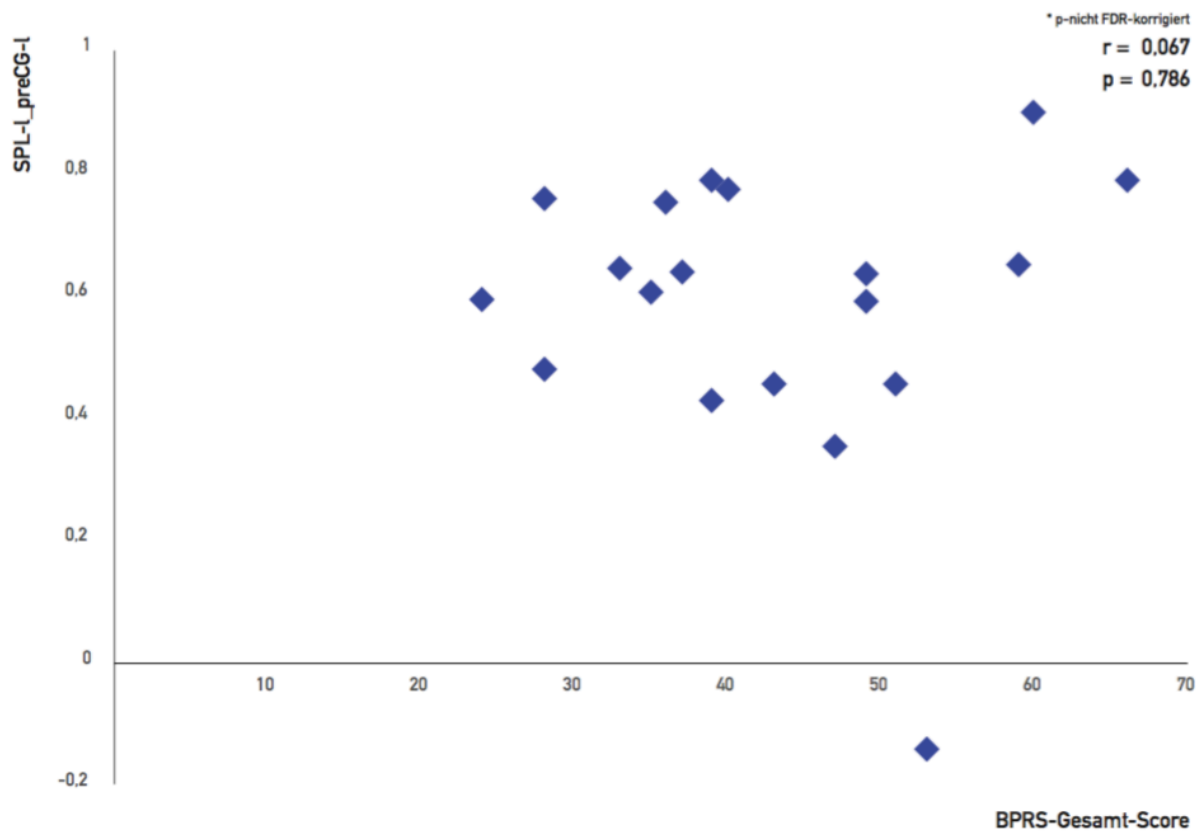


Abbildung 2.f: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: superiorer parietaler Lappen links und präzentraler Gyrus links

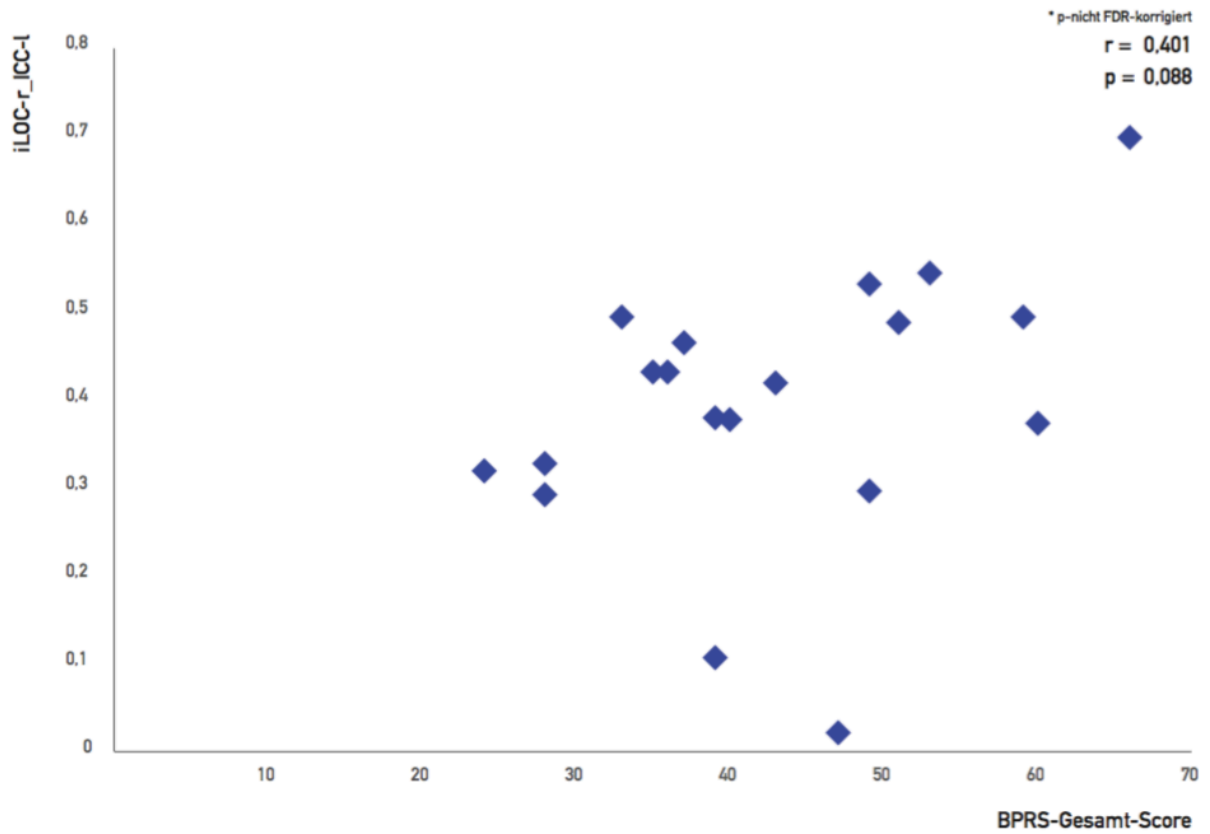


Abbildung 2.g: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: inferiorer lateraler occipitaler Kortex rechts und intrakalkarinarer Kortex links

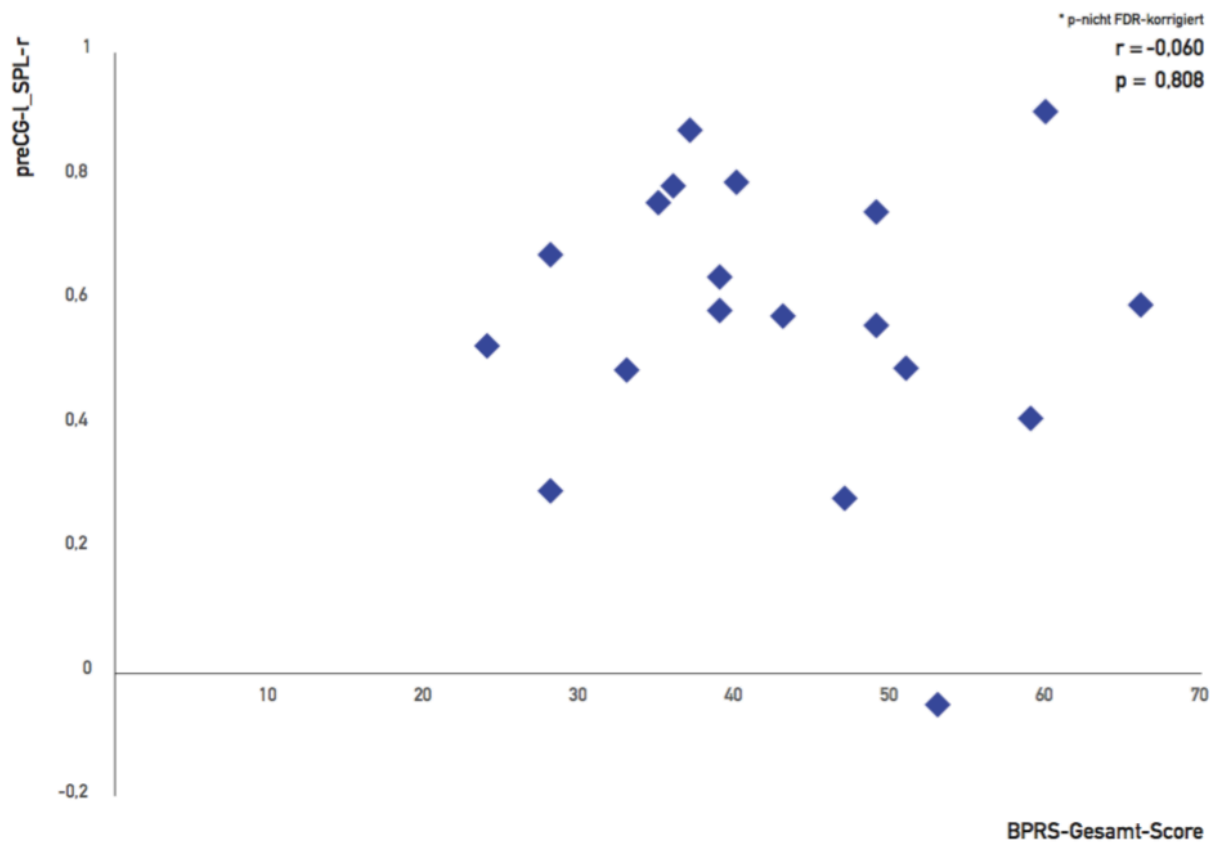


Abbildung 2.h: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: präzentraler Gyrus links und superiorer parietaler Lappen rechts

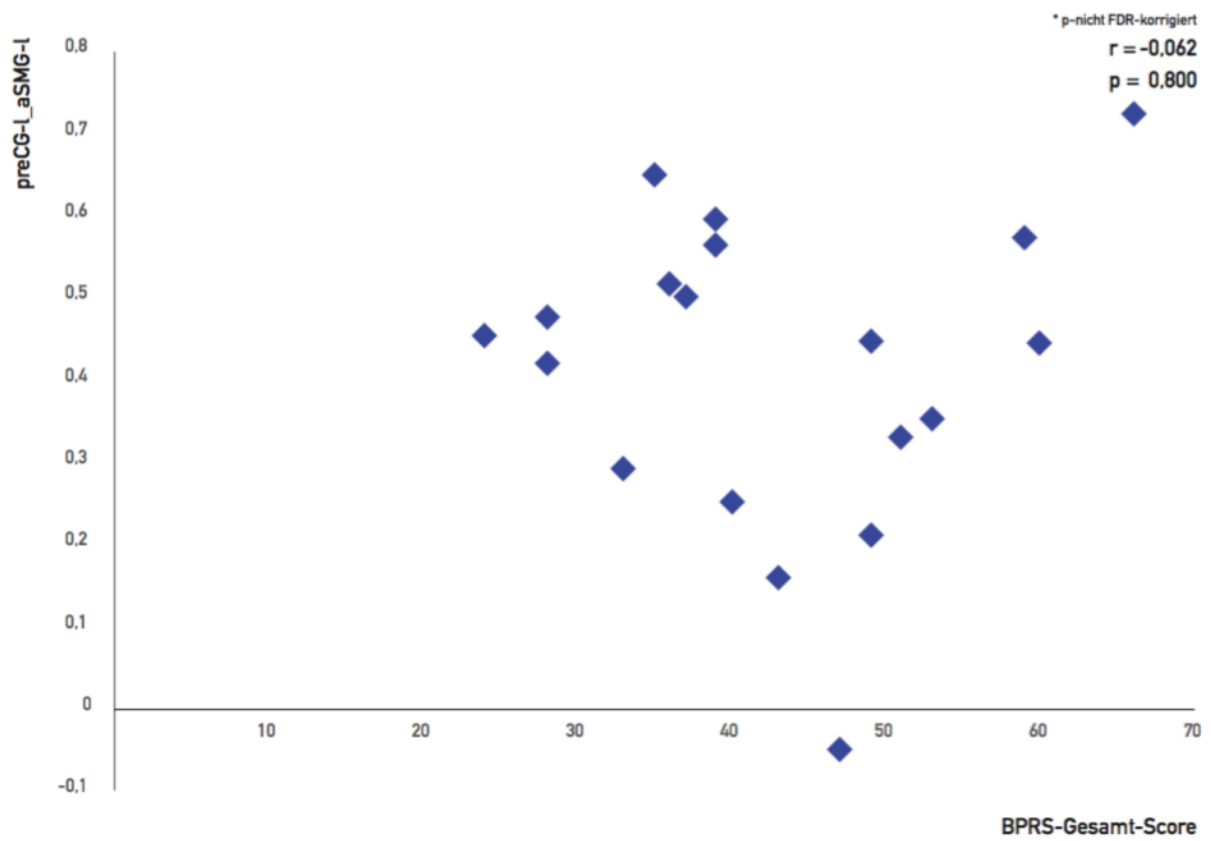


Abbildung 2.i: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: präzentraler Gyrus links und anteriorer supramarginaler Gyrus links

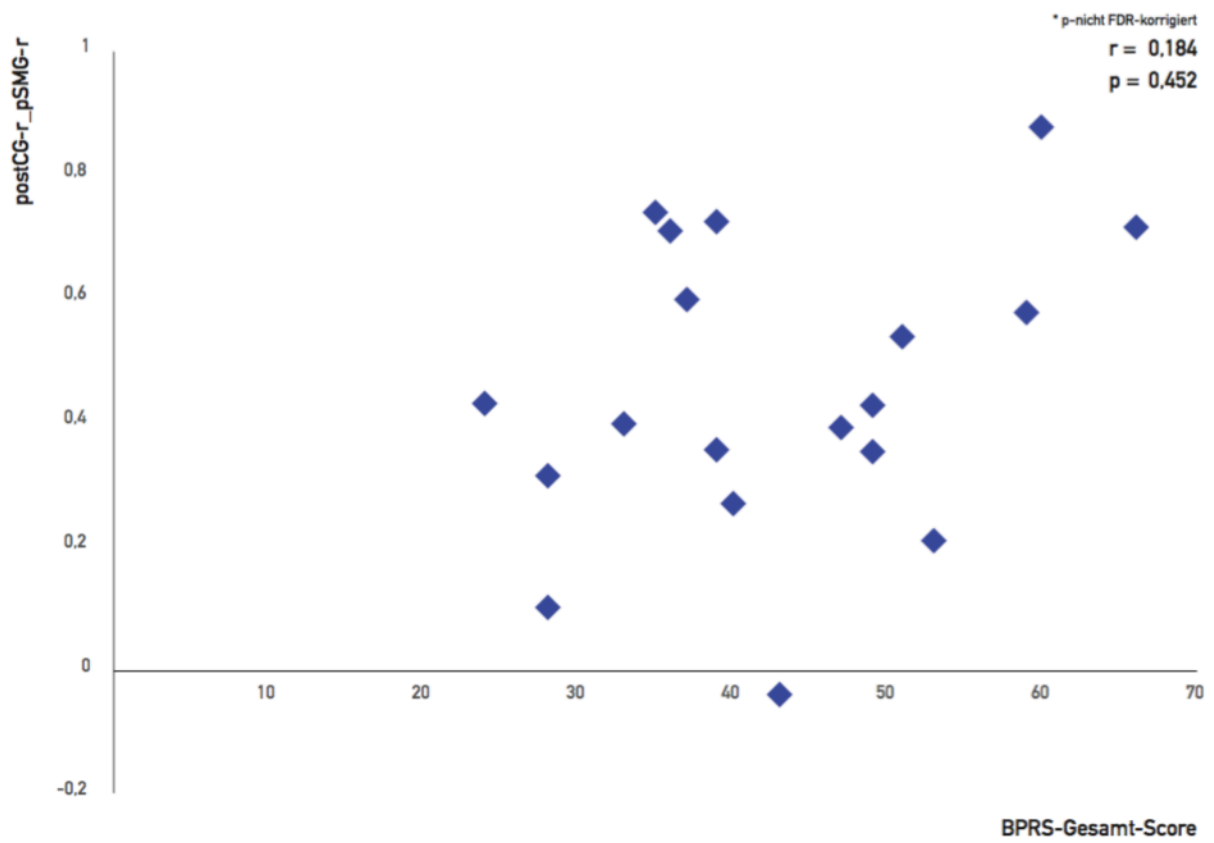


Abbildung 2.j: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: postzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

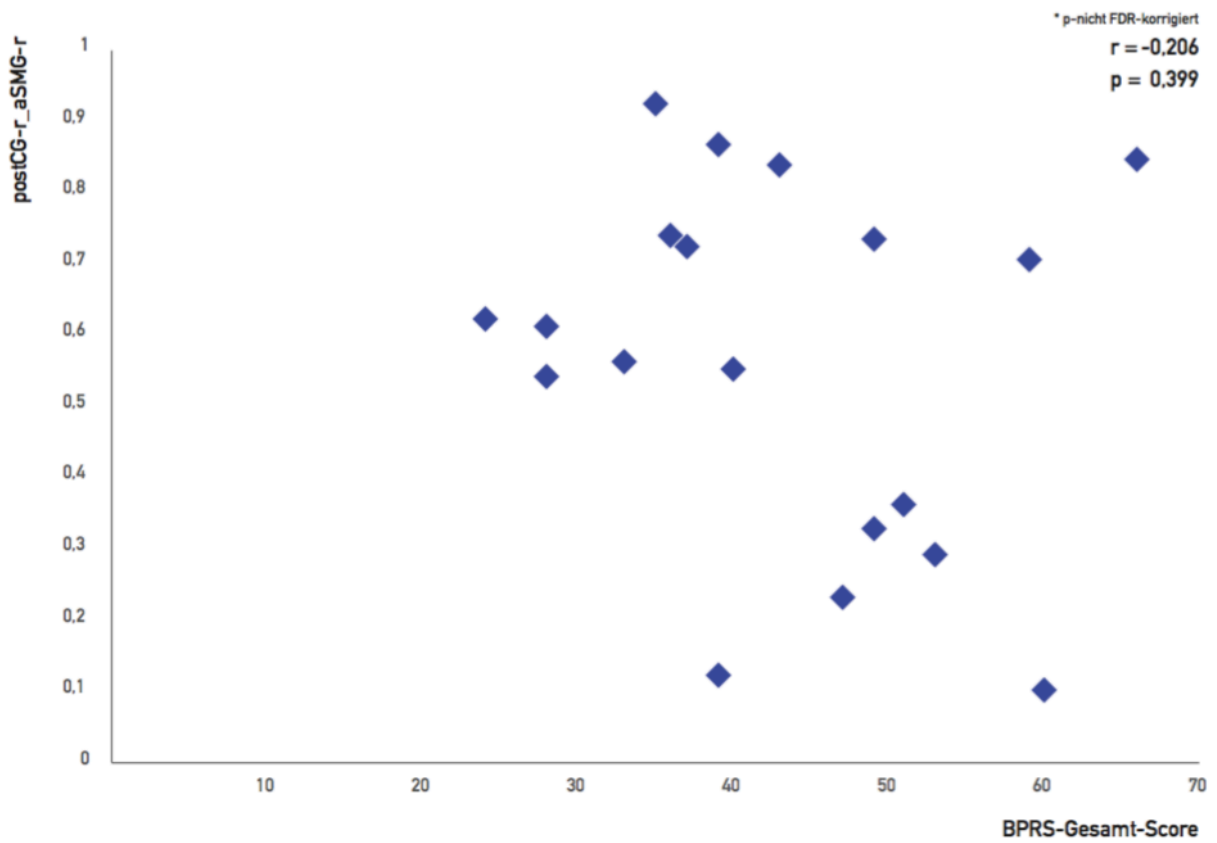


Abbildung 2.k: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: postzentraler Gyrus rechts und anteriorer supramarginaler Gyrus rechts

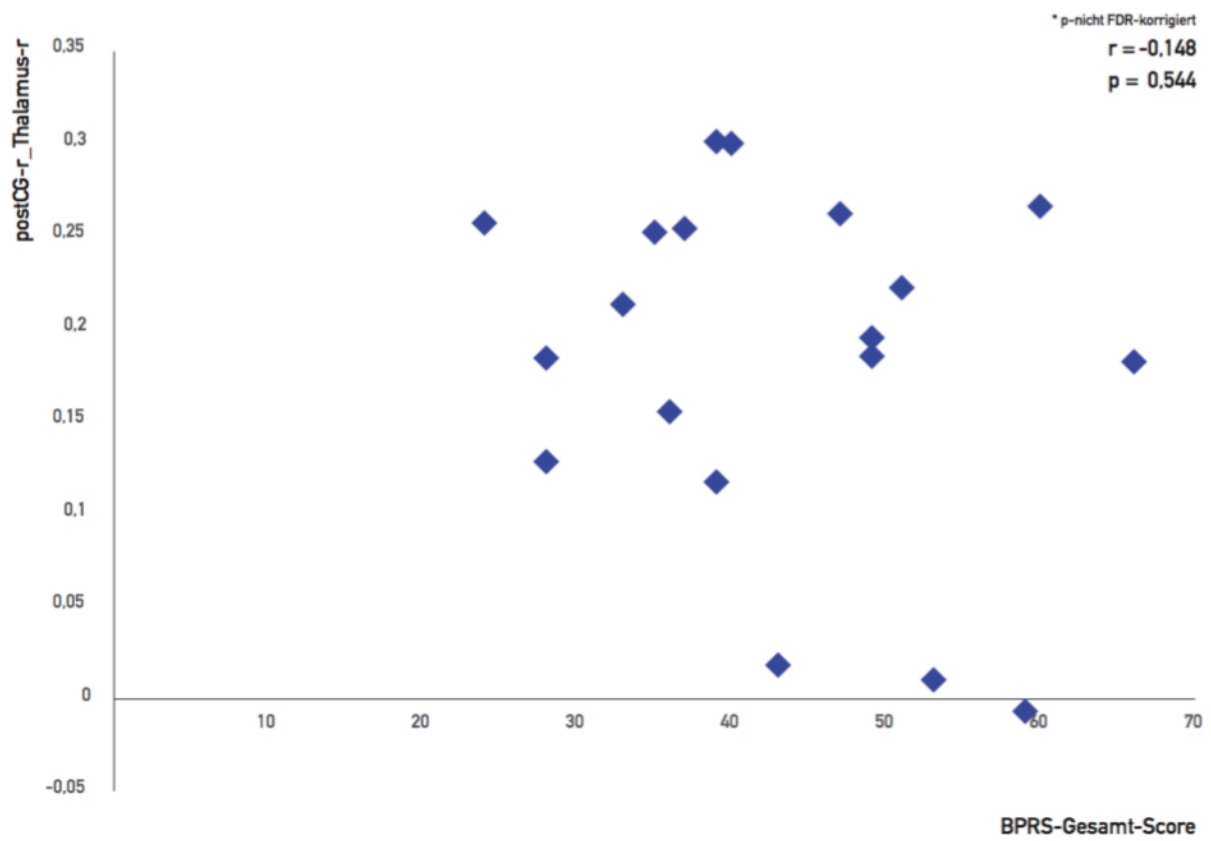


Abbildung 2.I: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: postzentraler Gyrus rechts und Thalamus rechts

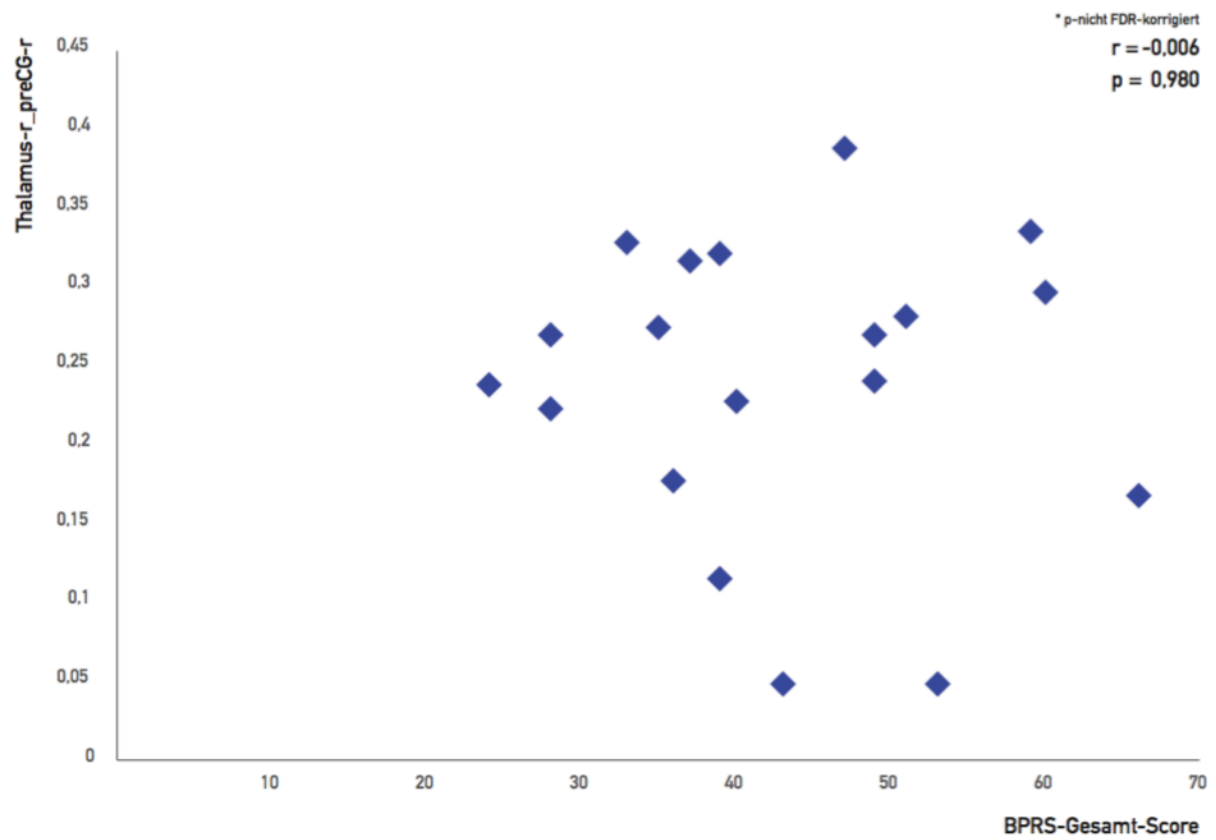


Abbildung 2.m: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Thalamus rechts und präzentraler Gyrus rechts

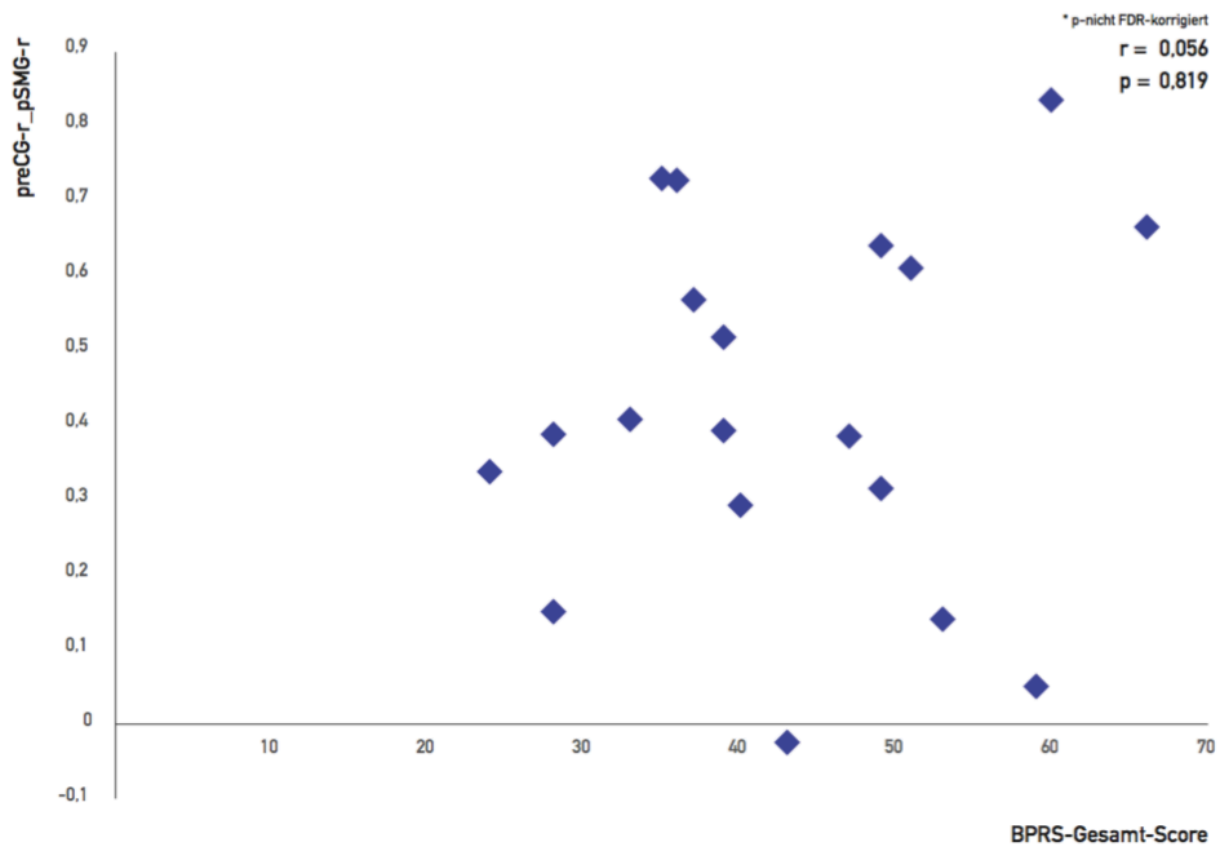


Abbildung 2.n: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: präzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

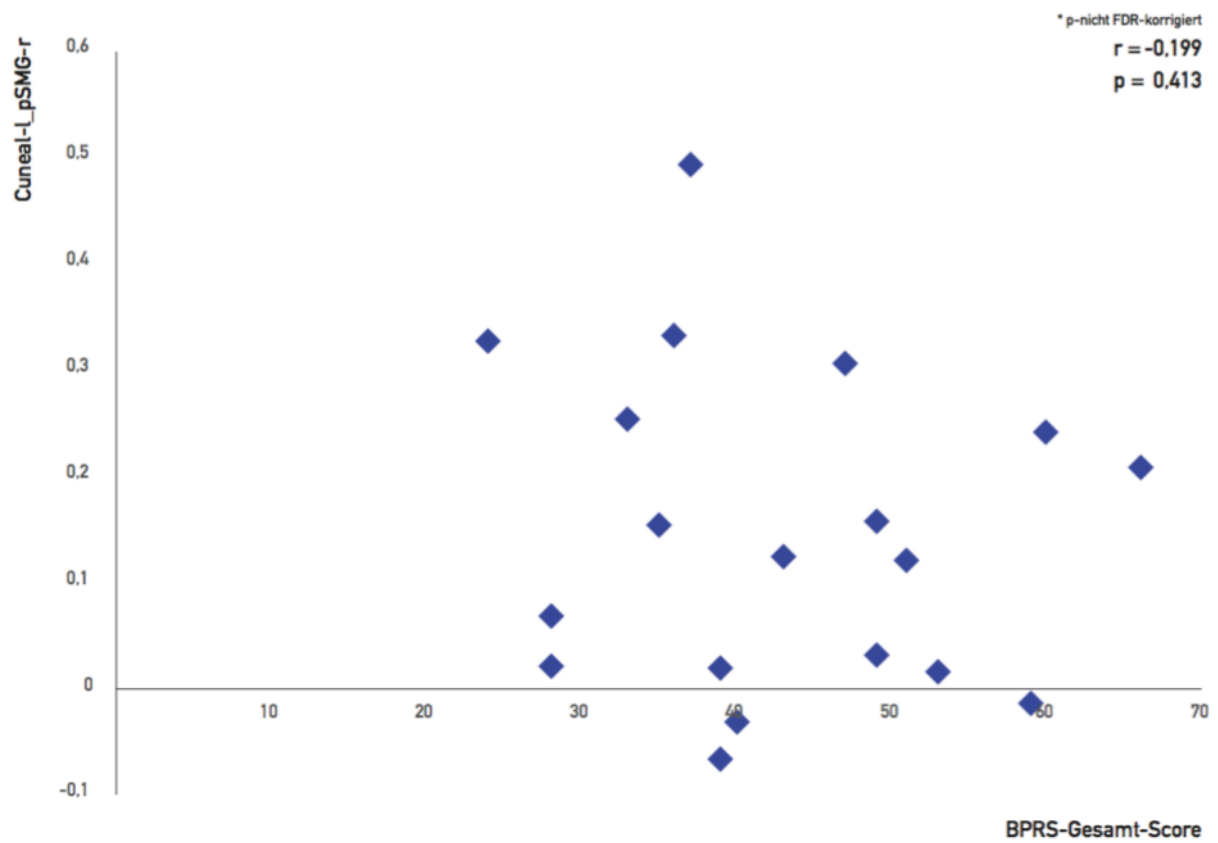


Abbildung 2.o: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Cuneus links und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

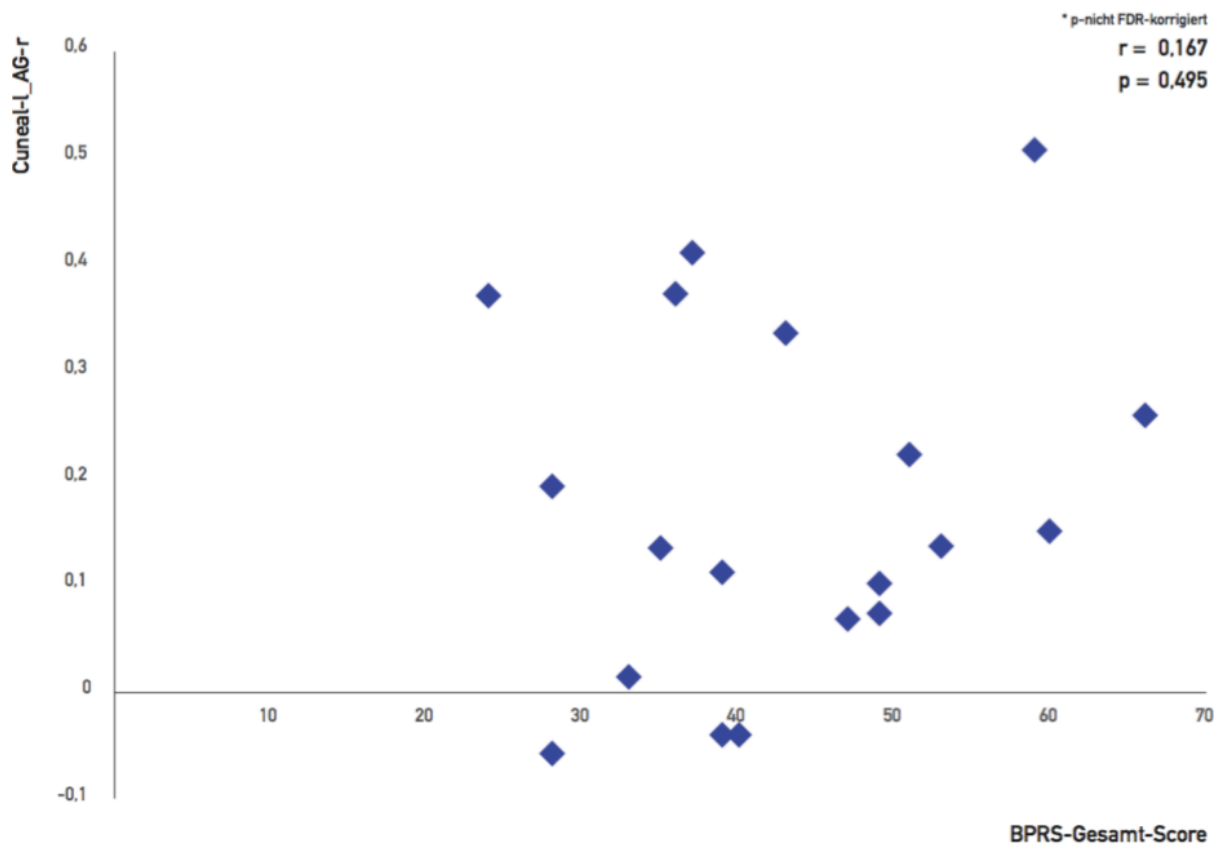


Abbildung 2.p: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Cuneus links und Gyrus angularis rechts

4.5.2 Korrelation Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung

Neben dem Zusammenhang zwischen Konnektivität und BPRS wurde außerdem die Korrelation zwischen Konnektivität und dem Alter bei Diagnosestellung untersucht.

Es bestand keine signifikante Korrelation beider Items bei den Verbindungen PO-r_medFC, medFC_PO-l, AC_mifFG-r, Cuneal-r_AG-r, SPL-l_preCG-l, iLOC-r_ICC, preCG-l_SPL-r, postCG-r_aSMG-r, postCG-r_Thalamus, Thalamus_preCG-r, Cuneal-l_pSMG-r und Cuneal-l_AG-r.

Signifikante Korrelation wurden bei den Verbindungen PO-r_pSMG-r, preCG-l_aSMG-l, postCG-r_pSMG-r und preCG-r_pSMG-r festgestellt. Es handelt sich hierbei um Negativkorrelationen, was sich in den negativen r-Werten zeigt. Die Vermutung liegt demzufolge nahe, dass umso stärker die Konnektivität in diesen vier Arealen ist, desto eher erkranken die Patienten (oder umgekehrt: je eher die Patienten erkranken, desto stärker die Konnektivität). Anzumerken ist hier allerdings, dass diese Ergebnisse eine Korrektur für die Anzahl der Korrelationen nach Bonferroni oder FDR nicht überstehen würden.

Verbindung	Korrelationskoeffizient (r)	Signifikanz (p)
PO-r_pSMG-r	-0,484	0,036
PO-r_medFC	-0,193	0,43
medFC_PO-l	0,151	0,536
AC_midFG-r	-0,215	0,378
Cuneal-r_AG-r	0,026	0,917
SPL-l_preCG-l	-0,239	0,324
iLOC-r_ICC	-0,288	0,231
preCG-l_SPL-r	-0,351	0,141
preCG-l_aSMG-l	-0,557	0,013
postCG-r_pSMG-r	-0,464	0,046
postCG-r_aSMG-r	0,007	0,977
postCG-r_Thalamus-r	-0,243	0,317
Thalamus-r_preCG-r	0,153	0,532
preCG-r_pSMG-r	-0,493	0,032
Cuneal-l_pSMG-r	0,15	0,539
Cuneal-l_AG-r	0,172	0,483

Tabelle 6: Korrelation Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung – schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Vergleich

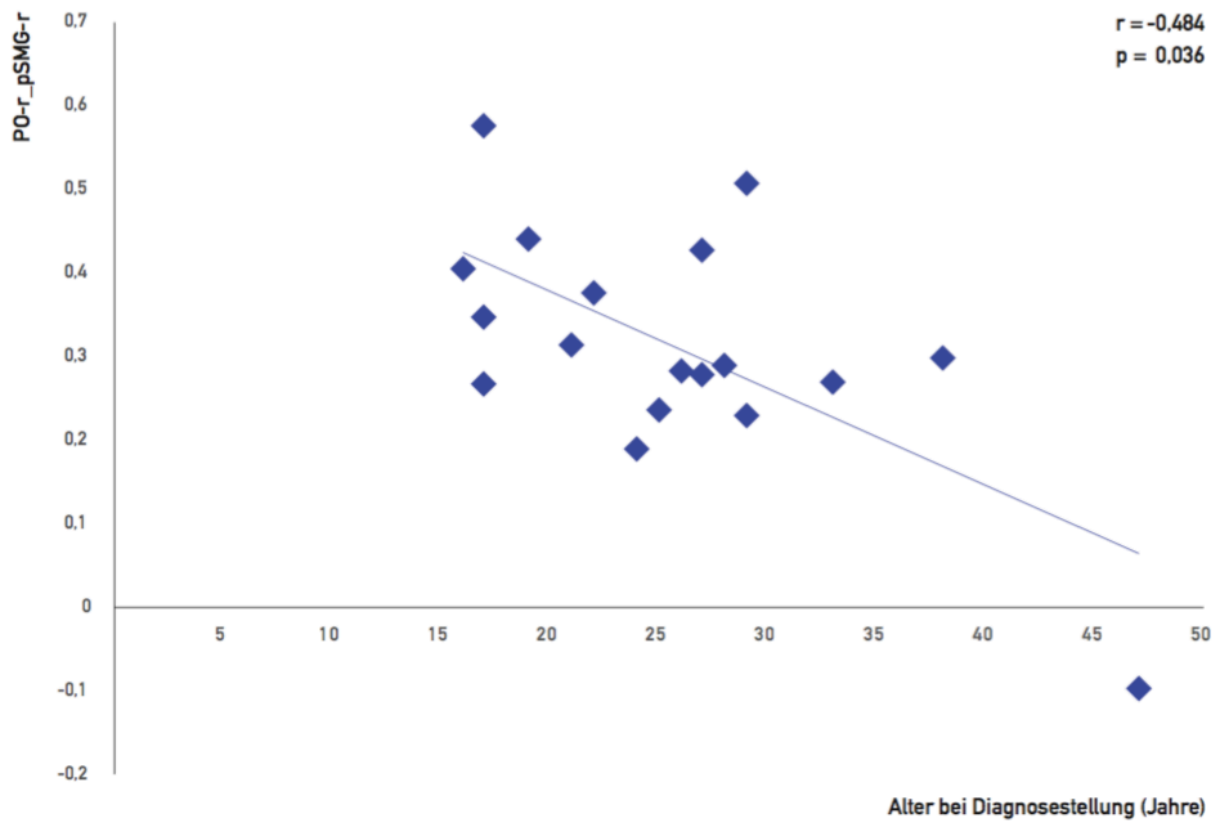


Abbildung 3.a: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: parietales Operculum rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

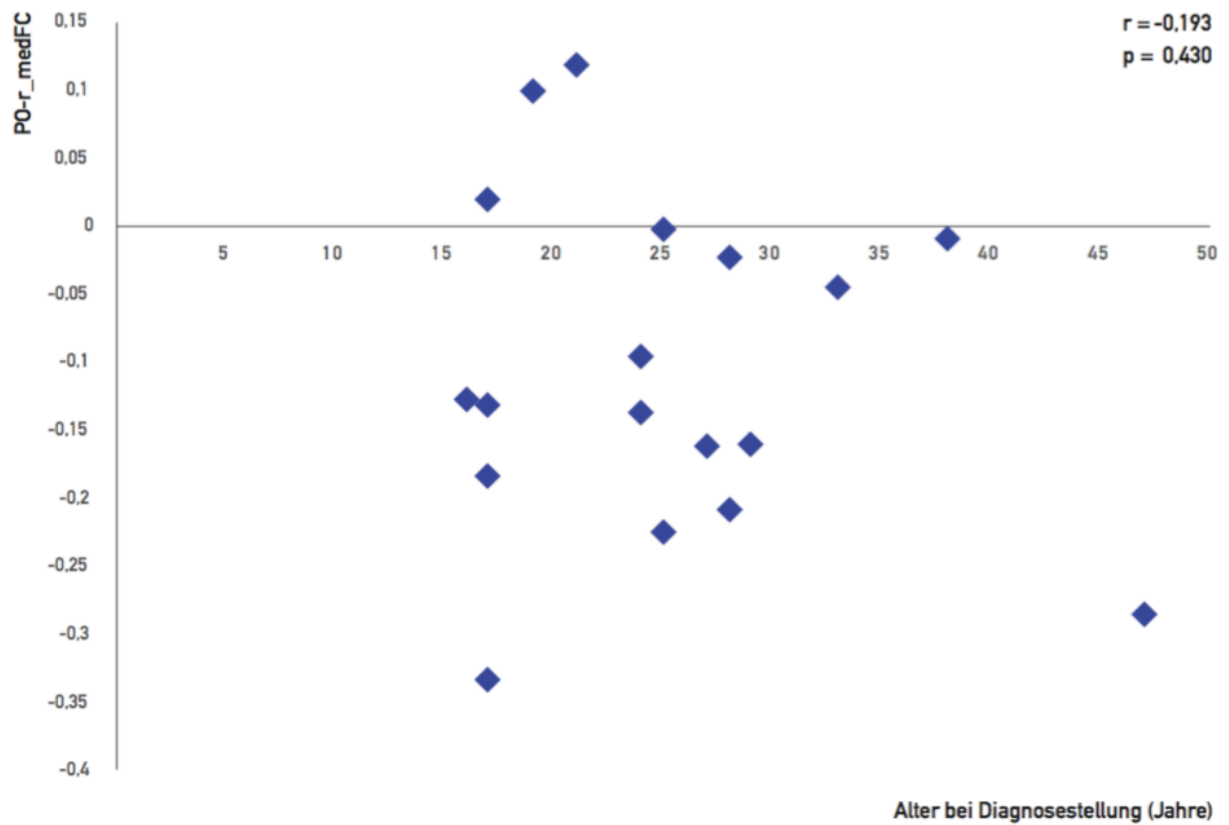


Abbildung 3.b: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: parietales Operculum rechts und medialer frontaler Kortex

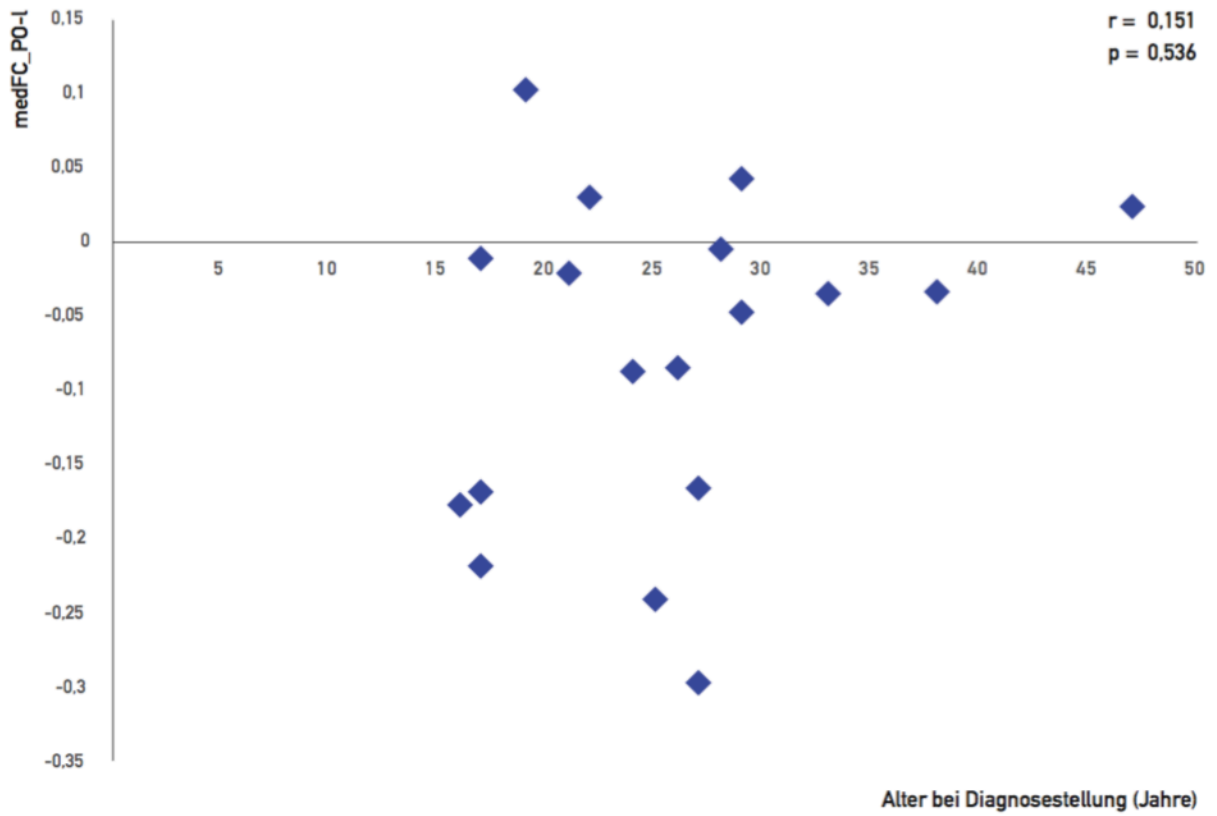


Abbildung 3.c: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: medialer frontaler Kortex und parietales Operculum links

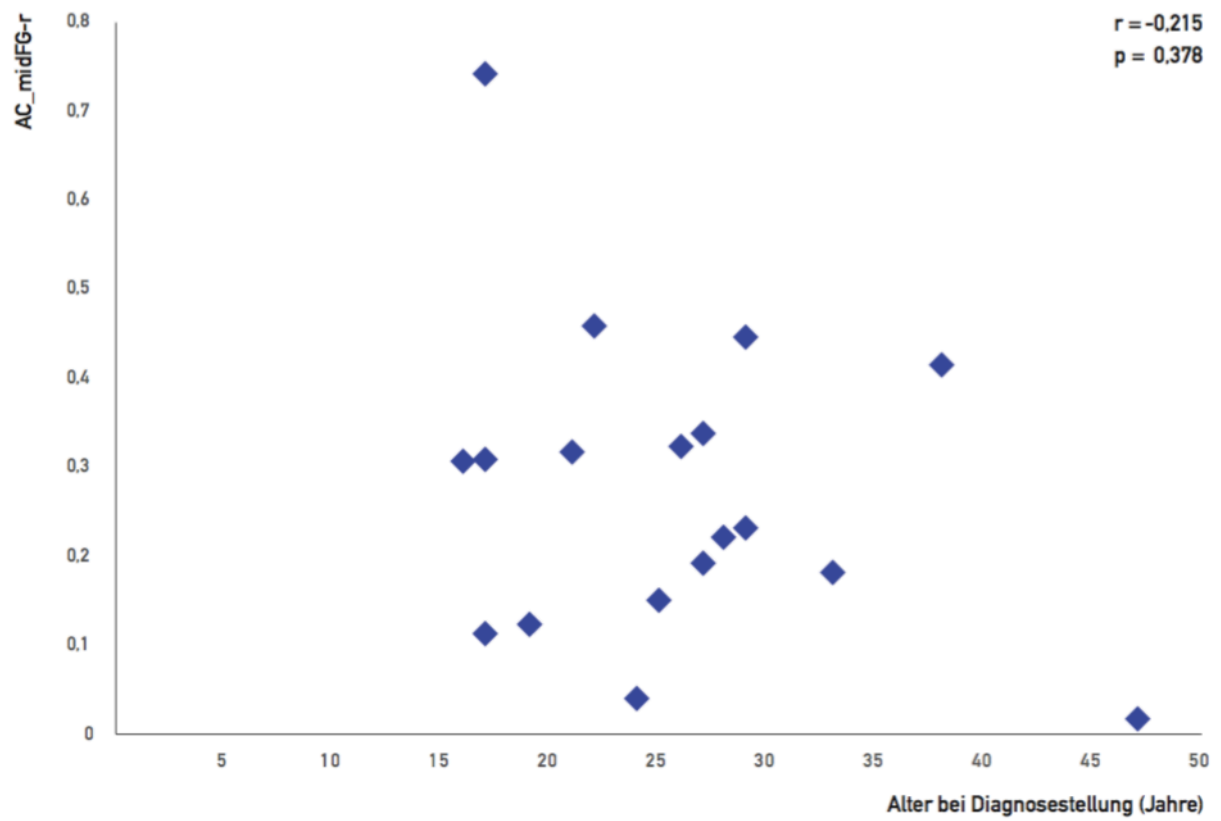


Abbildung 3.d: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: anteriorer zingulärer Kortex und mittlerer frontaler Gyrus rechts

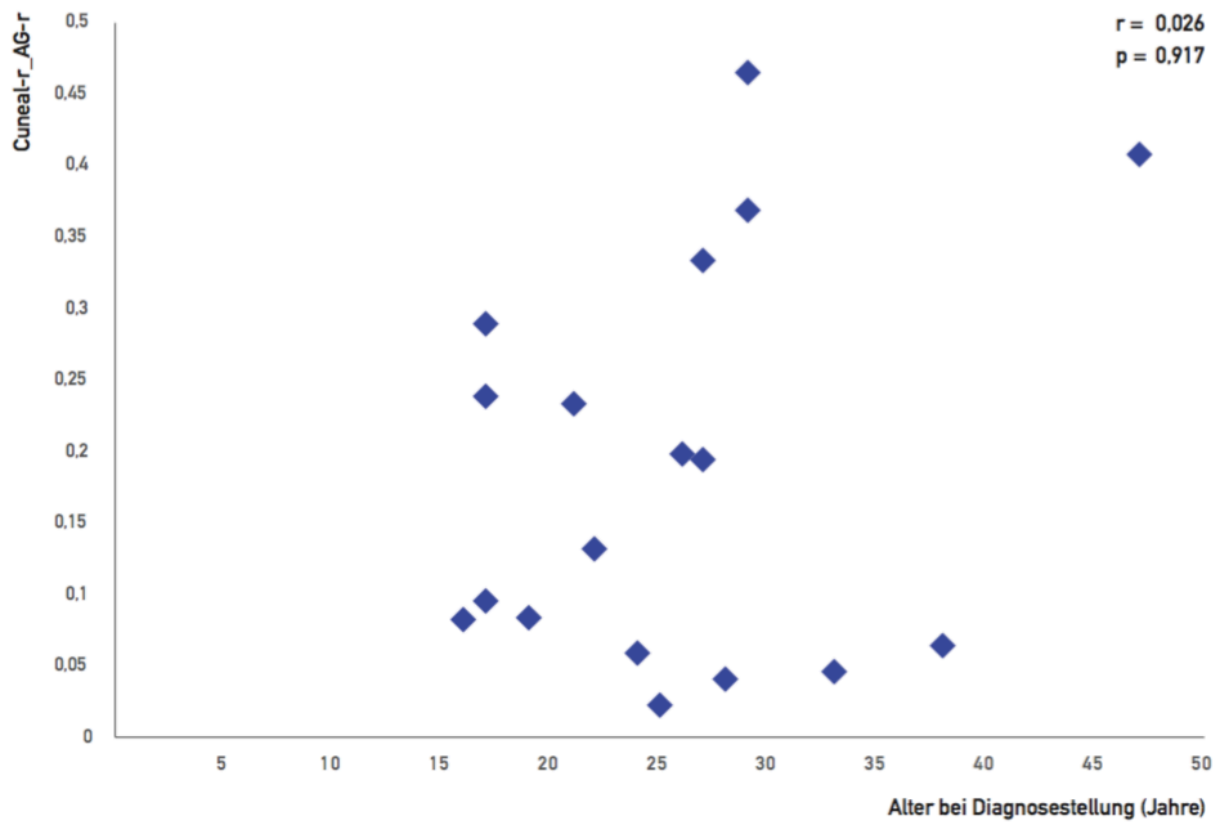


Abbildung 3.e: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: Cuneus rechts und Gyrus angularis rechts

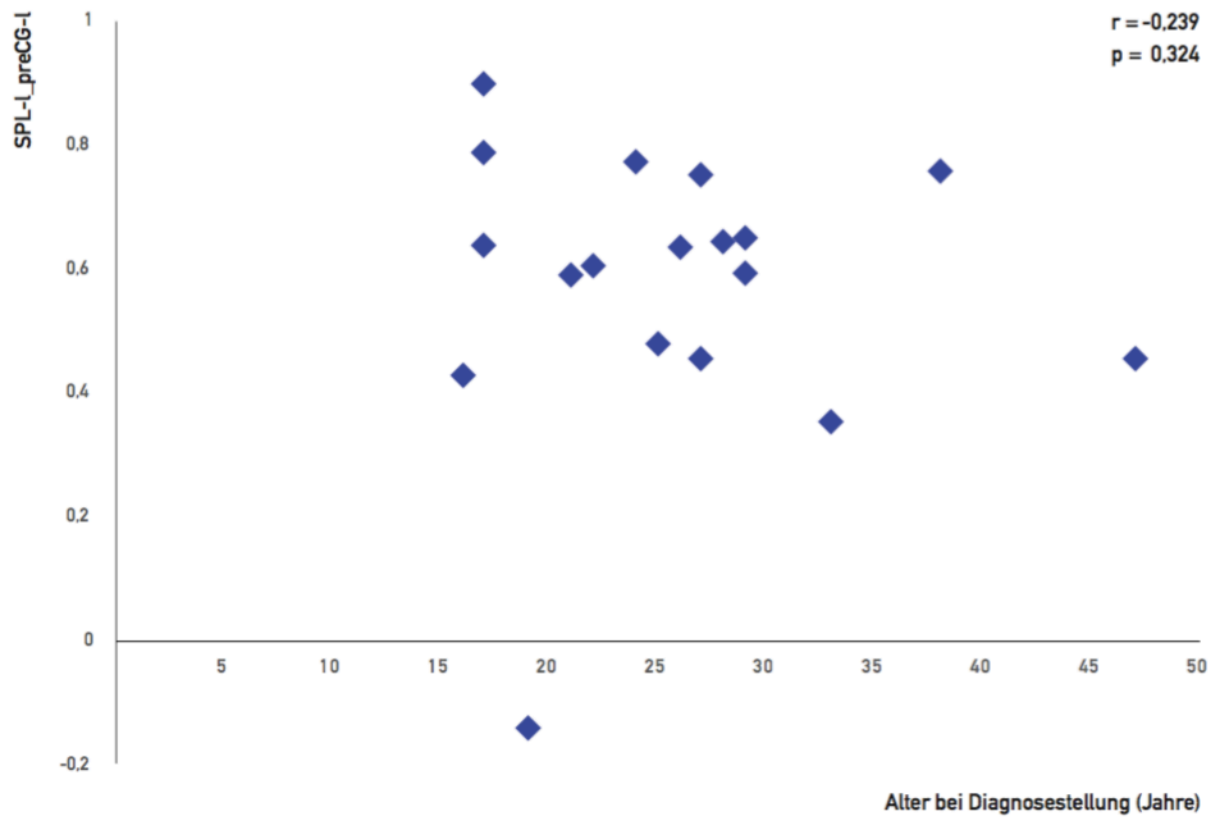


Abbildung 3.f: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: superiorer parietaler Lappen links und präzentraler Gyrus links

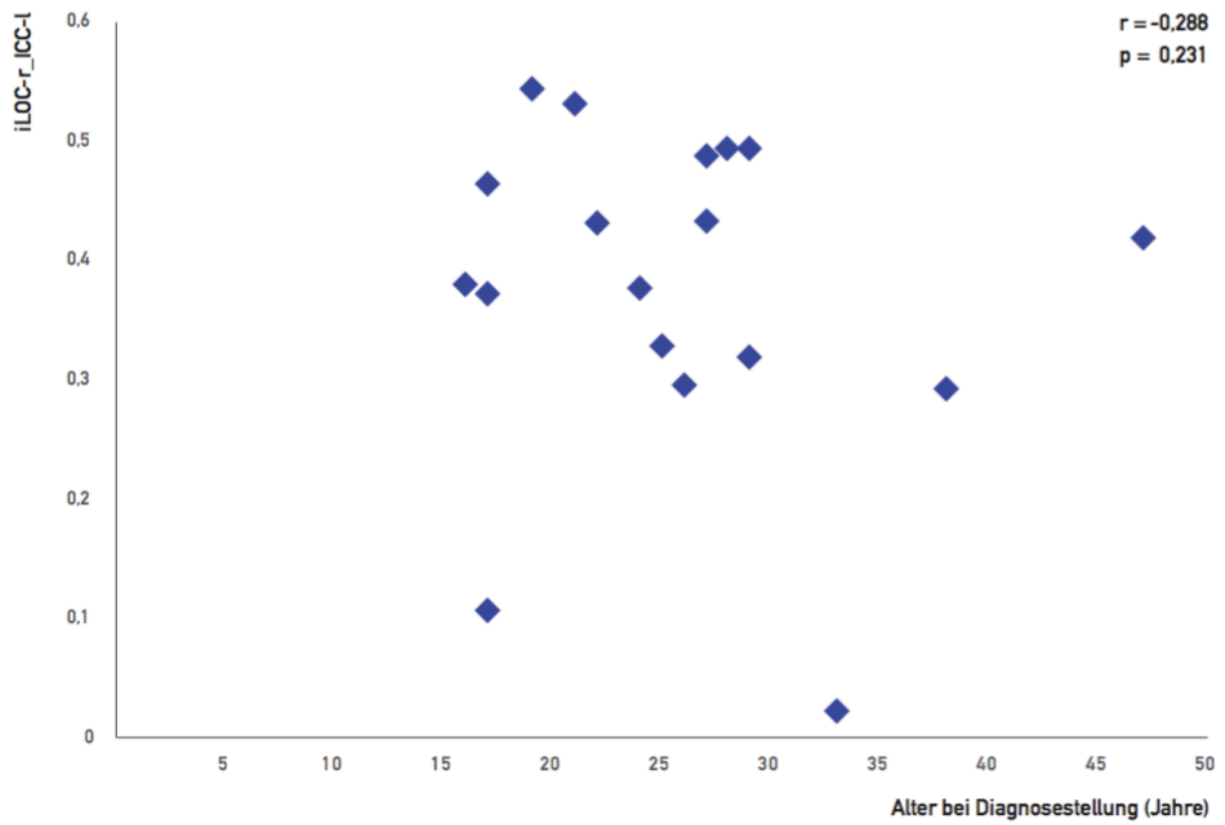


Abbildung 3.g: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: inferiorer lateraler occipitaler Kortex rechts und intrakalkarinarer Kortex links

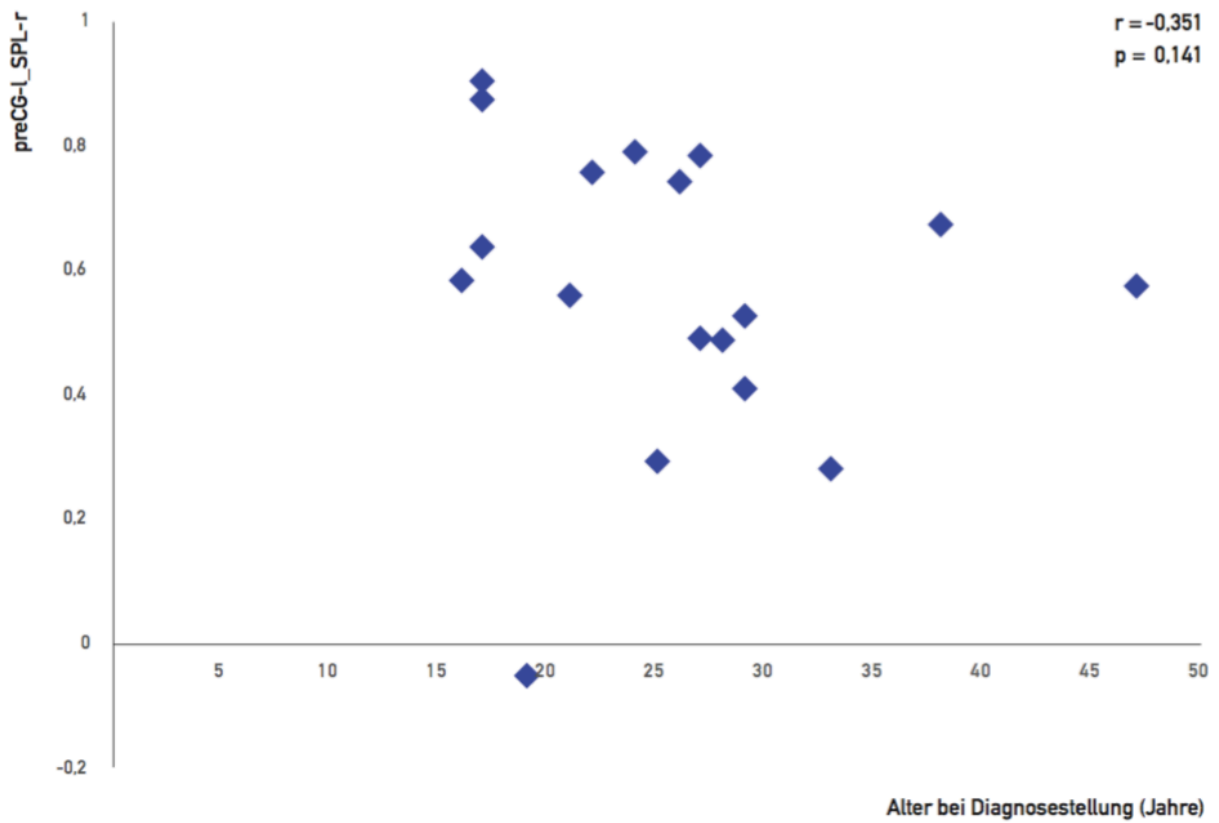


Abbildung 3.h: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: präzentraler Gyrus links und superiorer parietaler Lappen rechts

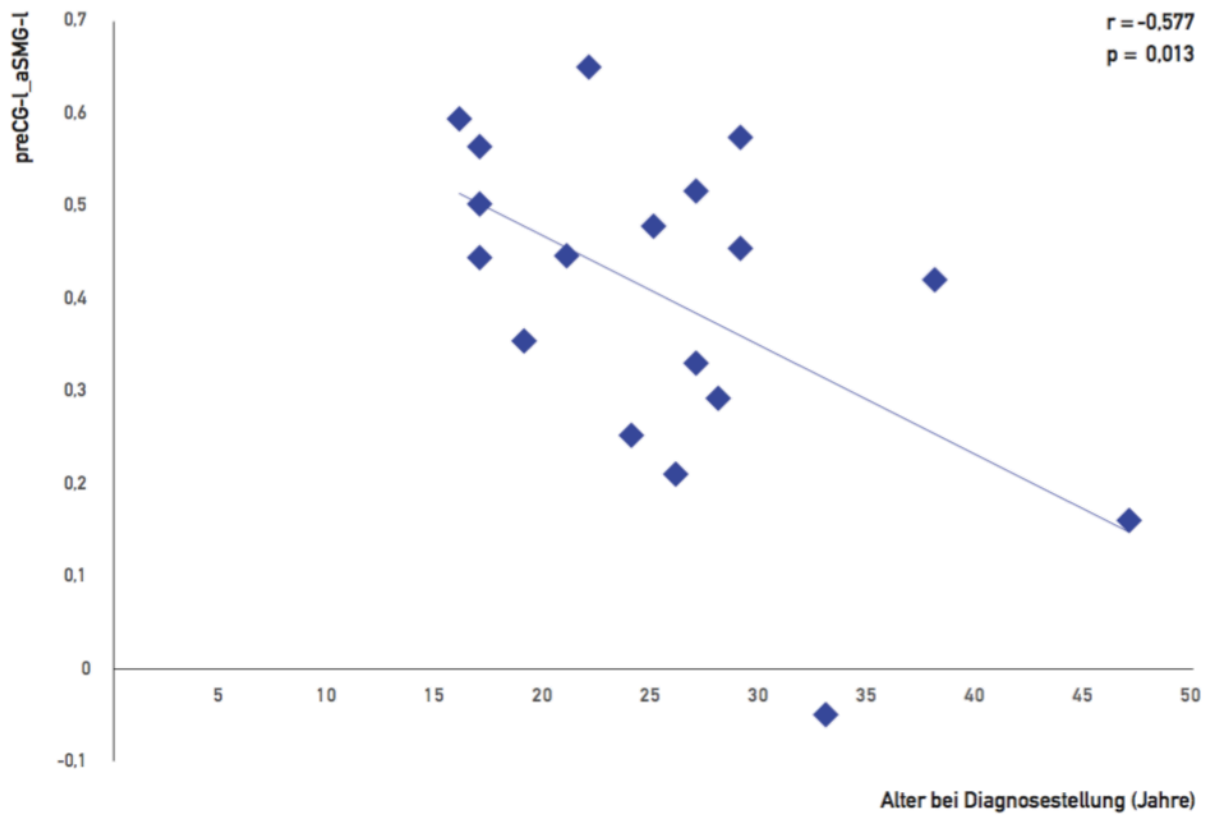


Abbildung 3.i: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: präzentraler Gyrus links und anteriorer supramarginaler Gyrus links

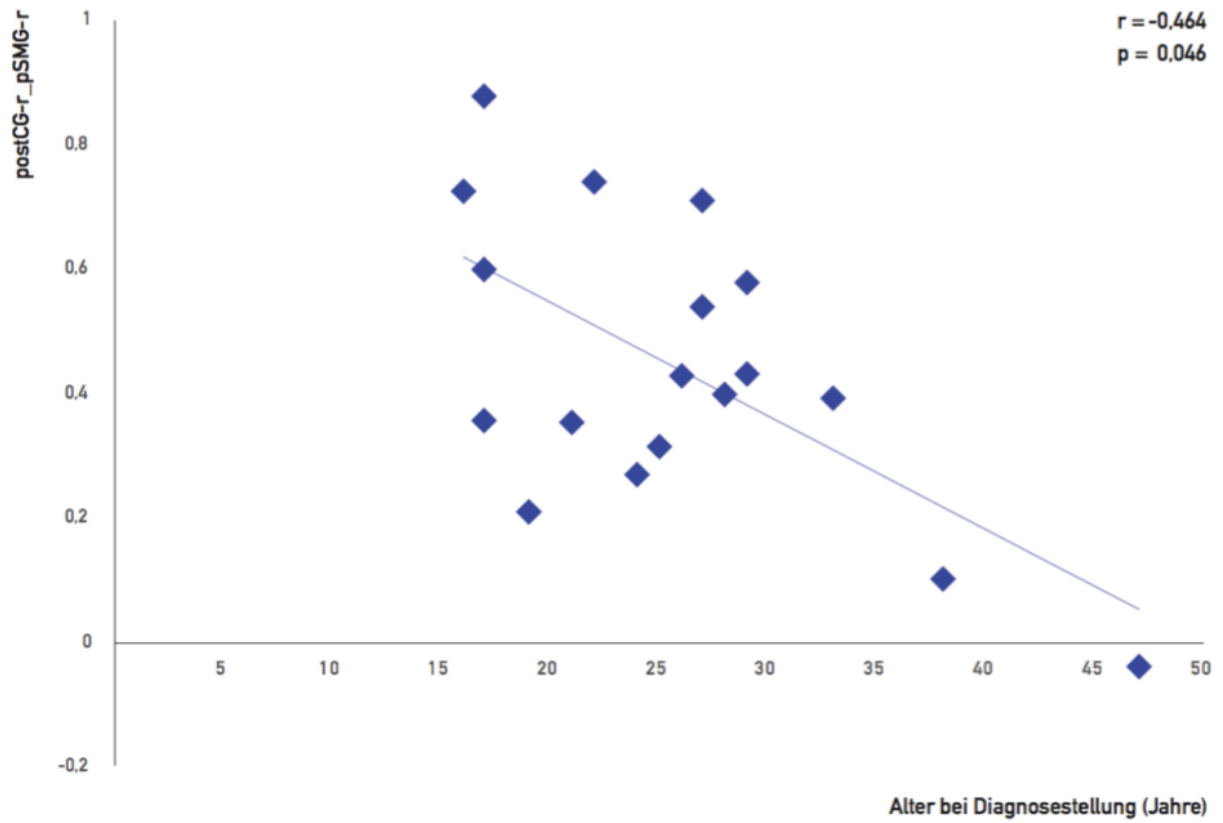


Abbildung 3.j: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: postzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

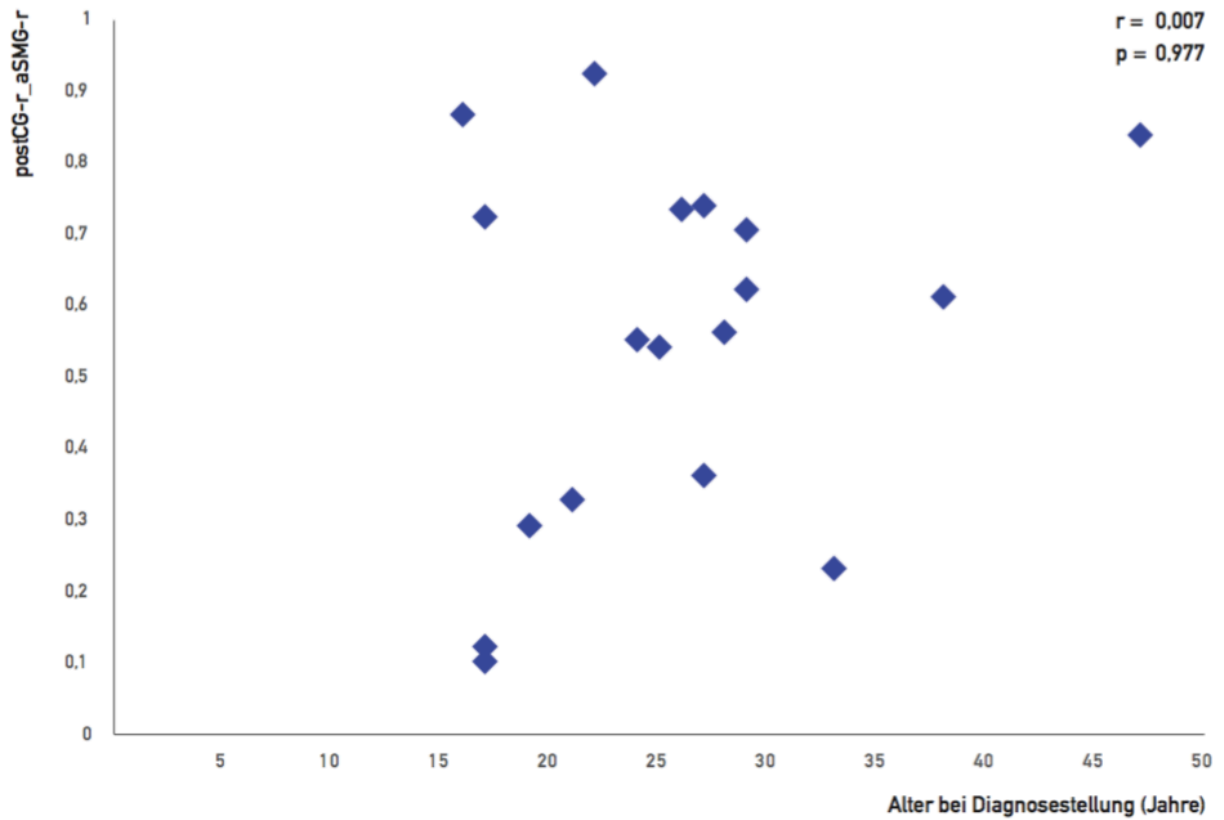


Abbildung 3.k: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: postzentraler Gyrus rechts und anteriorer supramarginaler Gyrus rechts

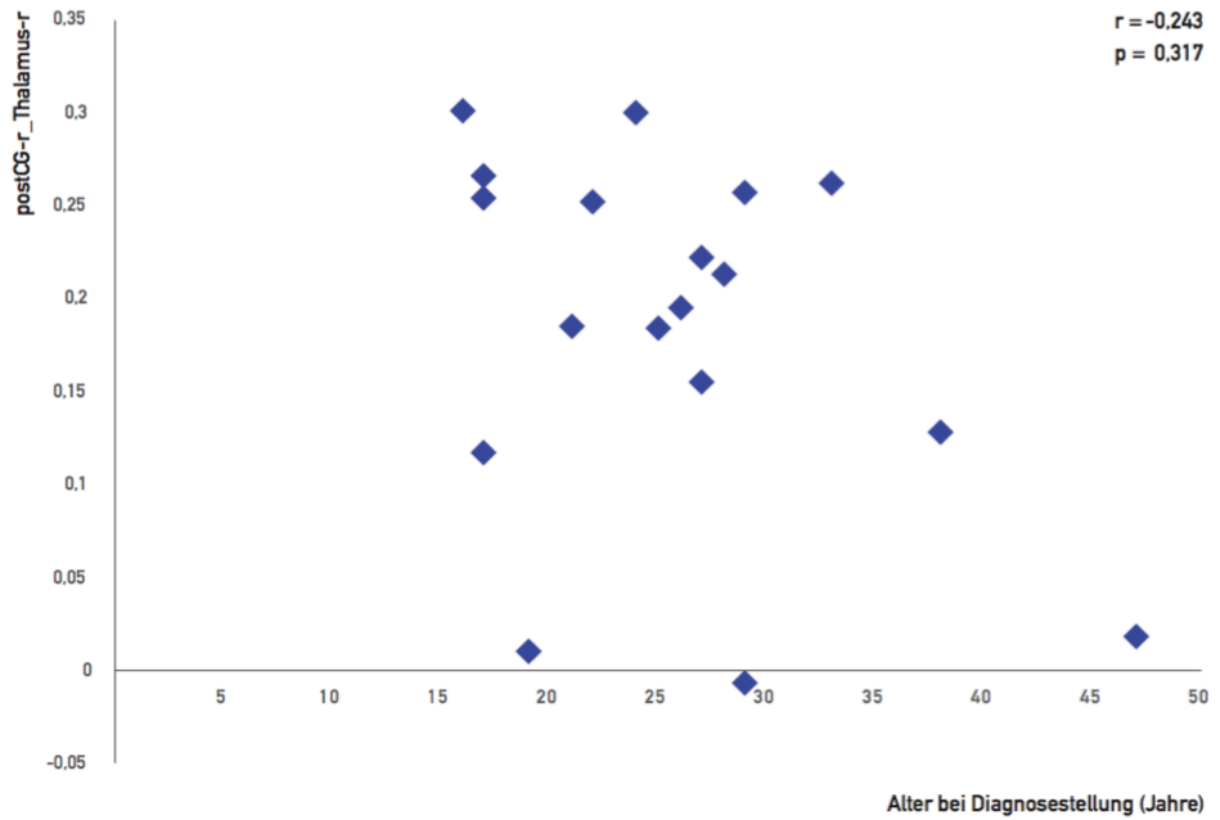


Abbildung 3.I: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: postzentraler Gyrus rechts und Thalamus rechts

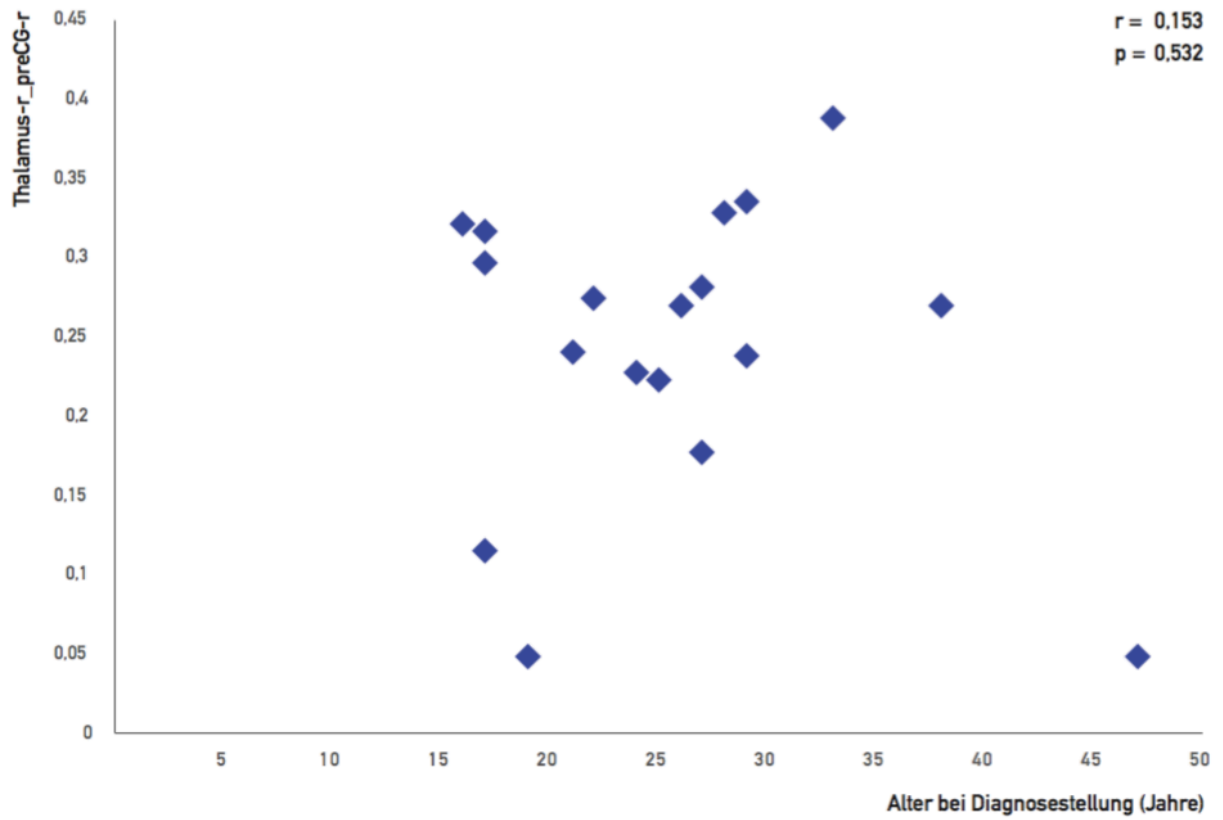


Abbildung 3.m: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: Thalamus rechts und präzentraler Gyrus rechts

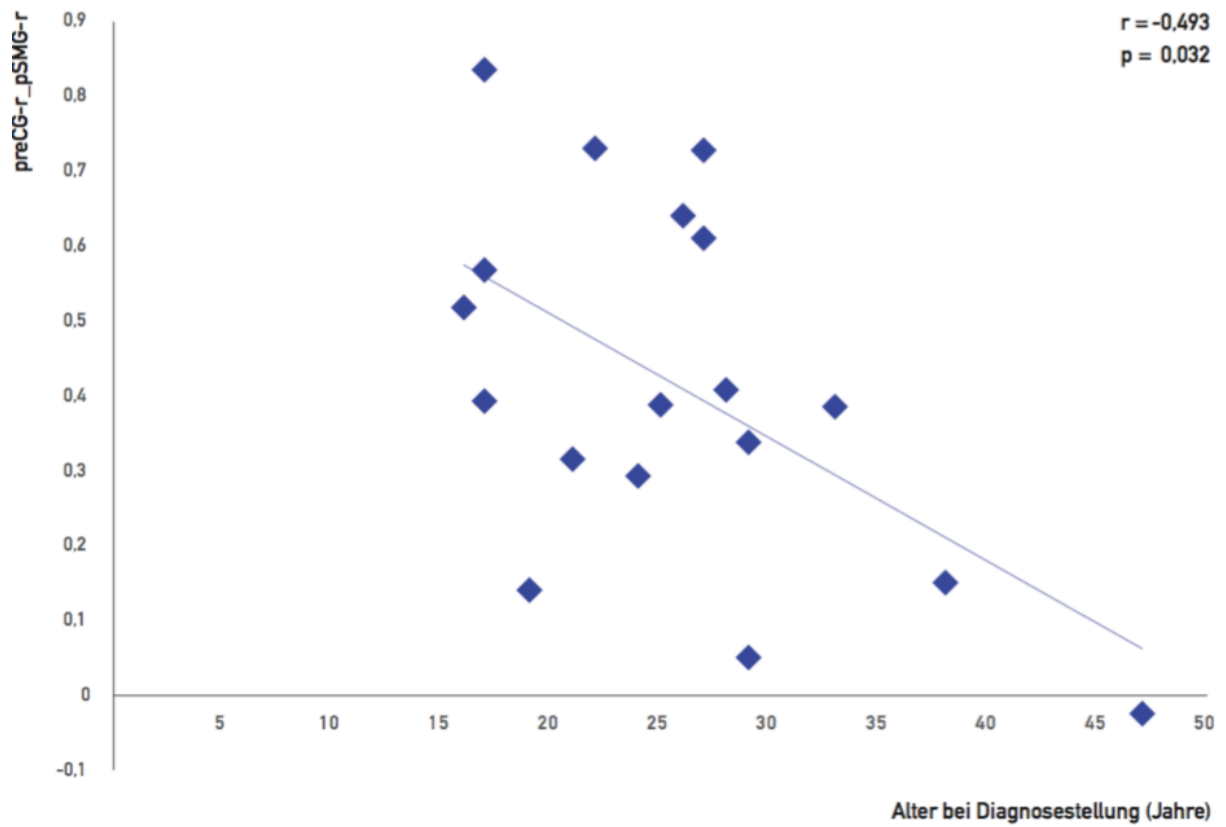


Abbildung 3.n: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: präzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

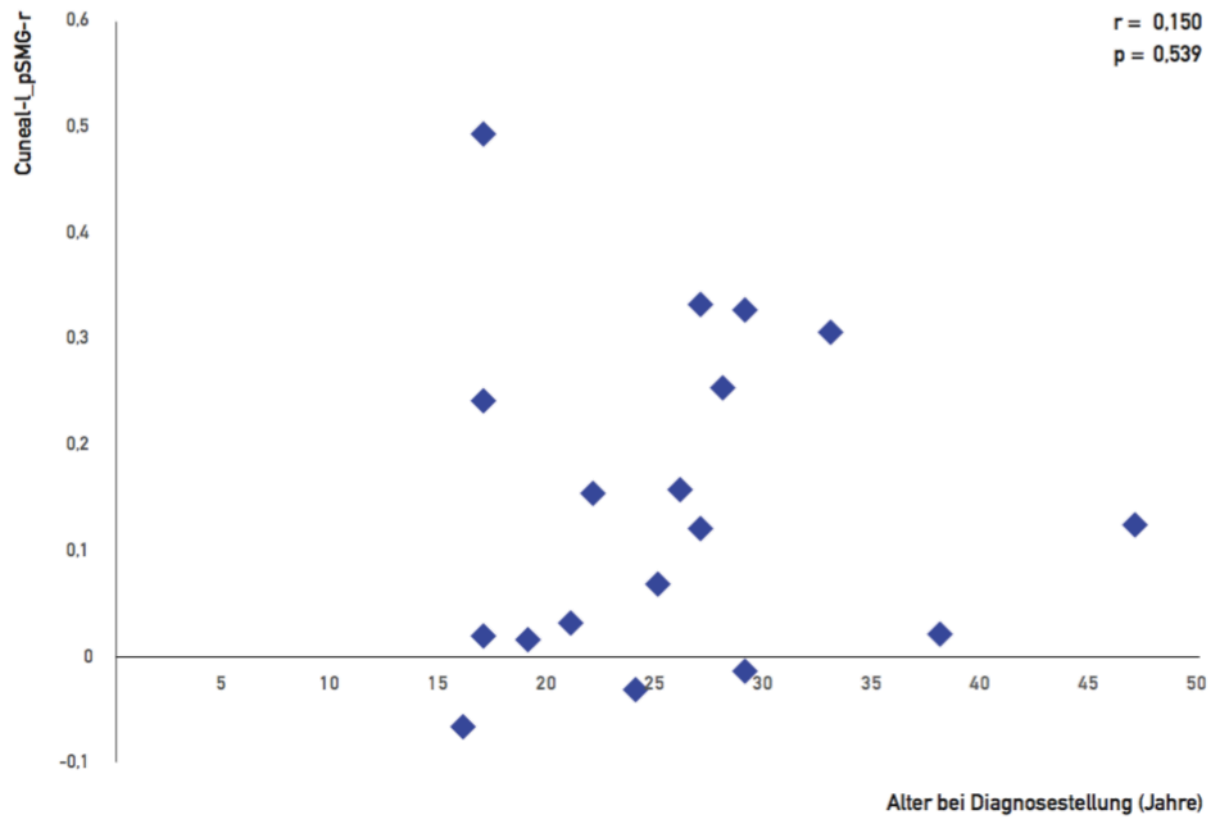


Abbildung 3.o: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: Cuneus links und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

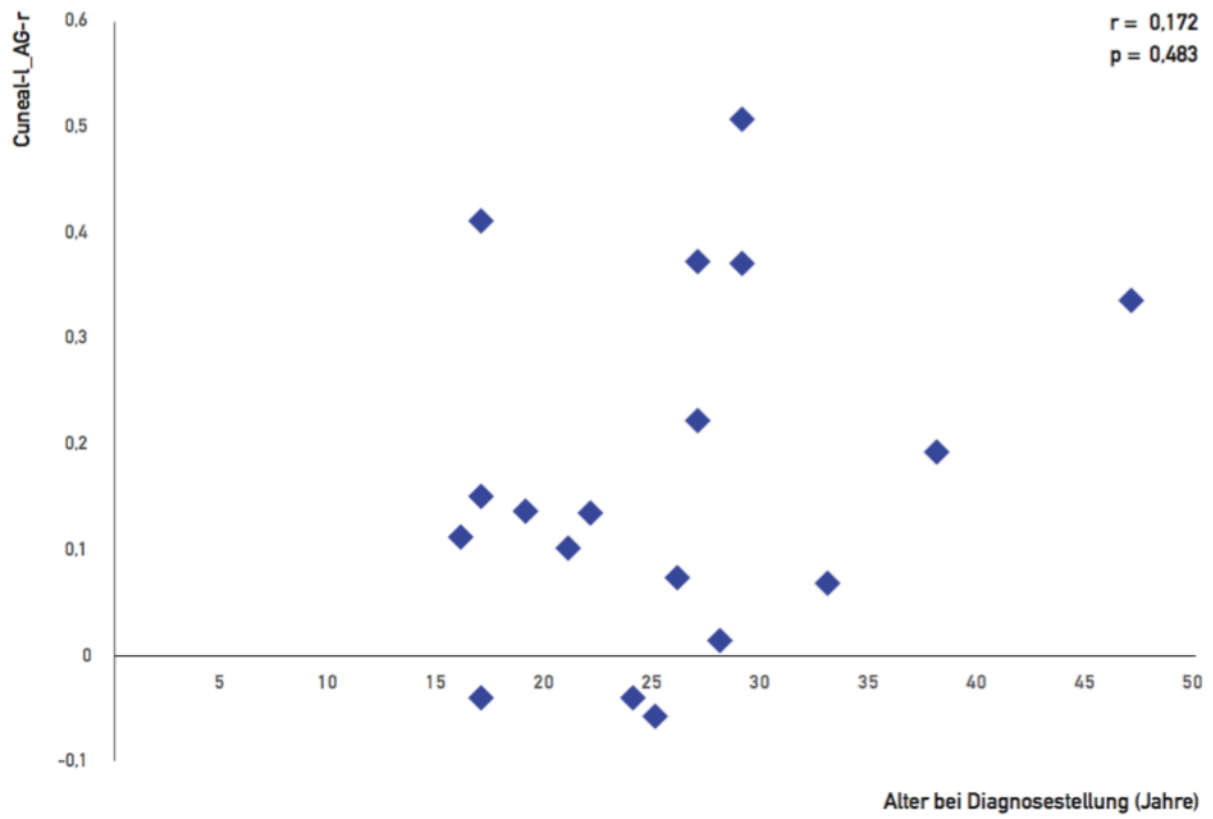


Abbildung 3.p: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: Cuneus links und Gyrus angularis rechts

5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war die genaue Untersuchung zweier intrinsischer Netzwerke sowie externer Seedregionen bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Hierzu wurde mittels einer *Resting State*-fMRT-Messung die BOLD-Fluktuation gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass bei den Erkrankten deutlich höhere Konnektivitäten als bei den gesunden Kontrollen im Exekutivnetzwerk vorlagen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Ausbruch der Symptome bzw. der Zeitpunkt der Diagnosestellung deutlich negativ mit den Verbindungen PO-r_pSMG-r, preCG-l_aSMG-l, postCG-r_pSMG-r und preCG-r_pSMG-r korreliert. Die Patienten mit hoher Konnektivität haben also ein höheres Erkrankungsrisiko als Personen mit einer geringeren Aktivität in den oben genannten Verbindungen.

In dieser Studie wurde kein Zusammenhang zwischen Auffälligkeiten innerhalb der Konnektivität und der BPRS festgestellt.

5.1 Ergebnisse interpretieren und mit anderen Autoren vergleichen

5.1.1 Konnektivität

5.1.1.1 DMN-Konnektivität

Dem präfrontalen Kortex und dem DMN wird eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie zugeschrieben. In dieser Studie wurden keine pathologischen Konnektivitätsmuster innerhalb des DMN oder zu externen Seedregionen nachgewiesen.

Viele Studiengruppen haben sich mit der FC innerhalb des DMN bzw. anderen intrinsischen Netzwerken bei schizophrenen Patienten beschäftigt und konnten eine Hyperkonnektivität innerhalb des DMN, aber auch zu anderen Regionen belegen.

Woodward et al. konnten 2011 zeigen, dass schizophrene Patienten eine erhöhte Konnektivität zwischen dem PC (Bestandteil des DMN) und dem linken inferioren Gyrus, dem linken mittleren frontalen Gyrus sowie dem linken mittleren temporalen Gyrus aufweisen (120). Interessanterweise waren diese Regionen bei den gesunden Kontrollen stärker mit dem EN verbunden.

Littow et al. stellten eine veränderte anatomische *Resting State* Konnektivität im SMG und im postCG sowie dem AC fest. Weiterhin bewiesen sie eine höhere Signalamplitude bei erkrankten Patienten u. a. innerhalb des midFG, des inferioren supramarginalen Gyrus, des preCG und des prämotorischen Kortexes (121). Auch während der Ausführung von Aufgaben ergaben sich Hinweise auf eine gestörte DMN-Aktivität. Normalerweise sollte das DMN bei der Aufgabenbewältigung herabreguliert

werden. So konnten Garrity et al. eine abnorm gesteigerte Deaktivierung im präfrontalen Kortex und im AC innerhalb des DMN bei chronisch kranken Patienten während der *Task-Performance* feststellen (34,122).

Die Studiengruppe um Pomarol-Clotet stellte eine erhöhte Aktivität innerhalb einiger Regionen des AC während einer *Task-Performance* fest, was als eine Störung der Deaktivierung bei schizophrenen Patienten verstanden werden kann (123).

Sharma et al. konnten beobachten, dass Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine signifikant gesunkene FC nicht nur innerhalb des DMN, sondern auch im linken fronto-parietalen Netzwerk, Teilen des visuellen und motorischen Netzwerks sowie dem auditorischen System im *Resting State* aufwiesen (124).

Eine sehr interessante Entdeckung konnten auch Manoliu et al. 2014 machen. Sie verglichen gesunde Kontrollprobanden mit erkrankten Patienten hinsichtlich ihrer funktionellen Konnektivität zwischen DMN und EN und konnten eine erhöhte FC zwischen anteriorem und inferiorem DMN, anteriorem und superior-posteriorem DMN, anteriorem DMN und rechts-ventralem EN sowie superior-posteriorem DMN und rechts-ventralem EN feststellen (125).

Viele Studien zeigten eine veränderte FC innerhalb des DMN bei schizophrenen Patienten, weshalb die Frage aufkommt, wieso dieses Phänomen in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden konnte. Erklärungen hierfür wären beispielsweise eine zu kleine Probandenanzahl oder die Tatsache, dass sich keiner der Teilnehmer im akuten Krankheitsstadium befand. Obwohl die vorliegenden Resultate von denen anderer Studiengruppen abweichen, stellt sich die Frage, ob eine veränderte Konnektivität als Ursache oder Folge der Erkrankung angesehen werden kann. Es gibt für beide Überlegungen Erklärungsmodelle.

Liu und Shim et al. konnten eine erhöhte funktionelle Konnektivität innerhalb des DMN bei nicht-erkrankten Verwandten von schizophrenen Patienten sowie Hochrisikogruppen nachweisen (126–128). Auch Wenbin Guo et al. stellten eine erhöhte FC innerhalb des DMN nicht nur bei schizophrenen Patienten, sondern auch bei nicht-erkrankten Geschwistern dieser fest (129). Dies lässt vermuten, dass eine erhöhte funktionelle Konnektivität ursächlich für eine mögliche Erkrankung sein könnte.

Watsky et al. wiederum verglichen Kinder und Erwachsene mit einer Schizophrenie mit deren Geschwistern. Hierbei wurde festgestellt, dass lediglich die Erkrankten, nicht jedoch die Verwandten, eine verminderte FC zwischen dem DMN und

sensomotorischen Arealen aufwiesen. Das lässt vermuten, dass eine Dyskonnektivität in den Netzwerken abhängig vom Krankheitsstatus ist und es sich nicht um einen prädisponierenden Faktor handelt. Vielmehr kann diese als Folge der Erkrankung angesehen werden (130).

Die Frage, ob es sich bei der veränderten FC bei Schizophrenen um eine Ursache oder Folge der Erkrankung handelt, konnte auch im Rahmen dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden. Beide Ansätze ließen sich durch oben aufgeführte Studien nachvollziehen und erklären. Es gibt aktuell keinen Beleg, ob die vermehrte Konnektivität im ursächlichen Zusammenhang zur Schizophrenie zu sehen ist oder als pathologische Folge von Umbauprozessen in Folge der Erkrankung interpretiert werden kann.

5.1.1.2 EN-Konnektivität

In dieser Studie wurde u.a. das Exekutivnetzwerk untersucht. Der Fokus lag dabei auf der veränderten FC innerhalb des Netzwerkes.

Auffällig waren sowohl die Hyperkonnektivität, als auch die Hypokonnektivität bei den schizophrenen Patienten in nahezu jeder der o.g. Verbindungen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Dieses Ergebnis wird nur teilweise durch andere Studien bestätigt.

Kraguljac et al. konnten eine erhöhte FC im *Resting State* innerhalb des *Executive Control Networks* feststellen (68). Besonders auffällig war diese im Bereich des superioren-frontalen Gyrus, des mittleren frontalen Gyrus, des inferioren frontalen Gyrus, einem Teil des Motorkortex, sowie dem AC und dem mittleren zingulären Kortex. Eine gesteigerte FC zwischen dem AC und dem midFG wurde ebenfalls in der vorliegenden Studie festgestellt.

Littow et al. stellten eine veränderte anatomische *Resting State*-Konnektivität im SMG und im postCG sowie im AC fest. Weiterhin bewies die Studiengruppe eine höhere Signalamplitude bei erkrankten Patienten u. a. innerhalb des midFG, des inferioren supramarginalen Gyrus, des preCG und des prämotorischen Kortexes (121). Eine gesteigerte Konnektivität in Verbindungen zwischen oben genannten und weiteren Arealen wurde ebenfalls in dieser Studie beobachtet.

Peng Li et al. stellten innerhalb des *Executive Control Networks* bei Patienten einerseits eine erhöhte FC innerhalb des inferioren Parietallappens sowie des parahippocampalen Gyrus fest, andererseits entdeckten Sie eine verminderte FC in

der bilateralen Insula sowie dem Precuneus. Auch bei den erkrankten Teilnehmern dieser Studie wurden Hyper- sowie Hypokonnektivität innerhalb des EN festgestellt. In dieser Studie lag der Fokus der EN-Untersuchung jedoch auf anderen Bereichen. Eine Hypokonnektivität konnte lediglich in den Verbindungen zwischen PO und medFC belegt werden.

Peng Li et al. zogen nicht nur gesunde Kontrollprobanden zum Vergleich heran, sondern untersuchten auch die Unterschiede der FC bei nicht-erkrankten, erstgradigen Verwandten. Interessanterweise zeigten diese ebenso wie die Patienten eine erhöhte FC innerhalb des inferioren Parietallappens, nicht aber eine verminderte FC in der bilateralen Insula oder dem Precuneus. Sie untersuchten außerdem die FC zwischen den verschiedenen intrinsischen Netzwerken. Feststellen konnten sie dabei, dass Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine verminderte FC zwischen dem visuellen/ sprachlichen Netzwerk und dem *Cognitive Control Network* aufwiesen. Weiterhin konnten sie zeigen, dass Patienten und ihre Verwandten eine Dyskonnektivität zwischen EN und DMN aufwiesen. Auch in der vorliegenden Studie wurde die Konnektivität zwischen diesen beiden Netzwerken überprüft. Es konnten dahingehend allerdings keine Auffälligkeiten vermerkt werden. Dies ist eventuell dem relativ kleinen Teilnehmerkollektiv zuzuschreiben sowie der Tatsache, dass sich die Probanden nicht mehr im akuten Krankheitsstadium befanden (131).

Woodward et al. beschäftigten sich nicht nur mit dem DMN, sondern auch mit dem *Cognitive Executive Network*. Herausgefunden wurde, dass die Patienten eine abgeschwächte Konnektivität innerhalb des Netzwerkes aufwiesen. Ihr Fokus lag dabei auf der Konnektivität zwischen dem rechten präfrontalen Kortex und dem midFG (120). In der vorliegenden Studie war die Konnektivität zwischen dem AC und dem midFG bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden deutlich erhöht.

Viele weitere Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der veränderten FC innerhalb des CEN, wobei Störungen netzwerkabhängig variieren und weder direkt (als Anstieg oder Abfall) noch nach spezifischen räumlichen Dyskonnektivitätsmustern auftreten (68,132,133). Obwohl die Ergebnisse in den Studien unterschiedlich scheinen, verdeutlichen sie alle, dass schizophrene Patienten eine veränderte bzw. abnormale FC innerhalb des CEN und zu anderen Netzwerken bzw. externen Seedregionen zeigen. Dies lässt sich mit dem Krankheitskonzept der Schizophrenie vereinbaren, da es sich hierbei um eine Erkrankung handelt, bei der die Organisation – besonders die der Ruhe-Netzwerke – gestört ist (68,120). Die vorliegenden

Ergebnisse und die Resultate anderer Studien zeigen, dass eine veränderte FC im EN möglicherweise pathognomonisch für die Schizophrenie sein könnte. Dabei scheint es anscheinend keine Rolle zu spielen, ob die Veränderungen in Form einer gesteigerten oder verminderten Konnektivität vorliegen.

Das veränderte EN führt zu einer fehlerhaften Flexibilität innerhalb des Denkens und Handelns. Die Patienten zeigen Probleme in Bereichen, welche dem Arbeitsgedächtnis zugeordnet werden. Außerdem kommt es zu Einschränkungen kognitiver Leistungen. Alltägliche Dinge wie *Multitasking*, Problemlösungen und zielführendes Verhalten werden für die Erkrankten unmöglich.

Studiengruppe	Studienteilnehmer (Schizophrene/ Gesunde)	Methodik	Resultat: veränderte funktionelle Konnektivität
Kraguljac et al.	34/34	fMRT- <i>Resting State</i>	↑ superior-frontaler Gyrus ↑ mittlerer-frontaler Gyrus ↑ inferior-frontaler Gyrus ↑ Motorkortex (tw.) ↑ anteriorer-zingulärer Kortex (AC) ↑ mittlerer - zingulärer Kortex
Littow et al.	43/43	fMRT- <i>Resting state</i>	↑ mittlerer-frontaler Gyrus (midFG) ↑ inferiorer-supramarginaler Gyrus ↑ präzentraler Gyrus (preCG) ↑ prämotorischer Kortex
Peng Li et al.	33/34	fMRT- <i>Resting state</i>	↑ inferiorer Parietallappen ↑ parahippocampaler Gyrus ↓ bilaterale Insula ↓ Precuneus
Woodward et al.	28/61	fMRT- <i>Resting state</i>	↓ präfrontaler Kortex ↓ mittlerer-frontaler Gyrus (midFG)

* ↑- gesteigerte funktionelle Konnektivität, ↓- verminderte funktionelle Konnektivität

Tabelle 7: Übersicht bisheriger Studien und deren Resultate

5.1.1.3 Globale Untersuchung

Um weitere Auffälligkeiten in der FC netzwerkunabhängig zu untersuchen, wurde in dieser Studie zusätzlich eine globale Analyse sämtlicher Areale vorgenommen. Auffällige Hyperkonnektivitäten wurden in den Verbindungen Cuneal-l_pSMG-r, Cuneal-r/l_AG-r, SPL-l_preCG-l, iLOC-r_ICC-l, preCG-l_SPL-l, preCG-l_SPL-r, preCG-l_aSMG-l, postCG-r_pSMG-r, postCG-r_aSMG-r, postCG-r_Thalamus-r, Thalamus-r_preCG-r und preCG-r_pSMG-r festgestellt. Hierbei war auffällig, dass die Patienten ausnahmslos in allen Verbindungen eine Hyperkonnektivität im Vergleich zu den Probanden aufwiesen. Zusätzlich konnten auch bei den gesunden Kontrollen einige Auffälligkeiten vermerkt werden. In vier der Verbindungen zeigten diese eine negative FC (Cuneal-l_pSMG-r, Cuneal-r/l_AG-r, postCG-r_Thalamus-r).

Ferri et al. konnten bezüglich des Thalamus das gleiche Phänomen beobachten. Auch in ihrer Untersuchung wurde eine Hyperkonnektivität zwischen dem Thalamus und diversen sensomotorischen Arealen wie z.B. dem preCG und postCG belegt (134). Walthers et al. beobachteten Ähnliches. In ihrer Untersuchung zeigte sich eine Hyperkonnektivität zwischen dem motorischen Kortex und dem Thalamus (135). Eine den Thalamus betreffende gesteigerte FC könnte demzufolge möglicherweise als ein neurobiologisches Hauptmerkmal der Schizophrenie angesehen werden.

Eine Hyperkonnektivität lag außerdem in Verbindungen vor, welche den Cuneus, den Gyrus angularis sowie den posterioren supramarginalen Gyrus involvierten. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Untersuchung von Chahine et al. (136).

5.1.2 BPRS und Konnektivität-Korrelation

Innerhalb dieser Untersuchung wurden psychopathologische Tests mit allen 39 Probanden durchgeführt. Im Fokus stand dabei die *Brief Psychiatric Rating Scale*, da es sich hierbei um eine der ältesten und häufigsten verwendeten Skalen zur Beurteilung psychotischer Symptome handelt. Es wurden allerdings keine Korrelationen innerhalb der Gruppe der schizophrenen Patienten mit den Veränderungen der FC beobachtet. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Kohorten verhältnismäßig klein waren oder sich die erkrankten Probanden nicht im Stadium der akuten Psychose befanden. Dennoch war und ist die Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen Psychopathologie und Auffälligkeiten innerhalb der FC Gegenstand vieler Studien.

Woodward et al. beschäftigten sich 2011 mit der Frage, ob und inwiefern eine veränderte funktionelle Konnektivität mit einer Auffälligkeit in der Psychopathologie assoziiert ist. Sie konnten feststellen, dass eine erhöhte funktionelle Konnektivität innerhalb des DMN und dabei besonders im PC positiv mit der PANSS (generelle Symptome) assoziiert ist, und zogen daraus den Schluss, dass die Expansion des DMN mit einer Verschlechterung der Gesamtpsychopathologie von Patienten vergesellschaftet ist (120).

Manoliu et al. konnte eine positive Korrelation zwischen einer internen Verbindung zwischen DMN und CEN und der PANSS (Halluzinationen) erheben (125). In der vorliegenden Studie wurde dahingehend allerdings keine Korrelation festgestellt.

Mattiaccio et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen veränderter FC und den von den Patienten erzielten BPRS-Scores und beobachteten eine Korrelation sowohl mit einer gesteigerten, als auch einer verminderten FC bezüglich der BPRS (137).

Die Hypothese, dass eine gestörte FC mit Auffälligkeiten in der BPRS korreliert, konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Dies könnte daran liegen, dass ein Großteil der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine medikamentöse Therapie erhielt. Diese hat nachweislich einen stabilisierenden Effekt auf die Mikrostruktur der weißen Substanz sowie einen positiven Einfluss auf bestimmte Gehirnfunktionen (137,138). Außerdem verbessert eine antipsychotische Medikation die Performance bei kognitiven Tests und führt zu einer gesteigerten funktionellen Konnektivität innerhalb des dIPFC (137,139). Um die Zusammenhänge zwischen psychopathologischen Auffälligkeiten und der Dyskonnektivität weiter zu evaluieren, wäre es interessant, Patienten im Stadium der akuten Psychose und ohne vorherige medikamentöse Therapie zu untersuchen.

5.1.3 Alter bei Diagnosestellung und Konnektivität - Korrelation

In dieser Studie konnte eine Korrelation zwischen dem Alter bei Diagnosestellung und verschiedenen Konnektivitäten vermerkt werden. Es handelt sich dabei um folgende Verbindungen: PO-r_pSMG-r ($r = - 0,484$, $p = 0,036$), preCG-l_aSMG-l ($r = - 0,577$, $p = 0,013$), postCG-r_pSMG-r ($r = - 0,464$, $p = 0,046$) sowie preCG-r_pSMG-r ($r = - 0,493$, $p = 0,032$). Das vorliegende Ergebnis lässt sich mit der Tatsache vereinen, dass ein früher Erkrankungsbeginn mit einer schlechteren Prognose (140) und einer gesteigerten Vulnerabilität (141) z.B. einer genetischen Belastung, einhergeht.

Es stellt sich an dieser Stelle die Frage, ob die veränderte Konnektivität schon vor Krankheitsausbruch vorlag oder ob sie sich erst im Verlauf der Erkrankung entwickelt. Dies ist allerdings schwierig zu evaluieren, da die Patienten bereits vor Symptombausbruch und Diagnosestellung getestet und gescannt werden müssten. Eine von vornherein vorliegende abnorme Konnektivität der vier Verbindungen könnte als prognostischer bzw. diagnostischer Marker – besonders bei Hochrisikofällen – verwendet werden.

Wang et al. untersuchten ARMS (*At risk mental state*) - Patienten mittels fMRT im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Hochrisikogruppe zeigte dabei eine verminderte FC zwischen der linken ventralen anterioren Insel und anderen *Salience Network* (SN) - Regionen wie z. B. dem linken AC, der rechten posterioren Insel, dem bilateralen OFC (orbitofrontaler Kortex), dem bilateralen Putamen/Nucleus caudatus, dem rechten Hirnstamm sowie dem mittleren temporalen Gyrus. Außerdem zeigten die Patienten, welche eine Psychose im Laufe der folgenden zwei Jahre entwickelten, eine deutlich reduzierte FC zwischen der bilateralen Insel (142). Diese Beobachtung deckt sich mit der Dyskonnektivitätshypothese, welche besagt, dass Schlüsselsymptome der Schizophrenie mit einer veränderten Konnektivität zwischen bestimmten Gehirnregionen assoziiert sind (143).

Auch Allen et al. setzten sich mit dieser Thematik auseinander und fragten sich, ob eine in Vorgängerstudien (144–147) bereits beobachtete fronto-temporale Dyskonnektivität ein Risikofaktor (Vulnerabilität) oder eine Konsequenz der entwickelten Erkrankung bzw. der Therapie dieser darstellt (148). Mittels fMRT und *Hayling Sentence Completion Task* (HSCT) untersuchten auch sie die fronto-temporale Konnektivität bei Patienten mit Prodromalsymptomen (ARMS) einer Schizophrenie. Während HSCT zeigten die erkrankten Probanden keine Unterschiede zu den gesunden Kontrollen hinsichtlich der fronto-temporalen Aktivierung. Es wurde lediglich eine gesteigerte Aktivierung innerhalb des rechten Nucleus caudatus und dem AC, nicht jedoch innerhalb des fronto-temporalen Bereiches beobachtet. Allen et al. begründen diese Tatsache damit, dass eine gesteigerte AC-Aktivität einen Kompensationsmechanismus der ARMS darstellt. Die überhöhte Aktivität wirkt dabei als Einflussfaktor auf die fronto-temporale Konnektivität (149). Auch in der vorliegenden Studie wurde eine gesteigerte Konnektivität innerhalb des AC beobachtet.

Crossley et al. untersuchten die Dysfunktion des superioren Abschnitts des Temporallappens (STG) mit der Absicht, auch hier eine Störung nicht nur bei den schizophrenen Patienten, sondern auch unter den ARMS zu beobachten, da diese mit einer Störung der fronto-temporalen Dyskonnektivität vergesellschaftet ist. Untersucht wurde die Aktivität des STG mittels fMRT und SPM (*Statistical Parametric Mapping*). Es konnte gezeigt werden, dass während der *Task-Performance* (*Working –memory-task*) die Kontrollen eine Deaktivierung der entsprechenden Areale zeigten, während die Patientenkohorte eine gesteigerte Aktivität aufwies. Interessanterweise zeigte die ARMS-Kohorte ein ähnliches Aktivitätsmuster wie die erkrankten Patienten, wenngleich dieses auch nicht so stark ausgeprägt vorlag (150). Dies könnte für eine gesteigerte Vulnerabilität aufgrund einer Dyskonnektivität sprechen.

Viele weitere kürzlich erfolgte Studien stimmen darin überein, dass die Konnektivität auch schon in frühen Stadien der Erkrankung verändert vorliegt (151).

Um die Frage zu klären, ob eine Dyskonnektivität in den intrinsischen Netzwerken vor Krankheitsausbruch als Vulnerabilitätsfaktor verstanden werden kann, wäre eine Langzeit-*Follow-up*-Studie notwendig, welche nicht nur gesunde Kontrollen und schizophrene Patienten, sondern auch Hochrisikopersonen bzw. ARMS hinsichtlich ihrer FC untersucht.

Außerdem wäre zu ermitteln, ob die Risikogruppe (ohne Symptome oder Prodromi) und die Patientenkohorte im Vergleich zu den gesunden Kontrollen schon eine erhöhte FC in den genannten Verbindungen zeigt oder ob diese sich im Verlauf erst einstellt. Außerdem wäre es wichtig zu untersuchen, inwiefern die Hochrisikoprobanden Symptome entwickeln.

Eine solche Studie wurde von Schmidt et al. durchgeführt. Sie untersuchten Veränderungen der FC in allen drei Probandengruppen während einer *Working Task* im Bereich des midFG und des superioren parietalen Lappens und damit in Teilen des Arbeitsgedächtnisses. Ziel dieser Untersuchung sollte sein, herauszufinden, ob Veränderungen der Konnektivität den Beginn einer Psychose voraussagen können. Hierbei konnten sie zeigen, dass die erkrankten Patienten im Vergleich zu den Hochrisikoprobanden eine verminderte FC aufwiesen und die Hochrisikoprobanden im Vergleich zu der gesunden Kohorte ebenso eine verminderte FC aufwiesen. Sie konnten außerdem zeigen, dass medikamentös eingestellte Patienten eine Verbesserung der FC aufwiesen (152). Dies legt nahe, dass eine veränderte FC als Vulnerabilitätsfaktor für die Entwicklung einer Psychose angesehen werden kann.

In einer weiteren Studie konnte die gleiche Gruppe ein Jahr später zeigen, dass Risikopatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine deutlich reduzierte FC im rechten superioren Parietallappen und dem midFG aufwiesen (153). Auch dieses Ergebnis spricht dafür, dass eine veränderte Konnektivität nicht erst im Verlauf einer Erkrankung entsteht, sondern als Prädiktor gewertet werden kann.

Obwohl in den oben genannten Studien eine reduzierte und nicht wie bei uns eine erhöhte FC belegt wurde, sprechen alle Ergebnisse dafür, dass eine veränderte Konnektivität schon vor Krankheitsausbruch besteht und nicht im Verlauf einer Erkrankung entsteht. Dies lässt nun die Frage aufkommen, inwiefern sich die moderne Medizin diese Tatsache zur Früherkennung zunutze machen könnte. Es ist belegt, dass das *Outcome* einer Schizophrenie deutlicher besser ist, je eher medikamentös interveniert und therapiert wird (154).

5.2 Limitationen der Studie

An unserer Studie nahmen 19 schizophrene und 20 gesunde Probanden teil. Sie erscheint auf den ersten Blick sehr klein, jedoch muss an dieser Stelle erwähnt werden, wie aufwändig und langwierig die Akquise nicht nur der Patienten, sondern auch der Probanden war.

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der einen Gruppe um sehr kranke Menschen handelte, ist es nachvollziehbar, dass nur ein sehr kleiner Teil objektiv passender Teilnehmer letztendlich zur Studie zugelassen wurde. Einige Patienten, die gerne teilgenommen hätten, mussten aufgrund ihres Alters ausgeschlossen werden. Auch Schizophrene mit einer positiven Drogenanamnese konnten nicht teilnehmen. Weitere stationäre potentielle Kandidaten befanden sich im Stadium der akuten Psychose und hätten die Konzentration für das langwierige Testverfahren nicht aufbringen können. Andere brachen die fMRT-Untersuchung aus Angst ab.

Auch die Akquise der gesunden Kontrollen stellte sich als schwierig heraus, da diese in Alter und Geschlecht zu den kranken Probanden passen mussten. Sie durften außerdem weder eine eigene noch eine familiäre positive neurologische und psychiatrische Anamnese haben.

Im Hinblick auf den Bildungsstand der beiden Vergleichsgruppen war eine Kongruenz nicht möglich. Dies erklärt, warum 17 Abiturienten unter den gesunden Kontrollen und nur zehn bei den erkrankten Probanden waren. Dadurch, dass die gesunden Probanden im Schnitt einen höheren Bildungsstand als die Schizophrenen haben,

lässt sich möglicherweise auch der Unterschied in den HAWI-E-Ergebnissen erklären. Ursache dafür könnte auch die Tatsache sein, dass schizophrene Patienten oft einen klassischen Leistungsknick erfahren, welcher es ihnen gar nicht erst ermöglicht, das gleiche Bildungsniveau wie gesunde Personen zu erlangen. Prinzipiell gilt zwar, dass der IQ ein Maß sein sollte, welches unabhängig von der Schulbildung existiert, jedoch muss gesagt werden, dass alle Patienten bei der Testung erheblich krank waren. Es muss davon ausgegangen werden, dass der IQ ohne die Erkrankung deutlich höher gewesen wäre.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle ergab sich innerhalb der Untersuchung mittels des fMRT und der psychopathologischen Testung sowie des HAWI-E.

Die Patienten und Probanden wurden alle am späten Nachmittag mittels fMRT untersucht und dazu angehalten, sich während der Untersuchung möglichst zu entspannen und nicht einzuschlafen. Allerdings war es schwierig, genau dies zu kontrollieren. Einige Teilnehmer konzentrierten sich eventuell auf die enorme, durch das MRT generierte Geräuschkulisse, was eventuell eine Ungenauigkeit der Messergebnisse zur Folge hatte.

Auch die Testbatterie, welche Patienten und Probanden absolvieren mussten, stellte eine mögliche Fehlerquelle dar. Aufgrund der Tatsache, dass jeder Teilnehmer unterschiedlich lange für die Bewerkstelligung der Aufgaben bzw. Fragen benötigte, zog sich dieser Teil der Studie teilweise bis in die Abendstunden, wobei die Konzentration einzelner Patienten deutlich nachließ. Auch dies wäre eine mögliche Erklärung für den Gruppenunterschied innerhalb der Ergebnisse des HAWI-E oder anderer Tests.

Weiterhin muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass es sich bei dieser Studie nicht um eine verblindete Studie handelt. Die Untersucher wussten bei der Datenerhebung und Testung, ob es sich um Patienten oder gesunde Kontrollprobanden handelte.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle kann außerdem in der Tatsache gesehen werden, dass die Patienten unterschiedlich behandelt wurden und zwar nicht nur hinsichtlich der Dauer, sondern auch bezüglich der Art und Weise der Medikation. Es kann auch kritisiert werden, dass eine antipsychotische Therapie die FC im *Resting State* reduziert (67).

5.3 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Störungen innerhalb der *Resting State* FC innerhalb der intrinsischen Netzwerke unterschiedlich ausfallen.

Die schizophrenen Patienten zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden eine abnorm gesteigerte FC in nahezu allen Verbindungen, lediglich die Areale, in denen der medFC involviert war, zeigten eine Hypokonnektivität bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Diese veränderten Konnektivitäten verdeutlichen, dass der Prozess funktioneller Spezialisierung bei Erkrankten pathologisch vorliegt (120). Außerdem kann eine *Resting State*-Hyperkonnektivität in den intrinsischen Netzwerken zu einer gestörten Netzwerk-Koordination und damit zu einer gesteigerten Psychopathologie der Schizophrenie führen (127).

Weiterhin konnte hier gezeigt werden, dass die abnorme veränderte Konnektivität bei den Patienten nicht mit der Ausprägung der Psychopathologie ebendieser korreliert war. Das bedeutet, dass man keine Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung anhand der FC-Veränderung ziehen konnte. Die FC-Veränderung stellte also ein Merkmal der Schizophrenie dar. Das Ausmaß der FC-Veränderung ist allerdings nicht mit der Ausprägung der Erkrankung assoziiert.

Interessanterweise konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter bei Diagnosestellung und bestimmten Konnektivitäten belegt werden, dies könnte eine mögliche Option für eine Früherkennung sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Schizophrenie eine Erkrankung darstellt, welche mit Änderungen innerhalb der funktionellen Konnektivität in den *Resting State*-Netzwerken assoziiert ist.

5.4 Ausblick und praktische Konsequenzen

Um zu ermitteln, inwiefern eine veränderte FC den Krankheitsverlauf vorhersagt bzw. beeinflusst, sind weitere Studien mit einer größeren Probandenanzahl notwendig. So könnte sogar die FC in Zukunft als eine Art prädiktiver Marker für die Erkrankung gewertet werden. Besonders Hochrisikogruppen könnten davon profitieren, indem durch regelmäßiges Screening ein Ausbruch der Erkrankung frühzeitig erkannt und behandelt werden könnte.

Außerdem könnten regelmäßige fMRT-Kontrollen möglicherweise als Verlaufsparemeter der Erkrankung genutzt werden. Dazu ist die Defintion einer genauen Schwelle einer pathologischen FC als Abgrenzung zur physiologischen FC notwendig. Als Verlaufsparemeter, um den Schweregrad der Erkrankung zu überwachen, ist dieses Verfahren nach Diagnosestellung vermutlich nicht geeignet, da – wie bereits erwähnt – die Ausprägung der Symptomatik nicht mit der Veränderung der FC assoziiert ist.

5.5 Verbesserungsvorschläge, weitere Untersuchungen, Spekulationen

In einer Studie fällt oft erst im Verlauf auf, welche Fragen ungeklärt bleiben. Deshalb ist es wichtig, im Nachhinein die verwendete Methode selbstkritisch zu hinterfragen und zu überlegen, welche Problematik noch zu klären ist. So ist aufgefallen, dass das Studiendesign enorm davon profitiert hätte, sogenannte ARMS bzw. Personen mit einem hohen Risiko an Schizophrenie zu erkranken, zu inkludieren. Dies hätte den Vorteil, einen Vergleich der FC durchführen zu können und damit zu beobachten, inwiefern die ARMS-Kohorte Auffälligkeiten zeigt. Eine abnormale FC könnte in dem Fall als weiterer Risikofaktor gewertet werden und könnte als ein *Screening*-Parameter bedacht werden.

Auch eine Berücksichtigung der Medikation der Patientengruppen wären interessant gewesen. Einige Probanden aus dieser Kohorte waren teilweise schon seit Jahrzehnten in medikamentöser Behandlung, während andere teilweise wenig oder gar keine Medikation erhielten. Leider war es uns in der vorliegenden Studie nicht möglich, die Medikation näher zu berücksichtigen bzw. auch hier Korrelationen zu berechnen, da bei den meisten Patienten keine näheren Informationen zur genauen Medikation vorlagen. Eine Fragestellung für zukünftige Studien, die sich hieraus ergeben könnte, wäre, ob und inwiefern eine antipsychotische Therapie die FC beeinflussen bzw. verbessern kann. Dazu wäre es weiterhin interessant, die Patienten im nicht-therapierten Zustand erstmalig zu untersuchen und dann im Verlauf die FC zu

beobachten. Leider sind solche Langzeitstudien gerade bei psychiatrischen Patienten schwierig, da die *Compliance* besonders bei Symptomverbesserung deutlich nachlassen kann. Auch die Art der Therapie und deren Einfluss könnten in Zukunft bei solchen Studien berücksichtigt werden. So ergibt sich z. B. die Frage, wie unterschiedliche Therapieansätze die FC beeinflussen können. Gibt es einen Unterschied im Vergleich zwischen klassisch-medikamentöser Therapie, der Konvulsionstherapie oder auch der Psychotherapie?

Ein weiterer Ansatzpunkt für künftige Studien wären die Untersuchungen von Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten ihrer Psychose. Interessant wäre zu ermitteln, inwiefern die FC im Stadium der akuten Psychose von der FC im Zustand der Remission abweicht. Dies könnte sich allerdings als schwierig herausstellen, da Patienten im Akutstadium schwer führbar sind und eventuell sowohl die Testbatterie als auch die fMRT-Untersuchung nicht durchstehen würden.

Eine weitere Fragestellung wäre ein direkter Vergleich der FC von schizophrenen mit derer anderer psychiatrischer Krankheitsbilder, z. B. einer Demenz, unter Berücksichtigung aller Komorbiditäten.

Die Schizophrenie ist aufgrund ihrer Lebenszeitprävalenz Gegenstand vieler Studien, sodass in Zukunft mit vielen weiteren Erkenntnissen zu rechnen ist.

6. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden 19 an Schizophrenie erkrankte Patienten des Bezirkskrankenhauses Regensburg und 20 alters- und geschlechts-gepaarte gesunde Kontrollprobanden mittels fMRT auf Unterschiede hinsichtlich ihrer funktionellen Konnektivität untersucht. Weiterhin wurden mögliche Zusammenhänge zwischen der Konnektivität und dem Krankheitsverlauf bzw. Auffälligkeiten in der Psychopathologie erforscht.

Der Fokus hinsichtlich der Konnektivität lag auf den beiden intrinsischen Netzwerken DMN sowie EN. Es wurde auch eine globale Analyse der unterschiedlichen ROIs (*regions of interest*) durchgeführt. Die beiden Netzwerke wurden fokussiert untersucht, da sie bei schizophrenen Patienten oft pathologisch verändert sind und in vorausgehenden Studien eine zentrale Rolle einnahmen. Die Studiengruppen sind hierbei allerdings jeweils zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen gekommen.

Nachdem sowohl mit Patienten als auch Probanden die *Resting State*-fMRT-Messung durchgeführt wurde, erfolgte im Anschluss die Überprüfung des Intelligenzquotienten mittels einer gekürzten Version des HAWI-E sowie die psychopathologische Testung mittels PANSS, BPRS, BIS-11, SANS-K, SAPS-K, AIMS, BAS, EPS, MOAS und GAS. Wir konnten in unserer Arbeit drei Hypothesen formulieren:

- 1) Gibt es Unterschiede in der Konnektivität im *Default Mode Network* und dem Exekutivnetzwerk sowie in der globalen Konnektivität zwischen Patienten und Probanden?

Hypothese: Schizophrene Patienten haben eine erhöhte Konnektivität gegenüber gesunden Kontrollprobanden.

- 2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Konnektivität und dem Erkrankungsbeginn bei schizophrenen Patienten?

Hypothese: Umso höher die Konnektivität bei Patienten ist, desto eher zeigen sich Symptome der Erkrankung.

- 3) Gibt es einen Zusammenhang zwischen Konnektivität und der *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS)?

Hypothese: Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Höhe der Konnektivität und der Summe des BPRS.

In dieser Studie wurden 16 auffällige Verbindungen herausgefunden, welche entweder Bestandteil des EN bzw. der Globalanalyse waren.

Die Verbindungen waren:

PO-r_pSMG-r (EN), PO-r_MedFC (EN), MedFC_PO-l (EN), AC_MidFG-r (EN), Cuneal-r_AG-r (GA), SPL-l_preCG-l (GA), iLOC-r_ICC-l (GA), preCG-l_SPL-r (GA), preCG-l_aSMG-l (GA), postCG-r_pSMG-r (GA), postCG-r_aSMG-r (GA), postCG-r_Thalamus-r (GA), Thalamus-r_preCG-r (GA), preCG-r_pSMG-r (GA), Cuneal-l_pSMG-r (GA), Cuneal-l_AG-r (GA)

Die drei aufgestellten Hypothesen konnten teilweise bestätigt werden:

- 1.) Die schizophrenen Patienten zeigen keinen Unterschied innerhalb ihrer FC im DMN, jedoch eine gesteigerte bzw. verminderte FC in den Verbindungen, welche sich dem EN zuordnen lassen. Weiterhin liegt eine Hyperkonnektivität in einigen netzwerkunabhängigen Verbindungen vor.
- 2.) Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer pathologischen FC und dem Alter bei Diagnosebeginn, das bedeutet, je höher die Konnektivität in einigen Verbindungen war, desto eher sind die Patienten erkrankt, bzw. je eher die Patienten erkrankten, umso stärker war die auffällig gesteigerte FC.
- 3.) Es besteht kein positiver Zusammenhang zwischen der Höhe/Stärke der Konnektivität und der Summe des BPRS.

Unsere Ergebnisse werden zwar nur teilweise, jedoch dafür vielfach in der Literatur bestätigt. Obwohl sich die Studiengruppe nicht im akuten Stadium einer Psychose befand, waren signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten zu beobachten. Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, dass ein Zusammenhang in der FC und dem Alter bei Diagnosestellung besteht. Diese Tatsache könnte man in Zukunft nutzen und Personen mit einer gesteigerten Vulnerabilität im Rahmen von Vorsorgemaßnahmen auf eine erhöhte FC *untersuchen*, um eine frühzeitige Therapie einzuleiten. Langfristig könnte dies die Krankheitsprognose vieler Patienten positiv beeinflussen.

In Zukunft sind weitere Untersuchungen notwendig, u.a. im Hinblick auf die FC von Patienten mit einer erhöhten Vulnerabilität, sowie der Einfluss der aktuellen und vergangenen Medikation auf die FC. Eine weitere Fragestellung sind mögliche Unterschiede in der FC zu unterschiedlichen Krankheitsstadien.

7. Referenzen

1. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry. 1982 Jul;39(7):789–94.
2. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. Arch Gen Psychiatry. 2007 Jan;64(1):19–28.
3. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005 May;2(5):e141.
4. Messias EL, Chen C-Y, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. Psychiatr Clin North Am. 2007 Sep;30(3):323–38.
5. Remschmidt H, Theisen FM. Schizophrenie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
6. Clade H. Versorgungsforschung: Fallbeispiel Schizophrenie – Hohe soziale Kosten. Ärzteblatt. 2003;PP2:353.
7. Dr. rer. pol. Harald Clade. Fallbeispiel Schizophrenie: Hohe soziale Kosten Günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis innovativer Medikamente der neuen Generation. Dtsch Arztebl. 2003;Heft 8.
8. Ebert D. Psychiatrie systematisch. Uni-Med Verlag Ag; 2008. 445 p.
9. Steinberg H. Emil Kraepelin's ideas on transcultural psychiatry. Australas Psychiatry. 2015 Oct;23(5):531–5.
10. Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. JAMA: The Journal of the American Medical Association. Leipzig: Barth; 1896. 2449 p.
11. Bleuler E, Aschaffenburg. Dementia praecox oder die groupe der schizophrenen. Handbuch der Psychiatrie. Part 4. Volume 1. Leipzig: Deuticke; 1911.
12. Brath K. Eugen Bleuler prägte den Begriff der Schizophrenie. Ärzte Zeitung. 2007;
13. Stolle R, Stark FM. [Schizophrenia: subjective theories of illness. An explorative study. Part 2: Relatives]. Psychiatr Prax. 1994 May;21(3):96–100.
14. Goh C, Agius M. The stress-vulnerability model how does stress impact on mental illness at the level of the brain and what are the consequences? Psychiatr

- Danub. 2010 Jun;22(2):198–202.
15. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):40–68; image 5.
 16. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone S V, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan 27;106(4):1279–84.
 17. Baumeister AA, Francis JL. Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci*. 2002 Sep;11(3):265–77.
 18. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Mar;51(3):199–214.
 19. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999 Apr;122 (Pt 4):593–624.
 20. Goldman-Rakic PS. Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. *Prog Brain Res*. 1990;85:325-35; discussion 335-6.
 21. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Dec 1;50(11):825–44.
 22. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jan 16;98(2):676–82.
 23. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta*. 1982 Feb 2;714(2):265–70.
 24. S Ogawa, T M Lee, A R Kay and DWT. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;9868–9872.

25. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 1990 Apr;14(1):68–78.
26. Gur RE, Gur RC. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):333–43.
27. Greicius M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol*. 2008 Aug;21(4):424–30.
28. P.Auer D. Auer, D.P., 2008. Spontaneous low-frequency blood oxygenation level-dependent fluctuations and functional connectivity analysis of the ‘resting’ brain. *Magn. Reson. Imaging* 26, 1055–1064. 2008;1055–64.
29. Mingoia G, Wagner G, Langbein K, Maitra R, Smesny S, Dietzek M, et al. Default mode network activity in schizophrenia studied at resting state using probabilistic ICA. *Schizophr Res*. 2012 Jul;138(2–3):143–9.
30. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 May;52(5):341–51.
31. Liu H, Qin W, Li W, Fan L, Wang J, Jiang T, et al. Connectivity-based parcellation of the human frontal pole with diffusion tensor imaging. *J Neurosci*. 2013 Apr 17;33(16):6782–90.
32. Zhou Y, Ma X, Wang D, Qin W, Zhu J, Zhuo C, et al. The selective impairment of resting-state functional connectivity of the lateral subregion of the frontal pole in schizophrenia. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119176.
33. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993 Jan;13(1):5–14.
34. Hu M-L, Zong X-F, Mann JJ, Zheng J-J, Liao Y-H, Li Z-C, et al. A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia. *Neurosci Bull*. 2017 Feb;33(1):73–84.
35. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*. 2007 Oct 1;37(4):1083-90; discussion 1097-9.
36. Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. Resting-state functional

- connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*. 2009 Jan;19(1):72–8.
37. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Mar;1124:1–38.
 38. Otti A, Gündel H, Wohlschläger A, Zimmer C, Sorg C, Noll-Hussong M. „Default-mode“-Netzwerk des Gehirns. *Nervenarzt*. 2012 Jan 18;83(1):16–24.
 39. Teipel SJ, Bokde ALW, Meindl T, Amaro E, Soldner J, Reiser MF, et al. White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain. *Neuroimage*. 2010 Feb 1;49(3):2021–32.
 40. van den Heuvel M, Mandl R, Luigjes J, Hulshoff Pol H. Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity. *J Neurosci*. 2008 Oct 22;28(43):10844–51.
 41. Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houdé O, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull*. 2001 Feb;54(3):287–98.
 42. Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci*. 1997;9(5):648–63.
 43. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Mar 27;98(7):4259–64.
 44. Frodl T. Functional connectivity. n.n.b. 2018.
 45. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jan 7;100(1):253–8.
 46. Guo W, Liu F, Chen J, Wu R, Li L, Zhang Z, et al. Hyperactivity of the default-mode network in first-episode, drug-naive schizophrenia at rest revealed by family-based case-control and traditional case-control designs. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(13):e6223.
 47. Zhou Y, Liang M, Tian L, Wang K, Hao Y, Liu H, et al. Functional disintegration

- in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res.* 2007 Dec;97(1–3):194–205.
48. Kim D II, Manoach DS, Mathalon DH, Turner JA, Mannell M, Brown GG, et al. Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Hum Brain Mapp.* 2009 Nov;30(11):3795–811.
 49. Mannell M V, Franco AR, Calhoun VD, Cañive JM, Thoma RJ, Mayer AR. Resting state and task-induced deactivation: A methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls. *Hum Brain Mapp.* 2010 Mar;31(3):424–37.
 50. Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, Stevens MC, Calhoun VD, Skudlarska BA, et al. Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. *Biol Psychiatry.* 2010 Jul 1;68(1):61–9.
 51. Guo W, Liu F, Chen J, Wu R, Li L, Zhang Z, et al. Using short-range and long-range functional connectivity to identify schizophrenia with a family-based case-control design. *Psychiatry Res.* 2017 Jun 30;264:60–7.
 52. Wang H, Guo W, Liu F, Wang G, Lyu H, Wu R, et al. Patients with first-episode, drug-naive schizophrenia and subjects at ultra-high risk of psychosis shared increased cerebellar-default mode network connectivity at rest. *Sci Rep.* 2016 May 18;6:26124.
 53. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, Osuch EA, Boksman K, Neufeld RWJ, et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull.* 2007 Jul;33(4):1004–12.
 54. Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Oertel-Knöchel V, Uhlhaas PJ, Vogeley K, Linden DEJ. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 Mar;117(1):21–30.
 55. Jazmin Camchong, Angus W. MacDonald, Christopher Bell, Bryon A. Mueller KOL. Altered Functional and Anatomical Connectivity in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011;
 56. Jang JH, Jung WH, Choi J-S, Choi C-H, Kang D-H, Shin NY, et al. Reduced

- prefrontal functional connectivity in the default mode network is related to greater psychopathology in subjects with high genetic loading for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011 Apr;127(1–3):58–65.
57. Wolf ND, Sambataro F, Vasic N, Frasch K, Schmid M, Schönfeldt-Lecuona C, et al. Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations. *J Psychiatry Neurosci.* 2011 Nov;36(6):366–74.
 58. Guo W, Liu F, Yao D, Jiang J, Su Q, Zhang Z, et al. Decreased default-mode network homogeneity in unaffected siblings of schizophrenia patients at rest. *Psychiatry Res.* 2014 Dec 30;224(3):218–24.
 59. Wenbin Guo, Feng Liu, Jian Zhang, Zhikun Zhang, Liuyu Yu, Jianrong Liu, Huafu Chen CX. Abnormal Default-Mode Network Homogeneity in First-Episode, Drug-Naive Major Depressive Disorder. *PLoS One.* 2014;
 60. Hoptman MJ, Zuo X-N, Butler PD, Javitt DC, D'Angelo D, Mauro CJ, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: a resting state fMRI study. *Schizophr Res.* 2010 Mar;117(1):13–20.
 61. Hou J, Wu W, Lin Y, Wang J, Zhou D, Guo J, et al. Localization of cerebral functional deficits in patients with obsessive-compulsive disorder: a resting-state fMRI study. *J Affect Disord.* 2012 May;138(3):313–21.
 62. Mohammed K Shakeel NMD. Neurocognitive Predictors of Source Monitoring in Schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2012;173–6.
 63. Wang Y, Tang W, Fan X, Zhang J, Geng D, Jiang K, et al. Resting-state functional connectivity changes within the default mode network and the salience network after antipsychotic treatment in early-phase schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:397–406.
 64. Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V, White TP, Liddle PF. Regional contraction of brain surface area involves three large-scale networks in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011 Jul;129(2–3):163–8.
 65. Orliac F, Naveau M, Joliot M, Delcroix N, Razafimandimby A, Brazo P, et al. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 Aug;148(1–3):74–80.

66. Snitz BE, MacDonald A, Cohen JD, Cho RY, Becker T, Carter CS. Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naive state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2005 Dec;162(12):2322–9.
67. Lui S, Li T, Deng W, Jiang L, Wu Q, Tang H, et al. Short-term effects of antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naive first-episode schizophrenia revealed by “resting state” functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Aug;67(8):783–92.
68. Kraguljac NV, White DM, Hadley JA, Visscher K, Knight D, ver Hoef L, et al. Abnormalities in large scale functional networks in unmedicated patients with schizophrenia and effects of risperidone. *NeuroImage Clin*. 2016;10:146–58.
69. Best JR, Miller PH. A Developmental Perspective on Executive Function. *Child Dev*. 2010 Nov;81(6):1641–60.
70. Orellana G, Slachevsky A. Executive Functioning in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2013;4.
71. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135–68.
72. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*. 2003 Jan;250(1):1–6.
73. Stuss, D. T., and Alexander DC. Frontal lobes syndromes-Encyclopedia of Neuroscience. 2009. 375–381 p.
74. Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:401–33.
75. Andrea Slachevsky Ch., Carolina Pérez J., Jaime Silva C. , Gricel Orellana, María Luisa Prenafeta, Patricia Alegria MPG. Prefrontal cortex and behavioral disorders: Theoretical framework and neuropsychological evaluation.
76. Goyal N, Siddiqui S, Chatterjee U, Kumar D, Siddiqui A. Neuropsychology of prefrontal cortex. *Indian J Psychiatry*. 2008;50(3):202.
77. Barbas H. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res Bull*. 2000 Jul 15;52(5):319–30.
78. Freedman D, Brown AS. The developmental course of executive functioning in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 2011 May;29(3):237–43.

79. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry*. 2003 Dec;160(12):2209–15.
80. Ihara H, Berrios GE, McKenna PJ. Dysexecutive Syndrome in Schizophrenia: A Cross-Cultural Comparison between Japanese and British Patients. *Behav Neurol*. 2000;12(4):209–20.
81. Pantelis, C., Stephen, J. W., and Maruff P. “Schizophrenia,” in *Cognitive Deficits in Brain Disorders*. 2002;217–248.
82. Braver TS, Barch DM, Cohen JD. Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry*. 1999 Aug 1;46(3):312–28.
83. Orellana, G., Slachevsky, A., and Peña M. Role of strategic self-regulation and executive attention in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 8. 2007;157.
84. Evans JJ, Chua SE, McKenna PJ, Wilson BA. Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychol Med*. 1997 May;27(3):635–46.
85. Jovanovski, D., Zakzanis, K., Young, D., and Campbell Z. Assessing the relationship between insight and everyday executive deficit in schizophrenia: a pilot study. *Psychiatry Res* 151, 47–54. 2007;47–54.
86. Cheng L-Y, Chan S. Psychoeducation program for chinese family carers of members with schizophrenia. *West J Nurs Res*. 2005 Aug;27(5):583-99; comment 600-3.
87. Chan RCK, Chen EYH, Law CW. Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naïve schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Feb 15;82(1):51–64.
88. Liu KCM, Chan RCK, Chan KKS, Tang JYM, Chiu CPY, Lam MML, et al. Executive function in first-episode schizophrenia: a three-year longitudinal study of an ecologically valid test. *Schizophr Res*. 2011 Mar;126(1–3):87–92.
89. Dubois B, Malapani C, Verin M, Rogelet P, Deweer B, Pillon B. [Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)*. 1994 Nov;150(11):763–70.
90. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41

- functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Aug;66(8):811–22.
91. Fu CHY, Suckling J, Williams SCR, Andrew CM, Vythelingum GN, McGuire PK. Effects of psychotic state and task demand on prefrontal function in schizophrenia: an fMRI study of overt verbal fluency. *Am J Psychiatry*. 2005 Mar;162(3):485–94.
 92. Hempel A, Hempel E, Schönknecht P, Stippich C, Schröder J. Impairment in basal limbic function in schizophrenia during affect recognition. *Psychiatry Res*. 2003 Feb 15;122(2):115–24.
 93. Carter CS, MacDonald AW, Ross LL, Stenger VA. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry* . 2001 Sep;158(9):1423–8.
 94. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*. 1995 Feb;118 (Pt 1):279–306.
 95. Zetsche T, Preuss U, Frodl T, Watz D, Schmitt G, Koutsouleris N, et al. In-vivo topography of structural alterations of the anterior cingulate in patients with schizophrenia: new findings and comparison with the literature. *Schizophr Res*. 2007 Nov;96(1–3):34–45.
 96. Schilbach L, Hoffstaedter F, Müller V, Cieslik EC, Goya-Maldonado R, Trost S, et al. Transdiagnostic commonalities and differences in resting state functional connectivity of the default mode network in schizophrenia and major depression. *NeuroImage Clin*. 2016;10:326–35.
 97. Stoeckel C, Gough PM, Watkins KE, Devlin JT. Supramarginal gyrus involvement in visual word recognition. *Cortex*. 2009 Oct;45(9):1091–6.
 98. Rushworth MFS, Buckley MJ, Behrens TEJ, Walton ME, Bannerman DM. Functional organization of the medial frontal cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2007 Apr;17(2):220–7.
 99. Japee S, Holiday K, Satyshur MD, Mukai I, Ungerleider LG. A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: a case study. *Front Syst Neurosci*. 2015;9:23.

100. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI?. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
101. Lin A-L, Gao J-H, Duong TQ, Fox PT. Functional neuroimaging: a physiological perspective. *Front Neuroenergetics*. 2010;2.
102. Ryan JJ, Schneider JA. Factor analysis of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) in a brain-damaged sample. *J Clin Psychol*. 1986 Nov;42(6):962–4.
103. Liechti S, Capodilupo G, Opler DJ, Opler M, Yang LH. A Developmental History of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Innov Clin Neurosci*. 2017 Dec 1;14(11–12):12–7.
104. Opler SRKAFLA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276.
105. Mombour W, Kockott G, Fliege K. Die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) von Overall und Gorham bei akuten paranoid-halluzinatorischen Psychosen. Untersuchungen zu einer deutschen Übersetzung der BPRS. *Pharmacopsychiatry*. 1975 Jan 20;8(05):279–88.
106. Maß R, Burmeister J, Krausz M. Dimensionale Struktur der deutschen Version der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). *Nervenarzt*. 1997 Mar 20;68(3):239–44.
107. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 1962 Jun;10(3):799–812.
108. In Monahan J and HJS (Eds. . *Violence and Mental Disorder: Developments in Risk Assessment*. Chicago; 1994;61–79.
109. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Jul;39(7):784–8.
110. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and Theoretical Foundations. *Br J Psychiatry*. 1989 Nov 6;155(S7):49–52.
111. Das S, Bhandari SS, Talukdar S, Dutta A, Barman N, Bhagabati D. An exploratory study from eastern India on neurological soft signs and spontaneous movement disorders in schizophrenia spectrum disorders. *Open J psychiatry*

- allied Sci. 10(1):3–8.
112. Guy WA. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Washington, DC: U.S. Department of Health Education and Welfare. 1976.
 113. Rush JA. Handbook of Psychiatric Measures, American Psychiatric Association. 2000. 166-168 p.
 114. Thomas R. E. Barnes. The Barnes Akathisia Rating Scale – Revisited. *J Psychopharmacol* 17(4). 2003;17(4):365–70.
 115. Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol*. 2005 Mar 17;5(1):5.
 116. Ratey, J. J., & Gutheil CM. The measurement of aggressive behavior: Reflections on the use of the Overt Aggression Scale and the modified Overt Aggression Scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3(2):57–60.
 117. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Jun;33(6):766–71.
 118. Nieto-Castanon SW-GA. Conn- Manual. Gabrieli Lab. McGovern Institute for Brain Research Massachusetts Institute of Technology; 2014.
 119. Olejnik, S. F., & Algina J. A Review of Nonparametric Alternatives To Analysis of Covariance. *SAGE journals*. 1985;9 (1):51–83.
 120. Woodward ND, Rogers B, Heckers S. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Aug;130(1–3):86–93.
 121. Littow H, Huossa V, Karjalainen S, Jääskeläinen E, Haapea M, Miettunen J, et al. Aberrant Functional Connectivity in the Default Mode and Central Executive Networks in Subjects with Schizophrenia - A Whole-Brain Resting-State ICA Study. *Front psychiatry*. 2015;6:26.
 122. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007 Mar;164(3):450–7.

123. Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarró S, Gomar J, Vila F, Martínez A, et al. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med.* 2008 Aug;38(8):1185–93.
124. Sharma A, Kumar A, Singh S, Bhatia T, Beniwal RP, Khushu S, et al. Altered resting state functional connectivity in early course schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2018;271:17–23.
125. Manoliu A, Riedl V, Zherdin A, Mühlau M, Schwerthöffer D, Scherr M, et al. Aberrant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014 Mar;40(2):428–37.
126. Galindo L, Bergé D, Murray GK, Mané A, Bulbena A, Pérez V, et al. Default Mode Network Aberrant Connectivity Associated with Neurological Soft Signs in Schizophrenia Patients and Unaffected Relatives. *Front psychiatry* 2017;8:298.
127. Liu H, Kaneko Y, Ouyang X, Li L, Hao Y, Chen EYH, et al. Schizophrenic patients and their unaffected siblings share increased resting-state connectivity in the task-negative network but not its anticorrelated task-positive network. *Schizophr Bull.* 2012 Mar;38(2):285–94.
128. Shim G, Oh JS, Jung WH, Jang JH, Choi C-H, Kim E, et al. Altered resting-state connectivity in subjects at ultra-high risk for psychosis: an fMRI study. *Behav Brain Funct.* 2010 Oct 11;6:58.
129. Guo W, Liu F, Chen J, Wu R, Zhang Z, Yu M, et al. Resting-state cerebellar-cerebral networks are differently affected in first-episode, drug-naive schizophrenia patients and unaffected siblings. *Sci Rep.* 2015 Nov 26;5:17275.
130. Watsky RE, Gotts SJ, Berman RA, McAdams HM, Zhou X, Greenstein D, et al. Attenuated resting-state functional connectivity in patients with childhood- and adult-onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018 Jan 6;
131. Li P, Fan T-T, Zhao R-J, Han Y, Shi L, Sun H-Q, et al. Altered Brain Network Connectivity as a Potential Endophenotype of Schizophrenia. *Sci Rep.* 2017;7(1):5483.
132. Williamson PC, Allman JM. A framework for interpreting functional networks in schizophrenia. *Front Hum Neurosci.* 2012;6:184.

133. Yu Q, Allen EA, Sui J, Arbabshirani MR, Pearlson G, Calhoun VD. Brain connectivity networks in schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(21):2415–25.
134. Ferri J, Ford JM, Roach BJ, Turner JA, van Erp TG, Voyvodic J, et al. Resting-state thalamic dysconnectivity in schizophrenia and relationships with symptoms. *Psychol Med*. 2018 Nov;48(15):2492–9.
135. Walther S, Stegmayer K, Federspiel A, Bohlhalter S, Wiest R, Viher P V. Aberrant Hyperconnectivity in the Motor System at Rest Is Linked to Motor Abnormalities in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophr Bull*. 2017;43(5):982–92.
136. Chahine G, Richter A, Wolter S, Goya-Maldonado R, Gruber O. Disruptions in the left frontoparietal network underlie resting state endophenotypic markers in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(4):1741–50.
137. Mattiaccio LM, Coman IL, Schreiner MJ, Antshel KM, Fremont WP, Bearden CE, et al. Atypical functional connectivity in resting-state networks of individuals with 22q11.2 deletion syndrome: associations with neurocognitive and psychiatric functioning. *J Neurodev Disord*. 2016;8:2.
138. Kates WR, Olszewski AK, Gnirke MH, Kikinis Z, Nelson J, Antshel KM, et al. White matter microstructural abnormalities of the cingulum bundle in youths with 22q11.2 deletion syndrome: associations with medication, neuropsychological function, and prodromal symptoms of psychosis. *Schizophr Res*. 2015 Jan;161(1):76–84.
139. Lesh TA, Tanase C, Geib BR, Niendam TA, Yoon JH, Minzenberg MJ, et al. A multimodal analysis of antipsychotic effects on brain structure and function in first-episode schizophrenia. *JAMA psychiatry*. 2015 Mar;72(3):226–34.
140. Eggers C. [Schizophrenia in childhood and adolescence. Symptomatology, clinical course, etiological and therapeutic aspects]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2002 Oct;96(9):567–77.
141. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, et al. Is an Early Age at Illness Onset in Schizophrenia Associated With Increased Genetic Susceptibility? Analysis of Data From the Nationwide Danish Twin Register. *EBioMedicine*. 2017 Apr;18:320–6.

142. Wang C, Ji F, Hong Z, Poh JS, Krishnan R, Lee J, et al. Disrupted salience network functional connectivity and white-matter microstructure in persons at risk for psychosis: findings from the LYRIKS study. *Psychol Med*. 2016;46(13):2771–83.
143. Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechelli A. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Apr;35(5):1110–24.
144. Fletcher P, McKenna PJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ. Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *Neuroimage*. 1999 Mar;9(3):337–42.
145. Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C, et al. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry*. 1995 Sep;167(3):343–9.
146. Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry*. 2002 Jun 15;51(12):1008–11.
147. Winder R, Cortes CR, Reggia JA, Tagamets M-A. Functional connectivity in fMRI: A modeling approach for estimation and for relating to local circuits. *Neuroimage*. 2007 Feb 1;34(3):1093–107.
148. Konrad A, Winterer G. Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? *Schizophr Bull*. 2008 Jan;34(1):72–92.
149. Allen P, Stephan KE, Mechelli A, Day F, Ward N, Dalton J, et al. Cingulate activity and fronto-temporal connectivity in people with prodromal signs of psychosis. *Neuroimage*. 2010 Jan 1;49(1):947–55.
150. Crossley NA, Mechelli A, Fusar-Poli P, Broome MR, Matthiasson P, Johns LC, et al. Superior temporal lobe dysfunction and frontotemporal dysconnectivity in subjects at risk of psychosis and in first-episode psychosis. *Hum Brain Mapp*. 2009 Dec;30(12):4129–37.
151. Begré S, Koenig T. Cerebral disconnectivity: an early event in schizophrenia. *Neuroscientist*. 2008 Feb;14(1):19–45.
152. Schmidt A, Smieskova R, Aston J, Simon A, Allen P, Fusar-Poli P, et al. Brain

connectivity abnormalities predating the onset of psychosis: correlation with the effect of medication. *JAMA psychiatry*. 2013 Sep;70(9):903–12.

153. Schmidt A, Smieskova R, Simon A, Allen P, Fusar-Poli P, McGuire PK, et al. Abnormal effective connectivity and psychopathological symptoms in the psychosis high-risk state. *J Psychiatry Neurosci*. 2014 Jul;39(4):239–48.
154. Karolina Leopold, Susanna Zarafonitis-Müller, Eva Burkhard, Sonja Laier MK. Frühdiagnostik und -behandlung der Schizophrenie. *Psychopharmakotherapie*. 2016;23, Heft 2:41–9.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung A: Beispielhafte Darstellung ausgewählter Areale und deren Konnektivität am dreidimensionalen Bild

Abbildung B: Beispielhafte Darstellung ausgewählter Areale und deren Konnektivität am Kreisdiagramm

Abbildung 1.a: Konnektivität parietales Operculum rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.b: Konnektivität parietales Operculum rechts und medialer frontaler Kortex: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.c: Konnektivität medialer frontaler Kortex und parietales Operculum links: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.d: Konnektivität anteriorer zingulärer Gyrus und mittlerer frontaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.e: Konnektivität Cuneus rechts und Gyrus angularis rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.f: Konnektivität superiorer parietaler Lappen links und präzentraler Gyrus links: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.g: Konnektivität inferiorer lateraler occipitaler Kortex rechts und intrakalkarinarer Kortex links: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.h: Konnektivität präzentraler Gyrus links und superiorer parietaler Lappen rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.i: Konnektivität präzentraler Gyrus links und anteriorer supramarginaler Gyrus links: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.j: Konnektivität postzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.k: Konnektivität postzentraler Gyrus rechts und anteriorer supramarginaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.l: Konnektivität postzentraler Gyrus rechts und Thalamus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.m: Konnektivität Thalamus rechts und präzentraler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.n: Konnektivität präzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.o: Konnektivität Cuneus links und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 1.p: Konnektivität Cuneus links und Gyrus angularis rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen von schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden

Abbildung 2.a: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Parietales Operculum rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

Abbildung 2.b: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Parietales Operculum rechts und medialer frontaler Kortex

Abbildung 2.c: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: medialer frontaler Kortex und Parietales Operculum links

Abbildung 2.d: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: anteriorer zingulärer Kortex und mittlerer frontaler Gyrus rechts

Abbildung 2.e: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Cuneus rechts und Gyrus angularis rechts

Abbildung 2.f: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: superiorer parietaler Lappen links und präzentraler Gyrus links

Abbildung 2.g: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: inferiorer lateraler occipitaler Kortex rechts und intrakalkariner Kortex links

Abbildung 2.h: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: präzentraler Gyrus links und superiorer parietaler Lappen rechts

Abbildung 2.i: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: präzentraler Gyrus links und anteriorer supramarginaler Gyrus links

Abbildung 2.j: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: postzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

Abbildung 2.k: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: postzentraler Gyrus rechts und anteriorer supramarginaler Gyrus rechts

Abbildung 2.l: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: postzentraler Gyrus rechts und Thalamus rechts

Abbildung 2.m: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Thalamus rechts und präzentraler Gyrus rechts

Abbildung 2.n: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: präzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

Abbildung 2.o: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Cuneus links und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

Abbildung 2.p: Korrelation der Konnektivität und der BPRS: Cuneus links und Gyrus angularis rechts

Abbildung 3.a: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: parietales Operculum rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

Abbildung 3.b: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: parietales Operculum rechts und medialer frontaler Kortex

Abbildung 3.c: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: medialer frontaler Kortex und parietales Operculum links

Abbildung 3.d: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: anteriorer zingulärer Kortex und mittlerer frontaler Gyrus rechts

Abbildung 3.e: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: Cuneus rechts und Gyrus angularis rechts

Abbildung 3.f: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: superiorer parietaler Lappen links und präzentraler Gyrus links

Abbildung 3.g: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: inferiorer lateraler occipitaler Kortex rechts und intrakalkariner Kortex links

Abbildung 3.h: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: präzentraler Gyrus links und superiorer parietaler Lappen rechts

Abbildung 3.i: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: präzentraler Gyrus links und anteriorer supramarginaler Gyrus links

Abbildung 3.j: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: postzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

Abbildung 3.k: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: postzentraler Gyrus rechts und anteriorer supramarginaler Gyrus rechts

Abbildung 3.l: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: postzentraler Gyrus rechts und Thalamus rechts

Abbildung 3.m: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: Thalamus rechts und präzentraler Gyrus rechts

Abbildung 3.n: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: präzentraler Gyrus rechts und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

Abbildung 3.o: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: Cuneus links und posteriorer supramarginaler Gyrus rechts

Abbildung 3.p: Korrelation der Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung: Cuneus links und Gyrus angularis rechts

Tabelle 1: Soziodemografische Daten von schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden im Vergleich

Tabelle 2: Psychopathologische Testung- schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Vergleich

Tabelle 3: HAWI-E Testung- schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Vergleich

Tabelle 4: Konnektivität- schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Vergleich

Tabelle 5: Korrelation Konnektivität und BPRS- schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Vergleich

Tabelle 6: Korrelation Konnektivität und Alter bei Diagnosestellung- schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden im Vergleich

Tabelle 7: Übersicht bisherige Studien und deren Resultate

9. Abkürzungsverzeichnis

AC	anteriorer zingulärer Kortex
Accumbens	Nucleus accumbens
AG	Gyrus angularis
AIMS	<i>Abnormal involuntary movement scale</i>
aITG	anteriorer inferiorer temporaler Gyrus
ALFF	<i>amplitude of low-frequency fluctuation</i>
aMTG	anteriorer mittlerer temporaler Gyrus
ANCOVA	<i>analysis of covariance</i>
aPaHC	anteriorer parahippocampaler Gyrus
ARMS	<i>at risk mental state</i>
aSMG	anteriorer supramarginaler Gyrus
aSTG	anteriorer superiorer temporaler Gyrus
aTFusC	anteriorer temporo-fusiformer Gyrus
BAS	Barnes Akathisie Skala
BIS-11	<i>Barrat Impulsiveness Scale</i>
BOLD	<i>Blood-Oxygen-Level-Dependent</i>
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
bzw.	beziehungsweise
Ca.	circa
Caudate	Nucleus Caudatus
CEN	<i>cognitive-executive network</i>
Cereb	Zerebellum
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CO	zentrales Operculum
CT	Computertomografie
Cuneal	Cuneus
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMN	<i>Default Mode Network</i>
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EF	Exekutive Funktion
EN	Executive Network- Exekutives Netzwerk

EPI-Sequenz	<i>Echo Planar Imaging- Sequenz</i>
EPS	Extrapyramidale Symptom Skala
FAB	<i>Frontal Assessment Battery at bedside Test</i>
fALFF	<i>fractional amplitude of low-frequency fluctuation</i>
FC	<i>functional connenctivity- funktionelle Konnektivität</i>
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
fMRI	<i>functional magnetic resonance imaging</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOrb	frontal-orbitaler Cortex
FP	Frontallappen
GAS	<i>Global Assessment Scale</i>
ggf.	gegebenenfalls
HAWI-E	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HG	Heschl`s Gyrus
HSCT	<i>Hayling Sentence Completion Task</i>
ICC	intrakalkarinarer Kortex
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IFG oper	inferiorer frontaler Gyrus- pars opercularis
IFG tri	inferiorer frontaler Gyrus- pars triangularis
iLOC	inferiorer lateraler occipitaler Kortex
LLP	Lobus parietalis links
M	Mittelwert
medFC	medialer frontaler Kortex
MRICRON	<i>magnetic resonance image conversion</i>
midFG	mittlerer frontaler Gyrus
MOAS	<i>The Modified Overt Aggression Scale</i>
mPFC	medialer präfrontaler Kortex
MPRAGE	<i>magnetization prepared rapid acquisition gradient echo</i>
MRT	Magnetresonanztomographie/ Magnetresonanztomograph
NH	<i>network homogeneity</i>
NIFTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
OFC	orbitofrontaler Kortex

OFusG	okzipitaler fusiformer Gyrus
OP	Okzipitallappen
PANSS	Positiv- und Negativsyndromskala
PaCiG	parazingulärer Gyrus
PC	posteriorer zingulärer Kortex
PCu	Precuneus
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
pITG	posteriorer inferiorer temporaler Gyrus
pMTG	posteriorer mittlerer temporaler Gyrus
PO	parietales Operculum
postCG	posteriorer zentraler Gyrus!
PP	Planum polare
pPaHC	posteriorer parahippocampaler Gyrus
preCG	präzentraler Grus
pSMG	posteriorer supramarginaler Gyrus
pSTG	posteriorer superiorer temporaler Gyrus
PT	Parietallappen
RLP	Lobus parietalis rechts
ROI	<i>region of interest</i>
SANS-K	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SAPS-K	<i>Scale for the Assessment of Positive Symptoms</i>
SCC	supracalcarinärer Kortex
SD	Standardabweichung
SFG	superiorer frontaler Gyrus
sLOC	superiorer lateraler occipitaler Kortex
SMA	supplementärer motorischer Kortex
SN	<i>salience network</i>
SPL	superiorer Lobus parietalis
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
STG	superioren Abschnitts des Temporallappens
SubCalC	subcallosaler Gyrus
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TP	Temporallappen

TOFusC	temporo-occititaler fusiformer Cortex
toITG	temporooccipitaler –inferior temporaler Gyrus
toMTG	temporooccipital-mittlerer temporaler Gyrus
u.a.	unter anderem
Ver	Vermis
vPFC	ventraler präfrontaler Kortex
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WM	<i>Working Memory-Arbeitsgedächtnis</i>

10. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Thomas Frodl für die Möglichkeit gemeinsam ein Dissertationsthema zu entwickeln und für die gute Betreuung und die konstruktiven Anregungen – auch aus der Ferne.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Daniela Mirlach, für die gute Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung nicht nur bei der Patientenakquise, sondern auch während der MRT-Datenerhebung.

Ich bedanke mich außerdem bei Frau Eva Junge, für die Bereitstellung des HAWI-E und die Unterstützung bei der psychopathologischen Testung.

Dr. med. Inga Bolstorff, für die finale Korrektur und die hilfreichen Kommentare.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei meinem Freund Dr. med. Pouriya Faraj Tabrizi, für die viele Zeit, die Verbesserungsvorschläge, die konstruktiven Ratschläge, das mehrmalige Korrekturlesen, die Geduld in vielen Stunden und die Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Meiner Schwester Friederike Schneider, für die tatkräftige Unterstützung bei der grafischen Darstellung der Ergebnisse.

Meinem Vater PD Dr. med. Jens-Peter Schneider, für die vielen guten Ratschläge, Verbesserungsoptionen und aufmunternden Worte.

Allen Patienten und Probanden, für ihre Bereitschaft sich für die Studie zur Verfügung zu stellen.

Meiner Familie und meinen Freunden, die mich für die gesamte Zeit der Arbeit motiviert und unterstützt haben.

11. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf an dieser Stelle nicht abgedruckt.