

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

**Veränderte frontocerebelläre Konnektivität  
bei Patienten mit Schizophrenie: eine funktionelle  
Ruhe-Magnetresonanztomographie Studie**

**Gabriel Johannes Huber**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen  
Grades eines

**Doktors der Medizin (Dr. med.)**

genehmigten Dissertation.

**Vorsitzender:**

Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

**Prüfer der Dissertation:**

1. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

2. apl. Prof. Dr. J. G. H. Bäuml

Die Dissertation wurde am 20.01.2015 bei der Technischen  
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 06.04.2016 angenommen.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG	5
1.1. Motivation	5
1.1.1. Epidemiologie der Schizophrenie	5
1.1.2. Pathophysiologische Modelle der Schizophrenie	6
1.1.2.1. Die Dopamin Hypothese	10
1.1.2.2. Die Dyskonnektivitätshypothese	13
1.2. Theoretische und methodische Grundlagen	15
1.2.1. Traditionelle Auffassung von den Aufgaben des Kleinhirns und dessen Anatomie	15
1.2.2. Modifizierte Auffassung von den Aufgaben des Kleinhirns	18
1.2.3. Die Dyskonnektionshypothese der Schizophrenie und das Kleinhirn	21
1.2.4. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	23
1.3. Wissenschaftliche Fragestellung	25
2. METHODEN	26
2.1. Studienteilnehmer	26
2.2. MRT-Datenerhebung: Signal	28
2.3. Auswahl und Erstellung von "Regions-of-Interests" im Kleinhirn	30
2.4. Statistische Analysen	33
2.4.1. Individuen-Ebene	33
2.4.2. Gruppen-Ebene	33
3. ERGEBNISSE	35
3.1. Ergebnisse der gruppeninternen Analyse	35
3.1.1. Frontocerebelläre Konnektivität bei gesunden Kontrollpersonen	35
3.1.2. Frontocerebelläre Konnektivität bei Patienten: Status der Psychose	40
3.1.3. Frontocerebelläre Konnektivität bei Patienten: Status der Remission	47

3.2. Ergebnisse der gruppenvergleichenden Analyse	49
3.2.1. Vergleich der Konnektivität von Patienten mit Psychose mit gesunden Kontrollpersonen	49
3.2.2. Vergleich der Konnektivität von Patienten in Remission mit gesunden Kontrollpersonen	50
4. DISKUSSION	52
4.1. Ergebnisse der gruppeninternen Analyse	52
4.2. Ergebnisse der gruppenvergleichenden Analyse	53
4.2.1. MPFC-Aktivierung bzw. fehlende Deaktivierung bei Schizophrenen	53
4.2.2. Fehlende Aktivierung bzw. Deaktivierung des DLPFC bei Schizophrenen	55
4.3. Integration der Ergebnisse in ein Krankheitsmodell	55
4.3.1. Erklärungsansätze mit dem klassischen Modell zu den Funktionen des Kleinhirns	56
4.3.2. Erklärungsansätze mit dem modifiziertem Modell zu den Funktionen des Kleinhirns	56
5. LIMITATIONEN	62
6. ZUSAMMENFASSUNG	64
7. SCHLUSSFOLGERUNG	66
8. LITERATURVERZEICHNIS	68
9. ANHANG	77
10. DANKSAGUNG	82

## Abkürzungsverzeichnis

CPZ	Chlorpromazin-Äquivalenzdosis
CSF	Liquor cerebrospinalis (Cerebrospinal fluid)
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DMN	Default-mode Netzwerk
DSM	Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorders
EPMS	Extrapyramidal-motorische Störungen
GAF	Global Assessment of Functioning Scale
GM	Graue Substanz (grey matter)
HC	gesunde Kontrollprobanden
ICD	International classification of disease
ILCD	International list of causes of death
MNS	Malignes neuroleptisches Syndrom
MPFC	medio-präfrontaler Cortex
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positronenemissionstomografie
ROI	Region of Interest
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SA	schizophrene Patienten im Status der akuten Psychose
SD	Standardabweichung
SPM	Softwarepaket "Statistical Parametric Mapping"
SR	schizophrene Patienten im Status der Remission
WM	Weißer Substanz (white matter)

# **1. Einleitung**

## **1.1. Motivation**

### **1.1.1. Epidemiologie der Schizophrenie**

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung, welche aktuell zumindest in 80% der Fälle als chronisch verlaufend und nicht heilbar gilt. Sie betrifft etwa 0,7% der Weltbevölkerung (je nach Quelle und Definition 0,5-1%) (Angelo 1996; Gaebel und Wölwer 2010; Möller et al. 2009; DGPPN 2006) und verursacht einen erheblichen Leidensdruck bei den Erkrankten, sei es durch die Symptomatik selbst, die damit einhergehende Stigmatisierung oder durch die Hospitalisierung (Gaebel und Wölwer 2010; Brown et al. 1999; DGPPN 2006), welche bei dieser Erkrankung auch häufig in Form einer Zwangsunterbringung stattfindet (Schalast 2003; Bruns 1991; Ballerstedt 2011).

Die Erkrankung ist, auch aufgrund ihres Manifestationsgipfels im frühen Erwachsenenalter (Möller et al. 2009; Gaebel und Wölwer 2010; DGPPN 2006), eine der führenden Erkrankungen im Bezug auf verlorene qualitative Lebensjahre (Gaebel und Wölwer 2010). Die Lebenserwartung eines an Schizophrenie Erkrankten ist generell beschränkt durch einen möglichen letalen Verlauf in etwa 10% der Fälle durch Suizid (Gaebel und Wölwer 2010) sowie einem erhöhten Risiko für Unfälle sowie kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen (Brown et al. 1999; Gaebel und Wölwer 2010).

Bei einem hohen Anteil an lang anhaltenden, stationären Behandlungen, sowie der häufigen Behinderung der Erkrankten in Bezug auf geregelte Beschäftigungsverhältnisse stellt die Erkrankung auch volkswirtschaftlich eine Belastung dar (Gaebel und Wölwer 2010; Brown et al. 1999; Statistische Bundesamt, Zweigstelle Bonn 2014; Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn 2013). So gilt sie als eine der teuersten psychischen Erkrankungen und übertrifft, nimmt man direkte und indirekte Kosten

zusammen, teils sogar somatische Volkskrankheiten (DGPPN 2006; Gaebel und Wölwer 2010).

Die Therapie erfolgt – sowohl in der Akutphase als auch in der Rezidivprophylaxe - zumeist medikamentös mit Neuroleptika sowie unterstützend mit Benzodiazepinen und Antidepressiva, (DGPPN 2006; Möller et al. 2009) basierend auf einem weit verbreiteten pathophysiologischen Krankheitsmodell, welches zwar von einem multifaktoriellen Krankheitsursprung ausgeht (Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell) zugleich aber eine Dopamin-Dysbalance besonders im mesolimbischen, mesokortikalen und nigrostriären dopaminergen System in den Vordergrund stellt (DGPPN 2006).

Die Ergebnisse der aktuellen Therapiebemühungen können noch nicht als befriedigend angesehen werden, weder in Bezug auf Nebenwirkungen (je nach Medikation bis zu folgendem Anteil an Behandelten: Parkinsonoid: 15 - 50%, Akathisie: 20 - 30%, MNS: 0,02-2,4%, Gewichtszunahme von über 10% des Körpergewichts: > 50%, Agranulozytose: 0,8 – 2%) noch in Bezug auf Therapieadhärenz (Noncompliance bzw. partielle Compliance in einem Zeitraum von 6 Monaten von 20 - 89%) oder Therapieresistenz (55 - 65%) (DGPPN 2006; Gaebel und Wölwer 2010). Daher ist es notwendig, die Pathophysiologie der Schizophrenie besser zu verstehen und mit neuen Modellen zu ergänzen, um hieraus neue therapeutische Ansatzpunkte zu erarbeiten.

### **1.1.2. Pathophysiologische Modelle der Schizophrenie**

Modelle für die Erkrankung der Schizophrenie haben sich im Laufe der Zeit von rein intrapsychischen, organisch nicht erklärbaren Prozessen auch dank moderner Bildgebung fortentwickelt zu Erkrankungen mit organischem Korrelat.

Aristoteles war, da man von der Organform nicht auf eine andere Funktion schließen konnte, noch der Überzeugung, dass das Gehirn der

Blutkühlung diene, und das Denken in der Herzgegend statt fände (Bekker 1831 ff. PA II 7, 652b21-25; III 3, 514a16-22). Dass Läsionen am Gehirn zu neurologischen Ausfällen führen können, war jedoch bereits zuvor bekannt. Etwa 500 Jahre später setzte sich Galens Ventrikellehre durch, welcher durch Vivisektionen das Gehirn als Zentrum willentlicher Prozesse erkannte, diese jedoch eben aufgrund vergleichender Anatomie nicht der Hirnrinde zuordnete.

Thomas Willis widersprach im 17. Jahrhundert der These, dass die Liquorräume hierfür verantwortlich seien, unterteilte Funktionen an die graue und weiße Substanz und sah diese bereits als Ursprung einiger psychischer Erkrankungen an.

Es folgte um 1800 die Entwicklung der Psychiatrie und damit der Übergang von „Heilversuchen“ durch Geistliche mittels Exorzismus zu Ärzten, welche Krankheiten wie „Irresein, Manie und Raserei“ zunehmend auch mit Medikamenten entgegentraten. Dies waren anfangs zumeist Brech- und Abführmittel sowie Opium. Das klinische Krankheitsverständnis basierte hier im Wesentlichen auf der Säftelehre, und es wurden wiederholt differenziertere Definitionen der Erkrankungen gefordert, um die Wirkung von Heilmitteln besser vorhersagen zu können (Bangen 1992).

Ausgehend von neu aufgetretenen psychischen Auffälligkeiten und Ausfällen nach akzidentiellen traumatischen Läsionen, wie beispielsweise bei dem Fall des Phineas P. Gage (Damasio 2006), aber auch durch in Tierversuchen gezielt gesetzte Läsionen und Elektrostimulation wurde im 19. Jahrhundert die Hirnrinde nach Funktionen topographiert. Hierbei fiel jedoch besonders die Zuordnung von „höheren“ psychischen Funktionen schwer (Bangen 1992).

1860 kam der Begriff der Dementia Praecox auf, welchen Emil Kraepelin für seine Unterteilung der psychischen Erkrankungen mit aufgriff. Unter

diesem Begriff fasste er Krankheitsbilder zusammen, welche 1908 von Eugen Bleuler unter Betonung einer ihm zentraler scheinenden Hauptsymptomatik sowie aus grammatikalischen Gründen in „Schizophrenie“ umbenannt wurden (Bangen 1992; Möller et al. 2009).

Seit 1929 befindet sich die Dementia Praecox in der „International list of causes of death (ILCD) – Revision 4“ (Punkt 84a), seit der Revision 5 von 1938 unter dem Begriff Schizophrenie (Punkt 84b), welche seit der Revision 6 von 1948 unter dem Titel „International classification of disease (ICD)“ läuft. Seit der Revision 6 wurde die Schizophrenie auch in Untergruppen eingeteilt.

Trotz neuer Abgrenzung der Symptomatik – wie sie zuvor schon von Pinel gefordert worden war, um die Wirkung verschiedener Medikamente besser vorhersagen zu können – wurde Medikation noch sehr undifferenziert mangels spezieller pathophysiologischer Modelle gegen das „Irresein“ eingesetzt (Bangen 1992).

Brom war hier an die Stelle der Abführmittel getreten, was sich bis in die Namensgebung der ersten Neuroleptika hinein auswirkte. So empfahl auch Bleuler in seinem Lehrwerk „Lehrbuch der Psychiatrie“, Brom beim Schizophrenen bei Zuständen der allgemeinen nervösen Erregung einzusetzen (Bleuler 1937).

Es gab mehrere Theorien zu der Pathophysiologie der Schizophrenie, vaskuläre Erkrankungen schloss man jedoch schon damals aus. Vergiftungen durch die Geschlechtsorgane oder die Schilddrüse wurden diskutiert (Bangen 1992).

Nekropsien und strukturelle Bildgebung von Schizophrenieerkrankten zeigten wiederholt Erweiterungen der inneren (1-3 Ventrikel) und teils auch der äußeren Liquorräume (Möller et al. 2009). So wurde der Plexus Choroidei als krankheitsursächlich verdächtigt, ebenso wurde eine gestörte Permeabilität der Meningen als mögliche Ursache beschrieben



oder auch Veränderungen der Glia sowie von Ganglienzellen des Stratum pyramidale externum (Bangen 1992). Aufgrund des Symptoms Katatonie wurden die Basalganglien bereits als Ort des Krankheitsprozesses mit diskutiert, ebenso jedoch auch vegetative basale Zentren aufgrund körperlicher Symptome.

Das Krankheitsbild der Schizophrenie war hierüber jedoch nicht bzw. nicht ausreichend erklärbar, so dass Bleuler zusammenfasste: „Die Diskussion über die Natur der Schizophrenie kommt über eine Menge von Vermutungen nicht hinaus.“ (Bleuler 1937, S. 317).

Vor diesem Hintergrund wurden auslösende Prozesse sowie hereditäre Zusammenhänge beobachtet und beschrieben. Nachdem das Krankheitsbild der progressiven Paralyse als wichtige Differentialdiagnose sich als Infektionskrankheit herausgestellt hatte, wurde auch für die Schizophrenie eine Infektion als Krankheitsursache und als Krankheitsauslöser diskutiert (Bangen 1992).

Therapieformen um die Mitte des 20. Jahrhunderts waren die Fiebertherapie und die sogenannte Schlaftherapie (Bleuler 1937; Bangen 1992). Diese hatten jedoch kein differenzierteres zugrunde liegendes Krankheitsmodell (Bangen 1992).

Mit der Entwicklung von Insulin als Medikament begann die erste Therapie in Form der Krampftherapie (Bangen 1992; Bleuler 1937). Elektrisch induziert ist diese bis heute eine mögliche Behandlungsoption, wobei die Schizophrenie nicht mehr das primäre Krankheitsbild für diese Therapieform darstellt, sondern inzwischen eine untergeordnete Rolle spielt (DGPPN 2006). Viele Pathogenesemodelle, welche aufgrund der Wirksamkeit der Krampftherapie entwickelt wurden, konnten sich nicht halten, nachdem immer mehr Nebenwirkungen der Krampftherapie durch Kurznarkose und Muskelrelaxation ausgeschaltet wurden, ohne die Wirksamkeit negativ zu beeinflussen. Die Auffassung, dass die

Epilepsie eine zur Schizophrenie gegensätzliche Erkrankung sei, ließ sich schon epidemiologisch nicht lange halten (Bangen 1992).

Die Psychochirurgie mittels Lobotomie legte das pathogenetische Modell zugrunde, dass bei der Schizophrenie elektrisches Kreisen im Frontalhirn bestehe, welches mittels Lobotomie unterbrochen werde. So wie jedoch das Therapieergebnis der Lobotomie nicht langfristig überzeugen konnte, so konnte sich auch das Krankheitsmodell nicht durchsetzen (Bangen 1992).

Seit den frühen 1990ern besteht die Möglichkeit Netzwerke des Gehirns mittels fMRT zu markieren und zu orten, welche eine funktionelle Unterteilung von Gehirnarealen zulässt und neue Rückschlüsse auf deren Aufgabe erlaubt (Bandettini 2012).

Diese Modelle versuchen der umfassenden Symptomatik der Schizophrenie, welche die meisten psychischen Leistungsbereiche – insbesondere Wahrnehmung, Denken, Affektivität, Ich-Funktion, Psychomotorik und Antrieb (Gaebel und Wölwer 2010; DGPPN 2006) – beeinträchtigt, gerecht zu werden.

Im Folgenden soll auf zwei heute führende pathophysiologische Modelle weiter eingegangen werden:

#### **1.1.2.1. Die Dopamin Hypothese**

Die Dopamin-Hypothese ist aufgrund ihrer pharmakologischen Relevanz ein vor allem klinisch sehr weit verbreitetes Krankheitsmodell, welches auch in seiner Entwicklung eng an die pharmakologische Entwicklung der Neuroleptika geknüpft ist (Bangen 1992; Möller et al. 2009).

Bleuler vertrat die strikte Auffassung: „Es gibt keine medikamentöse Therapie der Schizophrenie“ (Bangen 1992, S. 8; Bleuler 1911). Heute ist sie Mittel der Wahl bei dieser Erkrankung.

Anfang der 1950er Jahre wurde Chlorpromazin als Antihistaminikum entwickelt und Mitte der 1950er Jahre weltweit mit einer sehr breiten Indikationsstellung eingeführt. Die ersten Beschreibungen der positiven Auswirkungen bei psychischen Erkrankungen von Chlorpromazin als eigenständige Medikation finden sich bei Delay und Deniker bezüglich der Manie (Bangen 1992).

Chlorpromazin gilt als die Ursubstanz in der pharmakologischen Therapie der Schizophrenie. Sehr zeitnah wurde man sich auch des Einsatzpotentials der Alkaloide der Rauwolfia (Reserpin) in der Psychiatrie bewusst. Beide Substanzen zeigten neben der Wirkung auf die Positivsymptomatik der Schizophrenie extrapyramidale motorische Störungen (EPMS) als Nebenwirkungen, da diese sowie später folgende Neuroleptika eine Blockade der postsynaptischen D2 Rezeptoren bewirken, so dass deren antipsychotische Wirkung hierauf zurückgeführt wurde und ein zentralnervöses Überangebot an Dopamin als krankheitsursächlich angesehen wurde. Ebenso entwickelte sich aus den Beobachtungen der parkinsonähnlichen Nebenwirkungen das Krankheitsmodell für den Morbus Parkinson als eine Erkrankung mit einem Mangel der Basalganglien an Dopamin als Neurotransmitter (Bangen 1992).

In "The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs" formulierte van Rossum 1966 die Urform der Dopamin-Hypothese, welche auf Arbeiten von A. Carlsson und M. Lindqvist von 1963 zurück geht (Bangen 1992).

Gestützt wurde das Krankheitsmodell, dass es sich bei Parkinson und der Schizophrenie um entgegengesetzte Krankheitsbilder in Bezug auf den Neurotransmitterhaushalt handelt, auch durch die umgekehrte Beobachtung an Patienten mit Morbus Parkinson, welche unter entsprechend hoher Medikation mit Dopaminagonisten psychotische

Symptome als unerwünschte Wirkung ähnlich der Positivsymptomatik in der Schizophrenie entwickeln, sowie durch das Wirkprinzip illegaler psychotroper Substanzen wie Amphetamine. Ob es sich jedoch um einen absoluten Dopaminüberschuss beim Schizophrenieerkrankten handelt, ein verändertes Rezeptorverhalten oder eine Netzwerkdysbalance, wurde wiederholt diskutiert und gilt nach wie vor als unklar (Bangen 1992; Möller et al. 2009).

Die Dopamin-Hypothese entwickelte sich in ihren Feinheiten mit den Neuroleptika weiter. Dass klassische Neuroleptika eine mildernde Wirkung auf die Positivsymptomatik haben, die Negativsymptomatik der Schizophrenie jedoch weitgehend unberührt lassen, sofern sie diese nicht noch verstärken, wurde durch eine Dysbalance in verschiedenen Dopaminsystemen interpretiert.

So geht man zuletzt von einer Überstimulation des D2-Rezeptor dominierten mesolimbischen Dopaminsystems aus, welche zu Positivsymptomatik führt, während gleichzeitig im eher D1-Rezeptor dominierten Frontallappen von einer Unterstimulation ausgegangen wird, welche die Negativsymptomatik verursacht.

Später entwickelte Atypika wie der partielle Dopamin-Agonist/Antagonist Aripiprazol (Markteinführung 2004) zeigen auch auf die Negativsymptomatik eine lindernde Wirkung, weshalb für Neuerkrankungen von Seiten der Leitlinien eine Therapie mit Atypika empfohlen wird (DGPPN 2006).

Auch die neue funktionelle Bildgebung liefert für die Dopamin Hypothese weiter stützende Ergebnisse (Manoliu 2013; Sorg et al. 2012).

Positivsymptomatik ist jedoch auch durch Phencyclidin (PCP) auslösbar. Zudem werden auch andere Neurotransmittersysteme wie das glutamaterge Neurotransmittersystem aber vor allem das serotoninerge

Neurotransmittersystem durch die eingesetzten Neuroleptika beeinflusst (Möller et al. 2009; DGPPN 2006).

Die Vorstellung, dass es sich beim Morbus Parkinson und der Schizophrenie um gegensätzliche Krankheiten handelt, kann auch mit historischen Beschreibungen aus dem Jahre 1920 gestützt werden, als bei chronisch schizophrenen Patienten eine deutliche Besserung nach Infektion mit Encephalitis epidemica mit Ausbildung eines Parkinsonsyndroms eintrat (Bangen 1992). Trotzdem können beide Erkrankungen bei einem Patienten als Doppeldiagnose koexistieren, ohne sich hierbei gegenseitig auszulöschen.

#### **1.1.2.2. Die Dyskonnektivitätshypothese**

Die Dyskonnektivitätshypothese ist in der klinischen Praxis aktuell ohne größere Relevanz, da das Krankheitsmodell noch keine diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen nach sich zieht, ist jedoch im Bereich der Forschung ein zentrales Thema.

Unter dem älteren Begriff der Diskonnektivitätshypothese kann man für diese Hypothese auch einen weiter zurückreichenden geschichtlichen Hintergrund konstruieren. Die Hypothese, dass - wenn psychische Fähigkeiten beeinträchtigt sind - dies an fehlenden Verbindungen im Gehirn liegen kann, ist damit ähnlich alt wie die Erkenntnis, dass diese Fähigkeiten durch eine Erkrankung des Organs Gehirn bedingt sind.

Wirkliche Relevanz bekam diese Grundidee erst mit der Möglichkeit, Gehirnprozesse zu dokumentieren, wobei die ersten großen Auffälligkeiten von Unterschieden zwischen psychisch Erkrankten und Gesunden wohl ab den 1980ern in der Positronenemissionstomografie (PET) beobachtet worden waren und ab den 1990ern durch das Aufkommen des fMRTs.

So wie sich die Methoden verfeinerten, so wurde auch die Hypothese modifiziert. Von lediglich der Nichtnachweisbarkeit von sonst

nachweisbarer, gesunder Gehirnfunktion hin zum Finden von beim Gesunden sonst unbekanntem Aktivitätsmustern im Gehirn wurde der Begriff der Dyskonnektivität – also Verbindungsverlust - gewandelt hin zur Dyskonnektivität – also der Fehlverbindung.

Mangels Interventionsmöglichkeit in diese Verbindungsmuster fehlt aktuell der Nachweis einer Kausalität, so dass die Dyskonnektivitätshypothese zwar aufgrund von Korrelationen Krankheitsmodelle liefern kann, jedoch nach wie vor nicht den Beweis antreten konnte, dass es sich bei diesen Beobachtungen nicht nur um Epiphänomene handelt (Konrad und Winterer 2007; Stephan et al. 2009).

Es ist bei diesem Krankheitsmodell also bisher noch keine therapeutische Konsequenz entstanden, obwohl dies natürlich zu hoffen bleibt. Sollte es sich jedoch lediglich um ein Epiphänomen handeln, so kann dieses trotzdem in Zukunft eine Hilfe im Bereich der Diagnostik, Verlaufskontrolle, Krankheitsklassifizierung oder auch Prognose sein.

## **1.2. Theoretische und methodische Grundlagen**

### **1.2.1. Traditionelle Auffassung von den Aufgaben des Kleinhirns und dessen Anatomie**

Das Kleinhirn (Cerebellum) ist ein Teil des Gehirns, welcher klassischerweise dem motorischen System zugerechnet wird. Es liegt in der hinteren Schädelgrube und wird nach oben durch das Tentorium vom Großhirn separiert, nach vorne hat es über drei paarige Stiele (Pedunculi) Verbindung zum restlichen Zentralnervensystem, von welchem es ansonsten ventral (vorne) durch die 4. Hirnwasserkammer (Ventrikel) abgetrennt wird.

Weiter gliedert sich das Kleinhirn in Kleinhirncortex und Kleinhirnerne. Der Cortex besteht aus dem in der Mittellinie gelegenen Vermis sowie den außen liegenden Hemisphären.

Die Oberfläche wird grob in superiore, inferiore und anteriore gegliedert. Eine sich an Fissuren orientierende Feingliederung unterteilt das Kleinhirn in Lobi (anterior, posterior sowie flocculonodularis) sowie in Lobuli, welche entweder mit deskriptiven Namen benannt oder nach Larsell nummeriert werden, um Vermislobuli Hemisphärenlobuli beizuordnen. Letztere werden bei dieser Nummerierung mit römischen Zahlen mit einem „H“ versehen.

Bezüglich des histologischen Aufbaus besteht der Cortex recht homogen aus den drei folgenden Schichten: Stratum moleculare, Stratum purkinjense und Stratum granulosum.

Der Cortex des Kleinhirns ist deutlich stärker gefurcht als der Cortex des Großhirns, so dass es bei nur etwa 10% des Gewichts des Großhirns eine Oberfläche besitzt, die bis zu 75% so groß ist wie die des Großhirns und aufgrund der hohen Dichte der Körnerzellen die Großhirnrinde in Bezug auf die Anzahl der Neurone deutlich übertrifft.

Die Afferenzen des Kleinhirns laufen im wesentlichen auf die Körnerzellen auf, werden über Moosfaserzellen verschaltet und über die Purkinjezellen auf die Kleinhirnerne projiziert, wobei weitere Interneurone (Golgi-, Korb-, Sternzellen) an der Verschaltung beteiligt sind.

Die Kleinhirnerne sind vier paarig angeordnete Zentren grauer Substanz im Inneren des Kleinhirns, wobei der Nucleus dentatus der größte dieser Kerne ist. Sie sind die wesentlichen Zentren des Kleinhirns für efferente Neurone.

Entsprechend der Afferenzen wird das Cerebellum in Spinocerebellum, Vestibulocerebellum und Pontocerebellum (teils auch Cerebrocerebellum genannt) unterteilt, was sich teilweise mit dem phylogenetischen Aufbau des Cerebellums in Paleocerebellum, Archicerebellum und Neocerebellum deckt (Benninghoff und Drenckhahn 2004).

Wie die Namensgebung bereits beschreibt, erhalten vor allem die phylogenetisch älteren Teile des Kleinhirns Afferenzen vor allem aus dem Bereich des Rückenmarks und des Gleichgewichtsapparates, während die laterale Zone - das Neocerebellum - über die Pons und Brückenkerne Afferenzen aus nahezu der gesamten Großhirnrinde erhält.

So ist besonders das Neocerebellum beim Homo sapiens sapiens zusammen mit dem präfrontalen Cortex des Großhirns verglichen mit anderen Arten um etwa ein Drittel größer.

Neurotransmitter im Cerebellum sind vor allem Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Glycin und Glutamat. Neurotransmitter wie Serotonin oder Noradrenalin kommen durch diffuse Eingänge der Raphekerne oder dem Nucleus coeruleus im Cerebellum vor.

Die traditionelle Vorstellung über die Funktionen des Kleinhirns ist auf motorisch modulierende Aufgaben beschränkt:



Es ist nicht bewusst steuerbar und hat eine korrigierende Funktion. So werden motorische Prozesse vom prämotorischen Cortex des Großhirns geplant, über den motorischen Cortex des Großhirns willentlich ausgelöst und als Efferenzkopie an das Kleinhirn weitergereicht. In diesem wird die Bewegungsausführung mit Informationen aus dem Halteapparat abgestimmt und auf mehreren Ebenen korrigierend durch hemmende Signale eingegriffen, unter anderem durch den (venterolateralen) Thalamus auf den motorischen Cortex. Das Neocerebellum gilt hierbei als an der primären Bewegungsplanung beteiligt.

Ausfälle äußern sich motorisch durch eine Dekomposition der Gesamtbewegung in Einzelbewegungen. Mangelndes Zusammenspiel antagonistischer Muskeln führt zu Störungen der Bewegung in Bezug auf Richtung, Kraft, Beschleunigung und Amplitude. Gängige Begriffe zur Beschreibung dieser Fehler sind Ataxie, Dysmetrie, Hypermetrie und Intentionstremor.

Die neurologische Untersuchung auf Läsionen des Kleinhirns konzentriert sich dementsprechend auf Testung von Gleichgewicht, Körperhaltung und Koordination, häufig unter Ausschaltung des visuellen Systems, durch das Fehler des cerebellären Systems willentlich korrigiert werden könnten.

Übliche Tests sind hier der Romberg-Versuch, Knie-Hacke-Versuch, Finger-Nase-Versuch und der Finger-Finger-Versuch sowie die Prüfung der Diadochokinese.

Läsionen des Pontocerebellums zeigen einige Besonderheiten: so sind betont die distalen Extremitäten betroffen, die Initiierung der Bewegung verzögert sich und es kommt zu einer häufig eintönigen, skandierten Sprache aufgrund eines fehlerhaften Bewegungsplans.

Das Cerebellum ist über die ständige Korrektur von Bewegungen hinaus das Zentrum des motorischen Lernens. Bewegungsabläufe, welche in ihrem Zusammenspiel anfangs bewusst und je nach Komplexität oft in fehlerhaften Einzelbewegungen durchgeführt werden, können bei intaktem Cerebellum in Abstimmung mit visuellen, propriozeptiven und vestibulären Informationen integriert als Bewegungskonzepte erlernt werden. Diese komplexen Bewegungsabläufe können dann in erlernter Konstellation zumeist fehlerfrei und ohne größere Aufmerksamkeit darauf verwenden zu müssen ausgeführt werden (z.B.: Kuppeln beim Autofahren).

An diesem Punkt endet jedoch die klassische Auffassung über die Aufgaben des Cerebellums (Klinke et al. 2005; Benninghoff und Drenckhahn 2004) und so ist die traditionelle Lehrmeinung:

„In den sensorischen, intellektuellen oder mentalen Leistungen oder im allgemeinen Aufmerksamkeitsniveau werden bei Kleinhirnstörungen im Allgemeinen keine Defizite deutlich“ (Deetjen und Alzheimer 2005, S. 269).

### **1.2.2. Modifizierte Auffassung von den Aufgaben des Kleinhirns**

Die eben dargelegte Vorstellung über die Funktion des Kleinhirns ist nach wie vor führend und basiert eben auf den sehr eindrücklichen motorischen Defiziten von Patienten mit Kleinhirnläsion sowie dem recht homogenen histologischen Aufbau.

Während man den Morbus Parkinson - wie oben bereits beschrieben - in seiner Pathogenese doch zentral auf die Basalganglien des Großhirns zurückführt und die Gründe für kognitive und psychische Beeinträchtigungen, welche bei diesem Krankheitsbild mit auftreten, ebenfalls in den Basalganglien sieht, ebenso wie die Dopaminhypothese in diesen Kernen eine Krankheitsbeteiligung vermutet, so hält man doch an der Vorstellung fest, dass das Cerebellum an „höheren“ Funktionen nicht beteiligt sei.

Weshalb jedoch gerade das Kleinhirn beim Homo sapiens sapiens im Vergleich zu anderen Arten analog zum präfrontalen Cortex, welchem diese „höheren“ Funktionen zugesprochen werden, an Masse gewonnen hat, erklärt diese traditionelle Auffassung von dessen Aufgaben nicht (Andreasen und Pierson 2008).

Mittels Herpes- und Tollwutviren konnten cerebelläre Verbindungen über Pons und Thalamus nicht nur zu den bekannten motorischen und prämotorischen Cortex-Arealen nachgewiesen werden, sondern auch zum dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) - Area 46 und Area 9, zum orbitofrontalen Gebiet - Area 12 sowie zum Gyrus supramarginalis – Area 40 (Andreasen und Pierson 2008).

Bei der standardisierten Untersuchung bei Verdacht auf Trunkenheit am Steuer werden überwiegend cerebelläre Funktionen überprüft, da Ethanol die GABA Rezeptoren stimuliert (und NMDA Rezeptoren hemmt). Eine der höheren getesteten Funktionen ist das Abschätzen, wann 30 Sekunden vergangen sind (Berr et al. 2007).

Auch bei isolierten cerebellären Läsionen ist dieser Test pathologisch (Ivry und Keele 1989; Strick et al. 2009). Darüber hinaus spielt das Kleinhirn eine bedeutende Rolle beim assoziativen Lernen wie der klassischen Konditionierung (Andreasen und Pierson 2008; Wilde 2004).

Läsionsstudien beschrieben bezüglich der „höheren“ Funktionen des Kleinhirns das „cerebellar cognitive affective syndrome“ (Schmahmann und Sherman 1998; Wilde 2004), welches bei Kleinhirnläsionen eine Beeinträchtigung von Exekutivfunktionen wie abstrakte Schlussfolgerungen oder das Arbeitsgedächtnis darstellt, sowie Beeinflussung von räumlichen Kognitionen, sprachliche Schwierigkeiten und Persönlichkeitsveränderungen durch disinhibiertes, unangemessenes Verhalten sowie Affektabflachung, wobei zuletzt genannte Veränderungen den älteren Teilen des Kleinhirns (Vermis,

Nucleus fastigii sowie Lobus flocculonodularis) als „limbisches Kleinhirn“ zugeschrieben werden.

fMRT-Studien zeigten eine Kleinhirnaktivierung bei einem breiten Spektrum an geistigen Aufgaben, unter anderem bei der Gesichtserkennung, verschiedenen Gedächtnisformen, gerichteter Aufmerksamkeit sowie bei der Emotionsattribution (Andreasen und Pierson 2008; Habas et al. 2009; O'Reilly et al. 2010).

Courchesne und Allen entwickelten hier ein Funktionsmodell, in dem das Kleinhirn vor allem antizipierende Aufgaben auf Basis diverser sensorischer Eingänge erfüllt und andere Gehirnareale auf die damit zu erwartenden Aufgaben vorbereitet und abstimmt (Courchesne und Allen 1997; Wilde 2004).

Andreasen und Pierson nennen drei aktuell gängige Vorstellungen von den Aufgaben des Kleinhirns (Andreasen und Pierson 2008):

- Das Kleinhirn als ein Zentrum des motorischen und assoziativen Lernens
- Die darüber hinausgehende Beteiligung des Kleinhirns an sehr basalen und spezifischen kognitiven Prozessen, vor allem dem Zeitgefühl
- Eine weitreichende Überwachung und Modulation von motorischen und geistigen Prozessen durch Muster-, Musterveränderungs- und Fehlererkennung durch das Kleinhirn und entsprechende Rückmeldung an die Großhirnrinde

Als Variationen von diesem Aufgabenmodell werden die Modelle von Bower (1997), Ito (1997) und Leiner et al. (1991) genannt. Die einfache histologische Struktur des Kleinhirns ist für diese These sogar stützend, da sie eben auch histologisch keine besondere Spezialisierung vermuten lässt, wie dies bei ausschließlicher Beteiligung an speziellen kognitiven Prozessen anzunehmen wäre (Strick et al. 2009).

Bezüglich der Funktion des Kleinhirns lässt sich sicher festhalten, dass ohne Cerebellum zwar generell sämtliche Aufgaben der oben angeführten Bereiche - ähnlich wie bei motorischen Aufgaben bei Kleinhirnläsionen bekannt – letztlich ausgeführt werden können, da das Kleinhirn hier nirgends initiierende Impulse gibt, jedoch kommt es zu einer Verzögerung und einer Schlechterfüllung der meisten Aufgaben, deren Erfüllung zudem als deutlich anstrengender als bei intaktem Kleinhirn empfunden wird (Wilde 2004; Schmahmann und Sherman 1998).

### **1.2.3. Die Dyskonnektionshypothese der Schizophrenie und das Kleinhirn**

Bei der Diagnose der Schizophrenie nach DSM IV-Kriterien oder nach ICD-10 haben Funktionseinschränkungen, welche klassischerweise cerebellären Schädigungen zuzuschreiben sind, keine Bedeutung und werden damit im Normalfall nicht ausführlicher erhoben oder beschrieben, da diese eben nicht schizophreniespezifisch sind. Trotzdem fallen bei an Schizophrenie Erkrankten häufig auch dezenter ausgeprägte Symptome wie Koordinationsstörungen, Ataxie, Intentionstremor, Sakkadendysmetrie und Dysdiadochokinese auf (Kasperek et al. 2012). Umgekehrt führen Kleinhirnläsionen auch zu schizophrenieähnlichen Symptomen wie Mutismus (Andreasen und Pierson 2008).

Darüber hinaus zeigten anatomische Studien an Schizophrenen auch am Kleinhirn Auffälligkeiten wie allgemeine Atrophie, Vermisverkleinerung und Abschwächung der Hemisphärenasymetrie (Parker et al. 2014; Möller et al. 2009). Vor allem die Kleinhirnatrophie wird mit einem schon in der Kindheit auftretendem oder auch auffallend spätem Krankheitsbeginn, einem chronischen Verlauf, der Positivsymptomatikusprägung oder auch dem männlichen Geschlecht in Verbindung gebracht. Diese Kleinhirnatrophie wird dabei nicht

zwingend als sekundär bei Untergang der korrespondierenden „höheren“ Zentren gesehen (Baldaçara et al. 2008).

Die Vorstellung über die den zugrundeliegenden Pathophysiologie im Cerebellum eines an Schizophrenie Erkrankten ist - durch einen Mangel an den für die Exozytose notwendigen Proteinen Synaptophysin und Complexin II in den Körnerzellen - eine verringerte Aktivierung der Purkinjezellen, was zu einer mangelnden Inhibierung der Kleinhirnkerne führt und damit zu einer beeinträchtigten Informationsintegration für das Großhirn (Andreasen und Pierson 2008; Bullock et al. 2008). Darüber hinaus ist ein Untergang an Purkinjezellen im Kleinhirn von Schizophrenen beschrieben (Maloku et al. 2010).

Andreasen et al. (1998) prägten den Begriff der „kognitiven Dysmetrie“, und verglichen damit die Schlechterfüllung geistiger Aufgaben bei Schizophrenie mit der typischen Schlechterfüllung motorischer Aufgaben bei Kleinhirnläsionen. Durch eine fehlende bzw. fehlerhafte Verschaltung im Kleinhirn werden so bei kognitiven Prozessen die Informationen falsch moduliert und koordiniert und damit falsch ausgegeben.

Gleichzeitig werden die - wie schon von Kraepelin mit „Dementia Praecox“ ab der 7. Auflage seines Lehrwerks „Psychiatrie“ betonten (Bangen 1992) - kognitiven Beeinträchtigungen bei der Schizophrenie sowie die Einbindung des Kleinhirns in „höhere geistige Prozesse“ über cortico-cerebelläre-thalamo-corticale Schleifen (CCTCC) hervorgehoben (Andreasen und Pierson 2008).

Die potentielle Bedeutung des Kleinhirns für die Schizophrenie wird darin gesehen, dass es

- bereits bei der Motorik vor allem eine fehlerkorrigierende Aufgabe erfüllt,
- an kognitiven Prozessen beteiligt ist und

- bei der Vielfältigkeit der beeinträchtigten Funktionen bei der Schizophrenie als Region einer gemeinsamen, basalen Datenmodulation ein mögliches Zentrum für Fehlverschaltungen darstellt.

#### **1.2.4. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)**

Nervenzellen haben einen überwiegend aeroben Stoffwechsel und sind somit mangels Speicherbarkeit von Sauerstoff auf eine kontinuierliche Versorgung mit diesem angewiesen. Generell bestehen neben der humoral und zentralnervös gesteuerten Anpassung des Gesamtkreislaufs lokale Regulationsmechanismen in jedem Organ, welche eine lokale Mehrdurchblutung ermöglicht.

Im Gehirn ist dies zusätzlich zu den auch in anderen Organen vorhandenen Autoregulationsmechanismen durch Stoffwechselprodukte wie H<sup>+</sup> oder Adenosin durch eine Muskelrelaxation der sonst konstringierenden glatten Muskulatur der Widerstandsgefäße auf extrazellulären Kaliumanstieg bei neuronaler Depolarisation realisiert, so dass es zu einer umgehenden Mehrdurchblutung in Regionen neuronaler Aktivität kommt (Deetjen und Alzheimer 2005).

Diese reaktive Hyperämie ist auch mit einer Verschiebung des lokalen Verhältnisses von desoxygeniertem hin zu oxigeniertem Hämoglobin verbunden, da das Anfluten mit oxigeniertem Blut den tatsächlichen Mehrbedarf an Sauerstoff bei neuronaler Aktivität übertrifft, wobei aktuell die physiologische Bedeutung dieses Phänomens noch unklar und damit Gegenstand der Forschung ist.

Diese Veränderung des Verhältnisses von oxigeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin ist bei paramagnetischen Eigenschaften von desoxygeniertem Hämoglobin und diamagnetischen von oxigeniertem Hämoglobin mittels Magnetresonanztomografie im T2-Signal zeitlich und räumlich auflösbar.

Signalveränderung dieser Messung wird „blood oxygen level dependent“ (BOLD) genannt (Logothetis und Wandell 2004).

Die Bedingungen, unter welchen dieses Signal aufgezeichnet wird, kann man grob in zwei Gruppen einteilen:

Einerseits gibt es den Ansatz, dem Untersuchten eine Aufgabe zur Signalaufzeichnung zu erteilen, welche dem Aufzeichnungssetting geschuldet zumeist kognitiver Natur ist. Dies kann dann mit Aufzeichnungen ohne zu erfüllende Aufgabe verglichen werden.

Es gibt andererseits auch die Möglichkeit, die Testperson ohne zu erfüllende Aufgabe zu untersuchen. Hierbei müssen jedoch weiterhin MRT-typische Bedingungen erfüllt werden, nämlich die eines bewegungsfreien, ruhigen Liegens. Die Testperson soll hierbei zu Vergleichszwecken wach bleiben und eben ansonsten keine weiteren besonderen Aufgaben erfüllen.

Obwohl derart erstellte Aufzeichnungen zunächst nur als Referenz zu den aufgabenbasierten Aufnahmen herangezogen wurden, so fielen doch sich wiederholende Muster in den Aufzeichnungen auf, so dass sich die ursprüngliche Annahme, dass es sich hierbei allein um Artefakte bei der Aufzeichnung handle, welche durch Wertmittlung eliminiert wurden, nicht aufrechterhalten ließ.

Dieses Ruhe-Aktivitätssignal scheint eine intrinsische Aktivierung von Regionen zu repräsentieren, welche auch unter Aufgabenstellung eine Konnektivität miteinander aufweisen. Es verschwindet auch unter Aktivität nicht komplett und bildet interindividuelle Unterschiede, welche unter Aufgabenstellung in den Netzwerken darzustellen sind, ebenfalls ab (Fox und Raichle 2007).



### **1.3. Wissenschaftliche Fragestellung**

Vor dem Hintergrund beschriebener Beteiligung des Kleinhirns bei Prozessen der Schizophrenie (Andreasen und Pierson 2008) und der funktionellen Konnektivität beim Gesunden zwischen Frontalhirn und Kleinhirn (Krienen und Buckner 2009) stellen sich folgende Fragen:

- Gibt es Unterschiede in der frontocerebellären Konnektivität zwischen Gesunden und schizophrenen Patienten in akuter Psychose?
- Gibt es Unterschiede in der frontocerebellären Konnektivität zwischen Gesunden und schizophrenen Patienten im remittierten Status?

## **2. Methoden**

### **2.1. Studienteilnehmer**

An der Studie nahmen 21 Patienten mit nach DSM-IV-Kriterien (American Psychiatric Association 2000) diagnostizierter Schizophrenie sowie 21 gesunde Kontrollpersonen (Healthy controls, HC) teil.

Alle Studienteilnehmer erfüllten hierbei folgende Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 60 Jahren,
- unauffällige Anamnese in Bezug auf internistische und neurologische Erkrankungen,
- unauffällige Anamnese in Bezug auf manische und depressive Symptomatik,
- unauffällige Anamnese in Bezug auf Alkohol und illegale Substanzen,
- unauffälliger Befund der strukturellen MRT-Daten.

Die Studienteilnehmer der gesunden Kontrollgruppe mussten darüber hinaus auch in Bezug auf andere psychische Erkrankungen (ausgenommen Tabakkonsum) unauffällig sein.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt und alle Studienteilnehmer stimmten der Teilnahme an dieser Studie schriftlich zu.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte auf den Stationen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Für eine spätere Zweitmessung in der Remission konnten von den ursprünglich 21 Patienten in der weiteren ambulanten Betreuung 13 Patienten gewonnen werden.

Die gesunden Kontrollpersonen wurden über eine öffentliche Ausschreibung rekrutiert.

Bei den Patienten wurden abhängig von der weiteren Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie jeweils zwei fMRT-Ruhemessungen durchgeführt, die erste in einem Stadium der akuten Psychose (SA), die zweite im Stadium der Krankheitsremission (SR). Der Krankheitsstatus zeigte hierbei in der Psychometrie zum zweiten Zeitpunkt eine Reduktion der PANS-Scale (siehe Tabelle 1). Trotz des Ausscheidens einiger Probanden wich die Gruppe der weiterhin teilnehmenden Erkrankten in Bezug auf demografische Merkmale und Medikation durchschnittlich statistisch nicht wesentlich von der ursprünglichen Patientengruppe ab.

Medikamentös waren die Patienten mit bis zu zwei atypischen Neuroleptika behandelt worden, deren Dosierung in Äquivalenzdosen zu Chlorpromazin in die Analyse später mit einfluss. Zum Zeitpunkt der Messung in der Phase der Psychose waren drei Patienten, in der Phase der Remission vier Patienten ohne neuroleptische Medikation (siehe Tabelle 2).

Bei den gesunden Kontrollpersonen wurde auf eine zweite Messung zu einem späteren Zeitpunkt verzichtet, da zahlreiche Studien die Konsistenz der intrinsischen Hirnnetzwerke bei gesunden Kontrollprobanden über Tage und Monate belegen konnten (Shehzad et al. 2009; Meindl et al. 2009; Manoliu 2013).

Am Tag der fMRT-Untersuchung fanden über die Signalmessung hinaus des Weiteren statt:

- psychiatrisches Anamnesegespräch,
- standardisierte psychometrische Erhebung der gegenwärtigen psychopathologischen Symptome,

- somatisches Anamnesegespräch mit körperlicher Untersuchung vor und nach der MRT-Untersuchung,
- vollständige Erhebung der kompletten medizinischen Vorgeschichte,
- Medikamentenspiegelbestimmung im Blutserum.

## **2.2. MRT-Datenerhebung: Signal**

Die Messungen zeichneten ein fMRT-Ruhsignal über jeweils 10 Minuten an einem 3-Tesla Ganzkörper-MRT (Achieva, Philips, Niederlande) mit 8-Kanal-Kopfspule auf. Die Studienteilnehmer erhielten die Anweisung, lediglich die Augen geschlossen zu halten und nicht einzuschlafen. Im direkten Anschluss an die Messung wurden diese mit einer Gegensprechanlage befragt, um sicher zu stellen, dass diese nicht doch eingeschlafen waren. Bei keinem der Studienteilnehmer musste eine Messung abgebrochen oder wiederholt werden, weder aufgrund von Ereignissen während der Messung noch aus anderen Gründen.

„Für die Koregistrierung und volumetrischen Analysen wurde eine Messung mit T1-gewichteter Sequenz durchgeführt (MPRAGE, magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo sequence, TE = 4 ms, TR = 9 ms, TI = 100 ms, flip angle = 5°, FoV (field of view) = 240 x 240 mm<sup>2</sup>, matrix = 240 x 240, 170 Schichten, Voxelgröße = 1 x 1 x1 mm<sup>3</sup>). Zur Erhebung der fMRT-Daten wurde eine gradient echo EPI Sequenz (echo planar imaging) durchgeführt (TE = 35 ms, TR = 2000 ms, flip angle = 82°, FoV (field of view) = 220 x 220 mm<sup>2</sup>, matrix = 80 x 80, 32 Schichten, Schichtdicke= 4 mm, Schichtzwischenraum = 0mm, Voxelgröße 3x3x3 mm<sup>3</sup>). Bei einer TR = 2s entstanden somit während der 10-minütigen fMRT-Ruhemessung insgesamt 300 Bilddaten für jeden Studienteilnehmer pro Messzeitpunkt. Diese Sequenz erlaubt eine indirekte Messung der neuronalen Aktivität, indem der Kontrast des

blood-oxygen-level-dependent (BOLD) Signals gemessen wird (Ogawa 2012; Ogawa et al. 1990).

*Präprozessierung.* Bevor die funktionellen und anatomischen Daten statistisch analysiert werden können, müssen sie zunächst so präprozessiert werden, dass eine Vergleichbarkeit zwischen allen Studienteilnehmern und den jeweiligen Modalitäten ermöglicht wird und ein möglichst großer Anteil des durch Artefakte induzierten Signals aus dem gesamten Datenset herauskorrigiert wird (Wohlschläger et al., 2007) [Anm. d. Verf.: Quelle entspricht (Schneider und Fink 2007, S. 134–139)]. Zur Durchführung der Präprozessierung wurde das Softwarepaket “Statistical Parametral Mapping 8” (SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) verwendet. Zunächst wurden aufgrund von Magnetisierungseffekten für jeden Teilnehmer die ersten 3 funktionellen Bilder verworfen. Da die Dauer der fMRT-Ruhemessung 10 Minuten betrug und sich über die Zeit durch Bewegung induzierte Artefakte anhäufen, wurde eine Bewegungskorrektur durchgeführt (Sorg et al. 2007). Um die Qualität der erhobenen Daten zu gewährleisten, wurden Datensets mit zu hohen Bewegungsartefakten (lineare Bewegung > 3mm sowohl während der gesamten fMRT-Ruhemessung als auch zwischen den einzelnen Aufnahmen, Rotation > 1,5° während der gesamten fMRT-Ruhemessung als auch zwischen den einzelnen Aufnahmen) verworfen. Kein einziger Studienteilnehmer musste aufgrund von zu hohen Bewegungsartefakten nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden. Um eine räumliche Deckungsgleichheit zwischen den funktionellen und anatomischen Bildern zu erreichen, wurden für jeden Studienteilnehmer die Bilder beider Modalitäten räumlich miteinander abgeglichen (Koregistrierung). Anschließend wurden alle Bilder in den stereotaktischen Raum des Montreal Neurological Institutes (MNI) normalisiert, um eine

Vergleichbarkeit zwischen den Gehirnen aller Studienteilnehmer zu ermöglichen. Hierzu wurde ein über 305 gesunde Kontrollprobanden gemitteltes Template als Zielvolumen verwendet. Dieses Zielvolumen wurde am Montreal Neurological Institute generiert und wird von SPM8 als Standardtemplate verwendet. Alle Bilder wurden mit Hilfe eines 8mm x 8mm x 8mm Gauss-Kernels geglättet, um den Quotienten zwischen tatsächlichem Signal und artifiziellem Rauschen (Signal-to-noise ratio, SNR) zu verbessern und somit die Sensitivität nachfolgender Analysen zu verbessern. Um auszuschließen, dass mögliche Gruppenunterschiede auf unterschiedliche Datenqualität innerhalb der verschiedenen Gruppen zurückzuführen sind, verglichen wir die SNR zwischen der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden (MW = 47,27; SD = 10,79) und der Patientengruppe (MW = 46,21; SD = 11,6). Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ( $p = 0,76$ ).“ (Manoliu 2013, S. 32–33)

Die hier genannten Rohdaten wurden bereits bei Untersuchungen im Zusammenhang mit anderen, unabhängigen Fragestellungen verwendet.

### **2.3. Auswahl und Erstellung von "Regions-of-Interests" im Kleinhirn**

Zur Untersuchung der Korrelation des BOLD-Signals in Cerebellum und Frontalcortex fiel die Entscheidung für eine „Region of Interest“ (ROI) basierte Analyse. Hierbei wird das Signal aus einer definierten Region des Gehirns – in diesem Fall des Kleinhirns - als Zeitverlauf gemittelt und mit dem Zeitverlauf einzelner Voxel einer anderen Region korreliert – in diesem Fall dem Großhirn.

Die ROIs wurden hierbei auf den für fronto-cerebelläre Konnektivität ermittelten Peaks im Crus 1 von Krienen und Buckner (2009) aufgebaut:

Beschrieben sind hier 8 Peakvoxel im Crus 1, welche mit den Regionen mediopräfrontaler Cortex (MPFC) oder dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) eine Korrelation in beiden Hemisphären zeigten. Sowohl

von Crus 1 als auch vom MPFC wurde bereits eine verminderte graue Substanz bei Schizophrenen beschrieben (Kühn et al. 2012; Fornito et al. 2009). Um diese Koordinaten im Crus 1 wurden mittels MarsBaR (v0.42 <http://marsbar.sourceforge.net/>) Sphere-ROIs mit einem Radius von 6 mm erstellt, welche im Anschluss visuell unter folgenden Gesichtspunkten kontrolliert wurden:

- Deckung mit der durch die Anatomy Toolbox (Eickhoff et al. 2005; Diedrichsen et al. 2009) definierten Region des Crus 1
- Überschneidung mit anderen erstellten ROIs,
- Ausgeglichene Verteilung der ROIs im Crus 1 auf beide Hemisphären sowie auf medial und lateral.

Bei dieser Kontrolle zeigte sich eine häufige und deutliche Überschneidung der generierten ROIs. Anatomisch jedoch zeigten die ROIs um die der rechten Hemisphäre des Frontalhirns zugeordneten Peak-Voxel durchweg die bessere Übereinstimmung mit Crus 1. Vor diesem Hintergrund wurde die weitere Analyse mit den auf diesen Peak-Voxels basierenden ROIs fortgeführt. Bei dem gewählten Radius verblieben so 4 ROIs, welche 6 von 8 Peak-Voxel des Crus 1 enthielten und sich ohne Überschneidungen auf beide Kleinhirnhemisphären nach medial und lateral verteilten.

ROI	x min.	x max.	y min.	y max.	z min.	z max.		x	y	z
1	-18	-6	-88	-76	-34	-22		-12	-82	-28
2	6	18	-88	-76	-34	-22		12	-82	-28
3	-38	-26	-82	-70	-40	-28		-32	-76	-34
4	18	30	-86	-74	-38	-26		24	-80	-32

In diesem Bereichen befinden sich auch die folgenden Peak-Voxel:

X	Y	z	Im Gebiet von
10	-82	-26	ROI 2
-30	-78	-34	ROI4

Der Zeitverlauf der erstellten ROIs wurde für den Frequenzbereich von 0,009 bis 0,08 Hz mittels Butterworth-Filter bereinigt sowie die Zeitverläufe der einzelnen enthaltenen Voxel mittels Singulärwertzerlegung auf einen Zeitverlauf pro ROI zusammengefasst.

Die Zielregion, aus deren Bereich die einzelnen Voxel mit dem extrahierten Zeitverlaufssignal einer ROI verglichen werden, stellt der Frontallappen dar. Als unbedeutend wurden hierbei Teile des primär motorischen Cortex angesehen, da zum einen im Ruhe-MRT mangels Bewegung hier keine relevanten Korrelationen auftreten sollten, zum anderen es gerade nicht um die bekannte Beteiligung des Kleinhirns an motorischen sondern an „höheren“ Prozessen geht.

Hierfür wurde mittels Anatomy Toolbox (Eickhoff et al. 2005) eine Maske des Frontallappens erstellt, von welcher der primärmotorische Cortex (Area 4) subtrahiert wurde.



## **2.4. Statistische Analysen**

### **2.4.1. Individuen-Ebene**

Jeder Zeitverlauf der vier erstellten ROIs wurde auf erster Ebene in ein „fixed-effects“ generalisiertes Linearmodell in SPM8 eingegeben.

Hierbei wurden 9 weitere Regressoren, welche das zu untersuchende Signal verunreinigen, berücksichtigt (Di Martino et al. 2008), nämlich

- das Grundrauschen der Grauen (GM) und der Weißen Substanz (WM) sowie das des Liquors (CSF),
- Bewegungsartefakte in allen drei Achsen jeweils für Rotation und Translation.

Die Grundrauschsignale werden teils der Methode der Aufzeichnung, teils physiologischen Prozessen wie Herzschlag und Atmung zugeschrieben (Birn et al. 2006).

Hierzu wurden die hochauflösenden, T-1 gewichteten anatomischen Bilder der Studienteilnehmer in die drei Kompartimente unterteilt und mit ebenfalls T-1 gewichteten, durchschnittlichen funktionellen Bildern ROIs erstellt und das Grundsignal der Kompartimente als Zeitverlauf extrahiert.

### **2.4.2. Gruppen-Ebene**

Gruppenanalysen wurden unter Verwendung der Ergebnisse aus der Individuenebene mittels eines full factorial-Modells erneut mit SPM8 errechnet.

Hierfür wurde lediglich zwischen Regionen des lateralen und des medialen Crus I unterschieden, die Hemisphärenzugehörigkeit hingegen wurde damit ignoriert. Die Zielregion im Frontallappen wurde erneut mittels der oben beschriebenen Maske auf die graue Substanz des Frontallappens ohne primären motorischen Cortex eingeschränkt.

Getestet wurde hierbei in einem ersten Schritt sowohl die fronto-cerebelläre Konnektivität der drei Probandengruppen in sich als auch in einem weiteren Schritt auf Gruppenkontraste der gesunden Kontrollgruppe zu den beiden Gruppen – bzw. den beiden Messzeitpunkten der erkrankten Gruppe.

In diesem zweiten Schritt wurden als Kovariaten Geschlecht, Alter und Medikation als CPZ-Äquivalent berücksichtigt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Ergebnisse der gruppeninternen Analyse**

##### **3.1.1. Frontocerebelläre Konnektivität bei gesunden Kontrollpersonen**

Im T-Test für die Kontrollgruppe ist eine starke Konnektivität von allen cerebellären ROIs in den Gyrus frontalis medius in beiden Hemisphären festzustellen. Eine Ausnahme bildet die ROI des lateralen rechten Cerebellums (ROI 4), dessen Hotspot in diesem Gyrus sich auf dessen superioren Anteil fokussiert. Die linke mediale cerebelläre ROI (ROI 1) hat im Gegenzug im superioren Teil dieses Gyrus keine Hotspots. Die links laterale ROI (ROI 3) des Cerebellums zeigt auch zu den Gyrus frontalis superior auf beiden Seiten eine Konnektivität, dafür zeigen sich keine Hotspots in der Orbitalregion. Hier zeigen die rechts laterale ROI (ROI 4) Konnektivität in die orbitale Region des Gyrus frontalis inferior, die linke mediale cerebelläre ROI (ROI 1) zum mittleren orbitalen Gyrus beidseits.

ROI1 ( $p < 0,05$  FWE)

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	r.	<b>894</b>	<b>12,36</b>	<b>0,000</b>	<b>42</b>	<b>24</b>	<b>51</b>
<i>Inferiorer frontaler Gyrus pars opercularis</i>	r.		<i>11,37</i>		<i>45</i>	<i>15</i>	<i>39</i>
<i>Area 45</i>	r.		<i>10,11</i>		<i>54</i>	<i>24</i>	<i>24</i>
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	l.	<b>69</b>	<b>10,33</b>	<b>0,000</b>	<b>-42</b>	<b>12</b>	<b>36</b>
<b>Mittlerer orbitaler Gyrus</b>	r.	<b>342</b>	<b>10,30</b>	<b>0,000</b>	<b>39</b>	<b>42</b>	<b>-9</b>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	r.		<i>9,89</i>		<i>33</i>	<i>57</i>	<i>6</i>
<i>Mittlerer orbitaler Gyrus</i>	r.		<i>9,85</i>		<i>36</i>	<i>48</i>	<i>-3</i>
<b>Mittlerer orbitaler Gyrus</b>	l.	<b>131</b>	<b>9,42</b>	<b>0,000</b>	<b>-39</b>	<b>48</b>	<b>-3</b>
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	l.	<b>24</b>	<b>7,79</b>	<b>0,000</b>	<b>-39</b>	<b>21</b>	<b>48</b>

ROI 2 ( $p < 0,05$  FWE)

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
<b>Inferiorer frontaler Gyrus, pars orbitalis</b>	<b>l.</b>	<b>870</b>	<b>11,74</b>	<b>0,000</b>	<b>-42</b>	<b>45</b>	<b>-9</b>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>9,37</i>		<i>-6</i>	<i>24</i>	<i>63</i>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>9,05</i>		<i>-27</i>	<i>27</i>	<i>48</i>
<i>Präzentraler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>9,00</i>		<i>-39</i>	<i>6</i>	<i>48</i>
<i>Inferiorer frontaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>8,64</i>		<i>-48</i>	<i>27</i>	<i>-12</i>
<i>Temporal pole</i>	<i>l.</i>		<i>8,63</i>		<i>-42</i>	<i>27</i>	<i>-21</i>
<b>Superiorer medialer Gyrus</b>	<b>r.</b>	<b>46</b>	<b>9,24</b>	<b>0,000</b>	<b>9</b>	<b>39</b>	<b>54</b>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>r.</i>		<i>8,52</i>		<i>6</i>	<i>45</i>	<i>51</i>
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	<b>r.</b>	<b>53</b>	<b>7,89</b>	<b>0,000</b>	<b>33</b>	<b>18</b>	<b>45</b>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>r.</i>		<i>7,69</i>		<i>45</i>	<i>24</i>	<i>48</i>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>r.</i>		<i>7,59</i>		<i>36</i>	<i>24</i>	<i>51</i>

ROI 3 ( $p < 0,05$  FWE)

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	r.	<b>474</b>	<b>11,84</b>	<b>0,000</b>	<b>45</b>	<b>15</b>	<b>42</b>
<i>Superiorer frontaler Gyrus</i>	r.		10,08		18	42	42
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	r.		10,05		36	24	48
<i>Superiorer frontaler Gyrus</i>	r.		10,01		18	36	42
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	r.		9,07		9	39	51
<b>Inferiorer frontaler Gyrus</b>	r.	<b>59</b>	<b>9,20</b>	<b>0,000</b>	<b>45</b>	<b>33</b>	<b>-15</b>
<b>Area 45 / Area 44</b>	r.	<b>28</b>	<b>8,16</b>	<b>0,000</b>	<b>54</b>	<b>21</b>	<b>9</b>
<i>Area 45</i>	r.		6,91		54	30	18
<b>Superiorer frontaler Gyrus</b>	r.	<b>45</b>	<b>7,98</b>	<b>0,000</b>	<b>33</b>	<b>60</b>	<b>9</b>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	r.		7,63		33	51	15
<b>Superiorer medialer Gyrus</b>	r.	<b>14</b>	<b>6,81</b>	<b>0,000</b>	<b>12</b>	<b>63</b>	<b>12</b>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	r.		6,30		6	57	24
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	l.	<b>28</b>	<b>7,53</b>	<b>0,000</b>	<b>-39</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
<b>Superiorer frontaler Gyrus</b>	l.	<b>24</b>	<b>7,55</b>	<b>0,000</b>	<b>-12</b>	<b>36</b>	<b>57</b>
<i>Superiorer frontaler Gyrus</i>	l.		7,31		-12	42	51

ROI 4 ( $p < 0,05$  FWE)

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
<b>Superiorer medialer Gyrus</b>	<b>l.</b>	<b>680</b>	<b>11,81</b>	<b>0,000</b>	<b>-6</b>	<b>48</b>	<b>42</b>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>11,33</i>		<i>-9</i>	<i>24</i>	<i>63</i>
<i>Präzentraler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>11,01</i>		<i>-42</i>	<i>9</i>	<i>45</i>
<b>Inferiorer frontaler Gyrus pars orbitalis</b>	<b>l.</b>	<b>233</b>	<b>10,14</b>	<b>0,000</b>	<b>-48</b>	<b>27</b>	<b>-12</b>
<i>Area 44/ Area 45</i>	<i>l.</i>		<i>8,59</i>		<i>-57</i>	<i>18</i>	<i>9</i>
<i>Inferiorer frontaler Gyrus pars orbitalis</i>	<i>l.</i>		<i>8,25</i>		<i>-42</i>	<i>45</i>	<i>-9</i>
<b>Inferiorer frontaler Gyrus pars orbitalis</b>	<b>r.</b>	<b>21</b>	<b>7,36</b>	<b>0,000</b>	<b>45</b>	<b>33</b>	<b>-15</b>
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	<b>r.</b>	<b>10</b>	<b>6,72</b>	<b>0,000</b>	<b>48</b>	<b>21</b>	<b>39</b>

### 3.1.2. Frontocerebelläre Konnektivität bei Patienten: Status der Psychose

Bei den an Schizophrenie Erkrankten zeigt sich im T-Test bezüglich des Gyrus frontalis medius ein ähnliches Verteilungsmuster wie bei der gesunden Kontrollgruppe. Neu ist hier, dass die linke mediale cerebelläre ROI (ROI 1) auch Hotspots im superioren Anteil dieses Gyrus hat, die ROI des lateralen rechten Cerebellums (ROI 4) fokussiert sich noch etwas deutlicher auf die superioren Anteile dieses Gyrus.

Während die links laterale ROI (ROI 3) in der Kontrollgruppe als einzige Hotspots in den Gyrus Frontalis superior zeigte, so ist sie in dieser Testgruppe die einzige ohne Hotspots in dieser Region. Außerdem zeigen in dieser Gruppe alle ROIs Hotspots in der Orbitalregion.

**ROI 1** ( $p < 0,05$  FWE)

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
Inferiorer frontaler Gyrus Pars Orbitalis	l.	188	12,44	0,000	-42	45	-9
Superiorer frontaler Gyrus	r.	275	11,06	0,000	27	66	3
Mittlerer orbitaler Gyrus	r.		9,21		42	51	-15
Superiorer medialer Gyrus	r.		8,77		18	69	12
Mittlerer orbitaler Gyrus	r.		8,54		39	60	-3
Mittlerer orbitaler Gyrus	r.		8,38		36	51	-9
Superiorer frontaler Gyrus	r	19	10,59	0,000	27	45	48



<b>Superiorer medialer Gyrus</b>	<b>l.</b>	<b>46</b>	<b>10,05</b>	<b>0,000</b>	<b>-3</b>	<b>45</b>	<b>54</b>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>r.</i>		<i>7,50</i>		<i>6</i>	<i>51</i>	<i>48</i>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>7,34</i>		<i>-3</i>	<i>57</i>	<i>39</i>
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	<b>l.</b>	<b>60</b>	<b>9,37</b>	<b>0,000</b>	<b>-48</b>	<b>18</b>	<b>48</b>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>7,36</i>		<i>-51</i>	<i>21</i>	<i>36</i>
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	<b>r.</b>	<b>119</b>	<b>8,04</b>	<b>0,000</b>	<b>51</b>	<b>24</b>	<b>33</b>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>r.</i>		<i>7,93</i>		<i>48</i>	<i>15</i>	<i>45</i>
<i>Superiorer frontaler Gyrus</i>	<i>r.</i>		<i>6,82</i>		<i>27</i>	<i>21</i>	<i>51</i>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>r.</i>		<i>6,32</i>		<i>42</i>	<i>9</i>	<i>57</i>
<b>Superiorer orbitaler Gyrus</b>	<b>l.</b>	<b>12</b>	<b>6,93</b>	<b>0,000</b>	<b>-24</b>	<b>66</b>	<b>-3</b>

*Nf = Voxel konnte mittels Antomy Toolbox keiner Region zugeordnet werden*

ROI 2 ( $p < 0,05$  FWE)

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
<b>Inferiorer frontaler Gyrus pars orbitalis</b>	<b>l.</b>	<b>459</b>	<b>13,98</b>	<b>0,000</b>	<b>-42</b>	<b>39</b>	<b>-9</b>
<i>Inferiorer frontaler Gyrus pars orbitalis</i>	<i>l.</i>		<i>12,50</i>		<i>-48</i>	<i>45</i>	<i>-6</i>
<i>Superiorer frontaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>9,52</i>		<i>-30</i>	<i>54</i>	<i>0</i>
<i>Mittlerer orbitaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>8,84</i>		<i>-33</i>	<i>54</i>	<i>-9</i>
<i>Superiorer orbitaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>8,69</i>		<i>-21</i>	<i>66</i>	<i>-6</i>
<b>Nf</b>	<b>l.</b>	<b>245</b>	<b>10,76</b>	<b>0,000</b>	<b>-51</b>	<b>15</b>	<b>48</b>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>10,56</i>		<i>-48</i>	<i>18</i>	
<i>Inferiorer frontaler Gyrus pars opercularis</i>	<i>l.</i>		<i>9,45</i>		<i>-51</i>	<i>21</i>	<i>33</i>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>8,26</i>		<i>-36</i>	<i>12</i>	<i>51</i>
<i>Area 45</i>	<i>l.</i>		<i>7,47</i>		<i>-48</i>	<i>21</i>	<i>18</i>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>6,56</i>		<i>-36</i>	<i>9</i>	<i>63</i>
<b>Mittlerer orbitaler Gyrus</b>	<b>r.</b>	<b>130</b>	<b>9,49</b>	<b>0,000</b>	<b>45</b>	<b>51</b>	<b>-15</b>
<i>Mittlerer orbitaler Gyrus</i>	<i>r.</i>		<i>7,95</i>		<i>36</i>	<i>60</i>	<i>-3</i>
<i>Superiorer frontaler Gyrus</i>	<i>r.</i>		<i>7,15</i>		<i>30</i>	<i>63</i>	<i>3</i>

<b>Superiorer medialer Gyrus</b>	<b>l.</b>	<b>170</b>	<b>8,77</b>	<b>0,000</b>	<b>-3</b>	<b>45</b>	<b>54</b>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>8,64</i>		<i>-9</i>	<i>24</i>	<i>63</i>
<i>Superiorer frontaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>8,25</i>		<i>-15</i>	<i>57</i>	<i>36</i>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>7,70</i>		<i>-9</i>	<i>33</i>	<i>60</i>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>7,64</i>		<i>-3</i>	<i>48</i>	<i>48</i>
<i>Superiorer frontaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>7,60</i>		<i>-15</i>	<i>30</i>	<i>63</i>
<b>Superiorer medialer Gyrus</b>	<b>r.</b>	<b>12</b>	<b>8,42</b>	<b>0,000</b>	<b>6</b>	<b>30</b>	<b>39</b>
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	<b>r.</b>	<b>18</b>	<b>7,66</b>	<b>0,000</b>	<b>42</b>	<b>12</b>	<b>57</b>
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	<b>l.</b>	<b>15</b>	<b>7,11</b>	<b>0,000</b>	<b>-42</b>	<b>33</b>	<b>36</b>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>6,96</i>		<i>-45</i>	<i>30</i>	<i>39</i>

*Nf = Voxel konnte in mittels Antomy Toolbox keiner Region zugeordnet werden*

**ROI 3 (p < 0,05 FWE)**

<b>Anatomische Region</b>	<b>Seite</b>	<b>Cluster</b>	<b>T-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Peak-Voxel-MNI-Koordinaten</b>		
<b>Superiorer medialer Gyrus</b>	r.	<b>1213</b>	<b>12,97</b>	<b>0,000</b>	<b>12</b>	<b>57</b>	<b>36</b>
<i>Inferiorer frontaler Gyrus</i>	r.		12,31		48	36	-12
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	r.		11,76		6	60	21
<b>Nf</b>	<b>l.</b>	<b>171</b>	<b>11,38</b>	<b>0,000</b>	<b>-51</b>	<b>15</b>	<b>48</b>
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	l.		11,07		-39	15	51
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	l.		9,49		-36	18	57
<i>Mittlerer frontaler Gyrus</i>	l.		6,48		-39	27	51
<b>Mittlerer orbitaler Gyrus</b>	<b>l.</b>	<b>277</b>	<b>11,35</b>	<b>0,000</b>	<b>-42</b>	<b>48</b>	<b>-6</b>
<i>Inferiorer frontaler Gyrus pars orbitalis</i>	l.		11,19		-42	42	-9
<i>Mittlerer orbitaler Gyrus</i>	l.		10,58		-33	57	-3
<i>Inferiorer frontaler Gyrus pars orbitalis</i>	l.		9,51		-45	33	-15
<i>Inferiorer frontaler Gyrus pars orbitalis</i>	l.		8,86		-39	27	-15
<i>Nf</i>	l.		8,69		-54	27	-12
<b>Mittlerer frontaler Gyrus</b>	<b>r.</b>	<b>91</b>	<b>8,61</b>	<b>0,000</b>	<b>45</b>	<b>15</b>	<b>51</b>

Mittlerer frontaler Gyrus	r.		7,37		42	27	51
Inferiorer frontaler Gyrus pars opercularis	r.		7,12		57	21	36
<b>Inferiorer frontaler Gyrus pars triangularis Area 45</b>	r.	<b>48</b>	<b>8,04</b>	<b>0,000</b>	<b>54</b>	<b>24</b>	<b>3</b>
Area 45	r.		7,26		57	30	18

*Nf = Voxel konnte in mittels Antomy Toolbox keiner Region zugeordnet werden*

ROI 4 ( $p < 0,05$  FWE)

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
<b>Superiorer medialer Gyrus</b>	<b>l.</b>	<b>691</b>	<b>14,14</b>	<b>0,000</b>	<b>-9</b>	<b>60</b>	<b>33</b>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>10,25</i>		<i>-9</i>	<i>24</i>	<i>63</i>
<i>Superiorer frontaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>9,80</i>		<i>-21</i>	<i>54</i>	<i>33</i>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>9,31</i>		<i>-3</i>	<i>45</i>	<i>54</i>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>9,12</i>		<i>-3</i>	<i>66</i>	<i>12</i>
<i>Superiorer medialer Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>9,05</i>		<i>3</i>	<i>63</i>	<i>12</i>
<b>Inferiorer frontaler Gyrus pars orbitalis</b>	<b>l.</b>	<b>701</b>	<b>12,04</b>	<b>0,000</b>	<b>-42</b>	<b>42</b>	<b>-9</b>
<i>Mittlerer orbitaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>11,59</i>		<i>-39</i>	<i>48</i>	<i>-3</i>
<i>Mittlerer orbitaler Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>11,29</i>		<i>-33</i>	<i>57</i>	<i>-3</i>
<i>Inf. front. Gyrus</i>	<i>l.</i>		<i>9,56</i>		<i>-51</i>	<i>30</i>	<i>-9</i>
<i>Inf. front. Gyrus pars orbitalis</i>	<i>l.</i>		<i>9,55</i>		<i>-45</i>	<i>24</i>	<i>-12</i>
<b>Mittlerer orbitaler Gyrus</b>	<b>r.</b>	<b>64</b>	<b>10,41</b>	<b>0,000</b>	<b>39</b>	<b>51</b>	<b>-12</b>
<i>Inf. front. Gyrus pars orbitalis</i>	<i>r.</i>		<i>7,87</i>		<i>48</i>	<i>36</i>	<i>-15</i>
<i>Inf. front. Gyrus pars orbitalis</i>	<i>r.</i>		<i>7,81</i>		<i>51</i>	<i>30</i>	<i>-15</i>

### 3.1.3. Frontocerebelläre Konnektivität bei Patienten: Status der Remission

In dieser Gruppe ist beim Ergebnis des T-Tests auffällig, dass die Konnektivitätscluster deutlich kleiner sind als in den anderen beiden Gruppen. Die Konnektivität der linken lateralen ROI (ROI 3) zeigt anders als im erkrankten Stadium wieder einen Hotspot im Gyrus frontalis superior. Die rechts laterale ROI (ROI 4) sowie die links mediale ROI (ROI 1) zeigen weiterhin Hotspots im Gyrus frontalis medius, jedoch nun nur linksseitig. Die rechts laterale ROI (ROI 4) hat hier auch – im Vergleich zu vorher - einen tiefer gelegenen Hotspot. Beide medial gelegenen ROIs zeigen auch weiterhin in den inferioren Regionen des Frontalhirns Hotspots.

#### ROI 1 ( $p < 0,05$ FWE)

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
Mittlerer frontaler Gyrus	l.	15	10,89	0,000	-42	12	36
Inf. front. Gyrus pars orbitalis	r.	11	9,82	0,000	36	21	-18
<i>Inf. front. Gyrus pars orbitalis</i>	<i>r.</i>		<i>9,32</i>		<i>33</i>	<i>24</i>	<i>-21</i>

#### ROI 2 ( $p < 0,05$ FWE)

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
Inferiorer frontaler Gyrus	l.	16	11,31	0,000	-51	33	0
Area 45/Area 44	l.	19	11,11	0,000	-51	24	18

**ROI 3** ( $p < 0,05$  FWE)

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
Superiorer frontaler Gyrus	r.	10	12,33	0,000	21	51	42

**ROI 4** ( $p < 0,05$  FWE)

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
Mittlerer frontaler Gyrus	l.	25	12,63	0,000	-21	51	33
Mittlerer frontaler Gyrus	l.	13	11,16	0,000	-45	6	54
<i>Nf</i>	<i>l.</i>		10,79		-51	15	51
Superiorer medialer Gyrus	l.	10	9,87	0,000	-3	60	0



## 3.2. Ergebnisse der gruppenvergleichenden Analyse

### 3.2.1. Vergleich der Konnektivität von Patienten mit Psychose mit gesunden Kontrollpersonen

Bei den Gruppenkontrasten stellte sich erneut der mittlere orbitale Gyrus als eine relevante Region dar. Sowohl bei den lateral gelegenen, als auch bei den medial gelegenen ROIs des Cerebellums waren bereits bei der Einzelgruppenanalyse bei den Erkrankten im Stadium der Psychose - bis auf bei der medialen linken ROI - mehr linksliegende Hotspots in dieser Region aufgefallen als bei der gesunden Kontrollgruppe. Dies wiederholt sich nun in der Gruppenkontrastdarstellung.

Regionen, welche bei der gesunden Kontrollgruppe eine höhere Konnektivität gezeigt haben, waren ohne statistische Relevanz.

**Höhere funktionelle Konnektivität der Schizophrenen für ROI 1&2 im Stadium der Psychose ( $p < 0,001$  unkorrigiert)**

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
Mittlerer orbitaler Gyrus	l.	89	4,44	0,004	-9	57	-6

**Höhere funktionelle Konnektivität der Schizophrenen für ROI 3&4 im Stadium der Psychose ( $p < 0,001$  unkorrigiert)**

Anatomische Region	Seite	Cluster	T-Wert	p-Wert	Peak-Voxel-MNI-Koordinaten		
Anteriores Cingulum	r.	115	7,77	0,001	6	45	-6
Mittlerer orbitaler Gyrus	l.	179	6,54	0,000	-9	45	-6

### **3.2.2. Vergleich der Konnektivität von Patienten in Remission mit gesunden Kontrollpersonen**

Auch beim Gruppenvergleich von Erkrankten im Stadium der Remission mit der gesunden Kontrollgruppe zeigt die Kontrollgruppe keine den Erkrankten überlegene Konnektivität.

Erneut zeigt sich aber eine höhere Konnektivität bei den Erkrankten mit einem Hotspot in der Region des mittleren orbitalen Gyrus für die ROIs im lateral gelegenen Cerebellum. Diese Region war zwar bei der gruppeninternen Analyse ohne relevanten Hotspot geblieben, jedoch in den Clustern mitrepräsentiert.

Ähnliches gilt für den superioren medialen Gyrus. Dieser war in der Kontrollgruppe mit eigenen Hotspots repräsentiert, in der Gruppe der Erkrankten jedoch lediglich in den Clustern enthalten. Auch hier zeigt sich eine stärkere Konnektivität bei den Erkrankten.

**Höhere funktionelle Konnektivität der Schizophrenen für ROI 1&2**  
im Stadium der Remission ( $p < 0,001$  unkorrigiert)

<b>Anatomische Region</b>	<b>Seite</b>	<b>Cluster</b>	<b>T-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Peak-Voxel-MNI-Koordinaten</b>		
Insula	l.	60	4,89	0,021	-24	12	-21
Anteriores Cingulum	l.	117	4,78	0,001	-3	54	-3
Superiorer medialer Gyrus	l.	46	4,61	0,048	-9	63	15

**Höhere funktionelle Konnektivität der Schizophrenen für ROI 3&4**  
im Stadium der Remission ( $p < 0,001$  unkorrigiert)

<b>Anatomische Region</b>	<b>Seite</b>	<b>Cluster</b>	<b>T-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Peak-Voxel-MNI-Koordinaten</b>		
Mittlerer orbitaler Gyrus	l.	82	5,08	0,007	-9	57	-6
Supplementär motorischer Cortex	r.	89	4,74	0,005	9	-15	75

## **4. Diskussion**

### **4.1. Ergebnisse der gruppeninternen Analyse**

Bei dieser Untersuchung war die Zielregion vordefiniert, andere Regionen wurden nicht betrachtet. In der Zielregion waren über alle drei untersuchten Gruppen hinweg gewisse Cluster an frontocerebellärer Konnektivität nachgewiesen worden, welche sich in Details zu den Hotspots und der Intensität besonders aber in der rostralen Ausdehnung etwas unterscheiden.

Im Bereich der rostralen Ausdehnung zeigten sich dann auch die statistisch signifikanten Gruppenkontraste, welche bei den Erkrankten eine deutlichere Ausdehnung als bei der gesunden Kontrollgruppe zeigt.

Die von Krienen und Buckner (2009) als Ausgangsregionen gewählten Regionen des mediopräfrontalen Cortex sowie des dorsolateralen präfrontalen Cortex waren durch die hier in die Gegenrichtung aufgestellte Analyse in den Clustern der Ergebnisse gut repräsentiert, jedoch zeigt sich sowohl für Regionen, die bei Krienen und Buckner dem DLPFC, als auch für Regionen, welche dort dem MPFC zugeordnet waren, ein ähnliches Konnektivitätscluster im Frontalhirn. Die bei Krienen und Buckner dem DLPFC zugeordneten Hotspots des medialen Cerebellums weisen im DLPFC hierbei eine jeweils etwas breitere Ausdehnung auf als dies die ROIs aus dem lateralen Cerebellum zeigten. Die bei Krienen und Buckner verwendeten Negativkontrollregionen mit dem visuellen und auditorischem Cortex wurden aktuell nicht untersucht.

Die Diskussion von Krienen und Buckner lässt für dieses Ergebnis viele Interpretationsmöglichkeiten offen. Erwähnt wird, dass z.B. der hintere Gyrus cingularis als Mediator für die Kommunikation zwischen den Frontalhirnregionen und dem Kleinhirn fungieren könnte. Die

funktionelle Bedeutung dieser Verbindung wird jedoch nicht weiter beleuchtet.

Wie bereits beschrieben, ist es zumeist die Pathologie mit einer Fehlfunktion, welche in den Neurowissenschaften einen Rückschluss auf die physiologische Funktion erlaubt.

## **4.2. Ergebnisse der gruppenvergleichenden Analyse**

### **4.2.1. MPFC-Aktivierung bzw. fehlende Deaktivierung bei Schizophrenen**

Bei der Untersuchung der Gruppenkontraste blieben als vermehrt aktive Regionen bei Schizophrenen gegenüber der gesunden Kontrollgruppe lediglich Regionen aus dem anterioren Cingulum sowie aus dem mittleren orbitalen Gyrus stehen. Diese Regionen sind dem Default-mode Netzwerk (DMN) zuzuordnen.

Der mittlere orbitale Gyrus zeigte auch bei Schizophrenen in Remission eine erhöhte Aktivität. Ebenso zeigte sich eine vermehrte Aktivität im superioren medialen Cortex, welcher ebenfalls dem Default-mode Netzwerk zuzuordnen ist.

Im Gruppenkontrast zeigten also im Vergleich zur Kontrollgruppe Schizophrene unabhängig von ihrer Symptomatik eine verstärkte funktionelle Konnektivität zwischen Kleinhirn und einer Region des Default-Mode Netzwerks.

Landin-Romero et al. (2014) kamen bei einer Aufgaben basierten fMRT-Untersuchung mit 28 Schizophrenen, 28 ihrer gesunden Geschwister und einer Kontrollgruppe von 56 Kontrollpersonen zu einem ähnlichen Ergebnis:

Es zeigte sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine mangelnde Deaktivierung des Default-mode Netzwerks im frontalen Cortex sowohl bei an Schizophrenie Erkrankten als auch in geringerem Ausmaß bei

ihren gesunden Geschwistern. Der hierbei beschriebene Hotspot (MNI -4|42|-6) liegt zentral zwischen den oben beschriebenen Clustern der Gruppenkontraste des Default-mode Netzwerks und grenzt an diese teils direkt an.

Da bei unserem Ergebnis der Gruppenkontrast in dieser Region sowohl im Zustand der Psychose als auch im Zustand der Remission - also weitgehend unabhängig von der Symptomatik des Patienten - vorlag, ist es bemerkenswert, dass Landin-Romero et al. (2014) ein ähnliches Ergebnis auch bei nicht erkrankten Geschwistern fanden. In gruppeninternen Korrelationen konnten diese keine Korrelation mit den in der PANSS abgebildeten Symptomen feststellen.

Whitfield-Gabrieli et al. (2009) beschrieben ebenfalls eine mangelnde Deaktivierung des MPFC bei Schizophrenen und deren gesunden Geschwistern. Dies wiesen sie sowohl in Ruhe als auch unter Aufgabenstellung nach. Wie bei Landin-Romero et al. (2014) stellten diese eine abnehmende Inaktivierung von der gesunden Kontrollgruppe über die gesunden Geschwister ersten Grades hin zu den Schizophrenen fest. Innerhalb der Schizophreniegruppe fanden diese jedoch eine negative Korrelation zur - mittels SCL-90-R Score sowie Andreasens SANS und SAPS - erhobenen Symptomatik (MNI -6|51|6).

Darüber hinaus zeigen weitere Studien eine fehlende Deaktivierung in dieser Region bei Schizophrenen (Pomarol-Clotet et al. 2008; Liddle et al. 2012) bzw. die erhöhte Ruheaktivität in dieser Region (Tang et al. 2013).

Collin et al. (2011) berichtet über überwiegend verringerte funktionelle Konnektivität zwischen mehreren ROIs im Cerebellum in einer Ruhe-Zustand-Korrelation mit dem gesamten Großhirncortex bei Schizophrenen und deren gesunden Geschwistern. Allerdings gibt es auch Regionen einer erhöhten funktionellen Konnektivität: so zeigen die tabellarischen Ergebnisse eine erhöhte Konnektivität des linken

anterioren Cingulums mit dem posteriorem Vermis des Kleinhirns bei Geschwistern der Erkrankten.

#### **4.2.2. Fehlende Aktivierung bzw. Deaktivierung des DLPFC bei Schizophrenen**

Häufig wurde in oben genannten Studien auch eine veränderte Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) bei Schizophrenen beschrieben – teils verstärkt (Whitfield-Gabrieli et al. 2009), teil vermindert (Landin-Romero et al. 2014).

Während wir kongruent mit den Ergebnissen von Krienen und Buckner eine Konnektivität zwischen Cerebellum und dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) in allen Gruppen sahen, so zeigte sich bei uns im Gruppenkontrast hier kein signifikantes Ergebnis.

#### **4.3. Integration der Ergebnisse in ein Krankheitsmodell**

Wir konnten nun eine funktionelle Konnektivität zwischen Kleinhirn und der bei Schizophrenen unzureichend deaktivierten Region im mediopräfrontalen Cortex (MPFC) im Ruhezustand zeigen. Unabhängig von der Deaktivierung dieser Region in Korrelation zu Symptomatik oder der Spezifität dieses Phänomens für die Schizophrenie – für das Default mode Netzwerk im Allgemeinen (Allin et al. 2010; Sheline et al. 2009; Anticevic et al. 2012) und dem MPFC im Speziellen (Landin-Romero et al. 2014; Kennedy et al. 2006; Pomarol-Clotet et al. 2012; Garrity et al. 2007), ist wiederholt eine fehlende Inaktivierung beschrieben worden (Broyd et al. 2009). Insbesondere bei affektiven und dementiellen Erkrankungen stellt sich die Frage nach der Funktion des Kleinhirns im Kontext mit dieser funktionellen Konnektivität.

#### **4.3.1. Erklärungsansätze mit dem klassischen Modell zu den Funktionen des Kleinhirns**

Diese Korrelation zwischen dem medio(prä)frontalen Cortex und dem Kleinhirn ist mit der klassischen Vorstellung der Aufgaben des Kleinhirns nicht hinreichend zu erklären. Zwar ist hiernach ein Hotspot im supplementärmotorischem Cortex nicht verwunderlich, jedoch nicht in sein Set-Up einer erhöhten Aktivität bei remittiert Schizophrenen gegenüber einer Kontrollgruppe zu integrieren.

Die Hotspots im supplementärmotorischem Cortex sowie der Insula bei remittierten Patienten bleibt bei der aktuellen Vorstellung von den Aufgaben dieser Regionen jedoch auch mit anderen Modellen von den Funktionen des Kleinhirns eine Herausforderung.

#### **4.3.2. Erklärungsansätze mit dem modifiziertem Modell zu den Funktionen des Kleinhirns**

Es liegt in der Natur einer Korrelationsstudie, dass man über Kausalitäten nur spekulieren kann und den Beweis schuldig bleiben muss. Legt man nun aber für die stärker ausgeprägte funktionelle Konnektivität zwischen MPFC und Cerebellum beim Schizophrenen das progressivste Modell der umfassenden Kompetenzen des Kleinhirns bei höheren Funktionen zugrunde, so gibt es folgende mögliche Erklärungen:

1. Das Kleinhirn ist primär gesund und hat die Aufgabe einer weitreichenden Überwachung und Modulation von motorischen und geistigen Prozessen durch Mustererkennung, Musterveränderungserkennung und Fehlererkennung und entsprechende Rückmeldung an die Großhirnrinde.

So ist es möglich, dass das Kleinhirn hier beim Erkrankten fehlerhafte Muster erkennt, und diese an das Großhirn zurück meldet. Meldezentrum ist hierfür das DMN, welches nach aktuellem Wissen vor allem an selbstreflektierenden Prozessen sowie am Arbeitsgedächtnis beteiligt ist (Broyd et al. 2009).



Mangels Möglichkeit, hier gegen zu regulieren, wäre dadurch die teils fehlende Korrelation mit Symptomatik zu erklären. Ebenfalls wäre zu erklären, wieso bei anderen psychischen Erkrankungen ebenfalls eine fehlende Deaktivierung im Default-mode Netzwerk (DMN) zu beobachten ist.

Dies würde diese Fehlermeldung des Kleinhirns an das Default-mode Netzwerk (DMN) jedoch nicht alleine auf ein Epiphänomen reduzieren. Nimmt man an, dass diese Fehlermeldung vom Kleinhirn auch bei genetisch Disponierten wie eben den gesunden Geschwistern von Erkrankten vorliegt, so könnte sie der Auslöser für gegenregulierende neuronale Prozesse sein, welche festgestellte Fehler kompensieren und so einen Krankheitsausbruch verhindern.

Da die vermehrte Aktivität im Default-mode Netzwerk (DMN) nicht nur bei Schizophrenen beobachtet worden ist, ist es konsequent, dass nicht nur bei Erkrankten mit typischen schizophrenen Symptomen diese Fehlermeldung an das Default-mode Netzwerk (DMN) gesendet wird. Im remittierten Zustand ähnlich vermehrte funktionelle DMN-MPFC Konnektivität zu finden, ergänzt hiermit diese Interpretation.

Zudem wurde eine verstärkte Aktivierung des mediopräfrontalen Cortex (MPFC) auch unter der Einnahme von Olanzapin beobachtet (Sambataro et al. 2009), was dessen positive Wirkung auf die Schizophrenie durch Förderung dieser intrinsischen Gegenregulation erklären könnte.

Ein Mangel an den für die Exozytose notwendigen Proteinen Synaptophysin und Complexin II in den Körnerzellen könnte eine Art Erschöpfung dieser dauerbeanspruchten Neurotransmittersysteme darstellen, und zusammen mit einem

dann folgenden Zelluntergang im Cerebellum und mediopräfrontalen Cortex (MPFC) (Kühn et al. 2012; Fornito et al. 2009) die Chronifizierung der Erkrankung erklären.

2. Das Kleinhirn ist selbst bedeutend erkrankt und daher entscheidend an der Entstehung der Krankheitssymptomatik durch falsche Aufgabendistribution, Präparation der Gehirnareale und zuletzt einer gestörten Kommunikation mit diesen beteiligt. Ursächlich ist z.B. eine verringerte Aktivierung der Purkinjezellen aufgrund eines Mangels an den für die Exozytose notwendigen Proteinen Synaptophysin und Complexin II in den Körnerzellen, was zu einer mangelnden Inhibierung der Kleinhirnkerne führt und damit eben zu einer beeinträchtigten Informationsintegration für das Großhirn.

In diesem Modell kann die primäre Kleinhirnerkrankung mit dem Untergang von grauer Substanz zusammenhängen (Kühn et al. 2012) und sekundär durch Überstimulation zu einem Untergang im Gebiet des mediopräfrontalen Cortex (MPFC) (Fornito et al. 2009) führen.

Das Kleinhirn stellt dabei jedoch mit seiner enormen Neuronendichte eine Herausforderung für die relativ schlechte räumliche Auflösung des fMRTs dar. Mangels konkreter Fragestellung, für spezielle Neuronendichte zu groß gewählten Clustern und einem breitem Festhalten an der traditionellen Vorstellung bezüglich dessen Aufgaben in Abgrenzung zu sogenannten „supratentoriellen Problemen“, wird seine Bedeutung hier jedoch wiederholt unterschätzt. Hinzu kommt eine weiter unten besprochene Problematik mit der Kartografie des Kleinhirns.

In der nun sowohl im mediopräfrontalen Cortex (MPFC) als auch im Kleinhirn reduzierten grauen Substanz konzentriert sich die

kompensatorisch verstärkte normale Kommunikation zwischen Cerebellum und MPFC und wird daher gegenüber der Kontrollgruppe messbar.

3. Das Kleinhirn erfüllt sehr basale und spezifische kognitive Prozesse. Einer dieser Prozesse ist bei der Schizophrenie und ggf. auch bei anderen Erkrankungen beeinträchtigt. Diese Beeinträchtigung führt jedoch zu einer schizophrenie-spezifischen Beeinträchtigung, z.B. zu einer kognitiven Dysmetrie (Andreasen und Pierson 2008; Andreasen et al. 1998). So wäre die Symptomatik dieser Beeinträchtigung einer primären Kleinhirnerkrankung ähnlich, jedoch u.U. nur Folge von bereits beeinträchtigten und somit falschen Eingangssignalen zum Kleinhirn. Die Richtung dieser Kommunikation für den beobachteten Konnektivitätsanstieg zwischen mediopräfrontalen Cortex (MPFC) und Cerebellum sei hier dahin gestellt.

Es gibt sicherlich noch mehr Erklärungsansätze. Im Wesentlichen kann man die Optionen jedoch reduzieren auf eine Vier-Felder-Tafel:

- „Das Kleinhirn ist primär erkrankt“ : „Das Kleinhirn ist nicht primär erkrankt“ sowie
- „Die beobachtete Konnektivität ist Teil der Erkrankung“: „Die beobachtete Konnektivität ist Teil eines ggf. versagenden Kompensationsmechanismus“.

Über Korrelationsstudien lässt sich dies nur schwer hinreichend verifizieren oder falsifizieren. Der Fall einer Patientin mit zerebellarer Agenesie und der Diagnose Schizophrenie (es finden sich weitere Fälle in der Literatur von Schizophrenie und zerebellarer Agenesie) oder Hypoplasie (Turner et al. 2001; Langarica und Peralta 2005 in Spanisch; Pandurangi et al. 2014; Bozkurt Zincir et al. 2014; Sidana et al. 2013; Kvitvik Aune und Bugge 2014; Ryan et al. 2012; Gan et al. 2012; Papazisis

et al. 2007; Ferentinos et al. 2007) lässt mich jedoch die These favorisieren, dass es sich um Kompensationsmechanismen eines ansonsten gesunden Cerebellums handelt. Somit wäre eine Kleinhirnagenesie ein bedeutender Risikofaktor auch an Schizophrenie zu erkranken, da Kompensationsmechanismen fehlen – was mit der epidemiologischen Schlussfolgerung von Pandurangi et al. (2014) und Gan et al. (2012) übereinstimmt.

Wäre die Schizophrenie eine Erkrankung, bei der primär das Kleinhirn erkrankt, so müssten bei einer Agnesie dessen entweder alle Personen mit Agnesie an Schizophrenie erkranken oder keiner.

Vor diesem Hintergrund wäre vor allem eine statistische Untersuchung von Geschwistern von an Schizophrenie Erkrankten mit Kleinhirnagenesie interessant.

Für die These, dass es sich bei beobachteter funktionellen Konnektivität um einen kompensatorischen und wahrscheinlich protektiven Prozess handelt, sprechen weitere Daten:

Die Arbeit von Sambataro et al. (2009) berichtet über eine Wirkung von Olanzapin, die zu einer gesteigerten Aktivität im mediopräfrontalen Cortex (MPFC) führt.

Demirtas-Tatlidede et al. (2010) stimulierten bei acht schizophrenen, medikamentös therapieresistenten Patienten das Cerebellum vermal, was zu gutem therapeutischen Ansprechen vor allem im Bezug auf Negativsymptomatik und Arbeitsgedächtnis führte, ohne in anderen psychiatrischen und neuropsychologischen Untersuchungen eine Verschlechterung feststellen zu können.

Es ist auffällig, dass sowohl der Einsatz eines atypischen Neuroleptikums – eine Medikamentengruppe, welche besser auf kognitive Defizite und Negativsymptomatik wirkt als die typischen Neuroleptika (DGPPN 2006) – eine stimulierende Wirkung auf den mediopräfrontalen Cortex (MPFC)

zeigt (Sambataro et al. 2009), als auch eine Stimulation des Kleinhirns, welches - wie hier erneut gezeigt - funktionell mit dem MPFC verknüpft ist, eine Besserung in Bezug auf Arbeitsgedächtnis und Negativsymptomatik zeigt (Demirtas-Tatlidede et al. 2010).

## 5. Limitationen

Zur Konformität mit den durch Krienen und Buckner angegebenen Koordinaten erfolgt auch hier die Präprozessierung mit SPM. In dieser Form sind die Daten bereits in anderen Arbeiten verwendet worden. Es wurde bei dieser Form der Präprozessierung in Bezug auf das Kleinhirn ein Mangel an anatomischer Schärfe beschrieben (Diedrichsen et al. 2009). Da jedoch vermieden werden musste, dass die durch Krienen und Buckner beschriebenen Hotspots verfehlt werden, entschieden wir uns hier für eine synchrone Präprozessierung. Im Weiteren arbeiteten wir jedoch mit ROIs, welche nach der Anatomy Toolbox dem Crus 1 zuzuordnen waren.

Leider erfolgte zwischen den Gruppen der erkrankten und gesunden Studienteilnehmer kein Matching in Bezug auf Nikotin, obwohl besonders bei an Schizophrenie Erkrankten der Gebrauch von Nikotin deutlich oberhalb des durchschnittlichen Gebrauchs in der Bevölkerung liegt (Brown et al. 1999; Brown et al. 2010; Gaebel und Wölwer 2010) und auch unter stationären Bedingungen normalerweise nicht eingeschränkt wird (Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege 01.08.2010).

Die hier beschriebene vermehrte Aktivität im mediopräfrontalen Cortex (MPFC) bei Schizophrenen wurde auch bereits zuvor unabhängig von der Konnektivität zum Cerebellum beschrieben. In einer Studie wurde eine Aktivitätszunahme in dieser Region (MNI: 0|49|-7) auf eine Medikation mit Olanzapin zurückgeführt (Sambataro et al. 2009). Da unsere Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Datenerhebung überwiegend neuroleptisch behandelt wurden, wurde die Medikation als CPZ-Äquivalent als Kovariate berücksichtigt. Dennoch ist hier eine Ergebnisverzerrung nicht sicher auszuschließen. Die Möglichkeiten der Interpretation dieser Korrelation reichen dann von einer

Medikamentennebenwirkung über ein Epiphänomen bis hin zur Medikamentenwirkung, wobei zuvor diskutierte Studien mit erhöhter Aktivität in diesem Gebiet auch bei nicht erkrankten und nicht medikamentös behandelten Geschwistern (Landin-Romero et al. 2014) eher für eine protektive Komponente sprechen, welche dann medikamentös verstärkt würde, als für eine Nebenwirkung.

Für weitere Untersuchungen wäre wünschenswert gewesen, auch die Kontrollgruppe synchron zur Patientengruppe zu einem zweiten Zeitpunkt zu untersuchen, was jedoch leider nicht stattfand.

Generell wäre es bei Studien an Schizophrenen für die Zukunft wünschenswert, die Schizophrenen weiter in Untergruppen zu unterteilen. Eine sinnvolle Unterteilung wäre hier z.B. nach Krankheitsdauer. Wiederholt wurde ein Rückgang an grauer Substanz bei Schizophrenen festgestellt (Fornito et al. 2009), ebenso weisen die Chronifizierung der Erkrankung, sowie die familiäre Häufung (DGPPN 2006) auf einen möglichen degenerativen Hintergrund hin. Erschwerend kommt hinzu, dass die Rekrutierung von Studienteilnehmern krankheitsbedingt schwierig ist und eine weitere Unterteilung die Anzahl der Teilnehmer in der Patientengruppe weiter reduziert.

## 6. Zusammenfassung

Eine wachsende Anzahl von Studien unterstreicht Veränderungen des Kleinhirns und dessen Konnektivität bei verschiedenen psychischen Erkrankungen, insbesondere bei der Schizophrenie. Die traditionelle Auffassung über das Kleinhirn, dass dieses ausschließlich motorische Aufgaben erfüllt, lässt sich vor diesem Hintergrund nicht halten.

In dieser Studie konnten wir mittels ROI-basierter, funktioneller Magnetresonanztomographie in Ruhe eine funktionelle Konnektivität zwischen ROIs im Crus 1 des Kleinhirns und dem Frontallappen des Großhirns bei Schizophrenen und Gesunden nachweisen. Hierbei war im Gruppenvergleich auffällig, dass das Gebiet dieser Konnektivität beim Schizophrenen sowohl in der akuten Psychose als auch unter Remission rostral eine größere Ausdehnung im mediopräfrontalen Cortex (MPFC) zeigt als beim Gesunden, was wir – auch in Zusammenschau mit Studienergebnissen mit nicht erkrankten Geschwistern von Schizophrenen und einer Häufung von Einzelfallberichten über die Koexistenz von Schizophrenie und Kleinhirnhypoplasien bzw. Agenesien – am ehesten als einen Gegenregulations- und Kompensationsmechanismus beim Schizophrenen interpretieren. Damit sehen wir die Funktion, welche das Kleinhirn bekanntermaßen bei motorischen Aufgaben erfüllt, auf kognitive Aufgaben erweitert und betrachten dies als einen wichtigen möglichen protektiven Faktor im Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell bzw. eine Fehlfunktion in diesem System als wichtigen möglichen vulnerablen Punkt.

Vor allem die bereits treffend benannte Symptomatik der kognitiven Dysmetrie (Andreasen und Pierson 2008; Andreasen et al. 1998), welche über verschiedene Schizophreniesubtypen und Krankheitsstadien hinweg robust bestehen bleibt, könnte hierüber gut erklärbar werden, aber auch in Bezug auf Medikamentenwirkung von atypischen Neuroleptika auf



Negativsymptomatik und kognitive Funktionen bietet dieser neue Aspekt für das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Krankheitsmodell Erklärungsansätze.

## 7. Schlussfolgerung

Interessant wäre in Zukunft ein entsprechender Nachweis dieser frontocerebellären Konnektivität bei nicht erkrankten Verwandten von Schizophrenen, bei welchen bisher allein eine mangelnde Inaktivierung im mediopräfrontalen Cortex unter Aufgabenstellung nachgewiesen wurde, nicht jedoch die - wie bei anderen Gesunden - sicherlich auch bestehende Konnektivität dieser Region in den Crus 1 des Kleinhirns. Zielführend wäre insbesondere eine Korrelation der kognitiven Dysmetrie mit dieser funktionellen Konnektivität über drei Gruppen hinweg, nämlich

- Gesunde ohne familiäre Erkrankungsereignisse,
- nahe Verwandte von Schizophrenen ohne Erkrankung sowie
- an Schizophrenie Erkrankte,

um dieses Netzwerk zu bestätigen und seine Bedeutung für die Erkrankung besser zu verstehen.

Wie in bei „Limitationen“ bereits ausgeführt, wäre eine weitere Unterteilung der an Schizophrenie Erkrankten für weitere Untersuchungen interessant. Die Betrachtung der Erkrankung erfolgt zumeist nicht nach ihren Unterformen oder nach Dauer differenziert, was möglicherweise weitere differenzierte Einblicke in die Pathogenese der Erkrankung behindert oder auch Ergebnisse von Korrelationsstudien auf Grund einer nicht eng genug gesetzten Subgruppierung bei den Erkrankten statistisch schwächt.

Weiter bleibt zu fordern, dass bei zukünftigen Studien nicht nur der Alkoholkonsum als möglicher Störfaktor berücksichtigt wird, sondern auch der Nikotinabusus der Erkrankten und der Kontrollgruppe mit erhoben und berücksichtigt wird.

Epidemiologische Daten zur Kleinhirn-Hypoplasie und Agenesie sowie das gezielte, systematische Beforschen der bei diesen Patienten auftretenden Symptome von Schizophrenie und deren Reagieren auf entsprechende Behandlung würde weiter helfen, die Bedeutung dieser funktionellen frontocerebellären Konnektivität für die Schizophrenie und ihre Bedeutung für die Therapien der Schizophrenie zu verstehen.

Wichtig erscheint auch, die breit aufgestellte Symptomatik der Schizophrenie nicht allein mit einem einzelnen Netzwerk - welches man bei Erkrankten als verändert erkennt - erklären zu wollen. So ist es zwar durchaus möglich, entsprechende Korrelationen für eine bestimmte Symptomatik für ein Netzwerk zu finden, jedoch ist es bei objektiver Betrachtung der bisherigen Forschungsergebnisse wahrscheinlicher, dass verschiedene Netzwerke gleichzeitig erkrankt sind und eben erst in ihrem komplexen Zusammenspiel die für die Diagnosestellung wichtigen Einzelsymptome verursachen. Die Deklaration einer veränderten Netzwerkaktivität als Epiphänomen, nur weil eine Veränderung nicht mit den üblichen bei der Diagnosestellung verwendeten Symptomkategorien zu korrelieren ist, wäre voreilig.

Die frontocerebelläre Konnektivität hat jedoch das Potential, sich in ihrer Veränderung beim Schizophrenen als einer der wichtigsten protektiven Faktoren heraus zu stellen und damit gezieltere medikamentöse Therapieregime zu eröffnen, aber auch ansonsten aktuell nur experimentell angewendete somatische Therapieverfahren wie die rTMS zu einem in der Breite einsetzbarem, effektiven Therapieverfahren zu modifizieren und damit letztendlich dazu beizutragen, das durch die Schizophrenie verursachte Leid zuverlässiger lindern zu können.

## 8. Literaturverzeichnis

Allin, M. P. G.; Marshall, N.; Schulze, K.; Walshe, M.; Hall, M.-H; Picchioni, M. et al. (2010): A functional MRI study of verbal fluency in adults with bipolar disorder and their unaffected relatives. In: *Psychol. Med.* 40 (12), S. 2025–2035. DOI: 10.1017/S0033291710000127.

American Psychiatric Association (2000): Diagnostic and statistical manual mental disorder. DSM-IV-TR. 4. Aufl. Washington: American Psychiatric Association.

Andreasen, Nancy C.; Paradiso, Sergio; O'Leary, Daniel S. (1998): "Cognitive Dysmetria" as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? In: *Schizophrenia Bulletin* 1998 (24(2)), S. 203–218.

Andreasen, Nancy C.; Pierson, Ronald (2008): The Role of the Cerebellum in Schizophrenia. In: *Biological Psychiatry* 64 (2), S. 81–88. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.01.003.

Angelo, Barbato (1996): Schizophrenia and public health. Genf.

Anticevic, A.; Repovs, G.; Barch, D. M. (2012): Working Memory Encoding and Maintenance Deficits in Schizophrenia: Neural Evidence for Activation and Deactivation Abnormalities. In: *Schizophrenia Bulletin* 39 (1), S. 168–178. DOI: 10.1093/schbul/sbr107.

Baldaçara, Leonardo; Borgio, JG.; Lacerda, AL.; Jackowski, AP. (2008): Cerebellum and psychiatric disorders. In: *Rev Bras Psiquiatr.* (30), S. 281–289. DOI: 10.1590/S1516-44462008000300016.

Ballerstedt, Antonia (2011): Suizidalität in der Einweisungspraxis des Psychiatrischen Notdienstes und der Sozialpsychiatrischen Dienste in Hamburg. Dissertation. Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf. Online verfügbar unter <http://d-nb.info/1021500348/34>, zuletzt geprüft am 28.12.2014.

Bandettini, Peter A. (2012): Twenty years of functional MRI: the science and the stories. In: *NeuroImage* 62 (2), S. 575–588. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.026.

Bangen, Hans C. (1992): Geschichte der medikamentösen Therapie der Schizophrenie. Berlin: Verlag für Wissenschaft und Bildung.

Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege (01.08.2010): Gesetz zum Schutz der Gesundheit. GSG. Online verfügbar unter

[http://www.stmgp.bayern.de/aufklaerung\\_vorbeugung/giba/rauchen/doc/gesetzentwurf\\_volksbegeh\\_r\\_ba.pdf](http://www.stmgp.bayern.de/aufklaerung_vorbeugung/giba/rauchen/doc/gesetzentwurf_volksbegeh_r_ba.pdf), zuletzt geprüft am 26.12.2014.

Bekker, Immanuel (Hg.) (1831 ff.): *Aristotelis opera*. 2 Bände. Berlin.

Benninghoff, Alfred; Drenckhahn, Detlev (2004): *Anatomie. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*. 16. Aufl. München [u.a.]: Urban & Schwarzenberg.

Berr, Wolfgang; Krause, Martin; Sachs, Hans (2007): *Drogen im Straßenverkehrsrecht*. Heidelberg[u.a.]: Müller (Recht in der Praxis).

Birn, Rasmus M.; Diamond, Jason B.; Smith, Monica A.; Bandettini, Peter A. (2006): Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. In: *NeuroImage* 31 (4), S. 1536–1548. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.048.

Bleuler, Eugen (1911): *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. 1. Aufl. Leipzig: Franz Deuticke.

Bleuler, Eugen (1937): *Lehrbuch der Psychiatrie*. Unter Mitarbeit von Josef Berze und Hans Luxenburger. sechste Auflage. Berlin: Verlag von Julius Springer.

Bower, JM. (1997): Is the cerebellum sensory for motor's sake, or motor for sensory's sake: the view from the whiskers of a rat? In: *Progress in Brain Research* (114), S. 463–496.

Bozkurt Zincir, Selma; Kivılcım, Yiğit; İzci, Filiz; Semiz, Umit Basar (2014): Schizophrenia-Like Psychosis and Dandy-Walker Variant Comorbidity: Case Report. In: *Psychiatry Investig* 11 (1), S. 102. DOI: 10.4306/pi.2014.11.1.102.

Brown, S.; Birtwistle, J.; Roe, L.; Thompson, C. (1999): The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. In: *Psychological Medicine*, 1999, 1999 (29), S. 697–701.

Brown, S.; Kim, M.; Mitchell, C.; Inskip, H. (2010): Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. In: *The British Journal of Psychiatry* 196 (2), S. 116–121. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.067512.

Broyd, Samantha J.; Demanuele, Charmaine; Debener, Stefan; Helps, Suzannah K.; James, Christopher J.; Sonuga-Barke, Edmund J S (2009): Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 33 (3), S. 279–296. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.09.002.

- Bruns, G. (1991): Zwangseinweisungspatienten: eine psychiatrische Risikogruppe. In: *Nervenarzt* 1991 (62), S. 308–312.
- Bullock, Michael; Cardon, K.; Bustillo, J.; Roberts, RC.; Perrone-Bizzozero; NI.; (2008): Altered Expression of Genes Involved in GABAergic Transmission and Neuromodulation of Granule Cell Activity in the Cerebellum of Schizophrenia Patients. In: *Am J Psychiatry* (165), S. 1594–1603. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07121845.
- Collin, Guusje; Hulshoff Pol, Hilleke E.; Haijma, Sander V.; Cahn, Wiepke; Kahn, René S.; van den Heuvel, Martijn P. (2011): Impaired cerebellar functional connectivity in schizophrenia patients and their healthy siblings. In: *Front. Psychiatry* 2011 (73). DOI: 10.3389/fpsy.2011.00073.
- Courchesne, E.; Allen, G. (1997): Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum. In: *Learning & Memory* 4 (1), S. 1–35. DOI: 10.1101/lm.4.1.1.
- Damasio, Antonio R. (2006): Descartes' Irrtum. Fühlen, Denken und das menschliche Gehirn. 4. Aufl. München: List (List-Taschenbuch, 60443).
- Deetjen, Peter; Alzheimer, Christian (2005): Physiologie. 4. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Demirtas-Tatlidede, Asli; Freitas, Catarina; Cromer, Jennifer R.; Safar, Laura; Ongur, Dost; Stone, William S. et al. (2010): Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. In: *Schizophrenia Research* 124 (1-3), S. 91–100. DOI: 10.1016/j.schres.2010.08.015.
- DGPPN (Hg.) (2006): S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Behandlungsleitlinie. Unter Mitarbeit von W. Gaebel, P. Falkai, G. Bruckremer, R. Engel, H. Häfner, W. Kissling et al. Deutsche gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Darmstadt: Steinkopff (Band 1).
- Di Martino, A.; Scheres, A.; Margulies, D. S.; Kelly, A M C; Uddin, L. Q.; Shehzad, Z. et al. (2008): Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 18 (12), S. 2735–2747. DOI: 10.1093/cercor/bhn041.
- Diedrichsen, Jörn; Balsters, Joshua H.; Flavell, Jonathan; Cussans, Emma; Ramnani, Narender (2009): A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. In: *NeuroImage* 46 (1), S. 39–46. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.01.045.

- Eickhoff, Simon B.; Stephan, Klaas E.; Mohlberg, Hartmut; Grefkes, Christian; Fink, Gereon R.; Amunts, Katrin; Zilles, Karl (2005): A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. In: *NeuroImage* 25 (4), S. 1325–1335. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.034.
- Ferentinos, Panayotis P.; Kontaxakis, Vassilis P.; Havaki-Kontaxaki, Beata J.; Pappas, Konstantinos G.; Pappa, Dimitra A.; Soldatos, Constantin R. (2007): Refractory psychosis and prominent cognitive deficits in a patient with mega-cisterna magna. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 31 (2), S. 561–563. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.10.013.
- Fornito, A.; Yücel, M.; Patti, J.; Wood, S.J; Pantelis, C. (2009): Mapping grey matter reductions in schizophrenia: An anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. In: *Schizophrenia Research* 108 (1-3), S. 104–113. DOI: 10.1016/j.schres.2008.12.011.
- Fox, Michael D.; Raichle, Marcus E. (2007): Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. In: *Nat Rev Neurosci* 2007 (9), S. 700–711. DOI: 10.1038/nrn2201.
- Gaebel, Wolfgang; Wölwer, Wolfgang (2010): Schizophrenie. Robert-Koch Institut / Statistisches Bundesamt. In: *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 50* (50). Online verfügbar unter [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=13064&suchstring=&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TXT&methode=&vt=&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=1&p\\_lfd\\_nr=18&p\\_news=&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=73007091&hlp\\_nr=2&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=13064&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=18&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=73007091&hlp_nr=2&p_janein=J).
- Gan, Zhaoyu; Diao, Feici; Han, Zili; Li, Kanglai; Zheng, Liarong; Guan, Nianhong et al. (2012): Psychosis and Dandy–Walker complex: report of four cases. In: *General Hospital Psychiatry* 34 (1), S. 102.e7. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2011.08.012.
- Garrity, Abigail G.; Pearlson, Godfrey D.; McKiernan, Kristen; Lloyd, Dan; Kiehl, Kent A.; Calhoun, Vince D. (2007): Aberrant “Default Mode” Functional Connectivity in Schizophrenia. In: *AJP* 164 (3), S. 450–457. DOI: 10.1176/ajp.2007.164.3.450.
- Habas, C.; Kamdar, N.; Nguyen, D.; Prater, K.; Beckmann, C. F.; Menon, V.; Greicius, M. D. (2009): Distinct Cerebellar Contributions to Intrinsic Connectivity Networks. In: *Journal of Neuroscience* 29 (26), S. 8586–8594. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1868-09.2009.

- Ito, M. (1997): Cerebellar microcomplexes. In: *International Review of Neurobiology* 1997 (41), S. 475–487.
- Ivry, Richard B.; Keele, Steven W. (1989): Timing functions of the cerebellum. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 1989 // 1 (2), S. 136–152. DOI: 10.1162/jocn.1989.1.2.136.
- Kasperek, Tomas; Rehulova, Jitka; Kerkovsky, Milos; Sprlakova, Andrea; Mechl, Marek; Mikl, Michal (2012): Cortico-cerebellar functional connectivity and sequencing of movements in schizophrenia. In: *BMC Psychiatry* 2012 (1), S. 17. DOI: 10.1186/1471-244X-12-17.
- Kennedy, D. P.; Redcay, E.; Courchesne, E. (2006): Failing to deactivate: Resting functional abnormalities in autism. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (21), S. 8275–8280. DOI: 10.1073/pnas.0600674103.
- Klinke, Rainer; Bauer, Hans-Christian; Silbernagl, Stefan (Hg.) (2005): Physiologie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Konrad, A.; Winterer, G. (2007): Disturbed Structural Connectivity in Schizophrenia Primary Factor in Pathology or Epiphenomenon? In: *Schizophrenia Bulletin* 34 (1), S. 72–92. DOI: 10.1093/schbul/sbm034.
- Krienen, F. M.; Buckner, R. L. (2009): Segregated Fronto-Cerebellar Circuits Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. In: *Cerebral Cortex* 2009 (10), S. 2485–2497. DOI: 10.1093/cercor/bhp135.
- Kühn, Simone; Romanowski, Alexander; Schubert, Florian; Gallinat, Jürgen (2012): Reduction of cerebellar grey matter in Crus I and II in schizophrenia. In: *Brain Struct Funct* 217 (2), S. 523–529. DOI: 10.1007/s00429-011-0365-2.
- Kvitvik Aune, Ingerline; Bugge, Erlend (2014): Schizophrenia in a Young Man with Dandy-Walker Variant. In: *Biological Psychiatry* 75 (5), S. e9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.034.
- Landin-Romero, R.; McKenna, P.J.; Salgado-Pineda, P.; Sarró, S.; Aguirre, C.; Sarri, C. et al. (2014): Failure of deactivation in the default mode network: a trait marker for schizophrenia? In: *Psychol. Med.* 2014, S. 1–11. DOI: 10.1017/S0033291714002426.
- Langarica, M.; Peralta, V. (2005): Psicosis asociada a megacisterna magna. In: *Anales del sistema sanitario de Navarra* 28 (1), S. 119–121.
- Leiner, HC.; Leiner, A. L.; Dow, RS. (1991): The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive, and language skills. In: *Behavioural*



*Brain Research* 1991 (44(2)), S. 113–128. DOI: 10.1016/S0166-4328(05)80016-6.

Liddle, E. B.; Bates, A. T.; Das, D.; White, T. P.; Groom, M. J.; Jansen, M. et al. (2012): Inefficient cerebral recruitment as a vulnerability marker for schizophrenia. In: *Psychol. Med.* (43), S. 169–182. DOI: 10.1017/S0033291712000992.

Logothetis, Nikos K.; Wandell, Brian A. (2004): Interpreting the BOLD Signal. In: *Annu. Rev. Physiol.* 66 (1), S. 735–769. DOI: 10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845.

Maloku, E.; Covelo, I. R.; Hanbauer, I.; Guidotti, A.; Kadriu, B.; Hu, Q. et al. (2010): Lower number of cerebellar Purkinje neurons in psychosis is associated with reduced reelin expression. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107 (9), S. 4407–4411. DOI: 10.1073/pnas.0914483107.

Manoliu, Ioan-Andrei (2013): Untersuchung der spontanen striatalen Aktivität bei an Schizophrenie erkrankten Patienten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Dissertation. Technischen Universität München, München. Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

Meindl, Thomas; Teipel, Stefan; Elmouden, Rachid; Mueller, Sophia; Koch, Walter; Dietrich, Olaf et al. (2009): Test-retest reproducibility of the default-mode network in healthy individuals. In: *Hum. Brain Mapp.*, S. NA. DOI: 10.1002/hbm.20860.

Möller, Hans-Jürgen; Braun-Scharm, Hellmuth; Deister, Arno; Laux, Gerd (2009): *Psychiatrie und Psychotherapie*. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Ogawa, S.; Lee, T. M.; Kay, A. R.; Tank, D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87 (24), S. 9868–9872.

Ogawa, Seiji (2012): Finding the BOLD effect in brain images. In: *NeuroImage* 62 (2), S. 608–609. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.091.

O'Reilly, J. X.; Beckmann, C. F.; Tomassini, V.; Ramnani, N.; Johansen-Berg, H. (2010): Distinct and Overlapping Functional Zones in the Cerebellum Defined by Resting State Functional Connectivity. In: *Cerebral Cortex* 20 (4), S. 953–965. DOI: 10.1093/cercor/bhp157.

- Pandurangi, Swapna; Pandurangi, Aditya; Matkar, Abhay; Shetty, Nithin; Patil, Preetam (2014): Psychiatric Manifestations Associated With Mega Cisterna Magna. In: *JNP* 26 (2), S. 169–171. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.13040097.
- Papazisis, Georgios; Mastrogianni, Anastasia; Karastergiou, Anastasia (2007): Early-onset schizophrenia and obsessive-compulsive disorder in a young man with Dandy-Walker variant. In: *Schizophrenia Research* 93 (1-3), S. 403–405. DOI: 10.1016/j.schres.2007.03.019.
- Parker, Krystal L.; Narayanan, Nandakumar S.; Andreasen, Nancy C. (2014): The therapeutic potential of the cerebellum in schizophrenia. In: *Front. Syst. Neurosci.* 8. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00163.
- Pomarol-Clotet, E.; Salvador, R.; Sarró, S.; Gomar, J.; Vila, F.; Martínez, Á. et al. (2008): Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? In: *Psychol. Med.* 38 (08). DOI: 10.1017/S0033291708003565.
- Pomarol-Clotet, Edith; Moro, Noemi; Sarró, Salvador; Goikolea, José M.; Vieta, Eduard; Amann, Benedikt et al. (2012): Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. In: *World J Biol Psychiatry* 13 (8), S. 616–626. DOI: 10.3109/15622975.2011.573808.
- Ryan, Molly; Grenier, Ernesto; Castro, Anthony; Nemeroff, Charles B. (2012): New-Onset Psychosis Associated With Dandy-Walker Variant in an Adolescent Female Patient. In: *JNP* 24 (2), S. 241–246. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11090207.
- Sambataro, Fabio; Blasi, Giuseppe; Fazio, Leonardo; Caforio, Grazia; Taurisano, Paolo; Romano, Raffaella et al. (2009): Treatment with Olanzapine is Associated with Modulation of the Default Mode Network in Patients with Schizophrenia. In: *Neuropsychopharmacology* 35 (4), S. 904–912. DOI: 10.1038/npp.2009.192.
- Schalast, Norbert (2003): Patienten des Maßregelvollzugs gemäß § 63 StGB mit geringen Entlassungsaussichten. Unter Mitarbeit von Klaus-Hartmut Behr. Institut für Forensische Psychiatrie der Universität Duisburg-Essen. Essen. Online verfügbar unter [https://www.uni-due.de/imperia/md/content/rke-forensik/projekte/patientendesma\\_\\_regelvollzugsgemae\\_\\_63stgbnichte ntllassbar.pdf](https://www.uni-due.de/imperia/md/content/rke-forensik/projekte/patientendesma__regelvollzugsgemae__63stgbnichte ntllassbar.pdf), zuletzt geprüft am 28.12.2014.

- Schmahmann, Jeremy D.; Sherman, Janet C. (1998): The cerebellar cognitive affective syndrome. In: *Brain* 1998 (121), S. 561–579. DOI: 10.1093/brain/121.11.2202.
- Schneider, Frank; Fink, Gereon R. (2007): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Heidelberg: Springer Medizin.
- Shehzad, Z.; Kelly, A. M. C.; Reiss, P. T.; Gee, D. G.; Gotimer, K.; Uddin, L. Q. et al. (2009): The Resting Brain: Unconstrained yet Reliable. In: *Cerebral Cortex* 19 (10), S. 2209–2229. DOI: 10.1093/cercor/bhn256.
- Sheline, Y. I.; Barch, D. M.; Price, J. L.; Rundle, M. M.; Vaishnavi, S. N.; Snyder, A. Z. et al. (2009): The default mode network and self-referential processes in depression. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (6), S. 1942–1947. DOI: 10.1073/pnas.0812686106.
- Sidana, Aninda; Sarkar, Sukanto; Balasundaram, Sivaprakash; Praharaj, Samir Kumar (2013): Increased Sensitivity to Atypical Antipsychotics in a Patient With Dandy-Walker Variant With Schizophrenia. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 25 (3), S. E31. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.12070162.
- Sorg, C.; Manoliu, A.; Neufang, S.; Myers, N.; Peters, H.; Schwerthoffer, D. et al. (2012): Increased Intrinsic Brain Activity in the Striatum Reflects Symptom Dimensions in Schizophrenia. In: *Schizophrenia Bulletin* 39 (2), S. 387–395. DOI: 10.1093/schbul/sbr184.
- Sorg, Christian; Riedl, Valentin; Mühlau, Mark; Calhoun, Vince D.; Eichele, Tom; Läer, Leonhard et al. (2007): Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (47), S. 18760–18765. DOI: 10.1073/pnas.0708803104.
- Statistische Bundesamt, Zweigstelle Bonn (Hg.) (2014): Cost of illness by provider and gender. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Online verfügbar unter [https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=98071157&nummer=556&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=20365078](https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=98071157&nummer=556&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=20365078), zuletzt aktualisiert am 26.12.2014, zuletzt geprüft am 26.12.2014.
- Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn (Hg.) (2013): Diagnosen Diagnosedaten der Krankenhäuser Deutschland Tabelle. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Online verfügbar unter <http://www.gbe-bund.de/oowa921->

install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\_XWD\_FORMPROC?TARGET=&PAGE=\_XWD\_194&OPINDEX=2&HANDLER=\_XWD\_CUBE.SETPGS&DATACUBE=\_XWD\_222&D.001=1000001&D.946=12675, zuletzt aktualisiert am 18.08.2013, zuletzt geprüft am 18.08.2013.

Stephan, K. E.; Friston, K. J.; Frith, C. D. (2009): Dysconnection in Schizophrenia: From Abnormal Synaptic Plasticity to Failures of Self-monitoring. In: *Schizophrenia Bulletin* 35 (3), S. 509–527. DOI: 10.1093/schbul/sbn176.

Strick, Peter L.; Dum, Richard P.; Fiez, Julie A. (2009): Cerebellum and Nonmotor Function. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 32 (1), S. 413–434. DOI: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606.

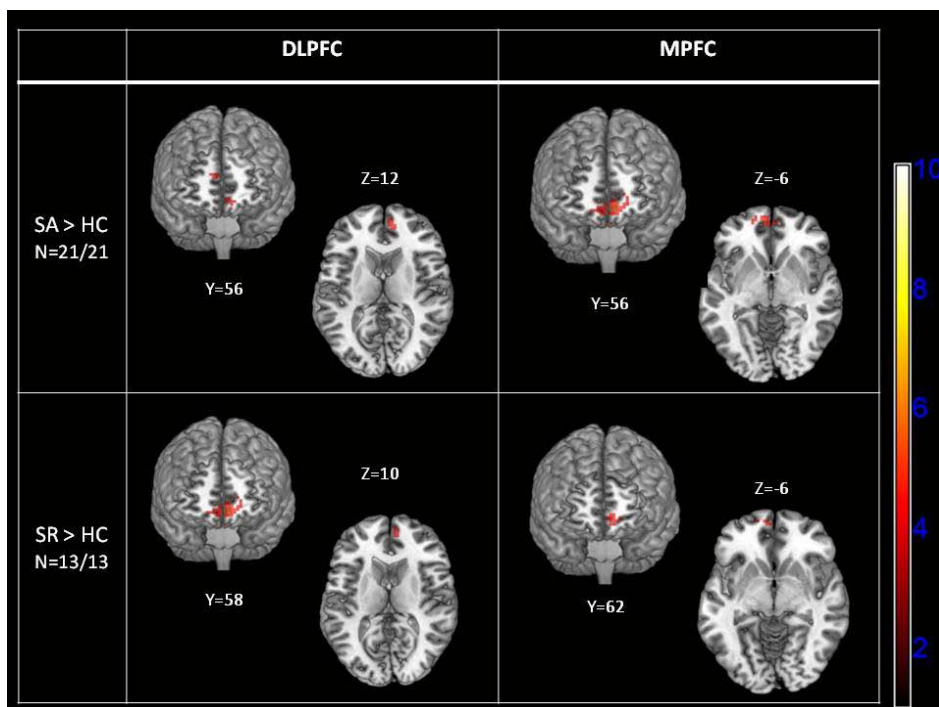
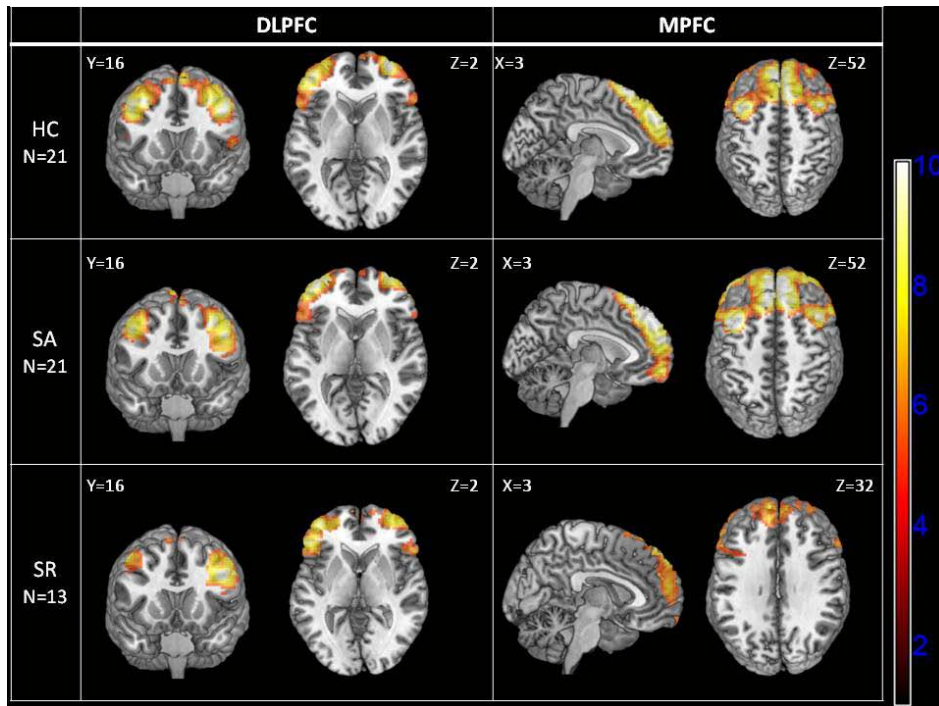
Tang, Jinsong; Liao, Yanhui; Song, Ming; Gao, Jia-Hong; Zhou, Bing; Tan, Changlian et al. (2013): Aberrant Default Mode Functional Connectivity in Early Onset Schizophrenia. In: *PLoS ONE* 8 (7), S. e71061. DOI: 10.1371/journal.pone.0071061.

Turner, S. J.; Poole, R.; Nicholson, M. R.; Ghadiali, E. J. (2001): Schizophrenia-like psychosis and Dandy–Walker variant. In: *Schizophrenia Research* 48 (2-3), S. 365–367.

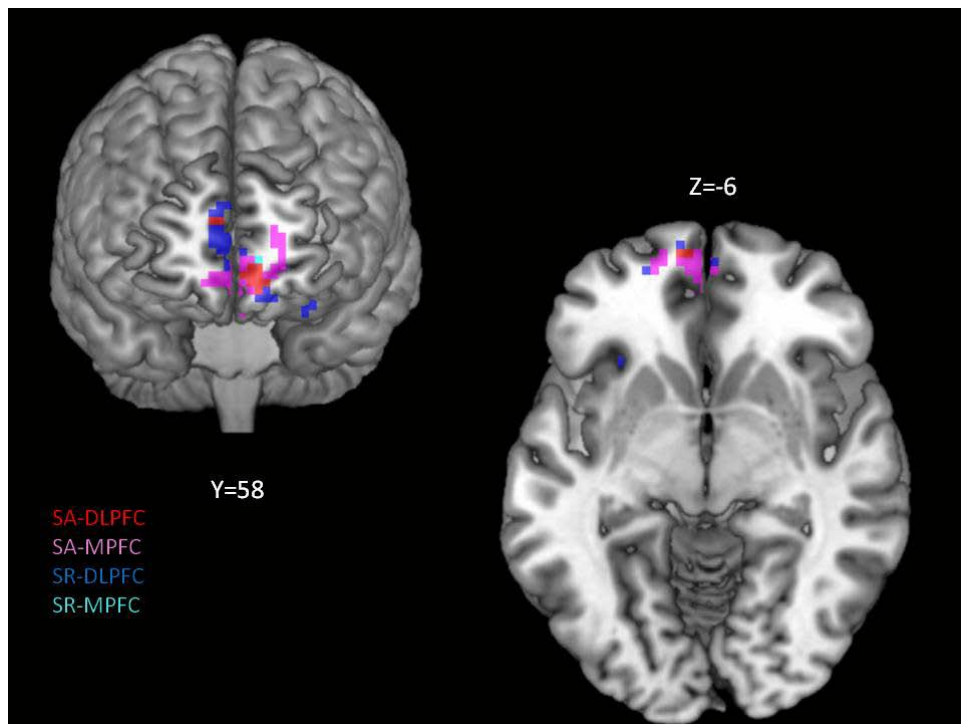
Whitfield-Gabrieli, Susan; Thermenos, Heidi W.; Milanovic, Snezana; Tsuang, Ming T.; Faraone, Stephen V.; McCarley, Robert W. et al. (2009): Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 (4), S. 1279–1284. DOI: 10.1073/pnas.0809141106.

Wilde, Barbara (2004): Der Beitrag des Kleinhirns zu neuropsychologischen Funktionen. Dissertation. Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Dresden. Institut für Psychologie. Online verfügbar unter <http://d-nb.info/97727909X/34>, zuletzt geprüft am 28.12.2014.

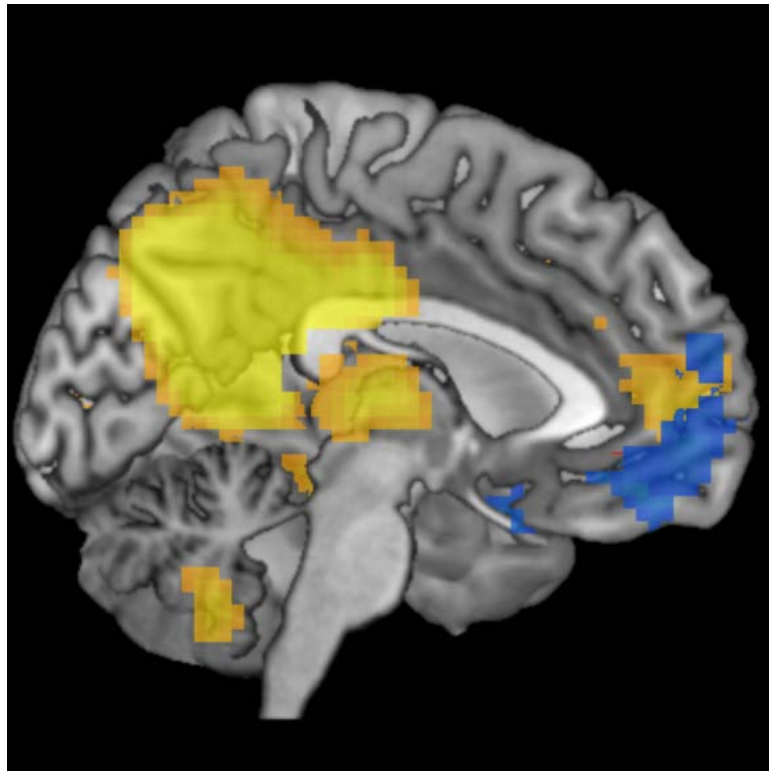
## 9. Anhang



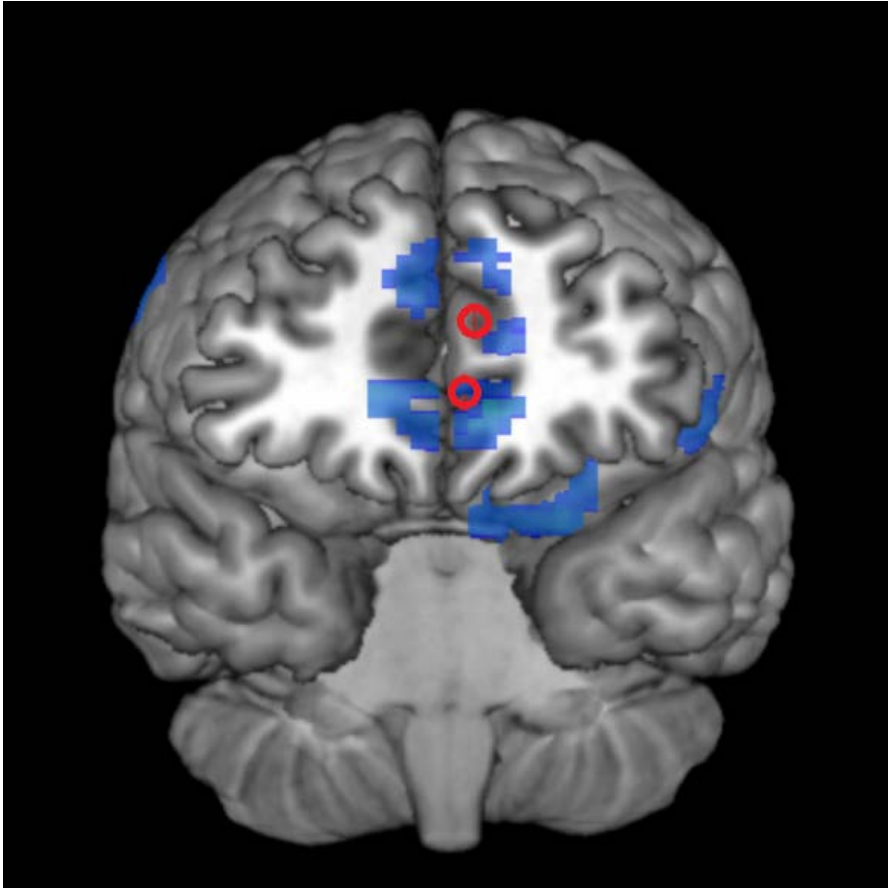
Ergebnisse der gruppeinternen und der gruppenvergleichenden Analyse



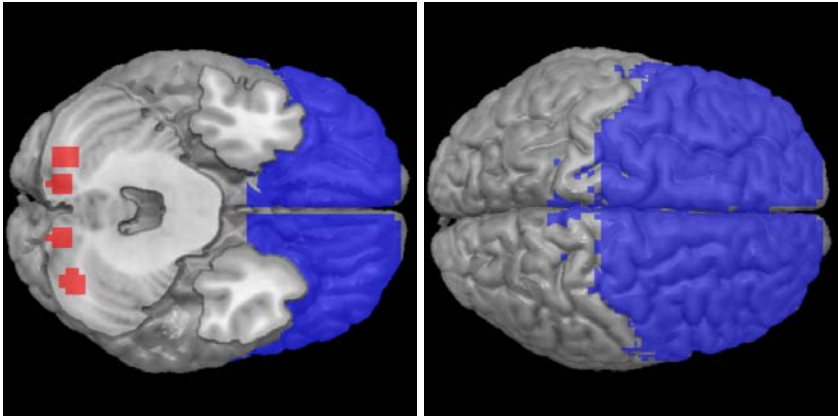
Ergebnisse der gruppenvergleichenden Analyse in einer simultanen Darstellung. SA = Schizophrene im Status der Psychose, SR = Schizophrene im Status der Remission – jeweils in höherer Aktivierung als in die Kontrollgruppe. MPFC und DLPFC nach der funktionellen Konnektivität bei Krienen und Buckner 2009 zur jeweiligen ROI benannt.



DMN (gelb) sowie Hotspots der Gruppenkontraste (blau)



Hotspots der Gruppenkontraste (blau) bei leichter Reklination zur weiteren Darstellung der durch Landin-Romero et al. 2014 und Whitfield-Gabrieli et al. 2009 beschriebenen Koordinaten (rot).



Maske für die Zielregion (blau) sowie die ROI im Cerebellum (rot)

**Tabelle 1: Demographische und klinische Parameter der Studienteilnehmer<sup>3</sup>.** <sup>1</sup>Zweistichproben-t-Test, <sup>2</sup> abhängiger t-Test; \*signifikant (p < 0,05, Bonferroni-korrigiert für multiple Vergleiche). Abkürzungen: HC, gesunde Kontrollprobanden; SA: schizophrene Patienten im Status der akuten Psychose; SR: schizophrene Patienten im Status der Remission; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; GAF, Global Assessment of Functioning Scale; CPZ, Chlorpromazin-Äquivalenzdosis; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.<sup>3</sup> aus Manoliu 2013; Sorg et al. 2012

	HC (n=21)	SA (n=21)	SR (n=13)	SA (n=21) vs HC (n=21) <sup>1</sup>		SR (n=13) vs HC (n=13) <sup>1</sup>		SA (n=13) vs SR (n=13) <sup>2</sup>	
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	T- Wert	p- Wert	T- Wert	p- Wert	T- Wert	p- Wert
Alter	33,57 (13,6)	34,05 (12,27)	33,69 (10,53)	-0,121	0,904	-0,330	0,745		
Sex (m/w)	10/11	10/11	9/4						
PANSS									
Gesamt	30,14 (0,65)	80,76 (20,77)	52,75 (13,93)	8,96	0,000*	3,24	0,004*	6,46	0,000*
Positiv	7,05 (0,22)	19,4 (6,09)	11,92 (3,63)	9,09	0,000*	4,80	0,000*	3,21	0,008*
Negativ	7,10 (0,44)	21,14 (8,20)	13,58 (5,63)	7,84	0,000*	4,10	0,000*	3,34	0,007*
Global	16,05 (0,22)	39,81 (11,06)	27,25 (8,30)	9,84	0,000*	4,85	0,000*	4,47	0,001*
GAF	99,76 (1,09)	39,62 (11,68)	59,25 (14,44)	-23,49	0,000*	-10,04	0,000*	-3,62	0,004*
CPZ		388,61 (384,67)	206,95 (189,67)					1,28	0,227



**Tabelle 2:** Individuelle Medikation der Patienten  
nach Manoliu 2013; Sorg et al. 2012.

Pat. – Nr.	1. fMRT-Ruhemessung im Status der akuten Psychose	2. fMRT-Ruhemessung im Status der Remission
1	20 mg Olanzapin	400 mg Clozapin
2	100 mg Clozapin, 80 mg Ziprasidon	<i>Keine Medikation</i>
3	30 mg Olanzapin, 15 mg Aripiprazol	<i>Keine Zweitmessung</i>
4	10 mg Olanzapin, 5 mg Risperidon	2 mg Risperidon
5	30 mg Olanzapin, 5 mg Risperidon	<i>Keine Zweitmessung</i>
6	<i>Keine Medikation</i>	<i>Keine Zweitmessung</i>
7	12,5 mg Olanzapin, 6 mg Paliperidon	<i>Keine Medikation</i>
8	<i>Keine Medikation</i>	6 mg Paliperidon
9	20 mg Olanzapin	12,5 Olanzapin
10	400 mg Quetiapin, 9 mg Paliperidon	<i>Keine Medikation</i>
11	25 mg Olanzapin	<i>Keine Medikation</i>
12	30 mg Olanzapin, 50mg Clozapin	300 mg Clozapin
13	30 mg Olanzapin, 5 mg Risperidon	600 mg Quetiapin
14	400 mg Quetiapin, 5 mg Risperidon	<i>Keine Zweitmessung</i>
15	25 mg Olanzapin, 50 mg Clozapin	<i>Keine Zweitmessung</i>
16	400 mg Amilsuprid, 5mg Risperidon	600 mg Amilsuprid, 400 mg Quetiapin
17	<i>Keine Medikation</i>	600 mg Quetiapin, 5 mg Risperidon
18	200 mg Amilsuprid, 15 mg Aripiprazol	<i>Keine Zweitmessung</i>
19	30 mg Olanzapin, 400 mg Quetiapin	<i>Keine Zweitmessung</i>
20	15 mg Olanzapin	<i>Keine Zweitmessung</i>
21	200 mg Clozapin, 12mg Paliperidon	450 mg Clozapin, 15 mg Aripiprazol

## 10. Danksagung

Ich bedanke mich an erster Stelle bei allen Studienteilnehmern, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Weiter möchte ich mich bei dem Lehrstuhlinhaber der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Herrn Univ.-Prof Dr. Hans Förstl, bedanken, dass ich an seinem Lehrstuhl die Möglichkeit hatte, klinisch wissenschaftliches Arbeiten mit der Anfertigung dieser Dissertation erlernen zu können.

Vor allem bedanke ich mich bei Herrn Dr. Christian Sorg für das immer offene Ohr und die auch ansonsten exzellente Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit, sowie seinem Forschungsteam - insbesondere auch bei Herrn Dr. Andrei Manoliu und Herrn Dr. Henning Peters - für zahlreiche Hilfestellungen auch bei den oft komplexen Programmen und Dateiformaten.

Für die stets motivierenden Worte und die logistische Unterstützung gilt mein besonderer Dank Frau Dr. Anna C. Meier sowie meiner Mutter Frau Johanna Huber. Eine Fertigstellung während der vollen Berufstätigkeit und einem Wohnort außerhalb Münchens wäre ansonsten deutlich verzögert worden und hätte den ein oder anderen guten Gedanken sicherlich zeitlich so überdehnt, dass er abgerissen wäre.