

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

**Untersuchung der spontanen striatalen Aktivität
bei an Schizophrenie erkrankten Patienten mittels
funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)**

Ioan-Andrei Manoliu

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.

Vorsitzende/r:

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

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. J. G. H. Bäuml

2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

3. Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen

Die Dissertation wurde am 07.05.2013 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.05.2014
angenommen.

Für meine Eltern Elena und Ioan

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ZUSAMMENFASSUNG / ABSTRACT	6
1. EINLEITUNG	11
1.1. MOTIVATION	11
1.2. THEORETISCHE UND METHODISCHE GRUNDLAGEN	14
1.2.1. DIE DOPAMINHYPOTHESE DER SCHIZOPHRENIE	14
1.2.2. DIE DYSKONNEKTIONSHYPOTHESE DER SCHIZOPHRENIE	16
1.2.3. FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (fMRT)	19
1.3. WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNG	24
2. METHODEN	25
2.1. STUDIENTEILNEHMER	25
2.2. KLINISCHE UND PSYCHOMETRISCHE CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENTEILNEHMER	30
2.3. MRT-DATENERHEBUNG UND PROZESSIERUNG	31
2.4. STATISTISCHE ANALYSEN	37
3. ERGEBNISSE	39
3.1. DAS BASALGANGLIEN-NETZWERK	39
3.2. DAS BASALGANGLIEN-NETZWERK IM STATUS DER PSYCHOSE	41
3.3. DAS BASALGANGLIEN-NETZWERK IM STATUS DER REMISSION	43
3.4. KONTROLLPARAMETER	45
4. DISKUSSION	46
4.1. DAS BASALGANGLIEN-NETZWERK	47
4.2. DAS BASALGANGLIEN-NETZWERK IM STATUS DER PSYCHOSE	49
4.3. DAS BASALGANGLIEN-NETZWERK IM STATUS DER REMISSION	50
4.4. KONTROLLPARAMETER	52
5. SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK	55
6. LITERATURVERZEICHNIS	57
7. ANHANG	67
EIGENE PUBLIKATIONEN	73
DANKSAGUNG	75

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BGN	Basalganglien-Netzwerk
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CPZ	Chlorpromazin-Äquivalentdosis
DSM-IV	Diagnosics and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
EPI	Echo planar imaging
FDR	False Discovery Rate
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field of View
GAF	Global Assesment of Functioning
HC	Gesunde Kontrollprobanden
ICA	Independent Component Analysis
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
O ₂	Sauerstoff
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Region of interest (Region von Interesse)
rs-fMRT	Resting-State fMRT (Ruhe-fMRT)

SA	Schizophrene Patienten im Status der akuten Psychose
SD	Standardabweichung
SM	Spatial Map (Räumliche Karte)
SNR	Signal-to-noise ratio
SPM8	Statistical Parametral Mapping 8
SR	Schizophrene Patienten im Status der Remission
Tab.	Tabelle
TC	Timecourse (Zeitverlauf)
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
VBM	Voxel-based morphometry
WHO	World Health Organization

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Schizophrenie ist eine schwere psychiatrische Erkrankung, deren Ätiologie größtenteils noch ungeklärt ist. Obwohl eine striatale dopaminerge Dysbalance bereits beschrieben wurde, sind ihre Auswirkungen auf die neuronale Aktivität innerhalb des Striatums nach wie vor unklar.

Ziel: Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der intrinsischen Aktivität striataler Neuronen unter Ruhebedingung bei schizophrenen Patienten im Status der akuten Psychose und der Remission.

Methoden: 21 an Schizophrenie erkrankte Patienten und 21 gesunde Kontrollprobanden wurden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie unter Ruhebedingungen (Ruhe-fMRT) und struktureller MRT untersucht. Die Patienten wurden sowohl im Status der akuten Psychose (n=21) als auch im Durchschnitt 9 Monate später im Status der Remission untersucht (verbleibende n=13). Die Ruhe-fMRT Daten wurden mittels Independent Component Analysis in 40 Komponenten zerlegt, die jeweils durch räumliche Karten synchroner intrinsischer Aktivität und deren assoziierten Zeitverlauf der Fluktuationen des blood-oxygen-level-dependent (BOLD) Signals charakterisiert sind. Diejenige Komponente, die das Basalganglien-Netzwerk repräsentierte, wurde ausgewählt und hinsichtlich potentieller Gruppenunterschiede sowie möglicher Korrelationen mit dem Schweregrad von Positiv- und

Negativsymptomen untersucht, die mit der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) erhoben wurden.

Ergebnisse: Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden war bei schizophrenen Patienten im Status der akuten Psychose die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des dorsalen/assoziativen Striatums erhöht und korrelierte mit dem Schweregrad der Positivsymptomatik (Wahnideen und Halluzinationen). Im Status der Remission war die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des ventralen/limbischen Striatums erhöht und korrelierte mit dem Schweregrad der Negativsymptomatik (Affektverflachung und emotionaler Rückzug). Die Ergebnisse wurden für die Höhe der Dosierung der antipsychotischen Medikation sowie für das striatale Volumen korrigiert.

Schlussfolgerung: Diese Befunde demonstrieren erstmalig, dass die neuronale synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Striatums bei schizophrenen Patienten sowohl im Status der akuten Psychose als auch im Status der Remission verändert ist. Diese Veränderungen sind charakteristisch für den jeweiligen Erkrankungsstatus und korrelieren mit dem Schweregrad der Symptomatik.

Die essentiellen Befunde der vorliegenden Arbeit wurden unter dem Titel „Increased Intrinsic Brain Activity Reflects Symptom Dimensions in Schizophrenia“ in *Schizophrenia Bulletin*, 2013, 39: 387 – 395 veröffentlicht.

Abstract

Context: Schizophrenia is a severe mental disorder whose etiology is still largely unknown. Although a striatal dopaminergic dysbalance has been already described, its effects on the neuronal activity within the striatum are yet unclear.

Objective: The aim of this study was to analyse the intrinsic activity of striatal neurons in patients with schizophrenia both in acute state of psychosis and state of remission during rest.

Methods: 21 patients with schizophrenia and 21 healthy controls were assessed using resting-state functional (rs-fMRI) and structural magnetic resonance imaging. The patients were scanned both during psychosis (n=21) and in average 9 months later during remission (remaining n=13). The rs-fMRI data was decomposed using independent component analysis into 40 independent components, each characterized by spatial maps of synchronous intrinsic activity and associated time-courses of ongoing blood-oxygen-level-dependent (BOLD) signal fluctuations. The independent component representing the Basal Ganglia Network was chosen and tested for between-group differences and possible correlations with symptom scores measured with the positive and negative syndrome scale (PANSS).

Results: Compared to healthy controls, patients with schizophrenia in acute state of psychosis showed increased synchronous intrinsic activity within the dorsal/associative striatum, which was related to

the severity of positive symptoms (delusions, hallucinations). During remission, the synchronous intrinsic activity was increased within the ventral/limbic striatum and correlated with the severity of negative symptoms (blunted affect and emotional withdrawal). All results were corrected for the level of antipsychotic medication as well as for striatal volume.

Conclusion: These results demonstrate for the first time that the synchronous intrinsic neuronal activity within the striatum is altered in patients with schizophrenia both during state of acute psychosis and state of remission. These alterations are characteristic for each state of disease respectively and correlate with the severity of symptoms.

The essential findings of this thesis were published as „Increased Intrinsic Brain Activity Reflects Symptom Dimensions in Schizophrenia“ in *Schizophrenia Bulletin*, 2013, 39: 387 – 395.

Graphische Zusammenfassung / graphical abstract

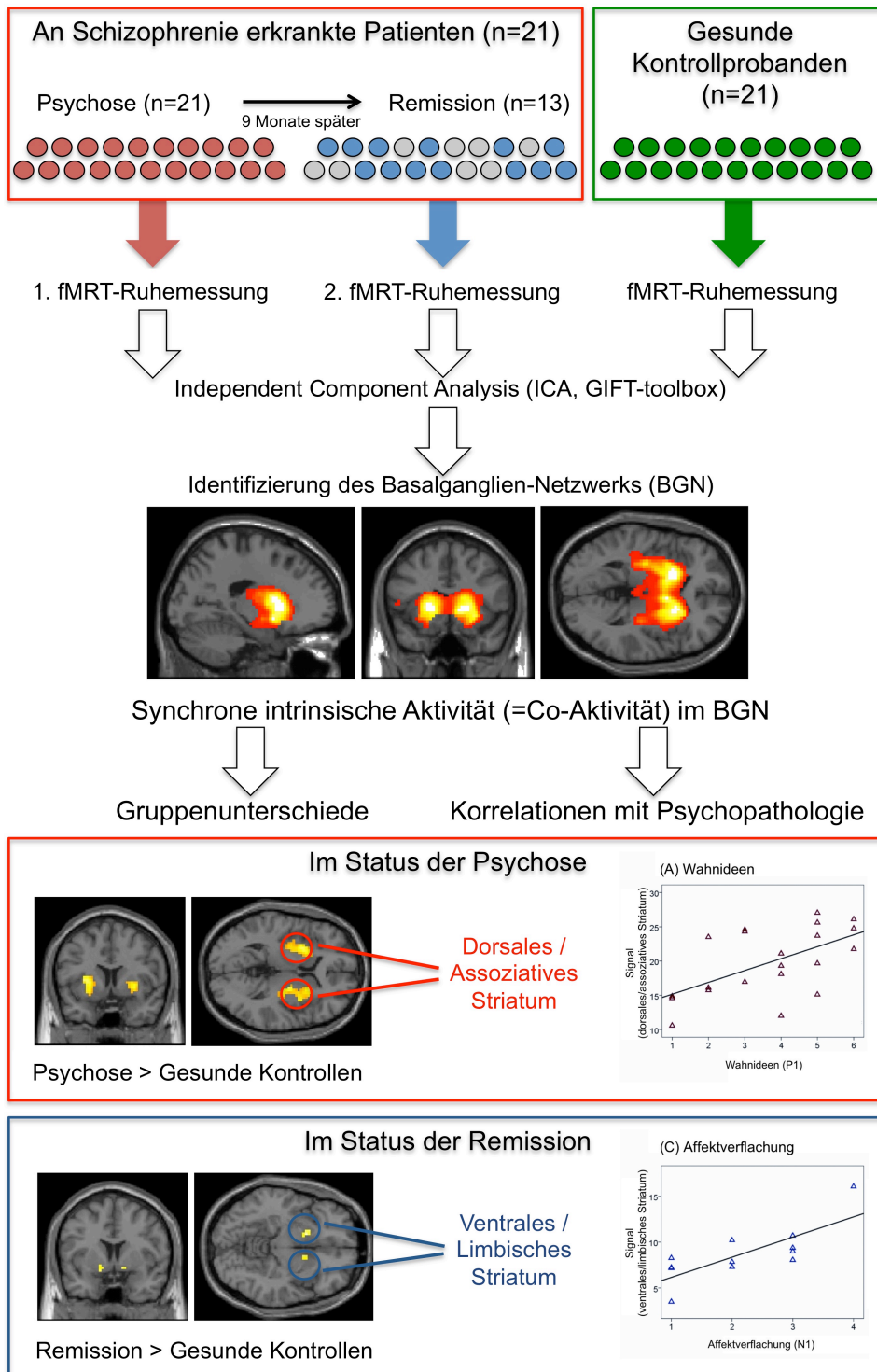


Abb. 1. Zusammenfassung der Studie.

1. Einleitung

1.1. Motivation

Die Schizophrenie ist eine schwere psychiatrische Erkrankung, die durch charakteristische Veränderungen des Denkens, der Wahrnehmung, des Willens, des Affekts und der Leistungsfähigkeit gekennzeichnet ist (Bäumel, 2008; Rentrop, 2012). Diese Veränderungen können rezidivierend oder chronisch auftreten und ein solches Ausmaß erreichen, dass die Fähigkeit der Alltagsbewältigung massiv eingeschränkt ist (Tandon et al., 2009). Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis kommen weltweit kulturunabhängig mit einer Lebenszeitprävalenz von 1% vor (Perala et al., 2007), wobei sie bei Männern einige Jahre früher und im Verhältnis von 1,4 : 1 etwas häufiger auftreten (Aleman et al., 2003). Obwohl die Schizophrenie aufgrund ihres häufig lebenslänglichen Krankheitsverlaufs sowie der symptombedingten extremen Einschränkung des selbstständigen Lebens von der WHO zu den 10 weltweit führenden Ursachen für verlorene krankheitsadjustierte Lebensjahre (DALY; Disability adjusted life years lost) gezählt wird, sind die Ätiologie und Pathophysiologie dieser Erkrankung bis heute ungeklärt (Tandon et al., 2008a). Nach gegenwärtigen Modellen wird eine multifaktorielle Genese im Sinne eines Stress-Vulnerabilitäts-Coping-Modells angenommen (Walker et al., 1997; Jones et al., 2007): Die individuelle Vulnerabilität

repräsentiert die Prädisposition eines jeden Individuums, an einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis zu erkranken. In Kombination mit Stressoren, also externen oder internen Belastungen, kann es zur Manifestation der Erkrankung kommen. Protektive Faktoren wie beispielsweise die Behandlung mit Neuroleptika oder die Teilnahme an psychoedukativen Programmen können den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen und die Wahrscheinlichkeit einer Reexzerbation deutlich verringern (Bäumel et al., 2006; Pitschel-Walz et al., 2006). Welche Mechanismen zu einer erhöhten individuellen Vulnerabilität beitragen, ist jedoch noch immer ungeklärt und gegenwärtig Gegenstand der Forschung (Tandon et al., 2008b). Neben genetischen und neuropathologischen Entstehungsmechanismen werden auch infektiologische sowie neuropsychologischen Ursachen diskutiert (Tandon et al., 2008a).

Gegenwärtig stehen zwei komplementäre Erklärungsmodelle im Fokus der Forschung: Die "Dopaminhypothese der Schizophrenie", die eine Dysbalance der dopaminergen Neurotransmission innerhalb des Striatums und seiner striatokortikalen Bahnen als neurochemisches Korrelat der Schizophrenie betrachtet (Howes et al., 2009a) und die "Dyskonnektionshypothese der Schizophrenie", die eine veränderte Interaktion zwischen verschiedenen Gehirnarealen als neuronales Korrelat der Schizophrenie betrachtet (Stephan et al., 2009). Beide Modelle wurden bereits vor Jahrzehnten formuliert (Fornito et al., 2012), jedoch konnten Sie erst mit dem

Einzug der modernen Methoden des Neuroimaging in-vivo untersucht werden. Die Dopaminhypothese konnte bereits von zahlreichen Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Studien gestützt werden (Howes et al., 2012). So konnte beispielsweise eine Meta-Analyse demonstrieren, dass die dopaminerge Neurotransmission innerhalb des Striatums schizophrener Patienten über vielzählige Studien hinweg deutlich erhöht ist (Fusar-Poli et al., 2013). Es ist jedoch nach wie vor unklar, inwiefern sich diese neurochemische Dysbalance auf die Aktivität striataler Neuronen auswirkt.

Ziel dieser Studie war es, die spontane neuronale Aktivität innerhalb des Striatums bei an Schizophrenie erkrankten Patienten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zu untersuchen. Zum besseren Verständnis der Motivation dieser Studie ist die genaue Kenntnis über die Dopamin- sowie Dyskonnektionshypothese der Schizophrenie unabdingbar. Zudem ist das Verständnis der in der vorliegenden Studie verwendeten Methodik von essentieller Bedeutung. Dementsprechend sollen diese drei Aspekte im Folgenden ausführlich vorgestellt werden.

1.2. Theoretische und methodische Grundlagen

1.2.1. Die Dopaminhypothese der Schizophrenie

Die Dopaminhypothese der Schizophrenie wurde vor mehr als 30 Jahren auf der Grundlage von empirischen Beobachtungen formuliert (Carlsson, 1977; Carlsson, 2006). Es wurde postuliert, dass eine erhöhte dopaminerge Neurotransmission innerhalb des mesolimbischen dopaminergen Systems mit der Positivsymptomatik (beispielsweise Wahnideen oder Halluzinationen) im Zusammenhang stehen könnte, wohingegen eine verringerte dopaminerge Neurotransmission innerhalb des mesokortikalen dopaminergen Systems zur Entstehung der Negativsymptomatik (z.B. Affektverflachung und emotionaler Rückzug) sowie kognitiver Symptomatik beitragen könnte. (Weinberger, 1987; Keshavan et al., 2008). Erst die Einführung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglichte es jedoch die dopaminerge Neurotransmission bei an Schizophrenie erkrankten Patienten innerhalb des Striatums in-vivo zu untersuchen. (Keshavan et al., 2008; Stephan et al., 2009). Zahlreiche Studien konnten bestätigen, dass vor allem die dopaminerge Neurotransmission innerhalb des Striatums ein fundamentales Element der Schizophrenie darstellt (Howes et al., 2012; Fusar-Poli et al., 2013). Die dopaminerge Neurotransmission ist bei an Schizophrenie erkrankten Patienten sowohl während einer akuten Psychose als auch bereits im Prodromalstadium erhöht

(Howes et al., 2009a; Kegeles et al., 2010). Zudem korreliert die erhöhte dopaminerge Neurotransmission innerhalb des Striatums mit dem Schweregrad der Positivsymptomatik, während anti-dopaminerge Medikation (Neuroleptika) bei den meisten Patienten eine Reduktion der Symptomatik bewirkt (Agid et al., 2007).

Es ist aber nach wie vor unklar, welchen Einfluß eine veränderte dopaminerge Neurotransmission im Striatum auf die neuronale Aktivität im Gehirn des Menschen hat. Tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass ein erhöhtes Angebot an Dopamin die spontane neuronale Aktivität innerhalb des Striatums moduliert (Rolls et al., 1984). Zudem gibt es starke Hinweise darauf, dass vor allem eine veränderte spontane neuronale Aktivität innerhalb des Striatums zur Entstehung psychotischer Symptome beitragen könnte (Rolls et al., 2008). Gegenwärtig wird angenommen, dass eine dopaminerge Dysbalance innerhalb des Striatums eine veränderte striatale neuronale Aktivität nach sich zieht (Corlett et al., 2010). Dies könnte konsekutiv eine Störung der mit dem Striatum assoziierten Lernmechanismen sowie eine veränderte Evaluation der Salienz externer und interner Stimuli zu Folge haben (Kapur, 2003). In beiden Fällen handelt es sich um Mechanismen, welche vermutlich zur Entstehung der Positivsymptomatik (z.B. Wahnideen) beitragen (Fletcher et al., 2009).

1.2.2. Die Dyskonnektionshypothese der Schizophrenie

Die Annahme, dass die Schizophrenie nicht mit einzelnen, voneinander abgegrenzte fokale Veränderungen, sondern mit einer fehlerhaften Interaktion zwischen verschiedenen Regionen des Gehirns im Zusammenhang steht, wurde bereits um 1900 vom deutschen Neurologen und Psychiater Carl Wernicke (1848 – 1905) formuliert (Stephan et al., 2009). In seiner Sejunctionshypothese (lat. seiunctio = “Teilung”, “Trennung”) postulierte er, dass die Ursache der Schizophrenie in einer Blockierung von assoziativen Prozessen beziehungsweise deren Fehlleitung durch anatomische Abbrüche von Assoziationsfasern liegen könnte (Wernicke, 1906). Kurze Zeit später stellte der schweizer Psychiater Eugen Bleuler (1857 – 1939) erstmals den Begriff der Schizophrenie vor (Bleuler, 1911). Auch der Begriff “Schizophrenie” (aus dem altgr. σχίζειν: “abspalten“ und ψυχήν: “Zwerchfell”, “Seele”), der sich sinngemäß am ehesten mit dem Begriff “zweigeteilter Seelensitz” übersetzen lässt (Bäumel et al., 2010), griff die Trennung verschiedener mentaler Bereiche bei an Schizophrenie erkrankten Patienten auf und löste den durch den deutschen Psychiater Emil Kraepelin (1856 – 1926) eingeführten Begriff der “dementia praecox” (lat: “vorzeitige Demenz”) ab (Kraepelin, 1899; Stephan et al., 2009).

Erst die Einführung moderner bildgebender Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der funktionellen

Magnetresonanztomographie (fMRT) ermöglichten es, dass diese Gedanken wieder aufgegriffen und experimentell überprüft werden konnten (Friston et al., 1995). Vor dem Hintergrund der neuen Befunde wurde zunächst die "Diskonnektionshypothese der Schizophrenie" formuliert (Friston, 1998), die wenig später zur "Dyskonnektionshypothese der Schizophrenie" umformuliert wurde: Während das lateinische Präfix "Dis" mit "getrennt" zu übersetzen ist, lässt sich das griechische Präfix "Dys" am ehesten mit "fehlerhaft" übersetzen (Stephan et al., 2006). Diese Umformulierung sollte verdeutlichen, dass die Konnektivität neuronaler Netzwerke bei schizophrenen Patienten nicht ausschließlich verringert, sondern heterogen verändert ist (Stephan et al., 2009). Zahlreiche Studien demonstrierten eine Veränderung der globalen funktionellen Konnektivität bei an Schizophrenie erkrankten Patienten (Lynall et al., 2010; Fornito et al., 2012). Andere Studien konnten eine veränderte Konnektivität zwischen einzelnen kortikalen Arealen nachweisen, allen voran zwischen frontalen, temporalen und parietalen Arealen (Garrity et al., 2007; Whitfield-Gabrieli et al., 2009; Skudlarski et al., 2010; White et al., 2010; Camchong et al., 2011; Whitfield-Gabrieli et al., 2012). Jedoch untersuchten alle bisherigen Studien die Konnektivität zwischen kortikalen Arealen, während die Untersuchung der Konnektivität innerhalb subkortikaler Areale weitgehend vernachlässigt wurde. Obwohl vor allem die fundamentale Rolle der striatalen Dysfunktion für die Ätiopathologie der Schizophrenie seit längerer Zeit bekannt ist, fehlt

bisher jegliche Evidenz für eine spezifisch veränderte intrinsische Konnektivität des Striatums in-vivo bei an Schizophrenie erkrankten Patienten in Ruhe.

1.2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Seitdem die funktionelle Magnetresonanztomographie im Frühjahr 1991 erstmalig erfolgreich in einer Studie eingesetzt wurde, hat sich die Methodik rasant weiterentwickelt (Bandettini, 2012). Im Folgenden sollen die Grundlagen der fMRT sowie diejenigen Methoden vorgestellt werden, die in der vorliegenden Arbeit angewandt wurden.

Blood Oxygenation Level Dependent Effect (BOLD-Effekt): Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine Methode, die eine nicht-invasive, indirekte Messung der Aktivität verschiedener Gehirnregionen in-vivo ermöglicht (Bandettini, 2012). Hierbei spielt das Phänomen, dass sich oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin im Magnetfeld unterschiedlich verhalten, eine herausragende Rolle. Während das desoxygenierte Hämoglobin paramagnetisch ist, ist das oxygenierte Hämoglobin diamagnetisch (Ogawa, 2012). Zur Aufrechterhaltung der neuronalen Aktivität im Kortex wird Sauerstoff (O_2) benötigt. Eine Erhöhung der neuronalen Aktivität führt über den Mechanismus der neurovaskuläre Kopplung zu einer Zunahme des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) und somit zu einer regionalen Erhöhung des Anteils von Oxyhämoglobin (Stöcker et al., 2007). Der dadurch entstehende Effekt lässt sich als eine Erhöhung des MR Signals in T_2^* gewichteten Aufnahmen nachweisen, man spricht

hierbei vom Blood Oxygen Level-Dependent (BOLD) Effekt (Ogawa et al., 1990).

Ruhe-fMRT: Das Gehirn verbraucht den Größten Teil der Energie bereits unter Ruhebedingungen (Shulman et al., 2004). Der prozentuale Anstieg des Energieverbrauchs unter Aktivitätsbedingungen liegt bei lediglich 3-5% (Fox et al., 1988). Somit ist anzunehmen, dass das Gehirn auch unter Ruhebedingungen aktiv ist. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass in den unter Ruhebedingungen erhobene fMRT Daten eine niederfrequente, spontane Fluktuation des BOLD-Signals nachzuweisen war, die zudem in funktionell miteinander zusammenhängenden Regionen miteinander korrelierte (Fox et al., 2007). Die Erstbeschreibung eines solchen Befundes konnte zeigen, dass die BOLD-Signalfluktuations im rechten motorischen Cortex signifikant mit denjenigen des linken motorischen Cortex sowie weiteren Regionen, die dem motorischen System zugeordnet werden, korrelierte (Biswal et al., 1995). Das so demonstrierte Netzwerk von regional voneinander getrennten, aber in ihrer Aktivität kohärenten (d.h. co-synchronen) Gehirnregionen im Ruhezustand, wurde als "Intrinsisches Ruhenetzwerk" oder "Intrinsisches Konnektivitätsnetzwerk" (Intrinsic Connectivity Network, ICN) bezeichnet (Biswal, 2012).

Independent Component Analysis. Die Befunde der Erstbeschreibung eines ICNs durch Biswal basierten auf einer Korrelation der

Zeitverläufe des BOLD Signals verschiedener Regionen. Dieses Verfahren, bei dem Zeitverläufe aus a-priori definierten ROIs (regions of interest) extrahiert und anschließend miteinander korreliert werden, um intrinsische Konnektivitätsnetzwerke darzustellen, wird als "Seed-based Analysis" bezeichnet (Greicius et al., 2003). Trotz zahlreicher Vorteile weist dieses Verfahren jedoch einen gravierenden Nachteil auf: die Wahl der Regionen, aus denen die Zeitverläufe des BOLD-Signals extrahiert werden sollen, müssen vom Untersucher empirisch festgelegt werden (Cole et al., 2010). Ein Vergleich zwischen 3 Studien, die ein bestimmtes intrinsisches Konnektivitätsnetzwerk darstellten und hierfür nur minimal voneinander abweichende Koordinaten innerhalb der gleichen Gehirnregion für die Seed-ROI wählten, zeigte eindrücklich, dass die auf diesem Wege berechneten Netzwerke sich stark voneinander unterscheiden (Cole et al., 2010). Eine fMRT-Analysemethode, die diese Problematik dadurch umgeht, dass sie die intrinsischen Konnektivitätsnetzwerke vollständig datengetrieben identifizieren kann, ist die Independent Component Analysis (ICA). Hierbei handelt es sich um ein rechnerisches Verfahren, welches in multivariaten Datensets statistisch voneinander unabhängige Quellen identifizieren kann (Beckmann, 2012). Auf fMRT-Daten angewandt bedeutet das, dass die ICA ein fMRT-Datenset in räumlich voneinander unabhängige Komponenten (independent components, ICs) zerlegt. Diese ICs bestehen jeweils aus einer räumlichen Karte (Spatial map, SM), die intrinsisch miteinander gekoppelte Gehirnregionen abbildet

und mit einem korrespondierenden Zeitverlauf (timecourse, TC) assoziiert ist, der die Fluktuationen des BOLD-Signals repräsentiert (Calhoun et al., 2001). Somit erlauben die Spatial Maps die Darstellung und Beurteilung der räumlichen Konfiguration eines intrinsischen Konnektivitätsnetzwerks, während die TCs eine Beurteilung seines Aktivitätsprofils zulässt.

Intrinsische Konnektivitätsnetzwerke. Seit der Beschreibung des ersten ICNs innerhalb des sensomotorischen Systems wurden zahlreiche weitere intrinsische Konnektivitätsnetzwerke beschrieben, die unter anderem auch im Zusammenhang mit höheren kognitiven Funktionen stehen (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; Seeley et al., 2007; Buckner et al., 2008; Allen et al., 2011). ICNs zeigen Konsistenz über verschiedenen Personen (Damoiseaux et al., 2006), verschiedenen Altersgruppen (Damoiseaux et al., 2008), verschiedenen Zuständen (Greicius et al., 2008) und sind bei psychiatrischen Erkrankungen selektiv gestört (Sorg et al., 2007). Die meisten zum gegenwärtigen Zeitpunkt beschriebenen ICNs weisen einen kortikalen Fokus auf. Jedoch wurden in jüngster Zeit auch subkortikale Netzwerke dargestellt (Kim et al., 2012). Darunter befindet sich auch das Basalganglien-Netzwerk, ein intrinsisches Konnektivitätsnetzwerk, welches sämtliche funktionelle Untereinheiten des Striatums inkludiert und sich sowohl bei gesunden Kontrollprobanden als auch bei psychiatrisch erkrankten Patienten stabil darstellen lässt (Robinson et al., 2009; Allen et al.,

2011; Ystad et al., 2011). Somit war es zum Zeitpunkt der Planung der vorliegenden Studie zum ersten mal möglich, die synchrone intrinsische Aktivität (=Konnektivität) innerhalb des Striatums bei schizophrenen Patienten nicht invasiv und in-vivo zu untersuchen.

1.3. Wissenschaftliche Fragestellung

Aufgrund der herausragenden Bedeutung des Striatums in der Ätiopathogenese der Schizophrenie wurde in der vorliegenden Studie die spontane intrinsische neuronale Aktivität innerhalb des Striatums bei an Schizophrenie erkrankten Patienten untersucht.

Folgende Fragestellungen wurden formuliert: (1) Ist die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Striatums bei an Schizophrenie erkrankten Patienten verändert? (2) Werden mögliche Veränderungen der synchronen intrinsischen Aktivität innerhalb des Striatums durch den Status der Erkrankung moduliert? (3) Korrelieren mögliche Veränderungen der synchronen intrinsischen Aktivität innerhalb des Striatums mit dem Schweregrad der Symptomatik?

2. Methoden

2.1. Studienteilnehmer

Charakterisierung und Untersuchungsprotokoll. 21 Patienten, die die DSM-IV Kriterien für Schizophrenie erfüllten, und 21 gesunde Kontrollprobanden (Healthy controls, HC) nahmen an dieser Studie teil (siehe Tab. 1). Die Studie wurde von der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt. Alle Studienteilnehmer willigten der Teilnahme an dieser Studie schriftlich ein. 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. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden erfolgte über eine öffentliche Ausschreibung. Die Patienten erhielten jeweils zwei fMRT-Ruhemessungen. Die erste Messung erfolgte im Status der akuten Psychose, die zweite Messung im Status der Remission. Die gesunden Kontrollprobanden erhielten lediglich eine fMRT-Ruhemessung. Auf eine zweite Messung wurde 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., 2010). Die klinische Untersuchung aller Studienteilnehmer fand am Tag der fMRT-Messung statt und beinhaltete folgende Untersuchungen: Ein psychiatrisches Anamnesegespräch, eine standardisierte

psychometrische Erhebung der gegenwärtigen psychopathologischen Symptome, ein somatisches Anamnesegespräch, eine vollständige Erhebung der kompletten medizinischen Vorgeschichte, sowie eine Blutentnahme.

	HC (n=21)	SA (n=21)	SR (n=13)	SA (n=21) vs HC (n=21) ¹		SR (n=13) vs HC (n=13) ¹		SA (n=13) vs SR (n=13) ²	
	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

Tab. 1. Demographische und klinische Parameter der Studienteilnehmer³. ¹Zweistichproben-t-Test, ² 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. ³Modifiziert, aus (Sorg et al., 2012).

Einschlusskriterien. Alle Patienten erfüllten die Kriterien für die Diagnose Schizophrenie vom Paranoiden Typus (DSM-IV 295.30). Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 60 Jahren, gegenwärtige psychotische Symptome zum Zeitpunkt der ersten fMRT-Ruhemessung sowie gegenwärtige Remission dieser psychotischen Symptome zum Zeitpunkt der zweiten fMRT-Ruhemessung. Alle Patienten waren zu beiden Untersuchungszeitpunkten frei von gegenwärtigen oder vergangenen schweren neurologischen oder internistischen Erkrankungen, gegenwärtigen oder vergangenen depressiven oder manischen Episoden, Substanzmißbrauch (einzige Ausnahme: Nikotin) und zerebralen Pathologien, die mittels einer strukturellen MRT-Untersuchung nachweisbar sind. Alle Kontrollprobanden waren frei von gegenwärtigen oder vergangenen psychiatrischen, neurologischen oder schweren internistischen Erkrankungen, psychotroper Medikation, Substanzmißbrauch (einzige Ausnahme: Nikotin) und zerebralen Pathologien, die mittels einer strukturellen MRT-Untersuchung nachweisbar sind.

Rekrutierung der Patienten für die Zweitmessung. Die Patienten waren im Status der akuten Psychose stationär in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München untergebracht und wurden im remittierten Zustand weiterhin ambulant betreut. Von 21 Patienten stimmten 13 Patienten einer zweiten Untersuchung im remittierten

Zustand zu. Die zweite Untersuchung fand im Durchschnitt 9 Monate nach dem ersten Untersuchung statt ($t_{MW}= 285,84$ Tage, $t_{SD}=167,66$ Tage). Die verbliebenen 8 Patienten, bei denen durch externe Psychiater ebenfalls eine Remission der psychotischen Symptome diagnostiziert werden konnte, konnten nicht von einer erneuten fMRT-Messung überzeugt werden. Die Untergruppe derjenigen Patienten, die erneut untersucht werden konnte, wies zum Zeitpunkt der zweiten Messung signifikant reduzierte PANSS-Werte auf. Hinsichtlich der Höhe der Medikation oder demographischer Eigenschaften gab es zwischen den beiden Zeitpunkten jedoch keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 1).

Medikation. 3 von 21 Patienten im Status der akuten Psychose und 4 von 13 Patienten im Status der Remission nahmen keine neuroleptische Medikation ein. Alle anderen Patienten erhielten eine Mono- oder duale Therapie mit atypischen Neuroleptika (siehe Tab. 1 für die mittlere Chlorpromazin-Äquivalentdosis (CPZ, (Woods, 2003)) sowie Tab. A1 im Anhang für das individuelle Medikationsprotokoll der Patienten). Die Chlorpromazin-Äquivalentdosis der neuroleptischen Medikation unterschied sich nicht signifikant zwischen den jeweiligen Gruppen zum Zeitpunkt der ersten Messung im Status der akuten Psychose und der zweiten Messung im Status der Remission.

fMRT-Ruhemessung. Die fMRT-Ruhemessung dauerte 10 Minuten. Vor der Messung erhielten die Studienteilnehmer die Anweisung, ihre Augen geschlossen zu halten und während der Messung wach zu bleiben. Um zu gewährleisten, dass die Teilnehmer während der fMRT-Ruhemessung nicht eingeschlafen sind, wurden sie unmittelbar nach der Messung über die Gegensprechanlage befragt. Sowohl vor als auch nach der fMRT-Ruhemessung wurde eine medizinische Untersuchung durchgeführt, um den stabilen Zustand der Studienteilnehmer zu verifizieren und zu erfragen, ob sie sich während des Scans unwohl fühlten oder Beschwerden aufgetreten sind. Kein einziger Studienteilnehmer musste die Ruhe-fMRT Messung vorzeitig abbrechen. Die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Rohdaten wurden teilweise hinsichtlich unabhängiger Fragestellungen im Rahmen weiterer Publikationen sowie daraus resultierenden Dissertationen re-analysiert (Manoliu et al., 2013).

2.2. Klinische und psychometrische Charakterisierung der Studienteilnehmer

Psychiatrische Beurteilung (SCID-I): Die Psychiatrische Diagnosestellung erfolgte auf Grundlage des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV*, (American Psychiatric Association. et al., 2000)). Das dazugehörige strukturierte klinische Interview (*SCID-I, deutsche Version*) wurde zur Symptombeurteilung und Diagnosestellung verwendet.

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): Die PANSS ist ein formalisiertes psychiatrisches Interview, welches insgesamt 30 Symptomdimensionen der Schizophrenie auf einer numerischen siebenstufigen Skala von 1 bis 7 beurteilt. Dabei werden die abgebildeten Symptome in 3 Gruppen unterteilt: Positivsymptomatik (7 items), Negativsymptomatik (7 items) sowie Globalsymptomatik (14 items) (Kay et al., 1987).

Global Assessment of Functioning (GAF): Die GAF ist eine in der psychiatrischen Diagnostik etablierte numerische Skala, die das psychische, soziale und berufliche Funktionsniveau psychiatrischer Patienten auf einer Skala von 0 bis 100 beurteilt und somit eine Beurteilung des allgemeinen Funktionsniveaus erlaubt (Spitzer et al., 1992).

2.3. MRT-Datenerhebung und Prozessierung

MRT-Messung. Die MRT Untersuchungen wurden an einem 3 Tesla Ganzkörper MRT (Achieva, Philips, Niederlande) unter Verwendung einer 8-Kanal Kopfspule durchgeführt. Für die Koregistrierung und volumetrische 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 mm², matrix = 240 x 240, 170 Schichten, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm³). 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 mm², matrix = 80 x 80, 32 Schichten, Schichtdicke = 4 mm, Schichtzwischenraum = 0mm, Voxelgröße 3x3x3 mm³). 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 et al., 1990; Ogawa, 2012).

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). 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 gemittelt 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 ($p = 0,76$).

Independent Component Analysis (ICA). Die ICA ist eine datengetriebene Methode, die es ermöglicht, intrinsische Konnektivitätsnetzwerke innerhalb eines fMRT-Datensets darzustellen, indem die präprozessierten Daten jedes Studienteilnehmers in räumlich unabhängige Komponenten (Independent Components, ICs) zerlegt werden (Beckmann, 2012). In dieser Studie wurde das Softwarepaket GIFT-ICA ((Calhoun et al., 2001); <http://icatb.sourceforge.net>) zur Durchführung der ICA verwendet. Die Schätzung der Anzahl der ICs, welche das vollständig vorhandene Datenset am adäquatesten darstellt, wurde mithilfe der

minimum description length criteria (MDL) berechnet und auf 40 unabhängige Komponenten festgelegt. Um die Sensitivität des ICA Algorithmus für Korrelationen zwischen den Signalfluktuationen innerhalb aller Voxel zu erhöhen und zu gewährleisten, dass die Ergebnisse unabhängig von der ursprünglich individuell unterschiedlichen absoluten Höhe des BOLD-Signals berechnet werden können, wurde vor der ICA eine voxel-weise z-Transformation der präprozessierten Daten durchgeführt, indem von jedem Voxelwert $y_{ijk}(t)$ über den Zeitverlauf hinweg der Mittelwert $\langle y_{ijk} \rangle$ subtrahiert wurde und anschließend durch die Standardabweichung σ_{ijk} geteilt wurde ($\hat{y}_{ijk}(t) = (y_{ijk}(t) - \langle y_{ijk} \rangle) / \sigma_{ijk}$, t Zeit, i,j,k Richtungen im 3-dimensionalen Raum) (Sorg et al., 2007). Die Daten aller Studienteilnehmer wurden daraufhin zusammengefügt und mithilfe einer 2-stufigen Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA) reduziert. Die anschließende ICA wurde auf Grundlage des Infomax-Algorithmus (Calhoun et al., 2001) durchgeführt. Um die Stabilität der geschätzten unabhängigen Komponenten zu gewährleisten, wurde die ICA mithilfe einer in der GIFT-ICA toolbox implementierten Funktion (ICASSO) 40 mal wiederholt (Damaraju et al., 2010; Allen et al., 2011). Die hieraus resultierenden gemittelten Gruppenkomponenten wurden daraufhin für jeden Studienteilnehmer zurückrekonstruiert, so dass für jeden einzelnen Studienteilnehmer pro fMRT-Ruhemessung jeweils 40 ICs berechnet wurden. Diese ICs sind jeweils charakterisiert durch (1) eine

räumliche Karte (spatial map, SM), in der das Ausmaß an synchroner intrinsischer Aktivität in Form von z-Werten für jedes Voxel abgebildet wird sowie (2) einen charakteristischen Zeitverlauf (timecourse, TC), der die zeitliche Aktivität dieser ICs abbildet. In ihrer Gesamtheit repräsentieren diese beiden Maße zu jedem Zeitpunkt der fMRT-Ruhemessung den jeweiligen Beitrag dieser IC zum gesamten gemessenen BOLD-Signal. Um die initial herausgerechnete individuelle Varianz der synchronen Aktivität innerhalb der intrinsischen Konnektivitätsnetzwerke zu erhalten ohne den normalisierten Zeitverlauf zu verändern, wurde abschließend der anfänglich berechnete Skalierungsfaktor σ_{ijk} durch voxel-weise Multiplikation wieder in das Datenset reintegriert (Sorg et al., 2007).

Identifizierung des Basalganglien-Netzwerks (BGN). Mittels ICA wurden für jeden Studienteilnehmer 40 ICs berechnet. Um das Basalganglien-Netzwerk (BGN) zu identifizieren, wurde eine Maske konstruiert, welche das Striatum (Putamen und Nucleus Caudatus) repräsentiert. Die Konstruktion dieser Maske erfolgte unter der Verwendung des Softwarepaketes “WFU-Pickatlas” (<http://www.fmri.wfubmc.edu/>). Anschließend wurden die räumlichen Muster aller 40 ICs mit dieser Maske korreliert. Die IC mit dem höchsten Korrelationskoeffizienten wurde ausgewählt (siehe Abb. 2 sowie Abb. A1, Tab. A2 und Tab A3 im Anhang). Die somit identifizierte IC, die im Folgenden als BGN bezeichnet wird, entsprach

vollständig bereits veröffentlichten Beschreibungen (Allen et al., 2011).

Voxel-based-Morphometry (VBM). Zur Präprozessierung und Analyse wurde das Softwarepaket Voxel Based Morphometry (VBM8, (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) verwendet. Die anatomischen Bilder wurden für Bias-field Inhomogenitäten korrigiert und mithilfe von linearen und nicht-linearen Transformationen registriert. Das Gewebe wurde in grauer Substanz (gray matter, GM), weißer Substanz (white matter, WM) und zerebrospinaler Flüssigkeit (cerebrospinal fluid, CSF) klassifiziert und aufgeteilt (Ashburner et al., 2005). Die hieraus resultierenden GM Bilder wurden für die weitere Analyse berücksichtigt. Die Bilder wurden mit einem Gauss-Kernel (8mm, FWHM) geglättet. Anschließend wurden die gemittelten Volumina für das bilaterale ventrale und dorsale Striatum berechnet und auf Gruppenunterschiede getestet (Zwei-Stichproben T-Test, $p < 0.05$). Desweiteren wurden voxel-weise T-Tests durchgeführt, um potentielle Gruppenunterschiede zu untersuchen (Zwei-Stichproben T-Test, $p < 0.05$, FDR-Korrektur). Zudem wurde der gemittelte VBM-Wert als Kovariate in den oben beschriebenen Analysen der funktionellen Daten verwendet.

2.4. Statistische Analysen

Gruppenunterschiede. Um die Spatial Maps der ausgewählten ICs statistisch zu evaluieren, wurde für jede Gruppe mit SPM8 ein Einstichproben-t-Test berechnet ($p < 0,05$, FDR-korrigiert, siehe Abb. 2). Um potentielle Gruppenunterschiede statistisch zu evaluieren, wurde für die Spatial Maps der jeweiligen Gruppen ein Zweistichproben-t-Test berechnet. Um auszuschließen, dass die hierbei beobachteten Effekte auf anatomischen Unterschieden zwischen der Patienten- und der Probandengruppe zurückzuführen sind, wurde das striatale Volumen als Kovariate in der statistischen Analyse berücksichtigt ($p < 0,05$, FDR-korrigiert, siehe Abb. 3 und Abb. 4).

Korrelationen mit behavioralen Maßen. Um bei schizophrenen Patienten den Zusammenhang zwischen synchroner intrinsischer Aktivität innerhalb des Striatums und dem Schweregrad der Symptomatik zu untersuchen, wurde ein regionenspezifischer Ansatz gewählt (Region of interest, ROI). Die Koordinaten der ROIs für die Unterteilung des Striatums in funktionelle Subsysteme (dorsal/assoziativ und ventral/limbisch) wurde unabhängig vom vorhandenen Datenset aus einer vorhergehenden Bildgebungsstudie entnommen (Martinez et al., 2003). Die ROIs wurden mit Hilfe des Softwarepaketes "MARSBAR" erstellt (Release 0.42, <http://marsbar.sourceforge.net/>), hatten ein Radius von 6mm und

waren innerhalb des rechten und linken dorsalen (assoziativen) Striatums (+/-24, 12, 0) sowie innerhalb des rechten und linken ventralen (limbischen) Striatums (+/- 12, 9, -9) lokalisiert. Die z-Werte wurden aus jeder ROI extrahiert, über die korrespondierenden bilateralen ROI-Paare gemittelt und mit den jeweiligen PANSS-scores korreliert (partielle Korrelation mit striatalem Volumen und CPZ als Kovariaten, siehe Abb.3 und Abb. 4).

3. Ergebnisse

3.1. Das Basalganglien-Netzwerk

Mittels Independent Component Analysis (ICA) wurden die fMRT-Ruhedaten aller Teilnehmer in 40 unabhängige Komponenten (Independent Components, ICs) zerlegt. Anschließend wurde das Basalganglien-Netzwerk (BGN) für jeden Teilnehmer identifiziert, indem voxel-weise multiple räumliche Korrelationen zwischen allen ICs und einer striatalen Maske durchgeführt wurden. Diejenige IC mit dem höchsten Korrelationskoeffizienten wurde ausgewählt (siehe Tab. A2 im Anhang). Die räumliche Konfiguration des BGNs war über alle Gruppen und fMRT-Ruhemessungen hinweg konsistent und entsprach bereits veröffentlichten Beschreibungen (Allen et al., 2011). Das BGN beinhaltete das Striatum (Nucleus Caudatus, Putamen), den Globus Pallidus und den Thalamus (siehe Abb. 2, Einstichproben-t-Test, $p < 0,05$, Korrektur für false discovery rate (FDR)). Zudem wiesen 3 weitere ICs mit überwiegend kortikalen Anteilen kleinere räumliche Beteiligungen des Striatums auf (siehe Abb. A1, Tab. A2 und Tab. A3 im Anhang). Jedoch war innerhalb dieser drei ICs mit striataler Beteiligung keine Gruppenunterschiede nachweisbar ($p < 0,05$, FDR-korrigiert sowie $p < 0,001$, nicht korrigiert).

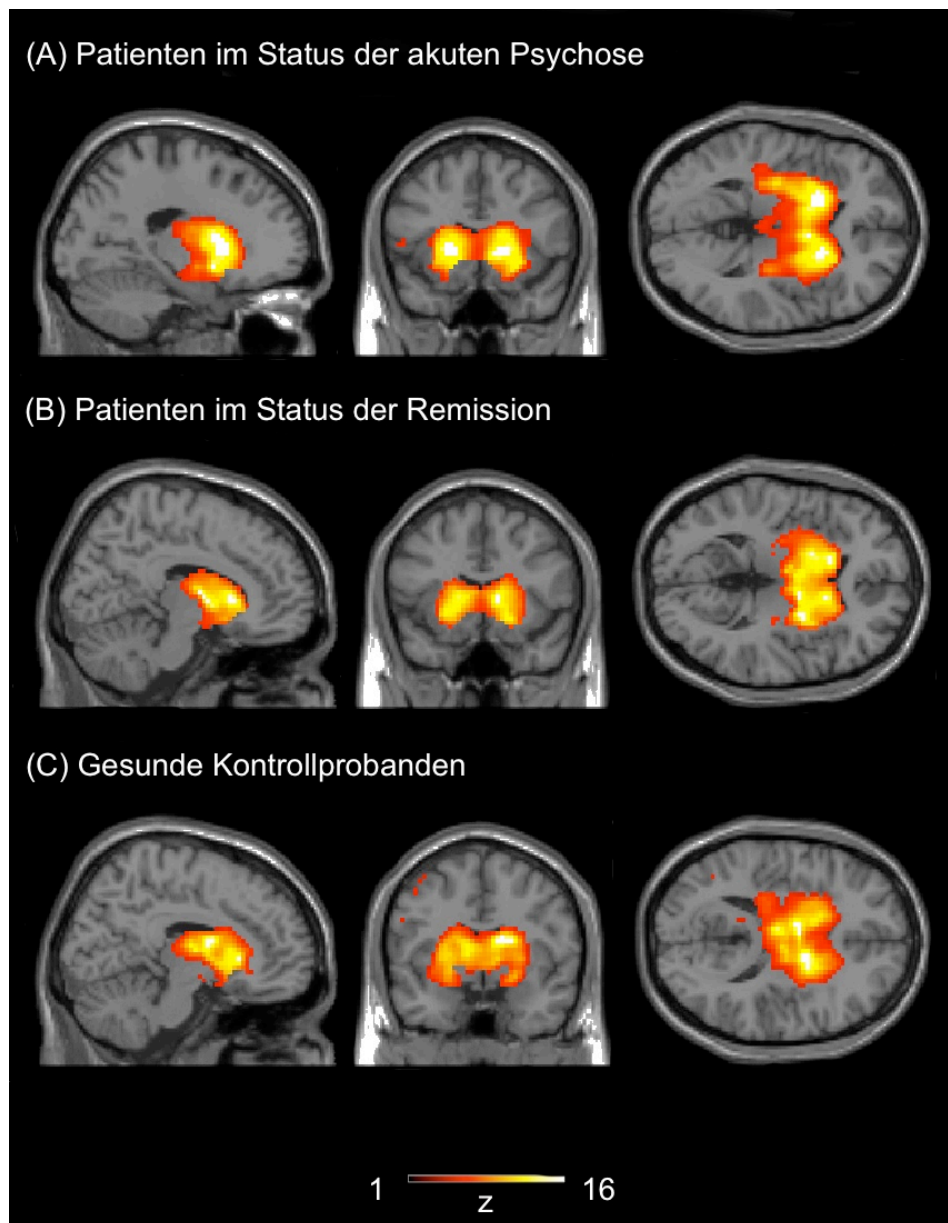


Abb. 2. Das Basalganglien-Netzwerk. Die hier dargestellten räumlichen Karten repräsentieren für jede Gruppe alle Voxel, die eine signifikante synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Basalganglien-Netzwerks (BGN) aufweisen (Einstichproben-t-Test, $p < 0,05$, FDR-korrigiert). Das BGN beinhaltet das Striatum, den Globus Pallidus und den Thalamus. Die Karten wurden zur besseren Visualisierung auf einer hochauflösenden T1-gewichteten MR-Aufnahme abgebildet. Der Farbbalken repräsentieren die korrespondierenden z-Werte von 1 bis 16.

3.2. Das Basalganglien-Netzwerk im Status der Psychose

Im Status der akuten Psychose zeigten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des bilateralen dorsalen (assoziativen) und sensomotorischen Striatums (siehe Abb. 3 sowie Tab. A4 im Anhang, Zwei-Stichproben-t-Test, $p < 0,05$, FDR-korrigiert, korrigiert für striatales Volumen).

Die erhöhte synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des dorsalen Striatums korrelierte positiv mit dem Schweregrad der Gesamtpositivsymptomatik ($r = 0,53$, $p < 0,05$, partielle Korrelation, korrigiert für die Höhe der Medikation (CPZ) und striatales Volumen, Bonferroni-korrigiert für 4 Tests), jedoch nicht mit dem Schweregrad der Negativsymptomatik.

Anschließend wurde die erhöhte synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des dorsalen (assoziativen) Striatums post-hoc mit dem Schweregrad einzelner Positivsymptome korreliert. Hierbei zeigte sich, dass der Schweregrad der Wahnideen (PANSS-item P1) und der Halluzinationen (PANSS-item P3) positiv mit der synchronen intrinsischen Aktivität im dorsalen (assoziativen) Striatum korrelierten (alle Tests: $p < 0,05$, partielle Korrelation, korrigiert für die Höhe der Medikation (CPZ) und striatales Volumen, siehe Abb. 3 sowie Tab. A5 im Anhang).

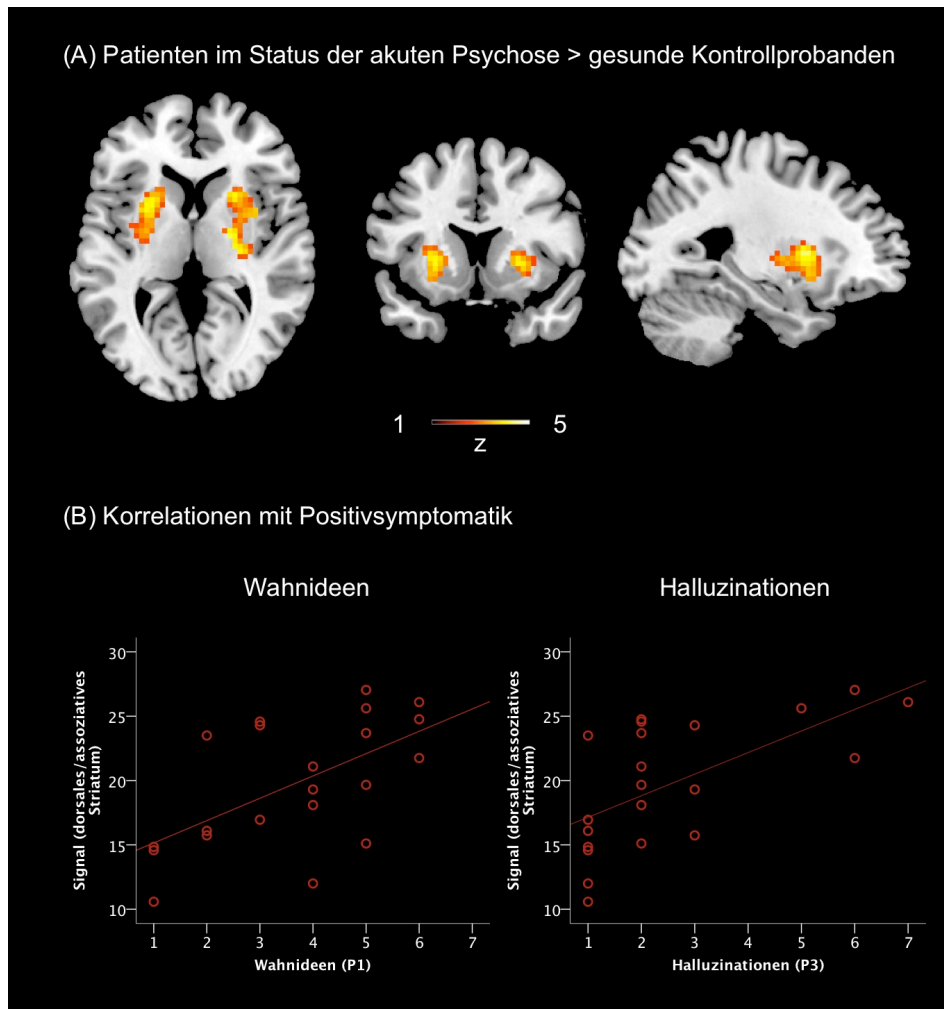


Abb. 3. Bei schizophrenen Patienten im Status der akuten Psychose ist die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Basalganglien-Netzwerks im dorsalen (assoziativen) Striatum erhöht und korreliert mit dem Schweregrad der Positivsymptomatik. (A) Die hier dargestellte räumliche Karte repräsentiert diejenigen Voxel, die bei Patienten im Status der Psychose eine signifikant erhöhte synchrone Aktivität innerhalb des BGNs im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufwiesen (Zweistichproben-t-Test, $p < 0,05$, FDR-korrigiert, korrigiert für striatales Volumen). Der Farbbalken repräsentiert die korrespondierenden z-Werte von 1 bis 5. Die Karte wurden auf einer hochauflösenden T1-gewichteten MR-Aufnahme abgebildet (Schnittebene (MNI): $[x,y,z] = [27,12,4]$). (B) Bei schizophrenen Patienten im Status der Psychose korreliert die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des dorsalen (assoziativen) Striatums (MNI: $[+/-24,12,0]$) signifikant mit dem Schweregrad der Wahnideen und Halluzinationen (Partielle Korrelationen, $p < 0,05$, korrigiert für Medikation (CPZ) und striatales Volumen).

3.3. Das Basalganglien-Netzwerk im Status der Remission

Im Status der Remission zeigten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des bilateralen ventralen (limbischen) Striatums (siehe Abb. 4 sowie Tab. A4 im Anhang, Zwei-Stichproben-t-Test, $p < 0.05$ FDR, korrigiert für striatales Volumen).

Im Status der Remission zeigte die Korrelation zwischen der erhöhten synchronen intrinsischen Aktivität im ventralen (limbischen) Striatum und der Gesamtnegativsymptomatik einen Trend zur Signifikanz ($r = 0,35$, $p = 0,09$, partielle Korrelation, korrigiert für die Höhe der Medikation (CPZ) und striatales Volumen), jedoch nicht mit dem Schweregrad der Positivsymptomatik.

Anschließend wurde die erhöhte synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des ventralen (limbischen) Striatums post-hoc mit dem Schweregrad einzelner Negativsymptome korreliert. Hierbei zeigte sich, dass der Schweregrad der Affektverflachung (PANSS-item N1) und des emotionalen Rückzugs (PANSS-item N2) positiv mit der synchronen intrinsischen Aktivität innerhalb des ventralen (limbischen) Striatums korrelierte (alle Tests: $p < 0,05$, partielle Korrelation, korrigiert für die Höhe der Medikation (CPZ) und striatales Volumen, siehe Abb. 4 sowie Tab. A5 im Anhang).

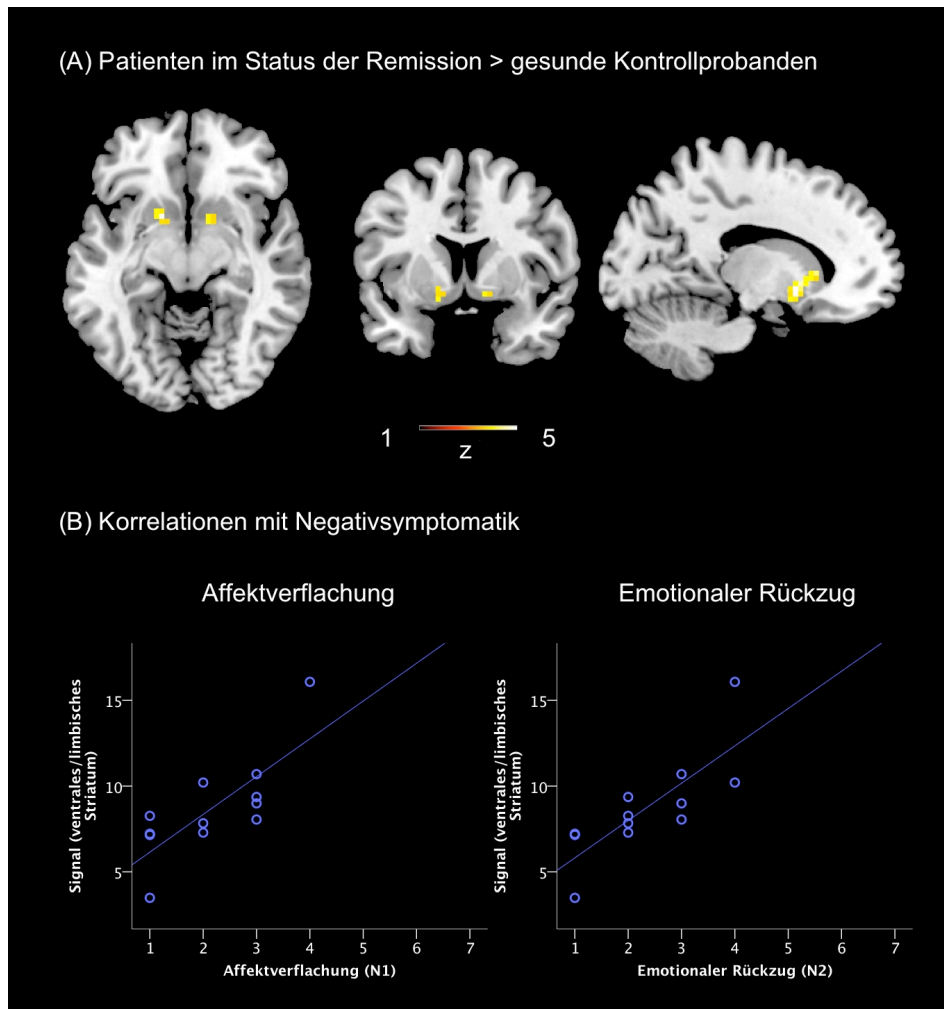


Abb. 4. Bei schizophrenen Patienten im Status der Remission ist die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Basalganglien-Netzwerks im ventralen (limbischen) Striatum erhöht und korreliert mit dem Schweregrad der Negativsymptomatik. (A) Die hier dargestellte räumliche Karte repräsentiert diejenigen Voxel, die bei Patienten im Status der Remission eine signifikant erhöhte synchrone Aktivität innerhalb des BGNs im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufwiesen (Zweistichproben-t-Test, $p < 0,05$, FDR-korrigiert, korrigiert für striatales Volumen). Der Farbbalken repräsentiert die korrespondierenden z-Werte von 1 bis 5. Die Karte wurde auf einer hochauflösenden T1-gewichteten MR-Aufnahme abgebildet (Schnittebene (MNI): $[x,y,z] = [17,5,-8]$). (B) Bei schizophrenen Patienten im Status der Remission korreliert die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des ventralen (limbischen) Striatums (MNI: $[+/-12,9,-9]$) signifikant mit dem Schweregrad der Affektverflachung und des emotionalen Rückzugs (Partielle Korrelationen, $p < 0.05$, korrigiert für Medikation (CPZ) und striatales Volumen).

3.4. Kontrollparameter

Um auszuschließen, dass die gemessenen Veränderungen der synchronen intrinsischen Aktivität durch Konfundierungseffekte beeinflusst worden sind, wurde der Zusammenhang zwischen der synchronen intrinsischen Aktivität im Striatum, der Medikation und dem striatalen Volumens untersucht. Für jeden Patienten wurde zu jedem Messzeitpunkt die Höhe der Medikation im Sinne der Chlorpromazin-Äquivalentdosis quantifiziert. Anschließend wurde eine voxel-weise Korrelation zwischen der Höhe der Medikation (CPZ) und der synchronen intrinsischen Aktivität innerhalb des Basalganglien-Netzwerks durchgeführt. Sowohl für die Patientengruppe im Status der akuten Psychose als auch für die Patientengruppe im Status der Remission konnten keine signifikanten Ergebnisse dargestellt werden ($p < 0,05$, FDR-korrigiert). Darüber hinaus unterschieden sich die Patientengruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten nicht hinsichtlich der Höhe der Medikation (abhängiger T-Test, $p < 0,05$, siehe Tab. 1). Die voxel-weise Analyse der volumetrischen Daten ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Patienten und den gesunden Kontrollprobanden ($p < 0,05$, FDR korrigiert sowie $p < 0,001$, nicht korrigiert).

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der synchronen intrinsischen Aktivität striataler Neuronen bei an Schizophrenie erkrankten Patienten. Hierzu wurde mittels einer 10-minütigen Ruhe-fMRT Messung die spontane intrinsische hämodynamische Signalfluktuation (BOLD-Fluktuation) bei schizophrenen Patienten im Status der akuten Psychose und im Status der Remission sowie bei gesunden Kontrollprobanden gemessen. Es wurde demonstriert, dass die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Striatums bei schizophrenen Patienten verändert ist. Während im Status der akuten Psychose die synchrone intrinsische Aktivität vor allem im dorsalen (assoziativen) Striatum erhöht ist und mit dem Schweregrad der Positivsymptomatik korreliert, ist selbige im Status der Remission im ventralen (limbischen) Striatum erhöht und korreliert mit dem Schweregrad der Negativsymptomatik. Diese Befunde stehen im Einklang mit der funktionellen Gliederung des Striatums und gegenwärtigen Modellen der Ätiopathogenese der Schizophrenie und stützen einen Zusammenhang zwischen striataler neuronaler Dysfunktion, striataler dopaminergischer Dysfunktion und Psychopathologie bei schizophrenen Patienten. Im Folgenden sollen die wichtigsten Befunde dieser Studie im Einzelnen diskutiert werden.

4.1. Das Basalganglien-Netzwerk

Zusätzlich zur anatomischen Untergliederung kann das Striatum auch nach funktionellen und neurochemischen Gesichtspunkten unterteilt werden. Funktionell lässt sich das Striatum in ein assoziatives, ein limbisches und ein motorisches Striatum unterteilen (Alexander et al., 1986; Graybiel, 2008). Das assoziative Striatum umfasst das präkommissurale dorsale Putamen, den präkommissuralen Nucleus Caudatus und den postkommissuralen Nucleus Caudatus und projiziert in assoziative Regionen (Martinez et al., 2003; Kegeles et al., 2010). Das limbische Striatum umfasst den Nucleus Accumbens, das präkommissurale ventrale Putamen und den präkommissuralen ventralen Nucleus caudatus und projiziert in limbische Areale (Martinez et al., 2003; Kegeles et al., 2010). Das sensomotorische Striatum umfasst das postkommissurale Putamen und projiziert in sensomotorische Areale (Martinez et al., 2003; Kegeles et al., 2010). Hierbei wird die Aktivität dieser subkortiko-kortikalen Bahnen maßgeblich durch das Striatum selbst koordiniert (Graybiel, 2008). Neurochemisch lässt sich das Striatum hinsichtlich seiner dopaminergen Versorgung in ein dorsales und ein ventrales Striatum unterteilen (Moore et al., 1978). Während das dorsale Striatum von dopaminergen Neuronen innerhalb der Substantia Nigra über die nigrostriatale Bahn versorgt wird, wird das ventrale Striatum von dopaminergen Neuronen innerhalb des ventralen Tegmentums über die mesolimbische Bahn dopaminerg versorgt (Yue et al., 1999). Das

Basalganglien-Netzwerk, welches in dieser Studie mithilfe der ICA dargestellt werden konnte, umfasst sowohl alle funktionellen als auch alle neurochemischen Subsysteme des Striatums. Interessanterweise verhalten sich die funktionelle und die neurochemische Aufteilung des Striatums komplementär zueinander: Das assoziative Striatum entspricht anatomisch weitgehend dem dorsalen Striatum, das limbische Striatum dem ventralen Striatum. Diese Aufteilung spiegelt sich auch in den Befunden der vorliegenden Studie wider: Die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des dorsalen (assoziativen) Striatums war im Status der akuten Psychose erhöht und korrelierte mit dem Schweregrad der Positivsymptomatik, die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des ventralen (limbischen) Striatums war im Status der Remission erhöht und korrelierte mit dem Schweregrad der Negativsymptomatik. Es ist wichtig festzuhalten, dass in den hauptsächlich kortikalen Netzwerken, die nur eine geringe striatale Beteiligung aufwiesen, keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der synchronen intrinsischen Aktivität nachweisbar waren.

4.2. Das Basalganglien-Netzwerk im Status der Psychose

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass bei schizophrenen Patienten im Status der akuten Psychose die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Basalganglien-Netzwerks hauptsächlich im dorsalen (assoziativen) Striatum erhöht war und mit dem Schweregrad der Wahnideen und der Halluzinationen korrelierte. Keiner dieser Effekte konnte bei schizophrenen Patienten im Status der Remission nachgewiesen werden. Diese Befunde verhalten sich deckungsgleich zu bereits veröffentlichten PET-Studien, die die neurochemische Dysregulation des Striatums untersuchten: So wurde beispielsweise demonstriert, dass bei schizophrenen Patienten im Status der akuten Psychose die dopaminerge Neurotransmission selektiv innerhalb des dorsalen (assoziativen) Striatums erhöht ist (Kegeles et al., 2010). Zudem korreliert die erhöhte dopaminerge Neurotransmission im dorsalen Striatum mit dem Schweregrad der Positivsymptomatik bei Patienten in der Prodromalphase der Schizophrenie (Howes et al., 2009b). Beide Studien konnten keine analogen Effekte innerhalb des limbischen oder sensomotorischen Striatums nachweisen. In Verbindung mit diesen Befunden sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie für eine Interaktion zwischen dopaminerger Dysfunktion, intrinsischer synchroner striataler Aktivität und dem Schweregrad der Positivsymptomatik bei schizophrenen Patienten.

4.3. Das Basalganglien-Netzwerk im Status der Remission

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass bei schizophrenen Patienten im Status der Remission die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Basalganglien-Netzwerks im ventralen (limbischen) Striatum erhöht war und mit dem Schweregrad der Affektverflachung und des emotionalen Rückzugs korrelierte. Keiner dieser Effekte konnte bei schizophrenen Patienten im Status der akuten Psychose nachgewiesen werden. Die neuronale Aktivität im ventralen Striatum wurde schon oft mit der Negativsymptomatik bei schizophrenen Patienten in Zusammenhang gebracht (Goghari et al., 2010). Vor allem aufgrund der Befunde, dass das ventrale Striatum entscheidend an der Prozessierung von Emotionen und Belohnungen beteiligt ist (Graybiel, 2008) wird gegenwärtig angenommen, dass eine neuronale Dysfunktion im ventralen Striatum zu einer stark reduzierten Motivation führt, die zumindest teilweise Negativsymptome wie Affektverflachung oder emotionalen Rückzug erklären könnte (Goghari et al., 2010). Diese Annahme wird gegenwärtig von zahlreichen Befunden aus aufgabenbezogenen Bildgebungsstudien gestützt: So konnte sowohl eine Studie, die die Aktivität des ventralen Striatums im Rahmen einer experimentellen Belohungserwartung untersuchte (Juckel et al., 2006) als auch eine Studie, die die Aktivität des ventralen Striatums im Rahmen einer experimentellen Konditionierung untersuchte (Jensen et al., 2008) einen Zusammenhang zwischen der neuronalen

Aktivität des ventralen Striatums und dem Schweregrad der Negativsymptomatik bei schizophrenen Patienten zeigen. Zudem konnte eine Meta-Analyse bestätigen, dass genau dieser Zusammenhang als einziger konsistent über alle inkludierten Studien berichtet wurde (Goghari et al., 2010). Wie ist jedoch vor diesem Hintergrund die in der vorliegenden Studie gezeigte erhöhte synchrone intrinsische Aktivität in Ruhe zu interpretieren? Dass eine erhöhte intrinsische Aktivität innerhalb eines intrinsischen Konnektivitätsnetzwerks mit einer erhöhten Frequenz des mit diesem Netzwerk in Verbindung gebrachten Verhaltens einhergeht, wurde in der Literatur bereits mehrfach gezeigt (Riedl et al., 2011). So korrelierte die erhöhte synchrone intrinsische Aktivität emotionsregulierender Netzwerke bei depressiven Patienten nicht nur mit dem Schweregrad der depressiven Symptomatik, sondern auch mit der Dauer der gegenwärtigen depressiven Episode (Greicius et al., 2007). In Verbindung mit dieser Literatur sprechen die vorliegenden Befunde somit für einen Zusammenhang zwischen einer veränderten synchronen intrinsischen Aktivität im ventralen (limbischen) Striatum und dem Schweregrad der Negativsymptomatik bei schizophrenen Patienten im Status der Remission.

4.4. Kontrollparameter

Sowohl die Lokalisation als auch die Richtung der statistischen Effekte der hier geschilderten Ergebnisse stehen im Einklang mit der gegenwärtigen Literatur und bereits vorhandenen Modellen der Ätiopathogenese der Schizophrenie. Dennoch kann prinzipiell nicht ausgeschlossen werden, dass Konfundierungseffekte einen Einfluss auf diese Befunde gehabt haben. Im Folgenden soll diskutiert werden, wieso ein statistischer Effekt der neuroleptischen Medikation sowie des striatalen Volumens der schizophrenen Patienten in der vorliegenden Studie dennoch äußerst unwahrscheinlich erscheint.

Medikation. Der überwiegende Anteil der schizophrenen Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, nahmen zum Zeitpunkt der Messung Neuroleptika ein. Da gezeigt wurde, dass neuroleptische Medikation einen Effekt auf die neuronale intrinsische synchrone Aktivität haben kann (Sambataro et al., 2010), kann grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden, dass sie einen systematischen Einfluss auf die hier berichteten Befunde gehabt haben könnte. Es sprechen jedoch zahlreiche Aspekte dafür, dass dies in der vorliegenden Studie nicht der Fall gewesen ist: (1) In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Striatums bei schizophrenen Patienten erhöht war. Eine jüngst veröffentlichte Studie, die den Zusammenhang zwischen

Dopaminagonisten, Dopaminantagonisten und synchroner intrinsischer Aktivität untersuchte, konnte demonstrieren, dass Neuroleptika eine Verringerung der synchronen intrinsischen Aktivität innerhalb intrinsischer Konnektivitätsnetzwerke bewirkt, während L-Dopa, eine Vorstufe des Dopamins, zu einer Erhöhung führt (Cole et al., 2012). Darüber hinaus ist eine Erhöhung der synchronen intrinsischen Aktivität durch L-Dopa auch selektiv für das Basalganglien-Netzwerk nachweisbar (Wu et al., 2009a; Wu et al., 2009b). Somit sollten sich die Effekte der neuroleptischen Medikation – falls überhaupt – hinsichtlich der Effektrichtung gegensinnig zu den hier vorgestellten Befunden verhalten. (2) Zudem konnte eine weitere Studie zeigen, dass die intrinsische Aktivität innerhalb des Striatums auch bei nicht medizierten schizophrenen Patienten erhöht war (Huang et al., 2010). (3) Abschließend wurde die Chlorpromazin-Äquivalentdosis (CPZ) in sämtlichen Korrelationsanalysen als Kovariate berücksichtigt. Außerdem zeigte eine Voxel-weise Korrelation des Basalganglien-Netzwerks mit der CPZ sowohl im Status der Psychose als auch im Status der Remission kein signifikantes Ergebnis.

Striatales Volumen. Zahlreiche Meta-Analysen zeigten, dass bei schizophrenen Patienten sehr heterogene Veränderungen der grauen Substanz vorliegen können (Ellison-Wright et al., 2008; Glahn et al., 2008). Dabei kann es sich prinzipiell sowohl um eine Zu- als auch um eine Abnahme der grauen Substanz handeln, die überall im Gehirn

lokalisiert sein kann. Zudem zeigte eine weitere Meta-Analyse, dass von insgesamt 50 berichteten Gehirnregionen, die eine volumetrische Veränderungen bei schizophrenen Patienten zeigten, lediglich 2 Regionen in mehr als 50% der Studien berichtet wurden, während 9 Regionen ausschließlich in einer einzigen Studie berichtet wurden (Honea et al., 2005). Zudem scheinen sowohl die Dauer der Erkrankung (Ellison-Wright et al., 2008) als auch die Einnahme von Neuroleptika (Lang et al., 2004) einen Einfluss auf potentielle volumetrische Veränderungen zu haben. Somit spricht die gegenwärtige Datenlage für ein äußerst uneinheitliches Bild volumetrischer Veränderungen bei schizophrenen Patienten. Um einen Einfluß dieser Veränderungen auf die in der vorliegenden Studie vorgestellten Befunde ausschließen zu können, wurde das striatale Volumen bei sämtlichen Tests als Kovariate berücksichtigt. Zudem zeigte eine voxel-weise Korrelation des Basalganglien-Netzwerks mit dem jeweiligen striatalen Volumen für jeden Studienteilnehmer keinen signifikanten Effekt. Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Studie prinzipiell keine statistisch signifikante Veränderung des striatalen Volumens bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gezeigt werden. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund, dass das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie sowohl hinsichtlich Erkrankungsdauer als auch hinsichtlich der antipsychotischen Medikation heterogen war, sehr gut mit der gegenwärtigen Literatur vereinbar.

5. Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Striatums bei schizophrenen Patienten im Status der akuten Psychose und im Status der Remission mittels Ruhe-fMRT untersucht. Erstmals konnte gezeigt werden, dass die synchrone intrinsische neuronale Aktivität bei schizophrenen Patienten verändert ist: Im Status der akuten Psychose war die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des dorsalen/assoziativen Anteils des Striatums erhöht und korrelierte mit dem Schweregrad von Positivsymptomen wie Wahnideen und Halluzinationen. Im Status der Remission war die synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des ventralen/limbischen Anteils des Striatums erhöht und korrelierte mit dem Schweregrad von Negativsymptomen wie Affektverflachung und emotionalem Rückzug. Diese Befunde stehen sowohl mit der funktionellen als auch mit der neurochemischen Untergliederung des Striatums im Einklang und stützen einen Zusammenhang zwischen dopaminerger Dysbalance, neuronaler Dysfunktion und Psychopathologie bei schizophrenen Patienten.

Um ein besseres Verständnis der Ätiopathogenese der Schizophrenie zu ermöglichen, werden in Zukunft vor allem die Fragen nach einem Zusammenhang zwischen striataler dopaminerger Neurotransmission und synchroner intrinsischer Aktivität im

Allgemeinen sowie nach einen direkten Zusammenhang zwischen dysregulierter dopaminerg Neurotransmission und abnormer neuronaler Aktivität bei Patienten mit Schizophrenie im Mittelpunkt stehen. Obwohl gegenwärtig zahlreiche Hinweise darauf existieren, dass eine veränderte dopaminerge Neurotransmission die neuronale Aktivität sowohl innerhalb des Striatums als auch zwischen verschiedenen intrinsischen Konnektivitätsnetzwerken moduliert und im Zusammenhang mit der Schwere psychopathologischer Symptome steht, wurde bis heute noch keine Evidenz für einen direkte Interaktion zwischen dopaminerg Neurotransmission und neuronaler Aktivität bei schizophrenen Patienten erbracht. Durch die Einführung von modernen Hybrid-Systemen wie beispielsweise des PET-MR-Scanners wird es in Zukunft möglich sein, beide Parameter sowie ihre direkte Interaktion bei schizophrenen Patienten in-vivo zu untersuchen. Hierbei werden die hier vorgestellten Methoden der funktionellen Magnetresonanztomographie sicherlich einen maßgeblichen Beitrag zur Beantwortung dieser Fragestellungen leisten.

6. Literaturverzeichnis

Agid O, Mamo D, Ginovart N, Vitcu I, Wilson A A, Zipursky R B and Kapur S (2007). Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response--a double-blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 32, 1209-1215.

Aleman A, Kahn R S and Selten J P (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 60, 565-571.

Alexander G E, DeLong M R and Strick P L (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9, 357-381.

Allen E A, Erhardt E B, Damaraju E, Gruner W, Segall J M, Silva R F, Havlicek M, Rachakonda S, Fries J, Kalyanam R, Michael A M, Caprihan A, Turner J A, Eichele T, Adelsheim S, Bryan A D, Bustillo J, Clark V P, Feldstein Ewing S W, Filbey F, Ford C C, Hutchison K, Jung R E, Kiehl K A, Kodituwakku P, Komesu Y M, Mayer A R, Pearlson G D, Phillips J P, Sadek J R, Stevens M, Teuscher U, Thoma R J and Calhoun V D (2011). A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Front Syst Neurosci* 5, 2.

American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. American Psychiatric Association. Washington, DC. 4th

Ashburner J and Friston K J (2005). Unified segmentation. *Neuroimage* 26, 839-851.

Bandettini P A (2012). Twenty years of functional MRI: the science and the stories. *Neuroimage* 62, 575-588.

Bäumel J in: Bäumel J (2008). *Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis : ein Ratgeber für Patienten und Angehörige ; ein Leitfaden für professionelle Helfer ; eine Einführung für interessierte Laien ; mit 16 Tabellen*. Springer. Heidelberg. 2., aktualisierte und erw. Aufl., 2.

Bäumel J, Frobose T, Kraemer S, Rentrop M and Pitschel-Walz G (2006). *Psychoeducation: a basic psychotherapeutic intervention for*

patients with schizophrenia and their families. *Schizophr Bull* 32 Suppl 1, S1-9.

Bäumel J und Pitschel-Walz G in: Bäumel, Pitschel-Walz, Berger, Gunia, Heinz, Juckel, Gallinat (2010). *Arbeitsbuch PsychoEduktion bei Schizophrenie (APES) : mit Manual für die Gruppenleitung ; mit 70 Tabellen*. Schattauer. Stuttgart. 2., völlig neu bearb. Aufl., 16 - 17.

Beckmann C F (2012). Modelling with independent components. *Neuroimage* 62, 891-901.

Beckmann C F, DeLuca M, Devlin J T and Smith S M (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360, 1001-1013.

Biswal B, Yetkin F Z, Haughton V M and Hyde J S (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34, 537-541.

Biswal B B (2012). Resting state fMRI: a personal history. *Neuroimage* 62, 938-944.

Bleuler E (1911). *Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien*. Deuticke. Leipzig.

Buckner R L, Andrews-Hanna J R and Schacter D L (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124, 1-38.

Calhoun V D, Adali T, Pearlson G D and Pekar J J (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 14, 140-151.

Camchong J, MacDonald A W, 3rd, Bell C, Mueller B A and Lim K O (2011). Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 37, 640-650.

Carlsson A (1977). Does dopamine play a role in schizophrenia? *Psychol Med* 7, 583-597.

Carlsson A (2006). The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 39 Suppl 1, S10-14.

Cole D M, Oei N Y, Soeter R P, Both S, van Gerven J M, Rombouts S A and Beckmann C F (2012). Dopamine-Dependent Architecture of Cortico-Subcortical Network Connectivity. *Cereb Cortex*

- Cole D M, Smith S M and Beckmann C F (2010). Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front Syst Neurosci* 4, 8.
- Corlett P R, Taylor J R, Wang X J, Fletcher P C and Krystal J H (2010). Toward a neurobiology of delusions. *Prog Neurobiol* 92, 345-369.
- Damaraju E, Phillips J R, Lowe J R, Ohls R, Calhoun V D and Caprihan A (2010). Resting-state functional connectivity differences in premature children. *Front Syst Neurosci* 4,
- Damoiseaux J S, Beckmann C F, Arigita E J, Barkhof F, Scheltens P, Stam C J, Smith S M and Rombouts S A (2008). Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex* 18, 1856-1864.
- Damoiseaux J S, Rombouts S A, Barkhof F, Scheltens P, Stam C J, Smith S M and Beckmann C F (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 13848-13853.
- Ellison-Wright I, Glahn D C, Laird A R, Thelen S M and Bullmore E (2008). The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 165, 1015-1023.
- Fletcher P C and Frith C D (2009). Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 10, 48-58.
- Fornito A, Zalesky A, Pantelis C and Bullmore E T (2012). Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage* 62, 2296-2314.
- Fox M D and Raichle M E (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8, 700-711.
- Fox P T, Raichle M E, Mintun M A and Dence C (1988). Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241, 462-464.
- Friston K J (1998). The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 30, 115-125.
- Friston K J and Frith C D (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 3, 89-97.

- Fusar-Poli P and Meyer-Lindenberg A (2013). Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of [(18)F]/[(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull* 39, 33-42.
- Garrity A G, Pearlson G D, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl K A and Calhoun V D (2007). Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164, 450-457.
- Glahn D C, Laird A R, Ellison-Wright I, Thelen S M, Robinson J L, Lancaster J L, Bullmore E and Fox P T (2008). Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry* 64, 774-781.
- Goghari V M, Sponheim S R and MacDonald A W, 3rd (2010). The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev* 34, 468-486.
- Graybiel A M (2008). Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci* 31, 359-387.
- Greicius M D, Flores B H, Menon V, Glover G H, Solvason H B, Kenna H, Reiss A L and Schlaggar A L (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 62, 429-437.
- Greicius M D, Kiviniemi V, Tervonen O, Vainionpaa V, Alahuhta S, Reiss A L and Menon V (2008). Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Hum Brain Mapp* 29, 839-847.
- Greicius M D, Krasnow B, Reiss A L and Menon V (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 253-258.
- Honea R, Crow T J, Passingham D and Mackay C E (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 162, 2233-2245.
- Howes O D, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A and Kapur S (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 69, 776-786.

Howes O D and Kapur S (2009a). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 35, 549-562.

Howes O D, Montgomery A J, Asselin M C, Murray R M, Valli I, Tabraham P, Bramon-Bosch E, Valmaggia L, Johns L, Broome M, McGuire P K and Grasby P M (2009b). Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 66, 13-20.

Huang X Q, Lui S, Deng W, Chan R C, Wu Q Z, Jiang L J, Zhang J R, Jia Z Y, Li X L, Li F, Chen L, Li T and Gong Q Y (2010). Localization of cerebral functional deficits in treatment-naive, first-episode schizophrenia using resting-state fMRI. *Neuroimage* 49, 2901-2906.

Jensen J, Willeit M, Zipursky R B, Savina I, Smith A J, Menon M, Crawley A P and Kapur S (2008). The formation of abnormal associations in schizophrenia: neural and behavioral evidence. *Neuropsychopharmacology* 33, 473-479.

Jones S R and Fernyhough C (2007). A new look at the neural diathesis--stress model of schizophrenia: the primacy of social-evaluative and uncontrollable situations. *Schizophr Bull* 33, 1171-1177.

Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J and Heinz A (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 29, 409-416.

Kapur S (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160, 13-23.

Kay S R, Fiszbein A and Opler L A (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261-276.

Kegeles L S, Abi-Dargham A, Frankle W G, Gil R, Cooper T B, Slifstein M, Hwang D R, Huang Y, Haber S N and Laruelle M (2010). Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67, 231-239.

Keshavan M S, Tandon R, Boutros N N and Nasrallah H A (2008). Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 106, 89-107.

Kim D J, Park B and Park H J (2012). Functional connectivity-based identification of subdivisions of the basal ganglia and thalamus using multilevel independent component analysis of resting state fMRI. *Hum Brain Mapp*

Kraepelin E (1899). *Psychiatrie : ein Lehrbuck für Studi[e]rende und Aerzte*. J. A. Barth. Leipzig. 6. vollständig umgearb. Aufl.

Lang D J, Kopala L C, Vandorpe R A, Rui Q, Smith G N, Goghari V M, Lapointe J S and Honer W G (2004). Reduced basal ganglia volumes after switching to olanzapine in chronically treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161, 1829-1836.

Lynall M E, Bassett D S, Kerwin R, McKenna P J, Kitzbichler M, Muller U and Bullmore E (2010). Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci* 30, 9477-9487.

Manoliu A, Riedl V, Zherdin A, Muhlau M, Schwerthoffer D, Scherr M, Peters H, Zimmer C, Forstl H, Bauml J, Wohlschlager A M, Sorg C (2013). Aberrant Dependence of Default Mode / Central Executive Network Interactions on Anterior Insular Salience Network Activity in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, ePub ahead of print, Mar 21.

Martinez D, Slifstein M, Broft A, Mawlawi O, Hwang D R, Huang Y, Cooper T, Kegeles L, Zarahn E, Abi-Dargham A, Haber S N and Laruelle M (2003). Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography. Part II: amphetamine-induced dopamine release in the functional subdivisions of the striatum. *J Cereb Blood Flow Metab* 23, 285-300.

Meindl T, Teipel S, Elmouden R, Mueller S, Koch W, Dietrich O, Coates U, Reiser M and Glaser C (2010). Test-retest reproducibility of the default-mode network in healthy individuals. *Hum Brain Mapp* 31, 237-246.

Moore R Y and Bloom F E (1978). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the dopamine systems. *Annu Rev Neurosci* 1, 129-169.

Ogawa S (2012). Finding the BOLD effect in brain images. *Neuroimage* 62, 608-609.

Ogawa S, Lee T M, Kay A R and Tank D W (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 9868-9872.

Perala J, Suvisaari J, Saarni S I, Kuoppasalmi K, Isometsa E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppa T, Harkanen T, Koskinen S and Lonnqvist J (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 64, 19-28.

Pitschel-Walz G, Bauml J, Bender W, Engel R R, Wagner M and Kissling W (2006). Psychoeducation and compliance in the treatment of schizophrenia: results of the Munich Psychosis Information Project Study. *J Clin Psychiatry* 67, 443-452.

Rentrop M und Müller R in: Rentrop M (2012). *Klinikleitfaden Psychiatrie und Psychotherapie*. Urban Fischer Verlag - Nachschlagewerke. [s.l.]. 4. Aufl., 296 - 297.

Riedl V, Valet M, Woller A, Sorg C, Vogel D, Sprenger T, Boecker H, Wohlschlager A M and Tolle T R (2011). Repeated pain induces adaptations of intrinsic brain activity to reflect past and predict future pain. *Neuroimage* 57, 206-213.

Robinson S, Basso G, Soldati N, Sailer U, Jovicich J, Bruzzone L, Kryspin-Exner I, Bauer H and Moser E (2009). A resting state network in the motor control circuit of the basal ganglia. *BMC Neurosci* 10, 137.

Rolls E T, Loh M, Deco G and Winterer G (2008). Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 9, 696-709.

Rolls E T, Thorpe S J, Boytun M, Szabo I and Perrett D I (1984). Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 3. Effects of iontophoretically applied dopamine on normal responsiveness. *Neuroscience* 12, 1201-1212.

Sambataro F, Blasi G, Fazio L, Caforio G, Taurisano P, Romano R, Di Giorgio A, Gelao B, Lo Bianco L, Papazacharias A, Popolizio T, Nardini M and Bertolino A (2010). Treatment with olanzapine is associated with modulation of the default mode network in patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35, 904-912.

Seeley W W, Menon V, Schatzberg A F, Keller J, Glover G H, Kenna H, Reiss A L and Greicius M D (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 27, 2349-2356.

Shehzad Z, Kelly A M, Reiss P T, Gee D G, Gotimer K, Uddin L Q, Lee S H, Margulies D S, Roy A K, Biswal B B, Petkova E, Castellanos F X and Milham M P (2009). The resting brain: unconstrained yet reliable. *Cereb Cortex* 19, 2209-2229.

Shulman R G, Rothman D L, Behar K L and Hyder F (2004). Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci* 27, 489-495.

Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, Stevens M C, Calhoun V D, Skudlarska B A and Pearlson G (2010). Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. *Biol Psychiatry* 68, 61-69.

Sorg C, Manoliu A, Neufang S, Myers N, Peters H, Schwerthoffer D, Scherr M, Muhlau M, Zimmer C, Drzezga A, Forstl H, Bauml J, Eichele T, Wohlschlagel A M and Riedl V (2012). Increased Intrinsic Brain Activity in the Striatum Reflects Symptom Dimensions in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 39, 387-395.

Sorg C, Riedl V, Muhlau M, Calhoun V D, Eichele T, Laer L, Drzezga A, Forstl H, Kurz A, Zimmer C and Wohlschlagel A M (2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 18760-18765.

Spitzer R L, Williams J B, Gibbon M and First M B (1992). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 49, 624-629.

Stephan K E, Baldeweg T and Friston K J (2006). Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59, 929-939.

Stephan K E, Friston K J and Frith C D (2009). Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 35, 509-527.

Stöcker T und Shah NJ in: Schneider F and Fink G R (2007). Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg. Berlin, Heidelberg, 76 – 78.

Tandon R, Keshavan M S and Nasrallah H A (2008a). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 102, 1-18.

Tandon R, Keshavan M S and Nasrallah H A (2008b). Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res* 100, 4-19.

- Tandon R, Nasrallah H A and Keshavan M S (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 110, 1-23.
- Walker E F and Diforio D (1997). Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev* 104, 667-685.
- Weinberger D R (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44, 660-669.
- Wernicke C (1906). *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. Thieme. Leipzig, 2. revidierte Aufl.
- White T P, Joseph V, Francis S T and Liddle P F (2010). Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 123, 105-115.
- Whitfield-Gabrieli S and Ford J M (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 8, 49-76.
- Whitfield-Gabrieli S, Thermenos H W, Milanovic S, Tsuang M T, Faraone S V, McCarley R W, Shenton M E, Green A I, Nieto-Castanon A, LaViolette P, Wojcik J, Gabrieli J D and Seidman L J (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 1279-1284.
- Wohlschläger A, Kellermann T und Habel U in: Schneider F and Fink G R (2007). Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg. Berlin, Heidelberg, 134 - 139.
- Woods S W (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64, 663-667.
- Wu T, Long X, Zang Y, Wang L, Hallett M, Li K and Chan P (2009a). Regional homogeneity changes in patients with Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 30, 1502-1510.
- Wu T, Wang L, Chen Y, Zhao C, Li K and Chan P (2009b). Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 460, 6-10.
- Ystad M, Hodneland E, Adolfsdottir S, Haasz J, Lundervold A J, Eichele T and Lundervold A (2011). Cortico-striatal connectivity and

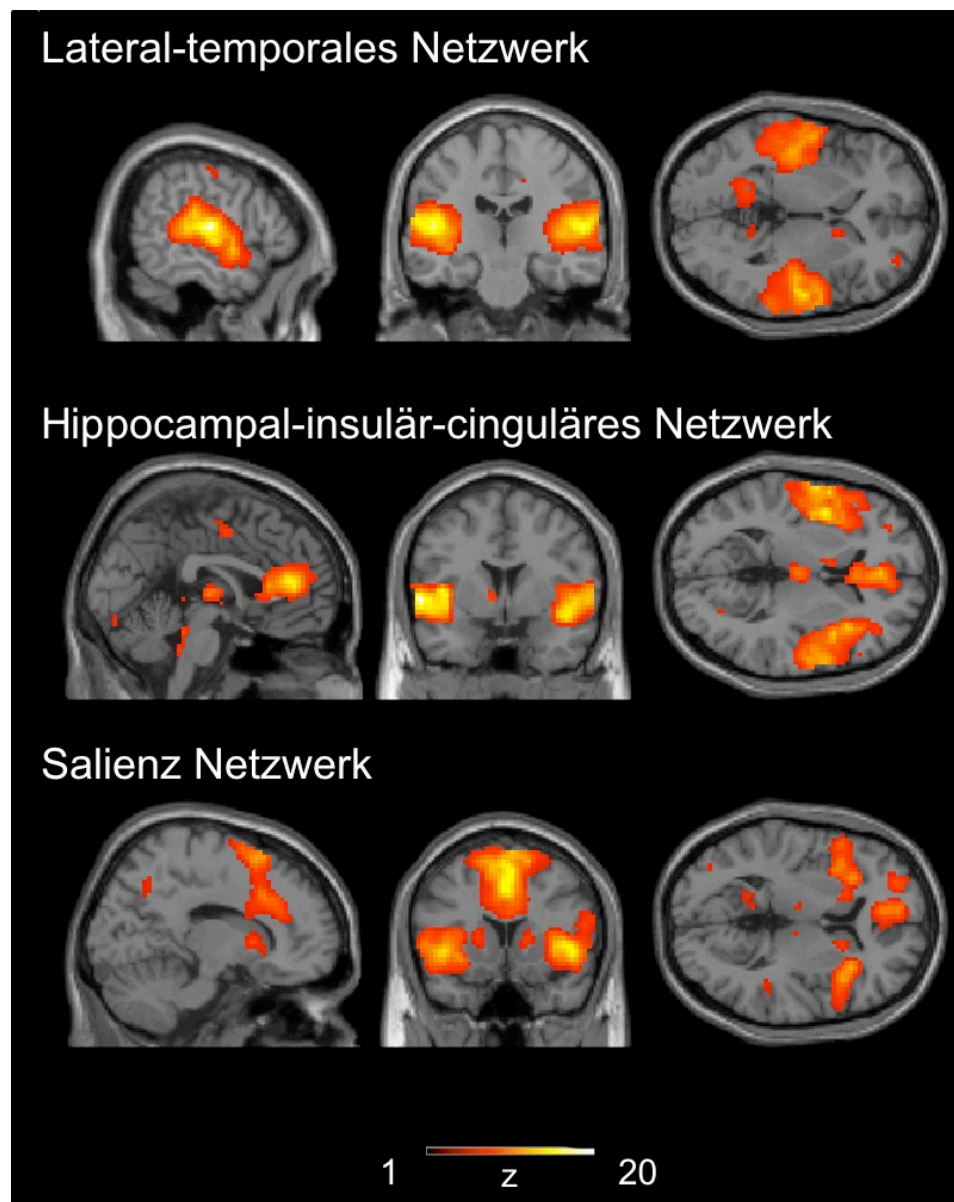
cognition in normal aging: a combined DTI and resting state fMRI study. *Neuroimage* 55, 24-31.

Yue Y, Widmer D A, Halladay A K, Cerretti D P, Wagner G C, Dreyer J L and Zhou R (1999). Specification of distinct dopaminergic neural pathways: roles of the Eph family receptor EphB1 and ligand ephrin-B2. *J Neurosci* 19, 2090-2101.

7. Anhang

7.1. Abbildung

Abb. A1. Zusätzliche intrinsische Konnektivitätsnetzwerke, die statistisch signifikante synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Striatums aufweisen (s. Tab. A2 und Tab. A3).



7.2. Tabellen

Tab. A1: Individuelle Medikation der Patienten¹.

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 Amisuprid, 5mg Risperidon	600 mg Amisuprid, 400 mg Quetiapin
17	<i>Keine Medikation</i>	600 mg Quetiapin, 5 mg Risperidon
18	200 mg Amisuprid, 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

¹Modifiziert, aus (Sorg et al., 2012).

Tab A2. Striatale Anteile innerhalb intrinsischer Konnektivitätsnetzwerke bei gesunden Kontrollprobanden¹.

Intrinsisches Hirnnetzwerk	Räumlicher Korrelationskoeffizient	Einstichproben-t-Test; FDR-korrigiert	Zweistichproben-t-Test, SA vs. HC, FDR-korrigiert
Basalganglien-Netzwerk	0.393	p<0.05 (Abb. 2)	s. Arbeit
Artefakt (Weiße Substanz)	0.006	p<0.05	Nicht untersucht
Artefakt (Weiße Substanz)	0.005	p<0.05	Nicht untersucht
Lateral-temporales Netzwerk	0.002	p<0.05 (Fig S1)	Kein Unterschied
Hippokampal-insulär cinguläres Netzwerk –	0.001	p<0.05 (Fig S1)	Kein Unterschied
Salienz Netzwerk	0.0001	p<0.05 (Fig S1)	Kein Unterschied

Eine multiple räumliche Korrelation mit einer bilateralen striatalen Maske (Putamen, Globus Pallidus, Ncl. Caudatus) wurde durchgeführt, um diejenige unabhängige Komponente zu identifizieren, die das Basalganglien-Netzwerk (BGN) repräsentiert. Für alle unabhängigen Komponenten mit einem Korrelationskoeffizienten >0,0001 wurde ein Einstichproben-t-Test durchgeführt, um die statistische Signifikanz der striatalen Beteiligungen zu beurteilen. Für alle Netzwerke, die eine signifikante synchrone intrinsische Aktivität innerhalb des Striatums aufwiesen (p<0,05, FDR-korrigiert) wurde ein Zweistichproben-t-Test zwischen den gesunden Kontrollprobanden und Patienten im Status der akuten Psychose durchgeführt. Diese Tests ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. ¹Modifiziert, aus (Sorg et al., 2012).

Tab. A3. Striatale Beteiligungen an koriko-subkortikalen intrinsischen Konnektivitätsnetzwerken bei gesunden Kontrollprobanden, Einstichproben-t-Test, FDR-korrigiert, siehe auch Abb. A1 und Tab. A2¹.

Anatomische Region	L/R	Cluster	Z-Wert	p-Wert (FDR-korr.)	MNI (x,y,z)
<i>Lateral-Temporales Netzwerk</i>					
Operculum	R	1720	7,73	<0,001	57, -15, 9
Gyrus temporalis superior	R		6,95	<0,001	48, -33, 12
Operculum	L	1864	7,34	<0,001	-48, -30, 15
Precuneus	R	91	4,79	<0,001	12, -48, 69
Gyrus lingualis	L	101	4,56	<0,001	-18, -54, -3
Anteriorer cingulärer Cortex	R	170	3,96	<0,001	6, 15, 27
Middle cingulate cortex	R	170	3,96	<0,001	6, 24, 30
Cerebellum VII	L	17	3,83	<0,001	-24, -72, -45
Nucleus Caudatus	R	24	3,66	0,001	12,12, 0
Gyrus postcentralis	R	8	3,64	0,001	60, -15, 48
Gyrus frontalis superior	L	21	3,63	0,001	-18, 33, 39
Gyrus lingualis	R	24	3,53	0,001	15, -45, -3
Mittlerer Cingulärer Cortex	R	24	3,10	0,001	9, -52, 36
Gyrus orbitalis medialis	R	19	3,47	0,001	36, 54, -3
Cerebellum Crus 2	L	10	3,45	0,001	-42, -69, -39
Cerebellum IX	L	20	3,37	0,001	-15, -54, -42
<i>Hippokampal-insulär-Cinguläres Netzwerk</i>					
Insulärer Cortex	R	2568	7,28	<0,001	48, 9, -6
Hippokampus	L	2668	6,14	<0,001	-15, -27, -12
Hippokampus	R	2568	5,95	<0,001	18, -33, -12
Gyrus temporalis superior	L	1227	7,21	<0,001	-57, 3, 0
Insulärer Cortex	L	1227	6,36	<0,001	-24, 3, 6
Anteriorer cingulärer Cortex	L	428	6,34	<0,001	0, 39, 12
Gyrus occipitalis medialis	L	39	5,12	<0,001	-36, -72, 33
Thalamus	L	61	4,84	<0,001	-3, -18, 3
Nucleus caudatus	L	24	4,59	<0,001	-9, 6, 3
Gyrus frontalis medialis	L	77	4,55	0,001	-33, 48, 12
Gyrus frontalis superior	L	77	3,59	0,001	-21, 57, 18
Mittlerer cingulärer Cortex	R	14	3,06	0,001	6, -36, 48
<i>Saliennetzwerk</i>					
Gyrus superior medialis	R	3900	7,65	<0,001	6, 21, 42
Mittlerer cingulärer Cortex	R	3900	7,61	<0,001	6, 30, 30
Mittlerer cingulärer Cortex	L	3900	7,45	<0,001	-3, 24, 36
Insulärer Cortex	R	670	6,89	<0,001	48, 15, -3
Nucleus Caudatus	R	670	5,64	<0,001	15, 12, 3
Insulärer Cortex	L	727	6,46	<0,001	-45, 12, -6
Cerebellum Crus 1	R	181	6,21	<0,001	39, -63, -27
Cerebellum Crus 1	L	227	5,97	<0,001	-39, -60, -27
Precuneus	L	727	4,58	0,001	-9, -51, 12
Precuneus	R	113	3,62	0,001	18, -60, 42
Thalamus	L	37	3,95	<0,001	-12, -15, 15

¹Modifiziert, aus (Sorg et al., 2012).

Tab. A4. Striatale Subregionen, die eine veränderte synchrone intrinsische Aktivität bei an Schizophrenie erkrankten Patienten im Status der akuten Psychose und im Status der Remission zeigten, siehe auch Abb. 3 und Abb 4¹.

Funktionelle Untereinheit	Anatomische Untereinheit (peak voxel)	L/R	p-Wert	MNI (x, y, z)
(a) SA > HC				
Assoziatives Striatum	Präkommissurales dorsales Putamen	L	0,005*	-27, 6, 6
		R	0,007*	24, 15, 3
Sensomotorisches Striatum	Postkommissurales dorsales Putamen	L	0,018*	-27, -6, 3
		R	0,002*	24, 12, -9
(b) SR > HC				
Limbisches Striatum	Präkommissurales ventral Putamen	L	0,019*	-15, 9, -6
		R	0,038*	12, 6, -9

*Signifikant (Zweistichproben-t-Test, $p < 0,05$, FDR-korrigiert, korrigiert für striatales Volumen) Abkürzungen: SA: Patienten im Status der akuten Psychose; SR: Patienten im Status der Remission, HC: gesunde Kontrollprobanden. ¹Modifiziert, aus (Sorg et al., 2012).

Tab. A5. Post-hoc Tests für Korrelationen zwischen Subscores der Positiv- und Negativskala der PANSS und synchroner intrinsischer Aktivität innerhalb des Striatums¹.

	SA	SR
	Dorsales/ assoziatives Striatum	Ventrales/ limbisches Striatum
Positivskala		
Wahnideen (P1)	0,505*	
Formale Denkstörungen (P2)	-0,025	
Halluzinationen (P3)	0,582*	
Erregung (P4)	0,521	
Größenideen (P5)	0,033	
Misstrauen / Verfolgungsideen (P6)	0,166	
Feindseligkeit(P7)	0,185	
Negativskala		
Affektverflachung (N1)		0,775**
Emotionaler Rückzug (N2)		0,854**
Mangelnder affektiver Rapport (N3)		0,377
Soziale Passivität und Apathie (N4)		0,372
Schwierigkeiten beim abstrakten Denken (N5)		-0,284
Mangel an Spontanität und Flüssigkeit der Sprache (N6)		-0,102
Stereotype Gedanken (N7)		-0,332

Signifikant für * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$. Partielle Korrelation, korrigiert für striatales Volumen und Chlorpromazin-Äquivalentdosis (CPZ). Abkürzungen: SA: Patienten im Status der akuten Psychose, SR: Patienten im Status der Remission. ¹Modifiziert, aus (Sorg et al., 2012).

Eigene Publikationen

(Stand März 2013)

1. Veröffentlichungen, die aus dieser Arbeit hervorgegangen sind

Increased Intrinsic Brain Activity in the Striatum Reflects Symptom Dimensions in Schizophrenia.

Sorg C*, Manoliu A*, Neufang S, Myers N, Peters H, Schwerthöffer D, Scherr M, Mühlau M, Zimmer C, Drzezga A, Förstl H, Bäuml J, Eichele T, Wohlschläger AM, Riedl V.

(*equal contribution)

Schizophrenia Bulletin. 2013; 39: 387 – 395

2. Kongressbeiträge, die aus dieser Arbeit hervorgegangen sind

Spontaneous striatal activity reflects disease states and symptom dimensions in schizophrenia.

Manoliu A, Sorg C, Neufang S, Myers N, Mühlau M, Gsottschneider L, Schwerthöffer D, Scherr M, Zimmer C, Drzezga A, Förstl H, Bäuml J, Eichele T, Wohlschläger AM, Riedl V.

Poster auf dem 17th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 26.06.2011 – 30.06.2011 in Québec City, QC, Kanada

How is striatal intrinsic activity changed in schizophrenia?

Manoliu A, Sorg C, Neufang S, Schwerthöffer D, Scherr M, Myers N, Mühlau M, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Wohlschläger AM, Riedl V.

Vortrag und Poster auf dem “Opening Symposium of the TUM-Neuroimaging Center”, 12.07.2012, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München.

3. Weitere Veröffentlichungen

Aberrant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia.

Manoliu A, Riedl V, Zherdin A, Mühlau M, Schwerthöffer D, Scherr M, Peters H, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Wohlschläger AM, Sorg C.
Schizophrenia Bulletin, in press.

Asymmetric Loss of Parietal Activity Causes Spatial Bias in Prodromal and Mild Alzheimer's Disease.

Sorg C*, Myers N*, Redel P, Bublak P, Riedl V, Manoliu A, Perneczky R, Grimmer T, Kurz A, Förstl H, Drzezga A, Müller HJ, Wohlschläger AM, Finke K.

(*equal contribution)

Biological Psychiatry. 2012; 71: 798-804.

Patterns of cognitive performance in Subcortical Ischemic Vascular Disease (SIVD).

Scherr M, Krenn Y, Sorg C, Manoliu A, Trinkla E, Förstl H, Staffen W, Bergmann HJ, Kirschner M, McCoy M.

The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, accepted.

Danksagung

Ich danke Herrn Dr. med. Christian Sorg und Herrn Dr. Dr. med. Valentin Riedl für die Einführung in die Methodik des wissenschaftlichen Arbeitens, die freundschaftliche Betreuung und Zusammenarbeit sowie für die langjährige innige Unterstützung in und außerhalb der Forschung.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Josef Bäuml, für die Aufnahme in sein Team, die herzliche Betreuung und Unterstützung und für die Begeisterung, mit der er dieses Projekt stets getragen hat. Herrn Prof. Dr. med. Claus Zimmer und Herrn Prof. Dr. med. Hans Förstl danke ich für die stete Förderung und die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Projekte.

Ich danke PD Dr. med. Mark Mühlau für die Einarbeitung in die Analysemethoden struktureller MRT-Daten. Frau Dr. Katrin Offe danke ich für die kompetente und immer freundliche und geduldige Beratung in allen akademischen Sachfragen.

Insbesondere danke ich Laura Boos und meinen Eltern für den unermüdlichen Support "hinter den Kulissen".

Mein tiefster Dank gebührt allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, vor allem den Patientinnen und Patienten, die sich trotz der Schwere ihrer Erkrankung dazu bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.