

Dipl.-Psych. Claudia Kaufmann  
Dr.sc.hum.

**„Zur Bedeutung struktureller neuroanatomischer Merkmale bei  
schizophrenen und gesunden Zwillingen  
- Vulnerabilitätsmarker oder Endophänotypen?  
Eine Bildgebungsstudie“**

geb. am 31.07.1966 in Heidelberg

Diplom der Fachrichtung Psychologie am 6.Juli 2000 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Psychiatrie

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Weisbrod

In der vorliegenden Arbeit wurde die Ausprägung neuroanatomischer Strukturmerkmale bei Zwillingen mit schizophrenen Paarlingen und gesunden Kontrollzwillingen untersucht und versucht, Aussagen über die Eignung der erfassten Merkmale als Vulnerabilitätsmarker zu treffen. Darüber hinaus wurden die untersuchten Merkmale dahingehend überprüft, ob ihre Ausprägung genetisch moduliert oder im wesentlichen von Umwelteinflüssen geprägt ist. Potentielle Vulnerabilitätsmarker wurden in diesem Schritt daraufhin untersucht, ob sie möglicherweise als genetische Marker eingesetzt werden können. Weiterhin wurde der Frage nachgegangen, ob die nach Eiigkeit und Konkordanz selektierten Zwillinge unterschiedliche schizophrene Subgruppen repräsentierten. Die unterschiedliche genetische Nähe zu an einer Erkrankung aus dem Schizophreniespektrum (ICD-10 F20, ICD-10 F21 und ICD-10 F25) erkrankten Personen sowie die genetische Variabilität ein- und zweieiiger Zwillinge ermöglicht es, auf der Ebene von Endophänotypen zu differenzieren, ob es sich bei vorgefundenen Veränderungen der untersuchten Merkmalen um einen Effekt der Krankheitsmanifestation handelt, ob sie als Indikator für eine erhöhte Vulnerabilität geeignet sind und ob es sich um genetisch modulierte Merkmale handelt.

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine quasiexperimentelle, parallelisierte Querschnittsstudie in einem Zwillingsdesign. Es wurden ausschließlich gleichgeschlechtliche Zwillingspaare eingeschlossen. Die Vergleichsgruppe wurde paarweise (matched samples) parallelisiert

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden dabei über den Einschluss bereits bekannter mit Schizophrenie assoziierter Strukturen hinaus auch Volumensegmente untersucht, die bisher wenig im Zusammenhang mit schizophrenen Erkrankungen

untersucht worden waren, wie die Differenzierung der kortikalen Strukturen in weiße und graue Substanz und subkortikale Strukturen wie Amygdala und Gyrus Cinguli und die differenzierte Untersuchung der Basalganglien. Zur Erhöhung der Objektivität und Reliabilität wurde ein standardisiertes Segmentierungsvorgehen gewählt. Kortikale (Frontal- und Temporallappen) und subkortikale (Amygdala, Hippokampus, Gyrus Cinguli, Basalganglien: Nucleus Lentiformis, Nucleus Caudatus) Strukturen sowie das Liquorvolumen (Laterale Ventrikel, Dritter Ventrikel) wurden anhand einer Stichprobe von 42 Zwillingspaaren (24 mono- bzw. dizygote hinsichtlich Schizophrenie konkordant sowie diskordant erkrankte Paare und 18 Kontrollpaare) mittels MRT aufgezeichnet, volumetriert und semiautomatisch segmentiert.

Das Verteilungsmuster und die Gruppenunterschiede zwischen der schizophren erkrankten, der Risikogruppe der genetisch belasteten nicht schizophren erkrankten Kozwillingen und der Kontrollgruppe indizierte Relevanz als Vulnerabilitätsmerkmal für das so segmentierte präfrontale und temporale weiße Volumen (jeweils rechtshemisphärisch), das temporal graue Volumen linkshemisphärisch, die Basalganglien: Nucleus lentiformis und anteriorer Nucleus Caudatus linkshemisphärisch sowie den Dritten Ventrikel, in eingeschränkter Form auch für den linkshemisphärisch erfassten Teil der Amygdala und den Hippokampus rechtshemisphärisch. Auf genetisch modulierte Vulnerabilität, erfasst über die Signifikanz der Strukturunterschiede ein- und zweieiig diskordant nicht schizophren erkrankter Zwillingsgeschwister schizophren erkrankter Zwillinge, weisen die Befunde in beiden striatalen Strukturen, dem Nucleus lentiformis und dem anterioren Nucleus Caudatus, jeweils linkshemisphärisch und in etwas schwächerer Form kortikal das temporal graue Volumen ebenfalls linkshemisphärisch hin. Diese neuroanatomischen Strukturen können aufgrund des verwendeten Zwillingsdesigns, das sich als geeignet erwies, Vulnerabilität zu erfassen und ihre genetische und nongenetischen Aspekte zu trennen, als Endophänotypen schizophrener Erkrankungen eingeordnet werden. Dabei wurden Einflussfaktoren neuroanatomischer Strukturen wie Geschlecht, Alter und Geburtsreihenfolge kontrolliert und die Strukturen am Gesamtgehirnvolumen (ohne Cerebellum) adjustiert.

In den kortikalen Strukturen finden sich im Vergleich zu den subkortikalen Strukturen und Ventrikelvolumina die jeweils genau entgegengesetzten Größenverhältnisse der erkrankten und gesunden Zwillinge. Ein- und zweieiig diskordant schizophren erkrankte Zwillinge verhalten sich nicht identisch. Dieser Befund liegt möglicherweise in der Größe der Stichprobe begründet oder aber in unterschiedlichen Ätiologien und Krankheitsverläufen. Zygote und Konkordanz sind mit dem Erkrankungstyp korreliert, in der eineiig schizophren erkrankten Gruppe finden sich überwiegend paranoid-halluzinatorische Schizophrenien und keine schizoaffektiven Störungen, was auf deren unterschiedliche genetische Modulation hinweist.

Insgesamt ist das verwendete Design geeignet, Vulnerabilität und auch speziell genetische Vulnerabilität zu bestimmen. Die Erfassung insbesondere der grauen und

weißen Substanz getrennt ist notwendige Voraussetzung für eine differenzierte Beurteilung der Strukturvolumina.

Die vorliegende Heterogenität der neuroanatomischen Strukturen und der große Überlappungsbereich bei schizophren erkrankten und nicht erkrankten Personen erlauben nur eine vorsichtige Interpretation der Daten. Die Ergebnisse zeigen eine anatomische Beteiligung von Auffälligkeiten in fronto-temporaler-striataler Verbindungen als Erkrankungskorrelat des schizophrenen Formenkreises einschließlich schizotyper und schizoaffektiver Erkrankungen. Risikopersonen zeigen erhöhte Vulnerabilität sowohl kortikal als auch subkortikal beidhemisphärisch. Die genetisch modulierte Vulnerabilität – und somit die Krankheitsdisposition - ist in unserer Stichprobe linkslateralisiert. Die Untersuchung ordnet sich somit ein in die Reihe der Arbeiten, die quantitative und selektive Auffälligkeiten neuroanatomischer Strukturen nachweisen konnten. Die aktuelle Betrachtungsweise der schizophrenen Störungen als zerebrale Netzwerkstörung wird durch unsere Daten ebenfalls nahegelegt.