

Romy Henze

Dr. sc. hum.

## **Strukturelle Veränderungen der grauen und weißen Substanz bei Jugendlichen mit einer schizophrenen Ersterkrankung**

Promotionsfach: Psychiatrie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. R. Brunner

Strukturell bildgebende Studien an erwachsenen Patienten mit Schizophrenie haben eine Vielzahl veränderter Hirnareale identifiziert, wobei die Befunde zum Teil widersprüchlich sind. Aufgrund dieser heterogenen Ergebnisse besteht Uneinigkeit darüber, welche Hirnregionen bei der Entwicklung der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen. Diesen uneinheitlichen Befunden bei erwachsenen Patienten kann eine Konfundierung mit der Erkrankungsdauer und/oder der Langzeit-Psychopharmakotherapie zugrunde liegen. Untersuchungen mit Adoleszenten bieten den Vorteil, dass die Erkrankung noch nicht lange besteht, dass es somit weder zu einer Chronifizierung der Störung noch zu ausgeprägten Veränderungen durch Medikamenteneinnahme gekommen sein dürfte. Doch auch Studien an jugendlichen Patienten mit Schizophrenie konnten kein einheitliches Bild neuronaler Korrelate der Schizophrenie zeichnen. Hauptursachen hierfür mögen unterschiedliche Stichprobencharakteristika (Größe der Stichprobe, Alters-Range der Patienten) oder methodologische Ansätze darstellen (region-of-interest versus voxelbasierte Morphometrie, VBM).

In der vorliegenden Dissertation wurden die Probleme der bisher in der Literatur beschriebenen Studien aufgegriffen und Jugendliche mit einer schizophrenen Ersterkrankung ohne Langzeit-Psychopharmakotherapie untersucht, um bereits früh bestehende neuroanatomische Veränderungen identifizieren zu können. Eine voxelbasierte morphometrische Ganzhirnanalyse zeigte bei den Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine reduzierte Dichte der grauen Substanz im cerebellären Vermis und im linken primären visuellen Cortex (V1) sowie eine erhöhte Dichte der grauen Substanz im rechten sekundären visuellen Cortex (V2), im linken Putamen und im linken Gyrus lingualis. Die mit der VBM identifizierten Areale wurden daraufhin mittels DTI näher beleuchtet, um Aussagen über mikrostrukturelle Defizite assoziierter Nervenfasern treffen zu

können. Es wurden signifikante Unterschiede mit einer Abnahme der fraktionalen Anisotropie (FA) bei den Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Sehstrahlung identifiziert. Bezüglich der FA in den mittleren Kleinhirnstielen unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch nicht. Eine zusätzlich durchgeführte DTI-Analyse des Corpus callosum ergab signifikante Unterschiede mit einer Abnahme der Faserintegrität bei den Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. In einer post-hoc Analyse konnte eine signifikante Abnahme der FA im Genu und im Truncus des Corpus callosum bei Jugendlichen mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Adoleszenten gezeigt werden.

Die Ergebnisse bezüglich der Veränderungen im cerebellären Vermis wurden bereits in früheren Studien berichtet und sind konsistent mit den Arbeiten von Andreasen und Kollegen, die annahmen, dass das Cerebellum eine wichtige Rolle in der Ätiopathogenese der Schizophrenie spielt, im Rahmen der Erkrankung eine regulatorische Funktion übernimmt und durch die extensive Vernetzung eine Schädigung des Kleinhirns Auswirkungen auf andere corticale und subcorticale Strukturen hat. Mit einer cerebellären Dysfunktion könnte somit die Heterogenität der Symptomatik erklärt werden. Veränderungen im visuellen System bei Patienten mit Schizophrenie wurden bisher nur selten in der Literatur beschrieben. In der vorliegenden Dissertation konnten Auffälligkeiten jedoch sowohl makrostrukturell mit der VBM als auch mikrostrukturell mit der DTI gezeigt werden. Die Frage, ob diese Veränderungen mit visuellen Halluzinationen und mit Wahnerleben assoziiert sind, sollte in Replikationsstudien und an einer größeren Stichprobe intensiver untersucht werden. Der Befund der verminderten Dichte der grauen Substanz im linken Putamen, der in der vorliegenden VBM-Studie bei Jugendlichen mit Schizophrenie gezeigt werden konnte, steht im Einklang mit strukturell-bildgebenden Studien, die über Volumenveränderungen in den Basalganglien bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie berichteten. Die Auffälligkeiten im Genu sind konform zu dem häufig replizierten Befund der Hypofrontalität bei Schizophrenie, während die Veränderungen im Truncus mit den wiederholt berichteten Defiziten im heteromodalen Assoziationscortex assoziiert werden können.

Die vorliegende Untersuchung adoleszenter Patienten mit einer schizophrenen Ersterkrankung mit Hilfe zweier radiologischer Methoden zur Identifizierung defizitärer Gehirnstrukturen zeigte, dass bereits in frühen Stadien der Erkrankung ausgeprägte neuroanatomische Unterschiede zwischen den Patienten und gesunden Kontrollpersonen bestehen, wobei sich die Veränderungen hauptsächlich auf das Cerebellum und das visuelle System zu fokussieren

scheinen. In zukünftigen Studien sollten Jugendliche mit Schizophrenie longitudinal untersucht werden, um Aussagen über die Progredienz der cerebralen und cerebellären Veränderungen sowie über den Einfluss von Neuroleptika und der Chronifizierung der Erkrankung treffen zu können.