

Zusammenfassung

Morphologische, wie auch funktionelle Veränderungen des Gehirns gelten bei der Schizophrenie als gesicherte Befunde. So wurden strukturelle Veränderungen im Sinne eines Volumenverlustes in frontalen und temporalen Bereichen konsistent beschrieben. Ebenfalls bestehen Hinweise darauf, dass in diesen Regionen die neuronale Aktivität bei Patienten mit Schizophrenie Veränderungen aufweist. Somit liegt die Vermutung nahe, dass bei der Schizophrenie eine Störung im fronto-temporalen Netzwerk besteht.

Ziel der Arbeit war es, anhand einer komplexen Analyse struktureller und funktioneller Aufnahmen mittels Magnetresonanztomographie die Integrität sowohl der neuronalen Struktur, als auch Funktion dieses fronto-temporalen Netzwerkes zu untersuchen und mit schizophrenie-spezifischen Parametern in einen Zusammenhang zu bringen.

Dazu wurden drei Studien durchgeführt:

- 1) Von 36 gesunden Kontrollprobanden und 34 Patienten mit Schizophrenie wurden T1-gewichtete 3D-Aufnahmen des Gehirns segmentiert. In der Patientengruppe erfolgte zusätzlich die Analyse des Zusammenhangs zwischen Hirnvolumen, Symptomatik und Arbeitsgedächtnisleistung.
- 2) Von den 70 Probanden der Studie 1 wurde bei 34 gesunden Kontrollprobanden und 32 Patienten mit Schizophrenie eine manuelle Segmentierung des Hippokampus vorgenommen. Anschließend erfolgte in der Patientengruppe die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Hippokampusvolumen und Formveränderungen in der CA1-Region und der schizophrenie-spezifischen Psychopathologie.
- 3) Es wurde die neuronale Aktivität des linken Hippokampus in ihrem zeitlichen Verlauf aufgezeigt. Hierzu wurden Daten von 13 gesunde Kontrollprobanden und 11 Patienten mit Schizophrenie untersucht und innerhalb der Patientengruppe Assoziationen mit der Symptomatik und der Leistung in einem Langzeitgedächtnisparadigma ermittelt.

Die Ergebnisse zeigten globale und distinkte Volumenreduktionen der grauen Substanz in frontalen und temporalen Kortextbereichen bei Patienten mit Schizophrenie. Das Volumen der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) war auf globaler und spezifischer Ebene ebenfalls signifikant erhöht. Weiterhin war das Volumen des linken Hippokampus in der CA1-Region signifikant reduziert. Sowohl die Leistung im Arbeits- als auch Langzeitgedächtnisparadigma war bei Patienten beeinträchtigt. Volumenreduktionen der grauen Substanz sowie eine neuronale Überaktivierung in temporalen Arealen waren mit der Ausprägung der Positivsymptomatik assoziiert, während Volumenveränderungen des präfrontalen Kortex mit der Ausprägung der Negativsymptomatik korrelierten.

Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass bei Patienten mit Schizophrenie der Verlust an grauer Substanz mit einer Erhöhung der CSF einhergeht, und dass für die Entstehung der schizophrenie-spezifischen Symptome distinkte Veränderungen im fronto-temporalen Netzwerk verantwortlich sind. Sämtliche Veränderungen, wie auch die Ausprägung der Symptomatik, gehen mit einer reduzierten Performanz in beiden Gedächtnisaufgaben einher, sodass zwei distinkte Pathomechanismen für die Schwere der Symptomatik und die kognitiven Defizite bei Patienten mit Schizophrenie evident sind.

Abstract

Morphological as well as functional brain changes are robust findings in schizophrenia. Structural disturbances in terms of a volume reduction in frontal and temporal gray matter have been described by post-mortem analyses as well as neuroimaging studies. Furthermore, evidence indicates alterations in neuronal activity of these brain regions, too. These findings support the assumption of a dysfunction of fronto-temporal circuits in schizophrenia.

The aim of the present study was to further investigate the structural and functional integrity of the fronto-temporal network in schizophrenia patients. In this study morphological and functional alterations have been related to schizophrenia-specific parameters in order to depict a more precise pathophysiological concept of symptomatology and working memory deficits in schizophrenia.

For this purpose, three different studies have been implemented:

- 1) In a sample of 70 whole brain high resolution T1-weighted structural magnetic resonance imaging (MRI) scans (36 healthy controls, 34 schizophrenia patients) grey and white matter volume as well as cerebrospinal fluid (CSF) were determined and associations with symptomatology, antipsychotic medication, and working memory performance were examined.
- 2) In 66 of the 70 MRI scans (34 healthy controls, 32 schizophrenia patients) a manual segmentation of the left and right hippocampus has been performed and hippocampal volume as well as shape was determined. Associations between hippocampal volume and specific shape deformities in the CA1 region and symptomatology in schizophrenia patients were assessed.
- 3) The time course of neuronal activation of the left hippocampus was examined in 11 schizophrenia patients and 13 healthy controls and associated to long term memory performance as well as symptomatology in schizophrenia patients.

Results of studies 1 and 2 showed grey matter volume reductions in frontal and temporal brain regions whereas frontal and temporal CSF volume was increased in schizophrenia patients. Temporal volume reductions were associated to positive, frontal volume reductions to negative symptoms. Additionally, both, neuronal alterations of the temporal cortex and symptomatology were linked to working and long term memory performance. Hippocampus volume reductions and shape deformities in anterior and posterior CA1 were associated with positive symptoms and antipsychotic medication. Neuronal hyperactivity in the left hippocampus during semantic encoding was also associated with positive symptoms.

The results support the assumption of an inverse association between grey matter volume loss and CSF volume increase in schizophrenia patients. Furthermore, it is evident that the severity of schizophrenia-specific symptomatology depends on the functional and structural integrity of the prefrontal cortex for negative symptoms and the temporal cortex for positive symptoms. These morphological and functional changes as well as symptom severity are associated with the performance in both memory tasks in schizophrenia patients. Thus, the present results support the assumption of distinct alterations in the fronto-temporal network in schizophrenia patients, thereby framing two different pathomechanisms responsible for symptom severity and memory impairment.