

**Lateralität der D2-Dopamin-Rezeptoren
in den Basalganglien bei Patienten mit
akuter schizophrener Psychose**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

GEORG KERN

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2004

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2004

© 2004 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Wettenberg
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

GLEIBERGER WEG 4, D-35435 WETTENBERG
Tel: 06406-4413 Fax: 06406-72757
Email: VVB-IPS@T-ONLINE.DE

www.doktorverlag.de

**Lateralität der D2-Dopamin-Rezeptoren in den Basalganglien
bei Patienten mit akuter schizophrener Psychose**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Kern, Georg, geb. Schüler
aus Berlin-Schöneberg

Gießen 2002

Aus der Klinik für Nuklearmedizin des Zentrums für Radiologie,
Leiter: Prof. Dr. Dr. Richard Bauer,
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. R. Bauer

Gutachter: Prof. Dr. J.-C. Krieg

Tag der Dissertation: 02.11.2004

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Fragestellung	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Fragestellungen.....	7
1.2.1 Hauptfragestellung	7
1.2.2 Nebenfragestellung	8
2 Methodik	9
2.1 Untersuchte Personen.....	9
2.1.1 Patienten.....	9
2.1.2 Kontrollpersonen	10
2.2 SPECT	12
2.2.1 Prinzip	12
2.2.1.1 Prinzip des Gammaskpektrometers	13
2.2.1.2 Prinzip der Szintillationskamera (Gammakamera)	14
2.2.1.3 Prinzip der SPECT	16
2.2.2 Radiopharmakon.....	17
2.2.3 Strahlenexposition der Probanden	18
2.2.4 Aufnahmetechnik	20
2.2.5 Messung	20
2.2.6 Datenverarbeitung.....	21
2.2.7 Auswertung	21
2.2.7.1 Probleme der Quantifizierung	21
2.2.7.2 Bestimmung der Indizes.....	22
2.2.7.2.1 Region-of-interest-Technik (ROI)	22
2.2.7.2.2 Volume-of-interest-Technik (VOI).....	24
2.3 Psychopathologie	26
2.4 Statistik.....	27
2.5 Parameter	28

3 Ergebnisse.....	29
3.1 D2-Dopamin-Rezeptor-Asymmetrie	29
3.1.1 Gruppenunterschiede der Lateralität der D2-Rezeptoren	29
3.1.2 Zusammenhänge zwischen der Lateralität und der Psychopathologie	36
3.2 Nebenfragestellung	42
3.2.1 D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte und Schizophrenie	42
3.2.2 D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte und Alter.....	46
3.2.3 D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte und Risperidon	48
3.2.4 D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte und Erkrankungsdauer.....	49
3.2.5 D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte und Psychopathologie.....	50
3.2.6 Geschlechtsspezifische D2-Dopaminrezeptorasymmetrie	51
4 Diskussion	53
5 Zusammenfassung	65
6 Literaturverzeichnis	67
7 Anhang	88

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

Seit jeher sind abnorme Verhaltensweisen und geistige Erkrankungen bekannt. Im vorletzten Jahrhundert gelang es Kraepelin (1896), aus den mannigfaltigen Erscheinungsbildern psychischer Krankheiten verschiedene Formen abzugrenzen. Er führte den Begriff der Dementia praecox zur Kennzeichnung einer bestimmten Gruppe von Patienten ein (und grenzte diese vom “manisch-depressiven Irresein” und der “Paranoia” ab). Zu diesen Krankheitsbegriffen gelangte Kraepelin durch Beobachtung der klinischen Symptomatik und des Krankheitsverlaufs. Mit Dementia (“Verblödung”) ist die beobachtete Störung des Denkens erfasst, mit praecox die Beobachtung, dass die Symptomatik in einem früheren Lebensalter als bei der senilen Demenz auftritt.

E. Bleuler prägte 1911 den Begriff der Schizophrenie, nachdem sich zeigte, dass weder der frühe Beginn der Erkrankung, noch die Demenz, die auch nicht in allen Fällen zu beobachten ist, das Erscheinungsbild zufriedenstellend beschrieben (Bleuler, 1983). Nach Beobachtungen Bleulers bestehen “... die elementarsten Störungen in einer mangelhaften Einheit, in einer Zersplitterung und Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens und des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit...” (Bleuler, 1983). Diese Symptomatologie soll mit dem Begriff Schizophrenie, d.h. Spaltungsirresein, bezeichnet werden. Bleuler sprach auch von der “Gruppe der Schizophrenien” und nicht der Schizophrenie, um die Heterogenität dieses Krankheitsbildes zu betonen.

Seit den siebziger und achtziger Jahren wurden Versuche unternommen, psychiatrische Störungen zu systematisieren und zu operationalisieren, um klare Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Diagnosen zu erhalten. Die daraus hervorgegangenen und am häufigsten verwendeten Diagnoseschlüssel sind die 1991 eingeführte ICD-10 (International Classification of Diseases) der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1991) und das 1980 von der amerikanischen Psychiater-Vereinigung eingeführte DSM-III-System (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), 1987 weiterentwickelt zum DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) und zuletzt zum DSM-IV.

Studien zur Prävalenz der Schizophrenie fanden Prävalenzraten zwischen 1,4/1000 (Lin, 1989; nach Jabelansky, 1995) und 3,9/1000 (Bojholm und Strömgren, 1989; nach Jabelansky, 1995). 1% der Bevölkerung erkrankt wenigstens einmal im Leben (Life-Time-Risiko) an einer schizophrenen Psychose (Huber, 1994). Die Mehrzahl der Studien findet bei beiden Geschlechtern die gleiche Inzidenz und Prävalenz (Berger, 1999; Huber, 1994). Eine kulturübergreifende WHO-Studie erbrachte in zehn verschiedenen Ländern Inzidenzraten um 1% (Jabelansky et al., 1995). Die Schizophrenie kann sich in jedem Lebensalter manifestieren, selten im ersten Lebensjahrzehnt; 80% erkrankten vor dem 40. Lebensjahr (Huber, 1994). Frauen erkrankten signifikant später als Männer, die Mehrzahl der Männer (70%) vor dem 30. Lebensjahr, die Mehrzahl der Frauen (53%) nach dem 30. Lebensjahr (Huber, 1994). Beim heutigen Wissensstand ist von einer komplexen multifaktoriellen Genese der Schizophrenie auszugehen (Berger, 1999; Huber, 1994; Möller, Laux, Deister, 1996).

In den letzten 20 Jahren ist die Suche nach organischen Faktoren der Schizophrenie durch neuroradiologische Methoden wie Computertomographie (CT), Kernspintomographie (NMR) und Kernspinspektroskopie, Positronen-Emissionstomographie (PET) sowie der Single-Photon-Emissionscomputer-tomographie (SPECT) wiederbelebt worden (Berger, 1999; Kolb & Wishaw, 1996). Die vorliegende Arbeit basiert auf einer SPECT-Untersuchung.

Die Entdeckung Paul Brocas (1861), dass eine Aphasie, meist verbunden mit einer rechtsseitigen Hemiplegie, verbunden war mit einer Läsion des linken Frontallappens, führte im 19. Jahrhundert zum Konzept der cerebralen Dominanz. Seitdem wurden viele Befunde zur anatomischen, physiologischen, neuropsychologischen sowie entwicklungsbedingten Asymmetrie des menschlichen Gehirns erhoben (Gaebel, 1988; Geschwind, 1985; Springer & Deutsch, 1993). Neuropsychologische Untersuchungen haben seit den Arbeiten von Flor-Henry (Flor-Henry, 1969) die Kenntnis asymmetrisch lokalisierter Hirnfunktionen enorm erweitert. In der Folge wurden eine Reihe neurobiologischer Korrelate psychiatrischer Erkrankungen gefunden (Flor-Henry, 1976, 1978, 1983; Gruzelier, 1984, 1985, 1986; Marin & Tucker, 1981; Takahashi, 1987; Ulrich, 1979; Wexler, 1980). Seitdem hat der Lateralitätsaspekt in der Schizophrenieforschung einen zentralen Stellenwert. Dies hat die Erforschung cerebraler Korrelate psychiatrischer Erkrankungen

vorangetrieben. Es fanden sich eine Fülle von Hinweisen motorischer, sensorischer, elektrophysiologischer, neuropsychologischer und anatomisch-struktureller Art, dass die Schizophrenie mit bedeutsamen Veränderungen der cerebralen Asymmetrie und Lateralität von Funktionen vergesellschaftet ist (Albanese et al., 1995; Bilder et al., 1994; Crow, 1991; Gaebel, 1988; Geschwind & Galaburda, 1985; Gruzelier, 1983, 1991, 1999; Horn et al., 1996; Kawasaki et al., 1992; Kovelmann & Scheibel, 1986; Liddle et al., 1992; Myslobodsky (edit.), 1983; Nasrallah, 1986; Newlin et al., 1980; Oepen et al., 1987; Petty, 1999; Wexler, 1979, 1980). Am häufigsten finden sich Störungen der linken Hemisphäre (Gaebel, 1988; Kovelman und Scheibel, 1986; Nasrallah, 1986; Newlin et al., 1981; Wexler, 1980). Es wurden aber auch Veränderungen der rechten Hemisphäre gefunden (Kovelman und Scheibel, 1986; Nasrallah, 1986; Oepen et al., 1987; Venables, 1984; Wexler, 1980). Schon seit über einem Jahrzehnt werden diese Befunde aber methodenkritisch in Frage gestellt (Gaebel, 1988; Gruzelier, 1983, 1991; Myslobodsky et al., 1983; Ulrich, 1979) oder Versuche unternommen, beiden Hemisphären einen Schizophrenie-Typ zuzuordnen (Gruzelier, 1983, 1991). Insgesamt werden Versuche, Hirnareale oder Hemisphären isoliert zu betrachten, auf dem Hintergrund der ausgesprochenen Komplexität des Gehirns als zu reduktionistisch bewertet. Folgerichtig werden Lateralitätsbefunde bei Schizophrenen als Ausdruck einer interhemisphärischen Imbalance (Myslobodsky et al., 1983; Nasrallah, 1986; Newlin et al., 1981; Wexler, 1980) in Form einer Diskonnektion oder Hyperkonnektion beider Hirnhälften verstanden.

Die entscheidende Rolle des Dopaminergen Systems für die Wirkung antipsychotischer Substanzen (Dopaminhypothese) sowie die Rolle des Dopamin in der Genese der Schizophrenie sind seit dem Einsatz antipsychotischer Substanzen bei schizophrenen Psychosen gut belegt (Carlsson, 1988; Davis et al., 1991; Glenthøj et al., 1997; Goldstein & Deutch, 1992; Reynolds, 1989). Auf dem Hintergrund der Dopaminhypothese bekamen die Basalganglien, insbesondere das Striatum als deren Teil, große Bedeutung für die Schizophrenieforschung. Sie erhalten Fasern von allen Teilen des Cortex, und eine Hauptprojektion des Striatum führt zum Thalamus, der als Relaisstation für afferente Impulse gilt, die in den Cortex projizieren (Carlsson, 1988; Grace, 1991, 1993; Moal & Simon, 1991; Olivas, 1978). Es wurden neue Einblicke in die Funktionsweise der Basalganglien gewonnen und Zusammenhänge mit der Psychopathologie schizophrener Patienten gefunden (Buchsbaum, 1990; Buchsbaum et al., 1992a; Graybiel, 1997; Marin & Tucker, 1981;

Robbins, 1990; Rubin et al., 1991; Schneider, 1984). Dabei zeigte sich, dass therapeutische Interventionen mit Neuroleptika den Metabolismus der Basalganglien verändern und dies mit Änderungen der klinischen Symptomatik korreliert (Buchsbaum, 1990; Buchsbaum et al., 1992b). Darüber hinaus ließen sich Lateralitätsphänomene der Basalganglien finden (Buchsbaum et al., 1992b; Rubin et al., 1991), die ebenfalls mit der klinischen Symptomatik der Patienten in Zusammenhang stehen. Die Basalganglien spielen eine zentrale Rolle bei der Neuromodulation von kognitiven und motorischen Plänen. Sie sind an der Entwicklung von motorischen und kognitiven Mustern zur Unterscheidung des Selbst von anderen beteiligt. Aufgrund der neuesten Befunde beim Menschen werden die Basalganglien als ein integraler Bestandteil des Vorderhirns betrachtet (Graybiel, 1997). Untersuchungen neuropathologischer, neuropsychologischer, psychopharmakologischer und pathophysiologischer Art untermauern die Hypothese einer frontostriatalen Dysfunktion bei Schizophrenen (Robbins, 1990). Der Informationsfluss zwischen verschiedenen corticostriatalen Schleifen scheint bei Schizophrenen gestört zu sein (Andreasen, 1994; Braff, 1993; Carlsson, 1988; Carlsson und Carlsson, 1990; Glenthøj et al., 1993, 1995; Hemmingsen et al., 1995).

Klinische Studien haben gezeigt, dass Jod-123-IBZM-SPECT (123-Jod-Jodbenzamid-Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie) eine geeignete Technik ist, das Dopaminerge System der Dopamin-D2-Rezeptoren (D2-Rezeptoren) beim Menschen abzubilden und die Einwirkung von Medikamenten auf dieses System darzustellen (Budinger, 1992; Klemm et al., 1996; Kung et al., 1989, 1990; Seibyl et al., 1992; Schlösser und Schlegel, 1995). Dabei ist lediglich eine semiquantitative Analyse möglich, da neben der spezifischen Bindung des IBZM eine erhebliche Menge von unspezifischer Bindung und freier Substanz gemessen werden. Zur semiquantitativen Bestimmung der D2-Rezeptorbindung in den Basalganglien werden, um dieses Hintergrundrauschen zu beseitigen, der frontale Cortex oder das Cerebellum als Referenzregion verwendet, und es wird das Verhältnis zwischen der IBZM-Aufnahme der Basalganglien (BG) und der IBZM-Aufnahme im frontalen Cortex (FC) gebildet (BG/FC) (Menzel et al., 1993; Schlösser und Schlegel, 1995).

Untersuchungen bei schizophrenen Patienten haben Veränderungen am Dopaminergen System gefunden. Dabei wurden Erhöhungen der Dichte der D2-

Rezeptoren in den Basalganglien im Vergleich zu Gesunden in post-mortem-Studien gefunden (Andreasen, 1984; Mackay et al., 1980; Mito et al. 1986; Owen et al., 1978; Reisine et al., 1980; Reynolds & Mason, 1994; Seeman et al., 1984, 1987; Seeman und Niznik, 1990). Neuere post-mortem-Untersuchungen an Schizophrenen bestätigen den Verdacht, dass die gefundene erhöhte Dichte von D2-Rezeptoren zumindest bei einem Teil der Patienten auf eine stattgehabte Behandlung mit Neuroleptika zurückzuführen sei (Kornhuber et al., 1989; Mackay et al., 1982; Schröder et al., 1998; Schröder et al., 2000; Silvestri et al., 2000; Soares & Innis, 1999; Zakzanis & Hansen, 1998) oder finden keine höhere D2-Rezeptor-Dichte (Knabel et al., 1994).

Veränderungen der Dichte der D2-Rezeptoren wurden auch bei in vivo-Untersuchungen gefunden. Einige Autoren fanden eine höhere Dichte der D2-Rezeptoren bei Schizophrenen mittels PET (Tune et al., 1993, 1996; Wong et al., 1986, 1997). Andere fanden keinen Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen (Farde et al., 1990; Hietala et al., 1994; Marinot et al., 1990, 1991; Nordström et al., 1995). Auch die Untersuchungen mittels IBZM-SPECT zur Bestimmung der D2-Rezeptor-Dichte in den Basalganglien liefern unterschiedliche Befunde. Einige Autoren fanden eine höhere Dichte der D2-Rezeptoren (Schröder, et al., 1998), andere fanden keine (Knabel et al., 1997; Koenig et al., 1991; Pilowsky et al., 1994). In einer Metaanalyse von SPECT- und PET-Studien kamen Zakzanis und Hansen (1998) zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte D2-Rezeptordichte zwar bei ca. 70% der Patienten gefunden wird, aber offenbar kein spezifischer Marker für Schizophrenie ist. Laruelle (1998) kam in seiner Metaanalyse von SPECT- und PET-Studien zu dem Ergebnis, dass bei Schizophrenen die D2-Rezeptor-Dichte zwar signifikant, aber nur wenig erhöht ist und die Befunde bei Patienten signifikant stärker schwanken, als bei Kontrollpersonen. Soares & Innis (1999) kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass eine erhöhte D2-Rezeptor-Dichte bei einigen, aber nicht allen Schizophrenen zu finden ist.

Acton et al. (1997), Pilowsky et al. (1994) sowie Schröder et al. (1997) fanden eine linksseitige Asymmetrie der striatalen D2-Rezeptorverteilung bei schizophrenen Männern jeweils mittels IBZM-SPECT. Knabel et al. (1997) fanden keine abnorme Lateralisierung der D2-Rezeptoren im IBZM-SPECT. Farde et al. (1990) fanden in einer PET-Studie eine höhere D2-Rezeptor-Dichte im linken Putamen, aber nicht im Nucleus caudatus. Larisch et al. (1998) fanden an gesunden Probanden im rechten

Striatum eine höhere D2-Rezeptorbelegung im IBZM-SPECT als links. Die meisten Untersucher betrachten ihre Befunde nicht seitengetrennt, sondern rechnen mit einem Mittelwert aus beiden Hemisphären.

Untersuchungen über die Beziehung von Veränderungen an D2-Rezeptoren der Basalganglien und der Psychopathologie schizophrener Patienten wurden ebenfalls durchgeführt. Einige Untersucher fanden keinen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptor-Dichte und der bestehenden Psychopathologie der Patienten (Kasper et al., 1998; Klemm et al., 1996; Pilowsky et al., 1994; jeweils IBZM-SPECT; Farde et al., 1990; Marinot et al., 1990, 1991; jeweils PET). Andere Autoren fanden Zusammenhänge zwischen Negativsymptomen Schizophrener und einer höheren Verfügbarkeit von D2-Rezeptoren (Heinz et al., 1998; Knable et al., 1997a; jeweils IBZM-SPECT). De Haan et al. (2000) fanden eine Verbindung zwischen der D2-Rezeptor-Belegung und Negativsymptomen sowie Depression bei Schizophrenen, die sich unter Neuroleptika stabilisiert hatten. Heinz (1999) fand keine Assoziation der D2-Rezeptor-Blockade im IBZM-SPECT mit Anhedonie bei Schizophrenen, aber eine signifikante Korrelation mit dem Grad der Apathie und Motivationslosigkeit. Volk et al. (1994) fanden mittels IBZM-SPECT eine höhere D2-Rezeptor-Blockade bei Patienten, die sich durch eine neuroleptische Behandlung besserten (responders). Schröder et al. (1998, 2000) fanden unter neuroleptischer Therapie eine Hochregulation der D2-Rezeptoren bei einer Subgruppe von schizophrenen Patienten, die einen unzureichenden Behandlungserfolg zeigten. Neuroleptika scheinen Asymmetrien im Dopaminergen System bei Schizophrenen beeinflussen zu können. Schröder et al. (1997) konnten dies für das Neuroleptikum Benperidol zeigen, welches die Asymmetrie der D2-Rezeptoren der Basalganglien bei männlichen Patienten umkehrte.

Die durch zahlreiche Lateralitätsbefunde hypothetisierte Imbalance zwischen beiden Hemisphären bei Schizophrenen sollte sich auch im Dopaminergen System finden lassen. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für die Pathogenese der Schizophrenie (Dopaminhypothese). Eine neuroleptische Medikation müsste pathologische Veränderungen am Dopaminergen System beeinflussen können, im Idealfall eine gestörte Lateralität rückgängig machen. Außerdem sollte die Symptomatik der Patienten mit Störungen im Dopaminergen System in Zusammenhang stehen. Da

Vorstudien (s.o.) nur zum Teil Ergebnisse in dieser Richtung erbrachten, sollen über eine alternative Auswertemethode, die Volumina von Basalgangliengewebe berücksichtigt, die Hypothesen (s.u.) getestet werden und mit der üblichen Region-of-interest-Technik verglichen werden.

1.2 Fragestellungen

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1.2.1 Hauptfragestellung

1. Gibt es Unterschiede in der Asymmetrie der D2-Rezeptor-Verteilung in den Basalganglien zwischen gesunden Kontrollpersonen, medizierten Schizophrenen und unmedizierten Schizophrenen?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der asymmetrischen Verteilung der D2-Rezeptoren in den Basalganglien mit der Psychopathologie der schizophrenen Patienten?
3. Bringt eine alternative Auswertemethode der SPECT-Daten über Volumenbereiche der Basalganglien andere Ergebnisse als die klassische Region-of-interest-Technik?

Folgende Hypothesen werden hieraus abgeleitet:

1. Unmedizierte Schizophrene zeigen im Zustand der akuten Psychose eine stärkere Asymmetrie der D2-Rezeptorverteilung der Basalganglien als gesunde Kontrollpersonen.
2. Medizierte Schizophrene zeigen eine ähnliche Asymmetrie in der D2-Rezeptor-Verteilung der Basalganglien wie gesunde Kontrollpersonen.
3. Die Stärke der Asymmetrie der D2-Rezeptorverteilung der Basalganglien korreliert mit der Schwere der Psychopathologie der Patienten.
4. Aufgrund der Berücksichtigung von Volumina hat die Auswertung über Volumes-of-interest Vorteile gegenüber der Auswertung über Regions-of-interest.

1.2.2 Nebenfragestellung

1. Ist die D2-Rezeptorverfügbarkeit (Quotient BG/FC) bei medizierten Schizophrenen kleiner, als bei unmedizierten Schizophrenen und gesunden Kontrollpersonen?
2. Ist die D2-Rezeptorverfügbarkeit zwischen gesunden Kontrollpersonen und unmedizierten schizophrenen Patienten gleich?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptorverfügbarkeit und dem Alter?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptorverfügbarkeit und der Medikamentendosis des Neuroleptikums (Risperidon)?
5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptorverfügbarkeit und der Erkrankungsdauer der Patienten?
6. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptorverfügbarkeit und der Psychopathologie der Patienten?
7. Gibt es Unterschiede in der D2-Rezeptorverteilung in beiden Hemisphären bezüglich des Parameters Region-of-interest-Ratio zwischen Kontrollen und Patienten, oder nur zwischen männlichen Probanden, nicht aber bei weiblichen?

2 Methodik

2.1 Untersuchte Personen

2.1.1 Patienten

Die SPECT-Aufnahmen wurden in den Jahren 1995-1999 angefertigt. Alle untersuchten Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in stationärer Behandlung am Zentrum für Psychiatrie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet. Alle Patienten, die sich mit der Durchführung eines IBZM-SPECT nach entsprechender Aufklärung über Art und Ziel der Untersuchung einverstanden erklärten und die diagnostischen Kriterien einer Schizophrenie erfüllten sowie unmediziert waren oder eine neuroleptische Monotherapie mit Risperidon erhielten und einwilligungsfähig waren, wurden eingeschlossen. Ausschlußkriterien waren:

- behandlungsbedürftige körperliche Erkrankung
- Patienten jünger als 18 oder älter als 65 Jahre
- Zweitdiagnosen auf psychiatrischem Gebiet
- Therapie mit einem anderen Neuroleptikum als Risperidon
- Schwangerschaft

Von den insgesamt 32 Patienten, bei denen eine SPECT-Untersuchung durchgeführt wurde, konnten 25 in die Auswertung einbezogen werden. Bei den nicht weiter berücksichtigten sieben Patienten waren die Tomogramme aufgrund von körperlicher Unruhe nicht verwertbar, oder die Patienten konnten die notwendige Zeit, meist aufgrund von Rückenschmerzen während der SPECT-Aufnahme, nicht liegen.

Die 25 Patienten litten nach dem DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) bzw. der ICD 9 (WHO, 1977) an einer Schizophrenie. Hierbei handelte es sich um 13 Frauen und 12 Männer. Davon waren 12 unmediziert (mittleres Alter $39,3 \pm 14,5$ Jahre), 13 (mittleres Alter $34,2 \pm 13,2$ Jahre) erhielten zum Untersuchungszeitpunkt eine antipsychotische Monotherapie mit 2-8 mg Risperidon. Die

Medikamentenanamnesen dieser Patienten sind im Anhang 05 dargestellt. Die unmedizierten Patienten waren in Anlehnung an ein von der Deutschen Forschungsgesellschaft gefördertes Projekt (DFG-Projekt Ja 680/2-1) mindestens fünf Eliminationshalbwertszeiten des zuletzt eingenommenen Neuroleptikums medikamentenfrei und erhielten zum Untersuchungszeitpunkt keine psychotrope Medikation. Die tatsächlichen medikamentenfreien Intervalle waren deutlich länger (17-37 Eliminationshalbwertszeiten). Siehe Anhang 06. Acht Patienten hatten noch nie Neuroleptika oder psychotrope Substanzen eingenommen. Von den restlichen vier war einer 3 Jahre vor SPECT medikamentenfrei, die anderen drei 21, 37 und 17-128 Eliminationshalbwertszeiten der zuvor eingenommenen Neuroleptika medikamentenfrei (Anhang 06). 11 Patienten erlitten im Jahr vor der Untersuchung die Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose. Die demographischen Daten beider Gruppen sind im Einzelnen im Anhang 07 sowie in Tabelle 2.1.1 (Mittelwerte) aufgeführt.

2.1.2 Kontrollpersonen

Die Gruppe der psychisch gesunden Kontrollpersonen, die zur Verfügung stand, bestand aus 17 Personen. In die Auswertung gingen 14 Probanden ein, drei wurden aufgrund ihres Alters, das größer 70 Jahre war, ausgeschlossen. Das mittlere Alter der 14 gesunden Kontrollpersonen beträgt 47,7 Jahre (Standardabweichung 14,6 Jahre). Die Kontrollgruppe der 14 nicht psychisch Erkrankten setzt sich aus 5 Frauen und 9 Männern zusammen. Die Kontrollpersonen waren an einem Melanom erkrankt und unterzogen sich zum Nachweis von Melanommetastasen einem IBZM-SPECT und wurden von der Dermatologischen Klinik der Universitätsklinik Gießen zum SPECT in die Klinik für Nuklearmedizin Gießen überwiesen. Bei den Probanden, die sich dazu bereit erklärten, wurde neben dem Körperszintigramm ein IBZM-SPECT des Kopfes gefahren, um die D2-Rezeptor-Dichte und -Lateralität zu bestimmen. Die Tomogramme wurden in den Jahren 1995 - 1998 angefertigt. Die Kontrollprobanden waren ohne psychotrope Medikation und hatten in ihrer Vorgeschichte keine psychiatrische Erkrankung und dementsprechend keine psychiatrische Behandlung. Alters- und Geschlechterverteilungen finden sich im Anhang 08, Mittelwerte in Tabelle 2.1.1.

Tabelle 2.1.1 beschreibt die Stichprobe nach demographischen Merkmalen, klinischer Symptomatik und Medikation.

		Kontrollen n=14	unmediziert n=12	mediziert n=13
Alter	(Jahre)	47,71 (14,60)	39,25 (14,54)	34,23 (13,15)
Geschlecht	weiblich	5	6	7
	männlich	9	6	6
Krankheitsdauer	(Jahre)	---	8,33 (8,08)	4,77 (6,48)
Diagnosen	295.1	---	0	1
	295.3	---	7	11
	295.4	---	1	0
	295.6	---	3	1
	295.7	---	1	0
Medikation	mg Risperidon	---	0	5,15 (1,95)
PANSS	PANSS_P	---	19,08 (7,20)	16,23 (5,83)
	PANSS_N	---	17,17 (6,66)	21,69 (4,01)
	PANSS_G	---	38,50 (8,79)	36,85 (8,25)
	PANSS_T	---	74,75 (14,97)	74,77 (12,51)
SANS	SANS_1	---	10,73 (8,56)	16,92 (7,32)
	SANS_2	---	5,45 (3,30)	7,46 (3,67)
	SANS_3	---	5,00 (4,56)	8,69 (4,84)
	SANS_4	---	10,36 (7,61)	15,42 (3,70)
	SANS_5	---	3,64 (3,07)	4,25 (3,65)
	SANS_T	---	35,18 (22,23)	51,23 (18,70)

Tabelle 2.1.1: Demographie der Alters- sowie Geschlechtsverteilung, klinische Symptomatik und Medikation der schizophrenen Patienten. Mittelwerte (Standardabweichungen) für alle drei Gruppen.

Im Alter unterschieden sich die Gruppe der gesunden Kontrollen sowie die beiden Patientengruppen nicht voneinander (Tabelle 2.1.2) (ANOVA, post-hoc-Test, Bonferroni adjustiert).

Gruppenvergleiche		Standardfehler	Signifikanz
Kontrollgruppe	Medizierte	5,44	0,054
Kontrollgruppe	Unmedizierte	5,55	0,41
Unmedizierte	Medizierte	5,65	1,00

Tabelle 2.1.2: Gruppenunterschiede im Alter

Im Vergleich der Erkrankungsdauer der schizophrenen Patientengruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den medizierten und unmedizierten Patienten ($T = 1,21$, $df = 23$, $p = 0,24$).

2.2 SPECT

Die SPECT-Untersuchung wurde am Zentrum für Nuklearmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt.

Bei allen Patienten und den gesunden Kontrollpersonen wurde eine 123-Jod-Jodbenzamid-Single-Photon-Emissions-Computertomographie (IBZM-SPECT) durchgeführt.

2.2.1 Prinzip

Bei einer SPECT wird die Verteilung eines Gamma-Strahlers in einem Objekt (Körperteil) nach Inkorporation eines Radionuklids intensitätsproportional dargestellt. Die aus dem zu untersuchenden Organ austretende Strahlung wird mittels einer rotierenden Gamma-Kamera erfaßt und in einem elektronischen Datenverarbeitungsgerät zu einem Gesamtbild zusammengesetzt.

2.2.1.1 Prinzip des Gammaspektrometers

Bei der Messung von radioaktiven Stoffen wird die beim radioaktiven Zerfall emittierte Strahlungsenergie (elektromagnetische Strahlungsenergie von Photonen oder kinetische Energie von Teilchen) auf geeignete Detektoren übertragen. Mit Hilfe elektronischer Meßgeräte können eintreffende Photonen gezählt werden.

Dieses Prinzip macht man sich beim Gammaspektrometer zu nutze. Gamma-Strahlung tritt in einen Detektor (D) ein. Dort wird ein Signal erzeugt, welches der Energie der einfallenden Strahlung entspricht. Nachgeschaltet sind ein Linearverstärker (V), ein Analysator (A), ein Zähler (Z) und z.B. ein Drucker (P). Der Zähler, bzw. Rechner und Datenspeicher, werden von einer Schaltuhr gesteuert, so dass die Messung über einen definierten Zeitraum abläuft.

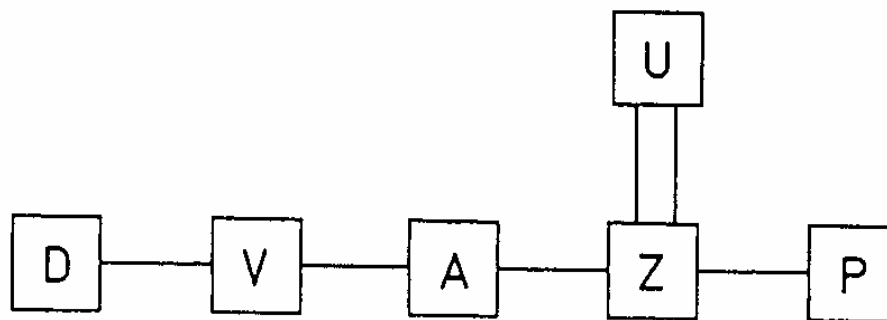


Abb. 2.1: Gammaspektrometer zur Zählung der Gammastrahlen, die eine bestimmte Energie transportieren. D = Detektor, V = Verstärker, A = Analysator, Z = Zähler, U = elektrische Schaltuhr, P = Drucker. Nach Schicha und Schober, 1997.

Im Detektor wird Energie der Gamma-Strahlung aus dem Strahlungsfeld durch Photoeffekt, Comptoneffekt und Paarbildung auf das Detektormaterial übertragen. Ein Szintillationsdetektor ist ein Festkörper, in dem jeder einzelne Absorptionsprozeß einen Lichtblitz, eine Szintillation, bewirkt. NaJ-Detektoren bestehen aus einem NaJ-Kristall als Szintillator und einem Sekundärelektronenvervielfacher.

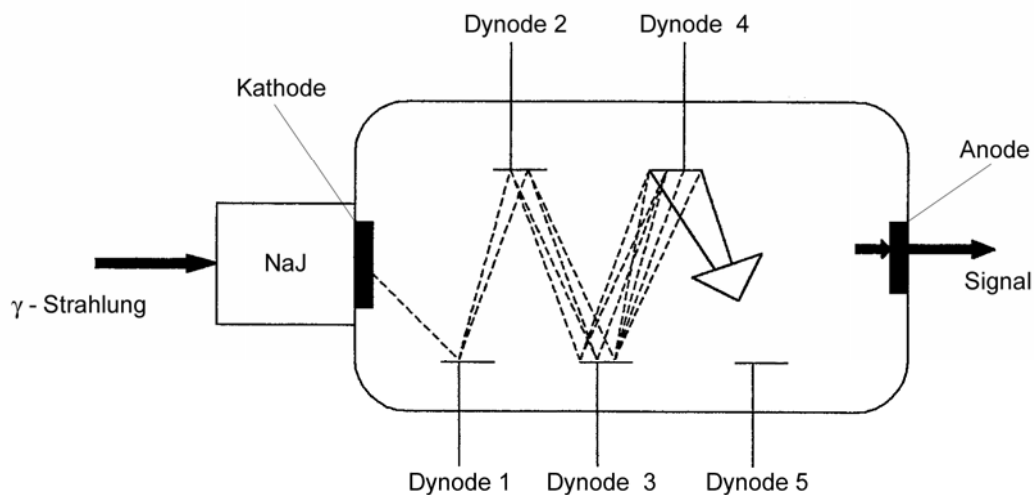


Abb. 2.2: Aufbau eines NaJ-Detektors. NaJ = Natrium-Jod-Kristall

Die Energie von auftreffenden Gamma-Quanten erzeugt im Kristall einen Lichtblitz, d.h. eine Menge sichtbarer Photonen. Deren Energie wird an die lichtempfindliche Schicht des Sekundärelektronenvervielfachers, die Photokathode, abgegeben. Diese emittiert dann Elektronen, welche in einem elektrischen Feld beschleunigt werden. Die Elektronen treffen dann auf hintereinander geschaltete Elektroden, sog. Dynoden, aus deren speziellen Metall-Legierungen sie Sekundärelektronen herauslösen können, die beschleunigt auf die nächste Dynode treffen. Dadurch kommt eine Verstärkung zustande. Die kaskadenartige Vervielfachung der Elektronenzahl kann mehr als den Faktor 10^6 betragen. Der dadurch an der Anode ankommende Ladungsimpuls ist so groß, dass er in einem elektronischen Verstärker nachverstärkt werden kann. Die Größe des Ladungsimpulses ist nur von der Lichtmenge abhängig, die der NaJ-Kristall an die Photokathode des Sekundärelektronenvervielfachers abgibt, und entspricht damit der Energie der Gamma-Strahlung.

2.2.1.2 Prinzip der Szintillationskamera (Gammakamera)

Eine Szintillationskamera ist ein Gerät, mit dem man die räumliche Verteilung von Gammastrahlung in einem Gebiet registrieren kann. Sie besteht aus einem großflächigen Szintillationskristall und einem dicht davor angebrachten Kollimator.

Der Kollimator ist eine Abschirmung aus Blei, die nur die Strahlung durchläßt, die senkrecht auf den Kollimator trifft (Parallellochkollimator). Da Gammastrahlen nicht durch Linsen abgelenkt werden können, ist die Ausblendung von Photonen mit Hilfe von Kollimatoren erforderlich. Ein Photon, das durch die Bohrungen des Kollimators gelangt, kann in dem dahinter befindlichen NaJ-Kristall nachgewiesen werden. Es erzeugt ein Lichtsignal, welches durch den Sekundärelektronenvervielfacher wahrgenommen werden kann. Mit Hilfe einer elektronischen Schaltung können Positionssignale für den Ort des Absorptionseignisses im Kristall erzeugt werden. Außerdem kann das strahlende Nuklid durch Energiemessung identifiziert werden. Die so erhaltenen Signale stehen zur weiteren Datenverarbeitung zur Verfügung oder können direkt auf dem Bildschirm einer Braunschen Röhre sichtbar gemacht werden. Die dann sichtbaren Lichtpunkte zeigen die vom Detektor registrierten radioaktiven Zerfälle in der von der Kamera betrachteten Region.

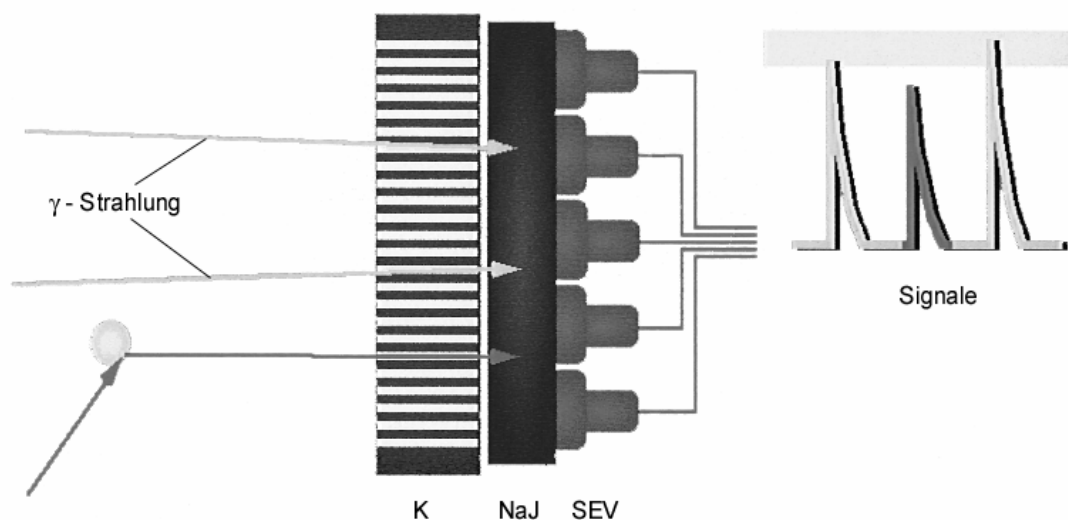


Abb. 2.3: Detektorkopf einer Gammakamera (Szintillationskamera) sowie Prinzip der Strahlungsenergiemessung. K=Kollimator, NaJ=Kristall, SEV=Sekundärelektronenvervielfacher.

Durch eine Ortungselektronik werden Spannungen erzeugt, deren Werte den Koordinaten (x, y) des nachgewiesenen Signals entsprechen. Ergibt die Energiemessung des Signals, dass es zu dem interessierenden Radionuklid gehört,

werden die nachgewiesenen Signale gespeichert. In Elektronenrechnern werden $x * y$ Speicherplätze aufgebaut, in denen die nachgewiesenen Signale gezählt werden. Dabei repräsentiert ein bestimmter Speicherplatz (x_a, y_b) einen Bildpunkt (auch: Pixel). Die Gesamtheit der so geordneten Pixel wird Matrix genannt. Diese werden in ihrer Größe definiert. Bildmatrizen enthalten typischerweise 64×64 oder 128×128 Bildpunkte (Pixel, Speicherplätze). So erhält man Informationen für ein planares Szintigramm, indem man die in den definierten Speicherplätzen gezählten Signale entsprechend ihrer Rate wertet und die Höhe der Zählrate z.B. farbkodiert wiedergibt.

2.2.1.3 Prinzip der SPECT

Die SPECT ist ein Verfahren, mit dem die Verteilung eines Radionuklids im menschlichen Körper erfaßt werden kann. Eine SPECT-Kamera besteht aus ein, zwei oder mehr Szintillationskamas, die um den zu untersuchenden Körperbereich rotieren. Dabei werden zahlreiche Szintigramme aufgenommen. Die Szintillationskamas bewegen sich dabei z.B. in 6° -Schritten um den Körper. In dem angeschlossenen Elektronenrechner werden die erhaltenen Daten weiterverarbeitet und die Informationen der so gewonnenen planaren Szintigramme in einem Rechner gespeichert. Aus diesen Daten können Szintigramme berechnet werden, die beliebig orientierte Schichten im Körper abbilden. Dazu werden aus den planaren Szintigrammen die entsprechenden Streifen für die Körperregion verwendet und ein Bild der gewünschten Schicht errechnet. Dieses Vorgehen wird Rückprojektion genannt (backprojection).

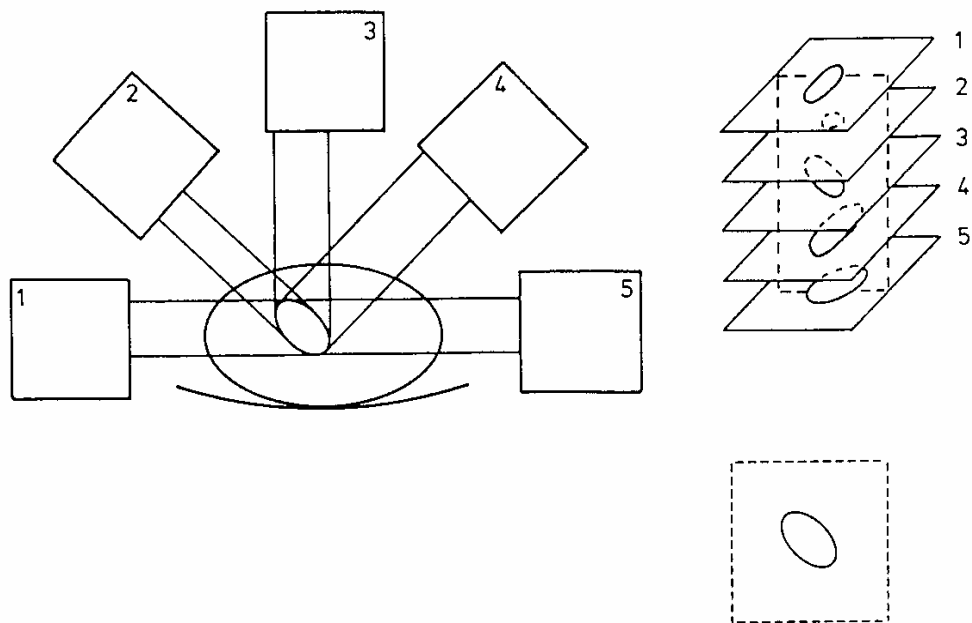


Abb. 2.4: Ablauf einer SPECT-Untersuchung und Rekonstruktion eines Szintigramms aus planaren Szintigrammen. Untersuchung aus unterschiedlichen Richtungen (Winkelschritte 1-5). Konstruktion des Bildes (= Backprojektion): 5 planare Szintigramme im Datenspeicher. Unten: Rahmen für die Berechnung des Schnittbildes mit Schnittbild. Nach Schicha und Schober, 1997.

Durch eine SPECT-Untersuchung erhält man somit eine Anzahl von Schnittbildern durch ein Organ. Dabei können Überlagerungen radioaktiver Bereiche, die in einem planaren Szintigramm nicht erkannt werden können, aufgehoben werden.

Ein Problem besteht darin, dass die Aufnahmedauer zwischen den ersten und letzten Szintigramm 20-40 Minuten betragen kann. Es muß eine quasistationäre Verteilung der Radionuklide angenommen werden, so dass schnell verlaufende Stoffwechselvorgänge nicht erfaßt werden können.

2.2.2 Radiopharmakon

Bei 123-Jod-Jodbenzamid handelt es sich um ein Radiopharmakon, welches an Dopamin-(D2)-Rezeptoren im menschlichen Gehirn bindet (Brücke et al., 1991; Kung et al., 1989, 1990). Es wurde von Kung et al. am Department of Radiology, Hospital of the University of Pennsylvania 1988 entwickelt (Kung et al., 1988). Seit 1990 wird es für Europa hergestellt und von Cygne b.v. Eindhoven University of Technology-

Niederlande vertrieben. Die chemische Bezeichnung lautet: 123-Jod-(S)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny)methyl]-benzamid.

123-Jod ist ein sog. Zyklotronnuklid, d.h. ein durch Protonenbeschuß neutronendefizientes und instabiles Isotop. Es zerfällt mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 13,2 Stunden und emittiert dabei Gamma-Strahlen mit einer Energie von 159 keV. Zur Herstellung des Jodbenzamids wird das Benzamid durch eine Jodierungsreaktion am Benzamidring jodiert.

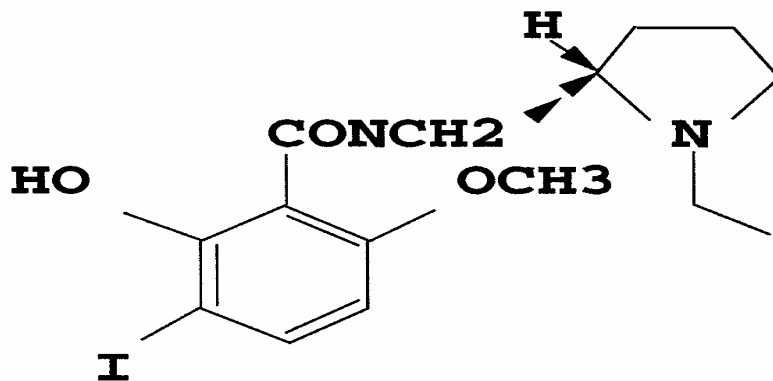


Abb. 2.5: Strukturformel des 123-Jod-IBZM

Diese Substanz wird dem Körper intravenös zugeführt und bindet, nachdem es sich gemäß seiner Pharmakokinetik im Organismus verteilt hat, an die postsynaptischen D2-Rezeptoren. Von Interesse für die vorliegende Untersuchung sind jene Zeitpunkte, in denen das Radiopharmakon das Höchstmaß an spezifischer Bindung erreicht hat und andere Umverteilungseffekte eine untergeordnete Rolle spielen. Das Radionuklid strahlt ungerichtet, allseitig nach außen.

2.2.3 Strahlenexposition der Probanden

Wesentliches Ziel der nuklearmedizinischen Untersuchungstechnik ist, trotz der zwangsläufig erforderlichen Inkorporierung radioaktiver Substanzen, die Strahlenexposition der Patienten so niedrig wie möglich zu halten. Seit der Verwendung von Radionuklid-Generatoren wurde es möglich, reine Gammastrahler zu gewinnen und damit die Strahlenbelastung der Probanden zu verringern (Lissner, J., 1986).

Nach Verabreichung eines Radionuklids kann die Verteilung desselben im Körper ungleichmäßig sein (z.B. abhängig vom Stoffwechsel der Organe). Zudem ist das Risiko bei Strahlenexposition organabhängig (z.B. beim Knochenmark und den Gonaden größer als bei Haut und Knochenoberfläche). Die Angabe einer Vielzahl von Organdosen wäre erforderlich, um die Strahlenexposition nach Inkorporation eines radioaktiven Stoffes zu charakterisieren. Um die Abschätzung von Strahlenrisiken zu vereinheitlichen, wurde die sogenannte effektive Äquivalentdosis eingeführt. Die Aktivitätsverteilung in den verschiedenen Organen sowie die damit verbundene Organbelastung werden in Form von Wichtungsfaktoren berücksichtigt. Die Risikokoeffizienten der Organe werden unter entsprechender Gewichtung zusammengefaßt. Angegeben wird die effektive Strahlendosis als durchschnittliche Ganzkörperdosis. Durch das MIRD-Verfahren (Medical Internal Radiation Dose Committee der Society of Nuclear Medicine, USA) werden Aktivitätsverteilungen verschiedener Radiopharmazeutika in den verschiedenen Organen und die damit verbundene Organbelastung bestimmt. Die effektive Äquivalentdosis für ^{123}I -IBZM beträgt $0,034 \text{ mSv/MBq}$. Die Einheit "Sv" = Sievert bezeichnet eine Energiedosis: $1 \text{ Sv} = 1 \text{ Joule/kg}$. Die Aktivität einer radioaktiven Substanz wird in Becquerel (Bq) angegeben: $1 \text{ Bq} = 1 \text{ s}^{-1}$.

Wird die Energiedosis 1 Gray durch Gammastrahlen verursacht, ist die Qualität der biologischen Wirkung definiert als $Q = 1 \text{ Sievert pro Gray}$. Die Energiedosis 1 Gray (Gy) ist gegeben, wenn die Energie 1 Joule (J) von 1 kg Masse absorbiert worden ist. Erhält z.B. eine 70 kg schwere Person bei einer Ganzkörperbestrahlung mit Gammastrahlen die Energiedosis 1 Gray ist der Person die Energie von 70 Joule durch Strahlung zugeführt worden ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joule/kg} = 70 \text{ Joule/70 kg}$). Die Äquivalentdosis wäre dann 1 Sievert.

Um die Radiopharmakonaufnahme durch die Schilddrüse zu antagonisieren, wurde in der vorliegenden Untersuchung die Schilddrüse direkt vor der Untersuchung mit Natriumperchlorat (Irenat) blockiert.

In der vorliegenden Untersuchung wurden 185 MBq verabreicht, was einer Strahlenexposition von $6,29 \text{ mSv}$ entspricht. Die durchschnittliche natürliche Strahlenexposition pro Jahr liegt bei ca. 2 mSv . Das Risiko, nach einer Exposition von 10 mSv an einem Spät malignom zu versterben, beträgt etwa $0,05\text{--}0,06\%$. Die

natürliche Malignom-Mortalität liegt bei 20%. Das Risiko für genetische Schäden beträgt ca. 0,001-0,002% (Schicha & Schober, 1997).

2.2.4 Aufnahmetechnik

Es wurde eine rotierende Dreikopf-Kamera MULTISPECT der Firma Siemens mit einem Parallelloch-Kollimator MEGP verwendet. Die Patienten wurden mit ihrer Orbitomeatallinie senkrecht zur Rotationsachse der Gamma-Kamera unter diese gelegt. Der Meßabstand Kopf-Kamera wurde dadurch optimiert, dass sich die Kamera durch eine Automatik den anatomischen Verhältnissen des betreffenden Probanden jeweils angepaßt hat. Der Meßabstand zum Schädel betrug 200mm. Mit Hilfe der rotierenden Gammakamera wurden unter Winkelschritten von 6° 60 Projektionen pro Sequenz (entspricht einer 360° -Rotation) erhalten. Die Größe der Datenmatrix betrug 64×64 Bildelemente (Pixel), bei einer Kantenlänge der Bildelemente (Pixel) von 5,4 Millimeter.

2.2.5 Messung

Es wurden 185 MBq (I-123) IBZM intravenös verabreicht. Zunächst wurden 5 min post injectionem von 185 MBq (I-123) IBZM hintereinander 3 Sequenzen a 30 sec pro Projektion gefahren, um die Verteilungsdynamik der Substanz zu erfassen. Dies ergab drei Aufnahmephasen von 20 Minuten. Eine Stunde post injectionem wurde eine Sequenz a 60 sec pro Projektion gefahren, was einer Aufnahmephase von 40 Minuten entspricht. ^{123}I -IBZM SPECT-Studien an Menschen und Primaten haben gezeigt, dass etwa 60-100 Minuten nach der intravenösen Injektion der Substanz eine Plateauphase erreicht wird, in dem sich Aufnahme und Abbau der Substanz die Waage halten, bzw. Effekte des Anflutens und Abflutens in ein Gleichgewicht kommen (Alavi et al., 1989; Brücke et al., 1991; Costa et al., 1990; Geaney et al., 1992; Herrlinger et al., 1993; Kung et al., 1989; Seibel et al., 1992; Toyama et al., 1993; Verhoeff et al., 1992).

2.2.6 Datenverarbeitung

Die planaren Aufnahmen wurden einer Scatter-Korrektur (70%) unterzogen, um das durch Streueffekte bedingte Rauschen zu eliminieren. Anschließend wurden die Tomogramme mittels gefilterter Rückprojektion (Butterworth filter 0,4 mit cut-off order bei 2,5) berechnet. Diese wurden zusätzlich einer Chang-Schwächungskorrektur unterzogen, um die Schwächung der Strahlung aus der Gewebemitte zu korrigieren. Die so erzeugten Imagesets (je 30-40 Bilder in den anatomischen Ebenen transversal, coronal und sagittal) wurden zur weiteren Auswertung herangezogen (Anhang 01).

2.2.7 Auswertung

2.2.7.1 Probleme der Quantifizierung

Da man mit dem IBZM-SPECT nicht die absolute Rezeptorendichte im betreffenden Hirnareal messen kann, ist die Weiterverarbeitung der Counts (= gemessene Aktivität) der einzelnen Pixel notwendig. Es kann nicht zwischen spezifischer Bindung der Substanz an den Rezeptoren und unspezifischer Aktivität, z.B. durch Bindung an andere Zellstrukturen als D2-Rezeptoren oder Anwesenheit der Substanz durch den Blutfluß, unterschieden werden. In der nuklearmedizinischen Auswertung verwendet man die sog. Region-of-interest-(ROI)-Technik. Bei dieser wird der Quotient zwischen der Aktivität der ROI und der einer Referenzregion gebildet. Als Referenzregion werden Bereiche ohne oder mit minimaler spezifischer Bindung gewählt, in der Regel das Kleinhirn oder der frontale Cortex. Durch diese Quotientenbildung gelingt es, Aktivität aufgrund unspezifischer Bindungen herauszurechnen. Autoradiographische Verteilungsstudien haben gezeigt, dass im Kleinhirn keine D2-Rezeptoren vorhanden sind, und dass im frontalen Cortex nur extrem geringe Mengen von D2-Rezeptoren zu finden sind (Camps et al. 1989). Wie in den meisten internationalen Studien, wird auch in der vorliegenden der frontale Cortex als Referenzregion herangezogen, da dessen unspezifische Aktivitätsverteilung des IBZM jener der Basalganglien näher kommt, als die des Kleinhirns (Schlösser & Schlegel, 1995) und beide Regionen auf demselben Transversalschnitt durch das Gehirn liegen.

Aus den ROIs kann eine Quantifizierung vorgenommen werden, die sich auf den Vergleich der Zählratendichte über der zu untersuchenden Region und über der Referenzregion beschränkt. Für die vorliegende Arbeit wurde eine weitere Auswertung verwendet, die über die üblichen ROI-Technik hinaus quaderförmige Volumes-of-interest (VOI) in die weitere Verrechnung mit einbezieht (s.u.).

2.2.7.2 Bestimmung der Indizes

2.2.7.2.1 Region-of-interest-Technik (ROI)

Zur weiteren Auswertung wurde das kommerzielle Programm Brain Quantification benutzt. Die Tomogramme wurden zu 128 x 128 Matritzen interpoliert und dreidimensional rekonstruiert. Um eine korrekte orthogonale Lage in der Frontal-, Sagittal- und Transversalebene zu erhalten, wurde eine orthogonale Reangulation vorgenommen, indem die gewonnenen Imagesets in allen drei Ebenen nach anatomischen Gesichtspunkten korrekt ausgerichtet wurden. Ein Satz von drei orthogonalen Schnitten durch die Basalganglien und den frontalen Cortex findet sich im Anhang (Anhang 02). Anschließend wurde der Transversalschnitt gewählt, auf dem die Basalganglien den maximalen Durchmesser zeigten. Auf diesem Imageset wurden die ROIs in die Basalganglien und den frontalen Cortex gelegt und ausgezählt (kommerzielles Programm Region Ratio). Hierbei wurde eine Kantenlänge von 9 Pixel bei quadratischen ROIs gewählt. Die ROIs wurden links und rechts jeweils in die Basalganglien und den frontalen Cortex gelegt. Aus den 81 Pixeln pro ROI wurde die Gesamtsumme der Counts (= gemessene Aktivität) gebildet. Anschließend wurde hemisphärengetrennt der Quotient zwischen der Aktivität in den Basalganglien (BG) und im frontalem Cortex (FC) bestimmt (BG/FC), der sog. Ratio-Index (Schlösser und Schlegel, 1995; Menzel et al., 1993).

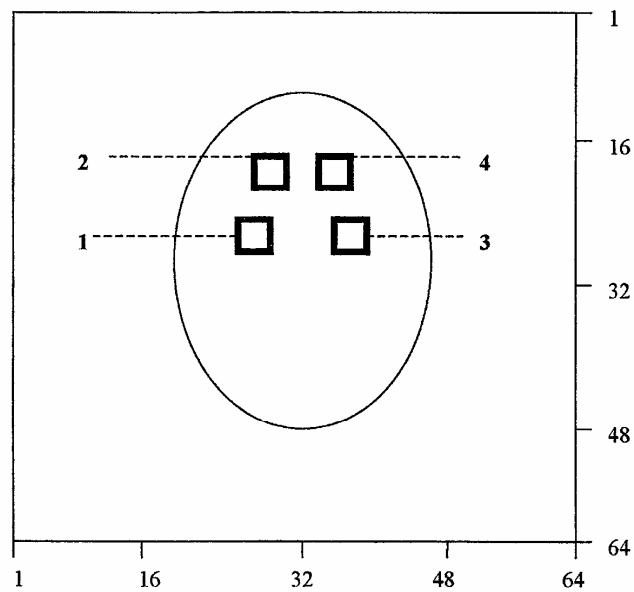


Abb. 2.6: Platzierung der Regions-of-interest in einer 64×64 Matrix. 1 = Basalganglien der rechten Hemisphäre, 2 = Frontaler Cortex rechte Hemisphäre, 3 = Basalganglien der linken Hemisphäre, 4 = Frontaler Cortex der linken Hemisphäre. Aufsicht von caudal.

$$\text{Ratio-Index (RI)} = \frac{\text{Counts Basalganglien (BG)}}{\text{Counts Frontaler Cortex (FC)}}$$

Das bedeutet für die linke Hirnhälfte:

$$\text{Ratio_L} = \frac{\text{Counts Basalganglien (BG) links}}{\text{Counts Frontaler Cortex (FC) links}}$$

Und für die rechte Hirnhälfte:

$$\text{Ratio_R} = \frac{\text{Counts Basalganglien (BG) rechts}}{\text{Counts Frontaler Cortex (FC) rechts}}$$

Dieses Maß gibt Auskunft über die D2-Rezeptor-Dichte der Basalganglien in der entsprechenden Hirnhälfte. In dieser Arbeit werden die Ausdrücke D2-Rezeptor-Dichte und D2-Rezeptor-Verfügbarkeit synonym gebraucht.

Zur Betrachtung der Lateralität wurde die Differenz zwischen dem Ratio-Index links und dem Ratio-Index rechts gebildet:

$$\text{Latratio (Lateralitätsindex)} = \text{Ratio_L} - \text{Ratio_R}$$

Der so definierte Lateralitätsindex kann verschiedene Vorzeichen haben:

- ein positives Vorzeichen bedeutet, dass in der linken Hemisphäre ein höheres Maß spezifischer Bindung des Radiopharmakons gegeben war.
- ein negatives Vorzeichen bedeutet, dass in der rechten Hemisphäre ein höheres Maß spezifischer Bindung des Radiopharmakons gegeben war.
- der unwahrscheinliche Fall, dass die Differenz zwischen links und rechts genau Null ergibt, würde bedeuten, dass die in beiden Hemisphären gemessene spezifische Bindung gleich gewesen wäre.

2.2.7.2.2 Volume-of-interest-Technik (VOI)

Neben der üblichen ROI-Technik wurde eine zweite Auswertung der Imagesets vorgenommen. Ziel war, das Volumen der Basalganglien zu erfassen und mit in die Auswertung einzubeziehen. Bei der ROI Technik gehen quasi nur zweidimensionale Bereiche in die Auswertung ein. Zur Auswahl der VOIs wurden ROIs auf einen Sagittalschnitt plaziert. Es wurde jenes Imageset verwendet, um die ROI zu wählen, auf dem ein Basalganglion mit maximalem Durchmesser dargestellt war. Durch die orthogonale Reangulation der Tomogramme konnten aus diesen ROIs quaderförmige VOIs durch die Basalganglien gelegt werden (Anhang 03). Damit konnten dreidimensionale Bereiche des Gehirns in die Auswertung einbezogen werden. Die entsprechende Bestimmung der Counts der gewählten Volumen führt, wenn diese in einem Diagramm aufgetragen werden, zu Linienprofilen (Anhang 04). Diese geben Auskunft über die Aktivität in dem entsprechenden Hirnvolumen.

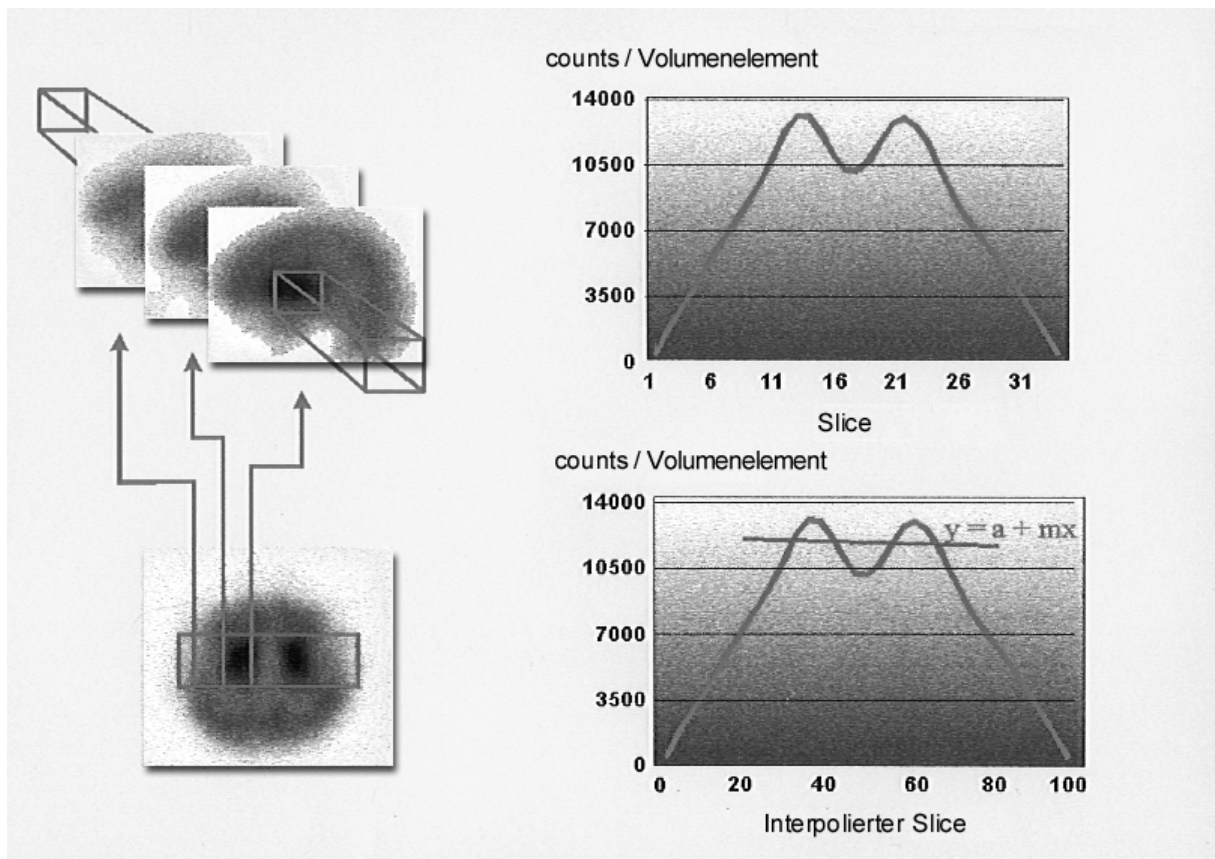


Abb. 2.7: Bestimmung des Lateralitätsindex mBG4. Links: Volume-of-interest. Rechts: Linienprofil mit Regressionsgrade.

Um die Linienprofile verschiedener Patienten vergleichen zu können, wurden alle Kurven auf 100 Datenpunkte interpoliert. Anschließend wurden Regressionsgraden über die Linienprofile gelegt. Diese sind ein semiquantitatives Maß für die Differenz der gemessenen Aktivität in beiden Hirnhälften. Zur Bestimmung der Regressionsgraden wurden nur Datenpunkte mit mehr als 75% der maximalen Aktivität verwendet. Jeder Datenpunkt "i" wurde nach seinem relativen Wert gewichtet ($y(\text{max.}) - y(i)$). Dadurch beeinflussten die Pixel (Bildelemente) mit höherer Aktivität die Steigung der Regressionsgraden stärker, als jene mit geringerer Aktivität, welche nichtspezifische Bindung repräsentieren. So gelang es auch interindividuelle Unterschiede zwischen den Probanden auszugleichen. Die Daten verschiedener Patienten wurden vergleichbar gemacht, indem sie so genormt wurden, dass die Linienprofile im Punkt der Medianebene auf 1000 gesetzt wurde. Da Lateralitätseffekte für die vorliegende Untersuchung von zentralem Interesse waren, wurde aus den Linienprofilen bzw. den daraus gewonnenen

Regressionsgraden ein Lateralitätsindex bestimmt. Dieser Lateralitätsindex (mBG4) entspricht dem Steigungswert der Regressionsgeraden zwischen den Scheitelpunkten der Linienprofile und steht in direktem Zusammenhang mit dem Grad der symmetrischen bzw. asymmetrischen Belegung der D2-Rezeptoren der Basalganglien in beiden Hirnhälften.

2.3 Psychopathologie

Bei den Patienten wurde die Psychopathologie mittels zweier standardisierter Verfahren erhoben: 1. Positive and Negative Symptom Scale (PANSS; Kay et al., 1987, 1989) und 2. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1989). Die SANS-Skala besteht aus fünf verschiedenen Aspekten von Negativsymptomen: Alogie, Affektverflachung oder Affektstarrheit, Abulie - Apathie, Anhedonie - sozialer Rückzug und Aufmerksamkeit. Der Gesamtwert für jedes Item wird durch die Summenbildung von definierten Unterpunkten bestimmt, die jeweils mit einem Wert zwischen 0 und 5 in ihrer Schwere bewertet werden (siehe Anhang 09). Die PANSS-Skala besteht aus 30 Items, wovon Gruppen von 7 Positivsymptomen und 7 Negativsymptomen gebildet wurden. Die verbleibenden 16 Items konnten nicht mit einem der Syndrome verbunden werden (Kay et al.; 1989). Jedes Symptom oder Item wird nicht nur als vorhanden oder nicht vorhanden gewertet, sondern auch nach seiner Schwere beurteilt (siehe Anhang 10). Dazu wurde ein entsprechendes Manual für den Untersucher (Rater) entwickelt sowie ein semistrukturiertes Interview. Die hohe Validität und Reliabilität dieses Verfahrens konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden (Kay et al.; 1989).

Die Skalen wurden von dem ärztlichen Personal der Stationen erhoben, die regelmäßig gemeinsam Ratertrainings zur Stabilisierung der Interraterreliabilität absolvieren. Die Untersuchungen der aktuellen Psychopathologie erfolgten am Tage der SPECT-Untersuchung +/- ein Tag. Dazu ist ein semistrukturiertes Interview notwendig, alle Symptome werden nach einem Manual auch nach ihrer Schwere beurteilt. Aus den Einzelwerten können Subskalen gebildet werden (Kay et al., 1987; Andreasen, 1989).

2.4 Statistik

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS (Statistical Package for Social Sciences) für Windows (Version 10.0.5) durchgeführt.

Alle Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung überprüft. Die Tests ergaben keinen Hinweis auf eine Abweichung von der Normalverteilung.

Zum Vergleich der Gruppen in den Variablen mBG4, Latratio, M_Ratio, Ratio_L und Ratio_R wurden einfache Varianzanalysen für unabhängige Gruppen durchgeführt.

Im Anschluß an die primären Varianzanalysen wurden zum Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Gruppen t-Tests für unabhängige Stichproben (Verfahren nach Welch ohne Varianzhomogenitätsannahme) durchgeführt, wobei das Signifikanzniveau nach Bonferroni adjustiert wurde (α pro Vergleich=0,05/Anzahl der Vergleiche).

Die Ausprägungen der Psychopathologie der beiden Patientengruppen wurden ebenfalls mit t-Tests für unabhängige Gruppen verglichen.

Als Zusammenhangsmaß zwischen den einzelnen Variablen (s.u.) wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

Es wurde immer ungerichtet (zweiseitig) auf dem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ getestet.

2.5 Parameter

Es folgt eine Übersicht über die verwendeten Parameter:

<u>Parameter</u>	<u>Definition</u>
Ratio_L	D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte Basalganglien links, siehe S. 23
Ratio_R	D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte Basalganglien rechts, siehe S. 23
M_Ratio	Mittelwert aus Ratio_L und Ratio_R, siehe S. 42
Latratio	Lateralitätsindex mittels ROIs siehe S. 24
mBG4	Lateralitätsindex mittels VOIs siehe S. 25
ROI	Region-of-interest, siehe S. 22 und Abb. 2.6 auf S. 23
VOI	Volume-of-interest, siehe S. 24 und Abb.2.7 auf S. 25
PANSS	Psychopathologie-Skala, siehe S. 26 und Anhang 10 S. 99
PANSS_P	Positive Subskala, siehe S. 99
PANSS_N	Negative Subskala, siehe S. 99
PANSS_G	Allgemeine psychopathologische Subskala, siehe S. 99
PANSS_T	PANSS-Totalscore = PANSS_P + PANSS_N + PANSS_G
SANS	Psychopathologie-Skala, siehe S. 26 und Anhang 09 S. 98
SANS_1	Affektverflachung oder Affektstarrheit, siehe S. 98
SANS_2	Alogie, siehe S. 98
SANS_3	Abulie – Apathie, siehe S. 98
SANS_4	Anhedonie – sozialer Rückzug, siehe S. 98
SANS_5	Aufmerksamkeit, siehe S. 98
SANS_T	SANS-Totalscore = SANS_1 + SANS_2 + SANS_3 + SANS_4 + SANS_5

3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel sollen die Ergebnisse dargestellt werden. Zunächst werden die Hauptfragestellungen betrachtet. Dazu werden beide definierten Lateralitätsmaße, mBG4 und Latratio, die sich von den Volumes-of-interest bzw. den Regions-of-interest ableiten, beschrieben. Anschließend soll auf die Nebenfragestellungen eingegangen werden.

3.1 D2-Dopamin-Rezeptor-Asymmetrie

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Unmedizierte Schizophrene zeigen im Zustand der akuten Psychose eine stärkere Asymmetrie in der D2-Rezeptorverteilung der Basalganglien als gesunde Kontrollpersonen.
2. Medizierte Schizophrene zeigen eine ähnliche Asymmetrie in der D2-Rezeptor-Verteilung der Basalganglien wie gesunde Kontrollpersonen.
3. Die Stärke der Asymmetrie der D2-Rezeptorverteilung der Basalganglien korreliert mit der Schwere der Psychopathologie der Patienten.
4. Aufgrund der Berücksichtigung von Volumina hat die Auswertung über Volumes-of-interest Vorteile gegenüber der Auswertung über Regions-of-interest.

3.1.1 Gruppenunterschiede der Lateralität der D2-Rezeptoren

Eine Darstellung der Rohwerte beider Lateralitätsmaße für alle drei Gruppen getrennt befindet sich im Anhang (Anhang 11). Der Parameter mBG4 leitet sich von den Volumes-of-interest ab und bestimmt die Lateralität über die Steigung einer Regressionsgeraden (s.u. Methodik S. 24). Der Lateralitätsindex Latratio wurde über die Region-of-interest Technik gewonnen und ergibt sich als Differenz der D2-Rezeptor-Dichte der linken und rechten Basalganglien (s.u. Methodik S. 22). Bei beiden Lateralitätsindizes bedeutet ein positives Vorzeichen, dass eine Linksasymmetrie vorliegt, d. h., die D2-Rezeptor-Dichte links größer als rechts ist.

Für ein negatives Vorzeichen gilt, dass Rechtsasymmetrie vorliegt. Beide Maße bilden die Asymmetrie der D2-Rezeptor-Dichte nicht identisch ab. Wenn man den Parameter mBG4 betrachtet, zeigen innerhalb der Kontrollgruppe 4 Probanden eine höhere D2-Rezeptor-Dichte auf der rechten Seite (Basalganglien) und 10 eine höhere D2-Rezeptor-Dichte auf der linken Seite. Für das Maß Latratio gilt das Verhältnis 3 höherer Dichte rechts zu 11 höhere Dichte links. Für die unmedizierten Patienten zeigt sowohl mBG4 als auch Latratio bei 7 Probanden eine höhere D2-Rezeptor-Dichte auf der rechten Seite, entsprechend jeweils 5 Probanden mit einer links höheren D2-Rezeptor-Dichte. Die medizierten Patienten bieten über das Maß mBG4 bei 7 Probanden eine rechts höhere D2-Rezeptor-Dichte und bei 6 Probanden eine links höhere D2-Rezeptor-Dichte. Für Latratio finden sich 5 Patienten mit einer rechts höheren Dichte und 7 mit einer links höheren D2-Rezeptor-Dichte, bei einem missing value bei diesem Parameter.

Gruppe	D2-Rezeptor-Dichte über die Basalganglien, bestimmt durch mBG4 , höher		D2-Rezeptor-Dichte über die Basalganglien, bestimmt durch Latrio , höher	
	rechts	links	rechts	links
Kontrollen	4	10	3	11
Unmedizierte	7	5	7	5
Medizierte	7	6	5*	7*

Tabelle 3.1.1: Darstellung der Richtung der Asymmetrie der D2-Rezeptor-Dichte über die Basalganglien für beide definierten Lateralitätsindizes (mBG4 und Latratio) in den einzelnen Gruppen. * Bei Latratio liegt ein missing value vor.

Darüber hinaus kann man die Werte für mBG4 und Latratio für jedes Individuum betrachten und findet, dass beide Maße nicht immer dieselbe Richtung für die asymmetrische D2-Rezeptor-Dichte finden. Bei drei Kontrollpersonen finden sich entgegengesetzte Asymmetrien (bei 11 Übereinstimmungen in beiden Lateralitätsmaßen). Bei vier unmedizierten Patienten zeigen die Lateralitätsmaße entgegengesetzte Asymmetrien (bei 8 Übereinstimmungen). Für die Gruppe der medizierten Patienten gilt, dass 3 Patienten entgegengesetzte Asymmetrie in den

beiden Maßen zeigen (bei 9 Übereinstimmungen und einem missing value). Die Rohwerte der einzelnen Probanden sind dem Anhang (Anhang 12) zu entnehmen. Dies bedeutet eine relativ gute Übereinstimmung der beiden Parameter, was die Richtung der asymmetrischen D2-Rezeptor-Dichte belangt. Auffällig ist, dass die Werte des Parameters mBG4 eine deutliche größere Bandbreite zeigen (Anhang 12). Über die Gesamtgruppe betrachtet liegt das Minimum für mBG4 bei -2,734 und das Maximum bei 1,970. Für den Parameter Latratio liegt das Minimum bei -0,090 und das Maximum bei 0,190. Dies ist durch die den Parametern zugrundeliegenden differierenden Auswertemethoden der Daten bedingt.

Um die Hypothesen zu testen, wurden die Lateralitätsmaße mBG4 und Latratio auf Gruppenunterschiede untersucht.

In der Tabelle 3.1.2 ist die deskriptive Statistik dargestellt.

Gruppe	n	mBG4	Lratio
Kontrollen	14	0,366 (0,827)	0,056 (0,074)
Unmedizierte Schizophrene	12	-0,736 (1,272)	0,019 (0,100)
Medizierte Schizophrene	13	0,139 (0,922)	0,021 (0,057)

Tabelle 3.1.2: Deskriptive Statistik zu den Lateralitätsmaßen mBG4 und Latratio, Mittelwerte (Standardabweichungen).

Die Varianzanalyse (ANOVA) mit dem unabhängigen Faktor Gruppe ergab für die abhängige Variable mBG4 einen signifikanten Unterschied ($F = 4,16$; $df = 3, 38$; $p = 0,02$). Für die abhängige Variable Latratio fand sich kein signifikanter Unterschied ($F = 0,95$; $df = 2, 37$; $p = 0,40$).

Daraus ergibt sich, dass lediglich das Lateralitätsmaß mBG4 die drei untersuchten Gruppen trennen kann während das Lateralitätsmaß Latratio keinen eindeutigen Effekt erzielt.

Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche (Post-Hoc-Tests, Bonferroni adjustiert) für das Lateralitätsmaß mBG4 sind in Tabelle 3.1.3 dargestellt.

Gruppenvergleiche	Signifikanz
Kontrollen versus Unmedizierte	0,03
Kontrollen versus Medizierte	1,00
Unmedizierte versus Medizierte	0,11

Tabelle 3.1.3: Gruppenunterschiede des Lateralitätsindex mBG4, Unterschiede mit Signifikanzniveau $p < 0,05$ sind fett gedruckt.

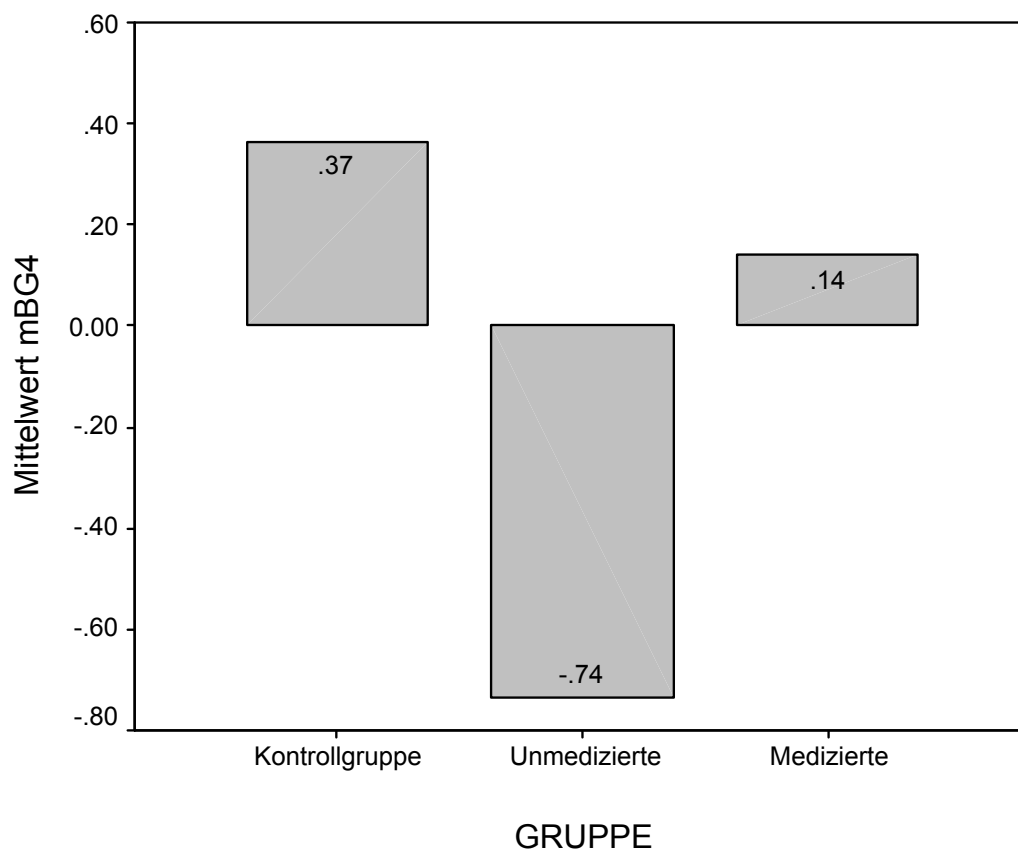


Abb. 3.1.1: Mittelwertvergleiche des Index mBG4 für die drei Gruppen (Kontrollen, unmedizierte und medizierte Schizophrene).

Zwischen den Kontrollen und den unmedizierten schizophrenen Patienten besteht ein signifikanter Unterschied für den Parameter mBG4. Dieser gibt Auskunft über die Stärke der Asymmetrie der D2-Rezeptorbelegung der Basalganglien beider Hemisphären. Damit wird die Hypothese bestätigt, dass unmedizierte schizophrene Patienten ein höheres Maß an Asymmetrie der D2-Rezeptorverteilung über die Basalganglien aufweisen als gesunde Kontrollpersonen. Dies gelingt hier nur über das Maß mBG4, welches Volumina der Basalganglien berücksichtigt.

Zwischen den unmedizierten schizophrenen Patienten und den medizierten schizophrenen Patienten besteht kein signifikanter Unterschied in dem Lateralitätsmaß mBG4. Die Asymmetrie der D2-Rezeptoren der Basalganglien unterscheidet sich in den Gruppen damit nicht.

Der Unterschied zwischen den Kontrollpersonen und den medizierten schizophrenen Patienten ist nicht signifikant. Dies bestätigt die Hypothese, dass medizierte Schizophrene einen ähnlichen Grad der Asymmetrie der D2-Rezeptorverteilung aufweisen wie gesunde Kontrollpersonen.

Diese Ergebnisse finden sich nur für das Lateralitätsmaß mBG4, welches Volumina der Basalganglien berücksichtigt. Die klassische Auswertung über Regions-of-interest erreicht kein Signifikanzniveau.

In einem nächsten Schritt wurden die beiden Lateralitätsmaße mBG4 und Latratio korreliert (Pearson).

Beim Test über alle Versuchspersonen zeigt sich, dass die beiden Lateralitätsmaße positiv korrelieren, wobei der Korrelationskoeffizient bei 0,47 liegt und mit $p = 0,003$ signifikant ist.

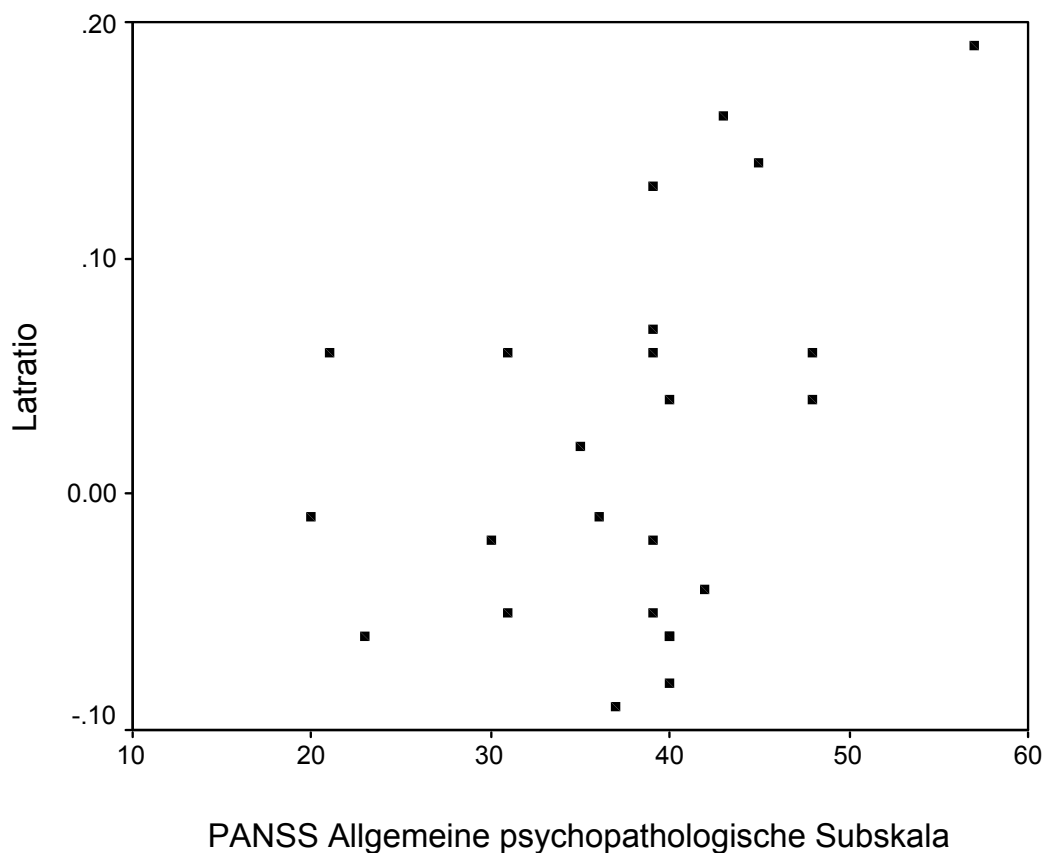


Abb. 3.1.2: Korrelation der beiden Lateralitätsmaße mBG4 und Latratio.

Dieses Ergebnis ist erstaunlich, da die beiden definierten Lateralitätsmaße nach der klassischen Auswertemethode und der hier zusätzlich verwendeten über die Volume-of-interest, miteinander korrelieren, aber nur der Parameter mBG4 die vorliegenden Gruppen trennen kann. Der Parameter mBG4 scheint sensitiver für Gruppenunterschiede zu sein.

3.1.1.1 Gruppenunterschiede mit reduzierten Gruppen

Es ist bekannt, dass es bei einem Teil der mit Neuroleptika behandelten Patienten durch die Therapie zu einer Erhöhung der D2-Rezeptoren-Dichte kommt (Hochregulation) (Kornhuber et al., 1989; Mackay et al., 1982; Schröder et al., 1998; Schröder et al., 2000; Silvestri et al., 2000; Soares & Innis, 1999; Zakzanis & Hansen, 1998). In der Gruppe der hier untersuchten unmedizierten Patienten sind vier neuroleptisch vorbehandelt gewesen, acht hatten noch nie Neuroleptika erhalten (drug naive). Um Einflüsse der Vormedikation der unmedizierten Patienten auf das Ergebnis auszuschließen, wurde eine zweite Varianzanalyse (ANOVA) unter Ausschluß der vier vorbehandelten Patienten gerechnet. Die Gruppe der medizierten Patienten wurde dabei um drei reduziert, da ein Patient bereits ein ganzes Jahr vor Untersuchung monotherapiert war und zwei Patienten eine Monotherapie mit Risperidon erst seit 10 Tage vor Untersuchung erhielten. Durch diesen Ausschluß der Extreme hinsichtlich der Behandlungsdauer haben alle weiteren medizierten Patienten eine Behandlungsdauer von zwei bis vier Wochen Risperidonmonotherapie, in welcher Zeit auch der therapeutische Effekt auf die klinische Symptomatik zu erwarten ist.

In der Tabelle 3.1.4 ist die deskriptive Statistik dargestellt.

Gruppe	n	mBG4
Kontrollen	14	0,366 (0,827)
Unmedizierte Schizophrene	8	-0,737 (1,308)
Medizierte Schizophrene	10	0,350 (0,610)

Tabelle 3.1.4: Deskriptive Statistik zu dem Lateralitätsmaß mBG4 , Mittelwerte (Standardabweichungen).

Die Varianzanalyse (ANOVA) mit dem unabhängigen Faktor Gruppe ergab für die abhängige Variable mBG4 einen signifikanten Unterschied ($F = 4,32$; $df = 2, 29$; $p = 0,03$).

Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche (Post-Hoc-Tests, Bonferroni adjustiert) für das Lateralitätsmaß mBG4 sind in Tabelle 3.1.5 dargestellt.

Gruppenvergleiche	Signifikanz
Kontrollen versus Unmedizierte	0,04
Kontrollen versus Medizierte	1,00
Unmedizierte versus Medizierte	<i>0,054</i>

Tabelle 3.1.5: Gruppenunterschiede des Lateralitätsindex mBG4, Unterschiede mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ sind fett gedruckt.

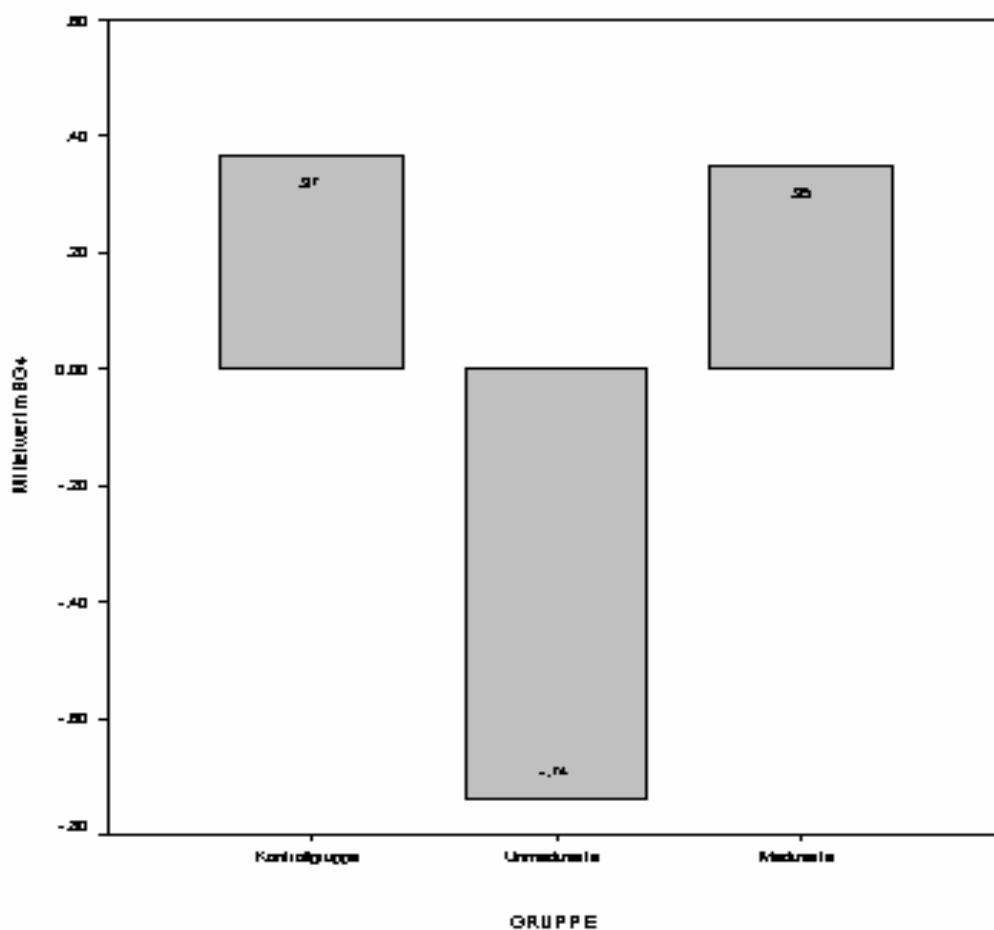


Abb. 3.1.3: Mittelwertvergleiche des Index mBG4 für die drei Gruppen (Kontrollen, unmedizierte und medizierte Schizophrene).

Die Vergleiche zwischen der Kontrollgruppe und den Patientengruppen bleiben gleich. Insbesondere ist auch hier der Unterschied zwischen Kontrollpersonen und unmedizierten Patienten (alle drug naive) signifikant. Ein Einfluß der Vormedikation bei den unmedizierten Patienten ist somit ausgeschlossen. Darüberhinaus erreicht jetzt der Unterschied zwischen medizierten und unmedizierten Patienten mit $p < 0,054$ fast das gewöhnlich geforderte Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3.1.2 Zusammenhänge zwischen der Lateralität und der Psychopathologie

Zunächst wurde überprüft, ob sich die beiden Patientengruppen im Ausmaß der Psychopathologie unterscheiden. Der t-Test für alle PANSS- und SANS-Scores zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Psychopathologie. Eine Tendenz zu einem Gruppenunterschied zwischen medizierten und unmedizierten Patienten ergab sich für die Parameter PANSS_N ($p = 0,06$), SANS_1 ($p = 0,07$), SANS_3 ($p = 0,07$), SANS_4 ($p = 0,07$) sowie SANS_T ($p = 0,07$). Die Gruppenstatistik sowie die Ergebnisse der t-Tests finden sich im Anhang (Anhang 13).

Dieses Ergebnis war zu erwarten, da alle Patienten in der akuten Krankheitsphase untersucht wurden. Auffällig ist, dass sich tendenzielle Unterschiede der Psychopathologie zwischen den beiden Gruppen im Bereich der Negativsymptomatik finden lassen. Bei den medizierten Patienten hätte man auch eine geringere Positivsymptomatik erwarten können, da diese durch die neuroleptische Medikation am besten behoben wird.

Die Korrelationen der Lateralitätsmaße mBG4 und Latratio mit der Psychopathologie der Patienten brachte folgende Ergebnisse (Pearson):

Skala	Subskalen	mBG4		Lratio	
		Koeffizient	Signifikanz	Koeffizient	Signifikanz
PANSS	PANSS_P	0,06	0,77	0,24	0,26
	PANSS_N	0,46	0,02	0,23	0,28
	PANSS_G	0,15	0,49	0,42	0,04
	PANSS_T	0,32	0,12	0,47	0,02
SANS	SANS_1	0,13	0,55	-0,10	0,65
	SANS_2	0,01	0,98	0,04	0,85
	SANS_3	0,06	0,79	0,03	0,91
	SANS_4	-0,11	0,63	-0,34	0,13
	SANS_5	0,07	0,76	0,08	0,08
	SANS_T	0,01	0,96	-0,11	0,63

Tabelle 3.1.6: Korrelation der mBG4 und Latratio mit der Psychopathologie der SANS und PANSS mit Subscores. Für PANSS_P/_N/_G siehe Anhang 10.

PANSS_T = PANSS-Totalscore. Für SANS_1/_2/_3/_4/_5 siehe Anhang 09.

SANS_T = SANS-Totalscore. Signifikante Korrelation auf dem Niveau $p < 0,05$ ist fettgedruckt.

Die signifikanten Korrelationen werden im folgenden über Streudiagramme veranschaulicht.

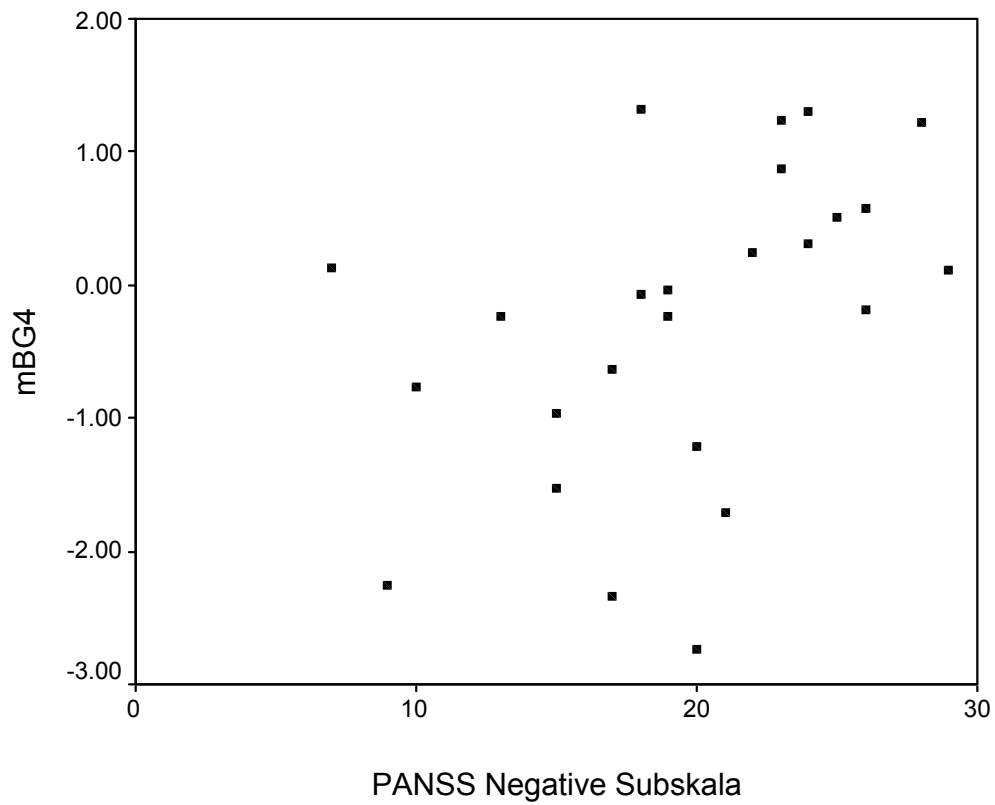


Abb. 3.1.4: Korrelation des Lateralitätsindex mBG4 mit der PANSS Negative Subskala.

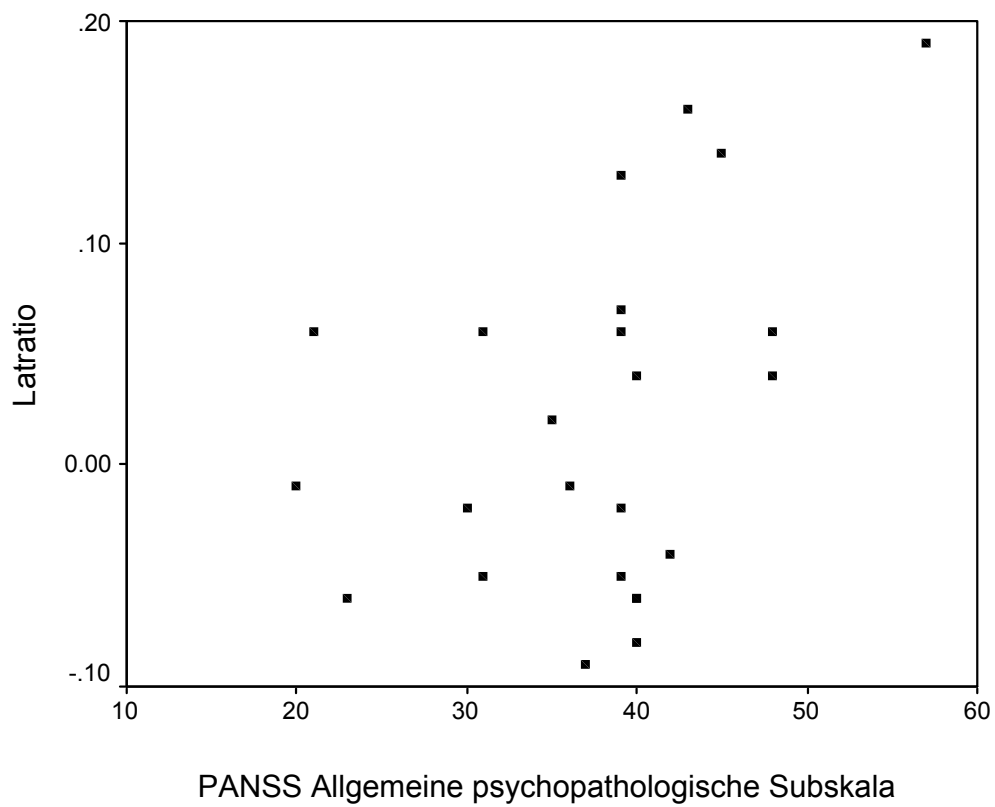


Abb. 3.1.5: Korrelation des Lateralitätsindex Latratio mit der PANSS Allgemeine psychopathologische Subskala.

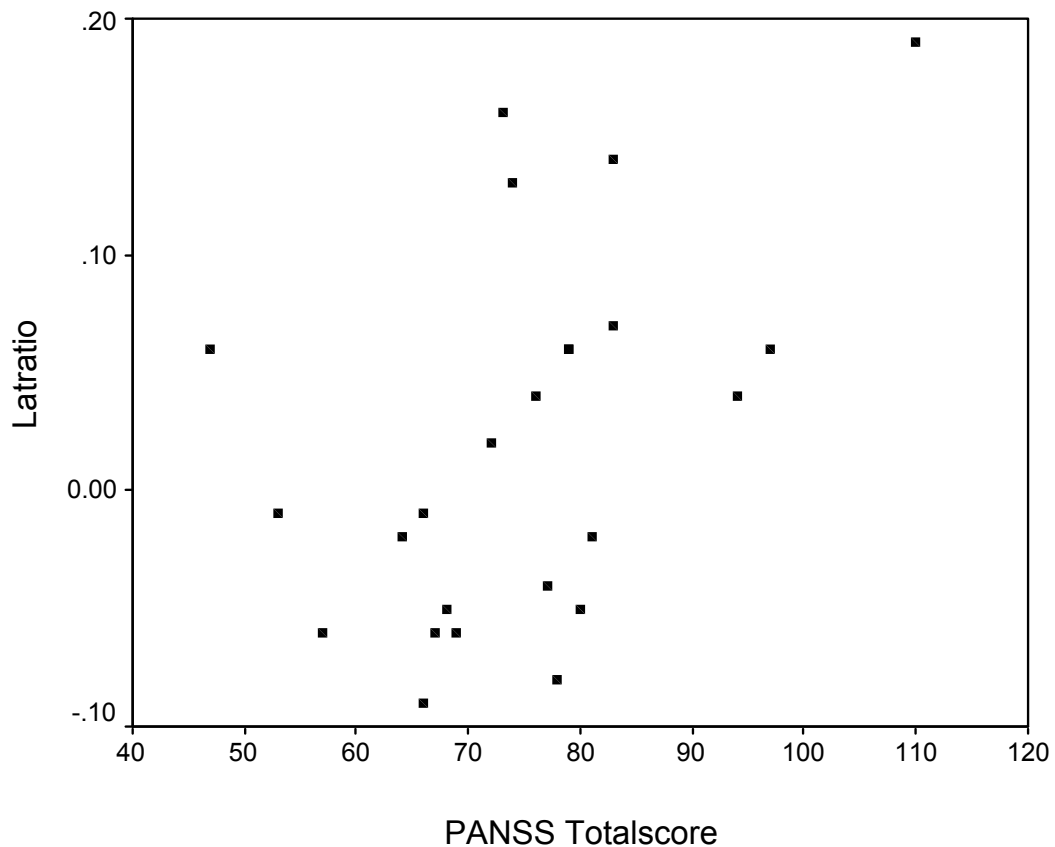


Abb. 3.1.6: Korrelation des Lateralitätsindex Latratio mit dem PANSS Totalscore.

1. Die PANSS-Negativ-Subskala korreliert signifikant mit dem Lateralitätsmaß mBG4.
2. Die PANSS-Allgemeine-Psychopathologische-Subskala korreliert signifikant mit dem Lateralitätsmaß Latratio.
3. Der PANSS-Totalscore korreliert signifikant mit dem Lateralitätsmaß Latratio.

Betrachtet man die Patientengruppen getrennt, ergibt sich für die PANSS weder für die unmedizierten schizophrenen Patienten, noch mit den medizierten schizophrenen Patienten eine signifikante Korrelation der Psychopathologie mit den beiden Lateralitätsmaßen (siehe Anhang 14). Für den Parameter Latratio findet sich jeweils eine Tendenz zu einer Korrelation mit den PANSS-Subscores Negativ-Subskala ($p = 0,06$, Korrelationskoeffizient: 0,55), Allgemeine-Psychopathologie-Subskala ($p = 0,07$, Korrelationskoeffizient: 0,54) sowie dem PANSS-Totalscore ($p = 0,06$, Korrelationskoeffizient: 0,55).

Für die SANS ergeben sich bei Betrachtung der einzelnen Patientengruppen folgende Korrelationen (Pearson):

1. Unmedizierte schizophrene Patienten

Skala	Subskalen	mBG4		Latratio	
		Koeffizient	Signifikanz	Koeffizient	Signifikanz
SANS	SANS_1	-0,002	1,00	-0,04	0,90
	SANS_2	-0,35	0,29	0,13	0,69
	SANS_3	-0,26	0,43	-0,06	0,87
	SANS_4	-0,33	0,32	-0,33	0,32
	SANS_5	0,07	0,83	0,60	0,049
	SANS_T	-0,21	0,54	-0,04	0,91

Tabelle 3.1.7: Korrelation der mBG4 und Latratio der unmedizierten Patienten mit der Psychopathologie der SANS mit Subscores. Für SANS_1/_2/_3/_4/_5 siehe Anhang 09. SANS_T = SANS-Totalscore. Signifikante Korrelation auf dem Niveau $p < 0,05$ ist fettgedruckt.

2. Medizierte schizophrene Patienten

Skala	Subskalen	mBG4		Lratio	
		Koeffizient	Signifikanz	Koeffizient	Signifikanz
SANS	SANS_1	-0,03	0,94	-0,18	0,59
	SANS_2	0,14	0,64	-0,04	0,90
	SANS_3	0,10	0,76	0,20	0,53
	SANS_4	-0,16	0,63	-0,25	0,45
	SANS_5	0,001	1,00	0,09	0,78
	SANS_T	-0,03	0,93	-0,16	0,64

Tabelle 3.1.8: Korrelation der mBG4 und Latratio der medizierten Patienten mit der Psychopathologie der SANS mit Subscores. Für SANS_1/_2/_3/_4/_5 siehe Anhang 09. SANS_T = SANS-Totalscore. Signifikante Korrelation auf dem Niveau $p < 0,05$ ist fettgedruckt.

Die signifikante Korrelation (Latratio mit SANS_5) wird im folgenden Streudiagramm veranschaulicht.

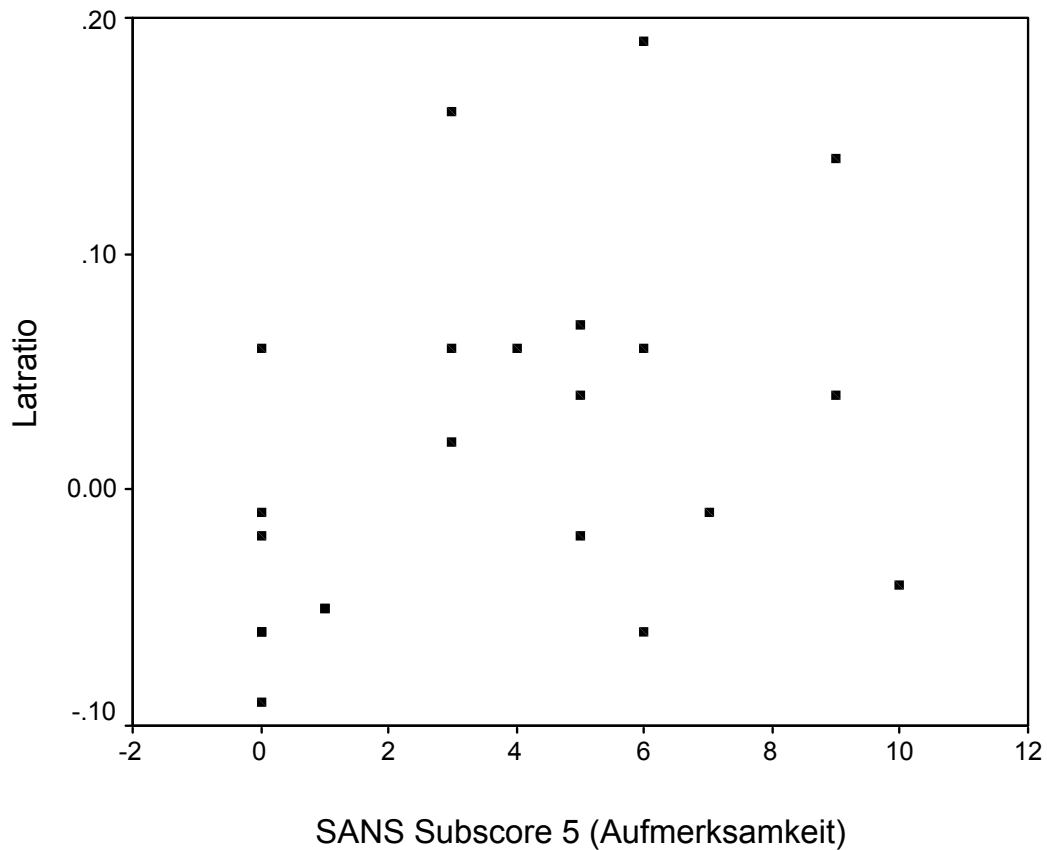


Abb. 3.1.7: Korrelation des Lateralitätsindex Latratio mit dem SANS Subscore 5 (Aufmerksamkeit).

Es findet sich eine positive Korrelation (Koeffizient: 0,60) des Lateralitätsmaßes Latratio mit dem SANS-Subscore 5 (Aufmerksamkeit) bei den unmedizierten Patienten. Bei den medizierten Patienten findet sich keine Korrelation des SANS-Skala mit den Lateralitätsindizes.

3.2 Nebenfragestellung

3.2.1 D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte und Schizophrenie

1. Ist die D2-Rezeptorverfügbarkeit (Quotient BG/FC) bei medizierten Schizophrenen kleiner, als bei unmedizierten Schizophrenen und gesunden Kontrollpersonen?
2. Ist D2-Rezeptorverfügbarkeit zwischen gesunden Kontrollpersonen und unmedizierten schizophrenen Patienten gleich?

In der Literatur wurde die D2-Rezeptor-Dichte in mehreren SPECT- und PET-Studien untersucht. Die meisten Untersucher verwendeten zur Messung die Region-of-interest-Technik und bildeten einen Mittelwert über die rechten und linken Basalganglien. Die Parameter Ratio_L und Ratio_R geben die D2-Rezeptor-Dichte in den linken (L) bzw. rechten (R) Basalganglien wieder. Der Index M_Ratio gibt die über beide Basalganglien gemittelte relative D2-Rezeptor-Dichte an. Es soll untersucht werden, ob diese Methode die Gruppen der vorliegenden Stichprobe trennen kann.

Die deskriptive Statistik für M_Ratio:

Gruppe	n	M_Ratio
Kontrollen	14	1,54 (0,10)
Unmedizierte Schizophrene	12	1,46 (0,23)
Medizierte Schizophrene	12	1,19 (0,10)

Tabelle 3.2.1: Deskriptive Statistik zu M_Ratio, Mittelwerte (Standardabweichungen).

Die ANOVA war für den Parameter M_Ratio signifikant ($F=19,03$ (Freiheitsgrade: 2; 37)); Signifikanzniveau $<0,01$). Es ergaben sich folgende Gruppenvergleiche in den Post-Hoc-Tests (Bonferroni):

Gruppenvergleiche	Signifikanz
Kontrollen versus Unmedizierte	0,58
Kontrollen versus Medizierte	<0,01
Unmedizierte versus Medizierte	<0,01

Tabelle 3.2.2: Gruppenunterschiede des Parameter M_Ratio, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind fett gedruckt.

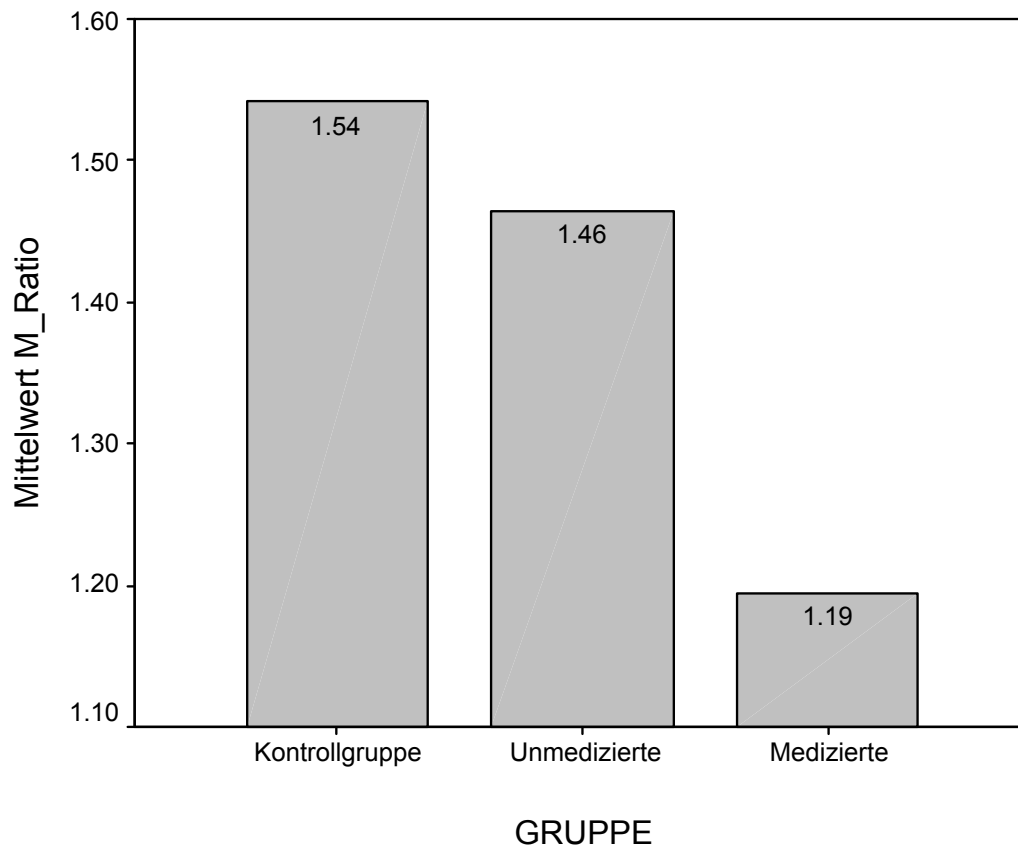


Abb. 3.2.1: Mittelwertvergleiche des Index M_Ratio für die drei Gruppen (Kontrollen, unmedizierte und medizierte Schizophrene).

Signifikante Unterschiede zeigen sich zwischen der Kontrollgruppe und den medizierten Patienten sowie zwischen den unmedizierten Patienten und den medizierten Patienten. Dies ist auf die Belegung der D2-Rezeptoren durch das Neuroleptikum in der Gruppe der medizierten Patienten zu erklären. Der Mittelwert des Parameters M_Ratio ist in dieser Gruppe am geringsten (1,19), während er bei den anderen beiden Gruppen ähnlich hoch ist (Kontrollen: 1,54; Unmedizierte: 1,46).

In Voruntersuchungen wurde ebenfalls versucht, Gruppenunterschiede zwischen unmedizierten Patienten und gesunden Kontrollpersonen (Acton et al., 1997; Pilowsky et al., 1994) bzw. zwischen medizierten und unmedizierten schizophrenen Patienten (Klemm et al., 1996; Schröder et al., 1997) darzustellen. Hier wurde mit Hilfe der ROI-Ratio-Technik seitengetrennt die rechte und linke Hirnhälfte betrachtet. In der vorliegenden Stichprobe sollte dies überprüft werden. Dazu wurden die Parameter Ratio_R, für die D2-Rezeptoren der rechten Basalganglien, sowie Ratio_L, für die D2-Rezeptoren der linken Basalganglien, für den Gruppenvergleich herangezogen.

Deskriptive Statistik:

Gruppe	n	Ratio_L	Ratio_R
Kontrollen	14	1,57 (0,09)	1,51 (0,11)
Unmedizierte Schizophrene	12	1,47 (0,22)	1,46 (0,24)
Medizierte Schizophrene	13	1,21 (0,10)	1,18 (0,11)

Tabelle 3.2.3: Deskriptive Statistik zu den Parametern Ratio_L und Ratio_R, Mittelwerte (Standardabweichungen).

Die ANOVA war für beide Parameter signifikant:

Ratio	F (df)	Signifikanz
Ratio_L	20,86 (2; 37)	<0,01
Ratio_R	15,26 (2; 37)	<0,01

Tabelle 3.2.4: ANOVA für Ratio_L und Ratio_R, df=Freiheitsgrade, signifikante Werte sind fett gedruckt.

Die Gruppenvergleiche in den Post-Hoc-Tests brachten folgendes Ergebnis (Bonferroni):

1. Ratio_L

Gruppenvergleiche	Signifikanz
Kontrollen versus Unmedizierte	0,32
Kontrollen versus Medizierte	<0,01
Unmedizierte versus Medizierte	<0,01

Tabelle 3.2.5: Gruppenunterschiede des Parameters Ratio_L, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind fett gedruckt.

2. Ratio_R

Gruppenvergleiche	Signifikanz
Kontrollen versus Unmedizierte	1,00
Kontrollen versus Medizierte	<0,01
Unmedizierte versus Medizierte	<0,01

Tabelle 3.2.6: Gruppenunterschiede des Parameters Ratio_R, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind fett gedruckt.

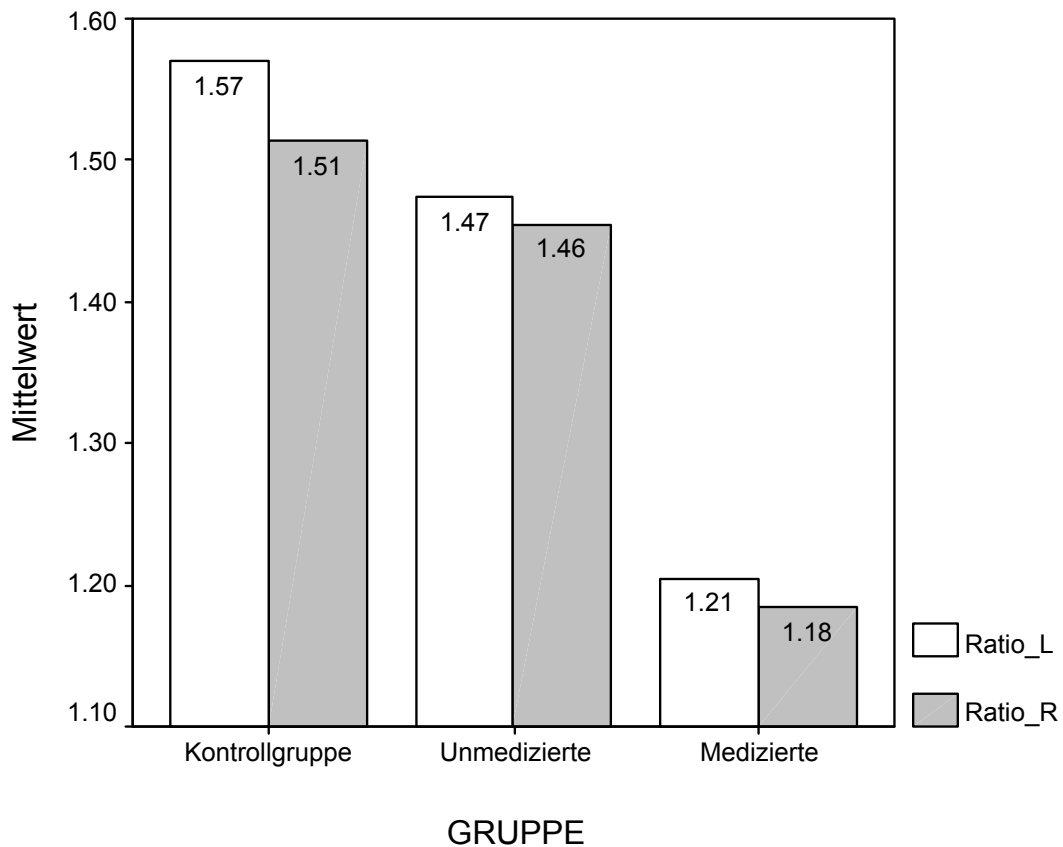


Abb. 3.2.2: Mittelwertvergleiche der Indizes Ratio_L und Ratio_R für die drei Gruppen (Kontrollen, unmedizierte und medizierte Schizophrene).

Auch bei der seitengetrennten Betrachtung der D2-Rezeptor-Dichte der Basalganglien kann zwischen der Kontrollgruppe und den unmedizierten schizophrenen Patienten nicht unterschieden werden. Lediglich die medizierten Patienten unterscheiden sich signifikant von den beiden anderen Gruppen.

3.2.2 D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte und Alter

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptorverfügbarkeit und dem Alter?

In der Literatur finden sich widersprüchliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptorverfügbarkeit und dem Alter der Probanden. Keine Korrelation der D2-Rezeptor-Dichte fanden Farde et al. (1990) und Hietala et al. (1994) beides PET-Studien sowie Klemm et al. (1996) und Knable et al. (1997a)

beide in SPECT-Studien. Pilowsky et al. (1994, SPECT-Studie) fanden eine signifikante Korrelation mit dem Alter bei schizophrenen Patienten, nicht aber bei gesunden Kontrollpersonen. Andere Autoren fanden eine signifikante Korrelation der D2-Rezeptor-Dichte mit dem Alter (Martinot et al. 1990, 1991 (PET-Studie); Acton et al. 1997; Brücke et al. 1991 und Larisch et al. 1998 (SPECT-Studien)). Schröder et al. (1997) fand eine signifikante Korrelation nach der Gabe von Neuroleptika (SPECT-Studie).

Die in der Literatur verwendeten Maße wurden für die vorliegende Stichprobe untersucht. Tabelle 3.2.7 gibt Auskunft über die gefundenen Korrelationen (Pearson).

1. Korrelation in der Gesamtgruppe

Gruppe	M_Ratio	Ratio_L	Ratio_R
Gesamt n = 38	0,12 (0,46)	0,13 (0,45)	0,12 (0,48)

Tabelle 3.2.7: Korrelation der D2-Rezeptor-Dichte mit dem Alter der Probanden, M_Ratio = über rechts und links gemittelte D2-Rezeptor-Dichte, Ratio_R = D2-Rezeptor-Dichte rechte Basalganglien, Ratio_L entsprechend für links, Korrelationskoeffizient (Signifikanz).

In der Gesamtstichprobe korreliert die D2-Rezeptor-Dichte in keinem der vorhandenen Parameter mit dem Alter der Probanden.

2. Korrelation in den drei Untergruppen

Gruppe	M_Ratio	Ratio_L	Ratio_R
Kontrollen n=14	-0,43 (0,13)	-0,32 (0,27)	-0,47 (0,09)
Unmedizierte n=12	-0,20 (0,53)	-0,35 (0,27)	-0,06 (0,85)
Medizierte n=12	0,16 (0,62)	0,28 (0,36)	0,046 (0,89)

Tabelle 3.2.8: Korrelation der D2-Rezeptor-Dichte mit dem Alter der Probanden, M_Ratio = über rechts und links gemittelte D2-Rezeptor-Dichte, Ratio_R = D2-Rezeptor-Dichte rechte Basalganglien, Ratio_L entsprechend für links, Korrelationskoeffizient (Signifikanz).

Auch in den drei Untergruppen, gesunde Kontrollpersonen, unmedizierte und medizierte schizophrene Patienten, ergibt sich keine signifikante Korrelation der D2-Rezeptor-Dichte mit dem Alter der Probanden. Für die Kontrollgruppe ergibt sich hier aber eine Tendenz in Richtung eines signifikanten Zusammenhanges (Signifikanz: 0,09). Die negative Korrelation (-0,47) würde eine Abnahme der D2-Rezeptor-Dichte mit zunehmendem Alter bedeuten.

3.2.3 D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte und Risperidon

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptorverfügbarkeit und der Medikamentendosis des Neuroleptikums (Risperidon)?

Die Korrelation der Medikation, alle medizierten Patienten erhielten Risperidon, wurde mit den definierten D2-Rezeptor-Dichte-Maßen sowie den Lateralitätsmaßen durchgeführt (Pearson).

Variable	Medikamenten (Risperidon)-Dosis
M_Ratio n=12	0,55 (0,07)
Ratio_L n=12	0,56 (0,06)
Ratio_R n=12	0,49 (0,10)
Latratio n=12	0,04 (0,91)
mBG4 n=13	0,02 (0,96)

Tabelle 3.2.9: Korrelation der Medikamentendosis mit der D2-Rezeptor-Dichte und den Lateralitätsmaßen, Korrelationskoeffizient (Signifikanz).

Die Medikamentendosis korreliert mit keinem der D2-Rezeptor-Dichte-Maße oder einem der beiden Lateralitätsmaße. Für die über beide Hemisphären gemittelte D2-Rezeptordichte (M_Ratio) ergibt sich eine Tendenz hin zu einer positiven Korrelation (Korrelationskoeffizient 0,55, $p = 0,07$), was eine höhere D2-Rezeptor-Dichte mit zunehmender Medikamentendosis bedeutete. Zu erwarten wäre eine Verminderung der D2-Rezeptor-Dichte, aufgrund der Belegung der Rezeptoren durch das Neuroleptikum mit hoher Affinität zum D2-Rezeptor (Busatto et al., 1995; Dresel et al. 1998; Kapur et al. 1995; Knable et al., 1997b; Lavalaye et al., 1999; Nyberg et al.,

1993; Pilowsy et al.; 1996; Vallabhajosula et al., 1997). Der Befund könnte aber auch durch eine D2-Rezeptor-Hochregulation unter medikamentöser Therapie verursacht sein.

3.2.4 D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte und Erkrankungsdauer

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptorverfügbarkeit und der Erkrankungsdauer der Patienten?

Die Erkrankungsdauer der Patienten wurde dichotom aufgefaßt, da 11 Patienten (5 unmedizierte und 6 medizierte) die Erstmanifestation der schizophrenen Psychose im Jahr vor der Untersuchung erlitten. Bei den restlichen 14 Patienten schwankt die Erkrankungsdauer zwischen 2 und 22 Jahren. Die Probanden mit einer längeren Erkrankungsdauer als ein Jahr wurden als chronisch aufgefaßt und in die Korrelation mit einbezogen. Jene Probanden, die im Jahr vor Untersuchung erkrankten, wurden ausgeschlossen. Bei der Gruppe der unmedizierten Schizophrenen fallen somit 5 Probanden weg, bei den restlichen 7 schwankt die Erkrankungsdauer zwischen 3 und 22 Jahren (1 × 3 Jahre, 2 × 10 Jahre, 1 × 14 Jahre, 1 × 16 Jahre, 1 × 20 Jahre und 1 × 22 Jahre). In der Gruppe der medizierten Schizophrenen fallen 6 Probanden weg, bei den restlichen 7 schwankt die Erkrankungsdauer zwischen 2 und 22 Jahren (2 × 2 Jahre, 1 × 3 Jahre, 1 × 4 Jahre, 1 × 9 Jahre, 1 × 14 Jahre und 1 × 22 Jahre).

Die Korrelationen für beide Gruppen ergaben folgendes Ergebnis:

Gruppe	M_Ratio	Ratio_L	Ratio_R
Unmedizierte n=7	-0,50 (0,25)	-0,52 (0,23)	-0,48 (0,27)
Medizierte n=7	-0,10 (0,86)	0,23 (0,66)	-0,06 (0,91)

Tabelle 3.2.10: Korrelation der D2-Rezeptor-Dichte mit der Erkrankungsdauer der Patienten, Korrelationskoeffizient (Signifikanz), signifikante Korrelationen sind fett gedruckt. M_Ratio = über rechts und links gemittelte D2-Rezeptor-Dichte, Ratio_R = D2-Rezeptor-Dichte rechte Basalganglien, Ratio_L entsprechend für links.

Für die über beide Hemisphären gemittelte D2-Rezeptor-Dichte ergibt sich keine signifikante Korrelation mit der Erkrankungsdauer der Patienten. Betrachtet man die

Seiten getrennt, findet sich weder für die unmedizierten, noch für die medizierten Patienten eine signifikante Korrelation der D2-Rezeptor-Dichte mit der Erkrankungsdauer der Patienten.

Die Korrelation mit den Lateralitätsindizes mBG4 und Latratio mit der Erkrankungsdauer der Patienten wurde überprüft.

Für die Korrelation in den beiden Untergruppen ergab sich folgendes Ergebnis:

Gruppe	Latrio	mBG4
Unmedizierte	0,03 (0,95), n=7	0,18 (0,70), n=7
Medizierte	0,39 (0,45), n=6	0,55 (0,21), n=7

Tabelle 3.2.11: Korrelation der Lateralitätsindizes mBG4 und Latratio mit der Erkrankungsdauer der Patienten, Korrelationskoeffizient (Signifikanz), n, signifikante Werte sind fett gedruckt.

Der Unterschied der Gruppengröße der medizierten Patienten ist durch das missing value bedingt. Keine der beiden Patientengruppen zeigt eine signifikante Korrelation mit einem der beiden Lateralitätsindizes.

3.2.5 D2-Dopamin-Rezeptor-Dichte und Psychopathologie

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptorverfügbarkeit und der Psychopathologie der Patienten?

Die Parameter für die D2-Rezeptor-Dichte M_Ratio, Ratio_L und Ratio_R wurden mit den PANSS- und SANS-Subskalen korreliert (Pearson), mit welchen die Psychopathologie gemessen wurde. Ratio_L (L für links) und Ratio_R (R für rechts) gibt die D2-Rezeptor-Dichte in den linken (L) bzw. rechten (R) Basalganglien an. M_Ratio steht für die über beide Basalgangliengebiete gemittelte D2-Rezeptor-Dichte. Dabei ergab sich weder für die Korrelation über die Gesamtgruppe der Patienten, noch für die Korrelation in den beiden Patientengruppen getrennt eine signifikante Korrelation (Anhang 15).

3.2.6 Geschlechtsspezifische D2-Dopaminrezeptorasymmetrie

Gibt es Unterschiede in der D2-Rezeptor-Asymmetrie über beide Hemisphären bei männlichen Patienten gegenüber männlichen Kontrollpersonen, nicht aber bei weiblichen?

Diese Fragestellung wurde für beide Lateralitätsmaße überprüft. Die Geschlechterverteilung in den drei Gruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat-Test: 0,995, Freiheitsgrade 2, $p = 0,61$). Die Kreuztabelle für die Verteilung der Geschlechter über die drei Gruppen lautet wie folgt:

Kreuztabelle Gruppe * Geschlecht:

		Geschlecht		Gesamt
		weiblich	männlich	
GRUPPE	Kontrollen	5	9	14
	Unmedizierte	6	6	12
	Medizierte	7	6	13
Gesamt		18	21	39

Tabelle 3.2.12: Kreuztabelle Gruppe * Geschlecht.

Die deskriptive Statistik für beide Lateralitätsindizes ist im Anhang (Anhang 16) dargestellt.

In der Varianzanalyse zeigte sich weder für Latratio ($F = 0,15$; Freiheitsgrade 2; $p = 0,86$), noch für mBG4 ($F = 1,40$; Freiheitsgrade 2; $p = 0,26$) eine Interaktion von Gruppe und Geschlecht.

In der vorliegenden Stichprobe kann das Maß Latratio die vorhandenen Gruppen nicht trennen, auch wenn die Geschlechter getrennt betrachtet werden. Damit kann hier auch kein Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Probanden gefunden werden. D.h., das mit Latratio gemessene Ausmaß der D2-Rezeptor-Asymmetrie zeigt geschlechtsspezifisch betrachtet zwischen den Gruppen keinen

Unterschied. Dasselbe gilt für das Maß mBG_4 , auch hier ergibt sich kein geschlechtsspezifischer Befund.

4 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung stellt eine Verbindung zwischen Lateralitätsbefunden und frontostriatalen Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten her. Dabei steht die Betrachtung der D2-Rezeptoren der Basalganglien als Verbindungsglied im Mittelpunkt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde neben den in der Literatur beschriebenen Lateralitätsmaßen der Region-of-interest-Technik ein Lateralitätsmaß (mBG4) aus den Rohdaten der Basalganglien bestimmt, um Volumina und damit mehr Gewebe der Basalganglien in die Auswertung einbeziehen zu können. Der Parameter mBG4 bestimmt sich aus der Steigung (m) der Regressionsgraden über beide Basalgangliengebiete (BG) der rechten und linken Hemisphäre zum Zeitpunkt des steady states der Radiopharmakonverteilung (4). Dieser Parameter erlaubt eine Unterscheidung zwischen der Lateralität der D2-Rezeptor-Verteilung unmedizierter Schizophrener und gesunder Kontrollpersonen. Das gelang hier erstmals geschlechtsunabhängig. Vielmehr zeigte sich für keinen der beiden Lateralitätsindizes ein geschlechtsspezifischer Effekt, im Gegensatz zu Voruntersuchungen (Acton et al., 1997; Pilowsky et al., 1994; Schröder et al., 1997). Über das durch die Region-of-interest-Technik gewonnene Lateralitätsmaß Latratio (Latrio = D2-Rezeptor-Dichte linke Basalganglien minus rechte Basalganglien) konnten die Gruppen nicht getrennt werden. Dies könnte daran liegen, dass dabei nur kleine, zweidimensionale Bereiche der Basalganglien in die Auswertung mit eingehen. Zudem ist eine semiquantitative Auswertung über eine Referenzregion erforderlich. Die Auswertung über die Volumes-of-interest könnte optimiert werden, wenn man über die orthogonale Reangulation der Tomogramme hinaus eine Überlagerung der SPECT-Tomogramme mit MRT-Bildern (Magnetresonanztomographie) durchführen würde, um die Volumes-of-interest noch exakter über die Basalganglien legen zu können. Mit der hochauflösenden MRT-Technik werden die anatomischen Strukturen sehr gut abgebildet. Solche Verfahren der Überlagerung sind zur Zeit in der Entwicklung.

Eine Vielzahl von Befunden neuropathologischer, neuropsychologischer, psychopharmakologischer und pathophysiologischer Art untermauern die Hypothese einer frontostriatalen Dysfunktion bei Schizophrenen (Robbins, 1990). Dadurch

werden auch Befunde den Frontallappen oder Temporallappen separat betreffend vereinbar. Die Hypothese lautet, dass bei Schizophrenen der Informationsfluß zwischen verschiedenen corticostriatalen Schleifen gestört ist, welche direkt oder indirekt vom frontalen Cortex kontrolliert werden (Robbins, 1990). D.h., verantwortlich für die Symptomatik der Patienten sind Störungen in der Verbindung zwischen corticalen und subcorticalen Strukturen, u.a. frontalem Cortex und Basalganglien (bzw. Striatum). Die Aktivität des Dopaminergen Systems ist dabei von zentraler Bedeutung. So beschreiben Pycck et al. (1980) eine dopaminreiche fronto-limbisch-striatale Schleife, in der Störungen pathologische Veränderungen in den D2-Rezeptoren der Basalganglien bei Ratten verursachen. Solche Verbindungen sollen beim Menschen für die spontane Einleitung von Handlungen von Bedeutung sein (Frith und Done, 1988) und beteiligt sein an der Generation höherer kognitiver Funktionen wie Aufmerksamkeit, innerer Kontrolle von Handlungsabläufen sowie der Bildung von Kognitionen (Early et al., 1989; Frith und Done; 1988; Gray et al., 1991). Graybiel (1997) zeigt die zentrale Rolle der Basalganglien als Generatoren für kognitive Muster auf und betont ihre Bedeutung in temporalen und präfrontalen Schleifen. Glenthøj und Hemmingsen (1997) stellen eine cortico-striato-thalamo-corticale Schleife als zentral für Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsprozesse dar und betonen die Bedeutung der dopaminergen und glutaminergen Systeme in diesem Zusammenhang. Eine Dysfunktion dieser Schleifen wird bei Schizophrenen angenommen (Andreasen, 1994; Braff, 1993; Carlsson, 1988; Carlsson und Carlsson, 1990; Glenthøj et al., 1993, 1995; Hemmingsen et al., 1995).

Neben diesen Hypothesen gibt es eine enorme Menge morphologischer und funktioneller Untersuchungen, welche Veränderungen von Lateralität und cerebrale Asymmetrien bei Schizophrenen finden (Albanese et al., 1995; Bilder et al., 1994; Crow, 1991; Gaebel, 1988; Geschwind & Galaburda, 1985; Gruzelier, 1983, 1991, 1999; Horn et al., 1996; Kawasaki et al., 1992; Kovelmann & Scheibel, 1986; Liddle et al., 1992; Myslobodsky et al., 1983; Nasrallah, 1986; Newlin et al., 1981; Oepen et al., 1987; Petty, 1999; Wexler, 1979, 1980). Untersuchungen zur Dichte und Verteilung der D2-Rezeptoren der Basalganglien bei Schizophrenen wurden im letzten Jahrzehnt mittels IBZM-SPECT und PET unternommen. Die meisten Untersucher betrachten die D2-Rezeptor-Dichte nicht seitengesondert, sondern bilden einen Mittelwert beider Hirnhälften, wodurch die Betrachtung von Lateralität nicht

möglich ist. Die wenigen Arbeiten, welche die Lateralität betrachten, fanden eine linksseitige Asymmetrie der striatalen D2-Rezeptorverteilung bei schizophrenen Männern mittels IBZM SPECT (Acton et al., 1997; Pilowsky et al., 1994; Schröder et al., 1997). Knable et al. (1997a) fanden keine abnorme Lateralisierung der D2-Rezeptoren im IBZM SPECT. Alle Untersucher benutzten die Region-of-interest-Technik, um die D2-Rezeptorbelegung sowie die Lateralität zu betrachten. Acton et al. (1997) bestimmten einen Lateralitätsindex wie folgt: $L = (BG_links - BG_rechts) / FC$. Schröder et al. (1997) bildeten einen Quotienten aus BG_rechts / FC_rechts und BG_links / FC_links zur Bestimmung der Lateralität der D2-Rezeptor-Dichte. Pilowsky et al. (1994) bestimmten ihren Lateralitätsindex folgendermaßen: $L = (BG_links - FC_links) / FC_links - (BG_rechts - FC_rechts) / FC_rechts$. Schröder et al. (1997) betrachtete die Ratios (BG/FC) zur Untersuchung von Lateralität seitengetrennt. Eine linksseitige Asymmetrie der striatalen D2-Rezeptorverteilung konnte nur bei schizophrenen Männern gefunden werden, nicht jedoch bei Frauen.

In PET-Studien fanden Farde et al. (1990) eine höhere D2-Rezeptor-Dichte im linken Putamen, aber nicht im Nucleus caudatus und Hietala et al. (1994) keine Lateralität der D2-Rezeptoren.

In der vorliegenden Untersuchung konnte mittels der Volume-of-interest-Technik eine rechtsseitige Asymmetrie der D2-Rezeptoren der Basalganglien nachgewiesen werden. D.h., akut an Schizophrenie Erkrankte zeigen in den rechten Basalganglien eine höhere D2-Rezeptor-Dichte als links und unterscheiden sich darin von gesunden Kontrollpersonen. Dies bestätigt die Hypothese, dass es Unterschiede in der D2-Rezeptor-Verteilung über die Basalganglien zwischen Gesunden und akut an Schizophrenie Erkrankten gibt. Es existiert eine Fülle von Befunden motorischer, sensorischer, elektrophysiologischer, neuropsychologischer und anatomisch-struktureller Art zu lateralen Asymmetrien bei Schizophrenen. Dabei weist die Mehrzahl auf eine Störung der linken Hemisphäre hin (Übersichten: Gaebel, 1988; Kovelman und Scheibel, 1986; Nasrallah, 1986; Newlin et al., 1981; Wexler, 1980). Es wurden aber auch Störungen der rechten Hemisphäre gefunden (Kovelman und Scheibel, 1986; Nasrallah, 1986; Oepen et al., 1987; Venables, 1984; Wexler, 1980). Schon seit über einem Jahrzehnt werden diese Befunde methodenkritisch in Frage gestellt (Gaebel, 1988; Gruzelier, 1983, 1991; Myslobodsky et al., 1983; Ulrich, 1979) oder es werden Versuche unternommen, den beiden Hemisphären einen Schizophrenie-Typ zuzuordnen (Gruzelier, 1983, 1991). Insgesamt erscheinen die

Versuche, Hirnareale oder Hemisphären isoliert zu betrachten, als zu vereinfachend auf dem Hintergrund der ausgesprochenen Komplexität des Gehirns. Folgerichtig werden Lateralitätsbefunde bei Schizophrenen verstanden als Ausdruck einer interhemisphärischen Imbalance (Nasrallah, 1986; Newlin et al., 1981; Myslobodsky et al., 1983; Wexler, 1980) in Form einer Diskonnektion oder Hyperkonnektion beider Hirnhälften. Daneben scheinen cortico-subcorticale Gradienten eine Rolle für die Genese der Schizophrenie zu spielen (Andreasen, 1994; Braff, 1993; Carlsson, 1988; Carlsson und Carlsson, 1990; Glenthøj et al., 1993, 1995; Graybiel, 1997; Hemmingsen et al., 1995; Robbins, 1990). Der hier gezeigte Befund einer dopaminergen Lateralität in der Akutphase der Schizophrenie vereint diese beiden Konzepte auf biochemischer Ebene (D2-Dopamin-Rezeptoren der Basalganglien). Es wird erstmals eine rechtsseitige Asymmetrie der D2-Rezeptoren in der akuten schizophrenen Psychose nachgewiesen. Dies stützt sowohl Konzepte der rechts/links-Imbalance, als auch Konzepte cortico-subcorticaler Struktur- und Funktionsgradienten.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass eine neuroleptische Medikation mit Risperidon den gezeigten Lateralitätseffekt der akuten Schizophrenie teilweise rückgängig macht. Eine Unterscheidung der medizierten Schizophrenen von den Kontrollpersonen ist nicht möglich, und der Mittelwert des Lateralitätsindex bekommt bei den medizierten Schizophrenen wieder ein positives Vorzeichen (0,14) ebenso wie bei den Kontrollen (0,37). Dennoch ergab sich zwischen unmedizierten und medizierten Schizophrenen kein signifikanter Unterschied. Dies könnte an der geringen Gruppengröße liegen. Die Frage, ob sich nach Vollremission der Akutsymptomatik ein signifikanter Unterschied zwischen unmedizierten und medizierten Patienten ergäbe, könnte nur durch die Einbeziehung vollremittierter Patienten in die Untersuchung beantwortet werden.

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Untersuchung stellen eine Verbindung her zwischen Lateralitätsbefunden bei Schizophrenen und Veränderungen an D2-Rezeptoren der Basalganglien, welche in cortico-limbisch-striatale Schleifen integriert sind. Über die Dysfunktion dieser Schleifen hinaus scheint eine asymmetrische Störung der dopaminergen Systeme der Basalganglien eine Rolle für die Akutsymptomatik der Schizophrenie zu spielen. Neuroleptische Medikation scheint diese Asymmetrie beeinflussen zu können in Richtung einer Wiederherstellung der Lateralität, wie sie bei Gesunden zu beobachten ist. Schröder et al. (1997) konnten

Hinweise dahingehend für Benperidol finden, welches die Asymmetrie der D2-Rezeptoren der Basalganglien in männlichen Patienten umkehrte. Buchsbaum et al. (1992a) stellten fest, dass neuroleptische Medikation (Haloperidol) den gestörten Glucosemetabolismus des Striatums normalisieren kann, im Gegensatz zu Placebo und beobachteten dabei eine rechtsseitige Zunahme des Glucosemetabolismus unter Haloperidol.

Die Korrelation der Lateralität der D2-Rezeptor-Verteilung (mBG4) mit der über PANSS und SANS erhobenen Psychopathologie der Patienten zeigte einen Zusammenhang zwischen mBG4 und der PANSS-Negativ-Subskala. Alle weiteren Korrelationen waren nicht signifikant. Obgleich eine Vielzahl von Lateralitätsbefunden zur Schizophrenie vorhanden sind, wurde in den bisher durchgeführten SPECT- (Heinz et al., 1998, 1999; Klemm et al., 1996; Knable et al., 1997a; Pilowsky et al., 1994; Schröder et al., 1997; Volk et al., 1993; Volk et al., 1994) und PET-Studien (Farde et al., 1990; Hietala et al., 1994; Martinot et al., 1990, 1991, 1994) keine Korrelation von D2-Rezeptor-Dichte-Lateralität und Psychopathologie unternommen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Lateralität auf diesem Gebiet wenig untersucht wurde und wenn, dann nur geschlechtsspezifische Befunde gefunden wurden (Acton et al., 1997; Pilowsky et al., 1994; Schröder et al., 1997) oder die Lateralitätsbefunde nicht mit der Psychopathologie korreliert wurden (Schröder et al., 1997).

Der Lateralitätsindex Latratio, der über die Region-of-interest-Technik ermittelt wird (Latrio = D2-Rezeptor-Dichte linke Basalganglien minus rechte Basalganglien), konnte in der vorliegenden Untersuchung die drei Gruppen nicht trennen. Dies gelang auch in Voruntersuchungen nur geschlechtsspezifisch (Acton et al., 1997; Pilowsky et al., 1994; Schröder et al., 1997) für männliche Probanden. Dieser Effekt fand sich in der vorliegenden Untersuchung nicht. Eine Interaktion von Gruppe und Geschlecht zeigte sich in der Varianzanalyse nicht.

Der Lateralitätsindex Latratio korrelierte positiv mit der PANSS-Allgemeine-Psychopathologische-Subskala und dem PANSS-Totalscore. Wie schon erwähnt, wurden solche Betrachtungen bisher nicht durchgeführt. Das hier gefundene Ergebnis zeigt, auf dem Hintergrund der Vielfalt von Lateralitätsbefunden und der Bedeutung der Dopaminhypothese in der Schizophrenieforschung, dass im dopaminergen System Lateralitätseffekte bestehen, die mit der Psychopathologie der

Patienten in Zusammenhang stehen. Die Tatsache, dass hier weder das über PANSS gemessene Negativ-Syndrom, noch das Positiv-Syndrom mit den Lateralitätsbefunden korrelieren, sondern jene Symptome (Allgemeine Psychopathologische Skala), die nicht das Positiv-Syndrom vom Negativ-Syndrom trennen, zeigt die Problematik des Versuchs, biologische Korrelate für anderweitig (PANSS) definierte Subtypen der Schizophrenie zu bestimmen. Die hier gezeigten Befunde müssen allerdings mit Vorsicht betrachtet werden und zunächst von unabhängiger Seite repliziert werden.

Die Nebenfragestellungen eins und zwei, welchen die Auswertung über Region-of-interest zugrundeliegt, können positiv beantwortet werden. Die D2-Rezeptor-Dichte der Basalganglien über beide Hemisphären gemittelt (M_Ratio) sowie die seitengetrennte Betrachtung der D2-Rezeptor-Dichte Ratio_R und Ratio_L konnten jeweils die Kontrollpersonen und unmedizierten Patienten von den medizierten Patienten trennen. Dies ist durch die Belegung der D2-Rezeptoren durch das Neuroleptikum bedingt. Außerdem fand sich kein Unterschied der D2-Rezeptor-Dichte zwischen Kontrollen und unmedizierten Patienten, also in der vorliegenden Untersuchung kein Hinweis auf eine D2-Rezeptor-Hochregulation bei Schizophrenen. Somit kann die vorliegende Untersuchung die These, dass Schizophrenie mit einer erhöhten D2-Rezeptor-Dichte im Striatum bzw. den Basalganglien vergesellschaftet sei, nicht bestätigen. Darüber hinaus konnten Untersuchungen anderer Forschungsgruppen bestätigt werden (Heinz et al., 1998, 1999; Hietala et al., 1994; Klemm et al., 1996; Knable et al., 1997a; Pilowsky et al., 1994; Schlösser und Schlegel, 1995; Schröder et al., 1997), die ebenfalls IBZM SPECT und die Region-of-interest-Technik benutzten und zu den Ergebnissen kamen, dass zwischen unmedizierten und medizierten Patienten ein Unterschied der D2-Rezeptor-Dichte besteht, der zwischen gesunden Kontrollen und unmedizierten Patienten nicht gefunden wird. Zudem wurden PET-Studien bestätigt, die keinen Unterschied der D2-Rezeptor-Dichte bei gesunden Kontrollpersonen und unmedizierten schizophrenen Patienten fanden und damit auch keine Hochregulation der D2-Rezeptor-Dichte bei Schizophrenen (Farde et al., 1990; Martinot et al., 1991, 1994). Der Befund steht im Widerspruch zu post-mortem Untersuchungen der D2-Rezeptor-Dichte bei Schizophrenen (Andreasen, 1984; Mackay et al., 1980; Mito et al. 1986; Owen et al., 1978; Reisine et al., 1980; Reynolds & Mason, 1994; Seeman et al.,

1984, 1987; Seeman und Niznik, 1990). Dieses Resultat könnte man einreihen in Argumente, die gegen die Dopaminhypothese sprechen: 1.) Die Wirklatenz der Neuroleptika von zwei bis drei Wochen, trotz relativ prompter Rezeptorblockade (Hornykiewicz, 1982), 2.) Der fehlende Nachweis eines klinischen Therapieeffektes bei einem Teil der Patienten bei gleichzeitig bestehender D2-Rezeptor-Blockade (Coppens et al., 1991; Pilowsky et al., 1992b; Wolkin et al., 1989) sowie 3.) Die gute antipsychotische Wirksamkeit des atypischen Neuroleptikums Clozapin, obwohl es eine wesentlich geringere D2-Rezeptor-Blockade macht, als typische Neuroleptika (Brücke et al., 1992; Farde et al., 1992; Pilowsky et al., 1992a). Trotz fehlendem Nachweis einer erhöhten D2-Rezeptor-Dichte in den Basalganglien spricht dies nicht gegen die Hypothese einer dopaminergen Hyperaktivität bei Schizophrenen. Der antipsychotische Effekt der Neuroleptika sowie der psychotogene Effekt von Dopaminergika sind weitere Stützen der Dopaminhypothese. Betrachtet man das dopaminerge System nicht isoliert sondern im Zusammenhang mit Funktionskreisen des komplex verschalteten Gehirns, muß bedacht werden, dass eine so komplexe Symptomatik, wie die der Schizophrenie, nicht durch eine einzelne Ursache bedingt sein wird. Die beobachtbaren Veränderungen am dopaminergen System müssen vielmehr vor dem Hintergrund und im Zusammenhang mit Veränderungen anderer Transmittersysteme gesehen werden. Dann können Abweichungen der Anzahl und Verteilung von Dopamin-Rezeptoren sehr wohl von Bedeutung sein. Darüber hinaus wird die Dopaminhypothese durch die vorliegende Untersuchung insofern gestützt, dass Veränderungen der Lateralität der D2-Rezeptor-Dichte in der akuten schizophrenen Psychose nachweisbar sind, die sich unter neuroleptischer Medikation zurückzubilden scheinen.

Die Frage nach einem Zusammenhang zwischen D2-Rezeptor-Dichte und dem Alter der Probanden (Nebenfragestellung 3) muß negativ beantwortet werden. Die Parameter M_Ratio, Ratio_R und Ratio_L korrelierten weder in der Gesamtgruppe, noch in den Untergruppen mit dem Alter. Dies bestätigt Ergebnisse aus IBZM-SPECT-Studien (Klemm et al., 1996; Knable et al., 1997a) und PET-Studien (Farde et al., 1990; Hietala et al., 1994), die ebenfalls keine Korrelation mit dem Alter fanden. Dazu im Widerspruch stehen andere Untersuchungen mittels SPECT und PET. Pilowsky et al. (1994, SPECT-Studie) fanden eine signifikante Korrelation der D2-Rezeptor-Dichte mit dem Alter bei schizophrenen Patienten, nicht aber bei

gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren führen dies auf eine stattgehabte Behandlung der älteren Patienten mit Neuroleptika und eine Hochregulation der Rezeptoren durch die Therapie zurück. Die unmedizierten Patienten der zitierten Studie waren im Mittelwert 8 Jahre jünger als die der vorliegenden Studie. In der Literatur finden sich weitere widersprüchliche Ergebnisse. Martinot et al. (1991) fanden in einer PET-Studie eine Korrelation zwischen D2-Rezeptor-Dichte und Alter bei den Kontrollpersonen, nicht aber den schizophrenen Patienten. Brücke et al. (1991) und Larisch et al. (1998) berichten von gleichen Befunden mittels IBZM SPECT bei Kontrollpersonen. Schröder et al. (1997) fanden eine signifikante Korrelation der D2-Rezeptor-Dichte mit dem Alter nach der Gabe von Neuroleptika (IBZM-SPECT-Studie) bei schizophrenen Patienten.

Die Korrelation der D2-Rezeptor-Dichte und der Erkrankungsdauer der Patienten zeigte keine signifikante Korrelation. Ebenso wurden die Korrelationen der beiden Lateralitätsmaße (mBG4 und Latratio) mit der Erkrankungsdauer der Patienten nicht signifikant. Aufgrund der kleinen Gruppengrößen von jeweils 7 medizierten und 7 unmedizierten Patienten, die in die Korrelationen eingingen, werden diese Resultate relativiert. Zudem muß der Befund aufgrund der Heterogenität der Verteilung der Erkrankungsdauer mit Vorsicht betrachtet werden. In der Literatur sind bisher in IBZM-SPECT-Studien keine Korrelationen zwischen der D2-Rezeptor-Dichte und der Erkrankungsdauer der Patienten gefunden worden (Klemm et al., 1996; Knable et al., 1997a; Pilowsky et al., 1994). In der einzigen PET-Studie ist ebenfalls kein Zusammenhang beschrieben (Hietala et al., 1994). Insofern bestätigt das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung die Resultate der Voruntersuchungen zu dieser Frage.

Die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptor-Dichte der Basalganglien und der Psychopathologie der Patienten gibt, muß negativ beantwortet werden. Die Indizes M_Ratio, Ratio_R und Ratio_L korrelierten mit keiner Subskala oder den Gesamtscores von SANS und PANSS. Dies gilt für die Gesamtgruppe, wie auch für die drei untersuchten Gruppen getrennt. Hypothetisch sollte ein Zusammenhang bestehen, wenn die D2-Rezeptor-Dichte der Basalganglien generell mit Schizophrenie assoziiert sein soll. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Schizophrenie eine sehr heterogene Erkrankung ist und die Schizophrenie-Typen

des DSM oder ICD die auf phänomenologischer Basis definierten Typen der Schizophrenie nicht hinsichtlich vorhandener D2-Rezeptor-Veränderungen trennen. Ein weiterer Grund für den nicht nachweisbaren Zusammenhang könnte sein, dass die psychopathologischen Skalen SANS und PANSS feinere klinische Veränderungen nicht erfassen. Das in der vorliegenden Untersuchung gefundene Ergebnis repliziert IBZM-SPECT-Studien, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptor-Dichte der Basalganglien und der Psychopathologie der Patienten fanden (Klemm et al., 1996; Knable et al., 1997a; Pilowsky et al., 1994). Darüber hinaus ließ sich auch in PET-Studien kein derartiger Zusammenhang nachweisen (Hietala et al., 1994; Farde et al., 1990; Martinot et al., 1991, 1994). Heinz et al. (1998) fanden in einer SPECT-Studie zwar keinen Zusammenhang zwischen der Positivsymptomatik (bestimmt mittels SAPS und AMDP) oder der SANS mit der D2-Rezeptor-Dichte, konnten aber unter neuroleptischer Medikation eine stärkere Affektverflachung und Abulie (Willens- und Entschlußlosigkeit)/Apathie im Vergleich zu unmedizierten Patienten finden, was positiv mit der D2-Rezeptor-Blockade korreliert war. Affektverflachung und Abulie/Apathie können somit auch durch neuroleptische Medikation bedingt sein.

Die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der D2-Rezeptor-Dichte der Basalganglien oder der D2-Rezeptor-Lateralität mit der Medikamentendosis des Risperidons gibt, muß negativ beantwortet werden. Es ergab sich lediglich für die Parameter Ratio_L und M_Ratio eine Tendenz einer Korrelation (M_Ratio 0,55, $p=0,065$; Ratio_L 0,56, $p=0,057$). Dies würde eine höhere D2-Rezeptor-Dichte der Basalganglien bei zunehmender Medikamentendosis bedeuten. Zu erwarten wäre eine negative Korrelation, wenn der Effekt durch die Belegung der D2-Rezeptoren durch das Neuroleptikum zu erklären wäre, da dieses mit dem IBZM um den Rezeptor konkurriert. Dies wäre auch von dem atypischen Neuroleptikum Risperidon zu erwarten, von dem gezeigt werden konnte, dass es die D2-Rezeptoren ähnlich stark belegt wie typische Neuroleptika (Busatto et al., 1995; Dresel et al. 1998; Kapur et al. 1995; Knable et al., 1997b; Lavalaye et al., 1999; Nyberg et al., 1993; Pilowsky et al., 1996; Vallabhajosula et al., 1997). Dass die D2-Rezeptor-Dichte unter neuroleptischer Medikation reduziert ist, ist durch zahlreiche Untersuchungen belegt, in denen regelmäßig signifikante Unterschiede zwischen medizierten und unmedizierten Patienten gefunden werden. Eine dosisabhängige Belegung der D2-

Rezeptoren beschreiben Cambon et al. (1987) in einer PET-Studie und Brücke et al. (1992) in einer IBZM-SPECT-Studie. Klemm et al. (1996) und Vallabhajosula et al. (1997) fanden keinen Zusammenhang zwischen der Neuroleptikadosis und der über M_Ratio erfaßten D2-Rezeptor-Dichte. Vallabhajosula et al. (1997) konnten diesen Zusammenhang jedoch für Haloperidol zeigen, wenn sie das Kleinhirn als Referenzregion verwendeten. Die D2-Dichte war negativ mit der Haloperidoldosis korreliert. Die verabreichten Risperidondosen in der vorliegenden Studie lagen zwischen 2 und 8 mg täglich, bei einem Mittelwert von 5,2 mg. Dass sich lediglich eine Tendenz zu einer Korrelation zeigt, könnte an der geringen Gruppengröße von 13 medizierten Patienten liegen. Die hier beobachtete Tendenz zu einer positiven Korrelation könnte durch eine Hochregulation der D2-Rezeptoren unter neuroleptischer Therapie bedingt sein. Der Befund würde zu Untersuchungen passen, die eine erhöhte D2-Rezeptor-Dichte bei Schizophrenen als Krankheitsursache postulieren (Andreasen, 1984; Mackay et al., 1980; Mito et al. 1986; Owen et al., 1978; Reisine et al., 1980; Reynolds & Mason, 1994; Schröder et al., 1998; Seeman et al., 1984, 1987; Semman und Niznik, 1990; Tune et al., 1993, 1996; Wong et al., 1986, 1997). Dann bestünde allerdings keine Korrelation zwischen D2-Rezeptor-Dichte und Medikamentendosis aufgrund einer Interaktion beider, sondern primär bestünde bei den Patienten eine erhöhte D2-Dichte und die Medikation wäre entsprechend dosiert. Schröder et al. (1998) konnten außerdem einen Anstieg der D2-Rezeptor-Dichte (per M_Ratio) unter neuroleptischer Therapie bei Patienten mit unbefriedigendem Ansprechen auf die Neuroleptie zeigen. Dies war bei den gut auf die Therapie ansprechenden Patienten nicht der Fall.

Grundsätzlich besteht bei medizierten und unmedizierten Patienten das Problem, dass die zuvor verabreichte Medikation die Untersuchung beeinflussen kann. Idealerweise werden deshalb Patienten untersucht, die noch nie zuvor Psychopharmaka erhielten bzw. lediglich eine Monotherapie mit einem Neuroleptikum. Hier müssen Kompromisse eingegangen werden, um genügend große Gruppen für Untersuchungen zu erhalten. Auswaschphasen der Vormedikation sind durch Exazerbationen der Psychose Grenzen gesetzt und aus ethischen Gründen kurz zu halten. Teilweise entstehen lange Auswaschphasen nach Absetzen der Neuroleptika durch die Patienten selbst, die teilweise erst Wochen und Monate danach eine erneute psychotische Phase erleiden. Die vorliegende

Untersuchung hat einen relativ hohen Anteil zuvor noch nie medizierter Patienten (acht der unmedizierten und sechs der medizierten, die nach Ersteinstellung untersucht wurden!).

Durch post-mortem-Untersuchungen wurde bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden eine Erhöhung der D2-Rezeptor-Dichte in den Basalganglien gefunden. Nachdem dies zunächst für einen Marker für Schizophrenie gehalten wurde, zeigte sich in der Folge, dass eine Therapie mit Neuroleptika zu einer solchen Erhöhung der D2-Rezeptor-Dichte führt (Hochregulation) und nie mit Neuroleptika behandelte Patienten keine Veränderung der D2-Dichte aufweisen. Dies ist hier von Bedeutung, weil in die vorliegende Untersuchung z.T. medikamentös vorbehandelte Patienten aufgenommen wurden. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch stattgehabte Hochregulation ist aber nicht zu erwarten, da in neueren Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass es unter Neuroleptikatherapie nur bei einem Teil der schizophrenen Patienten zu einer Hochregulation der D2-Rezeptor-Dichte kommt (Kornhuber et al., 1989; Mackay et al., 1982; Schröder et al., 1998; Schröder et al., 2000; Silvestri et al., 2000; Soares & Innis, 1999; Zakzanis & Hansen, 1998). Eine solche Erhöhung der D2-Rezeptor-Dichte geht bei diesen Patienten mit extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen (EPS) und schlechtem Response (kein oder wenig Rückgang der psychotischen Symptome) einher (Schröder et al., 1998). Bei den hier untersuchten Patienten traten keine EPS auf und der Response war gut. Damit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Hochregulation der D2-Rezeptoren nicht zu erwarten.

Darüber hinaus muß berücksichtigt werden, dass eine neuroleptische Vormedikation zu einer D2-Rezeptor-Blockade führt. Diese D2-Rezeptor-Blockade geht nach dem Absetzen der Neuroleptika mit einer Latenz auf das Niveau vor Therapie zurückgeht. In einer PET-Studie (Baron et al., 1989) konnte gezeigt werden, dass 5-15 Tage (6-26 Eliminationshalbwertszeiten) nach Absetzen einer oralen Neuroleptikatherapie die D2-Rezeptor-Dichte wieder auf dem Niveau vor Medikamenteneinnahme war. Dieser Abstand wurde in der vorliegenden Untersuchung eingehalten (17-128 (je nach Metabolisierer), 37 und 21 Eliminationshalbwertszeiten, der vierte vormedizierte Patient war 3 Jahre ohne Neuroleptika), um Effekte der Vormedikation auszuschließen. Längerdauernde D2-Rezeptorblockaden wurden nach Depotmedikation beobachtet (Baron et al., 1989; Tauscher et al., 1997(ein Patient);

Harasko-van der Meer et al. 1993(zwei Patienten)), bei denen durch intramuskuläre Verabreichung und entsprechende Galenik ein langanhaltender Wirkspiegel im Serum erwünscht ist. Dies war in der vorliegenden Untersuchung nicht der Fall, kein Patient hatte in der Anamnese eine Depotmedikation erhalten.

Um den möglichen Einfluss der Vormedikation auf die Gruppe der unmedizierten Patienten völlig auszuschließen, wurde ein weiterer Gruppenvergleich gerechnet. Dabei wurden nur drug naive Patienten in die Gruppe „unmediziert“ aufgenommen (acht Patienten). Um die Gruppe der medizierten Patienten hinsichtlich der Einnahmedauer des Risperidons homogen zu machen, wurden ein langzeitbehandelter und zwei Patienten mit relativ kurzer Behandlungsdauer (je 10 Tage) ausgeschlossen, die Gruppengröße betrug dann zehn Patienten. Die Gruppenvergleiche dieser Statistik entsprechen jenen der vollständigen Gruppen. Der Unterschied zwischen Kontrollpersonen und unmedizierten Patienten ist signifikant ($p < 0,04$). Der Einfluss einer Vormedikation ist hier ausgeschlossen, da alle Patienten drug naive waren. Zwischen medizierten und unmedizierten Patienten ergibt sich dann ein Unterschied, der mit $p < 0,054$ fast das gewöhnlich geforderte Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreicht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung können deshalb mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen Risperidoneffekt zurück geführt werden.

Es ist hervorzuheben, dass die hier durchgeführte Untersuchung über die klassische Auswertung der SPECT-Daten über Regions-of-interest die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse bestätigen konnte. Darüber hinaus konnte durch die Berücksichtigung von Volumina der Basalganglien (Volumes-of-interest) eine Lateralisierung der D2-Rezeptor-Dichte in den Basalganglien akut an Schizophrenie Erkrankter gezeigt werden, dies erstmals nicht nur für männliche Patienten, sondern für die Gesamtgruppe der Patienten. Es ergibt sich somit ein Hinweis dahingehend, dass die Berücksichtigung von Volumina bei der Auswertung von Vorteil ist, da der Effekt der Lateralität bei der quasi zweidimensionalen Auswertung nicht auftritt. Für weitere SPECT-Untersuchungen erscheint es lohnenswert, die hier dargestellte alternative Auswertung über Volumes-of-interest anzuwenden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 25 an einer akuten Schizophrenie erkrankte Patienten sowie 14 gesunde Kontrollpersonen einer 123-Jod-Jodbenzamid-Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie unterzogen, um die D2-Rezeptor-Dichte in den Basalganglien zu bestimmen. Von zentralem Interesse war die asymmetrische Verteilung der D2-Rezeptoren.

Neben den in Voruntersuchungen definierten Lateralitätsindizes über die Region-of-interest Technik wurde in der vorliegenden Untersuchung ein weiterer Lateralitätsindex aus den Rohdaten der SPECT-Tomogramme bestimmt, um Volumina von Basalgangliengewebe in die Auswertung einbeziehen zu können (Volume-of-interest).

Die Lateralitätsindizes sowie die Bestimmung der D2-Rezeptor-Dichte in den Basalganglien über die Region-of-interest-Technik wurden mit der Psychopathologie der Patienten sowie den demographischen Daten aller Probanden korreliert.

Durch die Berücksichtigung von Volumina von Basalgangliengewebe gelang es hier erstmals über eine asymmetrische Verteilung von D2-Rezeptoren in den Basalganglien unmedizierte schizophrene Patienten, die akut erkrankt waren, von unmedizierten Kontrollpersonen zu trennen. Das heißt, es gelang der Nachweis, dass akut an Schizophrenie Erkrankte eine veränderte Lateralität der D2-Rezeptor-Dichte in den Basalganglien zeigen. Dies bestätigt Hypothesen, wonach eine Hemisphärenimbalance mit für schizophren psychotische Erkrankungen verantwortlich ist. Zwar gelang es im weiteren nicht, über das Lateralitätsmaß die unmedizierten von den medizierten Patienten zu trennen, letztere zeigten aber eine den gesunden Kontrollpersonen ähnliche Lateralität der D2-Rezeptor-Dichte im Sinne einer weniger starken Lateralisierung. Dass die Gruppen dennoch nicht zu trennen waren, könnte durch die auch bei den medizierten Patienten noch bestehende akute Psychose bedingt sein, und ein Unterschied wäre möglicherweise unter Vollremission beobachtbar. Es erscheint lohnenswert, die in der vorliegenden

Untersuchung durchgeführte Methode der SPECT-Auswertung über Volumes-of-interest bei der Betrachtung von Lateralitätseffekten anzuwenden.

Über die klassische Auswertung der Daten konnten die Ergebnisse von Voruntersuchungen bestätigt werden, dass offenbar nicht, wie früher nach post-mortem Studien angenommen, eine Hochregulation der D2-Rezeptoren für die Erkrankung an einer schizophrenen Psychose ursächlich verantwortlich ist.

Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung stellt einen Zusammenhang her zwischen Befunden, die die postulierte Hemisphärenimbalance sowie Lateralitätseffekte bei Schizophrenen einerseits sowie die Störung cortico-striataler Schleifen andererseits betreffen. Das dopaminerge System weist, wie in der vorliegenden Untersuchung gezeigt, in der akuten schizophrenen Psychose eine Lateralisierung auf. Außerdem ist das dopaminerge System ein wesentlicher Bestandteil der cortico-striatalen Schleifen, deren Dysfunktion eine wichtige Rolle bei der Schizophrenie beigemessen wird.

Die vorliegende Untersuchung stützt damit Betrachtungen, die die Ursache der Schizophrenie nicht in einem einzelnen Transmittersystem suchen oder einem Hirnareal zuschreiben, sondern Störungen komplexer cerebraler Systeme als Ursache für die Schizophrenie in Betracht ziehen. Letztere äußern sich offensichtlich auch in einer Störung des dopaminergen Systems, die zumindest in der akuten Psychose zu einer Änderung der Lateralisierung der D2-Rezeptoren führt.

6 Literaturverzeichnis

Acton, P.D.; Pilowsky, L.S.; Costa, D.C.; Ell, P.J. (1997):

Multivariate cluster analysis of dynamic iodine-123-iodobenzamide SPECT dopamine D2 receptor images in schizophrenia

European Journal of Nuclear Medicine, 1997; 24, 111-118

Alavi, A.; Velchick, M.G.; Kung, H.F.; Kung, M.P.; Chang, W.; Noto, R.; Pan, S.; Billings, J.; Sorgentoni, K.; Rauch, A.; Reilley, J. (1989):

Imaging the basal ganglia in the brain with I-123-IBZM: a new CNS D2 receptor agent

Journal of Nuclear Medicine (abstract), 1989; 30, 731

Albanese, A.M.; Merlo, A.B.; Mascitti, T.A.; Tornese, E.B.; Gómez, E.E.; Konopka, V. and Albanese, E.F. (1995):

Inversion of the Hemispheric Laterality of the Anterior Cingulate Gyrus in Schizophrenics

Biological Psychiatry, 1995; 38, 13-21

Alexander, G.E. (1986):

Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex

Annual Review of Neuroscience, 1986; 9, 357-381

Alexander, G.E. und Crutcher, M.D. (1990):

Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing

Trends in Neuroscience, 1990; 13, 266-271

Alexander, G.E.; Crutcher, M.D.; DeLong, M.R. (1990):

Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions

Progress in Brain Research, 1990; 85, 119-146

American Psychiatric Association (1987):

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition. DSM III
Washington, D.C., 1987

American Psychiatric Association (1994):

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. DSM IV
Washington, D.C., 1994

Andreasen, N.C. (1984):

The Broken Brain: The Biological Revolution in Psychiatry
New York: Harper & Row, 1984

Andreasen, N.C. (1989):

The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and
Theoretical Foundations

British Journal of Psychiatry, 1989; 155(suppl. 7), 49-58

Andreasen, N.C.; Arndt, S.T.; Swayze II. V.; Cizadlo, T.; Flaum, M.; O'Leary, D.;
Erhardt, J.C.; Yuh, W.T.C. (1994):

Thalamic abnormalities in schizophrenia visualised through magnetic
resonance image averaging

Science, 1994; 266, 294-221

Baron, J.C.; Martinot, J.L.; Cambon, H.; Boulenger, J.P.; Poirier, M.F.; Caillard, V.;
Blin, J.; Huret, J.D.; Loc'h, C.; Maziere, B. (1989):

Striatal dopamine receptor occupancy during and following withdrawal from
neuroleptic treatment: correlative evaluation by positron emission tomography
and plasma prolactin levels

Psychopharmacology, 1989; 99, 463-472

Berding, G.; Gratz, K.F.; Kolbe, H.; Meyer, G.J.; Dengler, R.; Knoop, B.O.;
Hundeshagen, H. (1994):

¹²³I-IBZM SPECT: Reconstruction Methodology and Results in Parkinsonism
and Dystonia

NuklearMedizin, 1994; 33: 194-9

Berger, M. (Hrsg.) (1999):

Psychiatrie und Psychotherapie

München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1999

Bilder, R.M.; Wu, H.; Bogerts, B.; Degreef, G.; Ashtari, M.; Alvir, J.M.J.; Snyder, P.J.;
Lieberman, J.A. (1994):

Absence of Regional Hemispheric Volume Asymmetries in First-Episode
Schizophrenia

American Journal of Psychiatry, 1994; 151, 1437-1447

Bleuler, E. (1983):

Lehrbuch der Psychiatrie

Neu bearbeitet von Bleuler, M.

Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1983

Braff, L.D. (1993):

Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia

Schizophrenia Bulletin, 1993; 19, 233-259

Brücke, T.; Podreka, I.; Angelberger, P.; Wenger, S.; Topitz, A.; Küfferle, B.; Müller,

Ch.; Deecke, L. (1991):

Dopamine D2 Receptor Imaging with SPECT: Studies in Different Neuropsychiatric Disorders

Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1991; 11, 220-228

Brücke, T.; Roth, J.; Podreka, I.; Strobl, R.; Wenger, S.; Asenbaum, S. (1992):

Striatal dopamine D2-receptor blockade by typical and atypical neuroleptics

Lancet (Brief), 1992; 339, 497

Buchsbaum, M.S. (1990):

The Frontal Lobes, Basal Ganglia, and Temporal Lobes as Sites for Schizophrenia

Schizophrenia Bulletin, 1990; 16,379-389

Buchsbaum, M.S.; Haier, R.J.; Potkin, S.G.; Nuechterlein, K.; Bracha, H.S.; Katz, M.;

Lohr, J.; Wu, J.; Lottenberg, S.; Jerabek, P.A.; Trenary, M.; Tafalla, R.;

Reynolds, C.; Bunney, W.E. (1992a):

Frontostriatal Disorder of Cerebral Metabolism in Never-Medicated Schizophrenics

Archives of General Psychiatry, 1992; 49, 935-942

Buchsbaum, M.S.; Potkin, G.S.; Siegel, B.V.; Lohr, J.; Katz, M.;Gottschalk, L.A.;

Gulasekaram, B.; Marshall, J.F.; Lottenberg, S.; Teng, C.Y.; Abel, L.; Plon, L.;

Bunney, E. (1992b):

Striatal Metabolic Rate and Clinical Response to Neuroleptics in Schizophrenia

Archives of General Psychiatry, 1992; 49, 966-974

Budinger, T.F. (1992):

Critical review of PET, SPECT and neuroreceptor studies in schizophrenia

Journal of Neural Transmission (suppl.), 1992; 36, 3-12

- Busatto, G.F.; Pilowsky, L.S.; Costa, D.C.; Ell, P.J.; Verhoeff, N.P.L.G.; Kerwin, R.W. (1995):
Dopamine D2 receptor blockade in vivo with the novel antipsychotics risperidone and remoxipride – an 123I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study
Psychopharmacology, 1995; 117, 55-61
- Cambon, H.; Baron, J.C.; Boulenger, J.P.; Loc'h, C.; Zarifian, E.; Maziere, B. (1987):
In vivo assay for neuroleptic receptor binding in the striatum: positron emission tomography in humans
British Journal of Psychiatry, 1987; 151, 824-830
- Camps, M.; Cortes, R.; Gueye, A.; Probst, A.; Palacios, M. (1989):
Dopamine Receptors In Human Brain: Autoradiographic Distribution Of D2 Sites
Neuroscience, 1989; 28, 275-290
- Carlsson, A. (1988):
The Current Status of the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia
Neuropsychopharmacology, 1988; 1, 179-186
- Carlsson, M. and Carlsson, A. (1990):
Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - Implications for schizophrenia and Parkinson's disease
Trends in Neurosciences, 1990; 13, 272-276
- Coppens, H.; Slooff, C.; Paans, A.M.J.; Wiegman, T.; Vaalburg, W.; Korf, J. (1991):
High central D2 dopamine receptor occupancy as assessed with positron emission tomography in medicated but resistant patients
Biological Psychiatry, 1991; 29, 629-634
- Costa, D.; Verhoeff, N.P.L.G.; Cullum, I.; Ell, P.J.; Syed, G.M.; Barrett, J.; Palazidou, E.; Toone, B.; van Royen, E.; Bobeldijk, M. (1990):
In Vivo Characterisation of 3-iodo-6-methoxybenzamide 123I in Humans
European Journal of Nuclear Medicine, 1990; 16, 813-816
- Crow, T.J. (1991):
Brain changes in schizophrenia and their meaning
In: Racagni et al. (editors), Biological Psychiatry, Volume 1
Elsevier Science Publishers B.V., 1991

- Davis, K.L.; Kahn, R.S.; Ko, G.; Davidson, M. (1991):
Dopamine in Schizophrenia: A Review and Reconceptualisation
American Journal of Psychiatry, 1991; 148, 1474-1486
- De Haan, L.; Lavalaye, J.; Linszen, D.; Dingemans, P.M.; Booij, J. (2000):
Subjective experience and striatal dopamine D(2) receptor occupancy in
patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone.
American Journal of Psychiatry, 2000; 157, 1019-1020
- Dresel, S. ; Tatsch, K.; Dahne, I.; Mager, T.; Scherer, J.; Hahn, K. (1998):
Iodine-123-iodobenzamide SPECT assessment of dopamine D2 receptor
occupancy in risperidone-treated schizophrenic patients
Journal of Nuclear Medicine, 1998; 39, 1138-1142
- Early, T.; Posner, M.; Reiman, E.M.; Raichle, M. E. (1989):
Hyperactivity of the left striatopallidal projection. Part 1: Lower level theory.
Psychiatric Developments, 1989; 2, 85-108
- Early, T.; Reiman, E.M.; Raichle, M.E.; Spitznagel, E.L. (1987):
Left globus pallidus abnormality in never medicated patients with schizophrenia
Proceedings of the National Academy of Science, 1987; 84, 561-563
- Farde, L.; Nordström, A.L.; Wiesel, F.A.; Pauli, S.; Halldin, C.; Sedvall, G. (1992):
Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine
receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and
clozapine. Relation to extrapyramidal side effects.
Archives of General Psychiatry, 1992; 49, 538-44
- Farde, L.; Wiesel, F-A.; Stone-Elander, S.; Halldin, C.; Nordström, A-L.; Hall, H. &
Sedvall, G. (1990):
D2 Dopamin Receptors in Neuroleptic-Naive Schizophrenic Patients
Archives of General Psychiatry, 1990; 47, 213-219
- Flor-Henry, P. (1969):
Psychosis and temporal lobe epilepsy
Epilepsia, 1969; 10, 363-395
- Flor-Henry, P. (1976):
Lateralized temporal-limbic dysfunction and psychopathology
Annals New York Academy of Sciences, 1976; 280, 777-795

Flor-Henry, P. (1978):

The endogenous psychoses. A reflection of lateralized dysfunction of the anterior limbic system

In: Livingston, K.E. & Hornykiewicz (Editoren), The continuing evolution of the limbic system concept

New York: Plenum Press, S. 389-404

Flor-Henry, P. (1983):

Cerebral basis of psychopathology

Boston, Bristol, London: John Wright, PSG Inc, 1983

Frith, C.D. and Done, D.J. (1988):

Towards a neuropsychology of schizophrenia

British Journal of Psychiatry, 1988; 153, 437-443

Gaebel, W. (1988):

Hemisphärenfunktionen und psychiatrische Erkrankungen

Der Nervenarzt, 1988; 59, 437-448

Geaney, D.P.; Ellis, P.M.; Soper, N.; Shephstone, B.J.; Cowen, P. (1992):

Single Photon Emission Tomography assessment of cerebral dopamine D2 receptor blockade in schizophrenia

Biological Psychiatry, 1992; 32, 293-295

Geschwind, N. & Galaburda, A.M. (1985):

Cerebral Lateralisation. Biological Mechanisms, Associations and Pathology: I. A Hypothesis and a Program for Research

Archives of Neurology, 1985; 42, 428-259

Glenthoj, B. (1995):

The brain dopaminergic system: Pharmacological, behavioural and electrophysiological studies

Danish Medical Bulletin, 1995; 42, 1-21

Glenthoj, B.; Mogensen, J.; Laursen, H.; Holm, S.; Hemmingsen, R. (1993):

Electrical sensitisation of the meso-limbic dopaminergic system in rats: a pathogenetic model for schizophrenia

Brain Research, 1993; 619, 39-54

Glenthøj, B.Y. & Hemmingsen, R. (1997):

Dopaminergic sensitization: implications for the pathogenesis of schizophrenia
Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry, 1997; 21,
23-46

Glenthøj, B.Y. & Hemmingsen, R. (1997):

Dopaminergic Sensitation: Implications for the Pathogenesis of Schizophrenia
Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 1997; 21,
23-46

Goldstein, M & Deutch, A.Y. (1992):

Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia
The FASEB Journal, 1992; 6, 2413-2421

Grace, A.A. (1991):

Phasic Versus Tonic Dopamine Release and the Modulation of Dopamine
System Responsivity: A Hypothesis for the Etiology of Schizophrenia
Neuroscience, 1991; 41, 1-24

Grace, A.A. (1993):

Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance
to schizophrenia
Journal of Neural Transmission, 1993; 91, 111-134

Gray, J.A.; Feldon, J.; Rawlins, N.P. (1991):

The neuropsychology of schizophrenia
Behavioural and Brain Science, 1991; 14, 1-84

Graybiel, A.M. (1997):

The Basal Ganglia and Cognitive Pattern Generators
Schizophrenia Bulletin, 1997; 23, 459-469

Gruzelier, J. (1983):

A Critical Assessment and Integration of Lateral Asymmetries in Schizophrenia
In: Myslobodsky, M.S. (Editor); Hemisyndromes: Psychobiology, Neurology,
Psychiatry
New York: Academic Press, S. 265-326, 1983

Gruzelier, J. (1984):

Funktionelle Hemisphärenasymmetrien bei Schizophrenen

In: Hopf, A. & Beckmann, H. (Hrsg); Forschungen zur Biologischen Psychiatrie
Berlin, Heidelberg New York: Springer, S. 3-17, 1984

Gruzelier, J. (1985):

Schizophrenia

In: Jam, F. (ed), Handbook of clinical neurology: neurobehavioural disorders,
Vol. 2

Amsterdam, Oxford, New York: Elsevier Science Publishers, S. 481-521

Gruzelier, J. (1986):

Theories of lateralized and interhemispheric dysfunction in syndromes of
schizophrenia

In: Burrows, Norman, Rubinstein (eds), Handbook of studies on schizophrenia,
part 2.

Amsterdam, Oxford, New York: Elsevier Science Publishers, S. 175-196

Gruzelier, J. (1991):

Hemispheric imbalance: Syndromes of schizophrenia, premorbid personality
and neurodevelopmental influences

In: Steinhauer, S.; Gruzelier, J.; Zubin, J. (Editoren), Handbook of
Schizophrenia, Vol. 5: Neuropsychology, Psychophysiology and Information
Processing

Amsterdam: Elsevier, S. 599-650

Gruzelier, J. (1999):

Functional neuropsychophysiological asymmetry in schizophrenia: a review
and reorientation

Schizophrenia Bulletin, 1999; 25(1), 91-120

Gur, R.E.; Gur, R.C. und Skolnick, B.E. (1985):

Brain function in psychiatric disorder. III. Regional blood flow in unmedicated
schizophrenics

Archives of General Psychiatry, 1985; 42, 329-334

- Harasko van der Meer, C.; Brücke, T.; Wenger, S.; Fischer, P.; Deecke, L.; Podreka, I. (1993):
Two cases of long term dopamine D2 receptor blockade after depot neuroleptics
Journal of Neural Transmission: Genetic Section, 1993; 94(3), 217-221
- Heinz, A. (1999):
Psychologische Korrelate dopaminerger Dysfunktion bei alkoholabhängigen und schizophrenen Patienten
Nervenarzt, 1999; 70, 399-407
- Heinz, A.; Knable, M.B.; Coppola, R.; Gorey, J.G.; Jones, D.W.; Lee, K.S.; Weinberger, D.R. (1998):
Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability - an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients
Schizophrenia Research, 1998; 31, 19-26
- Hemmingsen, R.; Glenthøj, B.; Rubin, P. (1995):
Malattunement of the cortical network in schizophrenia: Association of psychopathology and neurobiology
In: Fog, R.; Gerlach, J.; Hemmingsen, R. (Editors); Schizophrenia Alfred Benzon Symposium 38
Copenhagen: Munksgaard, S. 60-70, 1995
- Herrlinger, K.; Wagner-Manslau, C.; van der Flierdt, E.; Caballos-Baumann, A.; Conrad, B.; Pabst, H.W. (1993):
Kinetikstudie von 123-J-Iodobenzamid (IBZM)
NuklearMedizin, 1993; 32, Abstract 15
- Hietala, J.; Syvälahti, E.; Vuorio, K.; Nagren, K.; Lehtikainen, P.; Ruotsalainen, U.; Rääköläinen, V.; Lehtinen, V.; Wegelius, U. (1994):
Striatal D2 Dopamine Receptor Characteristics in Neuroleptic-Naive Schizophrenic Patients Studied with Positron Emission Tomography
Archives of General Psychiatry, 1994; 51, 116-123
- Hornykiewicz (1982):
Brain catecholamines in schizophrenia – a good case for noradrenaline
Nature, 1982; 299, 484-486

Huber, G. (1994):

Psychiatrie

Stuttgart, New York: Schattauer, 5. Auflage, 1994

Jabelansky, A. (1995):

Schizophrenia: The Epidemiological Horizon.

In: Hirsch, S.R.; Weinberger, D.R. (eds), Schizophrenia

Oxford: Blackwell Science, S 206-252

Kapur, S.; Remington, G.; Zipursky, R.B.; Wilson, A.A.; Houle, S. (1995):

The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study

Life Sciences, 1995; 57, PL103-107

Kasper, S.; Tauscher, J.; Kufferle, B.; Barnas, C.; Hesselmann, B.; Asenbaum, S.;

Podreka, I.; Brucke, T. (1998):

Sertindole and dopamine D2 receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol - a 123I-IBZM SPECT study

Psychopharmacology. 1998; 136, 367-373

Kawasaki, Y.; Suzuki, M.; Maeda, Y.; Urata, K.; Yamaguchi, N.; Matsuda, H.; Hisada, K.; Suzuki, M.; Takashima, T. (1992):

Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 1992; 241, 195-200

Kay, S.R.; Fiszbein, A. & Opler, L.A. (1987):

The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia.

Schizophrenia Bulletin, 1987; 13, 261-267

Kay, S.R.; Opler, L.A.; Lindenmayer, J-P. (1989):

The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): Rationale and Standardisation

British Journal of Psychiatry, 1989; 155(suppl. 7), 59-65

Klemm, E.; Grünwald, F.; Kasper, S.; Menzel, C.; Broich, K.; Danos, P.; Reichmann, K.; Krappel, C.; Rieker, O.; Briele, B.; Hotze, A.L.; Möller, H-J. & Biersack, H-J. (1996):

(123I)-IBZM SPECT for Imaging of Striatal D2 Dopamine Receptors in 56 Schizophrenic Patients Taking Various Neuroleptics

American Journal of Psychiatry, 1996; 153, 183-190

- Knable, M.B.; Egan, M.F.; Heinz, A.; Gorey, J.; Lee, K.S.; Coppola, R.; Weinberger, D.R. (1997a):
Altered dopaminergic function and negative symptoms in drug-free patients with schizophrenia. 123I-iodobenzamide SPECT study
British Journal of Psychiatry, 1997; 171: 574-577
- Knable, M.B.; Heinz, A.; Raedler, T.; Weinberger, D.R. (1997b):
Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels
Psychiatry Research: Neuroimaging, 1997; 75, 91-101
- Knable, M.B.; Hyde, T.M.; Herman, M.M.; Carter, J.M.; Bigelow, L.; Kleinman, J.E. (1994):
Quantitative autoradiography of dopamine-D1 receptors, D2 receptors, and dopamine uptake sites in postmortem striatal specimens from schizophrenic patients
Biological Psychiatry, 1994; 36, 827-835
- Kolb, B. & Wishaw, I.Q. (1996):
Neuropsychologie.
Heidelberg, Berlin Oxford: 2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, 1996
- König, P.; Benzer, M.; Fritzsche, H. (1991):
SPECT Technique for Visualisation of cerebral Dopamine D2 Receptors
American Journal of Psychiatry, 1991; 148, 1607-1608
- Kornhuber, J.; Riederer, P.; Reynolds, G.P.; Beckmann, H.; Jellinger, K.; Gabriel, E. (1989):
3H-spiperone binding in post-mortem brains from schizophrenic patients: relationship to neuroleptic drug treatment, abnormal movements, and positive symptoms
Journal of Neural Transmission, 1989; 75, 1-10
- Kovelman, J.A. & Scheibel, A.B. (1986):
Biological substrates of schizophrenia
Acta Neurologica Scandinavica, 1986; 73, 1-32
- Kraepelin, E. (1896):
Psychiatrie – Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte
Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth

- Kung, H.F.; Kasliwal, R.; Pan, S.G.; Kung, M.P.; Mach, R.H.; Guo, Y.Z. (1988):
Dopamine D2-receptor imaging radiopharmaceuticals: synthesis, radiolabeling, and in vitro binding of (R)-(+)- and (S)-(-)-3-iodo-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]benzamide.
Journal of Medicinal Chemistry, 1988; 31: 1039-1043
- Kung, H.F.; Pan, S.; Kung, M.P.; Billings, J.; Kasliwal, R.; Reilley, J. & Alavi, A. (1989):
In vitro and in vivo evaluation of 123-I-IBZM: a potential CNS D2-dopamine receptor imaging agent.
Journal of Nuclear Medicine, 1989; 30, 88-92
- Kung, H.K.; Alavi, A.; Chang, W.; Kung, M-P.; Keyes, J.W.; Velchik, M.G.; Billings, J.; Pan, S.; Noto, R.; Rausch, A.; Reilley, J. (1990):
In Vivo SPECT Imaging of CNS D2-Dopamine Receptors: Initial Studies with Iodine-123-IBZM in Humans
Journal of Nuclear Medicine, 1990; 31, 573-579
- Larisch, R.; Meyer, W.; Klimke, A.; Kehren, F.; Vosberg, H.; Müller-Gärtner, H-W. (1998):
Left-right asymmetry of striatal dopamine D2 receptors
Nuclear Medicine Communications, 1998; 19, 781-787
- Laurelle, M. (1998):
Imaging dopamin transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis
Quarterly Journal of Nuclear Medicine, 1998; 42, 211-21
- Lavalaye, J.; Linszen, D.H.; Booij, J.; Reneman, L; Gersons, B.P.R.; van Royen, E.A. (1999):
Dopamine D2 receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia
Psychiatry Research: Neuroimaging, 1999; 92, 33-44
- Liddle, P.F.; Friston, K.J.; Frith, C.D.; Hirsch, S.R.; Jones, T.; Frackowiak, R.S. (1992):
Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia
British Journal of Psychiatry, 1992; 160, 179-186

Lissner, J. (1986):

Radiologie

Stuttgart: Enke, 3. Auflage, 1986

Mackay, A.V.P.; Bird, E.D.; Spokes, E.G. (1980):

Dopamine receptors and schizophrenia: drug effect or illness?

Lancet, 1980; 2, 95-916

Mackay, A.V.P.; Iversen, L.L.; Rossor, M.; Spokes, E.; Bird, E.; Arregui, A.; Creese, I.;

Snyder, S.H. (1982):

Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia

Archives of General Psychiatry, 1982; 39, 991-997

Marin, R.S. & Tucker, G.J. (1981):

Psychopathology and hemispheric dysfunction

The Journal of Nervous and Mental Disease, 1981; 169, 546-557

Marinot, J.L.; Paillère, M.L.; Loc'h, C.; Lecrubier, Y.; Dao-Castellana, M.H.; Aubin, F.;

Allilaire, J.F.; Mazoyer, B.; Mazière, B. & Syrota, A. (1994):

Central D2 Receptors and Negative Symptoms of Schizophrenia

British Journal of Psychiatry, 1994; 164, 27-34

Martinot, J.L.; Paillère-Martinot, M.L.; Loc'h, C.; Hardy, P.; Poirier, M.F.; Mazoyer, B.;

Beaufils, B.; Mazière, B.; Allilaire, J.F.; Syrota, A. (1991):

The Estimated Density of D2 Striatal Receptors in Schizophrenia. A Study with

Positron Emission Tomography and ⁷⁶Br-Bromolisuride

British Journal of Psychiatry, 1991; 158, 346-350

Martinot, J-L.; Peron-Magnan, P.; Huret, J-D.; Mazoyer, B.; Baron, J-C.; Boulenger, J-

P.; Loc'h, C.; Maziere, B.; Caillard, V.; Loo, H.; Syrota, A. (1990):

Striatal D2 Dopaminergic Receptors Assessed With Positron Emission

Tomography and (⁷⁶BR)Bromospiperone in Untreated Schizophrenic Patients

American Journal of Psychiatry, 1990; 147, 44-50

Menzel, C.; Grünwald, F.; Klemm, E.; Broich, K.; Kaspar, S.; Reichmann, K.; Lotze,

A.L. & Biersack, H.J. (1993):

Hirn-SPECT mit ¹²³J-markiertem Iodobenzamid (IBZM): Aspekte der semiquantitativen Auswertung

Nuklear Medicine, 1993; 32, 227-230

- Mito, T.; Hanada, S.; Nishino N.; Kuno, T.; Nakai, H.; Yamadori, T.; Mizoi, Y.; Tanaka, C. (1986):
Decreased serotonin S₂ and increased dopamine D₂ receptors in chronic schizophrenics
Biological Psychiatry, 1986; 21, 1407-1414
- Moal, M.L. & Simon, H. (1991):
Mesocorticolimbic Dopaminergic Network: Funktional and Regulatory Roles
Physiological Reviews, 1991; 71, 155-234
- Möller, H.-J.; Laux, G.; Deister, A. (1996):
Psychiatrie
Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 1996
- Myslobodsky, M.S.; Mintz, M.; Tomer, R. (1983):
Neuroleptic Effects and the Site of Abnormality in Schizophrenia
In: Myslobodsky, M.S. (Editor); Hemisyndromes: Psychobiology, Neurology, Psychiatry
New York: Academic Press, S. 347-388, 1983
- Nasrallah, H.A. (1986):
Cerebral hemisphere asymmetries and interhemispheric integration in schizophrenia
In: Handbook of Schizophrenia, Vol. 1, The Neurology of Schizophrenia, Editors: Nasrallah, H.A. and Weinberger, D.R., Elsevier Science Publishers B.V., 1986
- Newlin, D.B.; Carpenter, B. & Golden, C.J. (1981):
Hemispheric Asymmetries in Schizophrenia
Biological Psychiatry, 1981; 16, 561-582
- Nordström, A.-L.; Farde, L.; Erikson, L.; Halldin, C. (1995):
No elevated D₂ dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients revealed by positron emission tomography and (¹¹C)N-methylspiperone
Psychiatry Research, 1995; 61, 67-83
- Nyberg, S.; Farde, L.; Erikson, L.; Halldin, C.; Eriksson, B. (1993):
5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain
Psychopharmacology, 1993; 110, 265-272

- Oepen, G.; Fünfgeld, M.; Höll, T.; Zimmermann, P.; Landis, T. & Regard, M. (1987):
Schizophrenia - an emotional hypersensitivity of the right cerebral hemisphere
International Journal of Psychophysiology, 1987; 5, 261-264
- Olianas, M.C.; Demontis, G.M.; Mulas, G.; Tagliamonte, A. (1978):
The Striatal Dopaminergic Function is Mediated by the Inhibition of a Nigral,
Non-Dopaminergic Neuronal System via a Strio-nigral Gabaergic Pathway
European Journal of Pharmacology, 1978; 49, 223-241
- Owen, F.; Crow, T.J.; Poulter, M. (1978):
Increased dopamine receptor sensitivity in schizophrenia
Lancet, 1978; 2, 223-225
- Petty, R.G. (1999):
Structural asymmetries of the human brain and their disturbance in
schizophrenia
Schizophrenia Bulletin, 1999; 25(1), 121-139
- Pilowsky, L.S.; Busatto, G.F.; Taylor, M.; Costa, D.C.; Sharma, T.; Sigmundsson, T.;
Ell, P.J.; Nohria, V.; Kerwin, R.W. (1996):
Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic
olanzapine – a (123I)IBZM single photon emission tomography (SPET) study
Psychopharmacology, 1996; 124, 148-153
- Pilowsky, L.S.; Costa, D.C.; Ell, P.J.; Murray, R.M.; Verhoeff, N.P.L.G.; Kerwin, R.W.
(1992a):
Clozapin, single photon emission tomography, and the D2 dopamine receptor
blockade hypothesis of schizophrenia
The Lancet, 1992; 340, 199-202
- Pilowsky, L.S.; Costa, D.C.; Ell, P.J.; Verhoeff, N.P.L.G.; Murray, R.M. & Kerwin, R.W.
(1994):
D2 Dopamin Receptor Binding in the Basal Ganglia of Antipsychotic-Free
Schizophrenic Patients: An 123-I-IBZM Single Photon Emission Computerised
Tomographic Study
British Journal of Psychiatry, 1994; 164, 16-26

- Pilowsky, L.S.; Costa, D.C.; Ell, P.J.; Verhoeff, P.; Kerwin, R.W.; (1992b):
 A ^{123}I -IBZM single photon emission tomography study of in vivo dopamine receptor occupancy in typical antipsychotic responders and nonresponders
 British Journal of Pharmacology, 1992; 107, 68P.
- Pycock, C.J.; Kerwin, R.W. und Carter, C-J- (1980):
 Effects of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats
 Nature, 1980; 286, 74-76
- Reisine, T.D.; Rossor, M.; Spokes, E. (1980):
 Opiate and neuroleptic receptor alterations in human schizophrenic brain tissue
 In: Pepeu, G.; Kuhar, M.J.; Enna, S.J. (Editoren); Receptors for Neurotransmitters and Peptide Hormones
 New York: Raven Press, S. 443-450, 1980
- Reynolds, G.P. & Mason, S.L. (1994):
 Are Striatal Dopamine D4 Receptors Increased in Schizophrenia?
 Journal of Neurochemistry, 1994; 63, 1576-1577
- Reynolds, G.P. (1989):
 Beyond the Dopamine Hypothesis, The Neurochemical Pathology of Schizophrenia
 British Journal of Psychiatry, 1989; 155, 305-316
- Robbins, T.W. (1990):
 The Case for Frontostriatal Dysfunktion in Schizophrenia
 Schizophrenia Bulletin, 1990; 16, 391-402
- Rubin, P.; Holm, S.; Friberg, L.; Videbech, P.; Andersen, H.S.; Bendsen, B.B.; Stromso, N.; Larsen, J.K.; Lassen, N.A.; Hemmingsen, R. (1991):
 Altered Modulation of Prefrontal and Subcortical Brain Activity in Newly Diagnosed Schizophrenia and Schizophreniform Disorder
 Archives of General Psychiatry, 1991; 48, 987-995
- Schicha, H. & Schober, O. (Hrsg.) (1997):
 Nuklearmedizin.
 Stuttgart: Schattauer, 3. Auflage, 1997

Schlösser, R. & Schlegel, S. (1995):

D2-receptor imaging with (123-I)IBZM and single photon emission tomography in psychiatry: a survey of the current status.

Journal of Neural Transmission: Genetic Section, 1995; 99, 173-185

Schneider, J.S. (1984):

Basal Ganglia Role in Behavior: Importance of Sensory Gating and Its Relevance to Psychiatry

Biological Psychiatry, 1984; 12, 1693-1710

Schröder, J.; Bubeck, B.; Sivistri, S.; Demisch, S.; Sauer, H. (1997):

Gender differences in D2 dopamine receptor binding in drug-naive patients with schizophrenia: an (123I)iodobenzamide single photon emission computed tomography study

Psychiatry Research, 1997; 75, 115-123

Schröder, J.; Bubeck, B.; Sauer, H. (2000):

D2-Dopaminrezeptorhochregulation und Behandlungserfolg unter neuroleptischer Therapie. Eine Verlaufsuntersuchung erstbehandelter Patienten mit schizophrenen Psychosen.

Fortschritte der Neurologie Psychiatrie, 2000 (suppl. 1); 68, 42-45

Schröder, J.; Silvestri, S.; Bubeck, B.; Karr, M.; Demisch, S.; Scherrer, S. (1998):

D2 dopamine receptor up-regulation, treatment response, neurological soft signs, and extrapyramidal side effects in schizophrenia: a follow-up study with 123I-iodobenzamide single photon emission computed tomography in the drug-naive state and after neuroleptic treatment

Biological Psychiatry 1998; 43, 660-5

Seeman, P.; Bzowei, N.H.; Guan, H.C.; Bergeron, C.; Reynolds, G.P.; Bird, E.D.;

Riederer, P.; Jellinger, K.; Tourtellotte, W.W. (1987):

Human brain D1 and D2 dopamine receptors in schizophrenia, Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases

Neuropsychopharmacology, 1987; 1, 5-15

Seeman, P.; Niznik, H.B. (1990):

Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia

The FASEB Journal, 1990; 4, 2737-2744

- Seeman, P.; Ulpian, C.; Bergeron, C.; Riederer, P.; Jellinger, K.; Gabriel, E.; Reynolds, G.P.; Tourtelotte, W.W. (1984):
Bimodal distribution of dopamine receptor densities in brain of schizophrenics
Science, 1984; 225, 728-730
- Seibyl, J.P.; Woods, S.W.; Zoghbi, S.S.; Baldwin, R.M.; Dey, H.M.; Goddard, A.W.; Zea Ponce, Y.; Zubal, G.; Germine, M.; Smith, E.O.; Heninger, G.R.; Charney, D.S.; Kung, H.F.; Alavi, A.; Hoffer, P.B.; Innis, R.B. (1992):
Dynamic SPECT imaging of dopamine D2 receptors in human subjects with iodine 123 IBZM
Journal of Nuclear Medicine, 1992; 33, 1964-1971
- Silvestri, S.; Seeman, M.V.; Negrete, J.C.; Houle, S.; Shammi, C.M.; Remington, G.J.; Kapur, S.; Zipursky, R.B.; Wilson, A.A.; Christensen, B.K.; Seeman, P. (2000):
Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study
Psychopharmacology, 2000; 152(2), 174-180
- Soares, J.C.; Innis, R.B. (1999):
Neurochemical Brain Imaging Investigations of Schizophrenia
Biological Psychiatry, 1999; 46, 600-615
- Springer, S.P. & Deutsch, G. (1993):
Linkes - rechtes Gehirn: funktionelle Asymmetrien
Heidelberg, Berlin, New York: Springer Akademischer Verlag, 2. Auflage 1993
- Takahashi, R.; Flor-Henry, P.; Gruzelier, J.; Niwa, S-I. (1987):
Cerebral dynamics, laterality and psychopathology. Developments in psychiatry
Amsterdam, Oxford, New York: Elsevier Science Publishers, Vol. 8
- Tauscher, J.; Küfferle, B.; Asenbaum, S.; Brücke, T.; Kasper, S. (1997):
Previous treatment as a confounding variable in studies with novel antipsychotics: two cases of high dopamine-2 receptor occupancy with quetiapine
Psychopharmacology, 1997; 133(1), 102-105
- Toyama, H.; Ichise, M.; Ballinger, J.R.; Fornazzari, L.; Kirsh, J.C. (1993):
Dopamine D2 receptor SPECT imaging: basic in vivo characteristics and clinical applications of 123I-IBZM in humans
Annals of Nuclear Medicine, 1993; 7, 29-38

- Tune, L.; Barta, P.; Wong, D.; Powers, R.E.; Pearlson, G.; Tien, A.Y.; Wagner, H.N. (1996):
 Striatal dopamine D2 receptor quantification and superior temporal gyrus:
 Volume determination in 14 chronic schizophrenic subjects
 Psychiatry Research, 1996; 67, 155-158
- Tune, L.E.; Wong, D.F.; Pearlson, G.; Strauss, M.; Young, T.; Shaya, E.K.; Dannals, R.F.; Wilson, A.A.; Ravert, H.T.; Sapp, J.; (1993):
 Dopamine D2 Receptor Density estimates in Schizophrenia: A Positron Emission Tomography Study with 11C-N-Methylspiperone
 Psychiatry Research, 1993; 49, 219-237
- Ulrich, G. (1979):
 Der Lateralitätsaspekt in der psychiatrischen Forschung
 Fortschritte der Neurologie Psychiatrie, 1979; 47, 418-430
- Vallabhajosula, S.; Hirschowitz, J.; Machac, J. (1997):
 Effect of Haloperidol Dose on Iodine-123-IBZM Brain SPECT Imaging in Schizophrenic Patients
 Journal of Nuclear Medicine, 1997; 38, 203-207
- van Horn, J.D.; Berman, K.F.; Weinberger, D.R. (1996):
 Functional Lateralisation of the Prefrontal Cortex during Traditional Frontal Lobe Tasks
 Biological Psychiatry, 1996; 39, 389-399
- Venables, P.H. (1984):
 Cerebral mechanisms, autonomic responsiveness and attention in schizophrenia
 In: Spaulding, W.D.; Cole, J.K. (Editoren), Theories in schizophrenia and psychosis. Nebraska Symposium on Motivation, Vol 31, 1983
 Lincoln: University of Nebraska Press, S. 47-91, 1984
- Verhoeff, N.P.L.G.; Buell, U.; Costa, D.C.; Kirsch, G.; Lottes, G.; Moretti, J.L.; Podreka, I.; Schober, O.; van Royen, E.A. (1992):
 Basics and recommendations for brain SPECT
 Journal of Nuclear Medicine, 1992; 31, 114-113

- Volk, S. Maul, D.F.; Weppner, M.; Schreiner, M.; Hertel, A.; Holzmann, T.; Hör, G.; Pflug, B. (1993):
D2-Receptor Occupancy Measured by 123 I IBZM-SPECT in Chronic Schizophrenic Patients and its Relationship with Positive and Negative Symptomatology
Pharmacopsychiatry, 1993; 26, Abstract 208
- Volk, S.; Maul, F.D.; Hor, G.; Schreiner, M.; Weppner, M.; Holzmann, T.; Pflug, B. (1994):
Dopamin D2 receptor occupancy measured by single photon emission computed tomography with 123I-Iodobenzamide in chronic schizophrenia
Psychiatry Research, 1994; 55, 111-118
- World Health Organization (1991):
International Classification of Diseases. 10. Revision. ICD-10
WHO, Genf, 1991
- World Health Organization (1977):
International Classification of Diseases. 9. Revision. ICD-9
WHO, Genf, 1991
- Wexler, B.E. & Heninger, G.R. (1979):
Alterations in Cerebral Laterality During Acute Psychotic Illness
Archives of General Psychiatry, 1979, 36, 278-284
- Wexler, W.E. (1980):
Cerebral laterality and psychiatry: a review of the literature
American Journal of Psychiatry, 1980; 137, 279-291
- Wolkin, A.; Barouche, F.; Wolf, A.P.; Rotrosen, J.; Fowler, J.S.; Shiue, C.Y.; Cooper, T.B.; Brodie, J.D. (1989):
Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia
American Journal of Psychiatry, 1989; 146, 905-908

- Wong, D.F.; Wanger, N.H.; Tune, L.E.; Dannals, R.F.; Pearlsson, G.D.; Links, J.M.; Tamminga, C.A.; Broussolle, E.P.; Ravert, H.T.; Wilson, A.A.; Toung J.K.T.; Malat, J.; Williams, F.A.; O'Touma, L.A.; Snyder, S.H.; Kuhar, M.J.; Gjedde, A. (1986):
A Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics
Science, 1986; 234, 1558-1563
- Wong, W.F.; Pearlson, G.D.; Tune, L.E.; Young, L.T.; Meltzer, C.C.; Dannals, R.F.; Ravert, H.T.; Reith, J.; Kuhar, M.J.; Gjedde, A. (1997):
Quantification of Neuroreceptors in the Living human brain: IV. Effect of Aging and Elevations of D2-Like Receptors in Schizophrenia and Bipolar Illness
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1997; 17, 331-342
- Zakzanis, K.K. & Hansen, K.T. (1998):
Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain
Schizophrenia Research 1998; 32, 201-6

7 Anhang

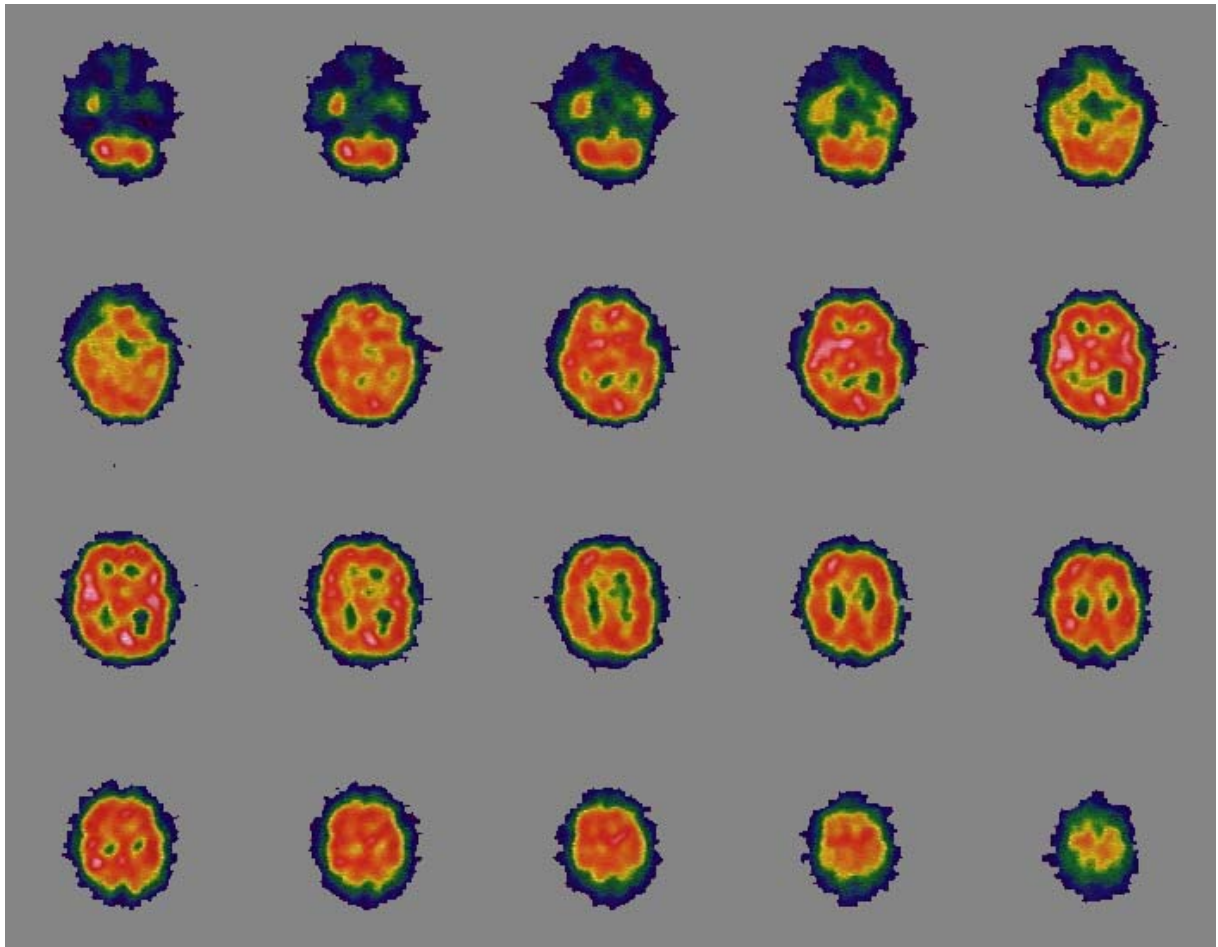
Anhang 01: Orthogonal reangulierte Imagesets

Abb. A1: Satz von Imagesets der Transversalebene: links oben kaudalste Ebene, rechts unten kranialste Ebene. Die Farbskala kodiert zunehmende Aktivität mit den Farben blau, grün, gelb, orange, rot und weiß.

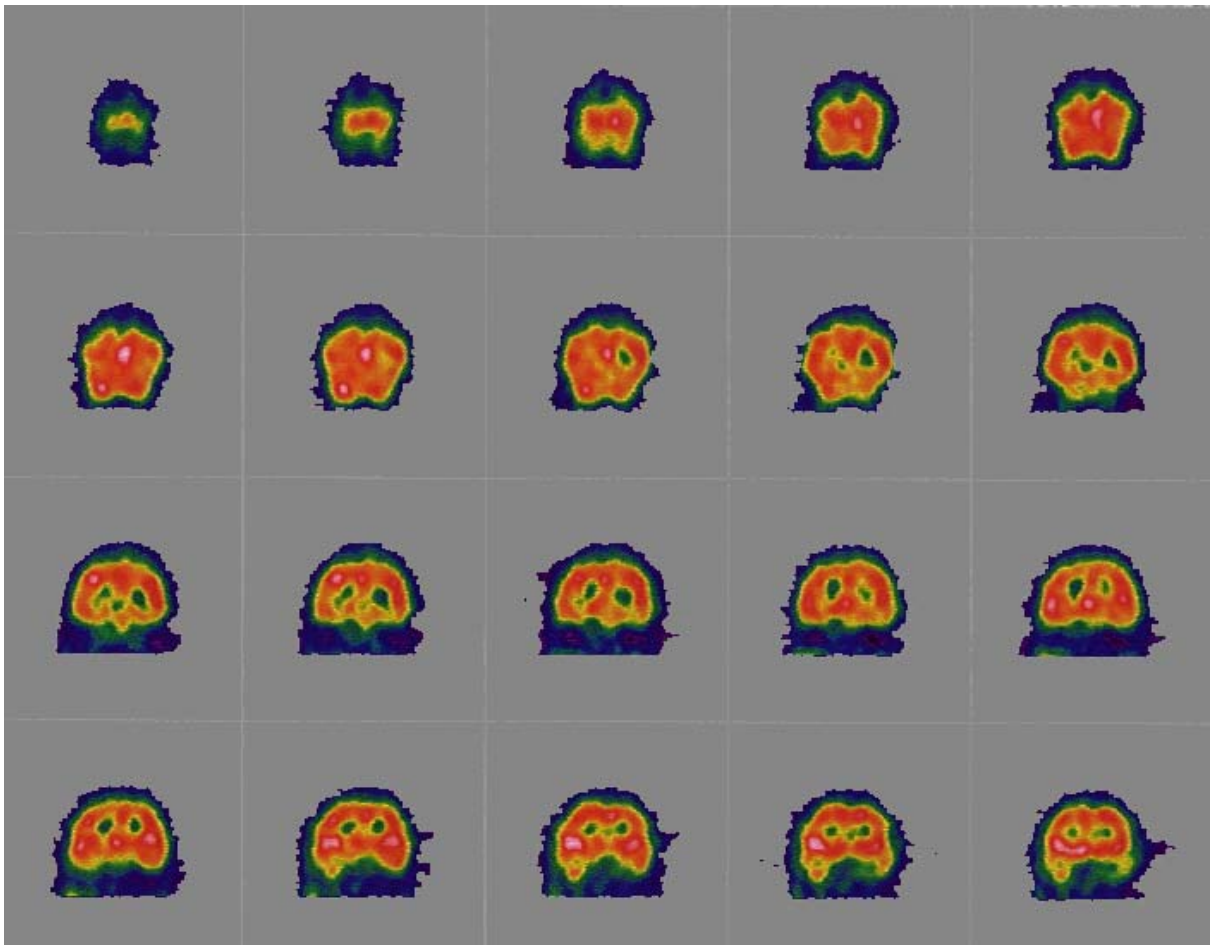


Abb. A2: Satz von Imagesets der Frontalebene: Links oben frontalste Ebene, rechts unten occipitalste Ebene. Die Farbskala kodiert zunehmende Aktivität mit den Farben blau, grün, gelb, orange, rot und weiß.

Anhang 02: Orthogonale Reangulation der Tomogramme

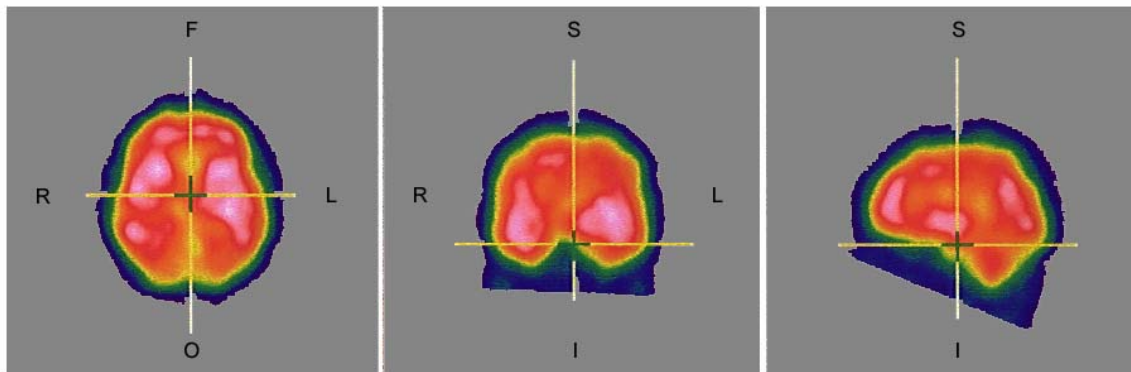


Abb. A3: Orthogonal reangulierte Imagesets. Von links nach rechts: Transversalebene, Frontalebene und Sagittalebene. F = frontal, O = occipital, S = superior, I = inferior, R = rechts, L = links. Die Farbskala kodiert zunehmende Aktivität mit den Farben blau, grün, gelb, orange, rot und weiß.

Anhang 03: Platzierung der ROIs auf Saggitalschnitten

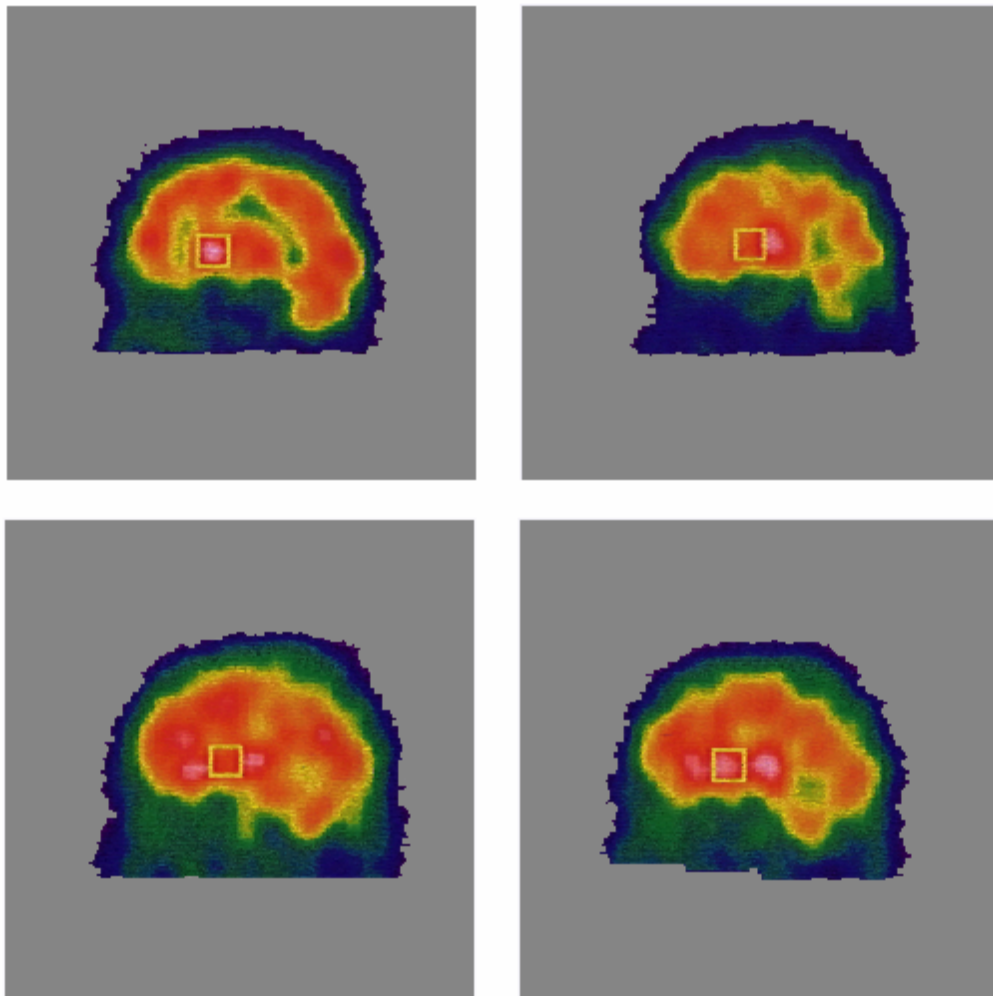


Abb. A4: Platzierung der ROIs für die Lage der Volumes of interest. Sagittalschnitte. Die Farbskala kodiert zunehmende Aktivität mit den Farben blau, grün, gelb, orange, rot und weiß.

Anhang 04: Linienprofile mit entsprechenden Tomogrammen bei zwei Probanden

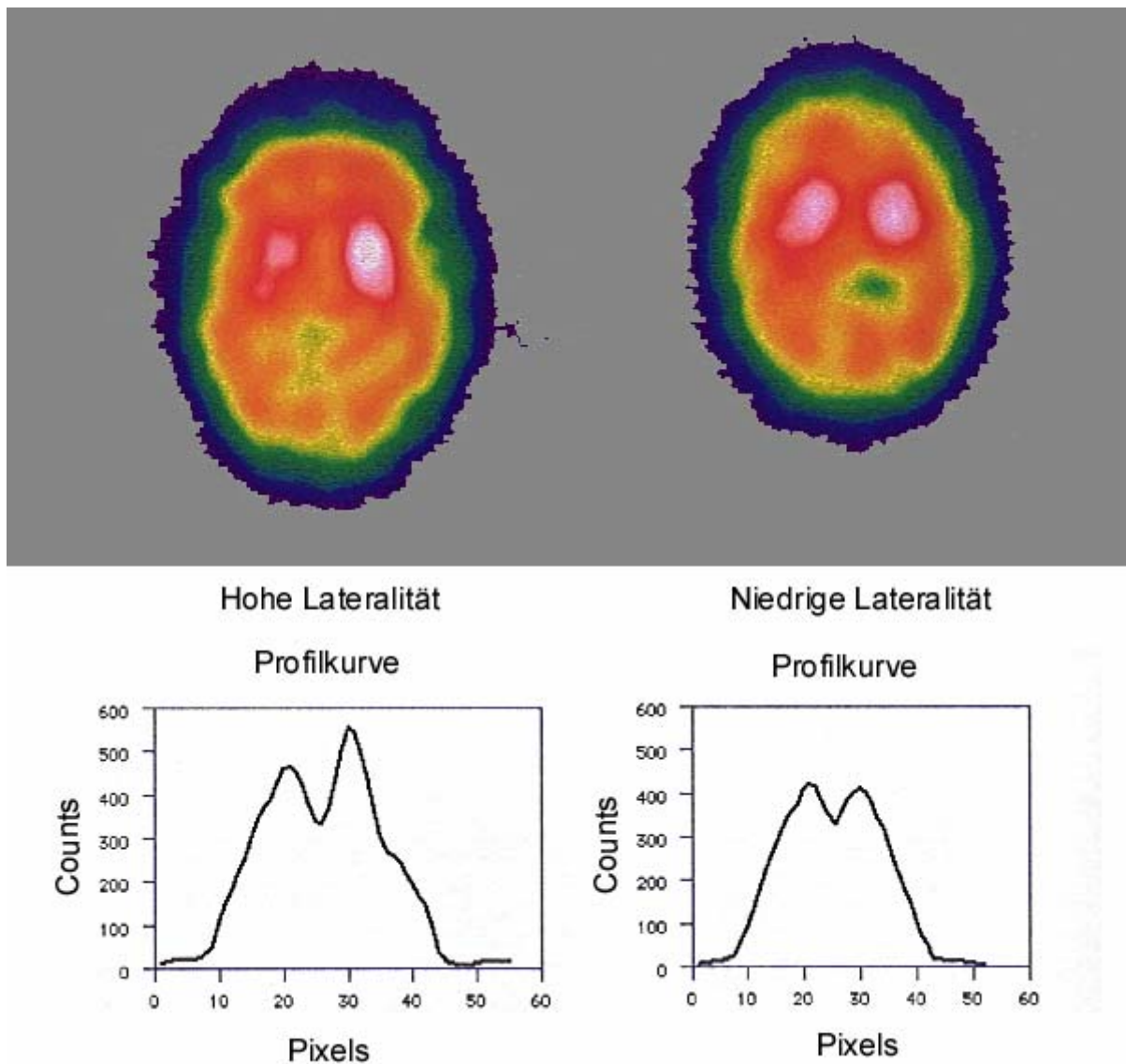


Abb. A5: Linienprofile durch die Basalganglien zweier Probanden. Links mit hoher Lateralität, rechts mit niedriger Lateralität. Die Farbskala kodiert zunehmende Aktivität mit den Farben blau, grün, gelb, orange, rot und weiß.

Anhang 05: Medikamentenanamnesen der mit Risperidon medizierten Patienten

Alter in Jahren	Sex	Erkrd. in Jahren	mg/ Dauer	Medikamentenanamnese der einzelnen Patienten	N (EHWZ)	mBG4
55	m	1	3mg/ 1 Jahr	Ein Jahr vor SPECT Risperidonmonotherapie, davor und zusätzlich keine psychotropen Substanzen.	-	1,228
19	m	4	6mg/ 23 Tage	23 Tage vor SPECT Risperidon. Zuvor keine psychotropen Substanzen. Ersteinstellung auf Neuroleptikum.	-	1,306
18	f	2	6mg/ 10 Tage	10 Tage vor SPECT Risperidon. Fluphenazin 36 Tage vor SPECT abgesetzt (ein Jahr eingenommen).	54	1,218
43	f	1	4mg/ 26 Tage	26 Tagen vor SPECT Risperidon. 100 mg Zolpidem 26 Tage vor SPECT abgesetzt (4 Wochen eingenommen), Oxazepam 12 Tage vor SPECT abgesetzt (6 Wochen eingenommen). Davor nie psychotrope Substanzen.	41 13	0,253
26	m	14	8mg/ 14 Tage	14 Tage vor SPECT Risperidon. Sulpirid 2 Jahre vor SPECT abgesetzt.	-	-0,193
33	f	2	2mg/ 21 Tage	21 Tagen vor SPECT Risperidon. Ersteinstellung auf Neuroleptikum. Davor keine psychotropen Substanzen.	-	-0,232
23	m	1	6mg/ 13 Tage	13 Tage vor SPECT Risperidon. Levomepromazin und Haloperidol 4 Wochen vor SPECT abgesetzt (2 Monate eingenommen). Davor nie Neuroleptika oder psychotrope Substanzen.	32 und 33-48	0,877
35	f	9	6mg/ 21 Tage	21 Tage vor SPECT Risperidon. Vormedikation nicht bekannt.	-	0,579
24	m	1	4mg/ 21 Tage	21 Tage vor SPECT Risperidon. Ersteinstellung auf Neuroleptikum. Davor keine psychotropen Substanzen.	-	-0,076
46	f	1	8mg/ 14 Tage	14 Tage vor SPECT Risperidon. Ersteinstellung auf Neuroleptikum. Davor keine psychotropen Substanzen.	-	-0,030
59	f	22	4mg/ 13 Tage	13 Tage vor SPECT Risperidon. 10 Wochen vor SPECT Amitriptylin und Haloperidol angesetzt, Einnahmedauer nicht bekannt.	112 und 84-120	1,242
30	f	3	3mg/ 10 Tage	10 Tage vor SPECT Risperidon. 12 mg Fluphenazin und 90 mg Chlorprothixen 3 Jahre vor SPECT (einige Wochen eingenommen). Fluphenazin 2 Jahre vor SPECT abgesetzt (wenige Wochen eingenommen).	-	-1,702
34	m	1	7mg/ 21 Tage	21 Tage vor SPECT Risperidon. Ersteinstellung auf Neuroleptika. 125 mg Chlorprothixen 8 Tage vor SPECT abgesetzt (5 Tage eingenommen), sonst nie psychotrope Substanzen.	21	-0,229

Tabelle A05: mg/Dauer= mg Risperidon/Einnahmedauer in Tagen bzw. Jahren, Erkrd.=Erkrankungsdauer, mBG4=Lateralitätsindex, N(EHWZ) = Anzahl der vergangenen Eliminationshalbwertszeiten der Vormedikation.

Anhang 06: Medikamentenanamnesen der unmedizierten schizophrenen Patienten

Alter in Jahren	Sex	Erkrankungs- Dauer in Jahre	Medikamentenanamnese der einzelnen Patienten	N (EHWZ)	mBG4
37	f	1	Nie Neuroleptika oder psychotrope Substanzen, Erstbehandlung	-	1,320
20	m	1	Nie Neuroleptika oder psychotrope Substanzen, Erstbehandlung	-	-2,330
39	f	10	Nie Neuroleptika oder psychotrope Substanzen, Erstbehandlung	-	-0,770
23	m	1	Nie Neuroleptika oder psychotrope Substanzen, Erstbehandlung	-	-2,250
47	m	10	Nie Neuroleptika oder psychotrope Substanzen, Erstbehandlung	-	-0,960
26	f	1	Nie Neuroleptika oder psychotrope Substanzen, Erstbehandlung	-	0,111
43	f	20	3 mg Risperidon und 400 mg Tiaprid 16 Tage vor SPECT abgesetzt, sonst keine psychotropen Substanzen	17-128 und 128	-2,734
56	m	3	Nie Neuroleptika oder psychotrope Substanzen, Erstbehandlung	-	-1,520
45	m	22	Perphenazinmonotherapie 14 Tage vor SPECT abgesetzt, Dosis nicht bekannt, sonst keine psychotropen Substanzen	37	0,306
19	m	1	Nie Neuroleptika oder psychotrope Substanzen, Erstbehandlung	-	0,502
60	f	16	3 Jahre vor SPECT keine psychotropen Substanzen. Fluspiriden 3 Jahre vor SPECT abgesetzt (ca. 8 Jahre eingenommen). Sonst nie psychotrope Substanzen.	-	0,124
56	f	14	Mehrere Jahre Clozapin, dann 8 Monate Olanzapin, 4 Wochen vor SPECT keine psychotropen Substanzen.	21	-0,630

Tabelle A06: N(EHWZ) = Anzahl der vergangenen Eliminationshalbwertszeiten der Vormedikation, mBG4=Lateraltätsindex

Anhang 07: Demographische Daten der Patienten

Gruppe	Alter in Jahren	Sex	Krankheits- dauer in Jahren	Risperidon in mg	Ausbildung	berufstätig
2	37	f	1	-	Abi, Studium	ja
2	20	m	1	-	11. Klasse>	nein
2	39	f	10	-	VS, Lehre	nein
2	23	m	1	-	m.v.	nein
2	47	m	10	-	VS, Lehre	ja
2	26	f	1	-	MR, Lehre	ja
2	43	f	20	-	VS, Lehre	ja
2	56	m	3	-	m.v.	ja
2	45	m	22	-	VS, Lehre	ja
2	19	m	1	-	13. Klasse	Schüler
2	60	f	16	-	Abi, ang. Arbeiter	ja
2	56	f	14	-	MR, Lehre	Nein
3	55	m	1	3	VS, Lehre	ja
3	19	m	4	6	11. Klasse	Schüler
3	18	f	2	6	10. Klasse	Schülerin
3	43	f	1	4	Abi, Studium	nein
3	26	m	14	8	Abi, Lehre	ja
3	33	f	2	2	m.v.	nein
3	23	m	1	6	Abi, Studium	Student
3	35	f	9	6	Abi, Ausbildung>	nein
3	24	m	1	4	MR, Lehre	Ja
3	46	f	1	8	HS, Lehre	Ja
3	59	f	22	4	VS, ang. Arbeiter	nein
3	30	f	3	3	HS, Lehre	Nein
3	34	m	1	7	HS, ang. Arbeiter	ja

Tabelle A07: Demographische Daten im Einzelnen (Mittelwerte siehe bitte Tab.

2.1.1). Gruppe 2=Unmedizierte Patienten, Gruppe 3=medizierte Patienten.

VS=Volksschule; HS=Hauptschule; MR=Mittlere Reife; Abi=Abitur.

Ang. Arbeiter=angelernerter Arbeiter, Ausbildung>=Ausbildung abgebrochen, m.v.
missing value.

Anhang 08: Alters- und Geschlechterverteilung der Kontrollpersonen

Alter in Jahren	Sex
41	f
59	m
46	f
33	m
46	f
70	m
66	f
53	m
28	m
28	m
44	m
32	m
53	m
69	f

Anhang 09: SANS-Skala

SANS**Affektverflachung oder Affektstarrheit (= SANS_1)**

1. Starrer Gesichtsausdruck	0	1	2	3	4	5
2. Verminderte Spontanbewegungen	0	1	2	3	4	5
3. Armut der Ausdrucksbewegung	0	1	2	3	4	5
4. Geringer Augenkontakt	0	1	2	3	4	5
5. Fehlende affektive Reaktionsfähigkeit (affektive Starrheit)	0	1	2	3	4	5
6. Unangemessener Affekt	0	1	2	3	4	5
7. Mangel an sprachlicher Ausdrucksfähigkeit	0	1	2	3	4	5
8. <i>Subjektive Beschwerden von gefühlsmäßiger Leere oder Verlust der Empfindungsfähigkeit (Gefühl der Gefühllosigkeit)</i>	0	1	2	3	4	5
9. Globale Beurteilung der affektiven Verminderung	0	1	2	3	4	5

Alogie (= SANS_2)

10. Verarmung der Sprechweise	0	1	2	3	4	5
11. Verarmung des Gesprächsinhaltes	0	1	2	3	4	5
12. Sperrung	0	1	2	3	4	5
13. Erhöhte Antwortlatenz	0	1	2	3	4	5
14. <i>Subjektive Beschwerden der Alogie</i>	0	1	2	3	4	5
15. Globale Beurteilung der Alogie	0	1	2	3	4	5

Abulie – Apathie (= SANS_3)

16. Pflge und Hygiene	0	1	2	3	4	5
17. Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung	0	1	2	3	4	5
18. Körperliche Energielosigkeit	0	1	2	3	4	5
19. <i>Subjektive Beschwerden von Abulie und Apathie</i>	0	1	2	3	4	5
20. Globale Beurteilung der Abulie und Apathie	0	1	2	3	4	5

Anhedonie - sozialer Rückzug (= SANS_4)

21. Freizeitvergnügen und Aktivität	0	1	2	3	4	5
22. Sexuelles Interesse und Aktivität	0	1	2	3	4	5
23. Fähigkeit, Intimität und Nähe zu fühlen	0	1	2	3	4	5
24. Verhältnis zu Verwandten und Kollegen	0	1	2	3	4	5
25. <i>Subjektive Beschwerden von Anhedonie und sozialem Rückzug</i>	0	1	2	3	4	5
26. Globale Beurteilung von Anhedonie und sozialem Rückzug	0	1	2	3	4	5

Aufmerksamkeit (= SANS_5)

27. Soziale Unaufmerksamkeit	0	1	2	3	4	5
28. Unaufmerksamkeit	0	1	2	3	4	5
29. <i>Subjektive Beschwerden der Unaufmerksamkeit</i>	0	1	2	3	4	5
30. Globale Beurteilung der Unaufmerksamkeit	0	1	2	3	4	5

Anhang 10: PANSS-Skala

PANSS**1. Positive Subskala (= PANSS_P)**

P2 Wahnideen	1	2	3	4	5	6	7
P2 Formale Denkstörung	1	2	3	4	5	6	7
P3 Halluzinationen	1	2	3	4	5	6	7
P4 Erregung	1	2	3	4	5	6	7
P5 Größenwahn	1	2	3	4	5	6	7
P6 Mißtrauen/Verfolgungswahn	1	2	3	4	5	6	7
P7 Feindseligkeit	1	2	3	4	5	6	7

2. Negative Subskala (= PANSS_N)

N1 Affekverarmung	1	2	3	4	5	6	7
N2 Emotionaler Rückzug	1	2	3	4	5	6	7
N3 Mangelnde Beziehungsfähigkeit	1	2	3	4	5	6	7
N4 Passiver/apathische Rückzug	1	2	3	4	5	6	7
N5 Erschwertes abstraktes Denkvermögen	1	2	3	4	5	6	7
N6 Mangelnde Spontanität und Redefluß	1	2	3	4	5	6	7
N7 Stereotypes Denken	1	2	3	4	5	6	7

3. Allgemeine psychopathologische Subskala (= PANSS_G)

G1 Sorge um körperliche Integrität	1	2	3	4	5	6	7
G2 Angst	1	2	3	4	5	6	7
G3 Schuldgefühle	1	2	3	4	5	6	7
G4 Gespanntheit	1	2	3	4	5	6	7
G5 Manieriertheit und Positur	1	2	3	4	5	6	7
G6 Depressivität	1	2	3	4	5	6	7
G7 Motorische Verlangsamung	1	2	3	4	5	6	7
G8 Fehlende Kooperation	1	2	3	4	5	6	7
G9 Ungewöhnliche Denkinhalte	1	2	3	4	5	6	7
G10 Desorientiertheit	1	2	3	4	5	6	7
G11 Aufmerksamkeitschwäche	1	2	3	4	5	6	7
G12 Mangelnde Urteils- und Einsichtsfähigkeit	1	2	3	4	5	6	7
G13 Willensstörung	1	2	3	4	5	6	7
G14 Verminderte Impulskontrolle	1	2	3	4	5	6	7
G15 Selbstbezogenheit	1	2	3	4	5	6	7
G16 Aktiver sozialer Rückzug	1	2	3	4	5	6	7

Anhang 11: Rohwerte der Lateralitätsmaße mBG4 und Latratio

Die Rohwerte sind jeweils aufsteigend geordnet.

Gruppe	mBG4	Latriatio
Kontrollen	-0,820	-0,09
	-0,737	-0,07
	-0,624	-0,02
	-0,257	0,03
	0,040	0,04
	0,152	0,05
	0,240	0,07
	0,377	0,08
	0,539	0,09
	0,880	0,10
	0,880	0,12
	1,042	0,12
	1,438	0,12
	1,970	0,16
Unmedizierte	-2,734	-0,09
	-2,330	-0,08
	-2,250	-0,06
	-1,520	-0,06
	-0,960	-0,05
	-0,770	-0,02
	-0,630	-0,02
	0,111	0,06
	0,124	0,06
	0,306	0,14
	0,502	0,16
	1,320	0,19
Medizierte	-1,702	m.v.
	-1,218	-0,06
	-0,232	-0,05
	-0,229	-0,04
	-0,193	-0,01
	-0,076	-0,01
	-0,030	0,02
	0,253	0,04
	0,579	0,04
	0,877	0,06
	1,228	0,06
	1,242	0,07
	1,306	0,13

Anhang 12: Rohwerte der Lateralitätsindizes für die Individuen aufgelistet

Gruppe	mBG4	Latratio	Richtung der Asymmetrie gleich
1	-0,737	-0,09	ja
1	-0,624	0,07	nein
1	0,539	0,12	ja
1	1,970	0,12	ja
1	-0,257	-0,02	ja
1	1,042	0,09	ja
1	-0,820	0,05	nein
1	0,377	0,03	ja
1	0,040	-0,07	nein
1	0,880	0,08	ja
1	0,880	0,10	ja
1	1,438	0,12	ja
1	0,240	0,16	ja
1	0,152	0,04	ja
2	0,502	0,06	ja
2	-2,330	-0,02	ja
2	-2,250	0,16	nein
2	0,111	0,14	ja
2	1,320	0,19	ja
2	-0,770	0,06	nein
2	-2,734	-0,06	ja
2	0,306	-0,05	nein
2	-0,960	-0,08	ja
2	-1,520	-0,09	ja
2	-0,630	-0,02	ja
2	0,124	-0,06	nein
3	-1,218	-0,04	ja
3	1,306	0,13	ja
3	0,877	-0,01	nein
3	-0,076	-0,06	ja
3	-0,193	m.v.*	---
3	-1,702	0,02	nein
3	-0,232	-0,01	ja
3	-0,229	-0,05	ja
3	0,579	0,04	ja
3	0,253	0,04	ja
3	-0,030	0,06	nein
3	1,228	0,06	ja
3	1,242	0,07	ja

Tabelle A12: Vergleich der Rohwerte der beiden Lateralitätsindizes. Gruppe 1 = Kontrollen, Gruppe 2 = unmedizierte Patienten, Gruppe 3 = medizierte Patienten.

* missing value

Anhang 13: Gruppenunterschiede in der Psychopathologie der Patientengruppen

1. Gruppenstatistik

	Gruppe	N	Mittelwert (Standardabweichung)
PANSS_P	Unmedizierte	12	19,08 (7,20)
	Medizierte	13	16,23 (5,83)
PANSS_N	Unmedizierte	12	17,17 (6,66)
	Medizierte	13	21,69 (4,01)
PANSS_G	Unmedizierte	12	38,50 (8,79)
	Medizierte	13	36,85 (8,25)
PANSS_T	Unmedizierte	12	74,75 (14,97)
	Medizierte	13	74,77 (12,51)
SANS_1	Unmedizierte	11	10,73 (8,56)
	Medizierte	13	16,92 (7,32)
SANS_2	Unmedizierte	11	5,45 (3,30)
	Medizierte	13	7,46 (3,67)
SANS_3	Unmedizierte	11	5,00 (4,56)
	Medizierte	13	8,69 (4,84)
SANS_4	Unmedizierte	11	10,36 (7,61)
	Medizierte	12	15,42 (3,70)
SANS_5	Unmedizierte	11	3,64 (3,07)
	Medizierte	12	4,25 (3,65)
SANS_T	Unmedizierte	11	35,18 (22,23)
	Medizierte	13	51,23 (18,70)

Tabelle A13.1: Gruppenstatistik für die einzelnen Psychopathologie-Subscores.

Für PANSS_P/_N/_G siehe Anhang 10. PANSS_T = PANSS-Totalscore. Für

SANS_1/_2/_3/_4/_5 siehe Anhang 09. SANS_T = SANS-Totalscore.

2. T-Test

	T	df	Signifikanz
PANSS_P	1,08	23	0,29
PANSS_N	-2,04	23	0,06
PANSS_G	0,48	23	0,63
PANSS_T	-0,003	23	1,00
SANS_1	-1,89	22	0,07
SANS_2	-1,41	22	0,17
SANS_3	-1,92	22	0,07
SANS_4	-2,00	21	0,07
SANS_5	-0,44	21	0,67
SANS_T	-1,90	22	0,07

Tabelle A13.2: Ergebnisse der t-Tests für die einzelnen Psychopathologie-Subscores zwischen den medienzierten und unmedizierten Patienten. Für PANSS_P/_N/_G siehe Anhang 10. PANSS_T = PANSS-Totalscore. Für SANS_1/_2/_3/_4/_5 siehe Anhang 09. SANS_T = SANS-Totalscore.

Anhang 14:

Korrelation der Lateralitätsmaße mBG4 und Latratio mit der PANSS für die Patientengruppen getrennt (Pearson):

1. Unmedizierte schizophrene Patienten

Skala	Subskalen	mBG4		Lratio	
		Koeffizient	Signifikanz	Koeffizient	Signifikanz
PANSS	PANSS_P	0,38	0,22	0,34	0,28
	PANSS_N	0,31	0,32	0,14	0,66
	PANSS_G	0,21	0,51	0,38	0,23
	PANSS_T	0,45	0,15	0,45	0,15

Tabelle A14.1: Korrelation der Lateralitätsindizes mBG4 und Latratio mit den PANSS-Subscores für die unmedizierten Patienten. Für PANSS_P/_N/_G siehe Anhang 10. PANSS_T = PANSS-Totalscore.

2. Medizierte schizophrene Patienten

Skala	Subskalen	mBG4		Lratio	
		Koeffizient	Signifikanz	Koeffizient	Signifikanz
PANSS	PANSS_P	-0,18	0,57	0,06	0,86
	PANSS_N	0,49	0,09	0,55	0,06
	PANSS_G	0,19	0,54	0,54	0,07
	PANSS_T	0,20	0,52	0,55	0,06

Tabelle A14.2: Korrelation der Lateralitätsindizes mBG4 und Latratio mit den PANSS-Subscores für die medizierten Patienten. Für PANSS_P/_N/_G siehe Anhang 10. PANSS_T = PANSS-Totalscore.

Anhang 15: Korrelation der Psychopathologie mit den Lateralitätsmaßen M_Ratio, Ratio_L und Ratio_R.

Korrelationen (Pearson) der D2-Rezeptor-Dichte über beide Hemisphären gemittelt (M_Ratio) mit der Psychopathologie der Patienten für die Gesamtgruppe der Patienten:

Skala	Subskalen	N	M_Ratio	
			Koeffizient	Signifikanz
PANSS	PANSS_P	24	0,26	0,22
	PANSS_N	24	-0,18	0,41
	PANSS_G	24	0,22	0,30
	PANSS_T	24	0,19	0,38
SANS	SANS_1	23	-0,23	0,29
	SANS_2	23	0,02	0,93
	SANS_3	23	-0,14	0,54
	SANS_4	22	-0,02	0,94
	SANS_5	22	0,17	0,44
	SANS_T	22	-0,07	0,75

Tabelle A15.1: Korrelation der M_Ratio mit der Psychopathologie der SANS und PANSS mit Subscores aller Patienten. Für PANSS_P/_N/_G siehe Anhang 10. PANSS_T = PANSS-Totalscore. Für SANS_1/_2/_3/_4/_5 siehe Anhang 09. SANS_T = SANS-Totalscore.

Korrelationen (Pearson) der ROI-Ratio für die Hemisphären getrennt (Ratio_L und Ratio_R) mit der Psychopathologie der Patienten für die Gesamtgruppe der Patienten:

Skala	Subskalen	N	Ratio_L		Ratio_R	
			Koeffizient	Signifikanz	Koeffizient	Signifikanz
PANSS	PANSS_P	24	0,31	0,15	0,21	0,33
	PANSS_N	24	-0,14	0,53	-0,21	0,32
	PANSS_G	24	0,30	0,16	0,14	0,53
	PANSS_T	24	0,27	0,20	0,10	0,65
SANS	SANS_1	23	-0,24	0,26	-0,21	0,35
	SANS_2	23	0,03	0,90	0,01	0,96
	SANS_3	23	-0,13	0,57	-0,14	0,53
	SANS_4	22	-0,08	0,72	0,05	0,83
	SANS_5	22	0,24	0,28	0,10	0,66
	SANS_T	22	-0,09	0,69	-0,05	0,82

Tabelle A15.2: Korrelation der Ratio_L und Ratio_R mit der Psychopathologie der SANS und PANSS mit Subscores aller Patienten. Für PANSS_P/_N/_G siehe Anhang 10. PANSS_T = PANSS-Totalscore. Für SANS_1/_2/_3/_4/_5 siehe Anhang 09. SANS_T = SANS-Totalscore.

Korrelationen (Pearson) der D2-Rezeptor-Dichte über beide Hemisphären gemittelt (M_Ratio) mit der Psychopathologie der unmedizierten schizophrenen Patienten:

Skala	Subskalen	N	M_Ratio	
			Koeffizient	Signifikanz
PANSS	PANSS_P	12	0,21	0,51
	PANSS_N	12	0,06	0,86
	PANSS_G	12	0,17	0,60
	PANSS_T	12	0,23	0,48
SANS	SANS_1	11	-0,01	0,97
	SANS_2	11	0,44	0,18
	SANS_3	11	0,16	0,65
	SANS_4	11	0,29	0,39
	SANS_5	11	0,42	0,20
	SANS_T	11	0,25	0,46

Tabelle A15.3: Korrelation der M_Ratio mit der Psychopathologie der SANS und PANSS mit Subscores der unmedizierten schizophrenen Patienten. Für PANSS_P/_N/_G siehe Anhang 10. PANSS_T = PANSS-Totalscore. Für SANS_1/_2/_3/_4/_5 siehe Anhang 09. SANS_T = SANS-Totalscore.

Korrelationen (Pearson) der ROI-Ratio für die Hemisphären getrennt (Ratio_L und Ratio_R) mit der Psychopathologie der unmedizierten schizophrenen Patienten:

Skala	Subskalen	N	Ratio_L		Ratio_R	
			Koeffizient	Signifikanz	Koeffizient	Signifikanz
PANSS	PANSS_P	12	0,29	0,36	0,13	0,69
	PANSS_N	12	0,09	0,79	0,02	0,94
	PANSS_G	12	0,26	0,42	0,08	0,80
	PANSS_T	12	0,33	0,30	0,12	0,71
SANS	SANS_1	11	-0,02	0,95	-0,004	0,99
	SANS_2	11	0,46	0,16	0,40	0,23
	SANS_3	11	0,14	0,69	0,17	0,62
	SANS_4	11	0,20	0,55	0,36	0,27
	SANS_5	11	0,55	0,08	0,26	0,43
	SANS_T	11	0,23	0,49	0,25	0,45

Tabelle A15.4: Korrelation der Ratio_L und Ratio_R mit der Psychopathologie der SANS und PANSS mit Subscores der unmedizierten schizophrenen Patienten. Für PANSS_P/_N/_G siehe Anhang 10. PANSS_T = PANSS-Totalscore. Für SANS_1/_2/_3/_4/_5 siehe Anhang 09. SANS_T = SANS-Totalscore.

Korrelationen (Pearson) der D2-Rezeptor-Dichte über beide Hemisphären gemittelt (M_Ratio) mit der Psychopathologie der medizierten schizophrenen Patienten:

Skala	Subskalen	N	M_Ratio	
			Koeffizient	Signifikanz
PANSS	PANSS_P	12	0,13	0,68
	PANSS_N	12	0,17	0,60
	PANSS_G	12	0,30	0,34
	PANSS_T	12	0,31	0,33
SANS	SANS_1	12	-0,004	0,99
	SANS_2	12	0,04	0,90
	SANS_3	12	0,07	0,84
	SANS_4	11	0,30	0,37
	SANS_5	11	0,03	0,94
	SANS_T	11	0,11	0,74

Tabelle A15.5: Korrelation der M_Ratio mit der Psychopathologie der SANS und PANSS mit Subscores der medizierten schizophrenen Patienten. Für PANSS_P/_N/_G siehe Anhang 10. PANSS_T = PANSS-Totalscore. Für SANS_1/_2/_3/_4/_5 siehe Anhang 09. SANS_T = SANS-Totalscore.

Korrelationen (Pearson) der ROI-Ratio für die Hemisphären getrennt (Ratio_L und Ratio_R) mit der Psychopathologie der medizierten schizophrenen Patienten:

Skala	Subskalen	N	Ratio_L		Ratio_R	
			Koeffizient	Signifikanz	Koeffizient	Signifikanz
PANSS	PANSS_P	12	0,15	0,64	0,11	0,74
	PANSS_N	12	0,33	0,29	0,007	0,98
	PANSS_G	12	0,47	0,13	0,13	0,68
	PANSS_T	12	0,47	0,12	0,14	0,67
SANS	SANS_1	12	-0,06	0,86	0,04	0,89
	SANS_2	12	0,03	0,93	0,05	0,88
	SANS_3	12	0,13	0,70	0,007	0,98
	SANS_4	11	0,24	0,48	0,35	0,30
	SANS_5	11	0,05	0,89	0,004	0,99
	SANS_T	11	0,07	0,83	0,14	0,68

Tabelle A15.6: Korrelation der Ratio_L und Ratio_R mit der Psychopathologie der SANS und PANSS mit Subscores der medizierten schizophrenen Patienten. Für PANSS_P/_N/_G siehe Anhang 10. PANSS_T = PANSS-Totalscore. Für SANS_1/_2/_3/_4/_5 siehe Anhang 09. SANS_T = SANS-Totalscore.

Anhang 16:

Geschlecht	Gruppe	Latratio	mBG4
weiblich	Kontrollen	0,07 (0,07), 5	0,196 (0,839), 5
	Unmedizierte	0,04 (0,11), 6	-0,430 (1,351), 6
	Medizierte	0,17 (0,37), 7	0,159 (0,976), 7
	Gesamt	0,10 (0,24), 18	-0,03 (1,061), 18
Männlich	Kontrollen	0,05 (0,08), 9	0,460 (0,856), 9
	Unmedizierte	-0,003 (0,10), 6	-1,042 (1,229), 6
	Medizierte	0,01 (0,08), 5	0,486 (0,730), 6
	Gesamt	0,03 (0,08), 20	0,04 (1,138), 21
Gesamt	Kontrollen	0,06 (0,07), 14	0,366 (0,827), 14
	Unmedizierte	0,02 (0,01), 12	-0,736 (1,272), 12
	Medizierte	0,11 (0,29), 12	0,309 (0,853), 13
	Gesamt	0,06 (0,17), 38	0,008 (1,089), 39

Tabelle A16: Deskriptive Statistik für die Lateralitätsindizes Latratio und mBG4 für die Geschlechter getrennt. Mittelwert (Standardabweichung), N.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Danksagung

Ich danke Frau Dr. Ulrike Bauer für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. R. Bauer danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Nuklearmedizin durchzuführen.

Ich danke Frau Eva Bimler für die Unterstützung bei der Auswertung der SPECT-Tomogramme.

Herrn Dr. Marc Zimmermann danke ich für die zahlreichen Anregungen und die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Danken möchte ich Frau Eva Schmidt für die Bereitstellung des Computers.

Ich danke meinen Eltern, die mir mit ihrer Unterstützung mein Studium und diese Dissertation ermöglicht haben.

Zu guter Letzt danke ich meiner Frau Tine Kern für die kontinuierliche Unterstützung, ihre Beratung und Geduld.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 25 an einer akuten Schizophrenie erkrankte Patienten sowie 14 gesunde Kontrollpersonen einer 123-Jod-Jodbenzamid-Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie unterzogen, um die D2-Rezeptor-Dichte in den Basalganglien zu bestimmen. Von zentralem Interesse war die asymmetrische Verteilung der D2-Rezeptoren.

Durch die Berücksichtigung von Volumina von Basalgangliengewebe gelang es hier erstmals über eine asymmetrische Verteilung von D2-Rezeptoren in den Basalganglien unmedizierte schizophrene Patienten, die akut erkrankt waren, von unmedizierten Kontrollpersonen zu trennen. Das heißt, es gelang der Nachweis, dass akut an Schizophrenie Erkrankte eine veränderte Lateralität der D2-Rezeptor-Dichte in den Basalganglien zeigen. Dies bestätigt Hypothesen, wonach eine Hemisphärenimbalance mit für schizophren psychotische Erkrankungen verantwortlich ist. Zwar gelang es im weiteren nicht, über das Lateralitätsmaß die unmedizierten von den medizierten Patienten zu trennen, letztere zeigten aber eine den gesunden Kontrollpersonen ähnliche Lateralität der D2-Rezeptor-Dichte im Sinne einer weniger starken Lateralisierung. Es erscheint lohnenswert, die in der vorliegenden Untersuchung durchgeführte Methode der SPECT-Auswertung über Volumes-of-interest bei der Betrachtung von Lateralitätseffekten anzuwenden.

Die vorliegende Untersuchung stützt Betrachtungen, die die Ursache der Schizophrenie nicht in einem einzelnen Transmittersystem suchen oder einem Hirnareal zuschreiben, sondern Störungen komplexer cerebraler Systeme als Ursache für die Schizophrenie in Betracht ziehen. Letztere äußern sich offensichtlich auch in einer Störung des dopaminergen Systems, die zumindest in der akuten Psychose zu einer Änderung der Lateralisierung der D2-Rezeptoren führt.

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
GLEIBERGER WEG 4
D-35435 WETTENBERG

Tel: +49-(0)6406-4413 Fax: -72757
Email: vvb-ips@t-online.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-89687-479-9



9 783896 187479 5