

# **Einfluss schizotyper Persönlichkeitszüge auf die Gehirnstruktur Gesunder**

**Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Carsten Lothar Lorenz  
geboren am 06.12.1988 in Dessau

### **Gutachter**

1. Prof. Dr. Igor Nenadić, Philipps-Universität Marburg
2. Priv.-Doz. Dr. Christoph Preul, Friedrich-Schiller-Universität Jena / Klinikum Fulda
3. Prof. Dr. Ulrich Ettinger, Universität Bonn

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1. Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Schizotypie als klinisches Konstrukt.....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Modell nach Meehl.....	2
2.1.2. Modell nach Eysenck.....	3
2.1.3. Modell nach Claridge .....	4
2.1.4. Messung der Schizotypie.....	6
<b>2.2. Klinische Aspekte der Schizotypie und deren Früherkennung.....</b>	<b>8</b>
<b>2.3. Prävalenz und Einflussfaktoren der Schizotypie .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4. Neurobiologie der Schizotypie .....</b>	<b>14</b>
<b>3. Ziele der Arbeit.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Methodik .....</b>	<b>17</b>
<b>4.1. Akquise und Auswahl der Probanden.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2. Kohorte .....</b>	<b>18</b>
<b>4.3. Fragebögen.....</b>	<b>19</b>
4.3.1. Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE).....	19
4.3.2. Schizotypal Personality Questionnaire – German Version (SPQ-G).....	20
4.3.3. Auswertung der Fragebögen.....	21
<b>4.4. Magnetresonanztomographie.....</b>	<b>22</b>
<b>4.5. Voxel-basierte Morphometrie .....</b>	<b>23</b>
<b>4.6. Vorverarbeitung.....</b>	<b>25</b>
<b>4.7. Statistik .....</b>	<b>27</b>
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>
<b>5.1. Zusammenhänge zwischen mittels des CAPE erfassten psychosenahen Merkmalen und der Hirnstruktur .....</b>	<b>28</b>
5.1.1 Assoziation von Hirnstrukturmerkmalen mit Positiv-Symptom-Subskalen des CAPE .....	28

5.1.2 Assoziation von Hirnstrukturmerkmalen mit Negativ-Symptom-Subskalen des CAPE.....	30
<b>5.2. Zusammenhänge zwischen mittels des SPQ-G erfasster Schizotypie und der Hirnstruktur .....</b>	<b>32</b>
5.2.1 Assoziation von Hirnstrukturmerkmalen und positiver Schizotypie .....	32
5.2.2 Assoziation von Hirnstrukturmerkmalen und negativer Schizotypie.....	34
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>37</b>
6.1. Hauptbefund: strukturelle Variationen des Praecuneus.....	38
6.2. Weitere schizotypieassoziierte Korrelate der Gehirnstruktur .....	41
6.3. Ausrichtung der ermittelten Korrelationen .....	45
6.4. Vergleichbarkeit der vorhandenen Studienergebnisse .....	49
6.5. Limitationen der Studie .....	51
<b>7. Schlussfolgerung.....</b>	<b>52</b>
<b>8. Literatur- und Quellenverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>9. Anhang.....</b>	<b>62</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Cortex
CAPE	Community Assessment of Psychic Experiences
CSF	Liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid)
DBM	Deformationsbasierte Morphometrie
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III (1980)
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III-Revision (1987)
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
FDR	false discovery rate
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	family-wise error
GM	Graue Substanz (grey matter)
GMV	grey matter volume
IXI	Information extraction from Images
MAP	Maximum A Posteriori
MIP	maximum intensity projection
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomografie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
PVE	Partial Volume Estimation
ROI	region of interest
SMA	supplementär motorischer Cortex
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPQ-G	Schizotypal Personality Questionnaire – German Version
TBM	Tensor-basierte Morphometrie
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
WM	Weißer Substanz (white matter)

# 1. Zusammenfassung

Schizotype Wesenszüge stellen phänotypische Risikofaktoren für das Entwickeln einer Schizophrenie dar und sind assoziiert mit neurobiologischen Variationen, wie sie im Rahmen des schizophrenen Krankheitsspektrums bekannt sind.

In unserer Studie untersuchten wir den Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Ausprägungen von schizotypen Charaktereigenschaften bzw. phänotypischen Zeichen einer Neigung zu Psychose und den strukturellen Variationen in für das Spektrum relevanten Hirnregionen anhand einer gesunden, nicht klinischen Kohorte. Besonderer Fokus lag hierbei auf dem medialen und lateralen präfrontalen Cortex.

Wir analysierten hochauflösende 3 Tesla Magnetresonanztomographieuntersuchungen von 59 gesunden Probanden mit Hilfe der voxel-basierten Morphometrie. Hierbei wurden Korrelationen zwischen grauer Substanz und den positiven und negativen Faktoren der deutschen Übersetzung des Schizotypal Personality Questionnaires (SPQ-G) sowie Messungen der Psychoseanfälligkeit anhand des Community assessment of psychic experiences (CAPE) berechnet.

Es zeigten sich positive Korrelationen zwischen positiven SPQ-Dimensionen und den inferioren frontalen Cortices beidseits, sowie des rechten superioren frontalen Cortex. Weiterhin waren positive Assoziationen zwischen der positiven CAPE-Dimension und dem linken inferioren frontalen Cortex und positive Korrelationen zwischen der negativen CAPE-Dimension und dem rechten supplementärmotorischen Areal (SMA) und dem linken inferioren parietalen Cortex nachweisbar.

Die Ergebnisse bestätigen einen Effekt von schizotypen Charaktereigenschaften und Psychoseanfälligkeit auf die Gehirnstruktur von gesunden Probanden und unterstützen somit die These eines biologischen Kontinuum-Modells für schizophrene Erkrankungen.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Schizotypie als klinisches Konstrukt**

Der Begriff Schizotypie wurde Mitte der 1950er Jahre durch Sándor Radó geprägt. Er entstand als Abkürzung für „schizophrener Phänotypus“ und bezog sich Radós Auffassung nach auf Personen mit einem eigenständigen neuralen Defekt, der, so wurde vermutet, von einem spezifischen „schizo-Gen“ mit einem dominanten Vererbungsgang hervorgerufen wurde. Von Anfang an stand der Zusammenhang mit der Schizophrenie im Mittelpunkt. Es wurden an schizotypen Personen Eigenschaften erkannt, die denen von Schizophrenen ähneln, jedoch keinen ausgeprägten Krankheitscharakter, im Sinne von z.B. psychotischem Verhalten, innehatten. (Rado 1953)

Über die Jahre hinweg wurde dieses Konstrukt mehrfach überarbeitet, erweitert und abgewandelt.

#### **2.1.1. Modell nach Meehl**

Zunächst baute Paul Meehl diesen Gedankengang in seinen Arbeiten zur Schizotaxie weiter aus. Er untersuchte besonders den Übergang von Schizotypie zur Schizophrenie und ging davon aus, dass der bereits genannte, durch das „schizo-Gen“ verursachte integrativen Neuraldefekt - von ihm als Schizotaxie bezeichnet - Grundlage für eine schizotype Persönlichkeit darstellt, deren Ausprägung und Transition zur Schizophrenie allerdings von vielen verschiedenen äußeren Faktoren und auch genetisch bestimmten Persönlichkeitsfaktoren (polygenetic potentiators) abhängig ist. (Meehl 1990)

Sein Modell beinhaltet somit die Kernideen des Diathese-Stress-Modells welches in den folgenden Jahren die Forschung im Bereich der Psychopathologie dominieren sollte.

Meehls Modell ist als taxonomisch anzusehen, da es zwar eine phänotypische Variation entlang der Ausprägung der Schizotypie ermöglicht, dieses Kontinuum allerdings insgesamt im Bereich der Krankheit ansiedelt.

Meehl ging davon aus, dass alle Schizotypen auch grundsätzlich der Schizotaxie unterliegen und mindestens ein Allel, welches diese definiert, in ihrem Genom tragen. Somit war eine Person seiner Ansicht nach entweder schizotyp oder nicht. Es gab lediglich Abstufungen des Schweregrades. Meehl glaubte nicht daran, dass die schizotype Persönlichkeit auch in der allgemeinen Bevölkerung wiederzufinden ist. (Grant et al. 2018)

Auf Grund der Ergebnisse genomweiter Assoziationsstudien zur Schizophrenie ist es mittlerweile nahezu ausgeschlossen, dass die Schizophrenie auf ein einzelnes Gen zurückzuführen ist. (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014) Weiterhin müsste ein solches Risikoallel Auswirkungen von einer solchen Tragweite haben, dass es unwahrscheinlich ist, dass es bisher noch nicht entdeckt wurde.

### **2.1.2. Modell nach Eysenck**

Im Gegensatz zum krankheitsbasierten Meehlschen Modell, welches auch als quasi-dimensional bezeichnet wird, entstammt der voll-dimensionale Ansatz der europäischen Schule. Es basiert auf der experimentellen Psychologie und wurde initial besonders durch Hans Eysenck vorangetrieben.

Für Eysenck stellte die Psychose als Krankheit das äußere Ende eines Kontinuums von Persönlichkeitszügen dar, welches innerhalb der natürlichen Variation der normalen Gehirnfunktion liegt.

Das Eysencksche Modell unterscheidet sich aber vom Meehlschen nicht nur in der Annahme einer durchgehenden Dimensionalität, sondern auch darin, dass es nach Eysenck nicht nur eine Dimension der Schizotypie gibt. Genauer gesagt schlug er das Vorhandensein von drei Persönlichkeitsdimensionen vor, welche er als Psychotizismus, Extraversion und Neurotizismus im P-E-N-Modell zusammenfasste. Nach Eysenck sind alle großen Persönlichkeitsdimensionen genetisch basiert, durch die Umwelt moduliert und zeigen sich sowohl phänotypisch als auch über Mediatoren wie z.B. Hormone oder Neurotransmitter. (Eysenck 1952)

Ein Schwachpunkt seiner Darstellungen war es, dass es ihm nicht gelang, eine klare Unterteilung zwischen Persönlichkeitszügen und klinischen Zuständen zu schaffen und eine Erklärung fehlte, wie ein Übergang von einfachem Persönlichkeitszug zur Krankheit stattfindet. Auch konnte sich das Konstrukt



des Psychotizismus aufgrund seiner Heterogenität und Unschärfe im Gegensatz zu Extraversion und Neurotizismus nicht durchsetzen. Weiterhin gibt es nach Eysenck entlang des Schizotypie-Schizophrenie-Kontinuums eine Grenze zwischen Gesund und Krank, die sich anhand von Funktionsstörungen definiert. (Grant et al. 2018)

### **2.1.3. Modell nach Claridge**

1985 stellte Gordon Claridge in dem Buch „Origins of Mental Illness: Temperament, Deviance and Disorder“ sein Modell zur Schizotypie dar. Es basiert auf den Annahmen seines ehemaligen Dozenten Eysenck, weicht aber gerade in Bezug auf den Krankheitsbegriff von diesem ab. So existiert die oben bereits erwähnte Grenze zwischen Gesund und Krank für Claridge nicht. (Claridge 1985, Claridge 1997)

Nach Ihm beinhaltet der Begriff Schizotypie eine Auswahl beständiger Persönlichkeitszüge, die sich in Denkmustern und Wahrnehmungserfahrungen widerspiegeln. Diese Persönlichkeitszüge werden polygenetisch vererbt, durch Umwelteinflüsse moduliert und liegen, was besonders zu betonen ist, normalverteilt in der allgemeinen Bevölkerung vor.

Schizotype Wesenszüge sind nach Claridge zum einen Variationen der Persönlichkeit, stellen aber andererseits auch die Grundlage für psychische Dysfunktion und Krankheit dar. Sie sind gemeinsam mit einem gewissen Maß an Psychoseanfälligkeit notwendig, alleine aber nicht ausreichend, um eine psychotische Störung zu entwickeln. Schizotype Wesenszüge stellen also einen eigenen Risikofaktor für eine Transition zur Psychose dar.

Bei Claridges Modell handelt es sich somit um ein voll-dimensionales Modell, in dem die normale Variation der Persönlichkeit den Anfang des gesamten Schizotypie-Schizophrenie-Spektrums darstellt.

Claridge zieht in seinen Ausführungen Parallelen zwischen psychiatrischen Störungen und somatischen Erkrankungen. Er vergleicht die Schizophrenie mit der arteriellen Hypertonie. Stark ausgeprägte schizotype Persönlichkeitszüge bedingen psychische Störungen in unterschiedlichen psychologischen Bereichen genau so, wie ein erhöhter Blutdruck verantwortlich ist für irreversible Schädigungen in unterschiedlichsten physiologischen Systemen.

Claridge argumentierte, dass sowohl systemische als auch mentale Erkrankungen von einem Zusammenbruch eines ansonsten normal funktionierenden biologischen Systems ausgehen. Dieses System hat ein gewisses Maß an Anpassungsfähigkeit, bis das definitive Krankheitsbild in Erscheinung tritt. Weiterhin haben sowohl systemische als auch mentale Erkrankungen multiple Ursachen. Rauchen, eine schlechte Ernährung und Stress sind zum Beispiel eine Reihe von Faktoren, die Einfluss auf eine arterielle Hypertonie nehmen, während genetische Prädisposition, die psychosoziale Umgebung und negative Erfahrungen Faktoren sind, die zu einer psychiatrischen Erkrankung beitragen.

Nach Claridge ist das Auftreten einer Psychose die Umwandlung aus einer biologischen Prädisposition in Zeichen einer Erkrankung. Nur die Endpunkte dieser psychiatrischen Erkrankungsentitäten sind klar definier- und abgrenzbar. (Claridge 1985)

Claridge's voll-dimensionales Modell der Schizotypie beinhaltet eine multidimensionale Menge von Persönlichkeitszügen die grob in die positive, negative und kognitiv-desorganisierende Dimension eingeteilt werden können. Die positive Schizotypie (auch kognitiv-wahrnehmende Schizotypie) umfasst Wahrnehmungsfehler. Hierzu zählen z.B. magisches Denken, ungewöhnliche Wahrnehmungserfahrungen und Bezugspunkte oder paranoide Ideen. Die negative Schizotypie (auch zwischenmenschliche Schizotypie) beinhaltet eine Reduktion der emotionalen, psychischen und sozialen Funktionen. Hiermit verbunden sind z.B. die mangelnde Fähigkeit und das Interesse, Freunde zu finden und daraus Zufriedenstellung zu erfahren bis hin zu Misstrauen oder einer ausgeprägten sozialen Angst. Die desorganisierte Dimension umfasst gedankliches Durcheinander, exzentrische Sprache und eigenartiges Benehmen. (Raine 2006, Ettinger et al. 2015)

Diese drei Dimensionen sind relevant für unterschiedliche klinische Zustände, die im Zusammenhang mit psychotischen Eigenschaften stehen (wie z.B. die schizotype Persönlichkeitsstörung, schizoaffektive Störung oder die Schizophrenie) und finden sich auch im DSM wieder.

Claridges Modell schließt somit viele Aspekte seiner Vorgänger mit ein, unterscheidet sich mit Einbindung der klinischen Relevanz als Faktor aber

erheblich von diesen, da er Schizotypie nicht als angeboren und unveränderlichen ansieht. (Grant et al. 2018)

Mittlerweile gibt es auf unterschiedlichen Ebenen Hinweise, die für eine Kontinuum-Theorie nach Claridges Auffassung sprechen.

So konnten zum Beispiel molekulargenetische Gemeinsamkeiten zwischen Personen mit erhöhter Schizotypie und Schizophrenen nachgewiesen werden. (Fanous et al. 2007) Weiterhin zeigen gesunde Probanden mit hohen Schizotypiewerten ähnliche kognitive und motorische Defizite wie Schizophrene und ähneln diesen im Verhalten. (Ettinger et al. 2005, Lenzenweger und Maher 2002, Fanous et al. 2007, Fanous et al. 2001)

#### **2.1.4. Messung der Schizotypie**

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, Schizotypie zu messen und zu quantifizieren.

Eine Möglichkeit stellen diagnostische Interviews wie zum Beispiel das SKID-II dar. In diesen strukturierten klinischen Interviews der DSM-IV für Achse II-Störungen wird in einem zweistufigen Verfahren das Vorhandensein von Persönlichkeitsstörungen eruiert. (Wittchen et al. 1997)

Am häufigsten erfolgt jedoch die psychometrische Erfassung mittels Fragebögen. Auf Basis eines Selbstratings des Probanden kann ein Wert ermittelt werden, der mit der Ausprägung der Schizotypie und den jeweiligen Dimensionen korreliert.

Hierfür stehen viele unterschiedliche Fragebögen zur Verfügung. Am häufigsten kommen der SPQ (Schizotypal Personality Questionnaire), das O-LIFE (Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences), das RISC (Rust Inventory of Schizotypal Cognitions) oder der CAPE (Community Assessment of Psychic Experience) zur Anwendung.

Der Inhalt und die Art der psychometrischen Messung dieser Fragebögen unterscheiden sich abhängig vom jeweiligen Ziel und theoretischen Background des Entwicklers bzw. Untersuchers. Die ältesten Inventare beziehen sich vor allem auf die Messung spezifischer Schizophreniesymptome wie z.B. Wahrnehmungsveränderungen, magisches Denken oder Anhedonie. Andere Fragebögen messen die Prädisposition für Halluzinationen, Paranoia und

schizotype Wahrnehmung, während wiederum andere auf den DSM Kriterien für die schizotype Persönlichkeitsstörung beruhen. (Grant et al. 2018)

## **2.2. Klinische Aspekte der Schizotypie und deren Früherkennung**

Die Schizotypie ist mit ungewöhnlichen Wahrnehmungserfahrungen über alle Sinnesmodalitäten hinweg assoziiert. (Ettinger et al. 2015)

Visuelle Unregelmäßigkeiten fallen schon in initialen Stadien der Wahrnehmung auf, beginnend mit abnormalen P1-Wellen im EGG über visuelle Maskierung hin zu Lokalisation und Tiefenwahrnehmung. Weiterhin ist die Schizotypie assoziiert mit grundlegenden Problemen der Wahrnehmungsorganisation. (Richardson und Gruzelier 1994, Bedwell et al. 2013, Barbato et al. 2012, Luh und Gooding 1999)

Auch im auditorischen Bereich wurden immer wieder Auffälligkeiten beobachtet. Diese scheinen aber im Vergleich zu den Visuellen eher gering ausgeprägt zu sein. Sie beziehen sich vor allem auf auditorische Ungenauigkeit und ein vermindertes sensorisches Gating. (Lagioia et al. 2010, Croft et al. 2001)

Außerdem scheint eine erhöhte Schizotypie mit geringerer olfaktorischer und somatosensorischer Leistungsfähigkeit einherzugehen. (Ettinger et al. 2015)

Neben den frühen Wahrnehmungsfehlern gibt es in der Literatur auch viele Hinweise auf Einschränkungen im Bereich komplexerer kognitiver Prozesse.

Individuen mit einer psychometrisch erhöhten Schizotypie zeigen anhaltend Aufmerksamkeitsdefizite, besonders im Bereich der selektiven Aufmerksamkeit. Eine reduzierte inhibitorische Fähigkeit, die verhindert, dass konkurrierende Reize gleichzeitig verarbeitet werden, führt dazu, dass die Aufmerksamkeit nicht gezielt auf den wichtigen Reiz gerichtet werden kann. Sowohl Individuen mit erhöhter positiver als auch negativer Schizotypie zeigen eine schlechtere Signalunterscheidungsfähigkeit. (Gooding et al. 2006, Lenzenweger et al. 1991)

Weiterhin gibt es, wenn auch subtil, Einschränkungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses, die mit positiver und negativer Schizotypie korrelieren. Dieses spielt vor allem bei der Speicherung, Bearbeitung und Auswahl adäquater Reaktionen, die für ein angemessenes Verhalten von essentieller Bedeutung sind, eine wichtige Rolle und kann somit gerade bei hohen Schizotypiewerten eine Erklärung für mögliche Einschränkungen und Probleme im sozialen Alltag liefern. (Gooding und Tallent 2003, Schmidt-Hansen und Honey 2009)

Emotionales Lernen scheint Probanden mit erhöhter positiver Schizotypie schwerer zu fallen. (Hoshi et al. 2011)

Erhöhte positive Schizotypie korreliert des Weiteren mit vermehrtem beiläufigen Lernen, was eventuell mit der verminderten selektiven Aufmerksamkeit erklärbar ist.

Auch im Bereich des verbalen und nonverbalen Gedächtnisses wurden Untersuchungen durchgeführt. LaPorte et al. fanden keine Abhängigkeit des verbalen Gedächtnisses im Bezug auf positive Schizotypie. Gooding und Braun wiederum konnte eine negative Korrelation zwischen negativer Schizotypie und nonverbalen Gedächtnisleistungen aufzeigen. (LaPorte et al. 1994, Gooding und Braun 2004)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es hinreichend Nachweise für eine reduzierte Kognition bei Probanden mit erhöhter Schizotypie gibt. Diese umfasst die Bereiche der Aufmerksamkeit sowie des Arbeits- und Langzeitgedächtnisses, zeigt aber unterschiedliche Korrelationen mit den verschiedenen Schizotypiedimensionen. (Ettinger et al. 2015)

Auf dem Gebiet der Sprachproduktion gibt es ebenfalls Abweichungen, die allerdings vor allem in den komplexeren Bereichen angesiedelt sind. So wurden Unterschiede in der Sprachproduktion, -interpretation und auch den lautlichen Eigenschaften der Sprache (Wort- und Satzakzent, Intonation, Tempo, Rhythmus und Sprachpausen) festgestellt. (Dickey et al. 2010, Dickey et al. 2012)

Zudem ergaben sich Differenzen in der korrekten Verwendung und Interpretation von Metaphern, Ironie und Sprichwörtern. (Rapp et al. 2013, Rapp et al. 2014, Langdon und Coltheart 2004)

Subtile Einschränkungen können auch im Bereich der motorischen Fähigkeiten beobachtet werden. Diese sind vergleichbar mit denen, die bei der Schizophrenie auftreten. So gibt es Abnormitäten im Gang und eine verminderte Präzision der Motorik der Hände. Auffällig und auch im Rahmen der Schizophrenie vielfach untersucht sind Einschränkungen in der Okulomotorik. Hier zeigen sich Defizite im Bereich der Verfolgung von Objekten und Antisakkaden. (Lenzenweger und Maher 2002, Holahan und O'Driscoll 2005)

Wie bereits oben erwähnt gibt es eine starke Verbindung zwischen Schizotypie und Schizophrenie. Die Erforschung dieses Zusammenhanges ist zur Erlangung neuer Erkenntnisse bzgl. Ätiologie und Früherkennung und der damit verbundenen frühzeitigen Intervention der Schizophrenie von großer Bedeutung. Eine Bewertung der Schizotypie bietet einen Einstiegspunkt zur Identifizierung von Individuen, die eine hohe Anfälligkeit für Psychosen besitzen, ohne jedoch schon klinische Merkmale zu zeigen. (Barrantes-Vidal et al. 2015)

Das Konstrukt der Schizotypie ermöglicht die Untersuchung eines weiten Spektrums schizophrenienaher Zustände unterschiedlichsten Ausprägungsgrades und nicht nur seltener und extremer Manifestationen.

Dadurch besteht die Möglichkeit sowohl im klinischen als auch subklinischen Bereich Risikofaktoren herauszufiltern, die zu einem Fortschreiten entlang des Kontinuums führen bzw. den Ausbruch einer klinischen Erkrankung triggern.

Der große Vorteil der Erforschung der Schizotypie im Vergleich zur Schizophrenie liegt in der Abwesenheit multipler Störfaktoren wie Krankheitssymptomen, Leidensdruck oder negativer Anpassungsstrategien. Außerdem ermöglicht es die Untersuchung von Individuen ohne den Einfluss medikamentöser Langzeittherapien.

Insgesamt ergibt sich daraus ein vielversprechender Ansatz zur Entwicklung einer effektiven Früherkennung bzw. Intervention schizophrener Erkrankungen.

### **2.3. Prävalenz und Einflussfaktoren der Schizotypie**

Auf Grund des fließenden Übergangs vom Normalzustand zur erhöhten Schizotypie und der fehlenden klaren Definition eines Grenzwertes liegen keine epidemiologischen Angaben zur Schizotypie selbst vor.

Bezüglich der schizotypen Persönlichkeitsstörung geht Raine von einer Prävalenz von 2% in der Allgemeinbevölkerung aus. Hierbei handelt es sich jedoch um eine eher konservative Schätzung, da Studien mit großen repräsentativen Stichproben noch rar sind. (Raine 2006)

Die DSM-IV gibt eine Rate von 3% an, unterschiedliche ältere Studien sprechen von 0,7%-3% (Kotsaftis und Neale 1993) bzw. 3%-5% (Weissman 1993). Die aktuellste Studie zu diesem Thema von Pulay et al. konnte an einem Sample von über 40.000 Probanden eine Lebenszeitprävalenz von 3,9% ermitteln, wobei Männer mit 4,2% signifikant öfter betroffen sind als Frauen mit 3,7%. (Pulay et al. 2009)

Für die Schizophrenie als extremes Ende des Spektrums ergibt sich nach Messias et al. eine weltweite Lebenszeitprävalenz von 0,5%. Bhugra konnte in seinem 2005 erschienenen Review eine Lebenszeitprävalenz von 0,4% ermitteln. (Messias et al. 2007, Bhugra 2005)

Auffällig ist die stark steigende Prävalenz im Zusammenhang mit der Verwandtschaftsbeziehung und dem somit geteilten Genom. Während Verwandte dritten Grades (Onkel, Tanten und Cousins) von Schizophrenen eine Prävalenz von 2-4% haben, besitzen Verwandte zweiten Grades (Großeltern und Halbgeschwister) schon ein Risiko 5-6%, eine Schizophrenie zu entwickeln. Erstgradige Verwandte (Eltern und Geschwister) weisen eine Prävalenz von 13-17% auf und eineiige Zwillinge sogar 48%. (Gottesman 1991) Diese Zahlen untermauern sehr gut die Thesen von Eysenck und Claridge, dass es eine starke genetische Komponente gibt, diese jedoch von weiteren Faktoren moduliert wird.

Die drei Schizotypiedimensionen weisen eine Abhängigkeit bezüglich des Alters und Geschlechts in der allgemeinen Bevölkerung auf. Es konnte mehrfach nachgewiesen werden, dass Männer im Bereich der negativen Schizotypie



höhere Werte in Selbstauskunftsfragebögen erreichen als Frauen, während Frauen wiederum höhere Werte im Bereich der positiven Schizotypie aufweisen. (Raine 1992, Fossati et al. 2003)

Mit zunehmendem Alter weisen Probanden einen geringeren Schizotypie-Score auf. Dies steht im Gegensatz zum Konzept der im DSM-IV beschriebenen schizotypen Persönlichkeitsstörung als lebenslange, durchdringende und dauerhafte Erkrankung mit Beginn im frühen Erwachsenenalter, konnte aber in unterschiedlichen Studien mit Teenagern, Studenten und der allgemeinen Bevölkerungen bestätigt werden. (Venables und Bailes 1994, Fossati et al. 2003, Mata et al. 2005)

Einen der Hauptfaktoren für einen erhöhten Schizotypiescore stellt, wie schon aus der Epidemiologie und den oben beschriebenen Modellen zu entnehmen ist, die genetische Verwandtschaft von Probanden mit psychotisch Erkrankten dar. Es gibt mittlerweile mehrere Studien, die eine direkte Verbindung auf diesem Gebiet nachweisen konnten und beschreiben, dass die Schizotypiewerte unter Verwandten von Patienten mit einer Psychose höher und variabler ausfallen, als in der allgemeinen Bevölkerung. (Kremen et al. 1998, Çavuş et al. 2012)

Es ist anzunehmen, dass negative psychosoziale Erfahrungen einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer schizotypen Persönlichkeitsstörung haben – im besonderen Fokus stehen hier die kognitiv-wahrnehmenden Eigenschaften. (Raine 2006)

Berenbaum et al. konnten 2003 zeigen, dass Patienten mit unterschiedlichen Formen von Missbrauch (physischer, sexueller bzw. emotionaler Art), Vernachlässigung und posttraumatischen Belastungsstörungen in der Anamnese klinisch bewertet zu mehr Schizotypiesymptomen neigen und auch mit höheren Werten in Selbstberichtsfragebögen auffällig sind. Einen besonders starken Effekt konnten sie im Bereich der Vernachlässigung nachweisen. (Berenbaum et al. 2003) Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Kindesmissbrauch beobachtet. Hier zeigte sich ein höherer Schizotypie-Score bzw. erhöhte Werte im Bereich der kognitiv-desorganisierten Dimension. (Irwin 2001, Startup 1999)

Einen weiteren Faktor stellt die frühzeitige Bindung zu den Eltern dar. Eine ängstliche Bindung ist assoziiert mit verstärkter positiver Schizotypie, während eine vermeidende Bindung sowohl mit stärkeren positiven als auch negativen Schizotypiesymptomen einhergeht. (Wilson und Costanzo 1996)

Diskriminierung und die Angst vor einer ungewissen Zukunft, wie sie z.B. bei Migranten vorkommen können, scheinen ebenso einen Risikofaktor für erhöhte Schizotypie darzustellen. Dies konnten Leao et al. in ihrer Studie an Immigranten der ersten und zweiten Generation feststellen. Auffällig ist hier vor allem, dass Migranten dunkler Hautfarbe öfter zu Schizophrenie neigen, als solche weißen Hautkolorits, was auf eine vermehrte psychische Belastung durch Diskriminierung hinweisen kann. (Leao et al. 2006)

Während es für das Krankheitsbild der Schizophrenie mehrere Studien gibt, die einen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten einer Schizophrenie bestätigen, ist dies für die Schizotypie weniger eindeutig. Albertella et al untersuchten eben diesen Zusammenhang und fanden lediglich im Bereich der negativen Schizotypie und auch nur bei Frauen einen signifikanten Effekt. (Hall und Degenhardt 2000, Albertella et al. 2017)

Weitere Faktoren, die mit einer erhöhten Schizotypie korrelieren sind ein urbaner Wohnort, Infektionen der Mutter während der Embryo- und Fetogenese, aber auch Infektionen des Probanden in Form von Meningitiden oder z.B. mit *Toxoplasma gondii*. Auch scheinen das Alter der Eltern und die Jahreszeit der Geburt einen Einfluss zu besitzen. (Messias et al. 2007)

## 2.4. Neurobiologie der Schizotypie

Systematische Reviews und Metaanalysen struktureller MRT-Studien im Rahmen der Schizophrenieforschung zeigen eine generelle Verminderung der grauen Substanz und eine Vergrößerung des ventrikulären Volumens. Reduktionen zeigen sich vor allem in den Strukturen des Temporallappens, insbesondere in Amygdala, Hippocampus und dem superioren temporalen Gyrus, weiterhin im anterioren Cingulum, präfrontalen Cortex und Thalamus, sowie Corpus Callosum. (Shepherd et al. 2012, Olabi et al. 2011)

Mit der Weiterentwicklung der neuronalen Bildgebung in Form detaillierter MRT-Aufnahmen und der automatisierten, anatomischen Ganzhirnanalyse ergaben sich neue Möglichkeiten der Darstellung kleinster Strukturunterschiede, sodass das Interesse an der Beobachtung der Alterationen über das gesamte Schizotypie/Schizophrenie-Spektrum geweckt wurde.

Die ersten Untersuchungen im Bereich der Schizotypie führten Raine et al. 2002 durch. Hier zeigten sich Korrelationen zwischen hohen Schizotypiescores und einer Reduktion der grauen Substanz im Bereich des präfrontalen Cortex. (Raine et al. 2002)

Modinos et al. zeigten 2010 einen Zusammenhang zwischen hoher positiver Schizotypie und einer Zunahme des globalen Volumens der grauen Substanz und einen Volumenanstieg im Bereich des medialen posterioren cingulären Cortex sowie des Praecuneus. (Modinos et al. 2010)

In der Folge erschien eine Darstellung negativer Korrelationen mit höheren Schizotypiescores im Bereich des medialen präfrontalen, orbitofrontalen und temporalen Cortex durch Ettinger et al. (Ettinger et al. 2012)

2012 beobachteten Kühn et al. wiederum erhöhte Volumenwerte für die graue Substanz. Hier zeigte sich eine Verbindung zwischen Schizotypiescores und Volumenerhöhungen sowie ein Anstieg der kortikalen Dicke im Frontallappen, aber auch eine Reduktion im Bereich des Thalamus.

Allgemein lässt sich sagen, dass es bis zum heutigen Zeitpunkt nur wenige Studien gibt, die sich mit dem Zusammenhang zwischen den

schizophrenietypischen neuroanatomischen Alterationen und der psychometrischen Schizotypie bei gesunden Probanden auseinandersetzen.

### 3. Ziele der Arbeit

Primäres Ziel dieser Arbeit ist die Analyse und Darstellung von Assoziationen erhöhter Schizotypie mit strukturellen Variationen der Hirnsubstanz. Hierfür verwenden wir im Gegensatz zu vorausgegangen Studien ausschließlich Daten von gesunden Probanden aus der lokalen Bevölkerung, um eine Aussage über das Vorliegen solcher Assoziationen in der Allgemeinheit treffen zu können.

Aus vorangegangenen Studien wissen wir, dass Variationen im Bereich des Praecuneus (Modinos et al. 2010), des anterioren cingulären Cortex (Ettinger et al. 2012) und des dorsolateralen präfrontalen Cortex (Wang et al. 2015) wahrscheinlich sind. Diese Regionen stellen somit Punkte besonderen Interesses dar. In dieser Studie prüfen wir unsere Kohorte auf die genannten Areale und versuchen, die Ergebnisse zu reproduzieren. Zusätzlich führen wir eine Ganzhirnanalyse durch, um ggf. weitere betroffene Regionen zu eruieren, die Korrelationen der grauen Substanz mit den Schizotypiescores aufweisen.

Die bisherigen Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Art der Variationen. Während Modinos et al. Substanzvermehrungen nachwiesen, zeigten sich bei Ettinger et al. Substanzreduktionen. Wang et al. errechneten Korrelationen in beide Richtungen. Somit erscheint es uns sinnvoll, die Ausrichtung der Variationen nochmals zu untersuchen.

Weiterhin möchten wir in dieser Arbeit einen Vergleich von zwei unterschiedlichen Fragebögen zur Schizotypiemessung und deren Assoziation mit der Gehirnstruktur durchführen. Wir erwarten, hieraus eine Aussage zur Vergleichbarkeit der aktuellen Studien treffen zu können, die sich meist unterschiedlicher Persönlichkeitsinventare bedienen.

Ein weiteres Augenmerk liegt hierbei auf den unterschiedlichen Dimensionen, die durch die Fragebögen überprüft werden. Es soll der Frage nachgegangen werden, inwiefern bestimmte Korrelationen der Hirnsubstanz mit speziellen Dimensionen assoziiert sind und ob eine differenzierte Betrachtung dieser in Zukunft relevant ist.

## **4. Methodik**

### **4.1. Akquise und Auswahl der Probanden**

Bei den in dieser Arbeit eingeschlossenen Probanden handelt es sich ausschließlich um Personen, die sich in verschiedenen Studien unserer Arbeitsgruppe als gesunde Kontrolle zur Verfügung gestellt haben. Enthalten sind Teilnehmer der MaBip-Studie (Ethikvotum: 2641-08/09), MISIP-Studie (Ethikvotum: 3144-05/11), sowie aus der EUTwins-Studie (Ethikvotum: 2027-05/08), wobei aus der letztgenannten Zwillingstudie auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit der Gehirne von Zwillingen jeweils nur die Daten des Erstgeborenen aufgenommen wurden.

Die Akquise der Probanden erfolgte mittels Anzeigen in lokalen Printmedien oder die direkte Vorstellung in unserem Institut auf Eigeninitiative.

Alle Teilnehmer wurden mit Hilfe eines semistrukturierten Interviews auf Ausschlusskriterien überprüft. Neben der Einwilligungsfähigkeit stand zunächst die MRT-Tauglichkeit im Mittelpunkt. Personen mit Herzschrittmachern, Kupferspiralen oder anderen ferromagnetischen Fremdkörpern (z.B. Gelenkprothesen oder Osteosynthesematerial) wurden ausgeschlossen. Im Weiteren wurden psychologische Erkrankungen und kognitive Leistungsminderungen erfragt. Zum Ausschluss führten hier sowohl die direkte Betroffenheit der Versuchsperson an einer Psychopathie wie z.B. Depression, Psychosen, Ess-, Angst-, oder Zwangsstörungen, als auch eine diesbezügliche positive Familienanamnese, im Speziellen bei Achse-I-Störungen erstgradig Verwandter. Neurologische und internistische Erkrankungen mit eventueller Einflussnahme auf die Gehirnstruktur stellten weitere Ausschlusskriterien dar. Zuletzt erfolgte eine Rausch- und Genussmittelanamnese, wobei ein aktuelle aber auch langjährige Drogeneinnahme oder Alkoholmissbrauch einen Ausschluss zur Folge hatten.

## 4.2. Kohorte

Die Kohorte umfasst insgesamt 59 Probanden, wobei 29 weibliche und 30 männliche Individuen enthalten sind. Weitere demografische Werte sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Messwert Parameter	Mittelwert	Spannweite	Standard- abweichung	Schiefe	Kurtosis
Alter	30,797	39,9	10,036	1,398	1,054
IQ	108,22	52	12,579	0,935	-0,023
MWT-B	29,17	15	3,348	-0,121	-0,361
Händigkeit	79,756	91,67	20,293	-1,409	2,246

Tab. 1.: deskriptive Statistik - Demographie der Kohorte

Bei der Zusammenstellung der Kohorte legten wir besonderen Wert auf ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis sowie ein weites Spektrum der Demografievariablen, um ein möglichst wahres Abbild der Allgemeinbevölkerung zu schaffen. So zeigen besonders Alter, Geschlecht und Intelligenz einen starken Einfluss auf soziopsychologische Fragestellungen. (Mason und Claridge 2006, Sears 1986, Paíno-Piñeiro et al. 2008, Badcock und Dragović 2006)

## 4.3. Fragebögen

### 4.3.1. Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)

Bei dem Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) handelt es sich um einen Selbstbericht-Fragebogen, der intensiv sowohl im klinischen Alltag als auch im Forschungsbereich für die Messung der Psychoseanfälligkeit von Probanden verwendet wird. (Mark und Toulopoulou 2016)

Er wurde auf der Basis des „Peters et. al Delusion Inventory“ (PDI-21) durch Stefanis et. al entworfen und enthält insgesamt 42 Items, die in drei Dimensionen (positiv, negativ und depressiv) psychoseartige Lebenserfahrungen messen. (Stefanis et al. 2002)

Eingesetzt wird der CAPE in einer Vielzahl klinischer und wissenschaftlicher Bereiche. Mossaheb et al. beschreiben ihn als ein relevantes Screening-Tool zur Erkennung von Patienten in Ultra-Hoch-Risiko Gruppen. (Mossaheb et al. 2012) Des Weiteren dient er zur Erkennung und Verlaufskontrolle von psychoseähnlichen Erfahrungen. (Yung et al. 2006, Yung et al. 2007, Ziermans 2013)

Konings et al. konnten 2006 nachweisen, dass dieser Fragebogen auch bezogen auf eine allgemeine Population verlässliche, stabile und valide Ergebnisse produziert. (Konings et al. 2006) Der Fragebogen ist zur Einsicht im Anhang beigefügt (Anhang 1).

In Tab. 2 ist die deskriptive Statistik der CAPE-Scores unserer Kohorte enthalten.

Messwert	Mittelwert	Spannweite	Standard- abweichung	Schiefe	Kurtosis
positive Dimension	24,53	16	3,505	1,199	1,469
negative Dimension	23,98	29	6,216	0,902	0,731
depressive Dimension	13,25	15	2,945	1,171	1,664

Tab. 2: deskriptive Statistik der CAPE-Scores



#### 4.3.2. Schizotypal Personality Questionnaire – German Version (SPQ-G)

Der SPQ-G ist die validierte deutsche Fassung des 1991 von Adrian Raine vorgestellten Schizotypal Personality Questionnaire. (Klein et al. 1997) Dieser Fragebogen basiert auf den DSM-III-R Kriterien und enthält Subskalen für alle neun schizotypen Züge.

Er findet seit Jahren in vielen Bereichen der Persönlichkeitsforschung Verwendung. So untersuchten Skodol et al. den Zusammenhang zwischen positiven Kindheitserfahrungen und der Widerstandskraft gegen Persönlichkeitsstörungen, Fagel et al. beschäftigten sich mit dem Zusammenhang von schulischem Problemverhalten und der Entwicklung von schizotypen Symptomen im Erwachsenenalter und Duman et al. nutzten den SPQ zum Nachweis des Effektes von Methylendioxyamphetamin und Cannabis auf subklinische psychotische Symptome. (Skodol et al. 2007, Duman et al. 2017, Fagel et al. 2014)

Auf Grund seiner hohen internen Reliabilität und Retestreliabilität eignet er sich gut für das Screening von schizotypen Persönlichkeitsstörungen in der allgemeinen Bevölkerung. (Raine 1991)

Der Fragebogen ist als Anhang 2 am Ende dieser Arbeit zu finden.

Die folgende Tabelle (Tab. 3) gibt Einsicht in die Ergebnisse der Auswertung bezogen auf die oben genannte Kohorte.

Messwert Dimension	Mittelwert	Spannweite	Standard- abweichung	Schiefe	Kurtosis
Gesamtwert	10,69	31	7,132	1,340	1,653
positive Dimension	6,9	21	4,551	1,058	0,931
negative Dimension	3,8	22	3,934	2,264	7,156

Tab. 3: deskriptive Statistik der SPQ-G-Scores

### **4.3.3. Auswertung der Fragebögen**

Die beiden oben genannten Fragebögen stellen positive und negative Dimensionen der betrachteten Persönlichkeitsstörung dar. Im Falle des SPQ-G erfolgte die Entscheidung explizit gegen die ursprüngliche von Raine vorgeschlagene drei-Faktoren-Lösung und für die durch Klein et al. in ihrer Validierungsstudie des SPQ-G vorgestellte Einteilung in positiv und negativ schizotype Werte. (Klein et al. 1997, Klein et al. 2001) Dies geschah sowohl auf Grund der konzeptionellen Vergleichbarkeit zu den positiven und negativen Symptomdimensionen des CAPE als auch der Ähnlichkeit zur Positiv-Negativ-Dichotomie schizotyper Persönlichkeitsstörungen. Die depressive Dimension des CAPE wurde auf Grund des fehlenden Gegenpols im SPQ-G in dieser Studie nicht einbezogen. (Nenadic et al. 2015)

#### 4.4. Magnetresonanztomographie

Die Anfertigung der MRT-Scans erfolgte in möglichst zeitlichem Zusammenhang zum Ausfüllen der Fragebögen an einem 3 Tesla Siemens Magnetom Tim Trio Tomographen (Siemens, Erlangen) am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena. Zum Senden und Empfangen der Hochfrequenzsignale kam hierbei eine Quadratur-Kopfspule des gleichen Herstellers zum Einsatz.

Aufgrund der guten Differenzierbarkeit zwischen grauer und weißer Substanz sowie Liquor wurden hochauflösende T1-gewichtete Aufnahmen des gesamten Gehirnes von allen Probanden angefertigt.

Im Speziellen handelt es sich hierbei um eine Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MP-RAGE) Sequenz, welche sich durch folgende Parameter auszeichnet:

- Repetitionszeit (repetition time – TR) 2300ms,
- Echozeit (echo time – TE) 3,03ms,
- Impulswinkel (flip angle –  $\alpha$ ) 9°,
- 192 angrenzende sagittale Schichten
- Betrachtungsfeld (in plane field of view) 256mm
- Voxelgröße (voxel resolution) 1x1x1mm
- Aufnahmezeit (acquisition time) 5:21min.

Alle MRT-Bilder wurden visuell bezüglich struktureller Abnormalitäten sowie technischer Artefakte überprüft und gegebenenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Für die Verwendung der Bilder zur statistischen Auswertung in der SPM8-Software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) wurde des Weiteren eine Umwandlung des DICOM-Datensatzes (Digital Imaging and Communications in Medicine) in das NiftI-Format (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) notwendig. Dies erfolgte mit dem entsprechenden Tool der SPM8-Software.

## 4.5. Voxel-basierte Morphometrie

Die Methoden der computergestützten Neuroanatomie lassen sich prinzipiell in zwei Kategorien einteilen. Auf der einen Seite stehen solche, die sich mit den Unterschieden in der räumlichen Struktur und Position bestimmter Gehirnareale befassen. Hier zu nennen sind vor allem die deformationsbasierte Morphometrie (DBM) sowie die tensor-basierte Morphometrie (TBM). Andere Methoden beschäftigen sich mit der lokalen Zusammensetzung des Gehirnes in z.B. graue und weiße Substanz, nachdem makroskopische Unterschiede entfernt wurden. Zu dieser Kategorie zählt auch die in dieser Arbeit angewendete voxel-basierte Morphometrie (VBM). (Ashburner und Friston 2000)

Die initiale Entwicklung der VBM geht zurück auf Karl Friston, der Anfang der 1990er Jahre eine Methode zur Untersuchung des Gehirnes suchte, die nicht nur sogenannte regions of interest (ROIs) umfasst, sondern Veränderungen im gesamten Gehirn objektiv beurteilt. Aus dieser Überlegung heraus entstand das Statistical Parametric Mapping (SPM), welches heute als Arbeitsumgebung für die VBM dient. SPM wurde im Gedanken der "open science" der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt und über die Jahre hinweg durch unterschiedliche Forscher bzw. Forschergruppen um Ashburner, Good oder Gaser erweitert und weiterentwickelt. (Ashburner 2012)

Die VBM setzt das Vorhandensein hochauflösender MRT-Bilder aller Untersuchten im selben stereotaktischen Raum voraus, auf deren Basis dann eine Ermittlung der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von grauer bzw. weißer Substanz in einem bestimmten Volumenelement erfolgt. Dieses wird als Voxel bezeichnet und kann als dreidimensionales Äquivalent zum Pixel verstanden werden. Die lokale Konzentration grauer und weißer Substanz kann anschließend voxelweise zwischen den unterschiedlichen Probanden bzw. Probandengruppen verglichen werden. Somit ist es durch die VBM möglich, kleinste Nuancen der Zusammensetzung des Gehirnes zu erkennen, während großformatige Unterschiede in Form und Position nicht berücksichtigt werden. (Mechelli et al. 2005, Ashburner und Friston 2001)

Der größte Vorteil der VBM besteht jedoch - wie oben beschrieben - darin, dass diese Methode nicht auf eine bestimmte ROI ausgerichtet ist, sondern eine objektive, ausgeglichene Beurteilung des gesamten Gehirnes ermöglicht, die

auf Grund des hohen Automatisierungsgrades zusätzlich benutzerunabhängig ist. (Ashburner und Friston 2000)

In mehreren Studien wurde im Vergleich der VBM mit ROI-basierten Verfahren nachgewiesen, dass die VBM geeignet ist, strukturelle Unterschiede der Gehirne zu detektieren und darzustellen. (Testa et al. 2004, Kennedy et al. 2009)

Die Methode der voxel-basierten Morphometrie hat sich in den letzten Jahren im Bereich des Neuroimagings etabliert und so wurden unterschiedliche Untersuchungen sowohl an gesunden Probanden als auch Patienten mit bekannten Krankheitssymptomen durchgeführt. Fritz et al. Verglichen das Volumen grauer Substanz von Rauchern und Nichtrauchern miteinander. (Fritz et al. 2014) Lu et al. konnten mit dieser Methode die Korrelation zwischen der Gehirnstruktur ihrer Probanden und der unterschiedlich ausgeprägten Fähigkeit der Achtsamkeit einschätzen und Fink et al. evaluierten den Zusammenhang der Dichte der grauen Substanz mit der verbalen Kreativität. (Fink et al. 2013)

Eine Vielzahl anderer Studien hingegen befasste sich mit der Korrelation bestimmter Erkrankungen und der Gehirnstruktur. Dies betraf unter anderem folgende Krankheiten: Migräne (Valfre et al. 2008), Schizophrenie (Kawasaki et al. 2008), Narkolepsie (Brenneis et al. 2005), Down-Syndrom (White et al. 2003) und Morbus Alzheimer (Karas et al. 2003).

## 4.6. Vorverarbeitung

Die weitere Verarbeitung der MRT-Scans erfolgte mittels SPM8 in der Arbeitsumgebung von Matlab 7 (Version: 7.7.0.471 R2008b; The MathWorks™). Es wurde die voxel-basierte Morphometrie durchgeführt, welche in der VBM8-Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) integriert ist.

Nach dem Vorbild der „unified segmentation“ von Ashburner et al. wird dieser Prozess nicht wie in früheren Programmversionen in einer einfachen sequentiellen Aufbereitung, sondern in einem generativen Modell durchgeführt. Es erfolgt hierbei ein kontinuierlicher Wechsel zwischen Gewebeklassifikation, Rausch- bzw. Biaskorrektur und Bildregistrierungsschritten, während der aktuelle Schritt jeweils auf Ergebnissen der vorhergehenden aufbaut. Dies sorgt für bessere Resultate als die einfache Aneinanderreihung der einzelnen Schritte. (Ashburner und Friston 2005)

Die VBM8-Toolbox integriert zur Bildregistrierung die sogenannte „Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra“ – kurz DARTEL-Methode. (Ashburner 2007) Sie umfasst sowohl lineare als auch nicht-lineare Transformationsmechanismen und nutzt eine bereits existierende Vorlage, welche sich aus den Daten von 550 gesunden Probanden der IXI-Datenbank (Information extraction from Images, <http://www.brain-development.org>) im MNI-Raum (Montreal Neurological Institute) zusammensetzt und für sechs Iterationsschritte zur Verfügung steht. Auf diese Weise ist keine studienspezifische Vorlage, wie von Good et al. beschrieben, mehr notwendig. (Good et al. 2001)

Nach dem Vorbild von Rajapakse et al. erfolgt die Segmentierung auf Basis einer adaptiven „Maximum A Posterior“-Technik (MAP) ohne die Notwendigkeit von Vorabinformationen. Diese MAP-Kalkulation ist adaptiv und berücksichtigt nicht nur Intensitätsinhomogenität sondern auch regionale Unterschiede der Intensität. (Rajapakse et al. 1997) Des Weiteren nutzt der Algorithmus eine „Partial Volume Estimation“ (PVE) mit einem vereinfachten „mixed model“ mit maximal zwei Gewebetypen. Es erfolgt also zunächst eine Segmentierung in die drei Gewebeklassen: graue Substanz (grey matter - GM), weiße Substanz (white matter - WM) und Liquor (cerebrospinal fluid – CSF) auf Basis der MAP. Dieser folgt eine PVE zwei weiterer gemischter Klassen: GM-WM und GM-CSF. Als Ergebnis lässt sich die Menge des jeweiligen reinen Gewebetypes

errechnen. Bei der Annahme, dass jeder Voxel auf Grund seiner Größe auch mehrere Gewebetypen enthalten kann, erfolgt durch diese aufwendigere Methode eine genauere Segmentierung.

Zur Entfernung des Rauschens wurden zusätzlich zwei weitere Schritte implementiert. Zum Einen kommt am Anfang der Vorverarbeitung ein „optimized block-wise non-local means denoising filter“ zum Einsatz, der technisches Rauschen entfernt und dabei die Übergänge zwischen den Gewebetypen bewahrt. (Coupé et al. 2008) Zum Anderen erfolgt ein klassischer „Markov Random Filed Algorithmus“, welcher Information der angrenzenden Voxel mit in die Korrektur einbezieht und so die „signal to noise ratio“ erhöht. (Rajapakse et al. 1997, Cuadra et al. 2005)

So erhält man nach Abschluss dieses Prozesses getrennte Datensätze für die GM und WM, welche auf das Standardgehirn normalisiert sind.

Die Glättung (Smoothing) stellt den letzten Schritt der Vorverarbeitung dar. Dieser erfolgt mit Hilfe einer Gaußschen Filtermaske (12 mm – full width at half maximum - FWHM) und dient der besseren Normalverteilung der MRT-Daten. Somit erhöht sich einerseits die Validität der statistischen Tests, außerdem hilft es, die Fehler der per se „ungenauen“ Normalisierung zu kompensieren. (Ashburner und Friston 2000)

## 4.7. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte ebenfalls in der VBM8-Software in Form von Regressionsanalysen im Rahmen des allgemeinen linearen Modells.

Für jede Variable der einzelnen Fragebögen (CAPE: positive, negative Dimension; SPQ-G: positiver, negativer Schizotypiescore) wurde eine separate Analyse durchgeführt, wobei Alter und Geschlecht jeweils als Kovariaten mit aufgenommen wurden.

Wir führten zunächst eine Ganzhirnanalyse mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  ohne Korrektur für multiple Vergleiche durch. Diese Entscheidung erfolgte vor dem Hintergrund der durch Lieberman et al. beschriebenen Zunahme von Typ-2 Fehlern, die mit einer konservativeren Korrektur einhergeht. So entstehen zwar mehr Typ-1 Fehler, kleinere Effekte werden jedoch dargestellt, gehen nicht verloren und können so gegebenen Falls weiter untersucht werden. (Lieberman und Cunningham 2009)

Im Falle signifikanter Cluster erfolgte dann im Anschluss eine Korrektur mittels false discovery rate (FDR) bzw. family wise error (FWE) Korrektur.

Cluster mit einer Gesamtgröße von kleiner als fünf Voxeln wurden aus Übersichtsgründen aus den Ergebnissen ausgeschlossen und werden im Folgenden nicht angegeben.

Die Feststellung der genauen anatomischen Lage der Cluster erfolgte mit Hilfe der „Anatomical Automatic Labeling“-Toolbox – einer 2002 durch Tzourio-Mazoyer et al. vorgestellten VBM-Erweiterung, die auf Basis von standardisierten T1-Aufnahmen des MNI eine automatisierte Zuordnung der Koordinaten zu den entsprechend benannten Hirnregionen ermöglicht. (Tzourio-Mazoyer et al. 2002)



## 5. Ergebnisse

### 5.1. Zusammenhänge zwischen mittels des CAPE erfassten psychosenahen Merkmalen und der Hirnstruktur

#### 5.1.1 Assoziation von Hirnstrukturmerkmalen mit Positiv-Symptom-Subskalen des CAPE

Für die positiv-symptomatischen CAPE-Items zeigte sich eine signifikant positive Korrelation im Bereich der grauen Substanz des linken inferioren Präfrontalcortex sowie ein kleinerer Cluster im linken inferioren Parietalcortex. Signifikante negative Korrelationen konnten nicht nachgewiesen werden. Die untenstehende Tabelle (Tab. 4) zeigt die Merkmale der relevanten Cluster.

Koordinaten des maximalen Voxels	anatomische Region	k <sup>1</sup>	T-Wert
-56; 30; 4	linker inferiorer lateraler Präfrontalcortex	216	4,1
-39; -55; 57	linker inferiorer Parietalcortex	21	3,84

Tab. 4: Clustermerkmale der positiven Schizotypiedimension des CAPE

<sup>1)</sup>k = Anzahl der Voxel

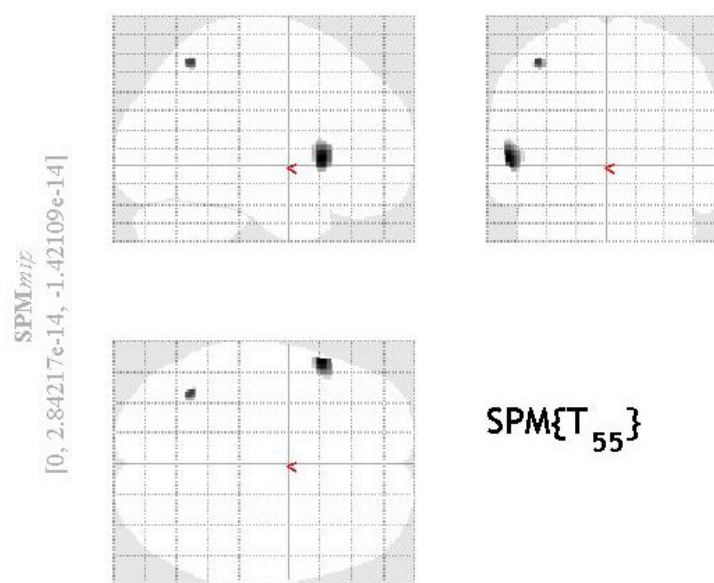


Abb. 1: MIP – Ergebnis der Korrelation von GMV mit Positiv-Symptom-Subskalen bei  $p < 0,001$  (unkorrigiert)

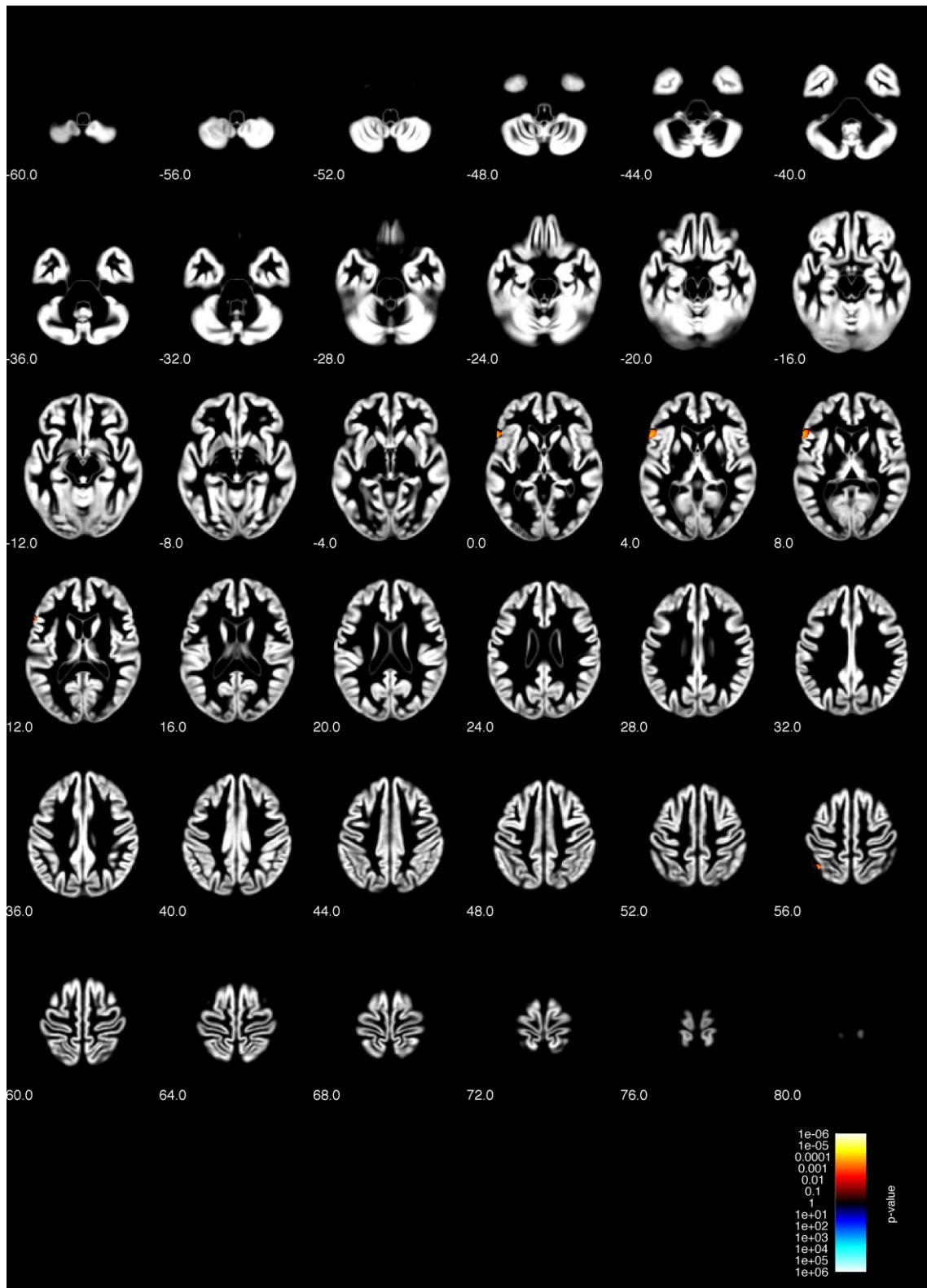


Abb. 2: Overlay – Ergebnis der Korrelation von GMV mit Positiv-Symptom-Subskalen bei  $p < 0,001$  (unkorrigiert)

## 5.1.2 Assoziation von Hirnstrukturmerkmalen mit Negativ-Symptom-Subskalen des CAPE

Für die negativ-symptomatischen CAPE-Items konnten wir signifikante positive Korrelationen nachweisen. Neben dem linken inferioren lateralen Parietalcortex zeigte sich ein 264 Voxel großer Cluster im Bereich des rechten supplementärmotorischen Cortex sowie ein 117 Voxel großer Cluster im linken Praecuneus. Die Merkmale dieser und weiterer Cluster sind in Tab. 5 dargestellt.

Negative Korrelationen konnten auch hier nicht nachgewiesen werden.

Koordinaten des maximalen Voxels	anatomische Region	k <sup>1</sup>	T-Wert
8; -7; 57	rechter supplementärmotorischer Cortex	264	3,69
3; -79; 42	linker Praecuneus	117	3,52
-22; -46; 51	linker inferiorer lateraler Parietalcortex	79	3,71
69; -42; -11	rechter inferiorer Temporalcortex	14	3,31

Tab. 5: Clustermerkmale der negativen Schizotypiedimension des CAPE

<sup>1</sup>k = Anzahl der Voxel

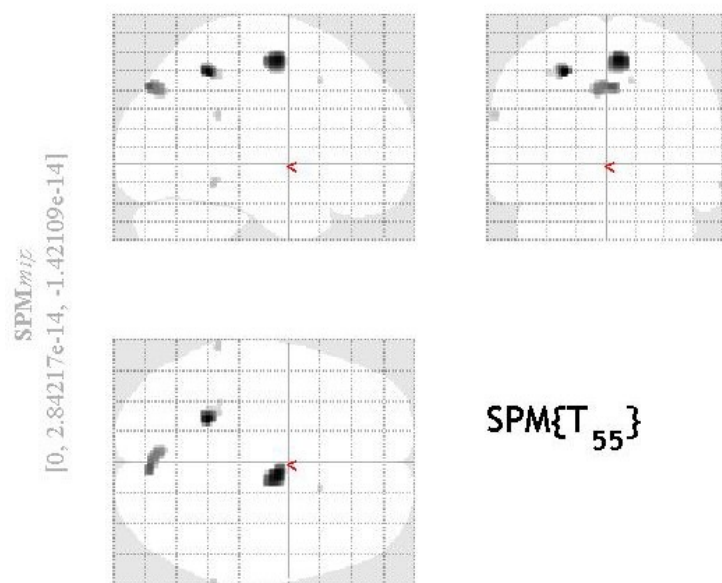


Abb. 3: MIP - Ergebnis der Korrelation von GMV mit Negativ-Symptom-Subskalen bei  $p < 0,001$  (unkorrigiert)

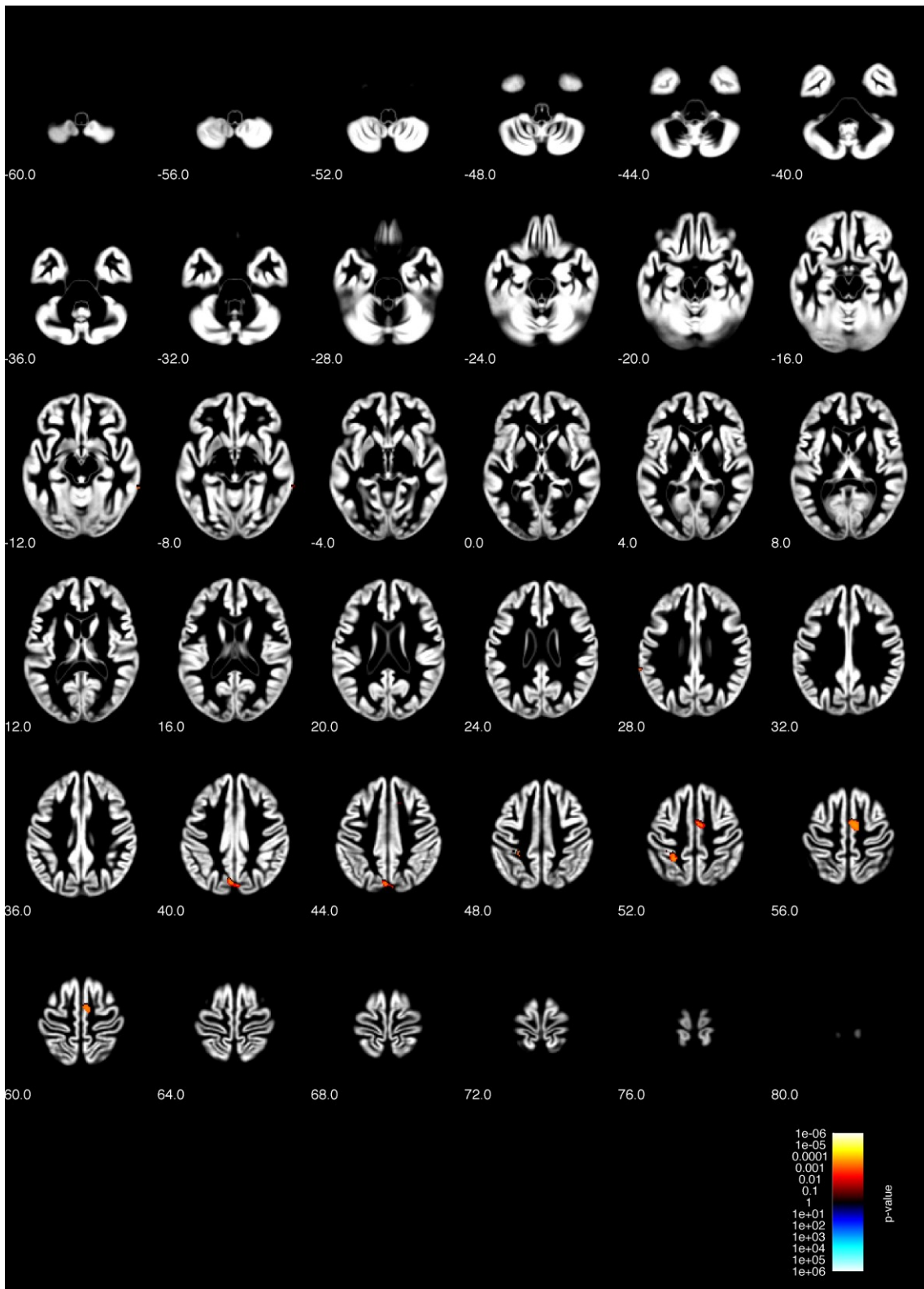


Abb. 4: Overlay – Ergebnis der Korrelation von GMV mit Negativ-Symptom-Subskalen bei  $p < 0,001$  (unkorrigiert)

## 5.2. Zusammenhänge zwischen mittels des SPQ-G erfasster Schizotypie und der Hirnstruktur

### 5.2.1 Assoziation von Hirnstrukturmerkmalen und positiver Schizotypie

Für den positiven Schizotypiescore zeigte sich eine signifikante positive Korrelation der grauen Substanz im Bereich des linken anterioren cingulären Cortex (ACC), sowie ein kleinerer Cluster im rechten supplementärmotorischen Cortex (SMA). Negative Korrelationen zeigten sich abgesehen eines drei Voxel großen, außerhalb der grauen Substanz liegenden Clusters nicht.

Tabelle 6 zeigt die MNI-Koordinaten, T-Werte und Größen der signifikanten Cluster der Analyse.

Koordinaten des maximalen Voxels	anatomische Region	k <sup>1</sup>	T-Wert
-8; 18; 24	linker anteriorer cingulärer Cortex	463	3,87
9; -4; 54	rechter supplementärmotorischer Cortex	56	3,37

Tab. 6: Clustermerkmale der positiven Schizotypiedimension des SPQ-G

<sup>1)</sup>k = Anzahl der Voxel

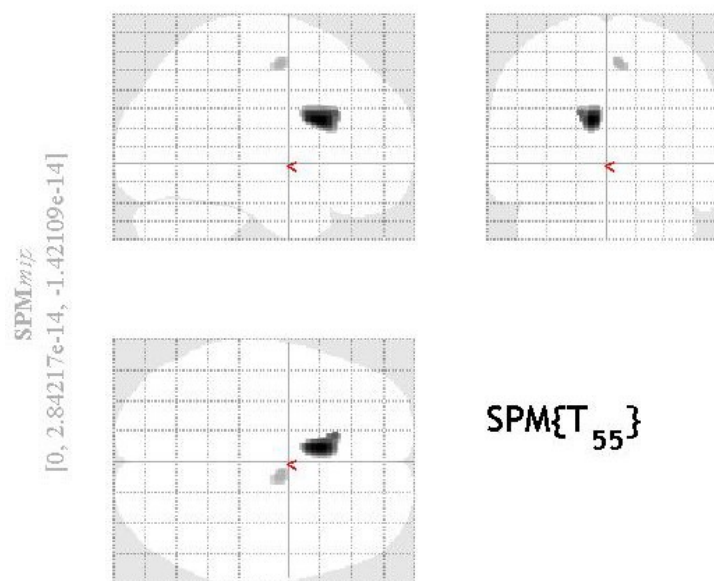


Abb. 5: MIP - Ergebnis der Korrelation von GMV mit positiver Schizotypie bei  $p < 0,001$  (unkorrigiert)

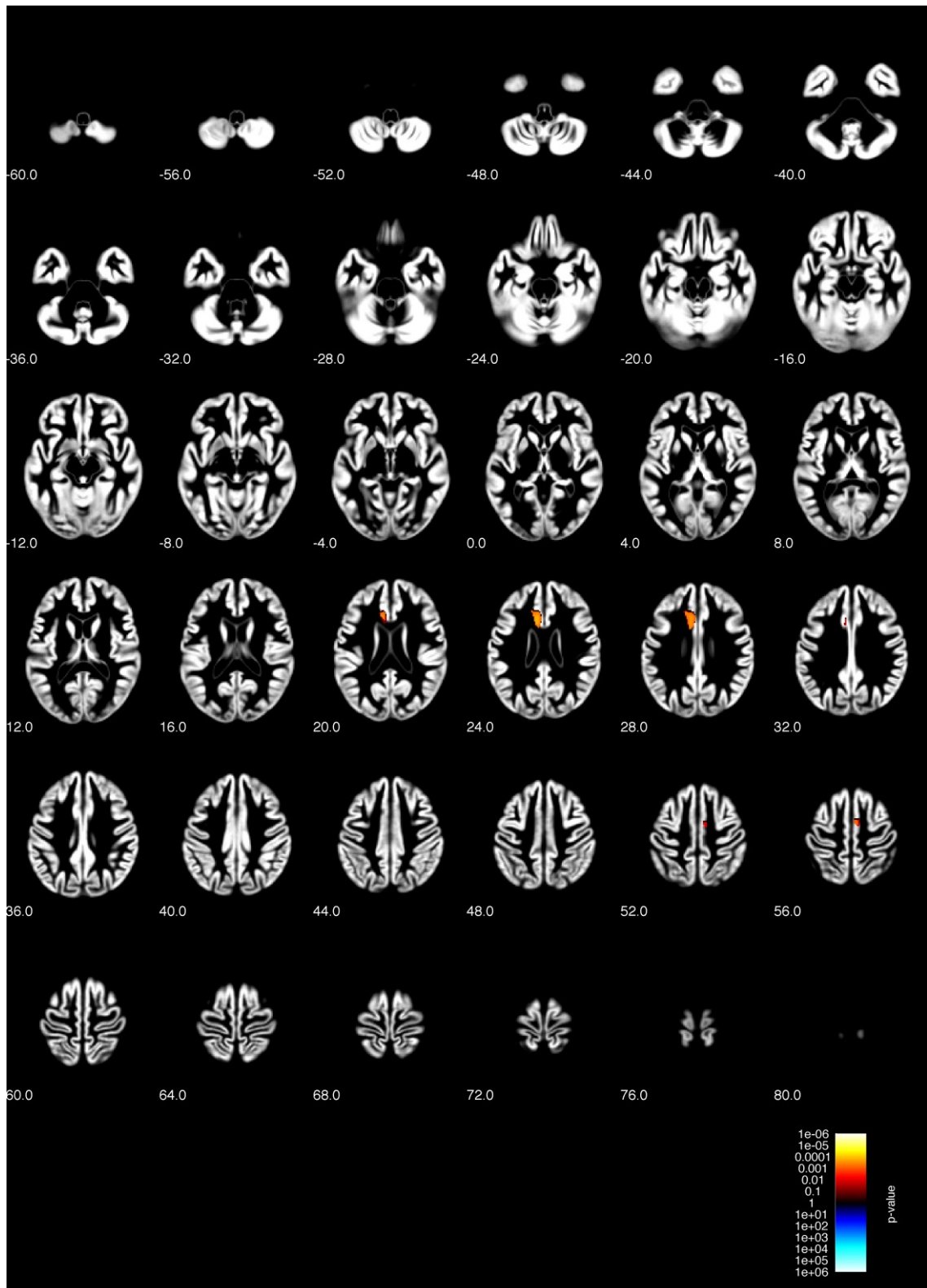


Abb. 6: Overlay – Ergebnis der Korrelation von GMV mit positiver Schizotypie bei  $p < 0,001$  (unkorrigiert)

## 5.2.2 Assoziation von Hirnstrukturmerkmalen und negativer Schizotypie

Im Bereich des negativen Schizotypiescores konnten wir signifikante positive Korrelationen beidseits im Bereich des Praecuneus nachweisen, wobei sich diese rechts ausgeprägter darstellten als links. Weitere signifikante Cluster fanden sich im linken unteren Parietalcortex, dem rechten oberen und unteren Frontalgyrus, dem rechten unteren Temporalgyrus und dem linken unteren Frontalcortex. Signifikante negative Korrelationen konnten, außer einem kleinen, fünf Voxel großen, außerhalb der grauen Substanz liegenden Cluster, nicht dargestellt werden. Tabelle 7 zeigt die Clustermerkmale für die Assoziationen mit der negativen Schizotypiedimension des SPQ-G.

Koordinaten des maximalen Voxels	anatomische Region	k <sup>1</sup>	T-Wert
14; -75; 37	rechter Praecuneus / Cuneus / linker Praecuneus	1195	4,90
-28; -55; 49	linker inferiorer und superiorer Parietalcortex	328	4,20
9; 27; 61	rechter medialer superiorer Frontalcortex / supplementärmotorischer Cortex	314	3,64
60; 20; 7	rechter inferiorer lateraler Frontalcortex	69	3,52
-46; 17; 24	linker inferiorer lateraler Frontalcortex	19	3,37
62; -61; -3	rechter inferiorer Temporalgyrus	12	3,40

Tab. 7: Clustermerkmale der negativen Schizotypiedimension des SPQ-G

<sup>1)</sup> k = Anzahl der Voxel

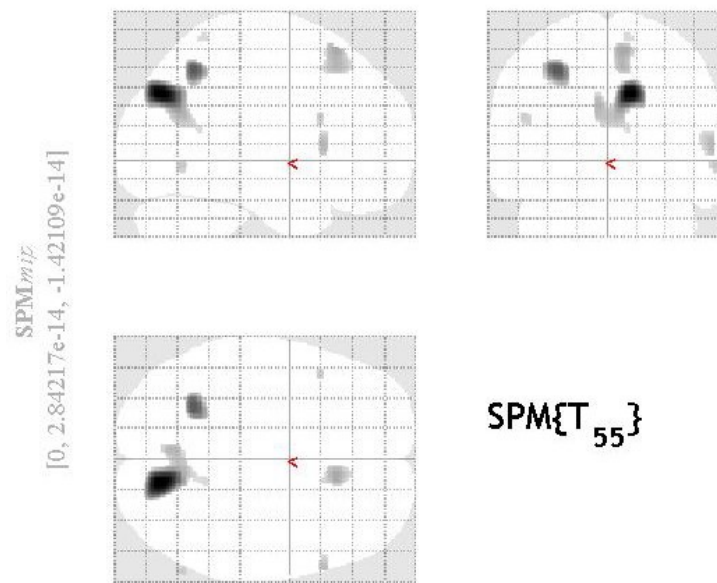


Abb. 7: MIP - Ergebnis der Korrelation von GMV mit negativer Schizotypie bei  $p < 0,001$  (unkorrigiert)

Als Besonderheit ist anzumerken, dass ein Teil des Praecuneus-Clusters auch nach der Korrektur für multiple Vergleiche (family-wise error Korrektur - FWE) auf Clusterlevel ( $p=0,033$ ) noch signifikant blieb.



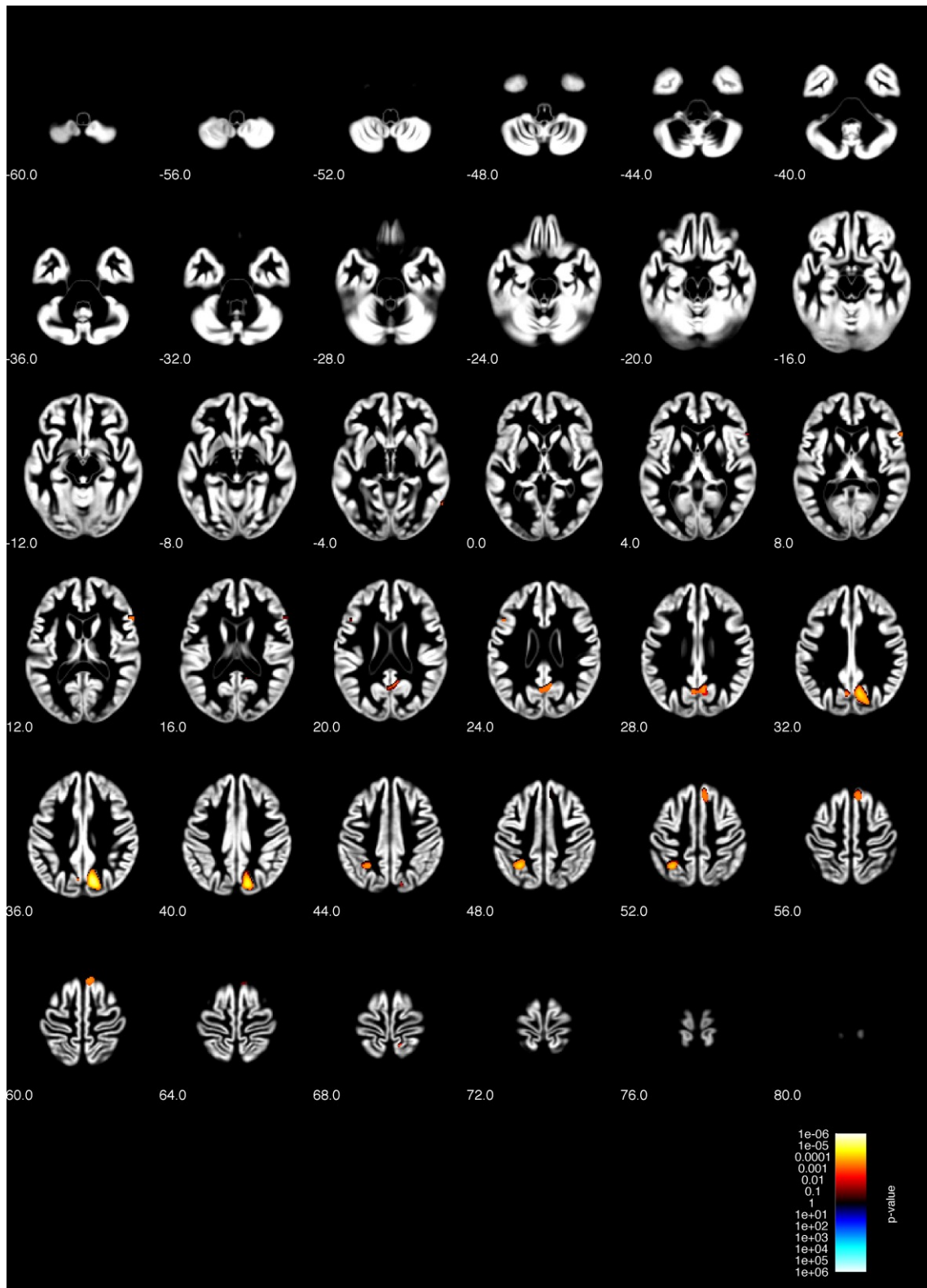


Abb. 8: Overlay – Ergebnis der Korrelation von GMV mit negativer Schizotypie bei  $p < 0,001$  (unkorrigiert)

## 6. Diskussion

Wir untersuchten in unserer Studie den Zusammenhang zwischen verschiedenen Ausprägungen schizotyper Merkmale - erfasst mit dem SPQ - und psychosis-proneness (Psychoseneigung) - erfasst mittels des CAPE - und den damit assoziierten Hirnstrukturmerkmalen an einer Kohorte gesunder Probanden. Unsere Ergebnisse bestätigen und erweitern die bisherigen Studien, welche Korrelationen im Bereich des Praecuneus nahelegen.

In unserer Studie zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der positiven Schizotypie und der Dichte der grauen Substanz im linken anterioren Cingulum sowie dem rechten supplementärmotorischen Cortex. Außerdem konnten Korrelationen zwischen der negativen Schizotypie und dem rechten Praecuneus, linken inferioren Parietalcortex, rechten superioren Frontalcortex, rechten inferioren temporalen Gyrus, linken inferioren und frontalen Cortex für den SPQ nachgewiesen werden. Für den CAPE ergeben sich Korrelationen zwischen der positiven Dimension und dem linken inferioren Frontalcortex und linken inferioren Parietalcortex. Bezüglich der negativen Dimension ermittelten wir Strukturvariationen im linken inferioren Parietalcortex, rechten supplementärmotorischen Cortex, linken Praecuneus und rechten inferioren Temporalgyrus.

Alle Ergebnisse liegen innerhalb der anatomischen Hypothese für Variationen im Rahmen erhöhter Schizotypie, wenn man die bekannten Alterationen aus dem Bereich der manifesten Schizophrenie mit Einschluss der Strukturen des Temporallappens (insbesondere Amygdala, Hippocampus und dem superioren temporalen Gyrus), des anterioren Cingulum, präfrontalen Cortex und Thalamus als Grundlage annimmt.

Entgegen der bisherigen bildgebenden Literatur erfolgte jedoch erstmals eine Differenzierung in positive und negative Schizotypiedimensionen. Des Weiteren zielt unsere Untersuchung explizit auf den Nachweis unserer Hypothese in der allgemeinen Bevölkerung ab. Es wurden somit im Gegensatz zu bisherigen Studien ausschließlich klinische unauffällige Probanden rekrutiert.

Aus den Ergebnissen lassen sich einige wichtige Schlussfolgerungen ziehen, die im Folgenden näher beleuchtet werden.

## 6.1. Hauptbefund: strukturelle Variationen des Praecuneus

Eines der wesentlichen Ergebnisse unserer Studie stellt die Assoziation der Scores aus den beiden Fragebögen mit der Struktur des Praecuneus dar. Für die negative Dimension des CAPE bestehen Korrelationen in Form eines 117 Voxel großen Clusters im Bereich des linken Praecuneus. Für die negative Dimension des SPQ zeigt sich eine Korrelation in Form eines 1195 Voxel großer Clusters, der sowohl den linken als auch rechten Praecuneus und den Cuneus mit einbezieht.

Variationen im Bereich des Praecuneus konnten schon mehrfach in verschiedenen Untersuchungen zu psychischen Erkrankungen und deren Vorstufen aufgezeigt werden.

Studien, die sich mit der Darstellung der Gehirnstruktur von gesunden Verwandten von Schizophreniepatienten beschäftigten, welche selbst ein erhöhtes Risiko zur Psychoseentwicklung haben, zeigen eine vermehrte graue Substanz im Bereich des Praecuneus. Dies zeigten Xiao et al. im Rahmen ihrer Metaanalyse, die 8 Studien beinhaltet und insgesamt auf 1675 Probanden in den drei Gruppen „Schizophrene“, „gesunde Angehörige“ und „gesunde Kontrollen“ zurückgriff. (Xiao et al. 2013)

Falkenberg et al. konnten an Hochrisikogruppen im Bereich der Schizophrenie eine veränderte Praecuneusaktivität während Arbeitsgedächtnisaufgaben nachweisen. Anhand von 17 Ultra-Hoch-Risiko Probanden, die eine erste Episode mit schizophreniformen Psychosemerkmalen durchlebt hatten, 10 familiären Hoch-Risiko Probanden (gesunde Zwillinge von Schizophreniepatienten) und 15 gesunden Probanden, zeigten sie eine verminderte Deaktivierung im Bereich des Praecuneus und des präfrontalen Cortex im Rahmen des N-Back-Tests. Diese erhöhte Aktivität in den Hoch-Risiko-Gruppen zeigte sich vor allem assoziiert mit der Expression negativer Schizotypiesymptome. (Falkenberg et al. 2015)

Mehrere Studien zeigten auch eine veränderte Praecuneusaktivität im Ruhezustand. Wang et al. zeigten diese Unterschiede z.B. mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) anhand von 21 nur minimal behandelten Schizophreniepatienten (Mingoia et al. 2012, Guo et al. 2014,

Wang et al. 2014).

Modinos et al. konnten 2017 im Rahmen Ihrer Untersuchung von Glutamatkonzentrationen an Probanden mit starker Schizotypie ein vermehrtes Volumen der grauen Substanz im Bereich des Praecuneus nachweisen. Hierzu wurden zunächst 250 Probanden mit Hilfe des O-LIFE-Fragebogens gescreent. Es erfolgte dann eine Einteilung in eine Hoch-Schizotypie- sowie eine Niedrig-Schizotypie-Gruppe, die dann mit Hilfe der fMRT untersucht wurden. (Modinos et al. 2017)

In MRT-Studien zur Gehirnaktivität im Ruhezustand konnten im Bereich des Praecuneus bei Probanden mit einer schizophrenen Erstepisode veränderte funktionale Parameter (abnormale regionale Homogenitäten) aufgezeigt werden. (Zhao et al. 2018) Van Leeuwen et al. zeigten eine vermehrte Aktivität im genannten Bereich nach Stresseinwirkung bei Zwillingen von Schizophreniepatienten, die ebenfalls als Hochrisikogruppe gelten, im Vergleich zu gesunden Kontrollen. (van Leeuwen et al. 2018)

Insgesamt lässt sich daraus schließen, dass der Praecuneus eine entscheidende Rolle bei Erkrankungen des schizophrenen Spektrums und im Besonderen bei der Interaktion zwischen Individuen spielt.

Die Auffälligkeit des Praecuneus innerhalb unserer Studie bezieht sich vor allem darauf, dass die positive Korrelation mit der negativen Schizotypiedimension auch die family-wise-error-Korrektur für multiple Vergleiche auf cluster-level übersteht.

Es scheint somit eine statistisch signifikante Verbindung zwischen dem Praecuneus und dem speziellen Aspekt der negativen Schizotypie zu geben, die so für den Schizotypie-Gesamtwert bzw. die positive Schizotypiedimension nicht besteht.

Unseren Ergebnissen folgend scheint also die Differenzierung in positive und negative Schizotypie nicht nur konzeptionell oder taxonomisch wichtig. Die beiden Aspekte der Schizotypie sind wohl auch mit unterschiedlichen biologischen Eigenschaften assoziiert, sodass die einfache Korrelation mit Schizotypiegesamtwerten mit dem Risiko einhergehen kann, geringe Assoziationen nicht zu identifizieren.

Aktuelle Reviews zu den Themen „Schizotypie und deren Einfluss auf die kognitive Funktion“ und „Schizotypie und der Zusammenhang mit Dopamin“

bestätigen diese These und unterstreichen die Notwendigkeit einer dimensionsabhängigen Untersuchung der Gehirnstrukturvariationen auf allen Gebieten der Schizotypieforschung. (Mohr und Ettinger 2014, Steffens et al. 2018)

Der Praecuneus ist weiterhin involviert in Selbstwahrnehmung, bildliche Vorstellung und die Abfrage des episodischen Gedächtnisses. (Cavanna und Trimble 2006) Diese Prozesse stehen direkt und indirekt im Zusammenhang mit der Schlussfolgerung von Intentionen Anderer. 2011 stellten Abu-Akel und Shamay-Tsoory ein Modell zur neuroanatomischen Erklärung der „Theory of mind“ vor, wonach dem Praecuneus neben dem posterioren Cingulum ein entscheidender Anteil an der Repräsentation und Unterscheidung des Selbst von mentalen Zuständen Anderer zukommt. (Abu-Akel und Shamay-Tsoory 2011)

Die genaue Rolle des Praecuneus im Rahmen der Schizophrenie und dessen Assoziation zu negativen Symptomen ist derzeit noch unklar. Jedoch rückt er in letzter Zeit immer mehr in den Fokus der Forschung.

In unserer Studie erweist sich der Praecuneus wie bereits oben erwähnt als signifikante Struktur für beide Fragebögen. Es zeigt sich jeweils eine positive Korrelation mit der negativen Schizotypiedimension. Diese Variation passt anatomisch-funktionell sehr gut zu den oben genannten Aufgaben des Praecuneus. Da die negative Dimension zu einem großen Anteil die Interaktion mit anderen Personen betrifft, ist hierfür eine Unterscheidung des Selbst von Anderen essentiell.

Abschließen lässt sich sagen, dass die Rolle des Praecuneus auf zellulärer Ebene derzeit noch unklar ist. Weiterhin wissen wir nicht, wie die alterierte Praecuneusstruktur und –aktivität mit der Pathophysiologie der negativen Schizotypiedimension zusammenhängen. Es besteht somit in diesem Bereich noch weiterer Forschungsbedarf.

## 6.2. Weitere schizotypieassoziierte Korrelate der Gehirnstruktur

Grundsätzlich ist festzustellen, dass die Datenlage zu strukturellen Änderungen des Gehirns bei gesunden Probanden mit erhöhten Schizotypiewerten aktuell noch unzureichend ist. Auffällig ist auch, dass die vorhandenen Studien sich größtenteils sehr unterschiedlicher Methoden bzw. Fragebögen zur Messung der Schizotypie bedienen und auch unterschiedliche Herangehensweisen für deren Auswertung nutzen.

In einer Studie mit klinischen Probanden erfolgte die Einteilung kategorisch in drei Gruppen anhand von Diagnosen (schizotype Persönlichkeitsstörung, gesunde Probanden und psychiatrische Kontrollen). Die Selektion der Kohorte erfolgte mit Hilfe des SCID-II. Herangezogen wurden somit Probanden, die an einer schizotypen Persönlichkeitsstörung erkrankt sind. Hier zeigte sich eine generelle Minderung der präfrontalen grauen Substanz. Eine Unterscheidung in spezifische Regionen erfolgte nicht. (Raine et al. 2002)

Einen Volumenanstieg im Bereich des medialen posterioren cingulären Cortex und des Praecuneus konnten Modinos et al. im Zusammenhang mit erhöhter positiver Schizotypie feststellen. Die Schizotypiemessung erfolgte hierbei durch die Verwendung des CAPE und es wurde ein Vergleich von zwei Gruppen vorgenommen, die auf Grund Ihres Schizotypiescores zusammengestellt wurden (high vs. low schizotypy Group; <25. Perzentile und >75. Perzentile aus 600 initial gescreenten Probanden). In dieser Studie wurden jedoch nur Korrelationen mit der positiven Dimension des CAPE berechnet. (Modinos et al. 2010)

Ettinger et al. verwendeten mit dem RISC ebenso einen Score zur Messung der positiven Schizotypie. Es erfolgte eine multiple Regressionsanalyse mit dem RISC-Score als Regressor. Hier zeigten sich Volumenminderungen im medialen präfrontalen (inkl. frontalem Operculum und anteriorem Cingulum), orbitofrontalen und temporalen Cortex. (Ettinger et al. 2012)

Ebenfalls 2012 erschien eine Studie zur kortikalen Dicke bei Probanden mit erhöhten Schizotypiewerten. Die Messung der Schizotypie erfolgte mit Hilfe der deutschen Version des SPQ. Es wurden Zusammenhänge zwischen der kortikalen Dicke und den unterschiedlichen SPQ-Scores berechnet. Hier zeigte

sich eine positive Verbindung der kortikalen Dicke mit dem Gesamtscore im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und des rechten prämotorischen Cortex. Für die positive Schizotypie ergab sich eine positive Korrelation mit dem DLPFC. Der negative Faktor korrelierte mit der kortikalen Dicke des rechten temporoparietalen Übergangs. Weiterhin zeigte sich eine Volumenreduktion im Bereich des Thalamus. (Kuhn et al. 2012) Hierzu ist allerdings anzumerken, dass die kortikale Dicke nicht immer mit der Dichte der grauen Substanz korreliert, die in VBM Studien gemessen wird, sodass ein direkter Vergleich eventuell nicht zu ziehen ist. (Hutton et al. 2009, Kong et al. 2015)

In der durch Wang et al. 2015 durchgeführten Studie zeigten sich im Bereich des DLPFC und der Inselrinde vor allem Reduktionen in der Dichte der grauen Substanz der linken Hemisphäre. Doch neben diesen gab es auch hier Dichteanreicherungen im Bereich des rechten posterioren medialen temporalen Gyrus sowie des Kleinhirnwurmes. Als Grundlage dieser Studie dienten die SPQ-Auswertungen von 873 Probanden, von denen dann wiederum 35 in eine „high-schizotypy“ Gruppe (SPQ-Score >90. Perzentile) und eine „low-schizotypy“ Gruppe (SPQ-Score <50. Perzentile) unterteilt wurden. Zwischen diesen Gruppen erfolgte ein Zweistichproben-t-Test. (Wang et al. 2015)

Wie man an den genannten Beispielen erkennen kann, ist die jeweils gewählte Methodik sehr heterogen. Sowohl die Art der Schizotypiemessung als auch die Kohortenzusammenstellung und die Auswertung unterscheiden sich zum Teil dramatisch. Dennoch liegen alle genannten Studien mit ihren Ergebnissen innerhalb der oben genannten anatomischen Hypothese für Schizotypie.

Schon 2013 stellten Xiao et al. fest, dass die lateralen und präfrontalen Cortices auf Grund ihrer Rolle in der Schizophrenie und den damit assoziierten morphologischen Variation von besonderem Interesse sind. (Xiao et al. 2013)

Obwohl es in unserer Studie sowohl im Bereich der positiven Dimensionen von CAPE als auch SPQ-G Assoziationen mit präfrontalen Regionen gibt, zeigen diese anatomisch keine Überlappung. Ein Beispiel hierfür sind Substanzzunahmen des linken anterioren cingulären Cortex im SPQ-G und des linken inferioren präfrontalen Cortex im CAPE. Ein Faktor, der dazu beigetragen haben könnte, ist der Mangel an statistischer Power, der verhindert, dass

subtilere Assoziationen aufgezeigt werden können.

Durch den derzeitigen Mangel an vergleichbaren Studien mit gesunden Probanden gestaltet sich die Einordnung unserer Ergebnisse schwierig. Sie bestätigen jedoch einzelne Erkenntnisse der vorherigen Studien zum Teil auch über die verschiedenen Fragebögen und Auswertungsmethoden hinweg.

Eine vermehrte graue Substanz im Praecuneus konnte sowohl durch Modinos et al. als auch durch uns nachgewiesen werden. Dies gilt für eine Wiederholung der Ergebnisse durch Korrelationen mit dem CAPE, aber auch als Erweiterung durch Korrelationen mittels des SPQ.

Die Erkenntnisse von Kühn et al. überschneiden sich mit unseren im Bereich des lateralen Präfrontalcortex - ebenfalls über den SPQ und CAPE hinweg.

Weiterhin zeigen sich sowohl in der Untersuchung durch Ettinger et al. als auch in unserer Korrelationen für die positive Schizotypie im Bereich des anterioren cingulären Cortex. Hier besteht jedoch der Unterschied darin, dass es sich in Ettingers Studie um Volumenminderungen handelt, während es bei uns Volumenvermehrungen gibt.

Auch wenn im Bereich der gesunden Probanden die Evidenz für Variationen im präfrontalen Cortex noch relativ gering ist, so gibt es im Bereich der Forschung mit subklinischen Kohorten bereits deutliche Hinweise, die diese Hypothese unterstützen.

Eine aktuelle Studie, die sich mit einem Ultra-Hochrisikosample auseinandersetzte, konnte Assoziationen von schizotypen Eigenschaften mit präfrontalen Strukturänderungen nachweisen. Nachkommen von Schizophreniepatienten mit hohen Werten im Selbstberichtsbogen zeigten Variationen im Bereich des inferioren und dorsolateralen frontalen Cortex. (Diwadkar et al. 2006)

Weiterhin konnten Dietsche et al. in ihrer Übersichtsarbeit zu Gehirnstrukturveränderungen in verschiedenen Stadien der Schizophrenie ebenfalls aufzeigen, dass die Veränderungen vom präklinischen Stadium bis hin zur tatsächlichen Erkrankung im inferioren frontalen Cortex progredient sind. (Dietsche et al. 2017)



Alles in allem liegen unsere Ergebnisse in der anatomischen Hypothese zur Rolle des präfrontalen Cortex bei der Schizotypie. Sie zeigen allerdings abseits des Praecuneus bei negativer Schizotypie keinen eindeutigen Effekt. Folglich sind in diesem Bereich weitere Untersuchungen notwendig, um definitive Aussagen treffen zu können.

Es kann festgehalten werden, dass die meisten bisher publizierten Ergebnisse im Bezug auf die Schizotypie anatomisch gesehen mit den Regionen der Schizophrenie übereinstimmen, sie aber in Bezug auf ihre Ausrichtung durchaus differieren. Es zeigen sich im Gegensatz zu den Substanzminderungen der Schizophrenie für erhöhte Schizotypiewerte sowohl positive als auch negative Korrelationen.

### 6.3. Ausrichtung der ermittelten Korrelationen

Bemerkenswert an unseren Ergebnissen ist, wie konsistent die Ausrichtung der Assoziationen innerhalb unserer Studie ist. All unsere signifikanten Korrelationen, abgesehen von wenigen sehr kleinen Clustern, zeigten sich beim Test auf positive Korrelationen, während es beim Test auf negative Korrelationen keine signifikanten Ergebnisse gab.

Diese Beobachtung erwies sich sowohl über beide Fragebögen als auch für die negativen und positiven Schizotypiedimensionen als beständig.

In den bisher erwähnten Studien zeigte sich diese Beobachtung weniger konstant.

Bei Modinos et al., die in ihrer Studie den CAPE verwendeten, fanden sich alle Effekte beim Vergleich zwischen hohen Schizotypiewerten zu geringen Schizotypiewerten, aber keine vermehrte graue Substanz beim Vergleich von geringer Schizotypie zu hoher Schizotypie. (Modinos et al. 2010)

Die Studie von Ettinger et al., die sich des RISC bediente, fand negative Korrelationen für das anteriore Cingulum und orbitofrontale Regionen. (Ettinger et al. 2012)

2015 wiesen Wang et al. in Ihrer Studie bei Individuen mit hoher Schizotypie Dichtereduktionen der grauen Substanz im dorsolateralen präfrontalen Cortex und der Inselrinde nach, stellten aber wiederum Dichteanreicherungen im rechten posterioren mittleren Temporalgyrus und dem linken Kleinhirnwurm fest. (Wang et al. 2015)

Eine Vermehrung der grauen Substanz bei Probanden mit hoher Schizotypie scheint zunächst dem Kontinuum-Modell von Schizotypie und Schizophrenie zu widersprechen. Neurobiologische Veränderungen bei Schizophrenen zeigen sich fast ausschließlich in Form von regionalen Volumenreduktionen. Im Rahmen einer linearen Assoziation würde man somit eher negative Korrelationen erwarten, bei denen die strukturellen Defizite der Schizophrenie das äußere Ende der Verteilung darstellen. Es könnte jedoch sein, dass ein einfacher linearer Zusammenhang als Basisannahme dieses Modells zu simpel ist.

So gibt es mindestens zwei Interpretationsmöglichkeiten, die im

Zusammenhang mit diesen, mit dem Kontinuum-Modell scheinbar unvereinbaren Assoziationen, bedacht werden müssen.

Eine erste Erklärung ist, dass Korrelationen bzw. Assoziationen, wie sie in unserer und anderen ähnlichen Studien untersucht werden, nicht zwischen pathologischen Veränderungen und einem möglichen linearen Kontinuum protektiver Variationen differenzieren. Dies könnten zum Beispiel Alterationen sein, die bei Probanden mit geringen Schizotypiewerten in besonderem Ausmaß vorhanden sind.

Ähnlich argumentierten auch Buchsbaum et al., die eine erhöhte regionale Gehirnaktivität bei Probanden mit einer schizotypen Persönlichkeitsstörung als einen protektiven bzw. kompensatorischen Faktor innerhalb des schizophrenen Erkrankungsspektrums interpretierten. (Buchsbaum et al. 2002)

Zu solchen strukturellen Variationen, die verantwortlich sind für die Widerstandskraft gegen mentale Erkrankungen, gibt es allerdings aktuell nur sehr wenige Informationen.

Eine weitere - möglicherweise oft nicht beachtete - Erklärung könnte sein, dass der Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Schizotypie und dem Volumen der grauen Substanz nicht linear ist. Mit dem Auftreten klinischer Psychopathologie, wie z.B. einer schizotypen Persönlichkeitsstörung oder Schizophrenie, könnten weitere Faktoren Einfluss auf die Gehirnstruktur in einer bestimmten Region nehmen.

Weiterhin könnte der Schizotypiewert selbst, unabhängig von positiver oder negativer Ausprägung, einer nicht linearen Funktion folgen, wenn man ihn über das gesamte Spektrum des Kontinuums beobachtet. Möglich wäre z.B. eine umgekehrte U-Form.

Es wäre möglich, dass über das gesamte phänotypische Spektrum - beginnend bei gesunden Probanden mit wenigen schizotypen Eigenschaften über Personen mit ausgeprägten schizotypen Merkmalen hin zu Individuen mit einer schizotypen Persönlichkeitsstörung und Patienten mit manifester Schizophrenie - die Assoziation zwischen den ersten beiden linear verläuft, aber beim Übergang hin zu den zwei Letztgenannten sich das Volumen der beobachteten Gehirnstrukturen reduziert und dann mit einer vermehrten bzw. zusätzlichen Krankheitslast einhergeht. Zum Beispiel könnten krankheitsmodulierende

Faktoren in einer klinischen Population mit einem Faktor interagieren, der durch einen erhöhten Schizotypiewert beschrieben wird. Möglicherweise betrachtet die Untersuchung einer Assoziation in einem Anteil des Spektrums – in unserer Studie den gesunden Probanden mit unterschiedlicher Ausprägung an Schizotypie – lediglich den aufsteigenden Ast einer umgekehrten U-Kurve. Somit entsteht eine lineare Korrelation, die aber in einer Untersuchung mit klinisch auffälligen Probanden vielleicht keinen Bestand haben würde.

Das Modell einer umgekehrten U-förmigen Funktion wurde bereits von Mohr et al. vorgeschlagen, um einen nicht linearen Effekt beim Einfluss von dopaminergen Effekten auf die Schizotypie zu erklären. (Mohr et al. 2004)

Beide Erklärungsmodelle sind übereinstimmend mit einer aktuellen Metaanalyse, die sich mit morphometrischen Studien an nicht betroffenen Verwandten schizophrener Patienten beschäftigte, deren genetische Struktur oft mit abgemilderten Symptomen, wie z.B. erhöhter Schizotypie, verbunden ist. In dieser Metaanalyse zeigte sich bei nicht betroffenen Verwandten von Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Probanden vermehrt graue Substanz im rechten Praecuneus, während bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden eine Substanzverminderung im gleichen Areal festzustellen war. (Xiao et al. 2013) Jedoch war die regionale Überlappung von nicht betroffenen Verwandten und Patienten eher gering, was darauf hindeutet, dass nur wenige der regionalen Veränderungen bei schizophrenen eine lineare Charakteristik zeigen.

Derzeit gibt es einige Studien am anderen Ende des Kontinuums – z.B. an klinischen Populationen, die Probanden mit schizotyper Persönlichkeitsstörung und Schizophrenie enthalten. In der Zusammenschau gehen diese Studien davon aus, dass unterschiedliche Gehirnareale unterschiedlichen Mustern der Variation folgen. Ein Beispiel hierfür wären schweregradabhängige Abweichungen als lineares Modell. Hierbei werden größere strukturelle Unterschiede bei der Schizophrenie im Vergleich zur schizotyphen Persönlichkeitsstörung angenommen, die wiederum größer sind als bei gesunden Probanden. Im Gegensatz dazu stehen kompensatorischen Abweichungen, die bei der schizotyphen Persönlichkeitsstörung ausgeprägter erscheinen als bei Schizophrenie und Gesundheit und somit als protektiver,

kompensatorischer Faktor einen nicht linearen Verlauf aufweisen. (Hazlett et al. 2012)

In ihren Arbeiten zu hirnstrukturellen Korrelationen bei Probanden mit subklinischer Ausprägung von Angst- und Emotionsregulationsstörungen sowie Agoraphobie konnten Besteher et al. Volumenvermehrungen und eine Zunahme der kortikalen Dicke in bestimmten Hirnregionen beobachten. Auch sie interpretieren diese Korrelationen als kompensatorisch bzw. als Widerstandsfähigkeit, die Probanden davor bewahrt, die volle klinische Ausprägung der Symptome zu zeigen. (Besteher et al. 2017, Besteher et al. 2018)

#### **6.4. Vergleichbarkeit der vorhandenen Studienergebnisse**

Wie bereits oben erwähnt, wurden in den bisher vorhandenen Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die strukturellen Variationen erzielt. Lediglich zwischen unserer Studie und der von Modinos et al. ergab sich eine Überschneidung bezüglich einer Volumensteigerung im Bereich des Praecuneus.

Ursächlich hierfür könnte das Vorhandensein von verschiedenen Konzepten der Schizotypie einschließlich der ungenauen Abgrenzung zu gesundem und pathologischem Zustand sein. Grant et al. wiesen bereits ebenfalls darauf hin, dass sich die Forscher der bisher vorhandenen Studien unterschiedlicher Modelle der Schizotypie bedienen. Das wiederum kann dazu führen, dass keine vergleichbaren Ergebnisse erzielt werden. Folglich wäre es für die weitere Forschung notwendig, dass für jede Studie das jeweils angewandte Schizotypiekonzept klar definiert und kommuniziert wird.

Als eine weitere Ursache der verschiedenen Studienergebnisse ist die Verwendung unterschiedlicher Fragebögen zu vermuten. Allein die wenigen hier aufgezählten Studien bedienten sich verschiedenster Inventare.

Während sich Modinos et al. in ihren Studien des CAPE und damit der Forschung an Früh- bzw. Risikostadien der Psychose bedienen, setzten Ettinger et al. mit der Verwendung des RISC, ebenso wie Wang et al. und wir in unserer Studie mit dem SPQ, auf einen auf den schizotypen Persönlichkeitsstörungskriterien basierenden Fragebogen. (Modinos et al. 2010, Ettinger et al. 2012, Wang et al. 2015)

Durch die Verwendung zweier unterschiedlicher Fragebögen zur Messung der Schizotypie an ein und der selben Kohorte gelingt es uns nicht nur eine Verbindung zwischen den aktuell bekannten Studien im Bereich der Schizotypieforschung herzustellen, sondern auch einen Vergleich zwischen diesen Fragebögen durchzuführen.

Während der CAPE im eigentlichen Sinne der Messung der Psychoseanfälligkeit dient, basiert der SPQ-G auf den DSM-Kriterien für die schizotype Persönlichkeitsstörung. So enthalten diese Fragebögen durchaus sehr unterschiedliche Items, die dann auch Unterschiede im jeweiligen Score bedingen können.

In unseren Untersuchungen zeigt sich sehr deutlich, dass beide Fragebögen Ergebnisse innerhalb der anatomischen Hypothese liefern, diese jedoch untereinander keine direkte Schnittmenge haben. Daher lässt sich vermuten, dass diese Problematik auch zwischen den anderen verwendeten Fragebögen besteht. Folglich ist es also notwendig, die Fragebögen untereinander zu vergleichen und basierend auf dem angewandten Schizotypiekonzept die am besten geeigneten Inventare zur Messung der Schizotypie auszuwählen. Hierfür wiederum ist eine genaue Kenntnis der Konzepte und die Einordnung der Studie in eben diese unabdingbar.

Eine weitere Einschränkung der Vergleichbarkeit der bisherigen Studien zur Schizotypie ergibt sich aus der Anwendung sehr unterschiedlicher statistischer Verfahren zur Datenauswertung. Regressionsanalysen stehen hier Zweistichproben-t-Tests und somit die volldimensionale Herangehensweise der kategorialen Einteilung gegenüber.

Zudem erfolgte bisher nicht wie in unserer Studie die separate Auswertung für die positive und negative Dimension. Wie oben bereits aufgeführt, ergeben sich für die verschiedenen Dimensionen unterschiedliche Ergebnisse, sodass eine differenzierte Betrachtung unbedingt notwendig erscheint.

Auch Grant et al. legen in Ihrem 2018 erschienen Paper dar, dass eine genaue Vorstellung über die Konzeptionalität und ein Bewusstsein darüber, in welchem Modell und mit welchem Fragebogen gearbeitet wird, die Grundlage der zukünftigen Forschung im Bereich der Schizotypie sein sollte.

## 6.5. Limitationen der Studie

Es gibt einige Einschränkungen, die wir bezüglich unserer Studie mit in Betracht ziehen müssen.

Zunächst einmal könnte die Größe unserer Kohorte, auch wenn sie den vorhergehenden Studien entspricht, zu klein gewesen sein, um subtilere Korrelationen zu erkennen. Dies gilt insbesondere für präfrontale Regionen.

Auf Grund der geringen Probandenzahl ist die Repräsentativität für die allgemeine Bevölkerung fraglich.

Weiterhin könnten durch die Verwendung von Selbstbewertungsbögen einige wichtige Aspekte der Schizotypie, die nur im Rahmen einer klinischen Untersuchung auffällig werden, nicht erfasst worden sein. Beispiele hierfür wären Unregelmäßigkeiten in Sprache oder Affekt.

Der Ausschluss von Probanden mit einer auffälligen Familienanamnese bzgl. einer Psychose bei erstgradig Verwandten hat des Weiteren unsere Kohorte nochmals reduziert. Jedoch ist dieser Ansatz weniger anfällig für die Vermischung phänotypischer Charakter mit einem möglichen genetischen Risiko.

Eine weitere Einschränkung stellt die Fokussierung auf die voxel-basierte Morphometrie dar. Es stehen mittlerweile viele verschiedene Verfahren zur Gehirnstrukturanalyse zur Verfügung, die ebenso zur Analyse gehirnstrukturellen Korrelationen herangezogen werden könnten. Zu erwähnen wären beispielsweise die Messung der kortikalen Dicke oder oberflächenmorphometrische Untersuchungen.

Durch die VBM beschränkt sich unsere Analyse vor allem auf die graue Substanz. Variationen der weißen Substanz könnten allerdings auch von Interesse sein.

Zu guter Letzt ist es derzeit noch unklar, ob Assoziationen zwischen Schizotypie und Gehirnstruktur sich über die Zeit hinweg verändern. Obwohl die meisten dieser Wesenszüge als Phänotyp stabil sind, ist es bisher nicht bekannt, ob altersabhängige Veränderungen den Nachweis von Korrelationen zwischen Gehirnaufbau und Phänotyp verschleiern.



## 7. Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann man sagen, dass unsere Ergebnisse eine positive Korrelation zwischen negativer Schizotypie und dem Praecuneus bei gesunden, klinisch unauffälligen Probanden bestätigen.

Positive Schizotypie scheint assoziiert zu sein mit Variationen in präfrontalen Gehirnregionen, dem anterioren Cingulum sowie dem inferior lateral präfrontalen Cortex. Der diesbezügliche anatomische Unterschied zwischen den beiden Fragebögen bleibt jedoch weiterhin unklar.

Alles in allem sind unsere Ergebnisse jedoch übereinstimmend mit dem Kontinuum-Modell der Schizotypie und Psychose und den zugrundeliegenden Gehirnstrukturvariationen.

Die meisten Resultate bei der Untersuchung der schizotyphen Persönlichkeitsstörung zeigen sich im Bereich des präfrontalen und superioren temporalen Cortex. (Hazlett et al. 2012, Hazlett et al. 2014) Über die strukturellen Variationen im Bereich des Praecuneus und angrenzenden parietalen Regionen ist bisher wenig bekannt. (Zhou et al. 2007) Hier sollten in Zukunft weiteren Nachforschungen betrieben werden um einen genauen Ursache-Wirkungszusammenhang nachweisen zu können.

Unseres Wissens nach gibt es bisher keine Studie, die sich mit dem Vergleich von gesunden Probanden und Patienten mit schizotyper Persönlichkeitsstörung befasst. Dies würde eine direkte Möglichkeit darstellen, unsere Hypothese an diesem Part des Kontinuums zu testen und somit einen Hinweis auf den Verlauf der Assoziationen zu erhalten.

Der Vergleich mit der bestehenden Literatur zeigt deutlich, dass derzeit keine eindeutige Forschungsgrundlage besteht. Dies gilt sowohl für das Konzept der Schizotypie als auch für die Abgrenzung derer zu pathologischen Zuständen. Weiterhin werden für die Schizotypiemessung viele unterschiedliche Persönlichkeitsinventare verwendet, deren Kongruenz fraglich ist. Im Sinne vergleichbarer Forschung wäre eine Vereinheitlichung der Methoden sinnvoll.

Ein weiterer Ansatzpunkt für zukünftige Forschung könnte die Verwendung eines longitudinalen Studiendesigns sein. Während aktuelle Studien in diesem

Bereich ausschließlich als Querschnittstudien angelegt sind, wäre es interessant, im Rahmen von Longitudinalstudien die anatomischen Veränderungen des Gehirns und individueller schizotyper Eigenschaften zu beobachten und daraus kausale Zusammenhänge zwischen Gehirnstruktur und Verhalten abzuleiten.

## 8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. 2011. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, 49 (11):2971-2984.
- Albertella L, Le Pelley ME, Copeland J. 2017. Cannabis use in early adolescence is associated with higher negative schizotypy in females. *Eur Psychiatry*, 45:235-241.
- Ashburner J. 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38 (1):95-113.
- Ashburner J. 2012. SPM: a history. *Neuroimage*, 62 (2):791-800.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11 (6 Pt 1):805-821.
- Ashburner J, Friston KJ. 2001. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, 14 (6):1238-1243.
- Ashburner J, Friston KJ. 2005. Unified segmentation. *Neuroimage*, 26 (3):839-851.
- Badcock JC, Dragović M. 2006. Schizotypal personality in mature adults. *Personality and Individual Differences*, 40 (1):77-85.
- Barbato M, Collinson SL, Casagrande M. 2012. Altered depth perception is associated with presence of schizotypal personality traits. *Cogn Neuropsychiatry*, 17 (2):115-132.
- Barrantes-Vidal N, Grant P, Kwapil TR. 2015. The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull*, 41 Suppl 2:S408-416.
- Bedwell JS, Chan CC, Trachik BJ, Rassovsky Y. 2013. Changes in the visual-evoked P1 potential as a function of schizotypy and background color in healthy young adults. *J Psychiatr Res*, 47 (4):542-547.
- Berenbaum H, Valera EM, Kerns JG. 2003. Psychological trauma and schizotypal symptoms. *Schizophr Bull*, 29 (1):143-152.
- Besteher B, Gaser C, Langbein K, Dietzek M, Sauer H, Nenadic I. 2017. Effects of subclinical depression, anxiety and somatization on brain structure in healthy subjects. *J Affect Disord*, 215:111-117.
- Besteher B, Squarcina L, Spalthoff R, Bellani M, Gaser C, Nenadic I, Brambilla P. 2018. Subclinical Agoraphobia Symptoms and Regional Brain Volumes in Non-clinical Subjects: Between Compensation and Resilience? *Front Psychiatry*, 9:541.
- Bhugra D. 2005. The global prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2 (5):e151; quiz e175.
- Brenneis C, Brandauer E, Frauscher B, Schocke M, Trieb T, Poewe W, Hogl B. 2005. Voxel-based morphometry in narcolepsy. *Sleep Med*, 6 (6):531-536.
- Buchsbaum MS, Nenadic I, Hazlett EA, Spiegel-Cohen J, Fleischman MB, Akhavan A, Silverman JM, Siever LJ. 2002. Differential metabolic rates in prefrontal and temporal Brodmann areas in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res*, 54 (1-2):141-150.
- Cavanna AE, Trimble MR. 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129 (Pt 3):564-583.

- Çavuş SY, Darçin AE, Dilbaz N, Kaya H. 2012. Comparison of the Schizotypal Features of First-Degree Relatives of Schizophrenic Patients with Those of Healthy Controls. *Arch Neuropsychiatry*, 49 (4).
- Claridge G. 1985. *Origins of Mental Illness: Temperament, Deviance and Disorder*. UK: Blackwell: Oxford.
- Claridge G. 1997. *Schizotypy: Implications for Illness and Health*. Oxford, UK : OUP.
- Coupé P, Yger P, Prima S, Hellier P, Kervrann C, Barillot C. 2008. An Optimized Blockwise Nonlocal Means Denoising Filter for 3-D Magnetic Resonance Images. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, 27 (4):425-441.
- Croft RJ, Lee A, Bertolot J, Gruzelier JH. 2001. Associations of P50 suppression and desensitization with perceptual and cognitive features of "unreality" in schizotypy. *Biol Psychiatry*, 50 (6):441-446.
- Cuadra MB, Cammoun L, Butz T, Cuisenaire O, Thiran J-P. 2005. Comparison and Validation of Tissue Modelization and Statistical Classification Methods in T1-Weighted MR Brain Images. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, 24 (12):1548-1565.
- Dickey CC, Vu MA, Voglmaier MM, Niznikiewicz MA, McCarley RW, Panych LP. 2012. Prosodic abnormalities in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res*, 142 (1-3):20-30.
- Dickey CC, Morocz IA, Minney D, Niznikiewicz MA, Voglmaier MM, Panych LP, Khan U, Zacks R, Terry DP, Shenton ME, McCarley RW. 2010. Factors in sensory processing of prosody in schizotypal personality disorder: an fMRI experiment. *Schizophr Res*, 121 (1-3):75-89.
- Dietsche B, Kircher T, Falkenberg I. 2017. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Aust N Z J Psychiatry*, 51 (5):500-508.
- Diwadkar VA, Montrose DM, Dworakowski D, Sweeney JA, Keshavan MS. 2006. Genetically predisposed offspring with schizotypal features: an ultra high-risk group for schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30 (2):230-238.
- Duman B, Sedes N, Baskak B. 2017. Additive Effects of Former Methylenedioxymethamphetamine and Cannabis Use on Subclinical Psychotic Symptoms. *Noro Psikiyatrs Ars*, 54 (1):38-42.
- Ettinger U, Williams SC, Meisenzahl EM, Moller HJ, Kumari V, Koutsouleris N. 2012. Association between brain structure and psychometric schizotypy in healthy individuals. *World J Biol Psychiatry*, 13 (7):544-549.
- Ettinger U, Kumari V, Crawford TJ, Flak V, Sharma T, Davis RE, Corr PJ. 2005. Saccadic eye movements, schizotypy, and the role of neuroticism. *Biol Psychol*, 68 (1):61-78.
- Ettinger U, Mohr C, Gooding DC, Cohen AS, Rapp A, Haenschel C, Park S. 2015. Cognition and brain function in schizotypy: a selective review. *Schizophr Bull*, 41 Suppl 2:S417-426.
- Eysenck HJ. 1952. *The Scientific Study of Personality*. London: Routledge & Kegan Paul.
- Fagel S, de Sonneville L, van Engeland H, Swaab H. 2014. School-associated problem behavior in childhood and adolescence and development of

- adult schizotypal symptoms: a follow-up of a clinical cohort. *J Abnorm Child Psychol*, 42 (5):813-823.
- Falkenberg I, Chaddock C, Murray RM, McDonald C, Modinos G, Bramon E, Walshe M, Broome M, McGuire P, Allen P. 2015. Failure to deactivate medial prefrontal cortex in people at high risk for psychosis. *Eur Psychiatry*, 30 (5):633-640.
- Fanous A, Gardner C, Walsh D, Kendler KS. 2001. Relationship between positive and negative symptoms of schizophrenia and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 58 (7):669-673.
- Fanous AH, Neale MC, Gardner CO, Webb BT, Straub RE, O'Neill FA, Walsh D, Riley BP, Kendler KS. 2007. Significant correlation in linkage signals from genome-wide scans of schizophrenia and schizotypy. *Mol Psychiatry*, 12 (10):958-965.
- Fink A, Koschutnig K, Hutterer L, Steiner E, Benedek M, Weber B, Reishofer G, Papousek I, Weiss EM. 2013. Gray matter density in relation to different facets of verbal creativity. *Brain Struct Funct*.
- Fossati A, Raine A, Carretta I, Leonardi B, Maffei C. 2003. The three-factor model of schizotypal personality: invariance across age and gender. *Personality and Individual Differences*, 35 (5):1007-1019.
- Fritz HC, Wittfeld K, Schmidt CO, Domin M, Grabe HJ, Hegenscheid K, Hosten N, KLotze M. 2014. Current Smoking and Reduced Gray Matter Volume - a Voxel-Based Morphometry Study. *Neuropsychopharmacology*.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14 (1 Pt 1):21-36.
- Gooding DC, Tallent KA. 2003. Spatial, object, and affective working memory in social anhedonia: an exploratory study. *Schizophr Res*, 63 (3):247-260.
- Gooding DC, Braun JG. 2004. Visuoconstructive performance, implicit hemispatial inattention, and schizotypy. *Schizophr Res*, 68 (2-3):261-269.
- Gooding DC, Matts CW, Rollmann EA. 2006. Sustained attention deficits in relation to psychometrically identified schizotypy: evaluating a potential endophenotypic marker. *Schizophr Res*, 82 (1):27-37.
- Gottesman II. 1991. *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness*. New York: Freeman.
- Grant P, Green MJ, Mason OJ. 2018. Models of Schizotypy: The Importance of Conceptual Clarity. *Schizophr Bull*.
- Guo S, Kendrick KM, Yu R, Wang HL, Feng J. 2014. Key functional circuitry altered in schizophrenia involves parietal regions associated with sense of self. *Hum Brain Mapp*, 35 (1):123-139.
- Hall W, Degenhardt L. 2000. Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust N Z J Psychiatry*, 34 (1):26-34.
- Hazlett EA, Goldstein KE, Kolaitis JC. 2012. A review of structural MRI and diffusion tensor imaging in schizotypal personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 14 (1):70-78.
- Hazlett EA, Lamade RV, Graff FS, McClure MM, Kolaitis JC, Goldstein KE, Siever LJ, Godbold JH, Moshier E. 2014. Visual-spatial working memory performance and temporal gray matter volume predict schizotypal

- personality disorder group membership. *Schizophr Res*, 152 (2-3):350-357.
- Holahan AL, O'Driscoll GA. 2005. Antisaccade and smooth pursuit performance in positive- and negative-symptom schizotypy. *Schizophr Res*, 76 (1):43-54.
- Hoshi R, Scoales M, Mason O, Kamboj SK. 2011. Schizotypy and emotional memory. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 42 (4):504-510.
- Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N. 2009. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage*, 48 (2):371-380.
- Irwin HJ. 2001. The relationship between dissociative tendencies and schizotypy: An artifact of childhood trauma? *Journal of Clinical Psychology*, 57 (3):331-342.
- Karas GB, Burton EJ, Rombouts SARB, van Schijndel RA, O'Brien JT, Scheltens Ph, McKeith IG, Williams D, Ballard C, Barkhof F. 2003. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 18 (4):895-907.
- Kawasaki Y, Suzuki M, Takahashi T, Nohara S, McGuire PK, Seto H, Kurachi M. 2008. Anomalous cerebral asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based morphometry. *Biol Psychiatry*, 63 (8):793-800.
- Kennedy KM, Erickson KI, Rodrigue KM, Voss MW, Colcombe SJ, Kramer AF, Acker JD, Raz N. 2009. Age-related differences in regional brain volumes: a comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. *Neurobiol Aging*, 30 (10):1657-1676.
- Klein C, Andresen B, Jahn T. 1997. Erfassung der schizotypen Persönlichkeit nach DSM-III-R. *Diagnostica*, 43 (4):347-369.
- Klein C, Andresen B, Jahn T. 2001. Konstruktvalidierung der deutschsprachigen Adaptation des Schizotypal Personality Questionnaires (SPQ) von Rain (1991). *Schizotypie Psychometrische Entwicklungen und biopsychologische Forschungsansätze*. Göttingen: Hogrefe, 349-378.
- Kong L, Herold CJ, Zollner F, Salat DH, Lasser MM, Schmid LA, Fellhauer I, Thomann PA, Essig M, Schad LR, Erickson KI, Schroder J. 2015. Comparison of grey matter volume and thickness for analysing cortical changes in chronic schizophrenia: a matter of surface area, grey/white matter intensity contrast, and curvature. *Psychiatry Res*, 231 (2):176-183.
- Konings M, Bak M, Hanssen M, van Os J, Krabbendam L. 2006. Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatr Scand*, 114 (1):55-61.
- Kotsaftis A, Neale JM. 1993. Schizotypal personality disorder I: The clinical syndrome. *Clinical Psychology Review*, 13 (5):451-472.
- Kremen WS, Faraone SV, Toomey R, Seidman LJ, Tsuang MT. 1998. Sex differences in self-reported schizotypal traits in relatives of schizophrenic probands. *Schizophr Res*, 34 (1-2):27-37.
- Kuhn S, Schubert F, Gallinat J. 2012. Higher prefrontal cortical thickness in high schizotypal personality trait. *J Psychiatr Res*, 46 (7):960-965.

- Lagioia A, Van De Ville D, Debbane M, Lazeyras F, Eliez S. 2010. Adolescent resting state networks and their associations with schizotypal trait expression. *Front Syst Neurosci*, 4.
- Langdon R, Coltheart M. 2004. Recognition of metaphor and irony in young adults: the impact of schizotypal personality traits. *Psychiatry Res*, 125 (1):9-20.
- LaPorte DJ, Kirkpatrick B, Thaker GK. 1994. Psychosis-proneness and verbal memory in a college student population. *Schizophr Res*, 12 (3):237-245.
- Leao TS, Sundquist J, Frank G, Johansson LM, Johansson SE, Sundquist K. 2006. Incidence of schizophrenia or other psychoses in first- and second-generation immigrants: a national cohort study. *J Nerv Ment Dis*, 194 (1):27-33.
- Lenzenweger MF, Maher BA. 2002. Psychometric schizotypy and motor performance. *J Abnorm Psychol*, 111 (4):546-555.
- Lenzenweger MF, Cornblatt BA, Putnick M. 1991. Schizotypy and sustained attention. *J Abnorm Psychol*, 100 (1):84-89.
- Lieberman MD, Cunningham WA. 2009. Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 4 (4):423-428.
- Luh KE, Gooding DC. 1999. Perceptual biases in psychosis-prone individuals. *J Abnorm Psychol*, 108 (2):283-289.
- Mark W, Toulopoulou T. 2016. Psychometric Properties of "Community Assessment of Psychic Experiences": Review and Meta-analyses. *Schizophr Bull*, 42 (1):34-44.
- Mason O, Claridge G. 2006. The Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE): further description and extended norms. *Schizophr Res*, 82 (2-3):203-211.
- Mata I, Mataix-Cols D, Peralta V. 2005. Schizotypal Personality Questionnaire-Brief: factor structure and influence of sex and age in a nonclinical population. *Personality and Individual Differences*, 38 (5):1183-1192.
- Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. 2005. Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1 (1):1-9.
- Meehl PE. 1990. Toward an Integrated Theory of Schizotaxia, Schizotypy, and Schizophrenia. *Journal of Personality Disorders*, 4 (1):1-99.
- Messias EL, Chen CY, Eaton WW. 2007. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am*, 30 (3):323-338.
- Mingoia G, Wagner G, Langbein K, Maitra R, Smesny S, Dietzek M, Burmeister HP, Reichenbach JR, Schlosser RG, Gaser C, Sauer H, Nenadic I. 2012. Default mode network activity in schizophrenia studied at resting state using probabilistic ICA. *Schizophr Res*, 138 (2-3):143-149.
- Modinos G, Mechelli A, Ormel J, Groenewold NA, Aleman A, McGuire PK. 2010. Schizotypy and brain structure: a voxel-based morphometry study. *Psychol Med*, 40 (9):1423-1431.
- Modinos G, Egerton A, McLaughlin A, McMullen K, Kumari V, Lythgoe DJ, Barker GJ, Aleman A, Williams SCR. 2017. Neuroanatomical changes in people with high schizotypy: relationship to glutamate levels. *Psychol Med*:1-10.
- Mohr C, Ettinger U. 2014. An Overview of the Association between Schizotypy and Dopamine. *Front Psychiatry*, 5:184.

- Mohr C, Landis T, Sandor PS, Fathi M, Brugger P. 2004. Nonstereotyped responding in positive schizotypy after a single dose of levodopa. *Neuropsychopharmacology*, 29 (9):1741-1751.
- Mossaheb N, Becker J, Schaefer MR, Klier CM, Schloegelhofer M, Papageorgiou K, Amminger GP. 2012. The Community Assessment of Psychic Experience (CAPE) questionnaire as a screening-instrument in the detection of individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res*, 141 (2-3):210-214.
- Nenadic I, Lorenz C, Langbein K, Dietzek M, Smesny S, Schonfeld N, Fananas L, Sauer H, Gaser C. 2015. Brain structural correlates of schizotypy and psychosis proneness in a non-clinical healthy volunteer sample. *Schizophr Res*, 168 (1-2):37-43.
- Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. 2011. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*, 70 (1):88-96.
- Paíno-Piñeiro M, Fonseca-Pedrero E, S. L-G, Muñiz J. 2008. Dimensionality of schizotypy in young people according to sex and age. *Personality and Individual Differences*, 45 (2):132-138.
- Pulay AJ, Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Chou SP, Huang B, Saha TD, Smith SM, Pickering RP, Ruan WJ, Hasin DS, Grant BF. 2009. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV schizotypal personality disorder: results from the wave 2 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 11 (2):53-67.
- Rado S. 1953. Dynamics and classification of disordered behavior. *Am J Psychiatry*, 110 (6):406-416.
- Raine A. 1991. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull*, 17 (4):555-564.
- Raine A. 1992. Sex differences in schizotypal personality in a nonclinical population. *J Abnorm Psychol*, 101 (2):361-364.
- Raine A. 2006. Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Annu Rev Clin Psychol*, 2:291-326.
- Raine A, Lencz T, Yarlalian P, Bihrlle S, LaCasse L, Ventura J, Colletti P. 2002. Prefrontal structural and functional deficits in schizotypal personality disorder. *Schizophr Bull*, 28 (3):501-513.
- Rajapakse JC, Giedd JN, Rapoport JL. 1997. Statistical Approach to Segmentation of Single-Channel Cerebral MR Images. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, 16 (2):176-186.
- Rapp AM, Langohr K, Mutschler DE, Wild B. 2014. Irony and proverb comprehension in schizophrenia: do female patients "dislike" ironic remarks? *Schizophr Res Treatment*, 2014:841086.
- Rapp AM, Langohr K, Mutschler DE, Klingberg S, Wild B, Erb M. 2013. Isn't it ironic? Neural correlates of irony comprehension in schizophrenia. *PLoS One*, 8 (9):e74224.
- Richardson AJ, Gruzelier J. 1994. Visual processing, lateralization and syndromes of schizotypy. *Int J Psychophysiol*, 18 (3):227-239.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511 (7510):421-427.



- Schmidt-Hansen M, Honey RC. 2009. Working memory and multidimensional schizotypy: dissociable influences of the different dimensions. *Cogn Neuropsychol*, 26 (7):655-670.
- Sears DO. 1986. College sophomores in the laboratory: Influences of a narrow data base on social psychology's view of human nature. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51:515-530.
- Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. 2012. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 36 (4):1342-1356.
- Skodol AE, Bender DS, Pagano ME, Shea MT, Yen S, Sanislow CA, Grilo CM, Daversa MT, Stout RL, Zanarini MC, McGlashan TH, Gunderson JG. 2007. Positive childhood experiences: resilience and recovery from personality disorder in early adulthood. *J Clin Psychiatry*, 68 (7):1102-1108.
- Startup M. 1999. Schizotypy, dissociative experiences and childhood abuse: relationships among self-report measures. *Br J Clin Psychol*, 38 ( Pt 4):333-344.
- Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK, Stefanis CN, Verdoux H, Van Os J. 2002. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med*, 32 (2):347-358.
- Steffens M, Meyhofer I, Fassbender K, Ettinger U, Kambeitz J. 2018. Association of Schizotypy With Dimensions of Cognitive Control: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull*.
- Testa C, Laakso MP, Sabattoli F, Rossi R, Beltramello A, Soininen H, Frisoni GB. 2004. A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging*, 19 (3):274-282.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15 (1):273-289.
- Valfre W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. 2008. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*, 48 (1):109-117.
- van Leeuwen JMC, Vink M, Fernandez G, Hermans EJ, Joels M, Kahn RS, Vinkers CH. 2018. At-risk individuals display altered brain activity following stress. *Neuropsychopharmacology*.
- Venables PH, Bailes K. 1994. The structure of schizotypy, its relation to subdiagnoses of schizophrenia and to sex and age. *British Journal of Clinical Psychology*, 33 (3):277-294.
- Wang X, Xia M, Lai Y, Dai Z, Cao Q, Cheng Z, Han X, Yang L, Yuan Y, Zhang Y, Li K, Ma H, Shi C, Hong N, Szeszko P, Yu X, He Y. 2014. Disrupted resting-state functional connectivity in minimally treated chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 156 (2-3):150-156.
- Wang Y, Yan C, Yin DZ, Fan MX, Cheung EF, Pantelis C, Chan RC. 2015. Neurobiological changes of schizotypy: evidence from both volume-based morphometric analysis and resting-state functional connectivity. *Schizophr Bull*, 41 Suppl 2:S444-454.

- Weissman MM. 1993. The epidemiology of personality disorders - a 1990 update. *Journal of Personality Disorders*, 7:44-62.
- White NS, Alkire MT, Haier RJ. 2003. A voxel-based morphometric study of nondemented adults with Down Syndrome. *NeuroImage*, 20 (1):393-403.
- Wilson JS, Costanzo PR. 1996. A preliminary study of attachment, attention, and schizotypy in early adulthood. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 15 (2):231-260.
- Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T. 1997. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Hogrefe.
- Xiao Y, Zhang W, Lui S, Yao L, Gong Q. 2013. Similar and different gray matter deficits in schizophrenia patients and their unaffected biological relatives. *Front Psychiatry*, 4:150.
- Yung AR, Buckby JA, Cosgrave EM, Killackey EJ, Baker K, Cotton SM, McGorry PD. 2007. Association between psychotic experiences and depression in a clinical sample over 6 months. *Schizophr Res*, 91 (1-3):246-253.
- Yung AR, Buckby JA, Cotton SM, Cosgrave EM, Killackey EJ, Stanford C, Godfrey K, McGorry PD. 2006. Psychotic-like experiences in nonpsychotic help-seekers: associations with distress, depression, and disability. *Schizophr Bull*, 32 (2):352-359.
- Zhao X, Yao J, Lv Y, Zhang X, Han C, Chen L, Ren F, Jin Z, Li Y, Sui Y. 2018. Abnormalities of regional homogeneity and its correlation with clinical symptoms in Naive patients with first-episode schizophrenia. *Brain Imaging Behav*.
- Zhou SY, Suzuki M, Takahashi T, Hagino H, Kawasaki Y, Matsui M, Seto H, Kurachi M. 2007. Parietal lobe volume deficits in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*, 89 (1-3):35-48.
- Ziermans TB. 2013. Working memory capacity and psychotic-like experiences in a general population sample of adolescents and young adults. *Front Psychiatry*, 4:161.

## 9. Anhang

### Anhang 1: Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)

#### CAPE (Community Assessment of Psychic Experiences)

##### Erläuterung des Fragebogens

Das CAPE ist entwickelt worden, damit gewisse Gefühle, Gedanken und mentale Erlebnisse gemessen werden können. Wir gehen davon aus, daß diese Gefühle, Gedanken und mentalen Erlebnisse viel öfter in der allgemeinen Bevölkerung vorkommen, als man früher vermutete, und daß die meisten Menschen irgendwann im Leben solche Gefühle, Gedanken und/oder Erlebnisse gehabt haben.

Die nächsten Seiten sind aufgeteilt in Spalte A und B. In **Spalte A** können sie angeben **wie oft Sie in ihrem Leben** gewisse Gefühle, Gedanken und mentale Erlebnisse gehabt haben, indem Sie die Antwort umranden, die am meisten auf Sie zutrifft. **Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.**

##### Beispiel Spalte A:

Haben Sie manchmal das Gefühl, daß Sie ganz auf sich selbst angewiesen sind?

nie	-	manchmal	-	oft	-	fast immer
0		1		2		3

Wenn Sie die Frage in Spalte A beantworten mit "**manchmal (1)**", "**oft (2)**" oder "**fast immer (3)**", bitten wir Sie, in **Spalte B** die Zahl zu umranden, die angibt, **wieviele Ärger diese Gefühle, Gedanken und Erfahrungen Ihnen bereitet haben**. Danach können Sie die nächste Frage in Spalte A beantworten.

Wenn Sie die Frage in Spalte A mit "**nie (0)**" beantworten, ist es nicht nötig, die **dazugehörige Frage in Spalte B zu beantworten**, und Sie können gleich **mit der nächsten Frage in Spalte A weitermachen**.

##### Beispiel Spalte B: Wieviele Ärger bereitete diese Erfahrung Ihnen?

keinen Ärger	-	ein wenig Ärger	-	ziemlich viel Ärger	-	viel Ärger
0		1		2		3

Ihre Anonymität ist gewährleistet, da jedem Fragebogen eine Kodenummer zugeordnet wird.

---

Bitte füllen Sie nachfolgende Daten aus:

Geschlecht:            0 Mann                            0 Frau

Alter: \_\_\_\_\_

Ausbildung<sup>1</sup>:    0 Grundschule                            0 Hauptschulabschluß                    0 Mittlere Reife  
                          0 Fachhochschulreife                    0 Hochschulreife (Abitur)  
                          0 Berufsausbildung                        0 Universitätsabschluß

Familienstand:        0 allein wohnend                            0 zusammenwohnend  
                                  0 verheiratet                                0 geschieden                                0 Witwe(r)

Datum: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Kodenummer<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_

<sup>1</sup> Bitte kreuzen Sie den höchsten erreichten Abschluß an.

<sup>2</sup> Auszufüllen durch den Untersucher.

Wenn Sie die Frage in Spalte A mit 1, 2 oder 3 beantworten, bitten wir Sie auch Spalte B zu bearbeiten. Wenn Sie die Frage mit 0 beantworten, können Sie gleich mit der nächsten Frage in Spalte A weitermachen.

Spalte A : nie - manchmal - oft - fast immer  
 0 1 2 3

Spalte B : keinen Ärger - ein wenig Ärger - ziemlich viel Ärger - viel Ärger  
 0 1 2 3

Wie oft haben Sie in ihrem Leben gewisse Gefühle, Gedanken oder mentale Erlebnisse gehabt?	Spalte A				Spalte B			
	0	1	2	3 →	0	1	2	3
1. Haben Sie sich jemals traurig gefühlt?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
2. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Menschen versteckte Anspielungen in bezug auf Ihre Person machen oder Dinge mit einer doppelten Bedeutung sagen?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
3. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie eine nicht sehr lebhaft Person sind?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
4. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie nicht viel sagen wenn Sie mit anderen Leuten ein Gespräch führen?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
5. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Aussagen in Zeitschriften oder im Fernsehen speziell für Sie bestimmt sind?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
6. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß manche Leute nicht so sind wie sie erscheinen?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
7. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie irgendwie verfolgt werden?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
8. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie wenig oder keine Gefühle empfinden, wenn wichtige Ereignisse geschehen?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
9. Haben Sie jemals dazu geneigt, alles negativ zu sehen?	0	1	2	3 →	0	1	2	3

Copyright © 1999 J. van Os, H. Verdoux, M. Hanssen Universität Maastricht  
 German translation by P. Domsen Universität Maastricht

Wenn Sie die Frage in Spalte A mit 1, 2 oder 3 beantworten, bitten wir Sie auch Spalte B zu bearbeiten. Wenn Sie die Frage mit 0 beantworten, können Sie gleich mit der nächsten Frage in Spalte A weitermachen.

Spalte A : nie - manchmal - oft - fast immer  
 0 1 2 3

Spalte B : keinen Ärger - ein wenig Ärger - ziemlich viel Ärger - viel Ärger  
 0 1 2 3

Wie oft haben Sie in ihrem Leben gewisse Gefühle, Gedanken oder mentale Erlebnisse gehabt?	Spalte A				Spalte B			
	0	1	2	3 →	0	1	2	3
10. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß ein Komplott gegen Sie geschmiedet wird?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
11. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie vorbestimmt sind, eine wichtige Person zu werden?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
12. Hatten Sie jemals den Gedanken, daß es keine Zukunft für Sie gibt?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
13. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie eine sehr spezielle oder außergewöhnliche Person sind?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
14. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie nicht mehr leben möchten?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
15. Haben Sie jemals gedacht, daß Menschen telepathisch kommunizieren können?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
16. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie kein Bedürfnis nach Gesellschaft haben?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
17. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß elektrische Gegenstände wie Computer Ihre Gedanken beeinflussen können?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
18. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Ihnen die Motivation fehlt, Dinge zu tun?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
19. Haben Sie jemals ohne Ursache geweint?	0	1	2	3 →	0	1	2	3

Copyright © 1999 J. van Os, H. Verdoux, M. Hanssen Universität Maastricht  
 German translation by P. Domsen Universität Maastricht

Wenn Sie die Frage in Spalte A mit 1, 2 oder 3 beantworten, bitten wir Sie auch Spalte B zu bearbeiten. Wenn Sie die Frage mit 0 beantworten, können Sie gleich mit der nächsten Frage in Spalte A weitermachen.

Spalte A : nie - manchmal - oft - fast immer  
0 1 2 3

Spalte B : keinen Ärger - ein wenig Ärger - ziemlich viel Ärger - viel Ärger  
0 1 2 3

Wie oft haben Sie in ihrem Leben gewisse Gefühle, Gedanken oder mentale Erlebnisse gehabt?	Spalte A				Wie viel Ärger bereitete diese Erfahrung Ihnen?			
	0	1	2	3 →	0	1	2	3
20. Glauben Sie an die Kräfte von Hexen, Voodoo oder das Übernatürliche?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
21. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Ihnen Energie fehlt?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
22. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Menschen Sie wegen Ihres Äußeren sonderbar angucken?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
23. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Ihr Kopf leer ist?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
24. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Gedanken aus Ihrem Kopf herausgeholt werden?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
25. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie Ihre Tage verbringen, ohne etwas zu tun?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
26. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß gewisse Gedanken in Ihrem Kopf nicht Ihre eigenen Gedanken sind (in Ihrem Kopf hineingebracht werden)?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
27. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Ihren Gefühlen die Intensität fehlt?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
28. Waren Ihre Gedanken jemals so lebhaft, daß Sie fürchteten, daß andere Menschen sie hören könnten?	0	1	2	3 →	0	1	2	3

Wenn Sie die Frage in Spalte A mit 1, 2 oder 3 beantworten, bitten wir Sie auch Spalte B zu bearbeiten. Wenn Sie die Frage mit 0 beantworten, können Sie gleich mit der nächsten Frage in Spalte A weitermachen.

Spalte A : nie - manchmal - oft - fast immer  
0 1 2 3

Spalte B : keinen Ärger - ein wenig Ärger - ziemlich viel Ärger - viel Ärger  
0 1 2 3

Wie oft haben Sie in ihrem Leben gewisse Gefühle, Gedanken oder mentale Erlebnisse gehabt?	Spalte A				Spalte B			
	0	1	2	3 →	0	1	2	3
29. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß es Ihnen an Spontaneität fehlt?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
30. Haben Sie jemals gehört, daß Ihre Gedanken wiederholt wurden wie bei einem Echo?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
31. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie unter der Kontrolle irgendeiner Kraft oder Macht stehen?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
32. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Ihre Gefühle abgestumpft sind?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
33. Haben Sie jemals Stimmen gehört, wenn Sie ganz allein waren?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
34. Haben Sie jemals Stimmen gehört, die miteinander sprachen, wenn Sie ganz allein waren?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
35. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie Ihr Äußeres oder Ihre persönliche Hygiene vernachlässigen?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
36. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie Sachen nie fertigbekommen?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
37. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß Sie nur wenige Hobbys oder Interessen haben?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
38. Haben Sie sich jemals wegen irgend etwas schuldig gefühlt?	0	1	2	3 →	0	1	2	3

Copyright © 1999 J. van Os, H. Verdoux, M. Hanssen Universität Maastricht  
German translation by P. Domsen Universität Maastricht

Wenn Sie die Frage in Spalte A mit 1, 2 oder 3 beantworten, bitten wir Sie auch Spalte B zu bearbeiten. Wenn Sie die Frage mit 0 beantworten, können Sie gleich mit der nächsten Frage in Spalte A weitermachen.

Spalte A : nie - manchmal - oft - fast immer  
0 1 2 3

Spalte B : keinen Ärger - ein wenig Ärger - ziemlich viel Ärger - viel Ärger  
0 1 2 3

39. Haben Sie sich jemals als Versager gefühlt?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
40. Haben Sie sich jemals gespannt gefühlt?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
41. Hatten Sie jemals das Gefühl, daß ein Doppelgänger den Platz eines Verwandten, Freund oder Bekannten eingenommen hat?	0	1	2	3 →	0	1	2	3
42. Haben Sie jemals Dinge, Menschen oder Tiere gesehen, die andere Menschen nicht sehen konnten?	0	1	2	3 →	0	1	2	3



## Anhang 2: Schizotypal Personality Questionnaire – German Version (SPQ-G)

### SPQ-G

*Sie werden auf diesen Seiten eine Reihe von Aussagen und Fragen zu persönlichen Meinungen, Erlebnissen und Verhaltensweisen finden. Bitte geben Sie zu jeder Aussage oder Frage an, ob Sie ihr zustimmen oder nicht zustimmen. Antworten Sie dabei bitte so, wie es für Sie in den letzten Jahren im allgemeinen zutrifft.*

	Ja	Nein	
1. Haben Sie manchmal das Gefühl, daß Dinge, die Sie im Fernsehen sehen oder in der Zeitung lesen, für Sie eine ganz besondere Bedeutung haben ?			RI
2. Ich vermeide es manchmal, an Orte zu gehen, wo sich viele Menschen aufhalten, weil ich dort Angst bekomme.			SA
3. Haben Sie Erfahrungen mit dem Übersinnlichen gemacht ?			MD
4. Haben Sie oftmals Gegenstände oder Schatten für Menschen gehalten, oder Geräusche für Stimmen ?			UW
5. Andere Menschen halten mich für ein wenig seltsam.			EV
6. Ich bin wenig daran interessiert, andere Menschen kennen zu lernen.			KEF
7. Andere Leute finden es manchmal schwierig, zu verstehen, was ich sage.			US
8. Die Leute finden mich manchmal unnahbar und distanziert.			EA
9. Ich bin sicher, daß man hinter meinem Rücken über mich redet.			AW
10. Wenn ich zum Essen oder ins Kino ausgehe, merke ich, daß mich die Leute beobachten.			RI
11. Ich werde sehr nervös, wenn ich höfliche Konversation machen muß.			SA
12. Glauben Sie an Gedankenübertragung ?			MD
13. Haben Sie jemals gespürt, daß irgendeine Person oder Kraft um Sie herum ist, auch wenn niemand zu sehen ist ?			UW
14. Die Leute machen manchmal Bemerkungen über mein ungewöhnliches Gehabe und meine eigentümlichen Gewohnheiten.			EV
15. Ich ziehe es vor, für mich allein zu bleiben.			KEF
16. Wenn ich spreche, springe ich manchmal schnell von einem Thema zum anderen.			US
17. Ich kann meine wahren Gefühle nicht gut durch meine Sprechweise und Mimik ausdrücken.			EA
18. Haben Sie oft das Gefühl, daß andere Leute es auf Sie abgesehen haben ?			AW
19. Lassen manche Menschen Bemerkungen über Sie fallen, oder sagen sie Dinge mit einer doppelten Bedeutung ?			RI
20. Werden Sie jemals nervös, wenn jemand hinter Ihnen geht ?			SA
21. Sind Sie sich manchmal sicher, daß andere Menschen Ihre Gedanken lesen können ?			MD
22. Wenn Sie einen Menschen anschauen oder sich selbst im Spiegel betrachten, haben Sie jemals beobachtet, daß sich das Gesicht vor ihren Augen verändert ?			UW

	Ja	Nein	
23. Manchmal denken andere Leute, daß ich ein bißchen merkwürdig bin.			EV
24. In Gegenwart anderer Menschen bin ich meistens ganz still.			KEF
25. Ich vergesse manchmal, was ich gerade zu sagen versuche.			US
26. Ich lache oder lächle selten.			EA
27. Machen Sie sich manchmal Sorgen darüber, ob Freunde oder Kollegen wirklich redlich und vertrauenswürdig sind ?			AW
28. Haben Sie jemals ein gewöhnliches Ereignis oder einen gewöhnlichen Gegenstand bemerkt, das oder der für Sie ein besonderes Zeichen darstellte ?			RI
29. Wenn ich Menschen zum ersten Mal begegne, werde ich ängstlich.			SA
30. Glauben Sie an das Hellsehen ?			MD
31. Ich höre oft eine Stimme meine Gedanken laut aussprechen.			UW
32. Manche Menschen denken, daß ich eine sehr wunderliche Person bin.			EV
33. Ich finde es schwierig, einen engen emotionalen Kontakt zu anderen Menschen zu haben.			KEF
34. Beim Sprechen schweife ich oft zu sehr ab.			US
35. Meine "nicht-sprachliche" Kommunikation (z.B. Nicken oder Lächeln im Gespräch) ist nicht sehr ausgeprägt.			EA
36. Ich spüre, daß ich selbst bei meinen Freunden auf der Hut sein muß.			AW
37. Sehen Sie manchmal besondere Bedeutungen in Anzeigen, Schaufenstern oder in der Art, wie Dinge um Sie herum angeordnet sind ?			RI
38. Fühlen Sie sich oft angespannt, wenn Sie sich in einer Gruppe fremder Menschen befinden ?			SA
39. Können andere Menschen Ihre Gefühle fühlen, auch wenn sie gar nicht anwesend sind ?			MD
40. Haben Sie jemals Dinge gesehen, die für andere Menschen unsichtbar waren ?			UW
41. Sind Sie der Meinung, daß es außerhalb Ihrer engsten Verwandtschaft niemanden gibt, dem Sie wirklich nahe stehen, oder daß es niemanden gibt, dem Sie vertrauen können oder mit dem Sie über persönliche Probleme reden können ?			KEF
42. Manche Menschen finden, daß ich im Gespräch etwas unbestimmt und schwer zu begreifen bin.			US
43. Höflichkeiten und gesellige Gesten kann ich nicht gut erwidern.			EA
44. Erkennen Sie in dem was andere sagen oder tun oft versteckte Drohungen oder Demütigungen ?			AW
45. Haben Sie während des Einkaufens das Gefühl, daß andere Menschen Notiz von Ihnen nehmen ?			RI
46. Unter Menschen, die ich nicht näher kenne, fühle ich mich sehr unwohl.			SA
47. Hatten Sie bereits Erfahrungen mit Astrologie, Vorhersehen der Zukunft, UFOs, übersinnlicher Wahrnehmung oder dem Sechsten Sinn ?			MD
48. Erscheinen alltägliche Gegenstände ungewöhnlich groß oder klein ?			UW

	Ja	Nein	
49. Briefe an Freunde zu schreiben bringt mehr Schwierigkeiten als Gewinn.			KEF
50. Ich benutze Worte manchmal in einer unüblichen Weise.			US
51. Wenn ich mich mit anderen unterhalte, neige ich dazu, den Blickkontakt zu vermeiden.			EA
52. Haben Sie die Erfahrung gemacht, daß es am besten ist, andere Leute nicht zu viel über Sie wissen zu lassen ?			AW
53. Wenn Sie sehen, daß andere Menschen sich unterhalten, fragen Sie sich dann öfters, ob sie sich über Sie unterhalten ?			RI
54. Ich würde mich sehr ängstlich fühlen, wenn ich vor einer großen Gruppe von Menschen eine Rede halten müßte.			SA
55. Haben Sie jemals das Gefühl gehabt, mit einer anderen Person mittels Gedankenübertragung zu kommunizieren ?			MD
56. Wird Ihr Geruchssinn manchmal ungewöhnlich sensibel ?			UW
57. Bei geselligen Ereignissen neige ich dazu, im Hintergrund zu bleiben.			KEF
58. Neigen Sie in einem Gespräch dazu, vom Thema abzukommen ?			US
59. Ich habe oft das Gefühl, daß andere es auf mich abgesehen haben.			AW
60. Haben Sie manchmal das Gefühl, daß andere Menschen Sie beobachten ?			RI
61. Fühlen Sie sich jemals plötzlich von entfernten Geräuschen abgelenkt, die Sie normalerweise nicht wahrnehmen ?			UW
62. Enge Freunde zu haben bedeutet mir nicht viel.			KEF
63. Haben Sie manchmal das Gefühl, daß die Leute über Sie reden ?			RI
64. Sind Ihre Gedanken manchmal so stark, daß Sie sie fast hören können ?			UW
65. Müssen Sie oft darauf acht geben, daß andere Sie nicht übervorteilen ?			AW
66. Haben Sie das Gefühl, daß Sie mit anderen Menschen nicht "warm" werden können ?			KEF
67. Ich bin eine merkwürdige, ungewöhnliche Person.			EV
68. Meine Art zu reden ist weder ausdrucksvoll noch lebendig.			EA
69. Ich finde es schwierig, meine Gedanken anderen klar mitzuteilen.			US
70. Ich habe ein paar exzentrische Gewohnheiten.			EV
71. Mir ist sehr unbehaglich zumute, wenn ich mit Leuten spreche, die ich nicht gut kenne.			SA
72. Die Leute sagen gelegentlich, daß das Gespräch mit mir verwirrend ist.			US
73. Ich neige dazu, meine Gefühle für mich zu behalten.			EA
74. Manchmal starren mich die Leute wegen meines sonderbaren Auftretens an.			EV

**Vielen Dank!**

© Copyright 1999 Klein, Andresen & Jahn

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Igor Nenadic,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Dessau-Roßlau, den 20.03.2019