Aus der Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Hans Jürgen Möller

Strukturelle Hippocampusveränderungen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden:

Eine prospektive Langzeitstudie mit struktureller Kernspintomographie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Katharina H. S. Ottes
Bingen am Rhein
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. E. M. Meisenzahl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Jean Büttner- Ennever Prof. Dr. Armin Giese Prof. Dr. Adrian Danek
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	30.07.2009

Meiner Familie

Il n'y a pas de honte à préférer le bonheur.
(Albert Camus)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung **1**
1.1. Geschichtlicher Hintergrund der Schizophrenie 1
1.2. Ätiologie und Klinik schizophrener Erkrankungen 2
1.3. Die Bedeutung des Hippocampus für die Pathogenese der Schizophrenie 5
1.3.1. Anatomie und funktionelle Bedeutung des Hippocampus 5
1.3.2. Zusammenhang zwischen Hippocampus und schizophrenen Erkrankungen 7
1.3.3 Aktueller Forschungsstand volumetrischer Magnetresonanztomographischer Studien 10

2. Fragestellungen **12**

3. Methodik **14**
3.1. Ethische Aspekte 14
3.2. Untersuchte Patienten und Probanden 15
3.3 Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsplanung 17
3.4. Zerebrale Magnetresonanztomographie 18
3.5. Bildauswertung und Segmentierung der Datensätze 20
3.6. Bearbeitung der „Regions of Interest“ (Zielregionen) 22
3.7. Bestimmung des Hippocampus 22
3.8. Statistische Auswertung 24

4. Ergebnisse **25**
4.1. Soziodemographische Daten 25
4.2. Strukturelle Hirndaten 27

5. Diskussion **30**

6. Zusammenfassung **41**

Literaturverzeichnis **43**

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis **51**

Abkürzungen **52**

Danksagung **53**

Curriculum vitae **55**

1. Einleitung

1.1. Geschichtlicher Hintergrund der Schizophrenie

Als sich der deutsche Psychiater ***Emil Kraepelin*** (1856-1926) Ende des 19. Jahrhunderts mit dem Krankheitsbild und Verlauf von Psychosepatienten beschäftigte, definierte er eine neue nosologische Zweiteilung. Er unterschied das **„manisch-depressive Irrsein“** *(Kraepelin, 1893)*, welches vorwiegend im Erwachsenenalter auftritt und mit episodischem und besonders. günstigem Verlauf einhergeht, von der **„Dementia praecox“**. Charakteristisch erschien hier ein dementieller Abbau mit intellektueller Beeinträchtigung sowie Wahn, Halluzinationen, psychomotorische Ausfälle, affektive Abstumpfung und soziale Isolation im zweiten bis dritten Lebensjahrzehnt.

Während sich ***Kraepelin*** bei seinen Beobachtungen vor allem auf den Verlauf der Patienten konzentrierte, hielt der Schweizer Psychiater ***Emil Bleuler*** (1857-1939) die Symptomatik der Erkrankten für entscheidend. 1911 beschrieb er in „Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien“ die vier großen „A“ (Autismus, Assoziationslockerung, Ambivalenz und Affektstörung) neben Wahnphänomenen und katatonen Symptomen *(Bleuler, 1911).*
Als mögliche Erklärung gab ***Bleuler*** die Spaltung der Persönlichkeit und eine Art Verselbstständigung von seelischen Funktionen an und forderte den **Terminus Schizophrenie.**

Die heute verwendeten Diagnosekriterien, sowohl die ICD Klassifikation (*International Classification of Diseases*) in der 10. Fassung als auch das DSM (*Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders*) in der 4. Revision, beinhalten als Säulen ***Kraepelins*** und ***Bleulers*** Konzepte.

1.2. Ätiologie und Klinik schizophrener Erkrankungen

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine schwere psychiatrische Störung. 10% der Krankheitsfälle suizidieren sich. Die Schizophrenie tritt unabhängig von Population und Land auf *(Jablensky, 1995),* wobei die Lebenszeitprävalenz bei 0,5-1% und die jährliche Inzidenzrate bei 0,05% liegt. Männer erkranken häufig in der zweiten bis dritten Lebensdekade, wohingegen sich bei Frauen, im Vergleich, dieses psychiatrische Bild im Mittel erst fünf Jahre später zeigt *(Andreasen, 2000).*

Ätiologie

Die Pathogenese der Schizophrenie ist bis dato ungeklärt. Heute wird ein heuristisches Konzept mit multifaktorieller Genese angenommen. Zudem weisen epidemiologische Familienstudien daraufhin, dass eine genetische **Disposition** vorliegen muss *(Katsel et al., 2005; Owen, 2005).*

In dem Konzept sind in einem ersten Schritt **pränatale Infektionen** *(Ashdown et al., 2005)*, **Geburtskomplikationen** und **Mangelernährung** in der Schwangerschaft *(St Clair et al., 2005)* postuliert, die zerebrale Schädigungen hervorrufen und über die Störung von Mechanismen der neuronalen Hirnentwicklung zu strukturellen Hirnveränderungen führen können. Tatsächlich zeigen bereits frühe post-mortem Befunde als auch spätere in-vivo Bildgebungsstudien eine Erweiterung des Ventrikelsystems und Parenchymveränderungen beziehungsweise Volumenminderungen im limbischen System *(Gur et al., 2000).* Die bisher nicht ausreichend geklärte Frage ist, ob zusätzlich, neben der Hirnentwicklungsstörung eine neurodegenerative Komponente vorliegt. Diese Frage ist angesichts des oft klinisch ungünstigen Verlaufes der Erkrankung weiterhin intensiv diskutiert.

Die genannten Ätiopathologien werden in einem modifizierten Stufenmodell von ***Andreasen*** zusammengefasst (Abb.1.2.) und als „**First Hit**“ bezeichnet. Des Weiteren beschreibt das Modell einen sogenannten „**Second Hit**“, welcher zusätzliche Faktoren, wie Stress und unspezifische Stoffwechselstörungen, als Auslöser für schizophrene Störungen beinhaltet *(Andreasen, 2000).*

Zusammenfassend kann man sagen, dass nach heutigem Kenntnisstand erbliche und erworbene Faktoren als Bedingung für die Manifestation einer schizophrenen Störung favorisiert werden.

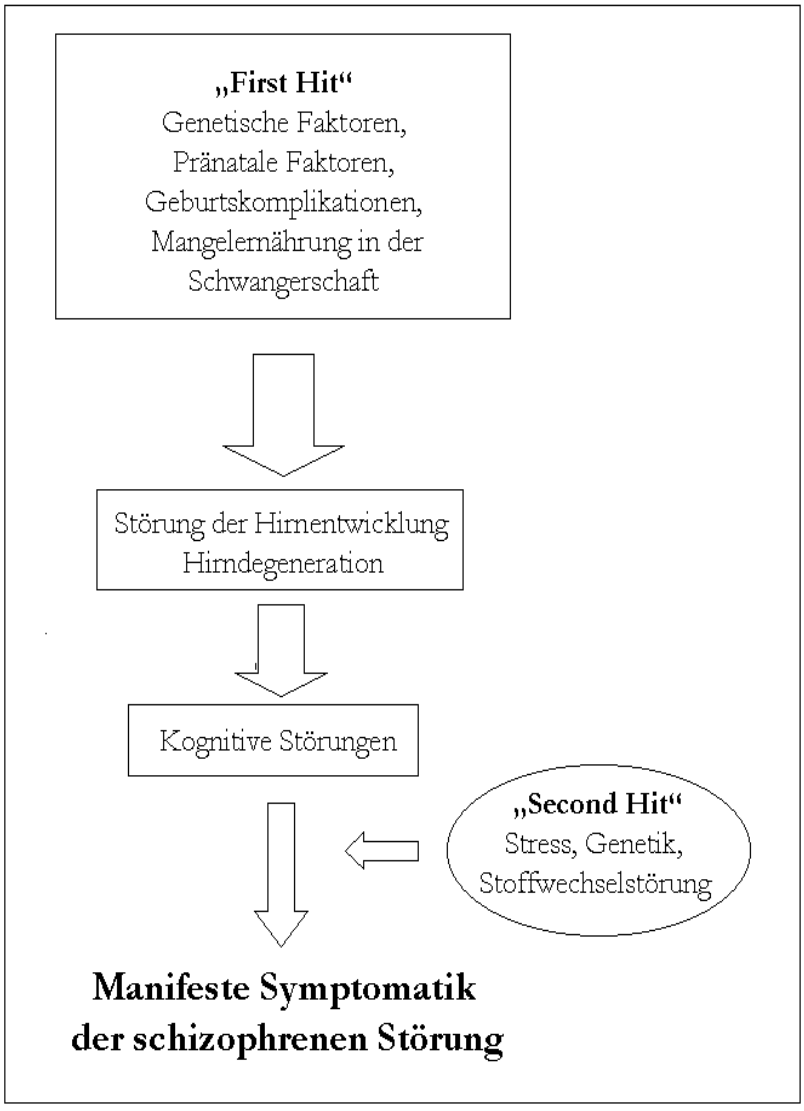


Abb. 1.2.: Arbeitsmodell zur Neurobiologie schizophrener Störungen, modifiziert von Andreasen, 2000

Klinik

Die klinischen Symptome der Schizophrenie zeigen sich heterogen. Diagnostisch sind folgende zentrale Kriterien nach dem operationalisierten ICD-10 System *(WHO, 2000)* gefordert, um die Diagnose zu stellen: Bei der ICD-10 Klassifikation wurden in der Symptomgruppe 1-4 das gestörte Ich-Erleben, Wahnphänomene und akustische Halluzinationen zusammengefasst, wobei die Symptomgruppe 5-9 formale Denkstörungen, motorische Störungsphänomene, Halluzinationen jeder Sinnesmodalität sowie die „negativen Symptome" (sozialer Rückzug, verminderte Leistungsfähigkeit u. Ä.) beinhaltet. Um eine Schizophrenie nach ICD-10 zu diagnostizieren, müssen mindestens ein eindeutiges Symptom der Gruppe 1-4 oder zwei Symptome der Gruppe 5-9 über einen Zeitraum von einem Monat vorliegen. Unter Berücksichtigung der Zeitachse von mindestens 4 Wochen Dauer, während derer die Symptome vorhanden sein müssen.

Des Weiteren grenzt man den paranoiden, hebephrenen, katatonen und undifferenzierten Subtypus sowie die Schizophrenia simplex ab. Während der paranoide Subtyp vor allem an Wahnvorstellungen (Verfolgungswahn und Beziehungswahn) leidet, besticht der hebephrene Typus durch desorganisatorisches Verhalten und formale Denkstörungen. Der katatone Subtyp fällt durch Stupor, Mutismus und motorische Erregung auf und der undifferenzierte Typ vereint Symptome aus zwei oder drei der genannten Subtypen. Wohingegen die Schizophrenia simplex, als letztgenannter Subtyp, mit dominierenden Funktionsbeeinträchtigungen ohne Symptome der anderen Subtypen einhergeht.

Eine weitere übliche Nomenklatur ist die Unterteilung in sogenannte Positiv- und Negativsymptomatik. Die Positivsymptomatik impliziert Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Ich-Störungen während die Negativsymptomatik Alogie, Apathie, Affektabflachung, Anhedonie, Asozialität, Aufmerksamkeitsstörungen zusammenfasst.

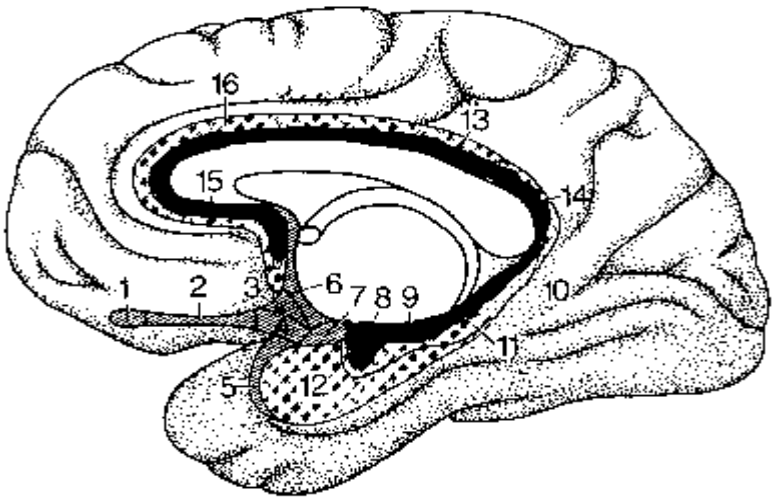
1.3. Die Bedeutung des Hippocampus für die Pathogenese der Schizophrenie

Bereits in umfangreichen post-mortem Studien nimmt die Hippocampusregion eine zentrale Rolle in der Pathogeneseforschung der Schizophrenie ein. Hippocampale Zell-Schichtveränderungen wurden in post-mortem Präparaten nachgewiesen *(Heckers & Beckmann, 1991; Kovelman&Scheibel, 1984; Chakos et al., 2005).* Eines der bis heute diskutierten Schizophreniekonzepte über die Pathogenese beruht auf der Vorstellung einer frühkindlichen Hirnentwicklungsstörung mit neuronalen Migrationsstörungen, insbesondere im Entorhinalkortex des limbischen Systems (*Bogerts et al.,1985*).

1.3.1. Anatomie und funktionelle Bedeutung des Hippocampus

Der Namensgeber ***Arantius*** sah in der C-förmigen Struktur, die ein Teil des limbischen Systems (s.u.) bildet, ein Seepferdchen (gr. hippokampos). Heute ist der Vergleich weniger erkennbar, doch diese Struktur nicht minder interessant.

Der Hippocampus, als Teil des Archikortex, findet sich auf beiden Hemisphären an der medialen Seite des Temporallappens. Grob lassen sich Einheiten differenzieren (Abb. 1.3.1.1.). Basal erscheint der *Hippocampus retrocommissuralis,* der sich der Oberfläche des Gyrus parahippocampalis anschließt. Weiter okzipital verläuft der *Hippocampus supracommissuralis* als Fornix über den dritten Ventrikel und mündet rostral im *Hippocampus praecommissuralis*, welcher die großen hippocampalen Regionen *Subiculum*, *Cornu ammonis* und *Fascia dendata* beinhaltet.



1. Bulbus olfactorius
2. Regio retrobulbaris
3. Tuberculum olfactorium
4. Regio praepiriformis
5. Pripalaeocortex
6. Septum
7. Corpus amygdaloideum
8. Subiculum
9. Cornu ammonis
10. Fascia dentata
11. Prae- und Parasubiculum
12. Area entorhinalis
13. Hippocampus supracommissuralis
14. Regio retrosplenialis
15. Hippocampus praecommissuralis
16. cingulärer Cortex

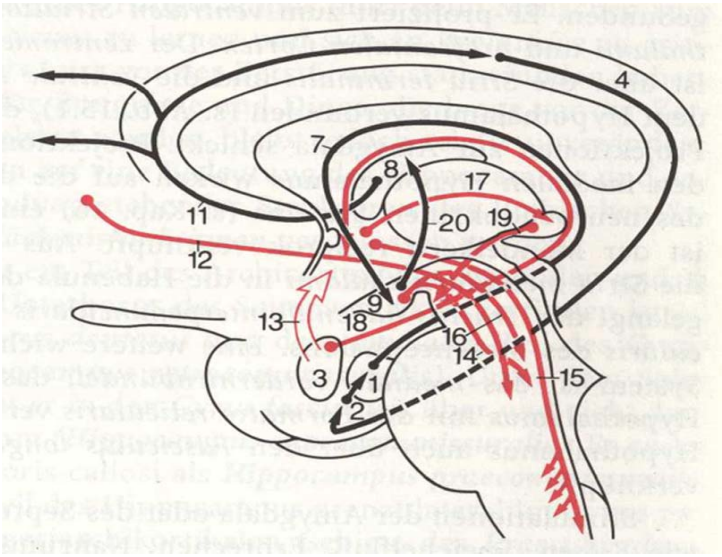
Abb. 1.3.1.1.:Die Anatomie des Hippocampus (schwarz) *(Zilles & Rehkämper, 1998)*

Die Anteile des limbischen Systems (Abb. 1.3.1.2.) sind nicht immer einheitlich definiert, jedoch gehören der Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis, Corpus amygdaloideum und Corpora mamillaria sowie der Hippocampus dazu und spielen bei der Verarbeitung und Integration von Informationen eine besondere Rolle *(Schiebler et al., 1997)*.

Die besondere Aufgabe des komplexen limbischen Systems besteht darin, kognitive und auch emotionale Impulse zu verwerten *(Heimer et al., 2006)*.

Auffallend erscheinen die Afferenzen aus dem limbischen System selbst sowie Hypothalamus und dem Hirnstamm, aber v. a. auch Signale aus den sensorischen Kortexgebieten (olfaktorische, akustische sowie visuelle Impulse). Diese Reize, welche in der Regio entorhinalis bearbeitet werden, gelangen über den Tractus perforans zum Hippocampus. Da dieser Tractus efferente Anteile in zahlreiche Kortexgebiete, v.a. in den Frontallappen sendet, wird auf beeindruckende Weise klar, dass durch die kaskadenartige Interaktion von zerebralen Strukturen, u.a. dem Hippocampus, die Fähigkeit des Lernens und Gedächtnis erst ermöglicht wird. Erstaunlicherweise laufen jedoch die meisten Efferenzen in der Fornix zusammen und werden sowohl an das Septum, Corpus amygdaloideum, den vorderen Teil des Hypothalamus, Bereiche

des motorischen Systems, an die Corpora mamillaria sowie den Thalamus und den Mittelhirn entsandt.



1. Bulbus olfactorius
2. Regio retrobulbaris
3. Tuberculum olfactorium
4. Regio praepiriformis
5. Pripalaeocortex
6. Septum
7. Corpus amygdaloideum
8. Subiculum
9. Cornu ammonis
10. Fascia dentata
11. Prae- und Parasubiculum
12. Area entorhinalis
13. Hippocampus supracommissuralis
14. Regio retrosplenialis
15. Hippocampus praecommissuralis
16. cingulärer Cortex

Abb. 1.3.1.2.: Das limbische System *(Zilles & Rehkämper, 1998)*

Funktionell stellt die Hippocampusregion ein wichtiges Element in der Verarbeitung von emotionalen sowie sensorisch und viszeralen Prozessen dar, trägt aber auch einen wichtigen Anteil zur Überführung von Lerninhalten zwischen Kurzzeit- zu Langzeitgedächtnis bei *(Buckley, 2005)*.

1.3.2. Bedeutung des Hippocampus bei schizophrenen Erkrankungen

Wie bereits dargestellt, bilden die neuropathologischen Studien und deren Befunde den Ausgangspunkt der Überlegungen. Die post-mortem Befunde zeigen eine zelluläre Fehlpositionierung, gestörte Orientierung und Volumenreduktion von hippocampalen Neuronen, auch wenn diese histologischen Beobachtungen uneinheitlich sind (*Harrison et al.,1999*).

Im Zeitalter der bildgebenden Verfahren ist es heute möglich, insbesondere mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) umfangreiche Patientenkollektive mit schizophrener

Erkrankung zu untersuchen und die MRT-Aufnahmen der Gehirne hinsichtlich Volumina und Dichte von Einzelstrukturen zu messen. Methodisch wurden vor allem Regionen einzeln anatomisch interaktiv mittels spezifischer Auswerteverfahren wie beispielsweise dem hier verwendeten **BRAINS** (siehe Methodik), vermessen.

In der Mehrheit der vorliegenden strukturellen in-vivo MRT-Studien des Hippocampus bei schizophrenen Patienten zeigte sich im Vergleich zu gesunden Kontrollkollektiven eine Reduktion des Hippocampus, links- oder rechtsseitig oder zumeist beidseitig. Eine umfangreiche Metaanalyse aller strukturellen MRT-Untersuchungen belegt, dass die Hippocampi schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine mittlere makroskopische Volumenreduktion von 6 % aufwiesen *(Wright et al., 2000)*. Unter dem Gesichtspunkt der durchaus unterschiedlich verwendeten Vermessungsmethoden hat dieser Befund seine Bedeutung. Selbstverständlich handelte es sich hier um den Vergleich von Mittelwerten und nicht um einen eindeutigen Biomarker, der mit der Schizophrenie assoziiert werden kann.

Die jedoch offensichtlich hippocampale Beteiligung, insbesondere deren funktionelle Relevanz für die Pathogenese schizophrener Störungen, ist ein Mittelpunkt in der aktuellen Schizophrenieforschung. Die hippocampale Formation hat eine Schlüsselfunktion für kognitive Fähigkeiten. Beobachtungen aus tierexperimentellen Studien und Läsionsstudien haben die zentrale Rolle des Hippocampus für die Gedächtnisfunktionen dargestellt (*Zola-Morgan et al. 1994)*. Kognitive Defizite sind wichtige Bestandteile der Schizophrenie und stellen sich in Störungen der Aufmerksamkeitsleistungen und in den verschiedenen Gedächtnisfunktionen dar *(Elvevag et al., 2000)*. Bisher haben jedoch nur wenige Veröffentlichungen in einem Kombinationsansatz kognitive Funktionen mit strukturellen Hippocampusmessungen bei schizophrenen Patienten untersucht. Die bisher wenigen Daten zeigen eine noch uneinheitliche Datenlage, mit dem Nachweis von teils positiven (*Goldberg et al. 1994, Bilder et al. 1995*) aber auch fehlenden Zusammenhängen (*DeLisi et al. 1991, Hoff et al. 1992, Nestor et al. 1993*).

Das Verständnis der funktionellen Bedeutung von hippocampalen Veränderungen für die Pathogenese der Schizophrenie ist erst in ihren Anfängen. In den vergangenen Jahren haben die kognitiven Neurowissenschaften begonnen, sich mittels bildgebender Verfahren mit dem Hippocampus und dessen Beitrag zu höheren kognitiven Funktionen zu beschäftigen. Dies erklärt, dass es nur wenige funktionelle Daten über die hippocampale Dysfunktion bei schizophrenen Störungen gibt *(Heckers, 2001)*. Erst kürzlich zeigte eine erste PET Studie, die neurofunktionelle Störungen im episodischen Gedächnisparadigma bei schizophrenen Patienten nachweisen wollte, hippocampal signifikant verminderte Aktivierungsmuster bei den Patienten (*Heckers et al., 1998*).

Berücksichtigt werden muss jedoch auch, dass hippocampale Reduktionen auch im Zusammenhang mit affektiven Störungen, posttraumatischen Belastungsstörungen *(Lindauer et al., 2005)* und Epilepsien *(Liu et al., 2005)* auftreten können.

Die Ursachen dieser Volumenreduktionen werden unterschiedlich diskutiert. Die Neurotoxizitätshypothese (*Weinberger et al., 2002*) berücksichtigt die veränderte Aktivität glutamaterger Neurone im Hippocampusbereich die nachfolgend zu einem vermehrten toxischen Effekt führen könnte *(Tsai, 2005)*.

Einen anderen Ansatz verfolgten ***Callicott*** und seine Mitarbeiter. Sie vermuteten, dass in dem Gen DISC1 (disrupted in schizophrenia), das vornehmlich im Hippocampus exprimiert wird, durch eine Allelveränderung die Grundlage für die Erkrankung an der Schizophrenie gegeben ist *(Callicott et al., 2005)*. Dafür typisierten sie 12 genetische Polymorphismen, welche im direkten Zusammenhang mit DISC1 stehen und zeigten, dass gerade eine spezifische Allel-Variation (Ausprägung eines Gens, das auf homologen Chromosomen am gleichen Genort lokalisiert ist), nämlich „Ser704Cys“, Einfluss auf die hippocampale Struktur und Funktion und weitgehend auf die Ausbildung schizophrener Symptome hat.

1.3.3. Aktueller Forschungsstand volumetrischer Magnetresonanztomographischer Studien

Die Entwicklung des Magnetresonanztomographen (MRT) hat wie keine andere die neurobiologische Forschung geprägt. Seit Beginn der 90er Jahre war es möglich, anhand von Aufnahmen aus dem MRT indirekt mittels mathematischer Methoden die Gehirnstrukturen und ihre Bestandteile von weißer und grauer Substanz zu differenzieren und zu messen. Die neue Qualität an Bildinformationen schaffte ganz neue Perspektiven. Unter Zuhilfenahme moderner Softwareverfahren können Gewebetypen evaluiert und die lokale Zusammensetzung bestimmt werden. Diese Unterschiede, im Vergleich zu vorherigen Untersuchungsmethoden, sind bis heute bahnbrechend und führten zu ganz neuen Gesichtspunkten und Befunden in der Schizophrenieforschung.

2000 veröffentlichte ***Wright*** eine Meta-Analyse zu 58 MRT-Studien im Rahmen zerebraler Alterationen in der Schizophrenie *(Wright et al., 2000)*. Die Dokumentation von 1.588 schizophrenen Patienten ergab eine Reduktion des Gesamtgehirnvolumens auf 98% sowie des Hippocampus auf 96% im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

Die Auswertemethoden haben sich verfeinert und mittlerweile, analog zur Ganzgenomanalyse besteht die Möglichkeit, anhand von MRT-Bildern des ZNS jeden einzelnen Voxel im Sinne einer Landkarte des gesamten Gehirns eines Individuums zu evaluieren, hinsichtlich einzelner Substanzklassen, wie der grauen und der weißen Substanz, als auch deren Dichte und Volumen im Vergleich zwischen Kontrollgruppen zu evaluieren. Diese voxel-basierte Vorgehensweise wird voxel-basierte Morphometrie genannt. Bisher liegen nur wenige Studien auf dem Schizophreniesektor vor. In einer ersten Metaanalyse zeigt **Honea** die Ergebnislage aller voxel-basierten Studien mit einer Gesamtzahl von 390 schizophrenen Patienten, verglichen mit gesunden Kontrollprobanden *(Honea et al., 2005)*. Beim Patientenkollektiv besteht der Hauptbefund aller Studien in einer Reduktion der linken medialen Temporalregion.

Zusammenfassend zeigt sich somit, dass eine Veränderung des Hippocampus ein zentraler Befund bei der post-mortem Untersuchung sowie bei in-vivo MRT Untersuchungen schizophrener Patienten ist.

Desweiteren wurde insbesondere in den vergangenen Jahren eine progressive Komponente bei diesen strukurellen Hirnveränderungen diskutiert (Van Haren et al. 2008). Diese Hypotehse basiert auf in-vivo Langzeitbeobachtungen mit der MRT die zeigen, dass verschiedene Hirnareale eine progressive Abnahme bei schizophrenen Patienten im vergelich zu gesunden Kontrollprobanden aufweisen (Hulshoff Pol et al, 2001, Van Haren et al. 2008a, Van Haren et al. 2008 b). Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist bis dato ungeklärt. Die internationalen Befunde die sich positiv zu dieser Hypothese äußern, noch nicht ausreichend.

2. Fragestellungen

Die Pathogenese der Schizophrenie ist bis dato ungeklärt. Das bisher gültige Konzept der Hirnentwicklungsstörung postuliert eine – auf Grund verschiedener Einflussfaktoren, genetisch oder perinatal – gestörte Hirnentwicklung, die sich bereits makroskopisch in der Anatomie des Gehirns nachweisen lässt. Ein konzeptueller Ansatzpunkt geht von einer fokalen Störung aus, welcher sich auf beobachtete und replizierte Befunde in einzelnen Regionen des ZNS stützt. Das früheste Störungsmodell postuliert die limbische Störung als im Mittelpunkt der Pathogenese der schizophrenen Störung stehend *(Bogerts et al., 1985)*. Es stützt sich auf die frühen pathologischen post-mortem Befunde wobei auch *in-vivo* MRT-Studien gute Belege für die Berechtigung eines solchen Konzepts liefern. In der Tat konnten bisherige in-vivo Untersuchungen mittels moderner bildgebender Verfahren an schizophrenen Patienten zeigen, dass der Hippocampus bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollkollektiven im Volumen reduziert ist. Die Frage, ob diese Volumenreduktionen statisch sind oder ob es über die Zeit sogar zu weiteren Volumenabnahmen in dieser Region kommt, ist ungeklärt.

Ein weiterer bedeutsamer Diskussionspunkt ist, ob die Hirnveränderungen bei spezifischen schizophrenen Subgruppen vorliegen. Aus klinischer Sicht hat sich gezeigt, dass männliche Patienten im Vergleich zu Patientinnen mit einem früheren Erkrankungsbeginn, vermehrten Geburtskomplikationen und signifikant mehr Negativsymptomatik mit schlechterem Verlauf *(Murray et al., 1992)* assoziiert sind. Dies führte zu der Hypothese, dass insbesondere bei schizophrenen Männern eine pathogenetisch relevante Hirnentwicklungsstörung zugrunde liegt.

Die hier vorgelegte Untersuchung beschäftigt sich unter Berücksichtigung der dargestellten Aspekte mit zwei Fragestellungen:

1. Zeigen sich bei männlichen schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Volumenreduktionen im Hippocampus?

2. Lassen sich Veränderungen des Hippocampusvolumens über einen Zeitraum von sechs Jahren bei schizophrenen Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen?

Zur Klärung dieser zwei Fragen wurde ein Kollektiv von 18 männlichen Patienten und alters-gematchten gesunden Kontrollprobanden zu einem Indexzeitpunkt mit der strukturellen zerebralen MRT und psychopathometrischen Messungen untersucht. Dieses Kollektiv wurde in einer offenen Längsschnittstudie nach 6 Jahren mit dem gleichen MRT Gerät (1.5 Tesla Siemens Erlangen) sowie den gleichen Forschungssequenzen erneut untersucht und klinisch geratet.

3. Methodik

Nachfolgend werden alle allgemeinen Aspekte der Methodik dargestellt, die von studienübergreifender Relevanz sind. Hierzu zählen ethische Aspekte, die Methodik der Probanden- und Patientenauswahl, die Darstellung der kernspintomographischen Datensatz-Akquisition und deren Nachverarbeitung mit dem Verfahren **ANALYZE**, die Durchführung der Segmentierung mit dem Softwareverfahren **BRAINS** und die anatomische Einzelbearbeitung der vermessenen Regionen. Schließlich werden Versuchsplanung, Psychopathometrie und statistische Methoden beschrieben.

3.1. Ethische Aspekte

Die Projektpläne aller wissenschaftlichen Untersuchungen wurden vor Untersuchungsbeginn durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität geprüft und genehmigt. Alle gesunden Probanden und die Patienten wurden anhand von Merkblättern ausführlich über den Ablauf der jeweiligen Untersuchungen, die damit verbundenen Risiken und die Möglichkeit, die Teilnahme jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Inkaufnahme von Nachteilen widerrufen zu können, aufgeklärt. Das Einverständnis wurde schriftlich fixiert. Alle Patienten, die sich bei der Baseline Studie freiwillig in stationärer Behandlung der psychiatrischen Klinik der LMU befanden, wurden entsprechend der Daten ihrer Kernspinuntersuchungen nach 6 Jahren ± 2 Monaten wieder einbestellt. Die Kontrollgruppe wurde ebenfalls kontaktiert und entsprechend dem Datum ihrer MRT Untersuchung 6 Jahre ± 2 Monate später ein Follow- up Termin vereinbart. Humanrechtliche Untersuchungen wurden entsprechend den Richtlinien der Deklaration von Helsinki mit ihren Novellierungen von Tokio (1975) und Hongkong (1989) durchgeführt. Zur Wahrung des Datenschutzes wurden alle erhobenen Daten durch eine pseudorandomisierte Zuteilung von Nummern anonymisiert.

3.2. Untersuchte Patienten und Probanden

Zur Heranziehung von gesunden Vergleichsgruppen wurden männliche Kontrollprobanden im Alter von 18-65 Jahren aus der Bevölkerung einbezogen. Dafür wurden die in Frage kommenden gesunden Kontrollen persönlich angesprochen sowie schriftlich, oder telefonisch rekrutiert. Darüber hinaus wurde ausschließlich auf gesunde Kontrollprobanden zurückgegriffen, die im Kollektiv vor 6 Jahren untersucht worden waren.

Die Probanden waren für alle hier dargestellten Studien händigkeits-, gewichts-, größen- und ferner altersgematcht (siehe Kapitel 4.1.).

Bei den untersuchten Patienten erfolgte die Diagnosestellung der Schizophrenie anhand der Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM-IV, American Psychiatric Association 1994] und der Kriterien der *Internationalen Klassifikation psychischer Störungen* [ICD-10, Kapitel V (F) 1991].

Bei den schizophrenen Patienten wurden die folgenden quantitativen Untersuchungs-Instrumente zur Messung der psychopathologischen Aspekte die Skala für die Negativsymptomatik (SANS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) und Global Assessment of Function (GAF) eingesetzt. Erkrankungsbeginn und Ersterkrankungsalter wurden zusätzlich dokumentiert (siehe Kapitel 4.1.)

Die neuroleptische Medikation zum Baseline Zeitpunkt bestand aus Imap (N = 2), Haloperidol (N = 3), Fluanxol (N = 2), Risperidon (N = 2), Clozapin (N = 7) Amisulprid (N = 1), Orap (N = 1). Nach 6 Jahren wurde Clozapin (N = 10), Risperidon (N = 3), Abilify (N = 4), Zeldox (N = 1) verabreicht. Sowohl zum Indexzeitpunkt als auch zum Follow- up wurden Chlorpromazin-Äquivalente (CPZ) (Einheitswert zum Vergleich verschiedener Neuroleptika und deren Dosierung (*Jahn et al., 1989)*) berechnet (siehe Kapitel 4.1.).

Durch die ärztliche Projektleiterin wurden alle Patienten und Probanden anamnestisch ausführlich voruntersucht, um Erkrankungen, die möglicherweise einen Einfluss auf die

Ergebnisse haben könnten, auszuschließen. Es erfolgte die genaue Einhaltung der Ausschlusskriterien der radiologischen Abteilung für Untersuchungen mit der Kernspintomographie (Metallteile im Körper, Herzschrittmacher u.ä.).

Als weitere generelle Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer galten neurologische Erkrankungen oder in der Vorgeschichte ein Schädelhirntrauma mit Bewusstseinsverlust, Alkohol- oder sonstige Substanzabhängigkeit, Schwangerschaft sowie systemische Kortisoltherapie oder massive Gewichtsverluste in den vergangenen drei Monaten vor Studieneinschluss.

Weitere Ausschlusskriterien für die Patienten waren andere Achse-I-Störungen. Dies wurde unter Zuhilfenahme von psychiatrischer Anamnese, Konsultation des behandelnden Arztes und Untersuchung der Patientenakten geprüft. Zusätzliches Ausschlusskriterium für die Patienten war eine elektrokonvulsive Therapie in der Krankenanamnese sowie aktueller Gebrauch von Benzodiazepinen und Antiepileptika.

Bei allen Studienteilnehmern wurde zu beiden Messzeitpunkten durch die Projektleiterin ein standardisierter Fragebogen bezüglich demographischer, medizinischer, medizinisch-psychiatrischer und sozialer sowie familiärer Aspekte verwendet. Alter, Größe und Gewicht wurden dokumentiert. Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh- Test (EDT) und dem Handedness Dominance Test (HDT) evaluiert und zur Ermittlung eines sprachlichen Intelligenzquotienten ein WST durchgeführt.

Demnach wurden alle Patienten und Probanden nach 6 Jahren unter denselben Bedingungen untersucht.

3.3. Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsplanung

Alle Untersuchungen wurden an dem MRT-Gerät MAGNETOM VISION (Siemens, Erlangen) der Abteilung für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität im Klinikum Innenstadt durchgeführt. Es erfolgte für die Untersuchung eine nochmalige mündliche Aufklärung durch die radiologischen Kollegen, welche eine schriftliche Einverständniserklärung einschloss.

Für die Datenakquisition lagen die Patienten im Durchschnitt für einen Zeitraum von ca. 18 Minuten unter ständiger Aufsicht des Untersuchungsteams in der Röhre des Kernspintomographen. Die akustischen Geräusche wurden während der Datenakquisition durch Ohrstöpsel gedämpft.

Während der Durchführung der MRT-Aufnahmen war allen Studienteilnehmern über einen Druckknopf eine sofortige Kontaktmöglichkeit zum Untersucher möglich. Eine Applikation von Kontrastmitteln war nicht vorgesehen.

Die anamnestische Erhebung mit allen psychometrischen Untersuchungen der Studienteilnehmer wurde in einem separaten Behandlungszimmer in der psychiatrischen Klinik durch die ärztliche Projektleiterin durchgeführt.

3.4. Zerebrale Magnetresonanztomographie

Die Untersuchungen mittels der Magnetresonanztomographie erfolgte an dem MR-Gerät MAGNETOM VISION (Siemens, Erlangen) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und einer maximalen Gradientenstärke von 25 mT/ m. Die Datenerhebung erfolgte nach einem einheitlichen Sequenzprotokoll (Abbildung 3.4.1.) für alle Datensätze der Studie.

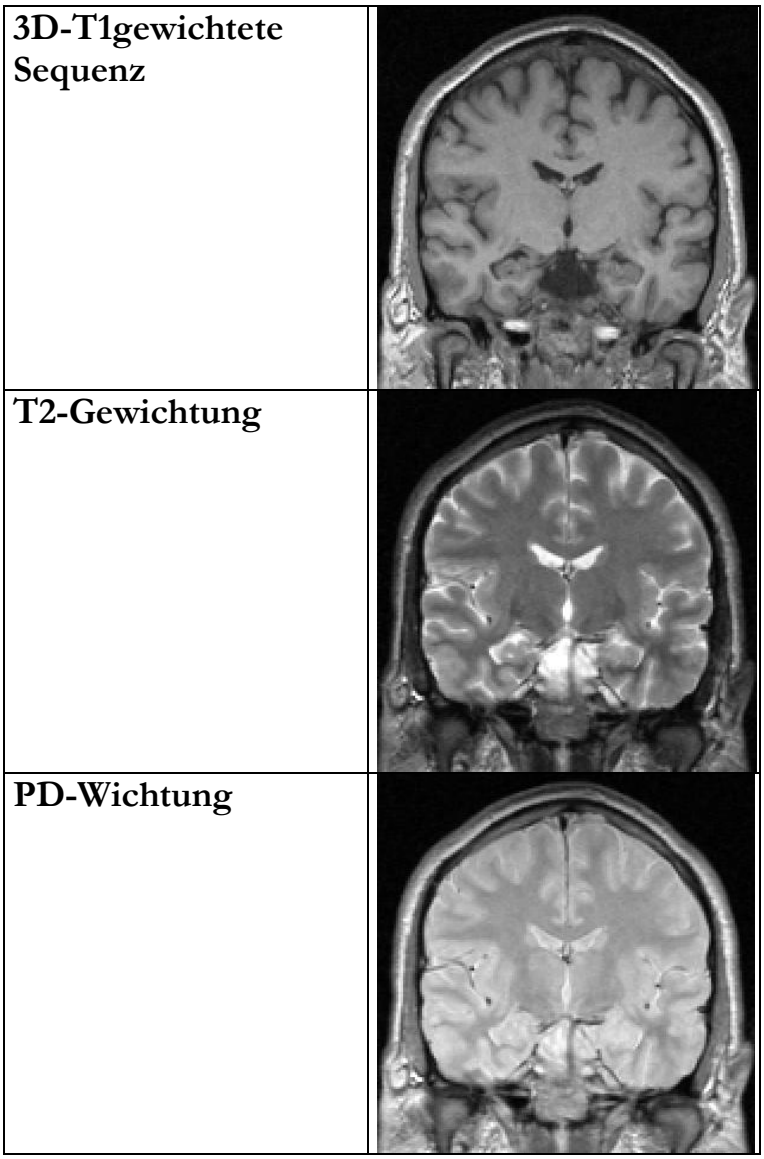


Abb.3.4.1.: Verwendeter Studien-MRT-Datensatz nach standardisiertem Sequenzprotokoll

Das Protokoll beinhaltete eine T1-gewichteten 3D-MPRAGE-Sequenz mit 1.5 mm Schichtdicke (Echozeit (TE) = 4,9 ms; Wiederholungszeit (TR) = 11,6ms; 3D-MPRAGE: FOV = 230 x 230 x 190, Matrix 512x512x126) und eine koronare T2 und protonen-gewichtete Dual-Echo-Sequenz

mit 3 mm Schichtdicke (TE = 22ms(PD), 90ms(T2); TR = 3710ms; FOV 230 mm, Matrix 256x256x63).

Die Datensätze wurden über einen FTP-Server von der radiologischen Abteilung in die psychiatrische Klinik gesendet (Abbildung 3.4.2.).

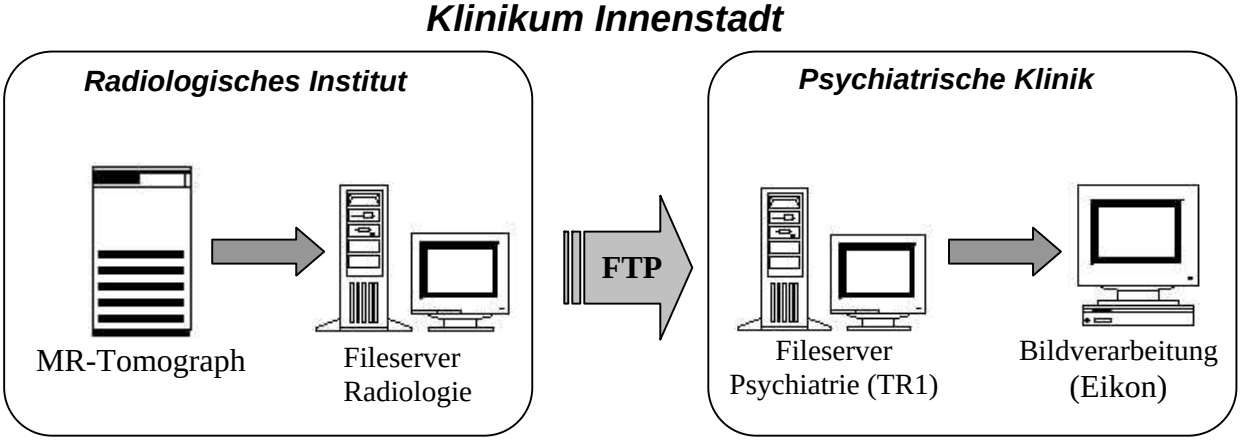


Abbildung 3.4.2.: Datentransfer der MRT-Datensätze

Die 3D-Datensätze wurden auf einer Silicon Graphics Workstation in der psychiatrischen Klinik unter Verwendung der Segmentierungsprogramme **ANALYZE** und **BRAINS** *(Andreasen et al. 1992, Andreasen, 1993)* nachverarbeitet und in graue, weiße Substanz- sowie CSF-Klasse segmentiert.

Auf der Workstation erfolgte die Konvertierung der einzelnen Datensätze mit dem Softwareverfahren **ANALYZE** von 16 Bit auf 8 Bit und auf eine einheitliche Matrix von 256 x 256 bei 126 Schichten für eine nachfolgende Auswertung mit dem Volumetrieprogramm BRAINS. Die Voxelgröße betrug 0,9 x 0,9 x 1,5 mm^3. Durch **BRAINS** erfolgte eine Anpassung der Voxelgröße auf 1 x 1 x 1 mm^3 durch Interpolation und damit eine Erweiterung der 126 auf 192 tomographische Schichten. Schließlich wurden die Datensätze für die nachfolgenden Arbeitsschritte anhand der Zuteilung von pseudorandomisierten Nummern durch den Informatiker der Forschungsgruppe verblindet.

3.5. Bildauswertung und Segmentierung der Datensätze

Es wurde das international anerkannte amerikanische Segmentierungsprogramm der Forschungsgruppe um ***Nancy C. Andreasen*** aus U.S.A. verwendet *(Andreasen et al. 1992, Andreasen et al., 1993, Harris et al., 1999)*. Das Programm wurde nach dortiger Einweisung an unserer Klinik installiert. Im Nachfolgenden werden die wichtigsten Arbeitsschritte für die Anwender beschrieben. Vor der Anwendung eines ersten automatisierten Segmentierungsalgorithmus auf den jeweiligen MRT-Datensatz wurde durch die Projektleiterin eine dreidimensionale Anpassung jedes Datensatzes auf das, in **BRAINS** integrierte, stereotaktische Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux vorgenommen (Abb.: 3.5.).

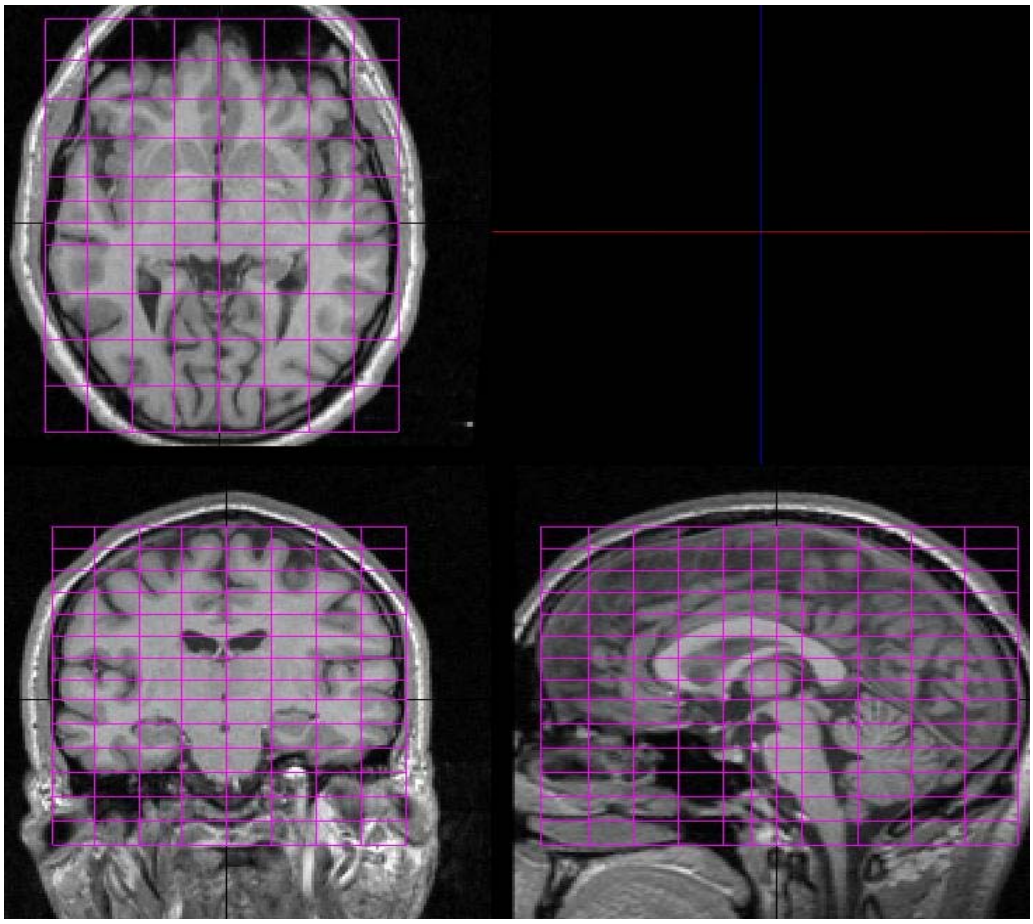


Abbildung 3.5.: Tailarach Koordinatensystem

Dies erfolgte durch die Anpassung entlang der anterior-posterioren Kommissurallinie und des Interhemisphärenspaltes.

Die Anwendung der Diskriminanzanalyse des Segmentierungsprogrammes **BRAINS** benötigte für jeden Datensatz eine ‚a priori' vorgenommene, manuelle Definition von Beispielvoxel für die Klassifikation der grauen und weißen Substanz und des CSF. Diese ‚Trainingsklassen' wurden in 20 verteilten Schichten der ZNS-Aufnahme bearbeitet und enthielten jeweils zwischen 150-300 Voxel. Diese Trainingsklassen umfassten erschwert klassifizierbare Teilbereiche des jeweiligen Datensatzes. Ziel der Definition dieser Trainingsklassen war die Erstellung von Klassifikatoren in kritischen Teilbereichen der ZNS-Aufnahmen, um der Diskriminanzanalyse eine genaue Zuteilung der Voxel zu den Substanzklassen zu ermöglichen. Anschließend wird der Segmentierungsalgorithmus auf die Datensätze angewandt. Durch die erste Segmentierung wurde eine berechnete 'Maske' zur Trennung des Hirngewebes von der Schädelkalotte ausgegeben. Diese 'Maske' wurde anschließend manuell kontrolliert und über 192 Schichten des jeweiligen Datensatzes, wenn notwendig durch die Projektleiterin, nachkorrigiert, um eine genauere Eingrenzung einer zweiten Berechnung des Hirngewebes durch den Segmentierungsalgorithmus zu garantieren. In der zweiten Segmentierungsberechnung durch den Algorithmus wurden die Voxelelemente in den durch die letzte Segmentierung bestimmten Substanzklassen 'graue Substanz', 'weiße Substanz', 'CSF', 'Blut' und 'nicht-klassifiziert' ausgezählt.

Die Qualitätsstandards der MRT-Auswertung orientierten sich nach den vorgegebenen statistischen Kappa-Werten > 0.96 des Programms **BRAINS**.

Zusammenfassend erfolgte auf der Basis von Intensitätswerten der MRT-Datensätze, anhand der Gewebeinformationen aus den T1, T2 und protonen-gewichteten Sequenzen, eine Substanzklassenzuteilung jedes einzelnen Voxels. Diese Zuteilung wurde anschließend, auf der Grundlage der individuell am jeweiligen Datensatz angepassten stereotaktischen Talairach-Koordinaten, definierten Hirnlappen zugeordnet. Das Gesamthirnvolumen ergab sich aus der Addition aller Talairach-Boxen abzüglich der rechten und linken Hirnstammregion.

3.6. Bearbeitung der „Regions of Interest“ (Zielregionen)

Relevante „Regions of Interest" (ROI) wurden prinzipiell durch zwei Rater anhand von verblindeten Datensätzen interaktiv unter Verwendung von **BRAINS** unter Einsatz der dort vorgesehenen dreidimensionalen Datendarstellung mit koronarer, transversaler und sagittaler Schnittführung unter flexibler Betrachtung der T1, T2, PD-gewichteten Sequenzen an der Silicon Graphics Workstation in der psychiatrischen Klinik bearbeitet.

Die eigentliche manuelle Definition einer anatomischen Makrostruktur wurde für alle ROIs in der Sagittalebene durchgeführt. Anhand etablierter Verfahren wurden, nach den jeweilig verwendeten anatomischen Kriterien, die entsprechenden ROIs von zwei geschulten Mitarbeitern der Forschungssgruppe bearbeitet.

Es erfolgte eingangs die Evaluation der Interrater-Reliabilität zweier Ratern an jeweils 10 zufallsverteilten, verblindeten Datensätzen. Für die Intrarater-Reliabilität wurden 10 MRT-Datensätze von dem Rater (T.O.) ausgemessen, der schließlich die gesamte ROI-Messung an allen Datensätzen durchführte.

Intraklassen Korrelation der Interrater-Reliabilität lag zwischen $r = 0.967\text{-}0.988$. Die Intrarater-Reliabilität lag zwischen $r = 0.853\text{-}0.995$.

Die Berechnung der Substanzklassen aus den Voxelelementen der ROIs erfolgte automatisiert nach dem gleichen beschriebenen Prinzip des Segmentierungsalgorithmus. Die detaillierte anatomische Grenzziehung mit Illustration für jede einzelne ROI sowie die jeweiligen Reliabilitätsevaluationen werden im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

3.7. Bestimmung des Hippocampus

Die Grenzen des Hippocampus wurden anhand etablierter Verfahren festgelegt. Für die eigentliche hippocampale Struktur wurden die Kriterien von Niemann *(Niemann et al., 2000)* herangezogen. Die Abgrenzung des Hippocampus von der Struktur der Amygdala erfolgte nach den Kriterien von ***Convit*** *(Convit et al., 1999)* (Abb. 3.7a-f). Die manuelle Bearbeitung der

Hippocampus-ROI begann posterior in der koronaren Schicht, in welcher der Hippocampus noch eindeutig zu erkennen war (Abb.3.7b). Dabei wurden sowohl die Fimbrien als auch der Subikulum umfahren. Von posterior nach anterior folgend wurde anschließend in jeder sagittalen Schicht der Hippocampus umfahren, sein Corpus als auch der intralimbische Sulcus (Abb.3.7c-d). Weiter anterior gleicht der Hippocampus der klassischen „Hasenform“ *(Niemann et al., 2000)*, dessen Kopf vertikal gerichtet ist. Dabei wird die mediale Zisterne vom Temporalhorn des Seitenventrikels getrennt (Abb.3.7e). Der Sulcus des Uncus trennt schließlich den unter dem Hippocampus liegenden parahippocampalen Gyrus ab und formt somit die untere Hippocampusgrenze. In diesem Bereich erscheint die Amygdala-Hippocampus Übergangszone als schmales Band mit grauer Substanz. Diese Struktur kann am besten in der transversalen Schicht aufgefunden werden. Sie wurde an der dem Hippocampus nächstgelegenen Stelle abgegrenzt (Abb.3.7f). Ferner wurde der frontale Spalt verwendet, um den vorderen Kopf des Hippocampus von der Amygdala abzutrennen. Wenn dieser Spalt nicht sichtbar war, wurde die Myelinschicht des Alveus herangezogen, um die Abgrenzung zur Amygdala durchzuführen. Die Grenze zwischen Hippocampus und Amygdala ist am deutlichsten in der sagittalen Schnittebene zu erkennen (Abb.3.7f). Der vordere Teil des Hippocampus endet am Cornu inferior des Seitenventrikels.

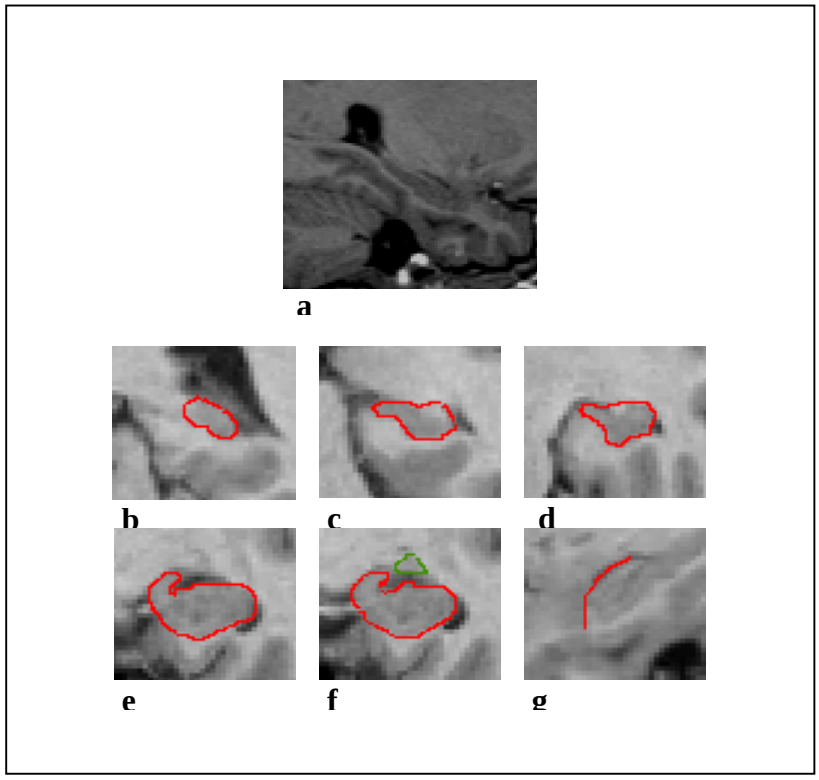


Abb. 3.7.: Interaktive Bearbeitung der hippocampalen Region

3.8. Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden auf Siemens Personal Computern unter Verwendung von SPSS für Windows, Versionen 6.0 –11.0® durchgeführt.

Alle volumetrischen Daten wurden anhand des Kolgomorov-Smirnov Tests auf ihre Normalverteilung geprüft. Die Evaluation der Test-Retest-Reliabilitäten für die ROI wurden anhand von Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten berechnet.

Neben deskriptiven statistischen Verfahren wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANCOVA) mit Messwiederholungen durchgeführt. Die Haupteffekte und Interaktionen der beiden Innersubjektfaktoren Zeit (Baseline, 6 Jahres-Follow-up Zeitpunkt) und Hemisphäre (rechts, links) sowie den Zwischensubjekt-Faktoren Diagnose (Schizophrenie, Kontrollprobanden) wurde durchgeführt. Darüber hinaus wurde die Kovariate Gesamthirnvolumen verwendet.

Zur Analyse der morphometrischen hippocampalen Unterschiede zwischen klinisch verbesserten und klinisch sich verschlechternden Patienten zum Zeitpunkt nach 6 Jahren wurde eine Messwiederholungs-ANCOVA mit den beiden Innersubjektfaktoren Zeit (Baseline, 6 Jahres-Follow- up Zeitpunkt) und Hemisphäre (rechts, links) sowie dem Zwischensubjektfaktor Remission (verbessert, nicht verbessert) durchgeführt. Die ANOVA wurde mit relativen hippocampalen Volumen durchgeführt (Hippocampus: Gesamthirnvolumen).

Die statistischen Tests wurden grundsätzlich zweiseitig durchgeführt; als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde alpha = 0.05 angenommen. Wenn nicht anders angegeben, wurde zur Beschreibung der Mittelwertverteilung die Standardabweichung angegeben.

4. Ergebnisse

4.1. Soziodemographische Daten

Die 18 Patienten (35.4 ± 9.8 Jahren) unterschieden sich nicht signifikant von den gesunden Kontrollprobanden im Hinblick auf Alter (39.9 ± 8.4 Jahren) (p = 0.12) und Erkrankungsbeginn (21.7 ± 5.4 Jahren). Bei der Baseline Untersuchung zeigten die Patienten eine Krankheitsdauer von durchschnittlich 7.5 ± 6.8 Jahren im Vergleich zum Follow- up (FU) Zeitpunkt (13.4 ± 6.8 Jahren). Krankenhausaufnahmen bei der Erstuntersuchung im Patientenkollektiv waren 3.2 ± 2.9; nach 6 Jahren lag dieser Wert bei 3.6 ± 2.9.

Die Chlorpromazin-Äquivalente (CPZ) (Einheitswert zum Vergleich verschiedener Neuroleptika und deren Dosierung (*Jahn et al., 1989)*) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten ($CPZ_{Baseline}$= 330.0±298.5, CPZ_{FU}= 148.3±254.7) waren signifikant unterschiedlich (p =0.049).

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der psychopathologischen Testung zum Baseline Zeitpunkt und nach 6 Jahren des Patientenkollektivs ermitteln ($GAF_{Baseline}$: 56.1 ± 17.6/ GAF_{FU}: 64.3 ± 12.9 (p = 0.052); $SANS_{Baseline}$: 51.1 ± 25.6/$SANS_{FU}$: 51.6 ± 20.8 (p =0.918); $BPRS_{Baseline}$: 40.6 ± 10.0/ $BPRS_{FU}$: 41.1 ± 13.3 (p = 0.881).

	Patienten Baseline (n=18)	Patienten 6 Jahres-FU (n=18)	**Kontrollen Baseline (n=22)**	Kontrollen 6 Jahres-FU (n=22)
	Mittelwerte	**Mittelwerte**	**Mittelwerte**	**Mittelwerte**
Alter in Jahren	**30.0 ± 8.4**	35.4 ± 9.8	**33.9 ± 8.4**	39.9 ± 8.4
Erkrankungsdauer (Jahre)	**7.5± 6.8**		**13.4 ± 6.8**	
Erkrankungsbeginn (Jahre)	**21.7 ± 5.4**			
Krankenhausaufenthalte (Jahre)	**3.2 ± 2.9**	3.6 ± 2.9		
Händigkeit (R / L)	**R**	R	**R**	R
Größe (mt)	**1.7 ± 0.0**	1.7 ± 0.7	**1.8 ± 0.0**	1.8 ± 0.0
CPZ	**330.0±298.5**	148.3±254.7		
GAF	**56,1 ± 17.6**	64.3 ± 12.9		
SANS	**51.1 ± 25.6**	51.6 ± 20.8		
BPRS	**40.6 ± 10.0**	41.1 ± 13.3		

Tabelle 4.1.: Soziodemographische Daten der Patienten und Kontrollen bei Baseline und FU

.

4.2. Strukturelle Hirndaten

Gesamtgehirnvolumen/ Seitenventrikel

Alle morphometrischen Daten waren normal verteilt. Es zeigte sich im Hinblick auf das zerebrale Gesamthirnvolumen kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten (SZ) und gesunden Kontrollen (HC) zum Baselinezeitpunkt (SZ: 1344.2 ± 129.5ml vs. HC: 1366.1 ± 131.0 ml) sowie nach sechs Jahren (SZ: 1317.8 ± 138.0 vs. HC: 1338.1 ± 132.3 ml) (siehe Tabelle 4.2.). Für das Gesamthirnvolumen ergab sich somit kein signifikanter Diagnoseeffekt ($F = 0.25$, df 1/38, $p = 0.62$) jedoch konnte ein signifikanter Effekt über die Zeit für beide Gruppen festgestellt werden ($F = 47.6$, df bn1/38, $p = 0.001$). Es ergab sich darüber hinaus keine signifikante Interaktion zwischen Zeit x Diagnose ($F = 0.05$, df 1/38, $p = 0.83$). Das Volumen der Seitenventrikel zwischen Patienten und Kontrollen zur Baseline Untersuchung (SZ: 20.0 ± 8.2 vs. HC: 16.5 ± 4.9) und nach 6 Jahren (SZ: 22.5 ± 10.7 vs HC 19.9 ± 8.0) ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Es bestand kein signifikanter Diagnoseeffekt ($F = 0.39$, df 1/38, $p= 0.22$) für die Seitenventrikel. Es ließ sich jedoch ein signifikanter Zeiteffekt für beide Gruppen ($F = 13.6$, df = 1/38, $p= 0.001$) nachweisen. Es bestand keine signifikante Interaktion von Zeit x Diagnose (F 0.39, df 1/38, $p= 0.53$).

Gesamtvolumen Hippocampus

Unter Berücksichtigung der Kontrollvariable Gesamthirnvolumen wurden die relativen Hippocampusvolumina (Hippocampusvolumen links-rechts/Gesamtgehirnvolumen) der ANCOVA Analyse zugeführt. Dies veränderte die dargestellten Ergebnisse nicht, so dass nachfolgend die absoluten Werte dargestellt werden (Tabelle 4.2.). Die schizophrenen Patienten zeigten signifikant kleinere hippocampale Volumina bei der Erstuntersuchung sowie nach 6 Jahren ($F=23.4$, df=1/38, $p< 0.001$). Darüber hinaus zeigte sich in der Follow- up Untersuchung

bei den Patienten eine weitere signifikante Volumenreduktion (F=14.74, df=1/38, p< 0.001) sowie ein signifikanter Zeit x Diagnose Effekt (F=12.8, df=1/38, p= 0.001).

Graue Substanzklasse der Hippocampi

Es konnte ein signifikanter Diagnoseeffekt (F=16.9, df=1/38, p < 0.001) ermittelt werden. Die schizophrenen Patienten zeigten bihemisphärisch verkleinerte Volumina der grauen Substanz im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden.

Es bestand ein signifikanter Zeiteffekt (F= 14.7, df=1/38, p < 0.001) für beide Gruppen. Zudem wurde eine signifikante Interaktion Zeit x Diagnose (F=16.9, df=1/38 , p < 0.001) festgestellt. Pos hoc Analysen zeigten, dass die graue Substanzklasse der Hippocampi bei den Patienten beidseits ausgeprägter war als bei den gesunden Kontrollprobanden.

Separate post- hoc Analysen des Patientenkollektivs zeigten einen bilateralen signifikante Zeiteffekt in der Patientengruppe (F= 22.6, df=1/17, p< 0.01).

Es ergaben sich keine signifikanten Interaktionen zwischen Hemisphäre x Diagnose (F=0.44, df=1/38; p=0.51).

Weiße Substanzklasse der Hippocampi

Hier zeigte sich ein signifikanter Diagnoseeffekt (F=25.9, df=1/38, p< 0.001) zum Baseline Zeitpunkt. Darüber hinaus ließ sich keine Interaktion zwischen Zeit x Diagnose erkennen (F=1.4,df=1/38, p = 0.24). Es zeigten sich weder signifikante Interaktionen zur linken und rechten Hemisphäre (F=1.3, df=1/38, p= 0.26) noch eine Interaktion von Hemisphäre x Diagnose (F=3.3, df=1/38, p= 0.08) .

	Patienten Baseline N=18	Patienten 6 Jahres FU N=18	**Kontrollen Baseline N=22**	Kontrollen 6 Jahres FU N=22
	Mittelwerte	Mittelwerte	**Mittelwerte**	Mittelwerte
Gesamthirnvolumen (ml)	**1344.2±129.5**	1317.8±138.0	**1366.1±131.0**	1338.1±132.3
Seitenventrikelvolumen (ml)	**20.0±8.2**	22.5±10.7	**16.5±4.9**	19.9±8.0
Hippocampus Volumen (mm^3)				
Links/Gesamt	**3.232 ± 0.37**	3.177 ± 0.37	**3.734 ± 0.43**	3.765 ± 0.40
Rechts/Gesamt	**3.527 ± 0.33**	3.401 ± 0.30	**4.050 ± 0.47**	4.013 ± 0.45
Graue Substanz (mm^3)				
Links/Gesamt	**3.148 ± 0.35**	3.081 ± 0.35	**3.558 ± 0.41**	3.597 ± 0.39
Rechts/Gesamt	**3.435 ± 0.30**	3.305 ± 0.30	**3.894 ± 0.47**	3.861 ± 0.44
Weiße Substanz (mm^3)				
Links/Gesamt	**0.083 ± 0.05**	0.095 ± 0.04	**0.176 ± 0.05**	0.168 ± 0.05
Rechts/Gesamt	**0.091 ± 0.06**	0.096 ± 0.05	**0.155 ± 0.04**	0.151 ± 0.05

Tabelle 4.2.: Strukturelle Gehirndaten

5. Diskussion

Die Pathogenese der Schizophrenie ist bis dato ungeklärt. Das bisher gültige Konzept der Hirnentwicklungsstörung postuliert eine – aufgrund verschiedener Einflussfaktoren, genetisch oder perinatal – eine gestörte Hirnentwicklung, die sich bereits makroskopisch in der Anatomie des Gehirnes nachweisen lässt. Der Hippocampus ist aufgrund umfangreicher post-mortem Befunde in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses gerückt. In der Tat konnten bisherige in-vivo Untersuchungen mittels moderner Bildgebung an schizophrenen Patienten zeigen, dass der Hippocampus bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollkollektiven im Volumen reduziert ist. Die Frage, ob diese Volumenreduktionen statisch sind oder ob es über die Zeit sogar zu weiteren Volumenabnahmen in dieser Region kommt, ist ungeklärt.

Im ersten Teil der hier vorliegenden Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, ob die makroskopische Struktur des Hippocampus, gemessen anhand von strukturellen MRT-Bildern des ZNS, bei männlichen schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im Volumen reduziert ist.

Die Ergebnisse weisen eine signifikante, bilaterale Volumenreduktion im Bereich des Hippocampus bei männlichen schizophrenen Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zum Indexzeitpunkt auf. Unsere Befunde zeigten, dass strukturelle Veränderungen bei schizophrenen männlichen Patienten spezifisch mit einer bilateralen Reduktion der gesamten Hippocampusvolumina unter Einschluss der grauen und weißen Substanzklassen einhergehen.

Dieses Studienergebnis ist mit der Mehrheit von strukturellen in-vivo MRT-Studien in Einklang, welche die hippocampale Struktur bei schizophrenen Patienten untersucht haben *(Nelson et al., 1998, Wright et al., 2000)*. Eine umfangreiche Metaanalyse aller strukturellen MRT-Untersuchungen zeigte kürzlich, dass die Hippocampi schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine mittlere makroskopische Volumenreduktion von 4% aufwiesen *(Nelson et al., 1998)*. Unter dem Gesichtspunkt der umfangreichen Varianz von

verwendeten strukturellen Methoden sowie der geschlechtsgemischten Gruppen hat dieser Befund durchaus seine Bedeutung.

Auch post-mortem Befunde zeigen eine zelluläre Fehlpositionierung, gestörte Orientierung und Volumenreduktion von hippocampalen Neuronen, auch wenn diese histologischen Beobachtungen uneinheitlich sind *(Harrison et al., 1999)*. Die hippocampale Beteiligung, insbesondere deren funktionelle Relevanz für die Pathogenese schizophrener Störungen, ist ein Mittelpunkt in der aktuellen Schizophrenieforschung. Die hippocampale Formation hat eine Schlüsselfunktion für kognitive Fähigkeiten und Beobachtungen aus tierexperimentellen Studien und Läsionsstudien haben die zentrale Rolle des Hippocampus für die Gedächtnisfunktionen dargestellt *(Zola-Morgan et al., 1994)*. Kognitive Defizite sind wichtige Bestandteile der Schizophrenie und stellen sich in Störungen der Aufmerksamkeitsleistungen und in den verschiedenen Gedächtnisfunktionen dar *(Elvevag et al., 2000)*. Bisher haben jedoch nur wenige Veröffentlichungen in einem Kombinationsansatz kognitive Funktionen mit strukturellen Hippocampus Messungen bei schizophrenen Patienten untersucht. Die bisher wenigen Daten zeigen eine noch uneinheitliche Datenlage mit dem Nachweis von teils positiven *(Goldberg et al., 1994; Bilder et al., 1995)*, aber auch fehlenden Zusammenhängen *(DeLisi et al. 1991, Hoff et al. 1992, Nestor et al. 1993)*.

Das Verständnis der funktionellen Bedeutung von hippocampalen Veränderungen für die Pathogenese der Schizophrenie ist jedoch erst in ihren Anfängen. Erst in den vergangenen Jahren haben die kognitiven Neurowissenschaften begonnen, sich mittels bildgebender Verfahren mit dem Hippocampus und dessen Beitrag zu höheren kognitiven Funktionen zu beschäftigen; dies erklärt, dass es nur wenige funktionelle Daten über die hippocampale Dysfunktion bei schizophrenen Störungen gibt *(Heckers, 2001)*. Erst kürzlich zeigte eine erste PET Studie, die neurofunktionelle Störungen im episodischen Gedächtnisparadigma bei schizophrenen Patienten nachweisen wollte, hippocampal signifikant verminderte Aktivierungsmuster bei den Patienten *(Heckers et al., 1998)*. Ein weiterer vielversprechender und neuer Auswertungsansatz zur

Berechnung funktionaler Konnektivität zeigte deutlich unterschiedliche Netzwerk-Aktivierungen bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Nach Durchführung eines Arbeitsgedächnisparadigmas wurden dabei Muster untersucht, welche die Varianz der untersuchten funktionellen Bilder zwischen den Gruppen erklärten. Dabei zeigte sich, dass die Patienten durch ein Muster charakterisiert waren, welches im Gegensatz zu den Probanden interessanterweise erstmalig zerebelläre, temporale und hippokampale Aktivierungsmuster im Sinne eines höheren Blutflusses beinhaltete. Dieser Befund gibt einen ersten Hinweis, dass die gestörten Netzwerksysteme bei Patienten andere und möglicherweise veränderte Module verwenden *(Meyer-Lindenberg et al., 2001).*

In dem zweiten Teil der hier vorliegenden Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, ob sich im Langzeitverlauf der Erkrankung über einen Zeitraum von 6 Jahren weitere signifikante Reduktionen des Hippocampusvolumens bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen lassen.

Zur Klärung dieser Frage wurde das dargestellte Kollektiv nach 6 Jahren erneut mit dem gleichen MRT Gerät (1.5 Tesla Siemens Erlangen) sowie den gleichen Forschungssequenzen erneut untersucht und klinisch geratet.

Zum einen muss festgestellt werden, dass beide Gruppen eine Reduktion der Hippocampusvolumina innerhalb einer Zeitspanne von 6 Jahren aufweisen. Die Ergebnisse nach 6 Jahren zeigen jedoch, dass die schizophrenen Patienten eine signifikant stärkere Volumenreduktion des Hippocampus beidseits nach 6 Jahren zu verzeichnen haben als die gesunden Kontrollprobanden.

Bisher liegen wenige longitudinale MRT Untersuchungen vor, welche anatomische Veränderungen des Hippocampus bei schizophrenen Patienten untersucht haben.

Die bisherigen Studien sind in Tabelle 5.1. dargestellt.

Autor	Follow-up	Studienkohorte	Studiendesign	Ergebnisse
DeLisi et al., 1995	4 Jahre	20 Patienten (nur 4 Schizophrene, DSM-III) davon 15 ♂/5 ♀, 5 Kontrollen	GE Signa, 1.5 Tesla,5mm Schichtdicke, ANALYZE Bearbeitungsprogramm Hippocampus/Amygdala Komplex	Signifikante Abnahme des Hipp./Amyg. Komplexes in Patienten, jedoch nach Korrektur des Gesamthirnvolumen **keine signifikante Abnahme** mehr nachweisbar.
Jacobsen et al., 1998	2 Jahre	10 schizophrene Pat., deren Erkrankung sich in der Kindheit manifestierte(7 ♂/3♀), 17 gesunde Kontrollen	GE Signa, 1.5 Tesla (coronar: 2mm Schichtdicke, axial: 1.5mm Schichten, NIH Image Bearbeitungsprogramm, Hippocampus separat	**Signifikant größere Abnahme** des linken Hippocampus bei schizophrenen Patienten
Wood et al., 2001	1,9-2,3 Jahre	42 Patienten, davon 30 Ersterkrankte(19♂/11♀) und 12 chronisch schizophrene Patienten (11♂/1♀), 26 Kontrollen	GE Signa, 1.5 Tesla (coronar: 124 Schichten à 1.5mm), ANALYZE Bearbeitungsprogramm, Hippocampus manuell bearbeitet	**Keine signifikante Abnahme** des Hippocampus.
Lieberman et al., 2001	2,6 Jahre	36 Patienten (♂/ ♀), 16 Kontrollen	Magnetom Siemens, 1.0Tesla,(coronar:63Schichten à 3.1mm), SUN 670 Bearbeitung Hippocampus/Amygdala Komplex	**Keine signifikante Abnahme** in hippocampalen Strukturen im Zeitintervall.
James et al., 2002	2,7 Jahre	16 schizophrene Pat.(DSM III), die erst im Erwachsenenalter erkrankten davon 9 ♂und 7 ♀, 16 Kontrollen	GE Signa, 1.5 Tesla (sagittal: 5mm, coronar: 64 3mm dicke Schichten), RESCUE Bearbeitungsprogramm, Hippocampus getrennt von Amygdala	**Keine signifikante Abnahme** des Hippocampus.
Kasai et al., 2003	1,5 Jahre	13 ersterkrankt schizophrene Pat. (10 ♂/3 ♀), 15 Pat. mit affektiver Psychose, 14 Kontrollen	GE Medical Systems, 1.5T (coronar: 1.5mm Dicke), Hippocampus/Amygdala Komplex	**Keine signifikante Abnahme** des Hippocampus.
Whitworth et al., 2005	2,5- 3,7 Jahre	21 ersterkrankt schizophrene Pat., 17 mit multiplen schiz. Episoden, 20 gesunde Kontrollen ausschließlich ♂	VISION Siemens, 1.5 Tesla, 150 Schichten (0.9-1.4mm dick), Allegro ISG Bearbeitung, Hippocampus/Amygdala Komplex	**Abnahme** des Hippocampus sowohl bei Patienten als auch Gesunden.

Tabelle 5.1.: Überblick der longitudinalen MRT Studien zum Hippocampus

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass die Vergleichbarkeit zwischen den strukturellen MRT-Studien dadurch erschwert wird, als dass erhebliche methodische Unterschiede zwischen den einzelnen Studien vorliegen.

Unter Zusammenschau der bisherigen Studien zeigt sich dass 6 von 7 Studien keine weitere progressive Volumenreduktion des Hippocampus aufweisen. Die Studien sollen in der Reihenfolge 1. der Negativstudien sowie der einzigen Positivstudie diskutiert werden.

DeLisi et al. verglich in einer Zwei-Punktuntersuchung und einem gewählten mittleren Intervall von 4 Jahren 20 Patienten. Diagnostisch bestanden, operationalisiert nach DSM III, bei nur 10 Patienten eine Schizophrenie *(DeLisi et al., 1995)*. Acht weitere Patienten hatten die Diagnose einer schizoaffektiven Störung. Ein Patient dieser Kohorte wies eine Depression mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung auf, ein letzter wurde als schizophreniforme Störung eingeordnet. Die Geschlechter waren gemischt (5 Frauen und 15 Männer). Nur 5 von initial 20 Kontrollprobanden erklärten sich für eine erneute MRT Untersuchung bereit. Das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn lag durchschnittlich bei 27.3 ± 8 Jahren, Dauer der Psychose vor Einlieferung war mit 12.2 Monaten verzeichnet, Krankenhauseinweisungen 2.3 ± 1.7 zum 4 Jahres FU sowie ein durchschnittlicher Krakenhausaufenthalt von 5.3 ± 4.3 Monaten. Händigkeit, Größe, Alter, Gewicht blieben als demographische Daten unerwähnt. Unter Verwendung eines 1.5 Tesla GE Signa MRTs bei 5mm Schichtdicke konnten *DeLisi* und ihre Mitarbeiter keine signifikante Abnahme des Hippocampus in Korrelation zum Gesamtvolumen nach 4 Jahren demonstrieren. Die Messung des Hippocampus wurde lediglich indirekt durch die Verwendung der Einheit Amygdala-Hippocampus-Komplex durchgeführt.
Methodische Einschränkung bleibt zudem, dass nur 6 Koronarschichten des MRT-Bildes verwendet wurden, um diese Region of Interest mit dem Bearbeitungsprogramm ANALYZE auszuwerten. Es wurde eine Volumenmessung und keine Segmentierung in Substanzklassen wie in unserer Studie durchgeführt.

Wood et al. verglich ebenfalls in einer 2-Punktstudie mit einem breiter angelegten Nachuntersuchungszeitpunkt zwischen nach 1,9- 2,3 Jahren eine Fallzahl von 42 Patienten mit 26 Kontrollen *(Wood et al., 2001)*. In dem Patientenkollektiv bestand aus 30 Erstmanifestationen und 12 rezidivierend erkrankten Patienten. In diese Subgruppe wurden 11 Männer und eine Frau eingeschlossen. Bezüglich demographischer Daten im Sinne von Händigkeit, Geschlecht und IQ wurde keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen festgestellt. Allerdings waren die

chronisch schizophrenen Patienten signifikant älter als die gesunden Kontrollen. Unabhängig von der Altersdifferenz innerhalb der Studie ist die Subgruppe der mehrfach erkrankten schizophrenen Patienten mit einem Durchschnittsalter 33.6±8 Jahren vergleichbar zu unserer Patientengruppe. Allerdings untersuchte *Wood et al.* die Daten im Anschluss nicht auf Geschlechtseffekte sowie spezifische Einflüsse der skizzierten Patientensubgruppen hinsichtlich der gemessenen Hippocampusregion. Wie auch bei der Erstuntersuchung wurden die erneuten Untersuchungen mit einem GE Signa 1.5 Tesla MRT mit 1.5mm Schichtdicke durchgeführt und zur anschließenden Auswertung das ANALYZE 7.5 Programm. Es wurde also auch hier lediglich eine Volumenmessung und keine Segmentierung mit Differenzierung von Substanzklassen durchgeführt. Die Forschungsgruppe um *Wood* konnte letztlich keine signifikante Abnahme des Hippocampus nach dem genannten Zeitraum zeigen.

Die erheblichen Unterschiede zwischen den hier vorgelegten Ergebnissen und auch dieser Studie bestehen jedoch eindeutig in der Auswahl eines eher ersterkrankten Kollektivs und einem kurzen Follow- up Intervall innerhalb eine andere Phase der Erkrankung. Unser Kollektiv ist zum Indexzeitpunkt bereits im Mittel 6 Jahre erkrankt und die Follow- up Messung erfolgte nach weiteren 6 Jahren.

Die dritte Studie wurde von ***Lieberman et al.*** vorgelegt. Auch diese Gruppe konnte keine signifikante Abnahme des Hippocampus in einem Zeitintervall von 2,6 Jahren bei Patienten mit gemischen Diagnosen, erstmalig akuter Psychose sowie schizoaffektiven Störungen zeigen *(Lieberman et al., 2001).* Unter Verwendung eines Magnetoms Siemens 1.0 Tesla (63 Schichten mit 3.1mm Schichtdicke) unterzogen sich 56 Patienten der initial 107 großen Kohorte (58 Männer und 49 Frauen) einer Wiederuntersuchung. Das Durchschnittsalter lag bei 25.7 ± 7.1 Jahren bei den hauptsächlich schwarzen und weißen Patienten mit einem Krankheitsbeginn von 24.5±6.9 Jahren ohne Angabe der Händigkeit. 36 Patienten wurden mit 16 Kontrollen für die Untersuchung des Hippocampus einbezogen. Welche Alters-, oder Geschlechtsverteilung in

dieser Subgruppe vorlag, wurde nicht spezifiziert. Des weiteren gibt es keinen Hinweis im Sinne von spezifischen Ein- und Auschlusskriterien dieser Subgruppe. Die Messung bezog sich – wie in der *DeLisi* Studie – auf die Ausmessung des Amygdala-Hippocampus Komplex ohne Durchführung einer Segmentierung. Die Vermessung erfolgte mit dem Bearbeitungsprogramm SUN 670 an verblindeten Datensätzen. Im Gegensatz zu den bereits erwähnten Studien sowie unserer eigenen Untersuchung wurde hier ein 1.0 Tesla Gerät bei den Untersuchungen verwandt, die Schichtdicke betrug 3.1 mm.

James et al. untersuchte 16 schizophrene Patienten (nach DSM- III) versus 16 gesunde Kontrollen auf hippocampale Veränderungen in einer Longitudinalstudie mit zwei Messzeitpunkten *(James et al., 2002)*. Rekrutiert wurden 9 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 18.8 Jahren (Erkrankungsbeginn: 15.1±1.1 Jahren) und 7 Frauen mit einem Durchschnittalter von 16.8 Jahren (Erkrankungsbeginn: 14.2 Jahren). Die gesunden Kontrollen, unter denen 9 Männer und 7 weibliche Probanden waren, wiesen keine signifikanten demographischen Unterschiede im Sinne von Alter, Erkrankungsbeginn, Größe, Händigkeit oder sozialer Zugehörigkeit. Ferner wurde die Patientenkohorte nach 2.7±1.7 Jahren und im Vergleich dazu die gesunden Kontrollen schon nach 1.7±0.5 Jahren zu einer Wiederuntersuchung vorstellig. In dieser Longitudinalstudie verwendete man, wie auch zum Baseline Zeitpunkt, ein GE Signa 1.5 Tesla Kernspingerät, wobei 9 Sagittalschichten à 5mm und 64 Koronarschichten à 3 mm angefertigt wurden. Wie auch bei *DeLisi et al.* wurde hier eine Schichtdicke von 5 mm gewählt, was die Aussagekraft der Messung im Vergleich zu unserer Studie schmälert. Darüber hinaus ist die Anzahl an Schichten, die für die Auswertung herangezogen wurde, nicht beschrieben. Da es sich jedoch um einen kleinen zerebralen Bereich des limbischen Systems handelt, erscheint es relevant, die methodischen Parameter der gewählten Daten zu spezifizieren. Der Hippocampus wurde anschließend mit dem Bearbeitungsprogramm RESCUE

als einzelne Struktur manuell aufbereitet, eine Volumenbestimmung wurde ohne Segmentierung durchgeführt.

In der vorliegenden Forschungsarbeit wurde ein ausschließlich männliches Kollektiv rekrutiert. Diese Auswahl begründete sich aus der klinischen Beobachtung des früheren Beginns und schlechteren Verlaufes von männlichen Patienten im Vergleich zu weiblichen Patienten und der daraus abgeleiteten Hypothese, dass Männer hier eine Kerngruppe mit Hirnentwicklungsstörungen repräsentieren (*Murray et al., 1992*).

Die Ergebnisse von *James et al.* sind bezüglich der Gesamtergebnisse des Kollektives zwar negativ, jedoch zeigt sich eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und strukturellen Veränderungen des Hippocampus über die Zeit. Männliche Patienten zeigten eine signifikant größere Volumenabnahme im rechten Hippocampus im Vergleich zu den weiblichen Patienten. Diese geschlechtsspezifischen strukturellen Veränderungen in der Schizophrenie postulierte auch *Wright et al.* in einer Meta- Analyse *(Wright et al., 2000)*. Auch *Leung & Chue* zeigten, dass männliche schizophrene Patienten nicht nur früher erkrankten, sondern neben größeren neuropsychologischen Defiziten auch massivere strukturelle Veränderungen aufwiesen *(Leung & Chue, 2000)*.

In allen bisher erwähnten Studien wurden die Geschlechtsaspekte nicht berücksichtigt. Hierin könnte die Erklärung für den fehlenden Nachweis einer hippocampalen Volumenabnahme liegen.

Auch ***Kasai et al.*** fand analog zu *DeLisi et al.*, *Wood et al.*, *Lieberman et al.* und *James et al.* keine signifikante Abnahme im Bereich des Hippocampus in einer Zwei-Punkt Longitudinalstudie. Er und seine Forschungsgruppe untersuchten nach 17 Monaten erneut ein Kollektiv von 13 schizophrenen Patienten (10 Männer/3 Frauen), mehrheitlich paranoid-schizophrene Patienten nach DSM- IV bei einem durchschnittlichen Alter von 27.2 Jahren *(Kasai et al., 2003)*. Es gilt zu erwähnen, dass nur 10 Patienten dieser Kohorte bei der Baseline Studie teilgenommen hatten und

demnach 3 Patienten neu rekrutiert wurden. Über die letztendlich ausgewählten Kollektive und Subgruppen besteht Unklarheit. In die Studie wurden nur Rechtshänder eingeschlossen.

Sowohl bei der Erst-, wie auch bei der Follow- up Untersuchung, wurde ein 1.5 Tesla GE Medical Systems Gerät verwandt bei einer Schichtdicke von 1.5mm ohne spezifische Angabe der Schichtanzahl. Trotz geringer Schichtdicke wurde auch hier mit dem Amygdala-Hippocampus Komplex gearbeitet.

Schließlich verglich ***Whitworth et al***. 21 an Schizophrenie erkrankte Patienten, mit erstmaliger Episode (Durchschnittsalter: 25 Jahre) sowie 17 schizophrene Patienten mit multiplen Episoden (Durchschnittsalter: 28.4 Jahren) mit 20 gesunden Kontrollen (Durchschnittsalter: 31.5 Jahre) *(Whitworth et al., 2005)*. Es wurden nur männliche, kaukasische Rechtshänder für die Studie zugelassen, was eine Vergleichbarkeit mit unserer Studie hinsichtlich des Geschlechtsaspektes ergibt. Die Follow- up Untersuchung erfolgte nach 2.5-3.7 Jahren erneut mit einer MRT. Auffällig ist auch hier das unterschiedliche Zeitintervall der Follow- up Untersuchungen zwischen Patienten und Kontrollen. Die MRT Studie wurden jeweils mit 128 Schichten à 0.9-1.4mm unter Benutzung eines 1.5 Tesla MRT Gerätes Magnetom VISION Siemens angefertigt.

So wurde eine erneute Kernspinuntersuchung bei den 21 Patienten mit Erstmanifestation nach 2.5 Jahren, bei der Subgruppe der schizophrenen Patienten mit multiplen Krankheitsepisoden nach 3.2 Jahren und bei den gesunden Kontrollen erst nach 3.7 Jahren durchgeführt. Auf Grund der von den Autoren dargelegten Signifikanz zwischen den Zeitintervallen der zwei Subgruppen des Patientenkollektivs wurden die Daten anschließend subgruppen- spezifisch ausgewertet.

Die Region bestand auch diesmal aus dem Hippocampus/Amygdala Komplex unter Auslassung von Segmentierungen. *Whitworth et al.* konnte nicht diagnosespezifisch in beiden Gruppen (Patienten und Kontrollen) eine Verminderung des linken Hippocampus feststellen.

Die einzige bisherige Positivstudie wurde von *Jacobsen et al.* durchgeführt. Die Autoren fanden eine signifikant größere Abnahme des linken Hippocampus im Patientenkollektiv im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Sie zeigten in einer 2 Jahres Follow- up Studie bei adoleszenten 7 Männern

und 3 Frauen (durchschnittliches Alter von 17.4±1.6 Jahren) mit einer juvenilen Schizophrenie. Die Patienten wiesen eine mittlere Krankheitsdauer von 7 Jahren auf. Dies ist vergleichbar mit unserer Kohorte die im Mittel 6 Jahre erkrankt war. Die Nachuntersuchung erfolgte jedoch in der hier vorgelegten Arbeit nach 6 Jahren Zeitintervall.

Die 17 gesunden Kontrollen (16.4 ± 2.0 Jahren) unterschieden sich nicht signifikant in Gewicht, Größe und Händigkeit zu dem Patientenkollektiv. Es erfolgte die MRT- Untersuchung unter Verwendung eines MRT GE Signa Scanners mit 2mm Schichtdicke *(Jacobsen et al., 1998)*. Als Bearbeitungsprogramm wurde NHI Image verwandt und der Hippocampus ausgemessen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die sechs Studien mit negativen Ergebnissen hinsichtlich der Frage der progressiven Hippocampus Reduktionen große methodische und technische Unterschiede aufweisen. Die Kollektive sind diagnostisch heterogen hinsichtlich der Diagnosen, da nicht alle Patienten eine Schizophrenie aufweisen. Zudem erfolgt eine Mischung aus Ersterkrankten und mehrfach erkrankten Patienten. Alle Studien haben geschlechtsgemischte Kollektive. Methodisch erfolgt eine Auswahl von zweimal 5 mm Schichtdicke, einmal 3 mm Schichtdicke sowie in vier Mal die Durchführung einer Vermessung des Volumens eines Amygdala-Hippocampus Komplexes ohne Segmentierung an den MRT-Datensätzen.

Die Intervalle der Nachuntersuchung sind teilweise unterschiedlich innerhalb der Vergleichgruppen von Patienten und Kontrollprobanden. Der Range der Untersuchungszeitpunkte befindet sich zumeist nach 1-3 Jahren, lediglich bei der Arbeit von *DeLisi et al.* wird eine Nachuntersuchung nach 4 Jahren vorgenommen.

Die hier vorliegenden Ergebnisse der zunehmenden signifikanten Volumenabnahme der Hippocampi über einen Zeitraum von sechs Jahren im Fenster der Erkrankung zwischen dem im Mittel 6. und 12 Erkrankungsjahr insgesamt lassen keine Schlüsse auf die zugrundliegenden Pathomechanismen zu. Es lässt sich spekulieren, ob es um möglicherweise unspezifische, neuroplastische Veränderungen im Rahmen einer chronifizierenden Erkrankung handelt oder ob

es sich um tatsächliche degenerative Hirnveränderungen handelt. Alternativ lässt sich die Neurotoxizitätshypothese diskutieren, über die Wirkung des möglichen gestörter Neurotransmitterstoffwechsels des Glutamats.

Ein Diskussionspunkt stellt der bisher ungeklärte Effekt von neuroleptischer Therapie auf die Hirnstruktur dar. Die chronische Exposition von Neuroleptika und deren Einfluss auf die Hirnstruktur von Patienten wurde bisher diskrepant diskutiert. Im Zusammenhang mit hippocampalen Veränderungen wurden diese Effekte jedoch nicht systematisch und prospektiv untersucht.

Es zeigen sich lediglich einige Studien, welche die Basalganglien und deren strukturelle Veränderungen unter Einfluss von typischen und atypischen Neuroleptika evaluiert haben *(Chakos et al. 2005; DeLisi et al, 1995)*. Typische und atypische Neuroleptika haben möglicherweise einen unterschiedlichen Einfluss auf die Größe der Basalganglien.

Unsere Patienten waren sowohl zum Indexzeitpunkt als auch nach sechs Jahren neuroleptisch therapiert, die mittlere Vergleichdosis zu den jeweiligen beiden Untersuchungszeitpunkten, gemessen mit den Chlorpromazin-Äquivalenten (CPZ) , war auf Grund der Dosisanpassung bei Rückläufigkeit der Symptomatik sowie Medikamentenwechsel über den langen Therapiezeitraum signifikant unterschiedlich.

Auf die Berücksichtigung der unterschiedlichen CPZ Äquivalente als auch kumulativen Lebenszeit-Medikamenteneinnahme, insbesondere Indexzeitpunkt und innerhalb der 6 Jahre Verlauf wurde verzichtet. Die Evaluation dieser Mengenangaben erscheint auf Grund der teilweise immer wieder vagen Angaben der Patienten, die immer wieder mit Problemen der Compliance und kognitiven Störungen zu kämpfen haben, als keine reliable Quelle für eine statistische Erhebung. Schließlich lässt sich damit nicht ausschließen, dass theoretisch ein Medikamenteneffekt mit diesen progressiven Veränderungen assoziiert sein kann.

6. Zusammenfassung

In einer naturalistischen magnetresonanztomographischen Zweipunkt-Langzeituntersuchung wurden schizophrene männliche Patienten sowie eine gesunde Kontrollgruppe zum Indexzeitpunkt sowie nach 6 Jahren erneut untersucht. Anhand der MRT Datensätze beider Zeitpunkte wurden das Gesamthirnvolumen sowie interaktiv der Hippocampus vermessen und Gesamtvolumen des Hippocampus sowie die Volumina der grauen und weissen Substanzklassen des Hippocampus erhoben. Die ZNS Messungen wurden mit den international anerkannten ROI Programm BRAINS vorgenommen.

Der erste Teil der hier vorliegenden Untersuchung geht der Frage nach, ob die makroskopische Struktur des Hippocampus, gemessen anhand von strukturellen MRT-Bildern des ZNS, bei männlichen schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im Volumen reduziert ist. Das Ergebnis zeigt zum Indexmesszeitpunkt strukturelle Veränderungen bei schizophrenenen männlichen Patienten, mit einer bilateralen Reduktion der gesamten Hippocampusvolumina sowie Reduktionen der grauen und weißen Substanzklassen im Hippocampus. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Mehrheit der internationalen Literatur *(Wright et al., 2000).*

In dem zweiten Teil der hier vorliegenden Untersuchung wurde der Frage nachgegangen ob sich im Langzeitverlauf der Erkrankung über einen Zeitraum von 6 Jahren signifikante progressive weitere Reduktionen des Hippocampusvolumens bei schizophrenen Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen lassen. Im Ergebnis weisen beide Gruppen eine Reduktion der Hippocamusvolumina innerhalb der untersuchten Zeitspanne von 6 Jahren auf. Die Ergebnisse nach 6 Jahren zeigen jedoch auch, dass die schizophrenen Patienten eine signifikant stärkere Volumenreduktion der Hippocampusvolumes und der grauen Substanz beidseits nach 6 Jahren zu verzeichnen haben als die gesunden Kontrollprobanden.

Die Ergebnisse stützen die Vorstellung, dass die Schizophrenie mit einer Reduktion der Hippocampusvolumina einhergeht und sie stützen die Hypothese, dass es weitere spezifische

Veränderungen im Hippocampus im Verlauf der Erkrankung gibt, die ausgeprägter sind als die gesunder Kontrollprobanden über den gleichen Zeitraum.

Die zugrundliegenden Mechanismen sind indes mittels dieser Arbeit nicht erklärbar, jedoch leistet die Feststellung an sich von signifikanten Volumenabnahmen des limbischen Systems über die zeit bei schizophrenen männlichen Patienten einen relevanten Diskussionsbeitrag in der Suche nach der Pathogenese der Erkrankung.

In Zukunft scheint die Anwendung der voxel-basierten Morphometrie zur Erfassung systemischer Hirnveränderungen wegweisend. Zudem zeigt die hier diskutierte Literatur, inklusive der eigenen Daten, dass die bisherigen Langzeitstudien mit umfangreicheren Patientenzahlen und besseren methodischen Standards durchgeführt werden sollten, um sich der weiterhin relevanten Frage systemischer dynamischer Hirnveränderungen bei der Schizophrenie zuzuwenden. Mögliche Einflussparameter der Medikamente lassen sich nur in umfangreichen prospektiv- kontrollierten Langzeitstudien prüfen.

Literaturverzeichnis

Anderson J, Wibble C, McCarley R, Jakab M, Kasai K, Shenton M. An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. Schizophrenia Research. 2002;58:123-134.

Andreasen N. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa Cita, Iowa: The University of Iowa; 1984.

Andreasen N, Cohen G, Harris G, Cizadlo T, Parkkinen J, Rezai K, Swayze VW 2nd. Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1992;4:125-33.

Andreasen N, Cizadlo T, Harris G, Swayze V 2nd, O'Leary D, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh W. Voxel processing techniques for the antemortem study of neuroanatomy and neuropathology using magnetic resonance imaging. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1993;5:121-30.

Andreasen N. Schizophrenia: the fundamental questions. Brain Research Reviews. 2000;31:106-112.

Ashdown H, Dumont Y, Ng M, Poole S, Boksa P, Luheshi GN. The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. Mol Psychiatry. 2005;11:47-55.

Benes F. Evidence for neurodevelopment disturbances in anterior cingulate cortex of post-mortem schizophrenic brain. Schizophr Res. 1991;5:187-8.

Berger M. Psychiatrie und Psychotherapie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1999.

Bilder R, Bogerts B, Ashtari M, Wu H, Alvir J, Ma Jody D, Reiter G, Bell L, Lieberman J. Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. Schizophr. Res. 1995;17:47-58.

Bleuler E. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. Handbuch der Psychiatrie: Aschaffenburg, G Hrsg., Deuticke, Leipzig, 1911.

Bogerts B, Meertz E, Schonfeldt-Bausch R. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. Arch Gen Psychiatry. 1985;42:784-791.

Buckley M. The role of the perirhinal cortex and hippocampus in learning, memory, and perception. Q J Exp Psychol B. 2005; 58:246-68.

Callicott J, Straub R, Pezawas L, Egan M, Mattay V, Hariri A, Verchinski B, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana B, Goldberg T, Weinberger D. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:8627-32.

Chakos M, Schobel S, Gu H, Gerig G, Bradford D, Charles C, Liebermann J. Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. Br J Psychiatry. 2005;186:26-31.

Convit A, McHugh P, Wolf OT, de Leon M, Bobinski M, De Santi S, Roche A, Tsui W. MRI volume of the amygdala: a reliable method allowing separation from the hippocampal formation. Psychiatry Res. 1999;90:113-23.

Delay J, Deniker P, Harl J. Traitement des etats d'exicitation et d'agitation par une methode medicamenteuse derives de l'hibernotherapie. Ann. Med. Psychol. 1952;110:267-273.

DeLisi L, Hoff A, Schwartz J, Shields G, Halthore S, Gupta S, Henn F, Anand A. Brain morphology in first episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. Biol. Psychiatry. 1991;29:159-175.

DeLisi L, Tew W, Xie S, Hoff A, Sakuma M, Kushner M, Lee G, Shedlack K, Smith A, Grimson R. A prospective Follow- up study of brain morphology and cognition in first- episode schizophrenic patients: preliminary findings. Biol Psychiatry. 1995;38:349-60.

Elvevag B, Goldberg T. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. Crit Rev Neurobiol. 2000,14:1-21.

Frodl T, Meisenzahl E, Müller D, Holder J, Juckel G, Möller H, Hegerl U. P300 subcomponents and clinical symptoms in schizophrenia. Int J Psychophysiol. 2002;43:237-246.

Frodl T, Meisenzahl E, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Möller H. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. Am J Psychiatry. 2002;159:1112-1118.

Goldberg T, Torrey E, Berma K, Weinberger D. Relations between neuropsyological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. Psy Res Neuroimaging. 1994;55:55-61.

Gothelf D, Soreni N, Nachmann R, Tyano S, Hiss Y, Reiner O, Weizman A. Evidence for the involvement of the hippocampus in the pathophysiology of schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2000;10:389-95.

Gur R, Cowell P, Turetsky B, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur R. A Follow- up Magnetic Resonance Imaging Study of Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:145-152.

Gur R, Turetsky B, Cowell P, Finkelman C, Maany V, Grossman R, Arnold S, Bilker W, Gur R. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2000;57:769-75.

Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. Rockville, MD: US Dept of Health , education and Welfare, national Institute of Mental Health. 1976;76-338.

Harris G, Andreasen N, Cizadlo T, Bailey J, Bockholt H, Magnotta V, Arndt S. Improving tissue classification in MRI: a three-dimensional multispectral discriminant analysis method with automated training class selection. J Comput Assist Tomogr. 1999;23:144-54.

Harrison P. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain. 1999;122:593-624.

Harrison P.The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. Psychopharmacology. 2004;174:151-62.

Heckers S, Heinsen H, Geiger B, Beckmann H. Hippocampal neuron number in schizophrenia. A stereological study. Arch Gen. Psychiatry. 1991;48:1002-8.

Heckers S, Rauch S, Goff D, Savage C, Schacter D, Fichman A, Alpert N. Impairment recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. Nature Neuroscience. 1998;1:318-323.

Heckers S. Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. Hippocampus. 2001;11:520-8.

Heckers S, Konradi C. Hippocampal neurons in schizophrenia. Neural Transm. 2002;109:891-905.

Heimer L, Van Hoesen G. The limbic lobe and its output channels: Implications for emotional functions and adaptive behavior. Neuroscience Biobehav Rev. 2006;30:126-47.

Hoff A, Riordan H, O'Donnell D, Stritzke P, Neale C, Boccio A, Anand A, Delisi L. Anomalous lateral sulcus asymmetry and cognitive function in first episode schizophrenia. Schizphr. Bull. 1992;18:257-272.

Honea R, Crow T, Passingham D, Mackay C. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta- analysis of voxel based morphometric studies. Am Journal Psychiatry. 2005; 162:2233-45.

Hulshoff Pol H, Schnack H, Mandl R, van Haren N, Koning H, Collins D. Focal gray matter density changes in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:1118-25.

Hurlemann R, Tepest R, Maier W, Falkai P, Vogeley K. Intact hippocampal grey matter in schizophrenia as revealed by automatized imageanalysis postmortem. Anatomy and Embryology. Springer Verlag, 2005.

Jablensky A.. Schizophrenia: recent epidemiologic issues. Epidemiol Rev. 1995;17:10-20.

Jacobsen L, Giedd J, Castellanos F, Vaituzis A, Hamburger S, Kumra S, Lenane M, Rapoport J. Progressive Reduction of Temporal Lobe Structures in Childhood-Onset Schizophrenia. Am J Psychiatry. 1998;155:678-685.

Jahn T, Mussgay L. Ein Vorschlag zur Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten. Klin. Psy. 1989;18:262-263.

James A, Javaloyes A, James S, Smith D. Evidence for non- progressive changes in adolescent-onset schizophrenia: Follow- up magnetic resonance imaging study. British J. Psychiatry. 2002;180:339-44.

Katsel P, Davis K, Haroutunian V. Variantions in myelin and oligodendrocyte-related gene expression across multiple brain regions in schizophrenia: A gene ontology study. Schizophrenia Research. 2005;79:157-73.

Kasai K, Shenton M, Salisbury D, Hirayasu Y, Lee C, Ciszewski A, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz F, McCarley R. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2003;160:156-64.

Kovelman J, Scheibel A. A neurohistological correlate of schizophrenia. Biol.- Psychiatry. 1984;19:1601-21.

Kraepelin E. Dementia praecox. Churchill Livingstone Inc. New York. 1893.

Kretschmann H-J, Weinrich W. Klinische Neuroanatomie und kranielle Bilddiagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1991.

Leung A & Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2000;101:3-38.

Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffmann E, Robinson D, Bilder R. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. Biol Psychiatry. 2001;49:487-99.

Lieberman J, Tollefson G, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn R, Keefe R, Green A, Gur R, McEvoy J, Perkins D, Hamer R, Gu H, Tohen M. Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First- Episode Psychosis. Arch. Gen Psychiatry. 2005;62:361-370.

Lindauer J, Vlieger E, Jalink M, Olff M, Carlier IV, Majoie C, Den Heeten G, Gersons B. Effects of psychotherapy on hippocampal volume in out-patients with post-traumatic stress disorder: a MRI investigation. Psychol Med. 2005;35:1421-1431.

Liu R, Lemieux L, Bell G, Sisodiya S, Bartlett P, Shorvon S, Sander J, Duncan J. Cerebral damage in epilepsy: a population-based longitudinal quantitative MRI study. Epilepsia. 2005;46:1482-94.

Mai J, Assheuer J, Paxinos G. Atlas of the Human Brain. Academic Press, San Diego, 1997.

Mazziotta JC, Toga AW, Frackowiak RSJ. Brain Mapping: The Disorders. Academic Press, San Diego, 2000.

Meyer-Lindenberg A, Poline J, Kohn P, Holt J, Egan M, Weinberger D, Berman K. Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2001;158:18099-17.

Möller H, Laux G, Kapfhammer H. Psychiatrie und Psychotherapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.

Murray R, O'Callaghan E, Castle D, Lewis S. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. Schizophr Bull. 1992; 18:319-332.

Narr K, Thompson P, Szeszko P, Robinson D, Jang S, Woods R, Kim S, Hayashi K, Asunction D, Toga A, Bilder R. Regional specifity of hippocampal volume reductions in first-episode schizophrenia. Neuroimage. 2004;4:1563-75.

Nelson M, Saykin A, Flashman L, Riordan H. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:433-40.

Nestor P, Shenton M, Mc Carley R, Haimson J, Smith R, O'Donnell B, Kimble M, Kinikis R, Jolesz F. Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. Am J Psy. 1993;150:1849-1855.

Niemann K, Hammers A, Coenen V, Thron A, Klosterkotter J. Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. Psychiatry Res. 2000;99:93-110.

Owen M. Genomic approaches to schizophrenia. Clinical Therapeutics. 2005;27:1-7.

Pegues Mary P, Rogers Linda J, Amend Diane, Vinogradov Sophia, Deicken Raymond F. Anterior hippocampal volume reduction in male patients with schizophrenia. Schizophrenia Research. 2003;60:105-115.

Price G, Cercignani M, Bagary M, Barnes T, Barker G, Joyce E, Ron M. A volumetric MRI and magnetization transfer imaging Follow- up study of patients with first- episode schizophrenia. Schizophr Res. 2006;87:100-8.

Razi K, Greene K, Sakuma M, Ge S, Kushner M, DeLisi L. Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. Br J Psychiatry. 1999; 174:512-9.

Schiebler T, Schmidt W, Zilles K. Anatomie. Springer-Verlag. 7.Auflage, Heidelberg, 1997

St Clair D, Xu M, Wang P, Yu Y, Fang Y, Zhang F, Zheng X, Gu N, Feng G, Sham P, He L. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. JAMA. 2005;294:557-62.

Steen R, Mull C, McClure R, Hamer R, Lieberman J. Brain volume in first- episode schizophrenia: Systematic review and meta- analysis of magnetic resonance imaging studies. British Journal of Psych. 2006;188: 510-518.

Tsai S. Central N-acetyl aspartylglutamate deficit: a possible pathogenesis of schizophrenia. Med Sci Monit. 2005;11:39-45.

Van Erp T, Saleh P, Huttunen M, Lonnqvist J, Kaprio J, Salonen O, Valanne L, Poutanen V, Standertskjold-Nordenstam C, Cannon T. Hippocampal volumes in schizophrenic twins. Arch Gen Psychiatry. 2004;61:346-53.

Van Haren N, Cahn W, Hulsoff Pol H, Kahn R. Schizophrenia as a progressive brain disease. European Psychiatry.2008; 23:245-254.

Van Haren N, Hulsoff Pol H, Schnack H, Cahn W, Brans R, Carati I, et al. Progressive brain volume decrease across the course of the illness in schizophrenia: a 5-year follow- up MRI study. Biol Psychiatry. 2008;63:106-13.

Van Haren N, Hulshoff Pol H, Schnack H, Cahn W, Mandl R, Collins D, Evans A, Kahn R. Focal Gray Matter Changes in Schizophrenia across the Course of the Illness: A 5- Year Follow- up Study. Neuropsychopharmacology. 2008; 18: 312-5.

Velakoulis D, Wood S, Wong M, McGorry P, Yung A, Phillips L, Brewer W, Proffitt T, Desmond P, Pantelis C. Hippocampal and Amygdala Volumes According to Psychosis Stage and Diagnosis. Arch Gen Psychiatry. 2006;63:139-149.

Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first- episode schizophrenia: A meta- analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. Schizophrenia Research. 2006; 82:75-88.

Weinberger D, Lipska B. A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus. Neurotox Res. 2002;4:469-475.

Whitworth A, Kemmler G, Honeder M, Kremser C, Felber S, Hausmann A, Walch T, Wanko C, Weiss E, Stuppaeck C, Fleischhacker W. Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients. Psychiatry Res. 2005;140:225-37.

WHO, Internationale Klassifikation psychiatrischer Störungen, ICD-10 V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien. H. Huber, Göttingen, 2000.

Wood S, Velakoulis D, Smith D, Bond D, Stuart G, McGorry P, Brewer W, Bridle N, Eritaia J, Desmond P, Singh B, Copolov D, Pantelis C. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. Schizophr Res. 2001;52:37-46.

Wright I, Rabe-Hesketh S, Woodruff P, David A, Murray R, Bullmore E. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000;157:16-25.

Zilles K, Rehkämper G. Funktionelle Neuroanatomie. Springer Verlag Berlin, 1998.

Zola- Morgan S, Squire L, Ramus S. Severity of memory impirment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. Hippocampus. 1994;4:483-95.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1.2.: Arbeitsmodell zur Neurobiologie schizophrener Störungen, modifiziert von *Andreasen, 2000*

Abbildung 1.3.1.1.: Die Anatomie des Hippocampus (schwarz) *(Zilles, 1998)*

Abbildung 1.3.1.2.: Das limbische System *(Zilles, 1998)*

Abbildung 3.4.1.: Verwendeter Studien-MRT-Datensatz nach standardisiertem Sequenzprotokoll

Abbildung 3.4.2.: Datentransfer der MRT-Datensätze

Abbildung 3.5.: Tailarach Koordinatensystem

Abbildung 3.7.: Interaktive Bearbeitung der hippocampalen Region

Tabellen

Tabelle 4.1.: Soziodemographische Daten der Patienten und Kontrollen bei Baseline und FU

Tabelle 4.2.: Strukturelle Gehirndaten

Tabelle 5.1: Überblick der longitudinalen MRT Studien zum Hippocampus

Abkürzungen

ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BRAINS	Bildverarbeitungssoftware (BRAIN Research: Analysis of Images)
CGI	Clinical Global Impressions- Severity scale
CPZ	Chlorpromazin Äquivalente
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DSM IV	4. Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen
EDT	Edinburgh- Test
GAF	Global Assessment of Function
HDT	Handedness Dominance Test
ICD 10	10. Auflage des internationalen Klassifikationssystems (WHO)
MANCOVA	multivariate Varianzanalyse
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
ROI	Region of Interest
SPSS	Statistical Package for the Social Science
SANS	Skala für die Negativsymptomatik
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
T	Tesla
Voxel	Volumenelement

Danksagung

Wie immer wenn man sich über einen langen Zeitraum mit etwas Wichtigem beschäftigen muss und will, gibt es Tage, an denen läuft es nicht so, wie man es gerne möchte.
Der Drucker spinnt, die Internetverbindung hat die Geschwindigkeit einer Schnecke und gerade wenn einem einfällt, dass man doch noch ein Buch ausleihen wollte, hat just die Bibliothek geschlossen. Genau in solchen Momenten braucht man Unterstützung und Hilfe.
Diese bekam ich stets durch immer wieder ermunternde Gespräche von meiner Doktormutter und Mentorin **PD Dr. E.M. Meisenzahl**. Mit ihrer offenen und freundschaftlichen Art schaffte sie es mir immer wieder Möglichkeiten aufzuzeigen.

Vor allem danke ich aber meinen **Eltern** für eine Gabe, die sie mir in die Wiege legten:
Dinge immer mit Ruhe und einer gewissen Distanz zu betrachten. Ohne diese Form der Nonchalance wäre ich sicher nicht nach langen Nächten in dem einsamen Archiv der Psychiatrie mit einem Lächeln auf mein Rad gestiegen und in Richtung Bett gefahren.

Mein Dank gilt im Besonderen Herrn **Professor Dr. Möller**, da ich in seinem Haus unbeschreiblich hilfsbereite Mitarbeiter und Wissenschaftler kennenlernen und mit ihnen arbeiten durfte. Vielen Dank, dass ich bei Ihnen meine Promotion durchführen konnte.

Viel Freude bereitete mir die Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Bildgebende Forschung". Denn ohne die unglaubliche Hilfe von **Dr. T. Frodl, Dr. T. Zetzsche**, **Dr. N. Koutsouleris**, **Johanna Scheuerecker**, den anderen Doktoranden/innen sowie dem Informatiker **Bernhard Burgermeister** und nicht zuletzt, den Mitarbeitern des Archivs**,** wäre ich sicher das ein oder andere Mal schier verzweifelt.
Nicht zu vergessen meine **Geschwister** und **Freunde**, die mir mit Lob, Tadel, aber im Wesentlichem mit ermutigenden Worten zur Seite standen.

Curriculum vitae

Persönliche Angaben

Katharina Hildegund Sigrid Ottes
geboren am 11.10.1980 in Bingen am Rhein,
ledig,
deutsch

Werdegang

Juli 2008 Assistenzärztin Neurologie; Städt. Klinikum Harlaching
2001-2008 Studium der Humanmedizin; Ludwig- Maximilians- Universität, München
Juni 2008: Staatsexamen
August 2003: Physikum
1991-2000 Stefan- George- Gymnasium, Bingen am Rhein
Juni 2000: Abitur
1987-1991 Grundschule Bingen am Rhein

Praktisches Jahr

August-Dezember 2006: -*Chirurgie-* St. Eloi, Montpellier, Frankreich
Dezember 2006- April 2007: *-Neurologie-* Städt. Klinikum Harlaching
April-Mai 2007: -*Innere Medizin-* Inselspital Bern, Schweiz
Mai-Juli 2007: *-Innere Medizin-* Medizinische Klinik Innenstadt München

Famulaturen

September 2005: Famulatur –*Pädiatrie-* Kinderarztpraxis Bingen am Rhein
März 2005: Famulatur –*Psychiatrie-* Psychiatrische Klinik der Universität München
September 2004: Famulatur -*Radiologie-* Klinikum der Universität München
März 2004: Famulatur –*Anästhesie-* Heilig- Geist- Krankenhaus Bingen a. Rhein

Praktika

November 2000- Februar 2001: Krankenpflegepraktikum –*Unfallchirurgie-* Klinikum Mannheim

Nebenstudentische Tätigkeit

2004-2008: Mitarbeiterin des Schlaflabors der Stiftsklinik Augustinum, München