

## 2 Literaturübersicht: MRT-Befunde bei schizophrenen Patienten

Die zahlreichen MRT-Studien ab Ende der 80er Jahre zeigten eine Fülle von Auffälligkeiten *in vivo*. Obgleich die ätiologische bzw. pathogenetische Relevanz dieser nicht selten widersprüchlichen Befunde noch weitgehend offen ist, steht außer Frage, dass das Wissen über hirmorphologische Veränderungen im Rahmen schizophrener Erkrankungen enorm gewachsen ist.

### 2.1 Gesamthirnvolumen

Es gibt eine vergleichsweise große Anzahl von Studien, in denen das Gesamthirnvolumen untersucht wurde. Das liegt u. a. darin begründet, dass dieser Wert auch als Referenz für die Volumenbestimmung kleinerer Hirnregionen von Bedeutung ist. Die Untersuchungen unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Methodik deutlich. Während teilweise das gesamte intrakranielle Volumen gemessen wurde (Graue und Weiße Substanz und Liquor), untersuchten andere Forschergruppen das Gesamthirnvolumen als Summe von Grauer und Weißer Substanz. Das Cerebellum wurde in diesen Studien nur teilweise eingeschlossen. Möglicherweise erklärt auch die Heterogenität der Methodik die unterschiedlichen Befunde: 22% der Untersuchungen von 1988 bis 2000 berichteten Unterschiede im Hirnvolumen schizophren erkrankter und gesunder Menschen, während 78 % keine signifikanten Unterschiede fanden (Shenton et al., 2001). Forschergruppen, die ein signifikant kleineres Volumen bei schizophrenen Patienten fanden (Jacobsen et al., 1996) vermuteten, dass dieses genetisch bedingt bzw. Ausdruck einer neuronalen Entwicklungsstörung sein könnte, die zu einem früheren Ausbruch der Erkrankung führt. Da die individuelle Variation des Hirnvolumens groß ist und von vielen Faktoren (wie Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status etc.) abhängt, lässt sich die Frage der Bedeutung des Gesamthirnvolumens für die Ätiologie schizophrener Erkrankungen derzeit nicht beantworten.

### 2.2 Ventrikelsystem

#### 2.2.1 Laterale Ventrikel

Bereits sehr frühe post-mortem-Untersuchungen und 75% der CT-Studien fanden Vergrößerungen der lateralen Ventrikel bei Schizophrenie. Auch wenn diese Befunde nicht spezifisch für schizophrene Erkrankungen und bei vielen anderen Hirnerkrankungen ebenfalls nachweisbar

sind, deuten sie doch auf einen Verlust an Hirngewebe hin, der für das Verständnis der Pathogenese schizophrener Psychosen bedeutsam ist. Die meisten MRT-Studien fanden eine Erweiterung der lateralen Ventrikel (z. B. Suddath et al., 1989; Degreef et al., 1992; Kawasaki et al., 1993; Mc Neil et al., 2000; Staal et al., 2000). Detailliertere Untersuchungen beschrieben diese Vergrößerung insbesondere im Bereich des Cornu temporale (z. B. Bogerts et al., 1990; Kawasaki et al. 1993; Roy et al. 1998; Niemann et al., 2000), z. T. wiesen Untersuchungen (Suddath et al. 1989) einen Zusammenhang zwischen Substanzverlust im linken Temporallappen und der Vergrößerung des Temporalhorns des lateralen Ventrikels nach.

### **2.2.2 Dritter und Vierter Ventrikel**

Im Bereich des dritten Ventrikels fand die Mehrzahl der Studien Erweiterungen, (z.B. Degreef et al., 1992; McNeil et al., 2000; Staal et al., 2000). Im Bereich des Vierten Ventrikel wiesen nur wenige Untersuchungen Erweiterungen nach (z. B. Keshavan et al., 1998). Möglicherweise spielt für die Befunde des dritten Ventrikels die Nachbarschaft zwischen diesem und dem Thalamus (s.u.) eine Rolle: Eine Volumenreduktion im Bereich des Thalamus würde in der Folge zu einer Vergrößerung des angrenzenden dritten Ventrikels führen.

## **2.3 Frontallappen**

Das Interesse an möglichen Funktionsstörungen im Frontallappen leitet sich von der Beobachtung der kognitiven und Verhaltensdefizite schizophrener Patienten her (Wible et al., 1995). Volumetrische Untersuchungen des gesamten Frontallappens zeigten sehr widersprüchliche Ergebnisse. Allerdings ergaben sich Hinweise auf positive Korrelationen zwischen dem Volumen des Frontallappens und temporalen Strukturen wie dem Amygdala-Hippocampus-Komplex (Breier et al., 1992; Wible et al., 1995). Diese Untersuchungen unterstützen die These der gestörten präfrontal-limbischen Vernetzung bei schizophrenen Erkrankungen. Die Studienlage bezüglich der Substrukturen des Frontallappens ist ebenfalls heterogen (Shenton et al., 2001).

## 2.4 Parietal- und Occipitallappen

Diesen beiden Strukturen wurde in der Schizophrenieforschung deutlich weniger Aufmerksamkeit als den vorgenannten geschenkt. Die zur Untersuchung benutzten Methoden waren ebenso divergent wie deren Ergebnisse, teilweise konnten Veränderungen im Bereich des Parietallappens bei Schizophrenen nachgewiesen werden. Einzelne Forschungsgruppen untersuchten Substrukturen des Parietallappens. So beschrieben Goldstein et al. (1999) Volumenreduktionen im Gyrus supramarginalis, Niznikiewicz et al. (2000) fanden Veränderungen im Seitenvergleich des Gyrus angularis und Frederikse et al. (2000) untersuchten den Lobulus parietalis inferior und fanden dort ebenfalls Veränderungen der physiologischen Rechts-links-Asymmetrie.

Zu Veränderungen der Strukturen des Occipitallappens gibt es nur wenige Untersuchungen (z.B. Andreasen et al., 1994, Sullivan et al., 1998), die bislang keine konsistenten Ergebnisse erbracht haben.

## 2.5 Cerebellum

Aufgrund der wichtigen Rolle des Kleinhirns beim Ablauf höherer kognitiver Funktionen und seiner Verknüpfung sowohl mit corticalen als auch mit limbischen Strukturen spricht vieles dafür, dass das Cerebellum auch eine wichtige Rolle in der Neuropathologie schizophrener Erkrankungen spielen könnte (Wassink et al., 1999). Die Studienlage ist allerdings auch hier sehr heterogen. Verschiedene Untersuchungen wiesen eine Volumenzunahme der weißen Substanz des Cerebellums nach (Levitt et al., 1999; Seidman et al., 2000). Bei der Messung der grauen Substanz und der Vermis wurden sowohl fehlende Veränderungen als auch Volumenzunahmen bzw. -abnahmen berichtet. Levitt et al. (1999) beschrieben darüber hinaus bei Schizophrenen eine im Seitenvergleich größere linke Kleinhirnhemisphäre.

## 2.6 Basalganglien, Thalamus, Corpus callosum, Cavum septi pellucidi

Im Bereich der Basalganglien wiesen etliche der Untersuchungen Veränderungen nach, die jedoch sowohl Volumenzunahmen (z.B. Breier et al., 1992; Staal et al., 2000) als auch -abnahmen (z.B. Lawrie et al., 1999) umfassten. Unklar ist bisher, inwieweit es sich bei den verschiedenen Ergebnissen zumindest teilweise um Effekte der Antipsychotika-Gabe handelte.

Etwa die Hälfte der Volumenmessungen des Thalamus zeigte einen Unterschied zwischen Gesunden und Schizophrenen, meist im Sinne einer Volumenabnahme (z. B. Lawrie et al., 1999), die sich insbesondere bei Patienten mit einer *early onset*-Schizophrenie nachweisen ließ (Corey-Bloom et al., 1995).

Ebenfalls uneinheitlich sind die Befunde bei der Messung des Corpus callosum, deren Interpretation durch die große methodische Vielfalt zusätzlich erschwert wird. Größere Volumina bei schizophrenen Patienten fanden z. B. Narr et al. (2000), kleinere z. B. Chua et al. (2000).

Im Gegensatz dazu zeigten Untersuchungen des Cavum septi pellucidi eine fast einheitliche Befundlage im Sinne größerer Volumina dieser Struktur bei Schizophrenie. Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass ähnliche Veränderungen wie bei schizophrenen Patienten auch bei Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen zu finden sind (Shenton et al., 2001).

## **2.7 Temporallappen**

### **2.7.1 Gesamter Temporallappen**

Die Strukturen des Temporallappens stehen bereits seit Kraepelin im Brennpunkt der Schizophrenieforschung. Die Mehrzahl der Studien fand bei schizophrenen Patienten eine Volumenabnahme im Temporallappen (z. B. Sullivan et al., 1998, Sanfilipo et al., 2000). Es gibt jedoch auch Untersuchungen, die keine Volumenunterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden nachweisen konnten (z. B. Lawrie et al., 1999; Niemann et al., 2000). Auch hier tragen methodische Unterschiede zu den widersprüchlichen Ergebnissen bei. Unterschiede finden sich beispielsweise bei Anzahl und Dicke der zur Vermessung verwendeten MRT-Schnitte, der Definition der Grenzen des Temporallappens und der Messung ausschließlich Grauer bzw. Grauer und Weißer Substanz. Auffallend ist, dass neuere Studien mit einer dünneren Schichtdicke, besserer Auflösung der MRT-Geräte und einer Annäherung der Vermessungsmethodik deutlich häufiger Volumenunterschiede im Sinne einer Verkleinerung bei Schizophrenie fanden (Shenton et al., 1997 und 2001).

### 2.7.2 Planum temporale

Diese Hirnregion liegt hinter der Heschl'schen Querwindung und verarbeitet die dort eintreffenden akustischen Informationen weiter. Das Planum temporale ist die Hirnregion, die physiologischerweise am stärksten asymmetrisch ausgeprägt ist. Gesunde zeigen im Bereich des Planum temporale eine Volumendifferenz zugunsten der linken Seite, bei schizophrenen Patienten ist diese Differenz weniger ausgeprägt (Shapleske et al., 1999), teilweise ist sogar eine Umkehr der Größenverhältnisse nachweisbar (z.B. Kwon et al., 1999; Hirayasu et al., 2000). Berichtet wurde weiterhin eine Korrelation zwischen Volumenminderung des linken Planum temporale und produktiven psychotischen Symptomen (Kwon et al., 1999). Insbesondere die Untersuchungen von Hirayasu et al. (2000) konnten zeigen, dass es sich bei den Veränderungen des Planum temporale (ähnlich wie bei denen des Gyrus temporalis superior) möglicherweise um schizophrentypische Veränderungen handelt, da sie bei Patienten mit bipolarer Erkrankung nicht nachweisbar waren. Auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wurden Veränderungen dieser Region bisher nicht berichtet (Shenton et al., 2001).

### 2.7.3 Gyrus temporalis superior

Auch diese Teilregion des Temporallappens ist bereits seit längerer Zeit im Blickfeld der Schizophrenieforschung. Der Gyrus temporalis superior wird insbesondere mit dem Auftreten akustischer Halluzinationen, formaler Denkstörungen und Störungen des verbalen Gedächtnisses in Verbindung gebracht (Penfield et al., 1959). Der größte Teil der MRT-Studien, die sowohl weiße als auch graue Substanz des Gyrus temporalis superior untersuchten, zeigte bei schizophrenen Patienten eine Volumenminderung in dieser Region. Alle Studien bis zum Jahr 2000, die das Volumen der grauen Substanz bestimmten, fanden eine Volumenreduktion (Shenton et al., 2001). Dass sich diese Volumenreduktion im Gegensatz zu den Schizophrenien bei Bipolaren Erkrankungen nicht nachweisen ließ (Hirayasu et al., 1998; Velakoulis et al., 1999), andererseits aber bei Patienten mit schizotyper Persönlichkeitsstörung auftrat (Dickey et al., 1999), legt den Schluss nahe, dass es sich dabei um eine für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis spezifische Veränderung handelt. Bemerkenswert ist, dass es eine hohe Korrelation zwischen Veränderungen des Hippocampus, der Amygdala, des Gyrus parahippocampalis und des Gyrus temporalis superior gibt (Shenton et al., 1992), die die funktionelle Verknüpfung dieser Areale unterstreicht.

### **2.7.4 Medialer Temporallappen**

Etwa 75 % der Studien fanden Volumenminderungen des medialen Temporallappens bei schizophrenen Patienten (Shenton et al., 2001). Diese Volumenabnahmen zeigten sich nicht nur bei chronischer Schizophrenie, sondern auch bei Patienten, die erstmalig erkrankten (z.B. Lawrie et al., 1999, Velakoulis et al., 1999, Copolov et al., 2000). Zum medialen Teil des Temporallappens gehören der Amygdala-Hippocampus-Komplex und der Gyrus parahippocampalis. Post-mortem-Untersuchungen (z.B. Benes et al., 1991) hatten eine Volumenabnahme in diesem Areal gezeigt, die mit der Vergrößerung des Temporalhorns des Seitenventrikels korrespondierten, das diese Strukturen umgibt. Da volumetrische Untersuchungen von Amygdala und Hippocampus bei schizophrenen und Prodromal-Patienten ganz im Zentrum dieser Arbeit stehen, soll die Literatur zu diesem Forschungsgebiet gesondert und ausführlicher im nächsten Kapitel referiert werden.

## **2.8 MRT-Befunde im Bereich von Amygdala und Hippocampus**

### **2.8.1 Amygdala-Hippocampus-Komplex (AHC)**

In den meisten, v.a. älteren MRT-Studien wurden Amygdala und Hippocampus gemeinsam als Amygdala-Hippocampus-Komplex untersucht, da diese beiden Strukturen in der coronaren Schnittebene nur schwer voneinander abgrenzbar sind. In aller Regel wird der anteriore Teil dieses Komplexes als Amygdala und der posteriore Anteil als Hippocampus definiert. Neuere Studien untersuchten beide Strukturen zumeist getrennt, was den sehr verschiedenen Funktionen von Amygdala und Hippocampus besser gerecht wird. Teilweise erfolgte sogar eine weitere Differenzierung in vordere und hintere Anteile des Hippocampus.

Da das gemeinsame Vermessen beider Strukturen als AHC möglicherweise zu Fehlinterpretationen führt, werden die Ergebnisse entsprechend angelegter Studien hier separat referiert. Rajarethinam und Mitarbeiter fanden keine signifikanten AHC-Volumenunterschiede im Vergleich zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden (Rajarethinam et al., 2001). Die Untersuchung ergab allerdings negative Korrelationen mit verschiedenen psychopathologischen Parametern (linker AHC mit Denkstörungen und Negativsymptomatik; linke Amygdala mit Denkstörungen; linker Hippocampus und Negativsymptomatik). Auch in der Studie von Shenton et al. (2002) fanden sich keine Unterschiede bei der Messung des gesamten AHC-Volumens, jedoch eine größere Links-Rechts-Volumenasymmetrie in der Gruppe der Schizophrenen, die vor allem in Sei-

tenunterschieden des Hippocampus-Schwanzes und der Amygdala begründet war. Im Gegensatz dazu fanden sich in einer Verlaufsuntersuchung von Whitworth et al. (2005) kleinere AHC-Volumina sowohl bei Erstmanifestierten als auch bei mehrfach Erkrankten, die im Verlauf jedoch keine Veränderung zeigten. Ebenfalls kleinere AHC-Volumina beidseits fanden Lawrie et al. (2003) und Suzuki et al. (2005).

Untersuchungen an Verwandten ersten Grades schizophrener Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine beidseitige Volumenminderung im Bereich der Amygdala und des anterioren Hippocampus, die mit Defiziten im verbalen Langzeitgedächtnis korreliert war (O'Driscoll et al., 2001). Keine Unterschiede fanden sich in dieser Studie hinsichtlich der Volumina des posterioren Hippocampus und des verbalen Kurzzeitgedächtnisses. Eine andere Arbeit, die ebenfalls erstgradig Verwandte schizophrener Patienten untersuchte, fand Volumenminderungen sowohl im anterioren als auch im posterioren Amygdala-Hippocampus-Komplex sowie eine signifikante Assymetrie des anterioren Amygdala-Hippocampus-Komplexes zu Ungunsten der linken Seite (Keshavan et al., 2002).

Insgesamt unterstreicht die enorme Heterogenität der dargestellten Untersuchungsbefunde die Notwendigkeit, Hippocampus und Amygdala separat zu vermessen und anatomische Grenzen zu berücksichtigen.

## 2.8.2 Hippocampus

### *Anatomische und funktionelle Grundlagen*

Aufgrund der besonderen Bedeutung der Hippocampus-Region für die vorliegende Arbeit sollen einleitend Lage, Bau und Funktion des Hippocampus im Überblick dargestellt werden.

Der Hippocampus (Ammonshorn) liegt an der medialen Fläche des Temporallappens. Seine Länge beträgt 4 bis 4,5 cm, seine Breite liegt zwischen 1 und 2 cm. Er ist an der Oberfläche von einer dünnen Schicht myelinisierter Nervenfasern, dem Alveus, bedeckt. Die Fasern des Alveus sammeln sich in den Fimbriae hippocampi, die sich nach posterior in den Fornix fortsetzen. Der Hippocampus selbst besteht aus dem Cornu ammonis, das nach Art und Lage der Zellen in verschiedene Abschnitte eingeteilt werden kann, und dem Gyrus dentatus, der seinen Namen seinem gezähnten Aussehen verdankt. Der Gyrus dentatus ist mit der Oberfläche des eingerollten Cornu ammonis verschmolzen und erscheint nur zu einem geringen Teil an der Oberfläche des

Hippocampus. Das Übergangsgebiet zwischen Hippocampus und der angrenzenden entorhinalen Rinde wird als Subiculum bezeichnet.

Der Hippocampus, der in etwa die Form eines Kommas hat, lässt sich in drei Abschnitte unterteilen: das anterior gelegene Caput hippocampi, den in der Mitte gelegenen Corpus hippocampi und die posteriore Cauda hippocampi. Der anteriore Abschnitt zeigt klauenartige Fortsätze, die Digitationes. An dieser Stelle hat der Hippocampus Verbindungen zum Uncus hippocampi, der zum Gyrus parahippocampalis gehört (Duvernoy, 2004).

Vom Hippocampus aus bestehen vielfältige Faserverbindungen u. a. zur Regio entorhinalis, zum Cingulum, zur Amygdala, zum Hypothalamus, zum anterioren Thalamuskern und zum Corpus mamillare.

Die Hippocampus-Neurone besitzen eine sehr niedrige Reizschwelle für synchronisierte Entladungen. Dem Hippocampus wird daher in der Pathogenese epileptischer Erkrankungen eine große Bedeutung beigemessen. Die doppelseitige Entfernung der Hippocampi führt zum Verlust der Merkfähigkeit. Während alte Erinnerungen erhalten bleiben, können neue Informationen nur für Sekunden gespeichert werden (anterograde Amnesie). Dies legt nahe, dass der Hippocampus insbesondere für die Gedächtniskonsolidierung, also die Überführung von verbalisierbaren Gedächtnisinhalten aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis von Bedeutung ist. Außerdem kommt dem Hippocampus eine wichtige Funktion bei der räumlichen Orientierung zu (Kahle et al., 1991).

### ***Volumetrische Untersuchungen der Hippocampus-Region***

Da sich Volumenänderungen der Hippocampus-Region auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. bipolaren und depressiven Störungen sowie posttraumatischen Belastungsstörungen, nachweisen lassen, stellt sich die Frage, ob diese Veränderungen nicht am ehesten als unspezifischer Risikofaktor für das Auftreten unterschiedlicher psychiatrischer Erkrankungen zu bewerten sind (Velakoulis et al., 1999). Die überwiegende Anzahl der Studien zeigte Hippocampusveränderungen auf der linken Seite (Shenton et al., 2001). Diese Seitendifferenz wird teilweise mit Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen in Verbindung gebracht. Stefanis et al. (1999) berichteten beispielsweise über Volumenreduktion im linken Hippocampus bei schizophrenen Patienten mit Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen und ohne positive Familienanamnese für schizophrene Erkrankungen. Im Gegensatz dazu zeigten schizophrene Patienten mit positiver Famili-



enanamnese und ohne Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen keine entsprechende Veränderung im Bereich des linken Hippocampus. McNeill et al. (2000) fanden einen Zusammenhang zwischen Geburtskomplikationen, kleineren Hippocampusvolumina und Auftreten schizophrener Erkrankungen in einer Zwillingsstudie. Auch in Tierversuchen ließen sich Belege für den Zusammenhang zwischen Geburtskomplikationen und kleinerem Hippocampusvolumen finden (Copolov et al., 2000). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine toxische Schädigung der Hippocampi vor, während oder nach der Geburt das Risiko für das Auftreten einer schizophrenen Erkrankung unabhängig vom genetischen Risiko erhöht.

Im Einklang mit den Untersuchungsergebnissen von Shenton (2002) fanden auch andere Untersucher (Laakso et al., 2001; Csernansky et al., 2002; Sim et al., 2006; Szendi et al., 2006) keine Unterschiede des Hippocampusvolumens zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden und auch keine Veränderung der Hippocampusvolumen-Seitenasymmetrie. Sim et al. (2006) fanden bei schizophrenen Patienten zwar insgesamt kleinere mediale Temporalappen, jedoch waren diese Veränderung nicht spezifisch für bestimmte Teilregionen des medialen Temporallappens.

Im Gegensatz dazu fanden van Erp und Mitarbeiter (2004) in einer Zwillingsstudie signifikant kleinere Hippocampusvolumina bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden (ebenso wie Tepest et al., 2003). In dieser Untersuchung zeigten sich auch kleinere Volumina bei gesunden Probanden mit einem an Schizophrenie erkrankten Zwillingspartner. Diese Befunde konnten Tepest et al., 2003 in ihrer Zwillingsuntersuchung nicht bestätigen. Sie fanden zwar Veränderungen in der Form des Hippocampuskopfes, jedoch keine signifikante Volumenreduktion in diesem Bereich. Ebenfalls kleinere Volumina fanden Smith et al. (2003), wobei die Volumenunterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden nicht signifikant waren. Eine Korrelation fanden diese Autoren zwischen kleinem Hippocampusvolumen und einem niedrigen prämorbidem Funktionsniveau. Lediglich kleinere Volumina des linken Hippocampus bei late-onset-Schizophrenien fanden Sachdev et al. (2005); keine Unterschiede ließen sich zwischen late-onset- und early-onset-Schizophrenien finden. Eine MR-Untersuchung schizophrener und zwangskranken Patienten zeigte bei beiden im Vergleich zu Gesunden eine Minderung des gesamten Hippocampusvolumens sowohl rechts als auch links (Kwon et al., 2003). Dieses Ergebnis stützt die Hypothese, dass Schädigungen des Hippocampus nicht spezifisch für schizophrene Erkrankungen sind. Kleinere linke Hippocampi zeigten sich bei schizophren Erkrankten in den Untersuchungen von Schulze et al. (2003).

Eine Studie (Narr et al., 2004), die nicht nur das gesamte Volumen des Hippocampus berücksichtigte, sondern auch Unterschiede in der Form der Hippocampi erfasste, berichtete ebenfalls kleinere bilaterale Hippocampus-Volumina bei ersterkrankten schizophrenen Patienten. In dieser Untersuchung fanden sich vor allem linksseitig Volumenminderungen in den vorderen und mittleren Hippocampus-Anteilen, die in diesen Bereichen mit einer Zunahme der angrenzenden Liquorräume korrespondierten. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Untersuchung von Szeszko et al. (2003), die ebenfalls kleinere Volumina des anterioren Hippocampus (rechts und links) bei ersterkrankten schizophrenen Patienten fand. Bei chronisch schizophren erkrankten Männern fanden Pegues et al. (2003) eine signifikante Volumenminderung im anterioren Hippocampus-Bereich, während sich das posteriore Volumen zwischen Schizophrenen und Gesunden nicht unterschied. Ebenfalls eine selektive Volumenminderung bei chronisch Schizophrenen fanden Velakoulis et al. (2001), wobei sich dieser Untersuchung Veränderungen der Hippocampusform auch im Bereich des Corpus hippocampi darstellen ließen.

Verschiedene Untersuchungen beschäftigten sich auch mit der Frage der Hippocampus-Veränderungen bei Menschen mit einem erhöhten Risiko für eine schizophrene Erkrankung. Wiederholt wurde die Vermutung geäußert, dass Veränderungen des Hippocampus mittelbarer Ausdruck einer genetischen Prädisposition für eine schizophrene Erkrankung sein könnten (Seidmann et al., 1999; Weinberger et al., 1999). Bei gesunden erstgradig Verwandten von schizophren Erkrankten fanden Seidmann et al. (2002) kleinere linke Hippocampi; Größe des linken Hippocampus und verbales Gedächtnis zeigten eine positive Korrelation. Keine Volumenunterschiede bei erstgradig Verwandten berichteten Schulze et al. (2003), jedoch fand diese Untersuchungsgruppe einen Zusammenhang zwischen Geburtskomplikationen und einer linksseitigen Volumenreduktion.

Eine Verlaufsuntersuchung von Wood et al. (2001) zeigte sowohl bei Erstmanifestierten als auch bei chronisch Schizophrenen lediglich eine Abnahme des Gesamthirnvolumens (die sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterschied). Das Hippocampus-Volumen und das Volumen des gesamten Temporallappens veränderten sich im Verlauf nicht, so dass die Schlussfolgerung nahe lag, dass die Volumenminderung bereits vor Ausbruch der Erkrankung vorlag und keine Folge der Schizophrenie darstellt. Zu einem anderen Ergebnis kamen Velakoulis et al. (2006): Sie fanden eine bilaterale Volumenreduktion des Hippocampus bei chronisch Schizophrenen, aber keine Veränderung in der Gruppe der Patienten mit schizophrener Erstmanifestati-

on bzw. in der *ultra-high-risk*-Gruppe. In einer finnischen Kohortenstudie (Tanskanen et al., 2005) fanden sich geringfügig kleinere Hippocampi in der Gruppe der Schizophrenen, die nach statistischer Normalisierung der Messdaten mit Hilfe des Gesamthirnvolumens jedoch keine Signifikanz mehr aufwiesen. Bei den Verwandten schizophrener Erkrankter wurden größere Hippocampus-Volumina gemessen, perinatale Risikofaktoren und das Alter bei Ausbruch der Erkrankung blieben ohne Einfluss.

Die Frage des Einflusses einer neuroleptischen Behandlung auf das Hippocampus-Volumen untersuchten Ho et al. (2005), indem sie die Dauer der unbehandelten ersten psychotischen Episode mit der Größe der Hippocampi korrelierten. Dabei fanden sie keinen Einfluss der unbehandelten Erkrankungszeit auf das Hippocampusvolumen. Diese Untersuchung spricht damit gegen die Hypothese, dass die Erkrankung selbst oder die antipsychotische Medikation eine Volumenminderung des Hippocampus induzieren könnten.

Eine Korrelation des Hippocampus-Volumens mit der Psychopathologie der Erkrankung fanden Szendi et al. (2006): Negative Symptome waren in dieser Studie mit dem Volumen des rechten Hippocampus positiv korreliert.

### **2.8.3 Amygdala**

#### ***Anatomische und funktionelle Grundlagen***

Das Corpus amygdaloideum, das in Form und Größe in etwa einer Mandel entspricht, liegt ebenfalls an der medialen Fläche des Temporallappens in unmittelbarer Nachbarschaft zum Hippocampus. Es besteht aus einem Rindenanteil, dem Nucleus corticalis, und einem in der Tiefe liegenden Kernanteil, der in verschiedenen Subnuclei gegliedert ist. Phylogenetisch unterscheidet man die „alte“ kortikomediale Kerngruppe (Nucleus corticalis, Nucleus centralis), die Fasern des Bulbus olfactorius empfängt und Ursprungsgebiet der Stria terminalis ist, von der phylogenetisch jüngeren basolateralen Kerngruppe (Nucleus basalis, Nucleus lateralis), die Faserbeziehungen zur präpiriformen und zur entorhinalen Rinde hat. Das wichtigste efferente Fasersystem der Amygdala ist die Stria terminalis, deren Fasern in den Septumkernen, in der Regio präoptica und in den Kernen des Hypothalamus enden. Andere efferente Verbindungen bestehen über die ventralen amygdalofugalen Fasern zur entorhinalen Rinde, zum Hypothalamus und zum Nucleus medialis thalami, von dem weitere Verbindungen zum Frontallappen führen (Kahle et al., 1991).

Die Amygdala wird als Schlüsselregion des „emotionalen Gehirns“ angesehen, zu dem außerdem der mediale präfrontale Cortex, der orbitofrontale Cortex, das anteriore Cingulum und die Insula gehören (Aleman et al., 2005). Die emotionale Bedeutung äußerer Stimuli wird u. a. in der Amygdala festgelegt (LeDoux, 2000). Eine wichtige Bedeutung besitzt sie damit in der Perception von Emotionen, beispielsweise in der Fähigkeit, Emotionen bei anderen Menschen wahrzunehmen (Shaw et al., 2004), aber auch im Ausdruck von Emotionen. Dadurch hat diese Region eine große Bedeutung für das Sozialverhalten des Menschen (Winston et al., 2002).

Elektrische Reizungen der Amygdala führen zu vegetativen (Pupillenerweiterung, Blutdruckanstieg, Beschleunigung der Herz- und Atemfrequenz) und emotionalen Reaktionen (Angst, Vorbereitung auf Kampf oder Flucht mit der raschen Ausführung einfacher Routinen) (Kahle et al., 1991).

### ***Volumetrische Untersuchungen der Amygdala***

Die im Folgenden referierten Untersuchungen zeigen eine eher heterogene Befundkonstellation für Veränderungen im Bereich der Amygdala bei Schizophrenie.

In Übereinstimmung mit post-mortem-Untersuchungen (Chance et al., 2002; Pakkenberg et al., 1990; Heckers et al. 1090) fanden mehrere MRT-Studien keine Volumenunterschiede im Vergleich zwischen schizophrenen Ersterkrankten und Gesunden (Szeszko et al., 2003; Staal et al., 2000; Niemann et al., 2000; Altshuler et al., 2000, Tanskanen et al., 2005, Velakoulis et al., 2006).

Die Mehrzahl der strukturellen MRT-Studien beschrieben jedoch eine bilaterale Reduktion des Amygdala-Volumens (Metaanalyse von Aleman et al., 2005)

Beidseits kleinere Amygdalae bei ersterkrankten schizophrenen Patienten fanden Joyal et al. (2003) und Sanderson et al. (1999). Exner et al. (2004) stellten außer den beidseits kleineren Amygdalae bei schizophrenen Erkrankten eine positive Korrelation zwischen größerem Volumen der rechten Amygdala und besseren Ergebnissen in Tests zum emotionalen Lernen fest. Kalus et al. (2005) fanden eine Volumenreduktion der Amygdala beidseits, die jedoch bei Normalisierung der Messdaten unter Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens keine signifikanten Unterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden mehr ergab. Kleinere rechte Amygdalae bei *late-onset*-Schizophrenie finden Sachdev et al. (2005), jedoch war das Ergebnis nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant. In der oben erwähnten finnischen Kohortenstudie (Tanskanen

et al., 2005) fanden sich im Gegensatz dazu weder ein Einfluss des Alters bei Ausbruch der Erkrankung noch ein Einfluss perinataler Risikofaktoren auf des Volumen der Amygdalae. Den Einfluss des Geschlechts untersuchten Gur et al. (2000). Sie beschrieben eine Volumenabnahme bei schizophrenen Männern, während sich bei schizophren erkrankten Frauen eine Zunahme des Amygdala-Volumens darstellte. Möglicherweise findet sich hier eine Verbindung zu einer Studie, die die unterschiedliche Symptomkonstellation bei erkrankten Männern und Frauen untersuchte und eine höhere emotionale Reaktivität bei schizophrenen Frauen beschrieb (Myin-Germeys et al., 2004; Aleman et al., 2005).

Eine der wenigen volumetrischen Untersuchungen der Amygdala, die eine *ultra-high-risk*-Gruppe für psychotische Erkrankungen einschloss (Velakoulis et al., 2006) fand weder in dieser Gruppe noch in den Gruppen der ersterkrankten Schizophrenen und der chronisch Schizophrenen signifikante Unterschiede des Amygdala-Volumens (eine Vergrößerung der Amygdala zeigte sich lediglich in der Gruppe der an einer nicht-schizophrenen Psychose erstmalig Erkrankten).

Vergleichende Messungen schizophrener und zwangskranker Patienten zeigten keine Unterschiede in den Amygdala-Volumina zwischen Schizophrenen und Gesunden, aber eine Volumenvergrößerung der linken Amygdala in der Gruppe der Zwangspatienten (Kwon et al., 2003).

## **2.9 MRT-Befunde bei Menschen mit erhöhtem Schizophrenie-Risiko**

### **2.9.1 Prodromal-Patienten**

Nachdem die MRT-Untersuchungen schizophrener Patienten auf eine Vielzahl morphologischer Veränderungen hingewiesen hatten, wurden in den letzten Jahren zunehmend Studien durchgeführt, die Patienten mit Prodromalsymptomatik ins Zentrum der Aufmerksamkeit stellten. Lawrie et al. (2002) verglichen *high-risk*-Patienten mit gesunden Probanden und fanden bei Prodromalpatienten mit psychotischen Symptomen eine Volumenreduktion im rechten Temporallappen. Diese Veränderungen ließen sich in der *high-risk*-Gruppe ohne psychotische Symptome nicht nachweisen, was darauf hindeuten könnte, dass sich die morphologischen Veränderungen im Zusammenhang mit den psychotischen Symptomen entwickelten. In einer Verlaufsuntersuchung von Prodromalpatienten (Pantelis et al., 2003) zeigten sich morphologische Veränderungen bei den Patienten, die im Untersuchungszeitraum an einer manifesten psychotischen Störung erkrankten. Bereits in der Erstuntersuchung fanden sich Volumenminderungen im Bereich des

rechten medialen und lateralen Temporallappens, im rechten inferioren Frontallappen sowie beidseits im Bereich des Cingulums. Die Verlaufsuntersuchung dieser Patienten ergab Volumenminderungen im Vergleich zur Erstuntersuchung in folgenden Hirnregionen: Gyrus cinguli beidseits, Gyrus parahippocampalis links, Gyrus fusiformis links, orbitofrontaler Cortex links und cerebellarer Cortex links. Bei den Probanden, die im Verlauf nicht psychotisch erkrankten, fand sich lediglich eine Reduktion im linken Cerebellum. Diese Ergebnisse implizieren, dass insbesondere rechtshemisphärische Hirnveränderungen der psychotischen Erkrankung vorausgehen könnten, sich aber im Krankheitsverlauf möglicherweise weitere (linksbetonte) morphologische Veränderungen manifestieren. Im Rahmen der *Edinburgh-High-Risk-Study* (Job et al., 2003) wurden drei verschiedene Untersuchungsgruppen rekrutiert: eine *high-risk*-Gruppe wurde mit gesunden Probanden und mit erstmanifestierten schizophrenen Patienten verglichen. Signifikant kleinere Volumina im Vergleich zu Gesunden zeigten sich in der *high-risk*-Gruppe im Bereich des anterioren Cingulums. Eine nicht signifikante Minderung des Volumens ließ sich für den linken Gyrus parahippocampalis nachweisen. Beim Vergleich zwischen *high-risk*-Gruppe und Erstmanifestierten zeigten sich kleinere Volumina in der Gruppe der Erstmanifestierten im Bereich der rechten Hemisphäre (Gyrus parahippocampalis, Hippocampus und Gyrus präcentralis). Der größere Teil der Unterschiede wurde auch in dieser Untersuchung in der linken Hirnhälfte gefunden und betraf folgende Regionen: Gyrus frontalis medialis, Gyrus cinguli, Gyrus postcentralis und Amygdala (hier ließen sich lediglich nicht-signifikante Unterschiede nachweisen). Beidseitige Veränderungen, ebenfalls im Sinne einer Reduktion bei den Erstmanifestierten, fanden sich im Gyrus frontalis inferior und im medialen Gyrus temporalis. Bereits frühere Untersuchungen im Rahmen der *Edinburgh-High-Risk-Studie* zeigten eine Volumenreduktion im Amygdala-Hippocampus-Komplex und im Thalamus beidseits in der *high-risk*-Gruppe im Vergleich zu Gesunden (Lawrie et al., 2001) und eine Volumenreduktion beidseits im Amygdala-Hippocampus-Komplex bei Erstmanifestierten im Vergleich zur *high-risk*-Gruppe (Lawrie et al., 2001; Lawrie et al., 1999).

Eine weitere Studie mit vergleichsweise hoher Fallzahl (Velakoulis et al., 2006), die morphologische Veränderungen im Bereich von Hippocampus und Amygdala untersuchte, wies keine Volumenveränderungen dieser Regionen in der Gruppe der *ultra-high-risk*-Patienten nach, unabhängig davon, ob sie im weiteren Verlauf an einer Psychose erkrankten oder nicht. Dieses Ergebnis weist im Gegensatz zu den vorher zitierten darauf hin, dass der Krankheitsverlauf selbst zu morphologischen Änderungen dieser Areale führt, da sowohl in der Gruppe der schizophrenen

Ersterkrankten (linksseitig) als auch in der Gruppe der chronisch Schizophrenen (beidseitig) eine Volumenminderung im Hippocampus nachweisbar war, die sich bei anderen Formen psychotischer Erkrankungen nicht fand. Die Autoren schlossen daraus, dass die linkseitige Veränderung dem frühen Krankheitsverlauf zuzuordnen sei, die rechtsseitige Volumenminderung eher mit der Dauer der Erkrankung korreliert. Bei der Volumetrie der Amygdala fand sich eine Vergrößerung dieser Region in der Gruppe der nicht-schizophrenen Ersterkrankten, nicht aber in der Gruppe der schizophrenen Ersterkrankten - möglicherweise ein Hinweis darauf, dass diese Veränderungen weniger spezifisch für schizophrene Erkrankungen sind.

Auch die Studie von Phillips et al. (2002) untersuchte Hippocampus-Veränderungen in einer *ultra-high-risk*-Gruppe und setzte diese in Bezug zum Risiko, an einer Psychose zu erkranken. Die Messungen wiesen beidseits kleinere Hippocampi sowohl in der *ultra-high-risk*-Gruppe als auch bei Patienten mit psychotischer Erstmanifestation im Vergleich zu Gesunden nach. Im Verlauf zeigte sich erstaunlicherweise, dass die *ultra-high-risk*-Patienten, die zum zweiten Untersuchungszeitpunkt eine Psychose entwickelt hatten, größere linke Hippocampi aufwiesen, als die Patienten, die keinen Übergang in eine manifeste psychotische Erkrankung zeigten. Dieselbe Konstellation fand sich im Vergleich der später psychotisch erkrankten *ultra-high-risk*-Patienten zu den bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt Erkrankten, nicht aber im Vergleich zu Gesunden (hier gab es keine signifikanten Unterschiede). Daraus ließe sich ableiten, dass normalgroße (linke) Hippocampi bei Prodromal-Patienten das Risiko eines Übergangs in eine psychotische Erkrankung erhöhen. Diese Untersuchung widerspricht damit zumindest teilweise der Hypothese, dass eine Entwicklungsstörung der Hippocampi mit kleineren Volumina einen Risikofaktor für die Entwicklung einer psychotischen Erkrankung darstellt.

### 2.9.2 Familiäres Risiko

Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen familiären Risikofaktoren für die Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung und hirmorphologischen Veränderungen. Wood et al. (2005) wiesen innerhalb einer *high-risk*-Gruppe signifikant kleinere Volumina des linken Hippocampus bei Prodromalpatienten ohne familiäre Schizophrenie-Erkrankung nach. In der Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese fanden sich diese Veränderungen nicht. Eine ähnliche Befundkonstellation konnte für den Bereich des linken anterioren Cingulum nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse waren im Unterschied zu den Hippo-

campus-Befunden jedoch nicht signifikant. Diese Untersuchung weist also daraufhin, dass morphologische Veränderungen dieser Regionen eher keine genetische Ursache haben und steht damit zumindest teilweise im Widerspruch zu den Studien, die morphologische Veränderungen bei erstgradig Verwandten schizophrener Patienten nachgewiesen haben (z. B. Lawrie et al., 2001).