

4 Methodik

4.1 Stichprobe

Die vorliegende Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Alle an der Untersuchung beteiligten Personen erklärten schriftlich ihr Einverständnis.

Die Stichprobe umfasst insgesamt 81 Probanden, davon 29 gesunde Kontrollpersonen, 29 Patienten im Prodromalstadium einer Schizophrenie und 23 Patienten mit der Diagnose einer Erstmanifestation einer Schizophrenie. Eine Übersicht zu demographischen und klinischen Daten zeigt Tabelle 4-1.

Alle Probanden wurden hinsichtlich ihrer Händigkeit untersucht, um deren Einfluss auf die Seitenverhältnisse der Volumina der Hippocampi bzw. Amygdalae berücksichtigen zu können. Verwendet wurde dazu das Edinburgh inventory (Oldfield et al., 1971).

Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht und Händigkeit. Hinsichtlich der antipsychotischen Medikation ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede (Tabelle 4-1).

*Tabelle 4-1 Stichprobenbeschreibung (demographische und klinische Parameter)
einfaktorielle ANOVA, Chi-Quadrat-Test,
(SD – Standardabweichung, F – Freiheitsgrad, P – Signifikanz, χ^2 - χ^2 -Wert)*

		Prodromal- Patienten (n = 29)	Patienten mit Erstmanifestation (n = 23)	Gesunde Kontrollgruppe (n = 29)	Signifikanzniveau
Mittleres Alter in Jahren (SD)		25.3 (4.3)	26.4 (6.1)	25.7 (5.2)	$F_{(2,80)} = 0.300$, n. s.
Geschlecht:	männlich	19	16	17	$\chi^2 = 0.703$, n. s.
	weiblich	10	7	12	
Händigkeit:	rechts	24	13	23	$\chi^2 = 7.332$, n. s.
	links	2	5	5	
	beidseits o. unbekannt	3	5	1	
Antipsychotische Medikation:	ja	11	6	0	$\chi^2 = 13.084$ p=0.001
	nein	18	17	29	

4.1.1 Prodromalpatienten

Die Prodromalpatienten wurden über das Früherkennungs- und Therapiezentrum für beginnende Psychosen (FETZ) Berlin-Brandenburg der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Der Kontakt zum FETZ erfolgte entweder auf Eigeninitiative der Patienten oder als Zuweisung durch niedergelassene Psychiater, psychologischer Psychotherapeuten, andere psychiatrische Kliniken oder psychosoziale Einrichtungen.

Die Gruppe der Prodromalpatienten umfasst 19 Männer und 10 Frauen, deren Alter zwischen 18 und 53 Jahren lag (Mittelwert 25,3 Jahre). 11 dieser Patienten erhielten zum Untersuchungszeitpunkt eine weniger als drei Wochen andauernde neuroleptische Medikation mit Risperidon oder Olanzapin in niedriger Dosierung.

Die Diagnostik der Patienten erfolgte nach folgendem Schema:

1. Termin:

Erstgespräch , klinische Erstuntersuchung

2. Termin:

Untersuchung auf schizophrene Basissymptome mittels der Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms, BSABS-P (Gross et al., 1987). Bei diesem Instrument handelt es sich um ein Fremdbeurteilungsverfahren zur Operationalisierung des Basissymptomkonzeptes. Diese Kurzversion der ursprünglichen BSABS enthält 33 Items aus den Bereichen Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen und Bewegungsstörungen.

3. Termin:

Untersuchung des Patienten auf attenuierte („abgeschwächte“, nähere Erläuterung s. Einschlusskriterien) Positivsymptome mittels des Strukturierten Interviews für Prodromalsymptome, SIPS (McGlashan et al., 2001), einem semi-strukturiertem Interview auf Grundlage der folgenden beiden Symptomskalen:

Skala für Positivsymptome (P1 bis P 5), die ungewöhnliche Denkinhalte/Wahnideen, Misstrauen/Verfolgungsideen, Größenideen, ungewöhnliche Wahrnehmungsveränderungen/Halluzinationen und desorganisierte Kommunikation erfasst, die auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 6 (schwergradig und psychotisch) eingeschätzt werden.

Skala für Negativ-/desorganisierte oder Allgemeinsymptome die ebenfalls anhand der SOPS-Skala eingeschätzt werden:

N1 bis N6: Soziales Unbehagen/sozialer Rückzug, Antriebsschwäche, verminderter Gefühlsausdruck, vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst, verminderte gedankliche Vielfalt, Verminderung des Funktionsniveaus

D1 bis D4: eigenartiges Verhalten oder Auftreten, bizarres Denken, Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit, Beeinträchtigung der persönlichen Hygiene, Störung der sozialen Aufmerksamkeit

G1 bis G4: Schlafstörungen, dysphorische Stimmung, Bewegungsstörungen, verminderte Stress-toleranz gegenüber alltäglichen Anforderungen

Zusätzlich wird im SIPS eine umfangreiche Familienanamnese erhoben, die psychiatrische Erkrankungen unter erst- und zweitgradigen Verwandten des Patienten abfragt.

4. Termin:

Untersuchung des Patienten auf Substanzkonsum mittels CIDI-Substance Abuse Module (CIDI-SAM, Wittchen et al., 1991) Hierbei handelt es sich um eine erweiterte und detailliertere Version der Substanzgebrauch-Sektion des Composite International Diagnostic Interview (CIDI), die Fragen über Beginn, Verlauf und gegenwärtigen Gebrauch bestimmter Substanzen (Alkohol, Tabak, Amphetamine und andere Stimulanzien, Cannabinoide, Kokain, PCP und andere Halluzinogene, Inhalantien, Heroin und andere Opiate, Barbiturate und andere Sedativa und Tranquillantien) sowie damit einhergehende psychische und physische Symptome und soziale Konsequenzen enthält. Die Fragen beziehen sich sowohl auf die vergangenen 12 Monate vor dem Interview als auch auf den Zeitraum des intensivsten Substanzkonsums innerhalb der gesamten bisherigen Lebensspanne.

Zusätzlich erfolgte ein Drogenscreening im Urin

5. Termin:

Untersuchung des Patienten auf weitere Achse-I-Störungen mittels des Strukturierten Klinischen Interviews nach DSM-IV (Sheehan et al., 1998).

6. Termin:

Neuropsychologische Testung (hier nicht im Detail wiedergegeben, da für die vorliegende Arbeit nicht relevant).

7. Termin:

Craniale MRT- und EEG-Untersuchung. Laboruntersuchung mit Bestimmung von kleinem Blutbild, Transaminasen, Kreatinin und TSH.

Für die Gruppe der Prodromalpatienten wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Alter mindestens 16 Jahre
- Vorhandensein von mindestens zwei von neun Basissymptomen der Kategorie „kognitive Denkstörungen“ der revidierten Bonner Skala zur Erfassung von Basissymptomen (BSABS-P) für mindestens ein Jahr mit einem Schweregrad von mindestens 3 innerhalb der letzten drei Monate

oder:

- Vorhandensein mindestens eines attenuierten Positivsymptoms (APS) der Kategorien „Beziehungsideen“, „ungewöhnliche Denkinhalte“, „magisches Denken“, „Misstrauen/Verfolgungsideen“ oder „Größenideen“, erfasst mit dem Strukturierten Interview für Prodromalsymptome (SIPS), mit einem Schweregrad von mindestens 3 auf der Skala für Prodromalsymptome (SOPS) für mindestens eine Woche innerhalb der letzten drei Monate

oder:

- Vorhandensein mindestens eines sogenannten „Brief limited intermittend psychotic symptom“ (BLIPS), also Halluzinationen, Wahn oder formale Denkstörungen mit einem SOPS-Score von 6 bzw. einem Score auf der Positive and Negative Symptome Scale (PANSS, Kay et al., 1987) von mindestens 4 für die Kategorien P1-P3, P5-P6 innerhalb der letzten drei Monate mit einer Dauer von weniger als einer Woche und Spontanremission (lagen mehrere BLIPS-Episoden vor, so musste zwischen den einzelnen Episoden mindesten eine Woche liegen, in denen die Symptomatik unterhalb des für BLIPS geforderten Schweregrades lag. War der Zeitraum zwischen den Episoden kürzer, so wurde die Dauer der einzelnen Episoden in Tagen zusammengezählt. Lag die Gesamtdauer der Episoden noch immer unterhalb von sieben Tagen, so war das Kriterium für den Einschluss in die BLIPS-Gruppe gegeben. Lag die Gesamtdauer über sieben Tage,

wurde eine psychotische Episode diagnostiziert, was zum Ausschluss aus der Gruppe der Prodromalpatienten führte).

oder:

- einem genetischen Risiko verbunden mit einem um 30% verminderten Niveau des Global Assessment of Function (GAF) des DSM-IV für mindestens einen Monat innerhalb des letzten Jahres im Vergleich zum höchsten vorherigen Niveau. Das genetische Risiko ist definiert über das Vorhandensein mindestens eines erst- oder zweitgradigen biologischen Verwandten mit einer positiven Anamnese in Bezug auf eine psychotische Störung nach DSM-IV oder eine schizotypen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV oder Vorhandensein einer schizotypen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV bei der Versuchsperson selbst.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

- vorangegangene psychotische Episode für mehr als eine Woche, erfasst mit dem Strukturierten klinischen Interview für DSM-IV Achse I (SKID, Wittchen et al., 1997)
- Rückführbarkeit der Symptomatik auf Substanzabusus, erfasst mit dem CIDI-SAM Sektion J+L
 - für Cannabis musste eine drogenfreie Periode von mindestens drei Monaten bestehen, wenn das Symptom nicht eindeutig bereits vor Konsumbeginn bestanden hat
 - für Halluzinogene und Stimulanzien musste eine konsumfreie Periode von mindestens drei Monaten bestehen
 - Alkoholmissbrauch stellte kein Ausschlusskriterium dar, jedoch Abhängigkeit
- Vorhandensein einer körperlichen Erkrankung als mögliche Ursache der Symptomatik
- Verbal-IQ unter 85, erfasst mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (Lehrl, 1978) bzw. dem Verbal-Fluency-Test (Miller, 1984)

4.1.2 Patienten mit schizophrener Erstmanifestation

Die Patienten mit schizophrener Erstmanifestation wurden zum Teil aus dem stationären Bereich der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité rekrutiert. Ein weiterer Teil stellte sich ambulant im Früherkennungs- und Therapiezentrum für beginnende Psychosen (FETZ) Berlin-Brandenburg der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité vor.

Erstmanifestierte schizophrene Patienten waren in 16 Fällen Männer und in 7 Fällen Frauen. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 18 und 38 Jahren (Mittelwert 26,4 Jahre). Eine neuroleptische Medikation (für eine Zeit von weniger als 10 Tagen zum Zeitpunkt der Untersuchung) mit einem typischen oder atypischen Neuroleptikum in einer klinisch üblichen Dosierung erhielten 6 der 23 Patienten.

Nach folgenden Kriterien erfolgte der Einschluss in die Gruppe der Erstmanifestierten:

- erstmalige Diagnose einer schizophrenen Erkrankung (ICD-10 F20 oder einer akuten vorübergehenden psychotischen Störung (ICD-10 F23)

oder:

- Vorliegen mindestens eines Symptoms mit einem SIPS-Score von 6 der Kategorien „Beziehungsideen“, „ungewöhnliche Denkinhalte“, „magisches Denken“, „Misstrauen/Verfolgungsideen“ oder „Größenideen“ bzw. einem PANSS-Score von mindestens 4 für die Kategorien P1-P3, P5-P6 seit mindestens einer Woche.

4.1.3 Gesunde Probanden

Die gesunden Probanden wurden aus dem Umfeld der Mitarbeiter des Früherkennungszentrums und der Klinik rekrutiert.

In die Gruppe der Gesunden wurden 17 Männer und 12 Frauen aufgenommen, deren Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 34 Jahren lag (Mittelwert 25,7 Jahre). Sie unterschieden sich von der Gruppe der Prodromalpatienten nicht signifikant hinsichtlich Alter, Geschlecht und Händigkeit.

Die Probanden wurden in einem telefonischen Interview befragt, das von Studenten der Medizin oder Psychologie durchgeführt wurde. Dieses Interview wurde für eine frühere Studie (Gallinat et al., 2002) zur Rekrutierung einer gesunden Kontrollgruppe konstruiert und enthält Items zu

gegenwärtigen und zurückliegenden psychiatrischen Störungen, Drogenkonsum, Alkoholkonsum, neurologischen Störungen, Hörschäden und psychiatrischen Erkrankungen von Angehörigen ersten Grades.

Diejenigen, bei denen sich keine Hinweise auf eine gegenwärtige oder zurückliegende psychiatrische Erkrankungen oder einen Gebrauch psychotroper Substanzen ergab und deren Angehörige nicht psychiatrisch erkrankt waren, wurden zu einer Untersuchung eingeladen, bei der ein strukturiertes Interview zur Erfassung gegenwärtiger und zurückliegender psychischer Erkrankungen durchgeführt wurde. (m.i.n.i.SCID, Sheehan et al., 1998). Zur Untersuchung gehörten außerdem ein Händigkeitstest (Oldfield et al., 1971), sowie der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest zur Einschätzung des Verbal-IQ (Lehrl, 1978).

Ausschlusskriterien:

- Probanden wurden ausgeschlossen, wenn sie die Kriterien für eine Achse-I-Störung nach DSM-IV erfüllten oder eine Achse-II-Störung (Cluster A, B oder C) angenommen werden musste.
- Weitere Ausschlusskriterien waren schwere körperliche Erkrankungen sowie die aktuelle Einnahme psychotroper Substanzen.
- Achse-I-Störungen unter erstgradigen Verwandten galten als Ausschlusskriterium.

Achse-II-Störungen bei erstgradigen Angehörigen sowie Achse-I- oder Achse-II-Störungen bei zweit- oder höhergradigen Verwandten wurden dokumentiert.

Eine nicht-psychiatrische Medikation führte nicht zum Ausschluss.

4.2 MRT-Untersuchung

Die für die volumetrischen Messungen verwendeten MRT-Bilder wurden mit einem 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Symphony Scanner (Siemens) in der Klinik für Radiologie der Charité erstellt. Zur Messung verwendet wurden die T1-gewichteten MPRAGE-Sequenzen (Repetitionszeit TR 2280 ms, Echozeit TE 3,93 ms, TI 1100 ms, flip angle 15°, matrix size 256 x 256, FOV 256 x 256 mm²). Für eine streng sagittale Angulierung der MPRAGE wurde ein 3-Ebenen-

Lokalizier eingesetzt, um Verkippungen auszugleichen. Die Messzeit lag für jeden Lokalizier bei 0,45 min, für die MPRAGE bei 9,45 min. Bei der Erstellung der MRT-Bilder wurde auf die Schaffung günstiger Voraussetzungen für bewegungsfreie Bilder geachtet (Lagerung in Rückenlage, Versorgung mit Kopfhörern, Ohrpolstern und Vakuumkissen). Die Datensätze enthalten 160 sagittale Schichten mit einer Schichtdicke von 1 mm und einer Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm³. Die Archivierung der Bilder erfolgte auf CD und zusätzlich im digitalen Bildarchiv.

4.3 Berechnung des intracraniellen Volumens

Die Berechnung des ICV erfolgte (im Rahmen einer anderen wissenschaftlichen Arbeit) voxelbasiert; benutzt wurde dafür das Programm SPM02 (Wellcome Dept. Cogn. Neurol., London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Die Vermessung erfolgte anhand des Protokolls "cg_vbm_optimized" von Gaser et al. (http://dbm.neuro.uni-jena.de/cg_vbm_optimized.m).

4.4 Vorbereitung der volumetrischen Untersuchung

Die MR-Daten aus dem Scanner wurden mit Hilfe des Programms MRICro (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/micro.html>) ins Analyze-Format umgewandelt. Bilder in diesem Format können sowohl von BRAINS2 als auch von SPM weiterverarbeitet werden. Bei dieser Konvertierung wird ein T1-gewichtetes Bild (.img-Datei) aus den MPRAGE-Daten errechnet (mittels des Programms "MRI Convert").

Für die Kippung der Bilder entlang der Längsachse des Hippocampus wurde ebenfalls das Programm MRICro verwendet.

Die eigentliche Messung nutzte das Programm BRAINS2 (Brain Research: Analysis of Images, Networks and Systems), das eine Weiterentwicklung von BRAINS darstellt. Es ist für linux- bzw. cygwin-Anwendungen geeignet (<http://www.psychiatry.uiowa.edu>). BRAINS2 erlaubt eine simultane Darstellung aller drei Schnittebenen. Mit Hilfe des Fadenkreuzes wird automatisch ein beliebiger Punkt innerhalb des Gehirns in allen korrespondierenden Schnitten dargestellt. In einer Ebene gesetzte Markierungen können in den anderen beiden Ebenen sichtbar gemacht werden. Die untersuchte Hirnregion (*region of interest*, ROI) wird mit Hilfe eines Cursors umfahren.

Die Berechnung des Volumens auf der Grundlage der ROI erfolgt automatisch durch das Programm.

Die Gruppenzugehörigkeit der Probanden war den Untersuchern bis zum Abschluss der volumetrischen Messungen nicht bekannt. Nach der ersten Messung erfolgte eine zufällige Auswahl von fünf MRT-Bildsätzen, in denen Hippocampus und Amygdala zur Bestimmung der Intraraterreliabilität ein zweites Mal gemessen wurden. Zwischen Erst- und Zweitmessung lag ein Abstand von mindestens drei Wochen. In denselben fünf MRT-Aufnahmen wurden die genannten Strukturen durch einen zweiten Rater vermessen, um Daten zur Berechnung der Interraterreliabilität zu erhalten.

4.5 Vermessung des Hippocampus

Vor Beginn der eigentlichen Messung wurden die MRT-Bilder entlang der Längsachse des Hippocampus gekippt (Geuze et al., 2004). Dazu wurde das Programm MRICro verwandt: zunächst wurde der Hippocampus in seiner Längsausdehnung in der sagittalen Schnittebene dargestellt. Dann wurde der Kippungswinkel auf beiden Seiten manuell vermessen. Anschließend wurden die MRT-Bildsätze so gedreht, dass die Längsachse der Hippocampi in der Horizontalebene lag. Die Kippungswinkel betragen zwischen 0 und 35°. Der entscheidende Vorteil dieser Bildbearbeitung liegt darin, dass nachfolgend der Alveus in der coronaren Ebene orthogonal angeschnitten wird. Dadurch kommt es zu einer deutlich besseren Sichtbarkeit der Hippocampusgrenzen in der coronaren Schnittführung.

Die eigentliche Messung erfolgte mit dem Programm BRAINS2. Gemessen wurde in der zweifachen Vergrößerung. In Zweifelsfällen wurde die vierfache Vergrößerung verwendet. Die Vermessung des Hippocampus stützt sich auf die an den anatomischen Strukturen orientierten Protokolle von Pantel et al. (2000) und Pruessner et al. (2000). Das eigentliche Tracing wurde in der coronaren Schnittebene durchgeführt. Da in dieser jedoch insbesondere die Abgrenzung zwischen Hippocampus und Amygdala sehr schwierig ist, wurden zunächst in den sagittalen Schnitten die Begrenzungen des Hippocampus markiert, um die Orientierung in den coronaren Schnitten zu erleichtern. Dazu wurde in der sagittalen Schnittebene der gesamte Hippocampus mittels einer ROI dargestellt. Die Markierung in der sagittalen Ebene erfolgte von lateral nach medial (Convit et al., 1999).

In den lateral gelegenen Schnitten der Sagittalebene ist die vollständige Gestalt des Hippocampus sichtbar. Die anteriore Grenze wird vom Alveus und dem (teilweise obliterierten) Recessus unci des lateralen Ventrikels gebildet. Superior bildet der Liquor des Temporalhorns des Seitenventrikels die Begrenzung des Corpus hippocampi, während der Pulvinar thalami den Schwanz des Hippocampus begrenzt. In den medial gelegenen Schnitten bilden die Fimbriae die obere Begrenzung. Die posteriore Begrenzung bildet der Liquor des lateralen Ventrikels. Inferior wird der Hippocampus begrenzt durch die weiße Substanz des Temporallappens. In den mehr medial gelegenen Schnitten, in denen der Übergang zwischen Hippocampus und Amygdala sichtbar wird, krümmt sich der Hippocampus nach anterior und formt eine kleine Spitze, die in Richtung des Frontallappens zuläuft. Die anterior gelegene Grenze zwischen Hippocampus und Amygdala ist in der sagittalen Schnittführung meist eindeutig. Die weiße Substanz des Alveus bildet auch hier die anteriore Begrenzung des Hippocampuskopfes. Auf den am meisten medial gelegenen Schnitten erscheint der Hippocampus gemeinsam mit dem Uncus und dem Gyrus ambiens als kleine konische Struktur unmittelbar vor den Pedunculi cerebri, die sich hier vom Gewebe der oberen Pons abgrenzen lassen. Der Hippocampus wird in der sagittalen Ebene in die Corpus/Tail (Schwanz)-Region und die Kopf-Region unterteilt. Diese Unterteilung wird manuell vorgenommen und orientiert sich am Sulcus hippocampi. Dabei dient der Sagittalschnitt, der durch den Sulcus hippocampi verläuft und damit den Hippocampuskopf vom übrigen Hippocampus trennt, als Grenze.

Wie bereits erwähnt erfolgte die eigentliche Messung des Hippocampus-Volumens in der coronaren Schnittebene. Die korrespondierenden axialen Schnitte wurden während der Vermessung ständig konsultiert, insbesondere für die Ermittlung der medialen und lateralen Begrenzung des Hippocampus. Das manuelle Markieren der ROI wurde mit dem Schwanz des Hippocampus begonnen und von posterior nach anterior vorgenommen (Pruessner et al., 2000). Die posteriore Begrenzung wurde durch die Markierungen aus den sagittalen Schnitten erleichtert.

Der Schwanz des Hippocampus zeigt sich als graue Substanz inferiomedial im Trigonum des lateralen Ventrikels. Die laterale Begrenzung bildet das ansteigende crus fornicis und das Trigonum des lateralen Ventrikels. Superior ist die Grenze durch den Pulvinar thalami definiert. In den caudal liegenden Schnitten bildet der untere Rand des Splenium corporis callosi die dorsale Begrenzung. Medial bildet der Liquor des vierten Ventrikels die Begrenzung. Das nicht eindeutig abgrenzbare Subiculum wird in die Messung des Hippocampus einbezogen. Die Fasciola cine-

rea, der Gyrus fasciolaris und der Andreas-Retzius-Gyrus werden von der Messung ausgeschlossen. Die inferiore Grenze ist durch die weiße Substanz des Gyrus parahippocampalis definiert.

Das Corpus hippocampi ist eindeutig abgrenzbar. Die laterale Grenze wird markiert vom Temporalstamm und dem Cornu temporale des lateralen Ventrikels. Superior bilden Alveus und Fimbria hippocampi die Begrenzung. Die mediale Grenze bilden Cisterna ambiens und Crus cerebri. Inferior begrenzt die weiße Substanz des Temporallappens den Hippocampus.

Danach erscheint der Kopf des Hippocampus als transversal liegende ovale oder ansteigende Struktur. Lateral bildet das Cornu temporale des lateralen Ventrikels die Begrenzung. Superior ist die Grenze in Zweifelsfällen durch die Markierungen aus den saittalen Schnitten definiert; meist sind der Alveus und der obliterierte Sulcus unci sichtbar und bilden die Begrenzung. Auch an der superiomedialen Seite bilden die Markierungen aus den sagittalen Schnitten eine Orientierung, besonders in den anterior gelegenen Schnitten. Der Hippocampus grenzt hier an die Cisterna ambiens. Die inferiore Begrenzung wird an der lateralen Seite von der weißen Substanz des Temporallappens, an der medialen Seite von Subiculum gebildet, das den Hippocampus vom Gyrus parahippocampalis trennt. Die Grenze des Hippocampus verläuft hier etwa entlang einer 45°-Linie, die von der unteren Grenze des Hippocampus zur Cisterna ambiens verläuft.

Die erste Volumenmessung wurde vorgenommen, wenn – von posterior kommend - der Übergang zwischen Corpus und Kopf erreicht war. Das erste gemessene Volumen entspricht also dem Volumen der Corpus/Tail-Region. Am Ende der Messung wurde das Gesamtvolumen des Hippocampus berechnet. Das Volumen des Hippocampuskopfes wurde als Differenz der beiden Volumina berechnet.

Die Abbildung 4-1 bis Abbildung 4-3 zeigen Ausschnitte der MRT-Bilder mit dem markierten Hippocampus.

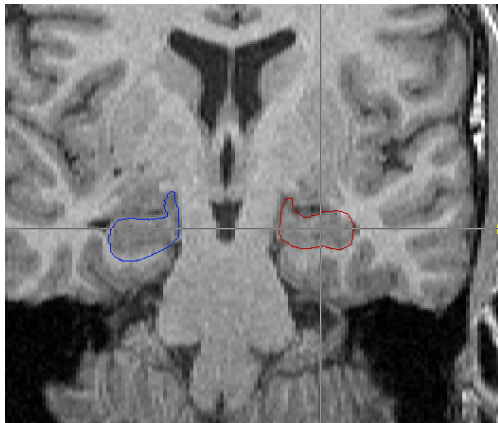


Abbildung 4-1: *Hippocampus Corpus/Tail-Region, coronare Schnittführung*

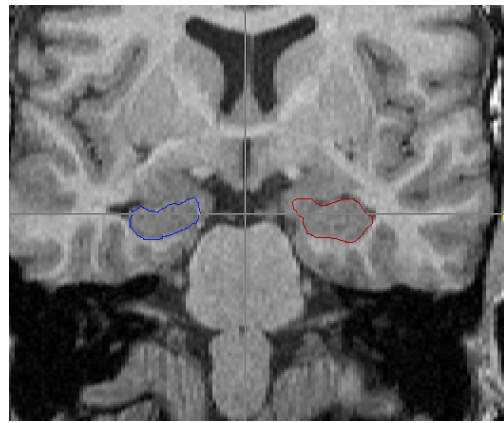


Abbildung 4-2: *Hippocampuskopf, coronare Schnittführung*

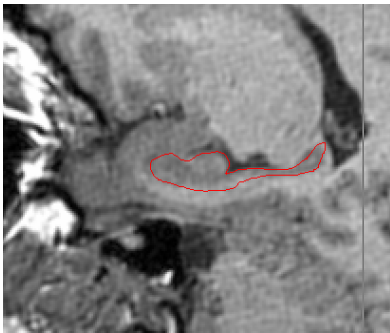


Abbildung 4-3: *Hippocampus in der sagitalen Schnittführung*

4.6 Vermessung der Amygdala

Auch für die volumetrische Messung der Amygdala wurden die entlang der Längsachse des Hippocampus gekippten MRT-Bilder genutzt. Dadurch ist es möglich, die bereits vermessenen Hippocampi gleichzeitig darzustellen und damit die Abgrenzung zwischen Amygdala und Hippocampus zu erleichtern. Die in der coronaren Schnittebene vermessenen Hippocampus-ROIs wurden so dargestellt, dass jeder einzelne Vermessungspunkt in allen drei Schnittebenen sichtbar war.

Die Vermessung der Amygdala erfolgte– anders als in vielen anderen Untersuchungen – auf der Basis einer anatomisch möglichst korrekten Abgrenzung. Diese ist methodisch anspruchsvoll, weil sie ohne externe, also außerhalb der Amygdala gelegene Orientierungspunkte und Hilfslinien auskommen muss. Die gewählte Methode orientiert sich an den Beschreibungen von Convit

et al. (1999) und Pruessner et al. (2000). Um die Qualität der Messungen zu verbessern wurde jedoch ein eigenes, deutlich aufwändigeres Vorgehen entwickelt. Im Gegensatz zu den zitierten Autoren wurden zunächst vollständige ROIs der Amygdala in den nicht für die volumetrische Messung genutzten axialen und sagittalen Schnittebenen erstellt. Alle Messpunkte wurden in der coronaren Schnittebene dargestellt. Dabei ermöglichte eine farbliche Unterscheidung eine eindeutige Zuordnung jedes dieser Messpunktes zu der Schnittebene, der er entstammt. Durch dieses Vorgehen und die gleichzeitige Darstellung des bereits vermessenen Hippocampus gelang eine weitestgehend anatomisch korrekte Abgrenzung der Amygdala. Die Markierung in der axialen Ebene erfolgt von inferior nach superior. In der sagittalen Ebene wurde von medial nach lateral markiert.

Die eigentliche Messung der Amygdala erfolgte in der coronaren Schnittebene von posterior nach anterior (Convit et al., 1999). Die mediale Begrenzung der Amygdala ist ein dünner Streifen parahippocampaler weißer Substanz (*angular bundle*), der die Amygdala vom entorhinalen Cortex abgrenzt. Dieser Streifen wird in den weiter anterior liegenden Schnitten unschärfer. Dort lassen sich stattdessen der Tractus opticus und der Sulcus semianularis als mediale Grenze der Amygdala ausmachen. Insbesondere die Markierungen aus der axialen Schnittebene erleichtern dabei das Auffinden der medialen Begrenzung.

In Höhe der Corpora mamillaria lässt sich der Schwanz des Nucleus caudatus, auf den weiter anterior liegenden Schnitten das Claustrum erkennen. Beide sind durch einen schmalen Streifen weißer Substanz vom superiolateralen Rand der Amygdala getrennt. Wenn diese Abgrenzung schwierig ist, helfen die entsprechenden sagittal und axial erstellten Vermessungspunkte.

Die untere Grenze bildet in allen Schnitten der Hippocampus. Als Anhaltspunkt dient die anteriore Grenze des Subiculums, die den ersten Unterabschnitt des Hippocampus markiert, der ventral, etwa 6 mm hinter der anterioren Grenze der Amygdala, erscheint. Die bereits erstellte ROI des Hippocampus ist bei der Definition der unteren Begrenzung sehr hilfreich.

Die inferiolaterale Grenze der Amygdala markieren die weiße Substanz des Temporallappens und das Temporalhorn des lateralen Ventrikels.

Die superiomediale Grenze wird vom Gyrus semilunaris definiert, der einen Teil des corticalen Kerns der Amygdala umschließt. Der Gyrus semilunaris hat an dieser Stelle Kontakt mit dem darüberliegenden Liquor.

Der anteriore Pol der Amygdala findet sich etwa 5 mm hinter dem anterioren Ende des entorhinalen Cortex. Aufgrund der auch hier schwierigen Abgrenzung sind insbesondere die Markierungen aus der sagitalen Schnittebene eine wichtige Unterstützung. (Abbildung 4-4, Abbildung 4-5).

Am Ende des manuellen Tracings in der coronaren Ebene erfolgt die Volumenberechnung mit BRAINS2.

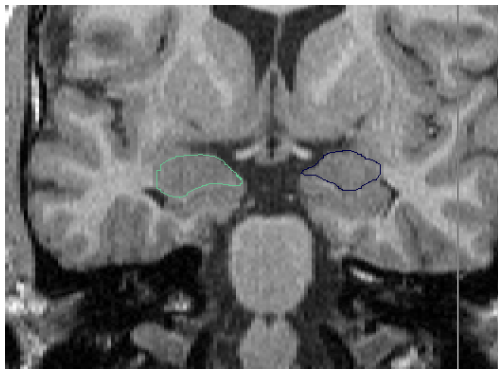


Abbildung 4-4: Amygdalae: coronare Schnittführung



Abbildung 4-5: Amygdalae: axiale Schnittführung

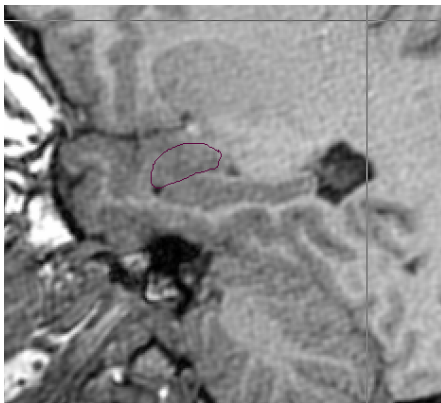


Abbildung 4-6: Amygdala: sagitale Schnittführung

4.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 12.0 für Windows. Eingesetzt wurden der Kolmogorov-Smirnov-Tests (zur Überprüfung der Normalverteilung), Korrelationsberechnungen nach Pearson (zur Berechnung der Reliabilität der Messungen und zur Überprüfung von Zu-

sammenhängen zwischen ROI-Volumina und anderen Merkmalen), Korrelation nach Spearman (zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen ROI-Volumina und psychopathologischen Parametern), die einfaktorielle ANOVA (um Unterschiede der ROI-Volumina zwischen den Untersuchungskollektiven zu bestimmen) und der Chi-Quadrat-Test (zur Berechnung von Gruppenunterschieden hinsichtlich allgemeiner klinischer Merkmale). Zur Untersuchung der Seitendifferenzen der verschiedenen ROI-Volumina wurden T-Tests für gepaarte Stichproben eingesetzt. T-Tests für unabhängige Stichproben kamen für den direkten Vergleich der Volumina zwischen zwei Untersuchungsgruppen zum Einsatz. Mit Hilfe von univariaten Varianzanalysen (ANCOVA) wurde der Einfluss verschiedener möglicher Einflussfaktoren (z. B. Alter, Händigkeit, intracranielles Volumen) auf die gefundenen Volumenunterschiede zwischen den Gruppen überprüft.