

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Amygdalavermessung zeigen keine Volumenunterschiede zwischen Prodromal-Patienten und Gesunden, jedoch kleinere linke Amygdalae in der Gruppe der Patienten mit Erstmanifestation sowohl im Vergleich mit der Gruppe der Prodromal-Patienten als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Gruppenunterschiede bleiben in der Kovarianzanalyse mit dem intracraniellen Volumen, der Medikation und dem Geschlecht signifikant; unter Berücksichtigung des Alters findet sich nur noch eine statistische Tendenz, mit der Händigkeit als Kovariable sind keine Gruppenunterschiede mehr nachweisbar.

Die Daten zeigen Veränderungen der Hippocampi im Sinne einer Volumenminderung in der Corpus/Tail-Region bereits in der Prodromalphase schizophrener Erkrankungen. Hier ergeben sich beidseits signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Prodromal-Patienten und der Gruppe der Gesunden, nicht aber zwischen Prodromal-Patienten und Patienten mit schizophrener Erstmanifestation. Unter Berücksichtigung des möglichen Einflusses anderer Faktoren (intracranielles Volumen, Händigkeit, Medikation, Geschlecht, Alter) erweisen sich die Gruppenunterschiede der rechten Hippocampus-Corpus/Tail-Region als robust. Linkseitig lassen sich in den Kovarianzanalysen nur noch statistische Tendenzen nachweisen. Die Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Kovariable „Medikation“ ergibt keinen Unterschied mehr zwischen den Gruppen für die linke Hippocampus/Tail-Region.

6.2 Methodisches Vorgehen

Einen kritischen Überblick zur Methodik der Hippocampus-Volumetrie geben Geuze et al. (2004). Die von ihnen verglichenen Studien zeigten bereits bei der Erstellung der MRT-Bilder große Unterschiede. So wurde beispielsweise in länger zurückliegenden Studien mit einer Schnittdicke von 5 mm gearbeitet, während die heute übliche Dicke der Schnitte bei 1,5 mm liegt. Auch hinsichtlich der beim Tracing verwendeten Software gibt es erhebliche Differenzen. Im überwiegenden Teil der Studien (90%) erfolgte die Vermessung als manuelles Tracing. Diese Technik wird von Geuze et al. auch als derzeitiger „Goldstandard“ empfohlen. Die am häufigsten eingesetzten Software-Pakete sind: ANALYZE (20%), MEASURE (3,1%) sowie NIH Image, BRAINS und DISPLAY mit jeweils 2,6%. Als Software-Anforderungen formulieren die

utoren die simultane Darstellung aller drei orthogonalen Schnittebenen, da sie ein leichteres Auffinden der anatomischen Grenzen erlaubt. Viele der Studien vermessen Amygdala und Hippocampus gemeinsam als Amygdala-Hippocampus-Komplex. Die Autoren kritisieren ein solches Vorgehen mit Verweis auf die ganz unterschiedliche funktionelle Bedeutung beider Strukturen.

Allerdings zeigen Untersuchungen, in denen der Hippocampus separat vermessen wurde, hinsichtlich der Vermessungsprotokolle eine außerordentliche Vielfalt, die gemessenen Volumina möglicherweise infolgedessen eine große Streubreite. Die Autoren empfehlen ein möglichst an den anatomischen Grenzen orientiertes Vorgehen und einen weitestgehenden Verzicht auf externe Bezugspunkte, da diese häufig dazu führen, dass zum Hippocampus gehörende Strukturen von der Messung ausgeschlossen werden und außerhalb des Hippocampus gelegenes Hirngewebe fälschlicherweise als zum Hippocampus gehörig angesehen wird. Empfohlen wird außerdem eine Kippung der MRT-Bilder entlang der Längsachse des Hippocampus, da die anatomischen Grenzen dadurch besser sichtbar sind.

Geuze et al. resümieren, dass aufgrund der methodischen Variabilität ein Vergleich der Ergebnisse volumetrische Untersuchungen schwierig ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, den von Geuze et al. formulierten, plausiblen Qualitätsanforderungen weitestgehend gerecht zu werden. So gab es hinsichtlich der Qualität der MRT-Bilder mit einer Schichtdicke von 1mm sehr gute Voraussetzungen. Das benutzte Programm BRAINS2 erlaubte die von den Autoren geforderte simultane dreidimensionale Darstellung. Hinsichtlich des Vermessungsprotokolls wurden die oben zitierten Empfehlungen beachtet (Kippung entlang der Hippocampus-Längsachse, Verzicht auf externe Marker und Orientierung an anatomischen Grenzen). Kritisch zu sehen ist die im Vergleich zu anderen Untersuchungen verhältnismäßig kleine Probandenzahl in den drei Untersuchungsgruppen, die sich möglicherweise negativ auf die Robustheit der Ergebnisse in den Kovarianzanalysen auswirkt.

6.3 Reliabilität der Messungen

Mit Werten von 0,875 bis 0,941 zeigte sich eine hohe Intraraterreliabilität bei einer in die Hippocampus- und Amygdalavolumetrie eingearbeiteten Untersucherin. Die etwas niedrigeren Korrelationen (0,723 bis 0,957) und die größere Streuung der Werte für die Interraterreliabilität, kann als ein Hinweis darauf gewertet werden, dass hier individuelle Unterschiede die Messung beeinflussen.

In der bereits zitierten Übersichtsarbeit fordern Geuze et al. (2004) Reliabilitätswerte über 0,9, die in dieser Untersuchung fast durchgängig erreicht wurden. Die gewählte Methode (manuelles Tracing) und das dabei angewandte Vorgehen (Differenzierungen der Strukturen anhand anatomischer Grenzen und unter Verzicht auf externe Marker oder Hilfslinien sowie die getrennte Vermessung von Amygdala und Hippocampus und die zusätzliche Unterteilung des Hippocampus in Kopf- und Corpus/Tail-Region) sind im Vergleich mit anderen Untersuchungen überdurchschnittlich aufwändig. Das gewählte Vorgehen ermöglicht bei ausreichender Übung und Erfahrung sehr genaue Volumenbestimmungen.

Im Vergleich mit ähnlichen Untersuchungen fällt auf, dass dort nicht durchgängig Intra- und Interraterreliabilität angegeben werden (z.B. Sumich et al., 2002; Narr et al., 2004; Joyal et al., 2003). In der Literatur zur Amygdala- und Hippocampus-Volumetrie finden sich ähnliche Werte für die Intraraterreliabilität (0,96 bei Wood et al., 2001; 0,95 bei Laakso et al., 2001; 0,92/0,93 bei Schulze et al., 2003; 0,93 bei Joyal et al., 2003). Die Interraterreliabilität wird häufiger berichtet als die Intraraterreliabilität. Sie liegt in vergleichbaren Untersuchungen zwischen 0,76 und 0,95 (0,90 bei Laakso et al., 2001; 0,90-0,95 bei Sumich et al., 2002; 0,91/0,92 bei Seidmann et al., 2002; 0,89 bei Narr et al., 2004, 0,93-0,98 bei Pegues et al., 2003; 0,86/0,87 bei Schulze et al., 2003; 0,76-0,94 bei Szeszko et al., 2003). In einer hinsichtlich der Untersuchungskollektive und der Methodik sehr ähnlich durchgeführten Arbeit von Velakoulis und Mitarbeitern (2006) werden sowohl Intra- als auch Interraterreliabilitäten angegeben. Bemerkenswerterweise entsprechen die Werte weitestgehend denen der vorliegenden Arbeit: Intraraterreliabilitäten zwischen 0,85 und 0,94, Interraterreliabilitäten zwischen 0,70 und 0,89. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Qualität der eigenen Messungen dem Vergleich mit international publizierten Studien standhält.

6.4 ROI-Volumina im Seitenvergleich

Im Rechts-links-Seitenvergleich finden sich keine signifikanten Unterschiede der Amygdala-Volumina. Diese Befunde entsprechen der Mehrzahl der Ergebnisse anderer Untersucher, die ebenfalls keine signifikanten Seitenunterschiede fanden (Pruessner et al., 2000; Chance et al., 2002; Joyal et al., 2003; Kalus et al., 2004; Wood et al., 2005). Allerdings untersuchen nicht alle

Autoren ihre Messwerte auf signifikante Seitenunterschiede (z.B. Sumich et al., 2002; Velakoulis et al., 2006).

Der Seitenvergleich der Hippocampus-Volumina zeigt größere Hippocampusköpfe (und daraus resultierend auch größere Volumina für den gesamten Hippocampus) auf der rechten Seite. In der Corpus-Tail-Region findet sich kein Seitenunterschied. Eine in Kopf- und Corpus/Tail-Region differenzierte Messung des Hippocampus wird eher selten durchgeführt. Die meisten Untersucher vermessen ausschließlich den gesamten Hippocampus. Ein Vergleich der Teilvermessen ist deshalb nicht möglich.

Die Mehrzahl der Studien ergab eine der eigenen Untersuchung entsprechende Seitendifferenz (z.B. Pruessner et al., 2000; Geuze et al., 2004; Narr et al., 2004). Keine Seitendifferenzen fanden Pantel et al., 2000. Auch hier ist festzustellen, dass sich in einigen Arbeiten kein Hinweis darauf findet, ob eine Seitendifferenz überhaupt statistisch untersucht wurde (Sumich et al., 2002; Phillips et al., 2002; Velakoulis et al., 2006).

6.5 Gruppenunterschiede

6.5.1 Befunde bei Patienten mit schizophrener Erstmanifestation

In der Gruppe der Ersterkrankten findet sich ein kleineres Amygdalavolumen auf der linken Seite sowohl im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe (-7,7%) als auch im Vergleich mit der Gruppe der Prodromal-Patienten (-9,1%).

Nur im Vergleich mit den Gesunden, nicht aber im Vergleich mit den Prodromal-Patienten finden sich signifikant kleinere Hippocampus-Corpus/Tail-Volumina rechts (-9,4%), linkseitig sind ebenfalls Unterschiede messbar, die jedoch keine Signifikanz zeigen

In den Kovarianzanalysen stellen sich die signifikanten Unterschiede im rechten Hippocampus Corpus/Tail als robust dar: unter Berücksichtigung von intracranielem Volumen, Alter, Geschlecht, Händigkeit und Medikation ergeben sich weiterhin signifikante Unterschiede. Die in den Messwerten signifikanten Gruppenunterschiede im Bereich der linken Hippocampus-Corpus/Tail-Region zeigen in den Kovarianzanalysen keine Signifikanz mehr sondern nur noch eine statistische Tendenz. Nur in der Kovarianzanalyse für die Kovariable Alter ist kein Grup-

penunterschied mehr nachweisbar. Die Volumenminderung der linken Amygdala bleibt unter dem Einfluss von intracraniellem Volumen, Geschlecht und Medikation signifikant. In der Kovarianzanalyse für die Kovariable Alter zeigt sich lediglich eine statistische Tendenz. Unter Berücksichtigung der Händigkeit zeigt sich in der Kovarianzanalyse für die linke Amygdala keine Signifikanz mehr. Die Korrelation nach Pearson zeigt tatsächlich einen Zusammenhang zwischen Amygdala-Volumen links und Händigkeit. Außerdem zeigt sich eine Korrelation zwischen Amygdala-Volumina und einzelnen Items der bei den Ersterkrankten erhobenen PANSS. Eine signifikante negative Korrelation besteht zwischen dem Volumenmittelwert der rechten Amygdala und dem Item N3 „negativer affektiver Rapport“. Für dieses Item zeigt sich eine gleichgerichtete statistische Tendenz auch für das Volumen der linken Amygdala. Zwischen dem Volumenmittelwert der linken Amygdala und dem Item G3 „Schuldgefühle“ besteht ebenfalls eine signifikante negative Korrelation sowie eine gleichgerichtete statistische Tendenz für die Gegenseite.

6.5.2 Befunde bei Prodromal-Patienten

Im Vergleich mit gesunden Probanden haben die Prodromal-Patienten kleinere Hippocampus-Corpus/Tail-Volumina beidseits (rechts: -11,2%; links: -7,2%). Keine signifikanten Unterschiede der Hippocampus-Volumina zeigen sich im Vergleich dieser Gruppe mit der der Ersterkrankten. Unterschiede in den Amygdala-Volumina finden sich im Vergleich der Prodromalpatienten mit den gesunden Kontrollen nicht, wohl aber im Vergleich zwischen Prodromal-Patienten und Patienten mit schizophrener Ersterkrankung. Die Mittelwerte für die linke Amygdala ist in der Gruppe der Prodromalen größer (+10,1%) als in der Gruppe der Ersterkrankten

Auch hier gilt: der Unterschied im Bereich der rechten Hippocampus-Corpus/Tail-Region bleibt in der Kovarianzanalyse für die Kovariablen intracranielles Volumen, Alter, Geschlecht, Händigkeit und Medikation signifikant. Die Veränderungen des linken Hipocampus Corpus/Tail zeigen in den Kovarianzanalysen für die Kovariablen intracranielles Volumen, Alter und Geschlecht nur noch eine statistische Tendenz, unter Berücksichtigung der Medikation ergibt sich kein statistisch relevanter Zusammenhang mehr. Die Veränderungen der linken Amygdala bleiben statistisch signifikant unter Berücksichtigung von Medikation und Geschlecht, zeigen nur noch eine statistische Tendenz unter Berücksichtigung des Alters und des intracraniellen Volu-

mens und keinen statistisch nachweisbaren Zusammenhang mehr in der Kovarianzanalyse, die den Einfluss der Händigkeit berücksichtigt.

Zusammenfassend finden sich in der vorliegenden Untersuchung Hippocampusveränderungen bereits im Prodromalstadium einer schizophrenen Erkrankung. Das Ausmaß dieser Veränderungen entspricht dem, das sich auch in der Gruppe der Ersterkrankten nachweisen lässt. Hingegen finden sich die (linksseitigen) Amygdala-Veränderungen erst in der Gruppe der Patienten mit schizophrener Erstmanifestation. Die Befunde für die Prodromal-Patienten entsprechen hier denen der gesunden Kontrollgruppe.

6.6 Vergleichende Einordnung der Befunde

6.6.1 Veränderungen des Amygdala-Hippocampus-Komplexes bei Prodromal-Patienten

Viele, insbesondere die meisten der Studien der 90er Jahre, haben Amygdala und Hippocampus als gemeinsame Struktur untersucht, da die Vermessung des Amygdala-Hippocampus-Komplexes (AHC) in MRT-Bildern leichter möglich ist. Getrennte Vermessungen der beiden Regionen zeigten mit relativer Übereinstimmung deutliche Abweichungen von den Ergebnissen, die bei zusammenfassender Vermessung des AHC erzielt wurden. Deshalb muss die Aussagekraft der AHC-Untersuchungen als begrenzt bewertet werden.

Häufig erfolgte eine Unterteilung des AHC in einen anterioren, der Amygdala (und teilweise dem Hippocampuskopf) zugeordneten Teil und einen posterioren Teil, der dem Hippocampus entspricht. Hinsichtlich der verwandten Untersuchungsmethode ist bemerkenswert, dass das manuelle Tracing deutlich seltener zur Anwendung kommt als in Studien, die beide Strukturen getrennt vermessen (wie die vorliegende). In der Literaturrecherche zu dieser Arbeit fanden sich keine Studien, in denen der AHC bei Prodromal-Patienten untersucht wurde. Mehrere Studien haben Veränderungen des AHC bei erst- oder zweitgradig Verwandten schizophren erkrankter Patienten nachgewiesen (Lawrie et al., 1999; O'Driscoll et al., 2001; Keshavan et al., 2002). Dieses Risikokollektiv ist mit der Gruppe der Prodromal-Patienten, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, aber nicht vergleichbar.

6.6.2 Amygdala-Veränderungen bei Prodromal-Patienten

In der eigenen Untersuchung fanden sich für die Gruppe der Prodromal-Patienten keine Unterschiede der Volumen-Mittelwerte der Amygdala im Vergleich mit Gesunden, jedoch zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit einer schizophrenen Erstmanifestation ein kleineres linkseitiges Amygdala-Volumen im Vergleich mit der Kontrollgruppe (-9,1%).

Ähnliche Ergebnisse berichteten Job et al. (2003). Sie fanden in einer voxel-basierten Morphometrie größere Amygdalae linksseitig in einer *ultra-high-risk*-Gruppe im Vergleich mit Erstmanifestierten (und keinen Volumenunterschieden im Vergleich zu Gesunden). Die *ultra-high-risk*-Gruppe dieser Studie war wesentlich größer (n=146) als in der vorliegenden Untersuchung. Ebenfalls keine Veränderungen des Amygdala-Volumens einer *ultra-high-risk*-Gruppe im Vergleich mit Gesunden fanden Velakoulis et al. (2006). Hinsichtlich der Methodik besteht mit dieser Untersuchung eine große Übereinstimmung: es erfolgte ebenfalls ein manuelles Tracing, das sich wie die vorliegende Untersuchung am Vermessungsprotokoll von Convit et al. (1999) orientierte. Auch hier gab es eine erheblich höhere Fallzahl von 135 Patienten in der *ultra-high-risk*-Gruppe. Unterschiede bestehen hinsichtlich der Befunde in der Gruppe der Erstmanifestierten: hier fanden sich beidseits größere Amygdalae im Vergleich zur Kontrollgruppe, allerdings gehörten zu dieser Gruppe (n=162) auch an einer nicht-schizophrenen Psychose erkrankte Patienten. In der Untergruppe der schizophren Erkrankten, zu der allerdings auch Patienten mit einer schizoaffectiven Psychose gezählt wurden, fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Hier ist jedoch nicht auszuschließen, dass die vergleichsweise größere Heterogenität der *ultra-high-risk*-Gruppe die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse zu einem Teil erklärt.

6.6.3 Amygdala-Veränderungen bei schizophrenen Patienten

In einer Metaanalyse berichteten Alemann et al. (2005), dass sich in der Mehrzahl der Untersuchungen beidseits kleinere Amygdalae bei schizophren Erkrankten nachweisen ließen. Diese Veränderungen scheinen in den meisten Untersuchungen linksbetont zu sein. Sowohl das Alter der Patienten als auch die Krankheitsdauer wirken sich demnach verstärkend auf die Volumenreduktion aus (z.B. Sanderson et al., 1999; Exner et al., 2004).

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine Amygdala-Verkleinerung bei Patienten mit schizophrener Erstmanifestation nur linkseitig signifikant; die im Mittelwert-Vergleich ebenfalls

kleineren rechtsseitigen Amygdalae in der Gruppe der Patienten mit Erstmanifestation erwiesen sich in der einfaktoriellen ANOVA als nicht signifikant. In die Ergebnisse der Metaanalyse fanden auch Untersuchungen Eingang (z. B. Exner et al., 2004), in denen die Gruppe der schizophrenen Patienten nicht auf solche mit Erstmanifestation der Erkrankung beschränkt war. Joyal et al. (2003) untersuchten eine Gruppe von 18 Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie: sie fanden im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe signifikant kleinere Amygdalae beidseits mit stärkeren Unterschieden auf der linken Seite. In dieser Untersuchung fand sich ebenso wie in der vorliegenden keine signifikante Korrelation zwischen Amygdala-Volumen und den verschiedenen PANSS-Skalenwerten. In der Untersuchung von Kalus et al. (2005) fanden sich ebenfalls beidseits kleinere Amygdalae in der Gruppe der Schizophrenen. Die Unterschiede zeigten nach Normalisierung mit Hilfe des intracraniellen Volumens keine Signifikanz mehr. Auch in dieser Studie fanden sich keine Zusammenhänge zwischen Amygdala-Volumen und PANSS-Skalenwerten. Eine Korrelation zwischen Amygdala-Volumen und Einzel-Items der PANSS wurde in keiner der zitierten Studien untersucht.

6.6.4 Hippocampus-Veränderungen bei Prodromal-Patienten

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten bei Prodromal-Patienten kleinere Hippocampus-Corpus/Tail-Volumina beidseits (rechts: -11,2%; links: -7,2%) im Vergleich mit gesunden Probanden, jedoch keine Unterschiede im Vergleich mit schizophren erkrankten Patienten.

Die methodisch gut vergleichbare (bereits oben beschriebene) Untersuchung von Velakoulis et al. (2006) zeigte keine Volumenminderung der Hippocampi in der *ultra-high-risk*-Gruppe. Diese Studie berichtete von einer linksseitigen Reduktion des Hippocampus-Volumens in der Gruppe der Patienten mit schizophrener Erstmanifestation und von einer beidseitigen Reduktion in der übergeordneten Gruppe aller an einer Psychose Erkrankten sowie in der Gruppe der chronisch Schizophrenen. Unterschiede zu dieser Untersuchung bestehen in der Normalisierung der ROI-Volumina. Velakoulis et al. verwandten ebenfalls mit Hilfe des intracraniellen Volumens normalisierte Werte. Die dabei eingesetzte Formel (nach Free et al., 1995) kommt allerdings in der Literatur insgesamt nur selten zur Anwendung. Häufig eingesetzt wird hingegen die auch in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Kovarianzanalyse, die den Einfluss des intracraniellen Volumens auf die gemessenen ROI-Volumina untersucht.

Ein von den vorliegenden Befunden ebenfalls abweichendes Ergebnis berichteten Job et al. (2003). Die Autoren fanden größere rechte Hippocampi in der *ultra-high-risk*-Gruppe im Vergleich mit der Gruppe der Patienten mit schizophrener Erstmanifestation. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigten sich hier keine Unterschiede. Die Volumenmessung erfolgte – im Gegensatz zu dem hier gewählten manuellen Tracing - jedoch voxel-basiert. Die Autoren erwähnten selbst, dass bei dieser Form der Hippocampus-Vermessung z. T. angrenzende Strukturen einbezogen werden.

Wood et al. (2005) untersuchten mit Hilfe einer voxel-basierten Messung u. a. die Hippocampusvolumina in einer *ultra-high-risk*-Gruppe. Dabei fanden sich keine Unterschiede im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. In der *ultra-high-risk*-Untergruppe ohne positive Familienanamnese hinsichtlich schizophrener Erkrankungen ließen sich sowohl im Vergleich mit Gesunden als auch mit *ultra-high-risk*-Patienten mit positiver Familienanamnese kleinere Hippocampi rechtsseitig nachweisen. In einer Verlaufsuntersuchung konnten die Autoren keinen Zusammenhang zwischen Volumenunterschieden im Bereich der Hippocampi und dem Übergang in eine psychotische Erkrankung nachweisen.

Phillips et al. (2002) untersuchten (mittels manuellem Tracing) Hippocampus-Veränderungen in einer *ultra-high-risk*-Gruppe und setzten diese ebenfalls in Bezug zum Risiko, an einer Psychose zu erkranken. Die Messungen wiesen (ebenso wie die vorliegende Arbeit) 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. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Untersuchung von Phillips et al. nicht auf schizophrene Psychosen beschränkt war. In der Gruppe der Patienten mit Erstmanifestation wurden außer schizophrenen Psychosen auch schizoaffektive und affektive Psychosen

diagnostiziert. Dasselbe Diagnosespektrum wird auch für die Gruppe der *ultra-high-risk*-Patienten mit Übergang in eine psychotische Erkrankung beschrieben. Nur 11 der 20 Patienten aus der zuletzt genannten Gruppe erkrankten im Verlauf an einer Schizophrenie.

6.6.5 Hippocampusveränderungen bei schizophrenen Patienten

Veränderungen der Hippocampi in dieser Patientengruppe waren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Metaanalysen zeigen jedoch sowohl eine Heterogenität der Ergebnisse als auch eine große Heterogenität des methodischen Vorgehens. Die bereits mehrfach zitierte und methodisch gut vergleichbare Arbeit von Velakoulis und Mitarbeitern (2006) zeigte signifikant kleinere linksseitige Hippocami in der Gruppe der Patienten mit schizophrener Erstmanifestation im Vergleich mit Gesunden und beidseits kleiner Hippocampi in der Gruppe der chronisch schizophren Erkrankten. Diese Befunde der linkseitigen Volumenminderung stimmen mit den Ergebnissen von Shenton et al. (2001), Schulze et al. (2003) und Sachdev et al. (2005) überein.

Eine weitgehende Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigen z. B. die Untersuchungen von McNeill et al. (2000), Smith et al. (2003), Tepest et al. (2003), Kwon et al. (2003), Narr et al. (2004) und Erp et al. (2005), die beidseitige Volumenminderungen der Hippocampi bei Patienten mit schizophrener Erstmanifestation nachwies. Auch diese Arbeiten zeigen eine erhebliche methodische Variabilität.

Keine Volumenveränderungen der Hippocami bei Patienten mit schizophrener Ersterkrankung fanden Laakso et al. (2001), Czernansky et al. (2002), Sim et al. (2006) und Szendi et al. (2006).

6.7 Mögliche Bedeutung der Befunde für die Ätiopathogenese und den Verlauf schizophrener Erkrankungen

Als in den 70er und 80er bildgebende hirmorphologische Untersuchungen deutliche Hinweise auf strukturelle Hirnveränderungen bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen gaben, waren deren ätiologische und pathogenetische Bedeutung noch weitgehend unklar. Um dieser Frage nachzugehen unterschieden spätere Studien Subgruppen schizophrener Erkrankter, um insbesondere Auswirkungen der Krankheitsdauer und der antipsychotischen Medikation auf zerebrale Volumenveränderungen zu untersuchen. In den letzten Jahren nahm die Anzahl der Untersuchun-

gen, die Menschen mit einem hohen Risiko für schizophrene Erkrankungen einschloss, deutlich zu. Die Untersuchungen zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Erkrankung leisten wertvolle Beiträge zur Klärung der Pathogenese der Schizophrenien. Sie weisen immer mehr darauf hin, dass wir zwischen hirnmorphologischen Veränderungen, die der schizophrenen Erkrankung vorausgehen und solchen, die sich im Krankheitsverlauf entwickeln, unterscheiden müssen.

6.7.1 Bedeutung der Hippocampusveränderungen bei schizophrenen Erkrankungen

Die differenzierten neuropsychologischen Untersuchungen schizophrener Patienten zeigten zusätzlich zur eigentlichen psychotischen Symptomatik Störungen der Kognition, insbesondere der exekutiven Funktionen, der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses. (Keshavan et al., 2005). Die daraus folgenden Bemühungen, nicht nur strukturelle sondern auch funktionelle Veränderungen näher zu beschreiben, rückten u. a. auch das limbische System und die Strukturen des mittleren Temporallappens in den Fokus der Aufmerksamkeit.

Die *New Yorker high-risk-study* (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000) beschrieb signifikant mehr Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis und motorischen Fertigkeiten im Alter von 7 bis 12 Jahren bei Patienten, die später an einer Schizophrenie erkrankten. Auch in der *Edinburgh high-risk-study* (Byrne et al., 1999) fanden sich kognitive Auffälligkeiten in der Gruppe der Hochrisikopatienten, die insbesondere Gedächtnisfunktionen betrafen. Defizite im Arbeitsgedächtnis und in der Merkfähigkeit bei *ultra-high-risk*-Patienten, die im weiteren Verlauf an einer Psychose erkrankten, wies auch eine Melbournener Untersuchungsgruppe nach (Wood et al., 2003).

Die Untersuchungen von *ultra-high-risk*- bzw. Prodromal-Patienten geben deutliche Hinweise auf Störungen kognitiver Leistungen, insbesondere der Gedächtnisfunktion, die strukturell mit dem Hippocampus in Verbindung gebracht werden (z. B. Smith et al., 2006). Bildgebende Untersuchungen zeigten zu einem großen Teil kleinere Hippocampus-Volumina bei *ultra-high-risk*- und Prodromal-Patienten. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Veränderungen der Hippocampi ein Risikofaktor für die Entwicklung schizophrener Erkrankungen sind, da sie bereits vor der sogenannten Erstmanifestation einer Psychose nachweisbar sind und sie im Verlauf der Erkrankung eine eher geringe Progredienz zeigen. Die vorliegende Untersuchung bestätigt diese Ergebnisse. Sie weißt außerdem darauf hin, dass die verminderten Hippocampus-Volumina vor allem auf eine Volumenminderung in der Corpus/Tail-Region der

allen auf eine Volumenminderung in der Corpus/Tail-Region der Hippocampi zurückzuführen sein könnten, da sich in dieser Region signifikante Volumenunterschiede zeigten, während sich die Volumina des Hippocampuskopfes zwischen den untersuchten Gruppen nicht unterschieden.

6.7.2 Bedeutung der Amygdala-Veränderungen bei schizophrenen Erkrankungen

Auch affektive Störungen und Veränderungen bei schizophrenen Patienten sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Aleman et al. (2005) unterscheiden in einer Übersichtsarbeit drei Bereiche emotionaler Dysfunktion bei Schizophrenie. Sie beschreiben durch zahlreiche Untersuchungen belegte Defizite der emotionalen Expression, die insbesondere in Form eines verminderten Ausdrucks durch Mimik, Gestik und verbale Äußerungen auffällt. Schizophrene zeigen darüber hinaus auch eine Verminderung der emotionalen Perzeption, also beispielsweise der Fähigkeit, einen Gesichtsausdruck richtig zu interpretieren. Diese emotionalen Defizite sind bei schizophrenen Patienten ausgeprägter als bei depressiv Erkrankten (Schneider et al., 1995). Sie zeigen einen deutlichen Zusammenhang zum sozialen Funktionsniveau der Patienten und der Chronizität der Erkrankung (Hooker et al., 2002). Der dritte Bereich betrifft das emotionale Erleben, das insbesondere durch Halluzinationen und Wahn beeinflusst wird und häufig zu depressiven und ängstlichen Symptomen führt. Veränderungen in diesen drei Bereichen sind nicht nur Folge chronischer Erkrankung und antipsychotischer Medikation. Sie lassen sich bereits bei Patienten mit schizophrener Erstmanifestation und vor Beginn einer medikamentösen Behandlung nachweisen.

Emotionale Veränderungen bei Schizophrenien werden u. a. mit der Amygdala als der „Schlüsselregion des emotionalen Gehirns“ (Aleman et al., 2005) in Verbindung gebracht. Funktionelle MRT-Untersuchungen zeigten bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden eine geringere Aktivierung im Bereich der Amygdalae nach verschiedenen emotionalen Stimuli. Sie belegen damit eine gestörte Funktion der Amygdalae auch bei nicht medikamentös behandelten Patienten (Paradiso et al., 2003).

In volumetrischen Untersuchungen von *ultra-high-risk*- und Prodromal-Patienten wurden häufig – wie bereits dargestellt – Amygdala und Hippocampus gemeinsam als Amygdala-Hippocampus-Komplex vermessen. Die dort beschriebenen Volumenminderungen des AHC führen viele Autoren (Aleman et al., 2005) nicht nur auf eine Volumenminderung des Hippocampus sondern auch

der Amygdala zurück. Eine Volumenminderung der Amygdala wird deshalb von ihnen ebenfalls als Risikofaktor für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis bewertet.

Die vorliegende Untersuchung widerspricht, wie auch einige andere, methodisch gut vergleichbare Studien, dieser Annahme. Hier ließen sich keine signifikanten Volumenunterschiede der Amygdala im Vergleich zwischen Prodromalpatienten und Gesunden nachweisen. Zwischen Patienten mit schizophrener Erstmanifestation und Gesunden zeigte sich eine Volumenminderung der Amygdalae in der Gruppe der Ersterkrankten, die jedoch nur linksseitig eine Signifikanz aufwies. Diese Befundkonstellation deutet eher darauf hin, dass sich Amygdala-Veränderungen im Verlauf der Erkrankung entwickeln bzw. verstärken. Hier ließe sich ein Zusammenhang zwischen strukturellen Veränderungen der Amygdala und der Störung des emotionalen Erlebens nach Ausbruch der produktiven psychotischen Symptomatik (in Form von Wahn und Halluzinationen) vermuten.

Die Vermutung, dass eine Korrelation zwischen einzelnen PANSS-Skalenwerten und der Größe der Amygdala besteht, ließ sich in der eigenen Untersuchung nicht bestätigen. Es ergeben sich jedoch Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen den Amygdala-Volumina und einzelnen Items der PANSS-Skalen. Dieser erscheint deshalb erwähnenswert, weil sich Items zur Emotionalität nicht einer der PANSS-Skalen zuordnen lassen, sondern auf drei verschiedene Skalen verteilt sind. In der vorliegenden Untersuchung zeigen sich signifikante negative Korrelationen bzw. statistische Tendenzen zwischen den Volumenmittelwerten der Amygdala und den Items N3 „mangelnder affektiver Rapport“ und G3 „Schuldgefühle“. Zu weiteren Items, die mit Veränderungen der Emotionalität in Verbindung gebracht werden können, finden sich keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge. Bei aller Zurückhaltung lassen sich diese Befunde so interpretieren, dass bestimmte affektive Veränderungen im Rahmen schizophrener Erkrankungen mit Volumenabnahmen der Amygdalae, wichtiger „affektiven Zentren“ des Gehirns, zusammenfallen.

6.8 Grenzen der eigenen Untersuchungen

In die vorliegende Arbeit wurde im Vergleich zu anderen Studien eine verhältnismäßig geringe Anzahl von Probanden bzw. Patienten eingeschlossen, da die Untersuchung im Rahmen einer Pilotstudie erfolgte. Möglicherweise trägt diese kleinere Fallzahl dazu bei, dass einige Unterschie-

de zwischen den Untersuchungsgruppen teilweise keine Signifikanz oder lediglich eine statistische Tendenz zeigten.

Auch eventuelle Unsicherheiten in der anatomischen Abgrenzung der vermessenen Strukturen können dazu beigetragen haben, dass Untersuchungsergebnisse weniger eindeutig ausfielen oder sich eine Lateralität der Befunde zeigte. Auch wenn die manuelle Vermessung von Hippocampus und Amygdala gegenüber anderen Methoden eindeutige Vorteile hat, ist dieses Vorgehen dennoch anfällig für individuelle Fehler.

Eine klinische Verlaufsuntersuchung der Prodromal-Patienten konnte aus organisatorischen Gründen nicht durchgeführt werden. Sie hätte die Bildung einer Untergruppe von Prodromal-Patienten mit Übergang in eine schizophrene Erkrankung ermöglicht und somit zu einer besseren Interpretation der MRT-Befunde beitragen können.

6.9 Ausblick

Volumetrische Untersuchungen von Patienten in einem möglichst frühen Stadium schizophrener Erkrankungen können dazu beitragen, Risikofaktoren für diese Erkrankung zu identifizieren und diese von Veränderungen im Verlauf bzw. in Folge der Erkrankung zu differenzieren.

Inbesondere der Untersuchung von Prodromal-Patienten kommt dabei eine wichtige Rolle in der Erfassung von Risikozuständen zu, die es in der Zukunft ermöglichen sollte, Risikopatienten nicht nur frühzeitig zu erkennen, sondern auch rechtzeitig und zielgerichtet zu behandeln. Für dieses Ziel sind weitere, an den anatomischen Grenzen orientierte, volumetrische Messungen mit größeren Fallzahlen bzw. Verlaufsuntersuchungen notwendig.