

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité
im St. Hedwig-Krankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**MR-Volumetrie des Hippocampus bei schizophrenen
Patienten, Patienten mit akuter polymorpher psychotischer
Störung und Gesunden**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Leonhard Böhme

aus Karl-Marx-Stadt

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med P. Kalus
2. Priv.-Doz. Dr. med R. Klingebiel
3. Prof. Dr. med T. Becker

Datum der Promotion: 03.09.2010

1 EINLEITUNG	5
1.1 Schizophrenie	5
1.1.1 Begriff	5
1.1.2 Epidemiologie	5
1.1.3 Symptome und Klinik	6
1.1.4 Subtypisierung der schizophrenen Psychosen	8
1.1.5 Diagnose und Verlauf	10
1.2 Akute vorübergehende psychotische Störungen	11
1.3 Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie	15
1.3.1 Genetische Prädisposition	15
1.3.2 Biochemische Veränderungen	16
1.3.3 Soziopsychologische Einflüsse	17
1.3.4 Umwelteinflüsse und Risikofaktoren	17
1.3.5 Verbindung zur Bildgebung	17
1.4 Hirnmorphologische Befunde bei Schizophrenie	18
1.5 Der Hippocampus	21
1.5.1 Anatomie	21
1.5.2 Volumetrische Befunde des Hippocampus	22
2 HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG	26
3 METHODIK	29
3.1 Stichprobe	29
3.1.1 Überblick	29
3.1.2 Schizophrene Patienten	31
3.1.3 Patienten mit akuter polymorpher psychotischer Störung	31
3.1.4 Kontrollgruppe	31
3.2 Craniale MRT-Untersuchung	31
3.3 Bilddatenverarbeitung und Volumetrie des Hippocampus	32
3.3.1 Segmentierungsprotokoll	33
3.3.2 Normalisierung der volumetrischen Rohwerte	36
3.3.3 Reliabilität	36
3.4 Statistische Auswertung	37
4 ERGEBNISSE	38
4.1 Untersuchungen zur Normalverteilung	38
4.2 Korrelationsanalyse	38
4.3 Geschlecht und Händigkeit	40
4.3.1 Geschlecht	40
4.3.2 Händigkeit	41
4.4 Gruppenvergleich des intracraniellen Volumens und der einzelnen Hippocampusvolumina	41
4.4.1 Intracranielles Volumen	42
4.4.2 Hippocampusvolumina im Gruppenvergleich	43

Inhaltsverzeichnis	4
4.5 Hippocampusvolumina im Seitenvergleich	48
4.6 Kovarianzanalysen	50
4.7 Reliabilität der Hippocampusmessungen	52
5 DISKUSSION	53
5.1 Methodik	53
5.2 Reliabilität	55
5.3 Statistische Auswertung	56
5.4 Volumina im Vergleich zu Geschlecht und Händigkeit	57
5.5 Korrelation der Hippocampusvolumina mit der Psychopathologie	57
5.6 Gruppenvergleich der Volumina	58
5.6.1 Intracranielles Volumen	58
5.6.2 Hippocampusvolumina	58
5.7 Seitenvergleich der Volumina	61
5.8 Zusammenfassende Diskussion	62
5.9 Beantwortung der Hypothesen und weiterer Ausblick	65
6 ZUSAMMENFASSUNG	67
7 LITERATURVERZEICHNIS	68
8 DANKSAGUNG	82
9 LEBENSLAUF	83

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

1.1.1 Begriff

Der Begriff Schizophrenie wurde im Jahr 1911 von Eugen Bleuler geprägt (Bleuler M und Bleuler R 1986). Er kommt aus dem Altgriechischen und bedeutet soviel wie „gespaltene Seele“. Bleuler unterschied Grundsymptome der Schizophrenie (z.B. Autismus, Affektstörungen) von akzessorischen Symptomen (z.B. Wahn, Katatonie). Einige Jahre früher wurde zu Anfang des 20. Jahrhunderts unter dem Namen „Dementia Praecox“ eine Art von „Geistesschwäche“ von Emil Kraepelin beschrieben, welche im frühen Erwachsenenalter auftrat und durch Wahn, Halluzinationen und einen progredienten Verlust kognitiver Funktionen gekennzeichnet war (Kraepelin 1899). Kurt Schneider teilte 1938 die Klinik der Schizophrenie in Symptome des ersten und zweiten Ranges ein, wobei die Erstrangsymptome (z.B. Hören dialogischer Stimmen, Gedankeneingebung) mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine schizophrene Erkrankung sprechen, die Zweitrangsymptome (optische Halluzinationen, Wahneinfall) eine weniger starke Bedeutung zur Diagnosefindung haben (Schneider 2007).

1.1.2 Epidemiologie

Die Schizophrenie tritt in Deutschland mit einer Prävalenz von 0,5 - 1% in der Bevölkerung auf. Von 100 000 Menschen erkranken 10 Menschen pro Jahr neu an Schizophrenie. Das „life time risk“, an Schizophrenie zu erkranken, beträgt 1%. Frauen und Männer sind gleichermaßen häufig betroffen. Das Erstmanifestationsalter liegt meist zwischen dem Beginn der Pubertät und dem 30. Lebensjahr. Die an Schizophrenie Erkrankten bilden in der stationären Psychiatrie die größte Behandlungsgruppe. Bald die Hälfte der Einweisungen in psychiatrische Kliniken betreffen Patienten mit Schizophrenie (Gleixner et al. 2004).

1.1.3 Symptome und Klinik

Die Schizophrenie ist gekennzeichnet durch Veränderungen des Denkens und des Ich-Erlebens, durch Störungen der Wahrnehmung, des Affekts und des Antriebs und den Verlust sozialer Fähigkeiten. Es werden die sogenannten Positivsymptome (Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen und psychomotorische Symptome) von den Negativsymptomen (Apathie, Affektverflachung, Aufmerksamkeitsstörung, Alogie, Anhedonie, Asozialität) unterschieden. Positivsymptome finden sich vor allem in der akuten Erkrankungsphase, bei chronischen Krankheitsverläufen wird eine Zunahme der Negativsymptome beobachtet.

Störungen des Denkens und der Sprache

Bei den Patienten kommt es häufig zu Störungen des Denkablaufs. Bemerkbar macht sich dies in der Beeinträchtigung von verbalen Äußerungen. Es zeigen sich Probleme im Zusammenhalt der Gedanken, im Tempo des Denkens und der Stimmigkeit des Gesagten. Dabei handelt es sich um formale Denkstörungen. Es kann zum Bild der Denkzerfahrenheit kommen, welches durch ein Aneinanderreihen von nicht zusammengehörenden Denkinhalten, der Verschmelzung von unterschiedlichen Sachverhalten, Paragrammatismus und von Neologismen gekennzeichnet ist. Außerdem berichten die Patienten vom Gedankenabreißen. In speziellen Fällen wird auch eine Sprechhemmung bis hin zum Mutismus beobachtet.

Störungen des Affekts

Als weitere Symptomgruppe sind Affektstörungen zu nennen. Die Patienten empfinden häufig Gefühlsleere, Gleichgültigkeit und Gefühlsabstumpfung. Es kommt zur Affektverflachung. Oft werden auch inadäquate Gefühlsreaktionen, die nicht zur jeweiligen Situation passen, beobachtet (Parathymie). Bleuler bezeichnete die Parathymie als ein Grundsymptom der Schizophrenie. Ein weiteres häufiges Symptom ist die Anhedonie, welcher die Unfähigkeit der Patienten, Lust und Freude zu empfinden, beschreibt. Als wichtige Affektstörung ist außerdem die Depression zu nennen. Sie kann im Prodromalstadium der Erkrankung, in der Akutphase, als postpsychotische Depression und während der residualen Phase auftreten. Suizidgedanken sind während dieser Episoden häufig zu beobachten.

Halluzinationen

Halluzinationen sind Störungen der Wahrnehmung, die bei Schizophrenie vorkommen. Als häufigste Form erscheinen die verbalen akustischen Halluzinationen. Beim sogenannten „Stimmenhören“ halluzinieren die Patienten Worte oder Sätze, die angenehm, unterstützend, aber auch bösartig und feindselig sein können. Es werden verschiedene Formen der akustischen Halluzinationen beschrieben. Beim Gedankenlautwerden sind es eigene Gedanken, die vom Patienten gehört werden. Des Weiteren können mehrere Stimmen dialogisch kommunizieren. Beziehen sich die Stimmen auf Handlungen des Patienten, wird von kommentierenden Stimmen gesprochen. Nicht selten werden auch imperative Stimmen beschrieben, die die Patienten zu bestimmten Handlungen auffordern. Neben den akustischen Halluzinationen werden noch taktile (Zoenästhesien), olfaktorische und optische Halluzinationen unterschieden.

Wahn

Der Begriff Wahn bezeichnet eine Fehlbeurteilung der Realität, an der der Patient unkorrigierbar festhält. Häufig handelt es sich bei der Überzeugung um etwas Unglaubliches oder Unmögliches, was auch durch Außenstehende kaum beeinflussbar ist. Im Vorfeld des Wahns kann der Patient schon eine Wahnstimmung empfinden, die sich in einer zunehmenden emotionalen Gespanntheit zeigt. Wahnwahrnehmungen sind wirkliche Wahrnehmungen, welche der Betroffene im Sinne seines Wahns interpretiert. Wenn eine wahnhaftige Vorstellung ohne optische Wahrnehmung auftritt, wird von einem Wahneinfall gesprochen. Die Wahnideen können vom Patienten zu einem „Wahngebäude“ verknüpft werden (systematisierter Wahn). Weiterhin wird der Wahn auch nach dem Inhalt eingeteilt, z. B. Verfolgungswahn oder Liebeswahn.

Ich-Störungen

Ein weiteres Merkmal der schizophrenen Erkrankung stellen die Störungen des Ich-Erlebens dar. Die Grenze zwischen Umwelt und Ich wird unscharf, der Patient fühlt sich von außen gelenkt und beeinflusst. Dabei kommt es zu Entfremdungserlebnissen, wie Derealisation und Depersonalisation, bei der Umwelt und Person vom Patienten distanziert erlebt werden. Andere Ich-Störungen sind Gedankenentzug und Gedankeneingebung. Der Patient leidet unter dem Gefühl, seine Gedanken wären nicht mehr unter seiner Kontrolle, sondern würden ihm entzogen bzw. eingegeben werden.

Bei der Gedankenausbreitung erlebt der Erkrankte, dass seine Gedanken sich von ihm entfernen und von anderen Personen gelesen werden können. Zusammengefasst stellen die Ich-Störungen Beeinträchtigungen hinsichtlich der Fähigkeit des Patienten dar, die Ich-Haftigkeit seiner Gedanken und Erlebnisse wahrzunehmen.

Katatone Symptome

Unter katatonen Symptomen versteht man Störungen der Psychomotorik. Diese können sich unter anderem in Stereotypien (Äußerungen, die in gleicher Form wiederholt werden), Manierismen (unnatürlich gekünstelte Bewegungen) und Parakinesien (Verzerrung von Bewegungsabläufen) äußern. Die betroffenen Patienten sind im Antrieb gehemmt, in der Maximalform bis hin zu einem Stupor oder zu Katalepsien. Aber auch gegensätzliche Formen mit heftigen Erregungszuständen und Aggressivität kommen vor. Mit der *Flexibilitas cerea* wird eine erhöhte Muskelspannung bezeichnet, die mit einer „wächsernen Biegsamkeit“ einhergeht. Beim Negativismus führt der Patient konsequent das Gegenteil dessen, was von ihm erwartet wird, aus.

1.1.4 Subtypisierung der schizophrenen Psychosen

Im folgenden Abschnitt werden die Subtypen der Schizophrenie beschrieben, welche auf die jeweils im Vordergrund stehende Symptomatik hinweisen. Es folgt nun die Einteilung nach der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation (ICD-10, Dilling 2006). Die Angabe entsprechend der Klassifikation der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft, dem „Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition“ (DSM-IV, APA 1994) ist - falls dort klassifiziert - in Klammern zu finden.

Paranoide Schizophrenie ICD-10: F 20.0 (259.30)

Die paranoide Schizophrenie ist unter den Subtypen die häufigste Form. Wahnideen mit z.B. Verfolgungs- oder Beziehungswahn und Halluzinationen, meist akustischer Art, stehen hier im Vordergrund. Negativsymptomatik, wie Affekt- und Antriebsstörungen oder katatone Symptome dominieren bei dieser Form nicht.

Hebephrene Schizophrenie ICD-10: F20.1 (295.10)

Die hebephrene Schizophrenie ist durch Denk-, Affekt- und Antriebsstörungen charakterisiert. Die Patienten haben einen inadäquaten, meist flachen Affekt („läppische Gestimmtheit“), das Denken ist ungeordnet und die Sprache oft pathetisch und bizarr. Der Antrieb kann gehemmt sein, Phasen der ungeordneten Hyperaktivität sind jedoch auch anzutreffen. Einzelne Wahngedanken und Halluzinationen werden beobachtet, sind aber für die Klinik eher untypisch. Die hebephrene Schizophrenie tritt im Jugendalter und frühen Erwachsenenalter auf und neigt zur Chronifizierung mit dementsprechend schlechter Prognose.

Katatone Schizophrenie ICD-10: F20.2 (295.20)

Bei dieser Form dominieren Störungen der Psychomotorik. Sie äußert sich nicht selten mit Mutismus und Stupor, bis hin zur sogenannten „Starrsucht“, der Katalepsie. Der Muskeltonus ist erhöht, der Patient kann über Stunden hinweg in regungslosen Zuständen verharren. Manchmal ist das Sprechen durch Befehlsautomatismen und Stereotypen gekennzeichnet, oder der Patient wiederholt zwanghaft gezeigte Bewegungen (Echopraxie) und gesprochene Worte (Echolalie). Die katatone Schizophrenie ist seltener als die beiden erstgenannten Subtypen.

Undifferenzierte Schizophrenie ICD-10: F20.3 (295.90)

Bei der undifferenzierten Schizophrenie sind die Symptome aus der paranoiden, hebephrenen und katatonen Schizophrenie gemischt oder in unsystematischem Wechsel vorhanden bzw. der Patient lässt sich nicht eindeutig einem Subtyp zuordnen.

Schizophrenes Residuum ICD-10: F20.5 (295.60)

Beim schizophrenen Residuum, welches vor allem nach langjährigen Verläufen auftritt, sind überwiegend Negativsymptome vorhanden. Dabei zeigt der Patient eine motorische Verlangsamung und zunehmende Affektverflachung. Dieses äußert sich oft auch im Rahmen sozialer Störungen. Schizophrene Residuen sind nicht zwingend, aber meist irreversibel.

Schizophrenia simplex F20.6

Wenn eine schleichende Progredienz von Negativsymptomatik vorliegt und Wahn, Halluzinationen und Ich-Störungen nie aufgetreten sind, ist eine Schizophrenia simplex

wahrscheinlich. Die Symptome entwickeln sich langsam, der Patient verliert Antrieb und Interessen und zieht sich sozial immer mehr zurück. Diese Unterform lässt sich schwer diagnostizieren und besitzt eher eine ungünstige Prognose.

1.1.5 Diagnose und Verlauf

Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnosestellung einer Schizophrenie erfolgt in erster Linie klinisch. Am Anfang bilden die ausführliche Exploration und die neuropsychologische Diagnostik die wichtigsten Schritte, um die Gesamtheit der psychopathologischen Symptome zu erfassen. Häufig helfen dabei Angehörige und Freunde des Patienten, Geschehnisse deutlicher und greifbarer darzustellen. Im Anschluss ist es hilfreich, Skalen einzusetzen, um die Symptome zu standardisieren. Als Beispiel wären hier die *Brief Psychiatric Rating Scale BPRS* (Overall und Gorham 1962), die *Clinical Global Impression Scale CGI* (Guy 1976) und die *Positive and Negative Syndrome Scale PANSS* (Kay 1987) zu nennen. Die Diagnose wird dann in der Regel anhand der diagnostischen Kriterien der ICD-10 oder des DSM-IV gestellt. Wichtige Differentialdiagnosen zur Schizophrenie sind die organischen Psychosen, die z.B. durch Enzephalitiden, Traumata, Hirntumoren und diverse Stoffwechselstörungen bedingt sein können. Weiterhin muss an drogeninduzierte Psychosen, Persönlichkeits-, Somatisierungs- und Entwicklungsstörungen gedacht werden. Außerdem abzugrenzen ist die Schizophrenie von der Gruppe der affektiven und schizoaffektiven Psychosen und der wahnhaften und schizotypen Störungen. Besonders schwierig, aber umso bedeutsamer für Therapie und Prognose, ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zu den akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (siehe Kapitel 1.2).

Verlauf schizophrener Erkrankungen

Bevor sich die Schizophrenie akut beim Patienten manifestiert, geht dem Geschehen häufig eine Prodromalphase voraus. Diese kann Monate bis Jahre andauern und tritt überwiegend mit unspezifischen Negativsymptomen in Erscheinung. Die Patienten leiden manchmal unter depressiven Episoden und ziehen sich sozial zurück. Aber auch nachlassende Motivation und emotionale Instabilität können in dieser Phase auftreten. Die aktive Krankheitsphase ist durch das erstmalige Auftreten psychotischer Episoden gekennzeichnet. Diese treten im Wechsel mit unterschiedlich langen Remissionsphasen

auf, bei denen vor allem Negativsymptome im Vordergrund stehen. In diesen Remissionsphasen kommt es in aller Regel nicht zu einer kompletten Rückbildung der psychopathologischen Symptomatik, so dass sich mit dem Fortbestehen der schizophrenen Erkrankung ein in seiner Schwere zunehmender Residualzustand entwickelt. Residualsymptome sind vor allem kognitive Beeinträchtigungen, Negativsymptome, aber auch Störungen der Psychomotorik und die Abnahme sozialer Leistungsfähigkeit (Braus 2005).

Neben diesem typischen Krankheitsverlauf existieren jedoch verschiedene andere Verlaufsformen.

1.2 Akute vorübergehende psychotische Störungen

Bei den akuten vorübergehenden psychotischen Störungen handelt es sich um eine eigenständige Gruppe psychotischer Störungen, die sich hinsichtlich ihres Verlaufs, ihrer Prognose und ihrer therapeutischen Implikationen grundsätzlich von den schizophrenen Erkrankungen unterscheiden. Epidemiologisch wird eine Prävalenz von 3,9 pro 100 000 Einwohner angegeben (Singh et al. 2004). Das Krankheitsbild ist durch ein relativ rasches Auftreten einer psychotischen Symptomatik gekennzeichnet, wobei die betroffenen Patienten in einem Zeitfenster von bis zu zwei Wochen Wahnvorstellungen, affektive Störungen, Halluzinationen und andere Wahrnehmungsstörungen sowie weitere, häufig sehr vielgestaltige psychopathologische Symptome entwickeln. Typisch für das klinische Erscheinungsbild dieser Störungen ist die „polymorphe“ Komponente, charakterisiert durch sich häufig wechselnde emotionale Zustände, in denen sich der Patient befindet. Wahnhalte können sich innerhalb von Minuten ändern, ebenso wie der Stimmungszustand, z.B. zwischen ängstlicher Agitation und manifomer Ekstase (Marneros et al. 2005). Negativsymptome treten im Vergleich zu den Schizophrenien seltener auf (Singh et al. 2004).

Diese Störungen dauern meist nur wenige Tage oder Wochen an und gehen nicht selten mit einer ausgeprägten Verwirrtheit und Desorientierung einher. Als Auslöser steht vielfach ein belastendes Ereignis im Vorfeld. Die psychotischen Phasen sind überwiegend sehr kurz und sprechen gut auf antipsychotische Medikation an (Marneros 2006). Nach ICD-10-Kriterien remittieren die Symptome innerhalb von einem bzw. drei

Monaten (Jäger et al. 2007). Im DSM-IV (APA 1994) wird diese Erkrankung als *brief psychotic disorder (298.8)* bezeichnet. Unterteilt wird hier weiterhin, ob ein Stressor dem Ereignis vorangegangen ist (*brief reactive disorder*) oder nicht, bzw. ob die Psychose sich innerhalb von vier Wochen *post partum* entwickelt hat.

Akute polymorphe psychotische Störung ICD-10: F23.0, F23.1

Diese Störung ist durch ein wechselhaftes Auftreten von Symptomen, wie Wahnphänomenen und Halluzinationen geprägt. Die Symptome sind sehr unterschiedlich ausgeprägt und können sich von Stunde zu Stunde ändern. Das Bild ist unbeständig, häufig wechseln die Emotionen des Patienten von hohen Glücksgefühlen bis zu Ängstlichkeit und Verärgerung. Die Krankheit hat einen akuten Beginn - häufig dient Stress als Auslöser - und bildet sich meist schnell zurück. Rückfälle kommen eher selten vor. Nach dem eventuellem Vorliegen von Kriterien einer Schizophrenie wird zwischen *F23.0 (ohne Symptome einer Schizophrenie)* und *F23.1 (mit Symptomen einer Schizophrenie)* unterschieden.

Akute schizophreniforme psychotische Störung ICD-10: F23.2

Bei dieser Form fehlen die oben beschriebenen polymorphen und unbeständigen Symptome. Typische Kriterien einer Schizophrenie sind jedoch vorhanden, dauern aber nur bis zu einem Monat an. Sollte die Störung länger andauern, ist dann die Diagnose einer *Schizophrenie F20.-* zu prüfen.

Sonstige akute vorwiegend wahnhaft psychotische Störungen ICD-10: F23.3

Hierbei handelt es sich um eine akute psychotische Störung, bei der Kriterien einer Schizophrenie fehlen, die Klinik aber überwiegend durch Halluzinationen und Wahnphänomene gekennzeichnet ist. Bei länger andauernden Wahnvorstellungen besteht ein fließender Übergang zur *anhaltenden wahnhaften Störung F22.-*.

Die akuten psychotischen Störungen in ein schlüssiges Konzept psychopathologisch einzuordnen, beschäftigt die forschenden Psychiater weltweit. Da diese Störungen sowohl Gemeinsamkeiten mit bipolaren Erkrankungen als auch mit den Schizophrenien aufweisen, wird ihnen vielfach eine Zwischenposition zwischen diesen beiden Erkrankungsgruppen zugesprochen. In der französischen psychopathologischen Schule

werden akute vorübergehende psychotische Störungen auch als „*bouffée délirante*“ bezeichnet, die Skandinavier sprechen von „schizophrenieformen“ oder „reaktiven Psychosen“ und die Amerikaner von „schizoaffektiven Psychosen“ (Marneros 2006). In Deutschland schuf Leonhard (1961) das Konzept der „zykloiden Psychosen“. Die Grundidee war, eine von den Schizophrenien und affektiven Störungen unabhängige nosologische Entität von endogenen Psychosen zu schaffen. Neben den zykloiden Psychosen beschrieb Leonhard die Kategorien „systematische“ und „unsystematische Schizophrenie“ im Rahmen eines Gesamtkonzeptes von Erkrankungen mit „schizophrenieformer“ Symptomatik. Innerhalb der zykloiden Psychosen unterschied Leonhard drei Untergruppen. Bei primär affektiven Symptomen sprach Leonhard von einer „Angst-Glücks-Psychose“, bei dominierenden Denkstörungen von einer „Erregt-gehemmten Verwirrtheitspsychose“ und bei im Vordergrund stehenden psychomotorischen Symptomen von einer „Hyperkinetisch-akinetischen Motilitätspsychose“. Jede dieser Untergruppen ist durch enge diagnostische Kriterien definiert. Zyklode Psychosen verlaufen typischerweise phasisch. Diese Phasen sind meistens kurz, können jedoch auch längere Zeit andauern und gehen mit einer akut beginnenden und sehr häufig wechselnden Symptomatik einher. Definitionsgemäß führen die zykloiden Psychosen nicht zu einer Residualsymptomatik und haben eine dementsprechend gute Prognose.

Die diagnostische Stabilität ist bei den akuten psychotischen Störungen gering. In Arbeiten von Singh et al. (2004) und Castagnini et al. (2008) behielt in einem definiertem Intervall nur etwa ein Drittel der Patienten die Diagnose „akute vorübergehende psychotische Störung“. Ein weiteres Drittel wurde im Verlauf den Schizophrenien zugeordnet, ein Fünftel den affektiven Störungen.

Therapeutisch werden sowohl eine medikamentöse Therapie als auch eine psychoedukative Therapie empfohlen (Jäger et al. 2007). An Medikamenten werden unter anderem Antipsychotika, Benzodiazepine und Antidepressiva verordnet. Problematisch ist die hohe Rezidivrate bei den akuten psychotischen Störungen, so geben z.B. Marneros et al. (2003) eine Rezidivrate von 77%, Singh et al. (2004) eine Rate von 38% an. Um die Rezidivrate möglichst klein zu halten, ist eine medikamentöse und psychologische, vor allem psychoedukative Therapie auch nach Abklingen der Symptome von Vorteil (Jäger et al. 2007). Die möglichen Nebenwirkungen einer antipsychotischen Medikation sollten dennoch insbesondere bei Symptomfreiheit der Patienten therapeutisch abgewogen werden (Jabs et al. 2002). In einer Follow-Up-

Studie wurden Patienten mit Schizophrenie (überwiegend Positivsymptomatik) mit akuten psychotischen Patienten hinsichtlich des Outcomes nach 7 bzw. 12 Jahren verglichen. 30% der akuten psychotischen Patienten konnte ohne Medikation auskommen im Vergleich zu 0% innerhalb der Schizophreniegruppe (Pillmann und Marneros 2005). Eine andere Studie zeigte, dass Patienten mit akuter psychotischer Störung im Vergleich zu Schizophrenen einerseits eine bessere prämorbid soziale Adaptation aufweisen, andererseits später unter weniger psychologischen Beeinträchtigungen leiden (Marneros 2003).

Kritisch diskutiert werden die Kriterien der ICD-10 zu den akuten vorübergehenden psychotischen Störungen. Da nach Meinung einiger Autoren diese unter anderem die Symptome nicht ausreichend differenzieren sowie unklare Aussagen zur Prognose treffen, wird die zusätzliche Anwendung der Klassifikation der zykliden Psychosen von Leonhard im Rahmen klinischer Studien empfohlen (Jabs et al. 2002). Die Einordnung anhand der Kriterien von Leonhard kann die diagnostische Stabilität im Verlauf erhöhen, wie Beckmann et al. (1990) in einer Follow-Up-Studie zeigen konnten.

Einige Studien der letzten Jahrzehnte ermittelten verschiedene morphologische und funktionelle Befunde, alle mit dem gemeinsamen Ziel, die zykliden Psychosen von den Schizophrenien und affektiven Störungen schon bei Diagnosestellung differenzieren zu können, da allein die Symptomatik dieser Erkrankungen sehr ähnlich aussehen kann. Franzek et al. (1996) diagnostizierten bei psychotischen Patienten mit beidseitigen Ventrikelvergrößerungen im Computertomogramm einen hohen prozentualen Anteil an zykliden Psychosen. Diese Abnormitäten geben Hinweise auf eine pränatale Hirnschädigung als möglichen Risikofaktor für zyklide Psychosen (Jabs et al. 2002). In einer Untersuchung des cerebralen Blutflusses konnten Warkentin et al. (1992) eine regionale Blutflusssteigerung in okzipitalen Hirnanteilen im Rahmen der akuten psychotischen Symptomatik aufzeigen. Jabs et al. (2001) ermittelten mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie eine erhöhte Echogenität der Substantia nigra bei zykliden Psychosen.

Anhand von Ergebnissen einer Familienstudie, in der Patienten mit zykliden Psychosen mit Patienten mit bipolaren Störungen verglichen wurden, wird angenommen, dass eine genetische Komponente in der Ätiologie der zykliden Psychosen eine eher untergeordnete Rolle spielt (Jabs et al. 2006).

Für die zykliden Psychosen spezifische Ergebnisse konnten in der Elektrophysiologie aufgezeigt werden. So ermittelten Strik et al. (1997) erhöhte Amplituden des P300-Potentials mit Betonung der linken Hemisphäre bei Patienten mit zykliden Psychosen. Bei Patienten mit Schizophrenie waren die Amplituden überwiegend vermindert und zur rechten Hemisphäre verlagert. Diese Befunde sprechen unter anderem für eine zerebrale Übererregung bei zykliden Psychosen (Müller et al. 2001). Anhand der Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen des Frontalhirns werden bei zykliden Psychosen im Vergleich zu Schizophrenien weniger schwere Funktionsstörungen in präfrontalen Hirnarealen angenommen (Ehlig et al. 2005). Die akuten vorübergehenden psychotischen Störungen sind im Vergleich zur Schizophrenie bislang nur in wenigen klinischen Studien untersucht worden.

1.3 Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie

Die Ätiologie der Schizophrenie ist trotz vieler Modelle noch weitgehend unbekannt. Es wird eine multifaktorielle Genese angenommen, bei der vor allem die genetische Prädisposition, biochemische Veränderungen, Hirnentwicklungsstörungen, umweltbedingte Risikofaktoren und soziopsychologische Einflüsse eine Rolle spielen.

1.3.1 Genetische Prädisposition

Dass genetische Faktoren das Risiko an Schizophrenie zu erkranken erhöhen, gilt durch verschiedene Studien als belegt (z.B. Kendler und Gardner 1997). Kinder eines an Schizophrenie erkrankten Elternteils haben ein Risiko von ca. 9-16% selbst zu erkranken. Das entspricht etwa einem 10-fach höheren Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Geschwister schizophrener Patienten haben ein Risiko von 6-12%, Enkel etwa 3%; sind beide Elternteile erkrankt, steigt das Risiko bis auf 50% (Gleixner et al. 2004). Bei eineiigen Zwillingen beträgt die Erkrankungskorrelation 30-80%. Dies spricht für die erhebliche Bedeutung eines genetischen Faktors (Cannon et al. 1998). Auch Adoptionsstudien liefern interessante Ergebnisse. So haben adoptierte Kinder, die von schizophrenen Eltern stammen ein höheres Risiko zu erkranken, als bei schizophrenen Adoptiveltern aufgewachsene Kinder gesunder Eltern (Kendler et al. 1994).

Insgesamt wird aufgrund der Risikostruktur ein polygenes Vererbungsmuster angenommen. Inzwischen konnten einige Gene identifiziert werden, unter anderen Neuregulin-1, Dysbindin und der Genort G-72 mit dem kodierenden Gen für den D-Aminosäure-Oxidase-Aktivator (Harrison und Weinberger 2005). Dennoch können diese sehr aufschlussreichen Befunde keinen direkten kausalen Zusammenhang darstellen, eher zeugt das Vorhandensein bestimmter Allele von einem vermehrten Risiko zur späteren Entwicklung einer Schizophrenie. So kodieren die Gene für Proteine, die einerseits für die Proliferation und Migration von Nervenzellen zuständig sind, andererseits auch in der Funktion der Synapse interagieren (Klosterkötter 2008).

1.3.2 Biochemische Veränderungen

Die Dopaminhypothese (Snyder 1976), die als Ursache psychotischer Symptome eine erhöhte Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt beschrieb, gehört zu einem weiteren Baustein in der Ursachenforschung der Schizophrenie. Hier wurde versucht, aus der Wirksamkeit der klassischen Neuroleptika, welche als Antagonisten am D₂-Rezeptor wirken, bzw. der psychotisch wirkenden Amphetamine (Dopaminagonisten), mit einem biochemischen Modell die schizophrene Symptomatik zu erklären. Dieses Modell wurde unter anderem von Weinberger et al. (1988) und Davis et al. (1991) spezifiziert. Die Positivsymptome werden mit einer dopaminergen Hyperaktivität in limbischen Anteilen des Temporalhirns, die Negativsymptome mit einem Dopaminmangel vor allem im präfrontalen Cortex in Verbindung gebracht.

Seit einigen Jahren wird mit Glutamat ein weiterer Transmitter mit der Entstehung schizophrener Symptome in Zusammenhang gebracht. Die Glutamathypothese wurde unter anderem aufgrund der Wirkung von Glutamatantagonisten, wie Phencyclidin, und verwandten Substanzen, wie dem Narkosemittel Ketamin, entwickelt, welche experimentelle Psychosen auslösen können, die sowohl mit Positiv- als auch mit Negativsymptomatik einhergehen. Dadurch wird angenommen, dass glutamaterge Defizite, vor allem in kortikalen Regionen, psychotische Symptome erklären können (Goff und Coyle 2001).

Auch über den Serotoninrezeptor wird im Hinblick auf die Pathogenese der Schizophrenie viel geforscht, da bestimmte Halluzinogene über das serotonerge System wirken (Penington und Fox 1994).

Zusammenfassend lässt sich modellhaft darstellen, dass die schizophrene Symptomatik wohl auf Störungen in der dopaminergen und glutamatergen Transmission und gegenseitiger Interaktion selbiger beruht, wobei die relevanten biochemischen Wechselwirkungen in der Realität allerdings erheblich komplizierter und bei weitem noch nicht aufgeklärt sind.

1.3.3 Soziopsychologische Einflüsse

Als Auslöser für akute Psychosen werden häufig belastende Lebensereignisse im Umfeld des Patienten beobachtet (Das et al. 1997). Dazu gehören Todesfälle in der Familie, Berentung, Arbeitsplatzverlust und Beziehungskrisen. Dabei ist bemerkenswert, dass überwiegend Positivsymptome durch emotionale Stresssituationen bei den Patienten hervorgerufen werden. Einen großen Einfluss auf den Ausbruch der schizophrenen Erkrankung hat das soziale Gefüge, in dem der Patient verankert ist. So führt z.B. übermäßige Kritik am Patienten durch sein familiäres Umfeld (high-expressed-emotion-families) zur deutlichen Erhöhung seiner Rückfallquote (King 2000).

1.3.4 Umwelteinflüsse und Risikofaktoren

Verschiedene Umwelteinflüsse und Risikofaktoren erhöhen die Erkrankungswahrscheinlichkeit für eine schizophrene Erkrankung. Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (Brown 2006), das Aufwachsen in Großstädten, ein niedriger noch normgerechter Intelligenzquotient und Drogenkonsum sind hier zu nennen. Diese erhöhen das Risiko um etwa vier Prozent (Klosterkötter 2008).

1.3.5 Verbindung zur Bildgebung

Schon seit über 100 Jahren sind die Wissenschaftler auf der Suche nach einer Anomalie oder Pathologie im menschlichen Gehirn, welche für die Symptome der

Schizophrenie verantwortlich und vor allem spezifisch ist. Die Schwierigkeit bestand und besteht noch, die Vielzahl der mittlerweile vorliegenden hirnstrukturellen Befunde, und inzwischen auch die Befunde der modernen Bildgebung, in einen ätiopathologischen Zusammenhang zu bringen und daraus ein Erklärungsmodell zu entwickeln. Eine oft zitierte Hypothese hat Weinberger 1987 beschrieben. Ihm zufolge ist der entscheidende pathologische Defekt des Gehirns schon während der frühen Hirnentwicklung entstanden, nämlich vermutlich im zweiten Schwangerschaftsdrittel. Diese Läsion verhindert eine regelrechte Weiterentwicklung bestimmter Hirnregionen, der Defekt wird aber erst im frühen Erwachsenenalter symptomatisch, wenn die Funktionsstörungen bestimmter Hirnregionen manifest werden und erste psychotische Symptome beim Patienten auftreten. Zubin und Spring (1977) beschrieben dies als *Vulnerabilitäts-Stress-Modell*. Es besagt, dass der Ausbruch der Erkrankung von zwei Faktoren abhängt. Einerseits von einer anlagebedingten oder erworbenen Vulnerabilität als Disposition, andererseits von zusätzlichen Stressfaktoren, die letztendlich zur Manifestation der Erkrankung führen. Die genaue Ursache dieses Entwicklungsdefekts ist noch nicht hinreichend geklärt. Genetische Faktoren, biochemische Veränderungen, soziopsychologische Einflüsse und Umwelt- und Risikofaktoren werden hiermit in Zusammenhang gebracht.

In einem gewissen Konflikt zu dieser Theorie steht das Modell der „Neurodegeneration“ als ursächlicher Faktor für die Schizophrenie, wofür es ebenfalls hinweisende Befunde gibt. Das Fehlen von Gliosis und das Vorhandensein von recht diskreten und im Verlauf auch nur gering progredienten Volumenveränderungen in spezifischen Hirnarealen bei schizophrenen Patienten, lässt sich dieses Modell jedoch nur schwer etablieren (Weinberger 2002).

1.4 Hirnmorphologische Befunde bei Schizophrenie

Seit vielen Jahrzehnten ist die Schizophrenieforschung auf der Suche nach hirnstrukturellen Veränderungen, durch die die Symptome der Erkrankung bedingt sein könnten. Dabei bieten die technischen Möglichkeiten heutzutage - vor allem die Magnetresonanztomographie - inzwischen gute Voraussetzungen für die *in-vivo*-Analyse des zentralen Nervensystems. In den letzten Jahrzehnten konnten bereits

zahlreiche hirmorphologische Veränderungen bei schizophrenen Patienten festgestellt werden.

Die ersten Ergebnisse betrafen die Seitenventrikel, die bei Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erweitert waren (Johnstone et al. 1976). Diese Befunde konnten in vielen weiteren Studien bestätigt werden. Deshalb gelten vergrößerte Seitenventrikel bei Schizophrenen als eines der robustesten Ergebnisse, obwohl diese Befunde keineswegs spezifisch für die schizophrene Erkrankung sind, da sie ebenfalls bei Morbus Alzheimer, Chorea Huntington und beim Hydrozephalus beobachtet werden (Shenton et al. 2001). Des Weiteren beschreiben einige Autoren eine selektive Vergrößerung des Temporalhorns der Seitenventrikel, welche vermutlich durch Volumenreduktionen der an das Temporalhorn angrenzenden Hirnstrukturen bedingt ist (Niemann et al. 2000). Viele Studien fanden auch Vergrößerungen des dritten Ventrikels (McCarley et al. 1999, Shenton et al. 2001). Da der Thalamus dort eng benachbart ist, ist es möglich, dass diese Vergrößerung mit Abnormalitäten des Thalamus assoziiert ist (Andreasen et al. 1999). Vergrößerungen des vierten Ventrikels konnten in über 80% der Studien nicht beschrieben werden (Shenton et al. 2001).

Wright et al. (2000) stellten Volumenabnahmen im Gesamthirnvolumen von bis zu 2% bei Patienten mit Schizophrenie fest. Shenton et al. (2001) konnten bei rund 80% der untersuchten Studien keine signifikanten Unterschiede im Gesamthirnvolumen beschreiben.

Die meisten positiven Befunde sind jedoch im Temporallappen lokalisiert. Hier wurden hauptsächlich Volumenverminderungen im Hippocampus, *Gyrus parahippocampalis* und im *Gyrus temporalis superior* sowie in der Amygdala ermittelt, welche meist in einer Größenordnung von 4-6% lagen (Wright et al. 2000). Wurde in früheren Studien überwiegend der Temporallappen als Ganzes untersucht (Suddath et al. 1989), lassen die neueren Studien aufgrund einer höheren Bildauflösung genauere Untersuchungen hinsichtlich der Feinstrukturen des medialen Temporallappens zu. Auf die Ergebnisse bisheriger volumetrischer Untersuchungen des Hippocampus soll in einem gesonderten Kapitel (Kapitel 1.5) eingegangen werden.

Das Frontalhirn ist in der Schizophrenieforschung aufgrund der Verhaltensauffälligkeiten von schizophrenen Patienten ebenfalls von Bedeutung. Die Befunde sind hier jedoch nicht eindeutig. Die meisten Autoren beschreiben Volumenreduktionen in präfrontalen und orbitofrontalen Bereichen (Giuliani et al. 2005,

Shenton et al. 2001). Weitere signifikante Volumenverminderungen betrafen unter anderem das anteriore Cingulum (Choi et al. 2005).

Im Kleinhirn werden überwiegend keine signifikanten Volumenveränderungen nachgewiesen (Shenton et al. 2001). Levitt et al. (1999) beobachteten jedoch sowohl eine verstärkte Asymmetrie des Cerebellums als auch eine Volumenzunahme des *Vermis* bei Schizophrenen.

Subkortikale Anomalien zeigen sich im Balken, den Basalganglien und im Thalamus. Bei der Volumetrie des Thalamus ergeben sich Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von benachbarten Strukturen, da der Übergang von der grauen Substanz des Thalamus zur weißen Substanz sehr fließend ist. Signifikante Veränderungen konnten nur wenige Studien nachweisen. Die Basalganglien waren bei schizophrenen Patienten in vielen Arbeiten vergrößert abgebildet. Bei der Volumetrie des *Corpus callosum* divergieren die methodischen Ansätze der Arbeitsgruppen, hier konnten keine eindeutigen Ergebnisse nachgewiesen werden (Shenton et al. 2001).

Die Ergebnisse von *post-mortem* Studien replizieren einerseits und widerlegen auch andererseits die Befunde der bildgebenden Verfahren. So werden eine Abnahme des Hirngewichts, Vergrößerungen im Bereich der Basalganglien, Erweiterungen der Seitenventrikel und Volumeabnahmen im Temporallappen - insbesondere im Hippocampus, *Gyrus parahippocampalis*, im Entorhinalkortex und im superioren Temporalgyrus – beobachtet (Heckers et al. 1991, Brown et al. 1986). Jedoch konnten weitere Untersuchungen die Befunde nicht immer bestätigen (Heckers et al. 1990). Histologisch wurde ein neuronaler Zellverlust im Hippocampus nachgewiesen (Falkai und Bogerts 1986), der jedoch ohne eine gliotische Reaktion vonstatten geht (Weinberger 2002). Im Frontalkortex und Cingulum konnten bei schizophrenen Patienten Defizite in der Neuronenstruktur aufgezeigt werden. Diese zeigten sich am ehesten mit einer Größen- und Dichteverringerng der Zellen (Benes et al. 1991).

In Zusammenschau der neuropathologischen und der bildgebenden Befunde erhärtet sich die Theorie, dass vor allem Abnormitäten in den Faserverbindungen zwischen temporolimbischen und frontalen Arealen für die gestörte Konnektivität bei schizophrenen Psychosen verantwortlich sind (Kalus et al. 2008).

1.5 Der Hippocampus

1.5.1 Anatomie

Der Hippocampus wurde zuerst im Jahre 1587 von Arantius beschrieben. Er verglich die Vorwölbung im medialen Temporallappen mit einem *hippocampus* (lat. Seepferdchen). Ein weiterer Begriff, der der „Seidenraupe“, wurde auch zu dieser Zeit beschrieben. 1729 illustrierte J.G. Duvernoy erstmalig den Hippocampus, und auch er wollte sich zwischen Seepferdchen und Seidenraupe nicht festlegen. Später prägten die Anatomen weitere Begriffe, wie *Cornu ammonis* (nach dem ägyptischen Gott Amun) und *pes hippocampi*. Man nimmt an, dass die Anatomen sich ein mythologisches Wesen vorstellten, welches im vorderen Teil zwei Füße - *pes* - hat, ähnlich denen eines Pferdes, und der Körper im hinteren Teil einem geschuppten Fischeschwanz entsprach. In der Literatur findet man verschiedene Nomenklaturen und Einteilungen. Zuerst sei der Begriff der Hippocampusformation genannt. Darunter versteht man eine Einheit von *Cornu ammonis*, *Gyrus dentatus* und *Subiculum*. Der eigentliche Hippocampus besteht aus dem *Cornu ammonis* und dem *Gyrus dentatus*, wobei diese beiden Strukturen ineinander eingerollt sind und durch den *Sulcus hippocampalis* getrennt werden. In seiner rostro-kaudalen Ausdehnung wird der Hippocampus in ein vorderes - Kopf (*caput*) -, mittleres - Körper (*corpus*) - und hinteres Segment - Schwanz (*cauda*) - eingeteilt (Abbildung 1.1, Duvernoy 1998).

Das *Cornu ammonis* wird im intraventrikulären Teil vom *Alveus* bedeckt. Der *Alveus* ist eine dünne Faserschicht, die den Hippocampus umhüllt. Er beinhaltet überwiegend efferente Fasern von hippocampalen Neuronen. Eine andere, nach histopathologischen Kriterien getroffene Einteilung unterscheidet vier Felder des *Cornu ammonis* (CA₁ - CA₄), abgeleitet von der Morphologie der Pyramidenzellen und der Zytoarchitektur in coronaren Schnitten. Das *Subiculum* stellt eine Übergangsregion vom Hippocampus zum entorhinalen Cortex dar (Abbildung 1.2).

Hinsichtlich seiner Konnektivität ist der Hippocampus durch Nervenfasern eng mit Thalamus, Cingulum, präfrontalem Cortex, Amygdala und Striatum verbunden (Kalus et al. 2008).

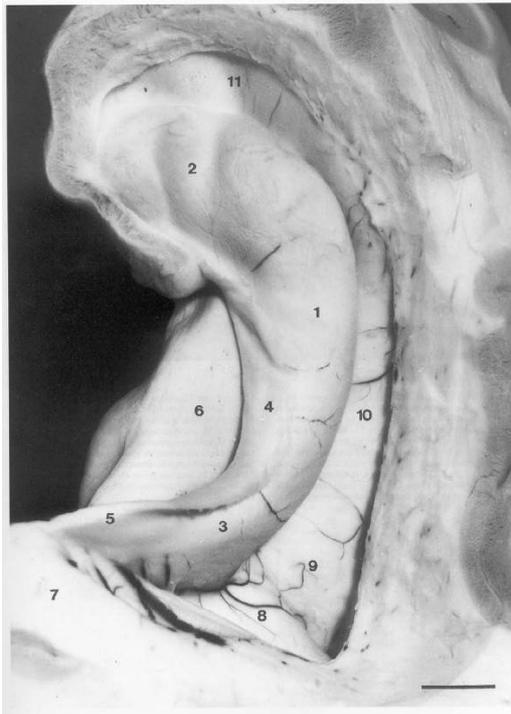


Abbildung 1.1,
Intraventrikuläre Ansicht des Hippocampus:

- 1 Hippocampuskörper
- 2 Hippocampuskopf
- 3 Hippocampusschwanz
- 4 Fimbriae
- 5 Crus fornicis
- 6 Subiculum
- 7 Splenium Corpus callosi
- 8-11 Anteile des Seitenventrikels

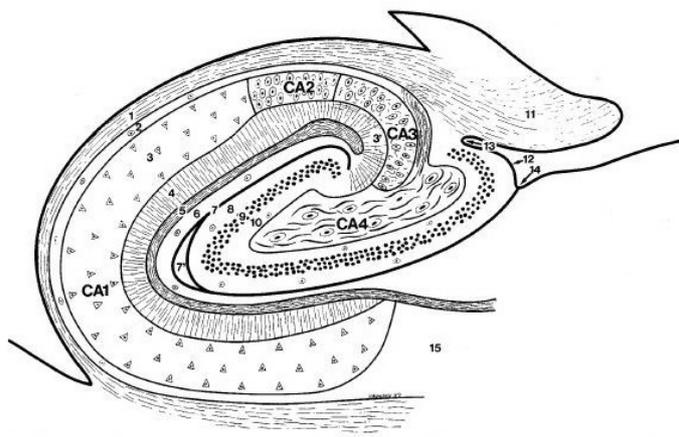


Abbildung 1.2,
Struktur des Hippocampus, coronarer Schnitt

- 1-4 Cornu ammonis (CA1-CA4)
- 8-10 Gyrus dentatus
- 11 Fimbriae
- 12-14 Sulcus
- 15 Subiculum

aus Duvernoy, The Human Hippocampus (1998)

1.5.2 Volumetrische Befunde des Hippocampus

Veränderungen des Hippocampus werden nicht nur bei Schizophrenie beschrieben. Bei vielen anderen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, anderen Demenzen, Epilepsie, Morbus Parkinson, Depression, Borderline Persönlichkeitsstörung und Alkoholismus wurden Volumenverminderungen des Hippocampus beobachtet (Geuze et al. 2005). Obwohl die Hippocampusläsionen bei Schizophrenie inzwischen sehr konsistent aufgezeigt werden konnten, sind sie jedoch keineswegs spezifisch für die Erkrankung.

So konnten Pruessner et al. (2001) bei gesunden Männern ab dem 30. Lebensjahr einen hippocampalen Volumenverlust um etwa 1,5% pro Jahr beschreiben.

In vielen früheren Studien wurde der Hippocampus nicht separat vermessen. Dort erfolgte die gemeinsame Messung von Amygdala und Hippocampus als sogenannter Amygdala-Hippocampus-Komplex (AHC, z.B. DeLisi et al. 1995, Rossi et al. 1994). Dies war bedingt durch die - aufgrund der damals noch geringen Auflösung - schwere bildmorphologische Abgrenzbarkeit von Hippocampus und Amygdala. Diese Befunde sind hinsichtlich ihrer funktionellen Einordnung jedoch problematisch, da inzwischen bekannt ist, dass sich die beiden Hirnanteile funktionell stark unterscheiden. Der Amygdala wird vor allem eine Beteiligung bei emotionalen Prozessen, dem Hippocampus eher mnestiche Funktionen sowie die Mitwirkung bei der räumlichen Orientierung zugesprochen (Duvernoy 1998). Durch die bessere Auflösung heutiger MRT-Scanner und die Kippung der Datensätze auf die Ebene des Hippocampus lassen sich die Grenzen von Amygdala und Hippocampus eindeutiger bestimmen (Geuze et al. 2005).

In der Vergangenheit konnten bei der Untersuchung des Amygdala-Hippocampus-Komplexes interessante Befunde aufgezeigt werden. Rossi et al. (1994) wiesen z.B. einen Volumenverlust mit linksseitiger Betonung bei schizophrenen Männern nach. Weiterhin beschreiben DeLisi et al. (1995) in einer longitudinalen Studie bei Patienten mit chronischer Schizophrenie einen fortschreitenden Volumenverlust im Amygdala-Hippocampus-Komplex. Wood et al. (2001) konnten solche Verlaufsveränderungen in den Hippocampi von ersterkrankten schizophrenen Patienten jedoch nicht bestätigen. Yoshida et al. (2009) ermittelten im Amygdala-Hippocampus-Komplex in einer longitudinalen Untersuchung auch bei chronisch schizophrenen Patienten keine signifikante Befundprogression.

Einige Autoren befassten sich speziell mit im Kindesalter manifestierter Schizophrenie, die bekanntlich eine deutlich schlechtere Prognose hat. Dabei konnten einerseits Volumenverluste des linken Hippocampus nach einer zweijährigen Krankheitsdauer (Jacobsen et al. 1998), andererseits aber auch bilateral verminderte Volumina aufgezeigt werden (Giedd et al. 1999). Matsumoto et al. (2001) beschreiben hier jedoch keine signifikanten Befunde.

Untersucht man Patienten, bei denen erst *eine* Episode psychotischer Symptome aufgetreten ist, sind uni- und bilaterale Volumenverluste nachweisbar, jedoch finden

sich auch hier widersprüchliche Ergebnisse. Einige Autoren ermittelten Volumenabnahmen im linken Hippocampus (Velakoulis et al. 1999, Kubicki et al. 2002), andere beidseitige (Sumich et al. 2002) bzw. keine Veränderungen (Laakso et al. 2001). Lawrie et al. (1999) konnten bei gesunden Patienten, die ein hohes Risiko haben an Schizophrenie zu erkranken, einen kleineren linken AHC nachweisen. In der gleichen Studie wurden als Vergleichsgruppe zusätzlich noch Patienten mit der ersten Episode schizophrener Symptomatik untersucht. Bei ihnen zeigte sich eine weitere Volumenminderung im linken AHC im Vergleich zu Hochrisikopatienten und Gesunden. Beidseits verkleinerte Hippocampi bei Hochrisikopatienten konnten Keshavan et al. (2002) ermitteln.

Einige Studien konnten einen bilateralen Volumenverlust des Hippocampus bei Schizophrenie aufzeigen, wobei dieser sich proportional zur Schwere der Symptome darstellte (Bogerts et al. 1993, Flaum et al. 1995).

In einer Zwillingsstudie konnten Baaré et al. (2001) nachweisen, dass Zwillinge, von denen ein Patient an Schizophrenie erkrankt ist, verglichen mit gesunden Zwillingen kleinere Hippocampi haben.

Bisher konnte jedoch kein genaueres Areal des Hippocampus für die Volumendefizite identifiziert werden. Was die Subregionen des Hippocampus angeht, ist die Studienlage widersprüchlich, zumal hier bislang nur wenige Studien existieren. Sowohl im anterioren als auch im posterioren Hippocampus werden Volumenabnahmen beobachtet. Becker et al. (1996) und Velakoulis et al. (2001) konnten Volumenverluste in den posterioren Anteilen beider Hippocampi nachweisen, Pegues et al. (2003) und Narr et al. (2004) in den anterioren Anteilen.

Einige Autoren beschrieben unilaterale Volumenminderungen des linken Hippocampus (Shenton 1992), andere konnten keine Volumenunterschiede im Vergleich zu Gesunden nachweisen (Zipursky et al. 1994). Velakoulis et al. (2000) postulieren ein Modell, in dem die Vulnerabilität für die schizophrene Erkrankung sich in Form eines substanzgeminderten linken Hippocampus, die Phase der chronischen Erkrankung sich in Form eines bilateralen Volumenverlustes zeigt. Nelson et al. (1998) ermittelten in einer Meta-Analyse von chronisch Schizophrenen eine bilaterale Volumenreduktion um etwa 4%, wobei die Studien zum Teil nicht den Hippocampus separat, sondern auch zusammen mit den Mandelkernen als Hippocampus-Amygdala-Komplex untersuchten. Steen et al. (2006) beschreiben in einer Meta-Analyse von Schizophrenen in der ersten Episode einen Volumenverlust beider Hippocampi um 8%. Die Meta-Analyse von

Wright et al. (2000) ergab moderate 5% im rechten und 6% im linken Hippocampus. Inzwischen haben einige Studien auch Asymmetrien und Formveränderungen des Hippocampus bei Schizophrenie beobachtet, die jedoch nicht immer mit Volumenminderungen einhergingen (Csernansky et al. 1998). Velakoulis et al. (2001) wiesen bei schizophrenen Patienten einen selektiven Substanzverlust hinter dem Hippocampuskopf nach.

2 Herleitung der Fragestellung

Psychische Erkrankungen spielen in unserer Gesellschaft eine große Rolle. Sie sind sowohl eine der häufigsten Ursachen einer Berufsunfähigkeit als auch im sozialen Umfeld der betroffenen Personen mit vielen Problemen verbunden. An Schizophrenie Erkrankte bilden in Deutschland die größte Gruppe der stationären Einweisungen in Krankenhäuser mit psychiatrischen Abteilungen. Dauerhospitalisierung ist eine häufige Komplikation im Verlauf der schizophrenen Erkrankung: zwei Drittel der Dauerhospitalisierten in der Psychiatrie sind schizophrene Patienten. Im Langzeitverlauf von Schizophrenien kommt es neben den Phasen der akuten Psychose allmählich zur Ausbildung eines schizophrenen Residuums. Dabei zeigen sich bei den Patienten Symptome der motorischen Verlangsamung, kognitive Störungen, verminderte Aktivität und im Endeffekt ein stetiges Nachlassen beruflicher und sozialer Leistungsfähigkeit.

Durch die Ergebnisse viele klinischer, neuropsychologischer, histologischer und bildgebender Untersuchungen wurden verschiedene Teile und Strukturen des menschlichen Gehirns identifiziert, die eine wichtige Funktion in der neuronalen Informationsverarbeitung innehaben. Im Rahmen der psychiatrischen Erkrankungen sind vor allem frontale und limbische Areale sowie deren Verbindungen untereinander in den Mittelpunkt der Forschungen der letzten Jahrzehnte getreten. Dem Hippocampus als wichtiger Schaltstation verschiedener kognitiver Prozesse mit zahlreichen neuronalen Verknüpfungen mit anderen Hirnarealen wird in der Pathogenese verschiedener schizophrenen Symptome eine besonders wichtige Bedeutung zugesprochen.

Inzwischen konnten in einer Vielzahl der Studien Veränderungen des Hippocampus bei Schizophrenie beobachtet werden. Dennoch ist die Interpretation dieser Befunde für das umfassende Verständnis der Pathogenese der Schizophrenie bis heute nicht eindeutig geklärt. Ist die Pathologie im Hippocampus bei Geburt schon vorbestehend und schreitet sie im Verlauf der schizophrenen Erkrankung weiter voran? Ist der Hippocampus als Ganzes volumenalteriert oder sind seine Subregionen selektiv betroffen? Sind bestimmte Alterationen des Hippocampus charakteristisch für bestimmte Formen psychotischer Störungen? Abgesehen von der großen Gruppe der psychischen Erkrankungen, welche anderen Faktoren können morphologische Veränderungen des Hippocampus hervorrufen?

Die moderne Psychiatrie hat das Ziel, Korrelate der Symptome der Schizophrenie auf molekularer, zellulärer und makroskopischer Ebene zu finden. Durch den Fortschritt der Technologie haben sich inzwischen Verfahren etabliert, die es möglich machen, funktionelle, metabolische und strukturelle Störungen nichtinvasiv aufzuzeigen. Vor allem die Entwicklung und Weiterentwicklung der Kernspintomographie, die es heutzutage mit hochauflösenden Schnittbildern erlaubt, selbst kleinste hirmorphologische Veränderungen darzustellen, ist von großer Bedeutung hinsichtlich der nichtinvasiven Untersuchung von größeren Patientenkollektiven.

Wie in der Einleitung dargestellt, treten psychotische Symptome nicht nur bei Schizophrenien auf. Eine weitere wichtige und häufige Krankheitsgruppe bilden die akuten vorübergehenden psychotischen Störungen. Dabei handelt es sich um eine zeitlich begrenzte Psychose, bei der auch alle Symptome einer schizophrenen Störung vorkommen können. Sie bildet sich jedoch innerhalb weniger Wochen zurück. Wesentlicher Unterschied zu den schizophrenen Psychosen ist, dass es bei den akuten vorübergehenden psychotischen Störungen zu einer vollständigen Rückbildung der psychopathologischen Symptomatik kommt und sich im Langzeitverlauf, auch nach dem Auftreten mehrerer Rezidive, kein Residualsyndrom ausbildet. Akute vorübergehende Psychosen haben somit eine erheblich bessere Langzeitprognose als die Schizophrenien und bedingen daher gänzlich andere therapeutische Erwägungen. Eine sichere klinische Unterscheidung zwischen den beiden Störungsgruppen ist daher von entscheidender Bedeutung für die Beratung der betroffenen Patienten, gelingt aber in der Praxis aufgrund der ähnlichen Symptomatik beider Krankheitsbilder vielfach bei der Erstmanifestation einer psychotischen Erkrankung noch nicht. Zusätzliche diagnostische Unterscheidungskriterien, etwa Unterschiede in der Hirnstruktur, könnten daher von großer Bedeutung für die klinische Praxis sein. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Langzeitverlaufsformen der beiden Erkrankungstypen ist die Annahme naheliegend, dass sich die beiden Krankheitsgruppen hinsichtlich morphologischer Alterationen in den pathogenetisch relevanten Strukturen, also insbesondere auch dem Hippocampus, unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit wurden daher die Hippocampi von Patienten mit Schizophrenie und akuter vorübergehender psychotischer Störung MR-volumetrisch untersucht und die Befunde in Beziehung zu gesunden Kontrollpersonen gesetzt.

Folgende Fragen sollen mit der Untersuchung beantwortet werden:

Finden sich Unterschiede des Hippocampusvolumens bei an Schizophrenie erkrankten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe?

Decken sich die Ergebnisse mit denen der aktuellen Literatur, in welcher Hippocampusveränderungen bei schizophrenen Patienten aufgezeigt wurden?

Finden sich Unterschiede des Hippocampusvolumens bei Patienten mit akuter vorübergehender psychotischer Störung im Vergleich zur Kontrollgruppe, d.h. gibt es Hinweise auf ein anatomisches Korrelat bei dieser vorübergehenden Psychose?

Unterscheiden sich schizophrene Patienten und Patienten mit einer akuten vorübergehenden Psychose hinsichtlich ihrer Hippocampusstruktur?

Zeigen sich Zusammenhänge zwischen den ermittelten Volumina und der Schwere der psychopathologischen Symptome bei den einzelnen Gruppen?

Lassen sich mögliche Veränderungen einzelnen Subregionen des Hippocampus (Kopf, Körper, Schwanz) zuordnen?

Ergeben sich durch die volumetrischen Befunde Anhaltspunkte für eine unterschiedliche Ätiopathogenese von Schizophrenien vs. akuten vorübergehenden psychotischen Störungen?

3 Methodik

3.1 Stichprobe

3.1.1 Überblick

Es wurden insgesamt 51 Personen untersucht, davon 30 Männer und 21 Frauen. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Bern/Schweiz genehmigt. Alle eingeschlossenen Patienten und Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zum Studienprotokoll. Von den 51 Personen litten 20 Patienten an Schizophrenie (F20.-) und 14 Patienten an akuter polymorph psychotischer Störung (APPS, F23.0). Alle psychisch kranken Probanden stammten aus dem stationären Bereich der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie Bern (Direktor: Prof. Dr. W. K. Strik). 17 gesunde Personen dienten als Kontrollgruppe. Bei allen Kontrollpersonen war zum Zeitpunkt der Untersuchung und in der Vorgeschichte keine psychiatrische Erkrankung bekannt. Von allen Teilnehmern wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Beruf und Händigkeit (Edinburgh Inventory, Oldfield 1971) ermittelt, von den Patienten außerdem die Krankheitsdauer und zur Erfassung der Psychopathologie die Punktzahl der PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale, Kay et al. 1987). Bei keinem Patienten bestand eine komorbide Abhängigkeitserkrankung oder eine weitere psychiatrische Störung. Alle Patienten erhielten eine antipsychotische Medikation.

Die Patientenrekrutierung, Aufklärung und psychopathologische Evaluation erfolgten durch Studenten und Ärzte der Psychiatrischen Universitätsklinik Waldau und des Universitätsklinikums Inselspital in Bern. Die psychopathologische Diagnostik bei den psychotischen Patienten erfolgte unabhängig durch zwei erfahrene Psychiater anhand der Forschungskriterien der ICD-10 und nach dem AMDP-System (AMDP 2007).

	Schizophrenie (n=20)	Akute polymorph psychotische Störung (APPS) (n=14)	Kontrollen (n=17)
weiblich	8	6	7
männlich	12	8	10
Alter in Jahren (Mittelwert ± Standardabweichung)	31,2 ± 8,4	31,9 ± 9,8	30,0 ± 6,2
Rechtshänder	20	13	14
Linkshänder	0	1	3

Tabelle 3.1, Stichprobenbeschreibung, n=Anzahl

Die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* ist eine Skala zur Erfassung von psychopathologischen Symptomen und deren Schweregrad. Sie kann sowohl zur Eingangsdiagnostik bei Schizophrenien und schizophrenieformen Störungen als auch zur Messung des Therapieverlaufs angewendet werden. Die Skala besteht aus 30 Items, die je in einer Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem ausgeprägt) abgestuft sind. 7 Items betreffen die Positivsymptomatik (z.B. Wahnideen, Halluzinationen), 7 Items die Negativsymptomatik (z.B. Affektverflachung, emotionaler Rückzug), 16 Items Fragen zur generellen Psychopathologie und zusätzlich 3 Items zur Bestimmung des Aggressionsrisikoprofils. In der Auswertung werden die einzelnen Punktwerte addiert, die Differenz der Punktwerte von Positivsymptomen und Negativsymptomen ist ein Index für die dominierende Symptomatik.

	Schizophrenie	APPS
Positivsymptome	23,58 (5,98)	25,14 (5,11)
Negativsymptome	17,58 (8,87)	14,14 (7,44)
Generelle Psychopathologie	35,00 (6,48)	36,86 (9,75)
Aggressionsrisiko	7,00 (4,28)	5,86 (4,20)
PANSS ges.	76,53 (12,25)	76,93 (14,15)

Tabelle 3.2, Mittelwerte der PANSS-Scores, Standardabweichungen

3.1.2 Schizophrene Patienten

Die Schizophreniegruppe bestand aus 8 Frauen und 12 Männern im Alter von 20 bis 55 Jahren (Mittelwert $31,2 \pm 8,4$ Jahre (\pm Standardabweichung)). Nach den Kriterien der *International Classification of Diseases, Version 10* (ICD-10) litten 16 Patienten unter paranoider Schizophrenie (F20.0), zwei Patienten unter Schizophrenia simplex (F20.6) und jeweils ein Patient unter katatoner (F20.2) bzw. hebefrener Schizophrenie (F20.1). Die mittlere Krankheitsdauer betrug $4,7 (\pm 3,0)$ Jahre. Der mittlere Gesamtscore der PANSS-Skala betrug $76,53 \pm 12,25$, der mittlere Score der Positivsymptome $23,58 \pm 5,98$, der mittlere Score der Negativsymptome $17,58 \pm 8,87$ und der mittlere Score der generellen Psychopathologie $35,00 \pm 6,48$.

3.1.3 Patienten mit akuter polymorpher psychotischer Störung

Die Gruppe der akut polymorph psychotischen Patienten (APPS) umfasste 6 Frauen und 8 Männer im Alter von 19 bis 51 Jahren (Mittelwert $31,9 \pm 9,8$ Jahre). Alle Patienten litten nach der ICD-10 unter einer akuten polymorphen psychotischen Störung ohne Symptome einer Schizophrenie (F23.0). Die mittlere Krankheitsdauer betrug $2,2 \pm 4,7$ Jahre. Der mittlere Gesamtscore der PANSS-Skala betrug $76,93 \pm 14,15$, der mittlere Score der Positivsymptome $25,14 \pm 5,11$, der mittlere Score der Negativsymptome $14,14 \pm 7,44$ und der mittlere Score der generellen Psychopathologie $36,86 \pm 9,75$.

3.1.4 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 7 Frauen und 10 Männern zusammen, deren Alter im Bereich von 22 bis 43 Jahren lag (Mittelwert $30,0 \pm 6,2$ Jahre). Alle Kontrollpersonen waren gesund und hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung und zuvor keine bekannte neuropsychiatrische Erkrankung und keine Abhängigkeitsstörung.

3.2 Craniale MRT-Untersuchung

Die MRT-Datensätze entstanden an einem Sonata 1,5 Tesla Ganzkörperscanner (Siemens Erlangen, Deutschland) im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie (Direktor: Prof. Dr. G. Schroth) des Universitätsspitals Bern (Schweiz),

ausgestattet mit einem 40 mT/m (200mT/m/ms) Gradientensystem und einer CP Standardkopfspule. Als Scannersoftware wurde Syngo MR 2002B (VA21B) genutzt. Die Datensätze wurden mit einer T1-gewichteten, sagittal ausgerichteten dreidimensionalen MPRAGE Sequenz (TR/TE/TI: 2000/ 3.93 / 590 ms, Matrix 256 x 256, Field of View (FOV) 256 x 256 mm, Flip Angle 15°, Slab 160 mm) mit einer Auflösung von 1 x 1 x 1 mm (1 mm³ Isovoxel) erstellt. Zum sicheren Ausschluss pathologischer cerebraler Veränderungen wurde neben der T1-gewichteten Sequenz bei allen Probanden zusätzlich eine coronare FLAIR-Sequenz gemessen, die besonders sensibel für Alterationen der weißen Substanz ist. Alle MRT-Scans wurden von einem erfahrenen Neuroradiologen begutachtet; keiner der eingeschlossenen Probanden wies demnach eine cerebrale Pathologie auf.

3.3 Bilddatenverarbeitung und Volumetrie des Hippocampus

Die 51 MRT-Untersuchungen wurden im DICOM-Format gespeichert und auf CD abgelegt. Die volumetrischen Untersuchungen wurden an der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité (Direktor: Prof. A. Heinz) durchgeführt. Mit der Software BrainVoyager2000 erfolgte zunächst eine Kippung der Datensätze auf die Ebene der Längsachse des Hippocampus. Für diese Berechnung wurden die DICOM-Daten in BrainVoyager2000 geladen, danach wurde ein neuer, unverzerrter dreidimensionaler Datensatz im VMR-Format erzeugt. Daraufhin erfolgte zunächst die Einstellung des rechten Hippocampus in der Sagittalebene. Durch die schrittweise Verschiebung des Winkels zwischen Transversalebene und Coronarebene (Tra<Cor) erfolgte die optimale Ausrichtung der Datensätze auf die Ebene der Längsachse des Hippocampus. Anschließend wurden die neuen VMR-Dateien in das ANALYZE-Format exportiert. Für die volumetrischen Messungen wurde die Software BrainSuite2 verwendet, entwickelt vom Laboratory of Neuroimaging der University of California, Los Angeles (<http://www.loni.ucla.edu/Software/BrainSuite>). Mit diesem Programm ist es möglich, das Gehirn in allen drei Ebenen (coronar, transversal und sagittal) simultan zu betrachten und somit anatomische Grenzen bestmöglich zu erkennen. Die Datensätze wurden aus dem ANALYZE-Format geladen und als Ausgangsebene die coronare Schnittführung gewählt. Bevor mit den volumetrischen Messungen begonnen wurde, geschah noch die Einstellung der geeigneten Vergrößerung und des optimalen

Kontrastes, um die Grenzen zwischen grauer und weißer Substanz sicher erkennen zu können. Die Segmentierung erfolgte nach einem Segmentierungsprotokoll (siehe Kapitel 3.3.1) durch Umfahrung des Hippocampus mit dem Cursor („Tracing“) und farbiger Ausfüllung der geschlossenen Fläche mit einer Funktion des Programms. Das Hippocampusvolumen errechnete das Programm mittels Voxelzählung (1 Voxel [Volumenpixel] = 1 x 1 x 1 mm = 1 mm³) der umfahrenen Flächen aus allen Schichten.

3.3.1 Segmentierungsprotokoll

Zum Zeitpunkt der volumetrischen Messungen war dem Untersucher die Gruppenzugehörigkeit der Patienten nicht bekannt. Die Hippocampusmessungen erfolgten weitestgehend anhand der Protokolle von Jack et al. (1995), Watson et al. (1992), sowie mit Zuhilfenahme eines Hippocampus-Atlanten (Duvernoy 1998). Es wurde von posterior nach anterior gemessen. Die Messungen erfolgten in der Koronarebene, wobei die axialen und sagittalen Schichten bei anatomischen Unklarheiten häufig zu Hilfe genommen wurden (Convit et al. 1999, Pantel et al. 2000). Zum Hippocampus mitberechnet wurden *Subiculum*, *Gyrus dentatus*, *Alveus* und die *Fimbriae hippocampi*. Nicht eingeschlossen wurden der *Gyrus parahippocampalis*, die Amygdala, der *Gyrus fasciolaris* und der *Andreas-Retzius-Gyrus*. Es folgt eine detailliertere Beschreibung der anatomischen Grenzstrukturen und der Abgrenzung der rostro-kaudalen Subregionen des Hippocampus (*Caput*, *Corpus* und *Cauda*).

In den sagittalen Schichten kann der Hippocampus im Längsschnitt gut in seiner Form und Ausdehnung beurteilt werden. Er wird anterior vom uncalen Recessus des Seitenventrikels begrenzt und ist posterior vom Liquor des Seitenventrikels umschlossen. Die obere Begrenzung des *Corpus hippocampi* bilden das Temporalhorn des lateralen Ventrikels und die *Fimbriae hippocampi*, die *Cauda hippocampi* legt sich dem *Pulvinar* an. Inferior lässt sich der Hippocampus gut von der weißen Substanz des *Gyrus parahippocampalis* und des Temporallappens abgrenzen.

Bestimmung der hinteren Hippocampusgrenze

In der Coronarebene wird die Schicht aufgesucht, in der das *Crus fornicis* vollständig sichtbar und abgrenzbar zum Hippocampusschwanz ist. Anschließend wird nach posterior gegangen und diejenige Schicht ermittelt, wo am *Trigonum collaterale* des Seitenventrikels eine ovoide Masse grauer Substanz auftaucht. Diese Schicht wird als posteriore Begrenzung des Hippocampus definiert, hier wird die Markierung des Hippocampus begonnen. Sind die anatomischen Grenzen schwierig zu erkennen, wird die Sagittalebene zu Hilfe genommen.

Vermessung des Hippocampusschwanzes

Die laterale Begrenzung wird durch das *Cornu inferior* des Seitenventrikels gebildet. Ist der *Alveus* zu erkennen, wird er mitmarkiert. Medial wird der Hippocampus im dorsalen Anteil durch die *Cisterna quadrigemini*, im weiter ventralen Anteil durch die *Cisterna ambiens* begrenzt. Medioinferior wird das *Subiculum* eingeschlossen, der *Gyrus parahippocampalis* jedoch nicht. Superior begrenzen *Pulvinar*, *Crus fornicis* und der *Gyrus subspleniale* den Hippocampusschwanz. Inferior schließt sich die weiße Substanz des Temporalmarks an.

Vermessung des Hippocampuskörpers

Lateral begrenzt das inferiore Horn des Seitenventrikels den Hippocampuskörper. Falls es nicht erkennbar ist, wird die Grenze zur weißen Substanz des Temporallappens gezogen. Die *Cisterna ambiens* gilt weiterhin als Leitstruktur, um den medialen Hippocampusrand korrekt zu markieren. Die superiore Begrenzung ist in der Sagittalebene am besten zu erkennen. Sie wird hauptsächlich durch den Hauptanteil des Seitenventrikels und dessen *Cornu inferior* gebildet. Zwischen Ventrikel und Hippocampus befinden sich dorsal der *Alveus* und ventral die *Fimbriae hippocampi*, als weiße Linie gut zu erkennen. Inferior wird die Grenze zur weißen Substanz des Temporallappens und zum *Gyrus parahippocampalis* gezogen.

Vermessung des Hippocampuskopfes

Problematisch bei der Segmentierung des Hippocampuskopfes ist die Begrenzung zur Amygdala. Sie ist durch den *Alveus* zwar gegeben, jedoch ist dieser nicht in allen Schichten zu erkennen. Unter Zuhilfenahme der Transversal- und vor allem der Sagittalebene, kann eine annähernd genaue Unterscheidung vorgenommen werden.

Lateral vom Hippocampuskopf befindet sich das temporale Horn des Seitenventrikels. Zum *Gyrus parahippocampalis* und zum *Gyrus ambiens* erfolgt die mediale Begrenzung. Superior liegen dem Hippocampuskopf der *Alveus*, das inferiore Horn des Seitenventrikels und der *Nucleus caudatus* an. Inferior erstreckt sich die weiße Substanz des Temporallappens.

Unterteilung des Hippocampus in Caput, Corpus und Cauda

In den axialen Schichten ist der gebogene Verlauf des Hippocampuskopfes nach medial nachzuvollziehen. Durch diese Krümmung erscheinen in einigen coronaren Schichten Anteile des uncalen Recessus des Temporalhorns des Seitenventrikels im Übergang vom Hippocampuskörper zum Hippocampuskopf. Somit sind Teile des *Corpus* mit Teilen des *Caput* und des uncalen Recessus gemeinsam auf etwa ein bis vier coronaren Schichten abgebildet. Diese Schichten, in denen der uncale Recessus, *Caput* und *Corpus hippocampi* abgebildet sind, werden addiert und im Anschluss durch zwei geteilt. Die anterioren Volumina werden dem Hippocampuskopf, die posterioren Volumina dem Hippocampuskörper zugerechnet.

Die Grenze zwischen Hippocampuskörper und Hippocampusschwanz kann anhand anatomischer Kriterien nicht sicher definiert werden. In dieser Arbeit erfolgt die Unterteilung rein rechnerisch. Die vorderen zwei Drittel der Schichten des gesamten *Corpus/Cauda*-Anteils werden dabei dem Hippocampuskörper, das hintere Drittel dem Hippocampusschwanz zugeteilt.

Segmentierung des Hippocampus (Abbildungen 3.1 bis 3.4)

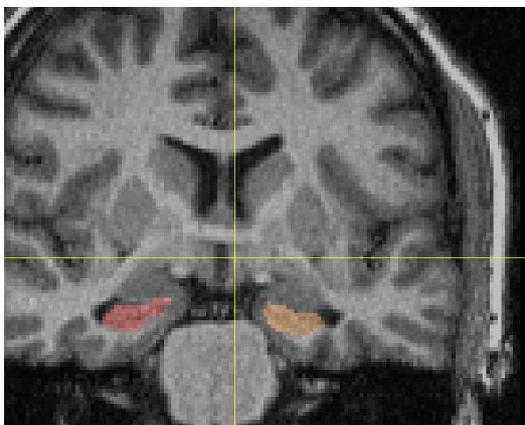


Abbildung 3.1, Hippocampuskopf, coronare Ansicht

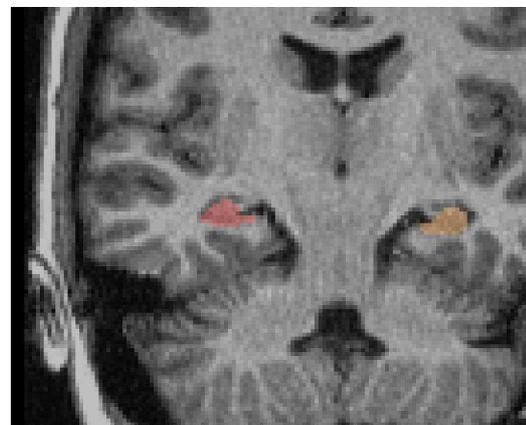


Abbildung 3.2, Hippocampuskörper/-schwanz, coronare Ansicht

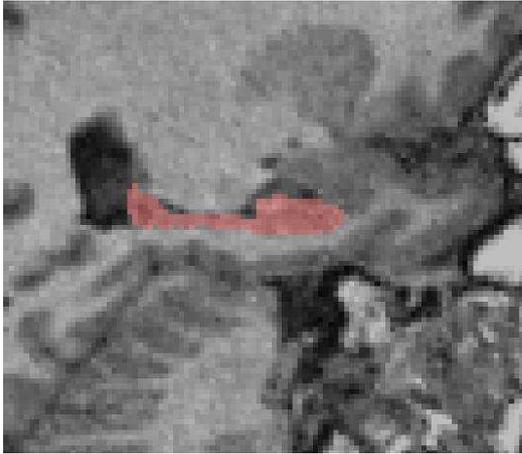


Abbildung 3.3, rechter Hippocampus, sagittale Ansicht

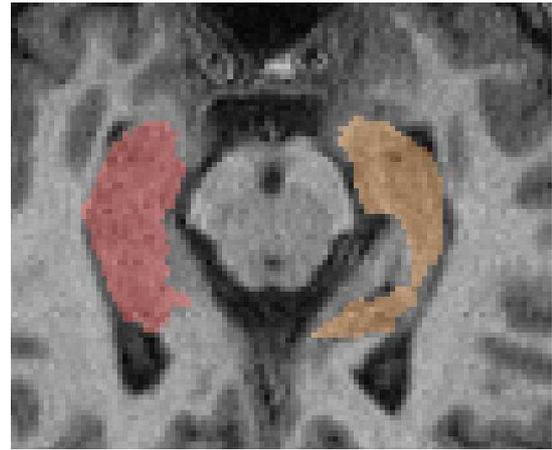


Abbildung 3.4, Hippocampus bds., axiale Ansicht

3.3.2 Normalisierung der volumetrischen Rohwerte

Zu Schätzung des totalen intracraniellen Volumens wurde das intracranielle Volumen manuell in der auf Höhe der *Commissura anterior* befindlichen coronaren Schicht gemessen (Abbildung 3.5). Unter der Annahme, dass dieses Teilvolumen in einer linearen Beziehung zum totalen intracraniellen Volumen steht, erfolgte die Normalisierung der gemessenen Hippocampusvolumina mittels Division der Rohwerte durch das intracranielle Volumen auf Höhe der vorderen Kommissur und Multiplikation mit 1000 (Laakso et al. 2001, Kalus et al. 2004).

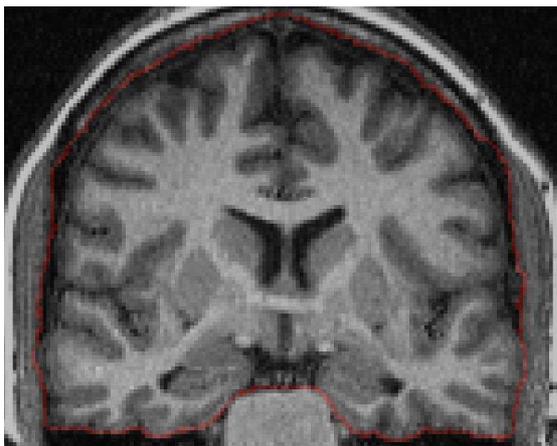


Abbildung 3.5, Intracranielles Volumen auf Höhe der Commissura anterior, coronare Ansicht

3.3.3 Reliabilität

Zur Bestimmung der Intrarater-Reliabilität erfolgte die erneute Messung von zehn zufällig ausgewählten Datensätzen im Abstand von mehr als drei Wochen zur ersten

Messung durch denselben Untersucher. Die Interrater-Reliabilität wurde an MR-Datensätzen aus derselben Untersuchungsreihe bereits zuvor ermittelt und publiziert (Kalus et al. 2004). Hierzu wurden zehn zufällig ausgewählte Datensätze von zwei weiteren Untersuchern unabhängig voneinander volumetrisch vermessen.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS für Windows, Version 11.5. Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Eventuelle Korrelationen zwischen den Hippocampusvolumina und anderen Variablen (z.B. Alter, Krankheitsdauer) wurden anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt. Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman wurden Zusammenhänge zwischen den Einzelvolumina und den PANSS-Skalenwerten überprüft. T-Tests für ungepaarte Stichproben erfolgten zum Vergleich zweier Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Hippocampusvolumina sowie zur Untersuchung des Einflusses von Händigkeit und Geschlecht. Die einfaktorielle ANOVA diente zum Gruppenvergleich der Volumina und des intracraniellen Volumens. T-Tests für gepaarte Stichproben wurden zum Seitenvergleich der ermittelten Hippocampusvolumina eingesetzt. Der Einsatz von multivariaten Varianzanalysen und die Anwendung der Bonferroni-Korrektur erfolgten zur Ermittlung des Einflusses des Alters auf die gemessenen Volumina. Der *Intraclass Correlation Coefficient (ICC)* wurde zur Berechnung der Intrarater-Reliabilität herangezogen (Armstrong 1981).

4 Ergebnisse

Die Hippocampusrohvolumina wurden mit Hilfe des jeweiligen, auf Höhe der vorderen Kommissur gemessenen intracraniellen Volumens normalisiert (Formel: Rohvolumen / intracranielles Volumen x 1000). Dadurch entstanden aus den ursprünglich in mm³ gemessenen Rohvolumina dimensionslose Zahlenwerte.

In den folgenden Ergebnissen ist mit der Bezeichnung „Hippocampusvolumen“ das normalisierte Volumen gemeint, welches in der Ergebnisbeschreibung und in den Tabellen und Abbildungen dementsprechend ohne physikalische Einheit dargestellt ist.

4.1 Untersuchungen zur Normalverteilung

Um zu ermitteln, ob es sich um normalverteilte Daten handelt, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest durchgeführt. Er ergab eine Normalverteilung für alle Hippocampusvolumina, das intracranielle Volumen und das Alter (Tabelle 4.1).

	rechter Hipp.	linker Hipp.	Hipp.kopf rechts	Hipp.kopf links	Hipp.körper rechts
Kolmogorov-Smirnov-Z	0,818	0,707	0,678	0,638	0,767

	Hipp.körper links	Hipp.schwanz rechts	Hipp.schwanz links	Intracranielles Volumen	Alter
Kolmogorov-Smirnov-Z	0,573	0,635	0,880	0,732	0,772

Tabelle 4.1, Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, Normalverteilung

4.2 Korrelationsanalyse

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Hippocampusvolumina und den Variablen Alter, Gewicht, Größe, Krankheitsdauer und intracranielles Volumen (ICV, Tabelle 4.2).

	rechter Hipp.	linker Hipp.	Hipp.-kopf re.	Hipp.-kopf li.	Hipp.-körper re.	Hipp.-körper li.	Hipp.-schwanz re.	Hipp.-schwanz li.
Alter	-0,064	-0,114	-0,178	-0,252	0,145	0,111	0,217	0,233
Krankheitsdauer	-0,183	-0,028	-0,221	-0,072	0,025	-0,079	-0,026	0,243
Gewicht	0,042	0,068	0,078	0,009	-0,137	0,089	0,062	0,160
Größe	0,106	0,116	0,202	0,134	-0,284	-0,069	0,043	0,149
ICV	0,085	0,088	0,171	0,203	-0,208	-0,135	0,010	-0,160

Tabelle 4.2, Hippocampusvolumina und andere Variablen, Korrelationskoeffizient nach Pearson

Weiterhin stellten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den einzelnen Hippocampusvolumina und den nach Symptomgruppen zusammengefassten PANSS-Skalenwerten dar (Tabelle 4.3).

	rechter Hipp.	linker Hipp.	Hipp.-kopf re.	Hipp.-kopf li.	Hipp.-körper re.	Hipp.-körper li.	Hipp.-schwanz re.	Hipp.-schwanz li.
Positivsympt.	-0,106	-0,086	-0,164	-0,183	0,113	0,117	0,093	0,088
Negativsympt.	0,166	0,032	0,253	0,174	-0,057	0,080	-0,122	-0,128
Generelle Psychopathol.	-0,088	-0,049	-0,019	-0,041	-0,104	0,008	-0,079	-0,148
Aggress.risiko	-0,039	-0,141	-0,138	-0,129	0,069	-0,072	0,027	-0,146
PANSS gesamt	0,011	0,001	0,030	0,008	0,034	0,137	0,048	-0,021

Tabelle 4.3, Hippocampusvolumina und PANSS-Scores, Korrelationskoeffizient nach Spearman

Bei der Korrelationsberechnung der einzelnen PANSS-Skalenwerte fanden sich einzelne signifikante Korrelationen. Dabei korrelierte das Item „Größenideen P5“ positiv mit dem Volumen des rechten (Korrelation nach Spearman 0,375, $p=0,032$) und linken Hippocampus (Korrelation nach Spearman 0,360, $p=0,040$) beidseits vor allem im *Corpus* und der *Cauda hippocampi*. Das Item „Misstrauen/Verfolgungsideen P6“ korrelierte negativ mit dem Volumen des linken Hippocampuskopfes (Korrelation nach Spearman -0,406, $p=0,019$), das Item „Schuldgefühle G3“ korrelierte negativ mit dem Volumen des linken Hippocampusschwanzes (Korrelation nach Spearman -0,431, $p=0,012$) und das Item „Ärger S1“ korrelierte negativ mit dem Volumen des rechten Hippocampuskopfes (Korrelation nach Spearman -0,361, $p=0,039$).

4.3 Geschlecht und Händigkeit

4.3.1 Geschlecht

Die Mittelwerte des rechten Hippocampuskörpers erwiesen sich bei Frauen signifikant größer. Ansonsten wurden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden (Abb. 4.1, Tabelle 4.4).

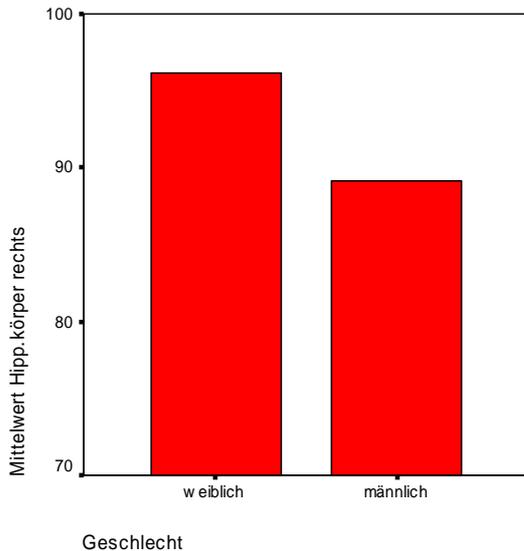


Abbildung 4.1, Mittelwerte des Hippocampuskörpers bei Frauen und Männern

	Mittelwert (Standardabweichung)		T-Wert	p-Wert
	weiblich	männlich		
Geschlecht				
Anzahl	21	30		
intracranielles Volumen	10931,90 (709,96)	11127,63 (772,02)	-0,921	0,362
rechter Hippocampus	311,44 (34,12)	297,5579 (33,83)	1,437	0,157
linker Hippocampus	303,84 (28,45)	288,8861 (32,91)	1,687	0,098
Hipp.kopf rechts	168,38 (28,29)	161,4275 (29,25)	0,847	0,401
Hipp.kopf links	162,28 (21,37)	151,7848 (28,34)	1,434	0,158
Hipp.körper rechts	96,16 (9,52)	89,1572 (9,28)	2,624	0,012
Hipp.körper links	94,95 (10,41)	90,6831 (9,49)	1,517	0,136
Hipp.schwanz rechts	46,89 (8,31)	46,9731 (5,53)	-0,041	0,968
Hipp.schwanz links	46,61 (8,16)	46,4182 (6,41)	,096	0,924

Tabelle 4.4, Volumina und Geschlecht, T-Test für unabhängige Stichproben

4.3.2 Händigkeit

Die Mittelwerte der Hippocampusvolumina ergaben keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Händigkeit der Probanden (Tabelle 4.5).

Händigkeit	Mittelwert (Standardabweichung)		T-Wert	p-Wert
	Rechtshänder/in	Linkshänder/in		
Anzahl	47	4		
intracranielles Volumen	11071,68 (768,58)	10757,50 (317,23)	0,806	0,424
rechter Hippocampus	303,23 (35,33)	303,79 (21,86)	-0,031	0,975
linker Hippocampus	295,32 (32,82)	291,76 (15,77)	0,213	0,832
Hipp.kopf rechts	164,72 (29,23)	159,32 (25,85)	0,357	0,723
Hipp.kopf links	156,75 (26,35)	148,61 (23,05)	0,597	0,553
Hipp.körper rechts	91,62 (10,12)	96,97 (5,74)	-1,036	0,305
Hipp.körper links	92,24 (10,17)	94,74 (8,64)	-0,476	0,636
Hipp.schwanz rechts	46,89 (6,45)	47,50 (10,89)	-0,110	0,919
Hipp.schwanz links	46,34 (7,03)	48,41 (8,92)	-0,556	0,581

Tabelle 4.5, Volumina und Händigkeit, T-Test für unabhängige Stichproben

4.4 Gruppenvergleich des intracraniellen Volumens und der einzelnen Hippocampusvolumina

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Gruppenunterschiede der einzelnen Volumina (Tabelle 4.6). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich über die Gruppen hinweg nur im linken Hippocampusschwanz. In den nachfolgenden paarweisen Gruppenvergleichen wurde zur Varianzanalyse als Post-hoc-Test die *least significant difference (LSD)* - Berechnung durchgeführt.

	Mittelwert (Standardabweichung)			F-Wert	p-Wert
	Kontrollgr.	Schizophreniegr.	Akut psychot. Gr.		
Anzahl	17	20	14		
intracranielles Volumen	11096,76 (784,00)	10799,75 (708,61)	11339,93 (679,22)	2,333	0,108
rechter Hippocampus	313,09 (29,74)	302,53 (37,10)	292,42 (34,26)	1,425	0,251
linker Hippocampus	303,19 (28,92)	291,96 (36,80)	289,56 (27,02)	0,858	0,430
Hipp.kopf rechts	167,42 (26,75)	166,95 (28,94)	156,71 (31,55)	0,662	0,520
Hipp.kopf links	156,85 (27,62)	154,89 (26,91)	156,94 (24,46)	0,035	0,966
Hipp.körper rechts	96,47 (10,71)	89,80 (10,57)	89,88 (5,94)	2,712	0,077
Hipp.körper links	96,57 (9,32)	91,46 (11,28)	88,82 (7,34)	2,626	0,083
Hipp.schwanz rechts	49,21 (7,28)	45,79 (6,70)	45,83 (5,80)	1,468	0,241
Hipp.schwanz links	49,76 (6,37)	45,61 (7,96)	43,80 (5,35)	3,220	0,049

Tabelle 4.6., Gruppenvergleich des intracraniellen Volumens (ICV) und der Hippocampusvolumina, einfaktorielle ANOVA (F=Freiheitsgrad)

4.4.1 Intracranielles Volumen

Da das intracranielle Volumen nur in einer coronaren Schicht ermittelt wurde, können die Werte nicht als absolute Volumina betrachtet werden, sondern entsprechen einer Schätzung. Es fanden sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede in der einfaktoriellen ANOVA. Der Mittelwert des ICV, über alle Gruppen verteilt, lag bei 11047 mm³. Bei der Gruppe der an Schizophrenie erkrankten Patienten lag es bei 10800 mm³, bei den Patienten mit akuter polymorpher psychotischer Störung bei 11340 mm³ und in der Kontrollgruppe bei 11097 mm³ (Abbildung 4.2).

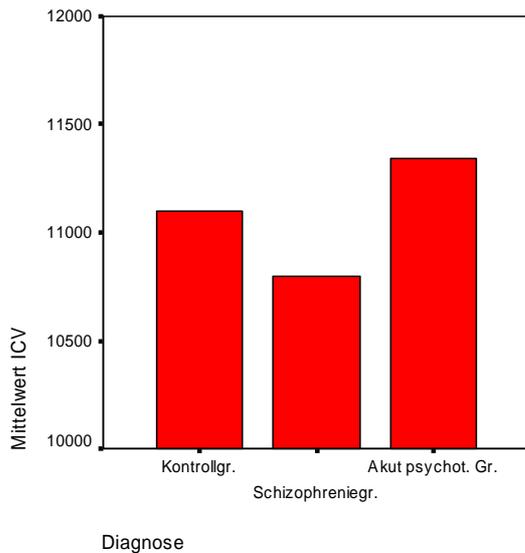


Abbildung 4.2, Mittelwerte des intracraniellen Volumens im Gruppenvergleich (in mm³)

Im direkten Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander zeigte sich ein signifikant größeres intracranielles Volumen bei den akut polymorph psychotischen Patienten im Vergleich zu der Schizophreniegruppe (p=0,038). Die Volumina der Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant von den beiden Patientengruppen (Tabelle 4.7).

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Schizophreniegr.	
Anzahl	17	20	
intracranielles Volumen	11096,76 (784,00)	10799,75 (708,61)	0,222

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Akut psychot. Gr..	
Anzahl	17	14	
intracranielles Volumen	11096,76 (784,00)	11339,93 (679,22)	0,359

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Schizophreniegr.	Akut psychot. Gr.	
Anzahl	20	14	
intracranielles Volumen	10799,75 (708,61)	11339,93 (679,22)	0,038

Tabelle 4.7, Intracranielles Volumen im Gruppenvergleich, T-Test für unabhängige Stichproben

4.4.2 Hippocampusvolumina im Gruppenvergleich

Hippocampus gesamt

Die mittleren Volumina über alle Gruppen hinweg ergaben für den rechten Hippocampus ein Volumen von 303,27, für den linken Hippocampus ein Volumen von

295,04. In der Kontrollgruppe lag das mittlere Volumen des rechten Hippocampus bei 313,09 und des linken Hippocampus bei 303,19. Die Schizophreniegruppe zeigte einen Mittelwert von 302,53 auf der rechten und 291,96 auf der linken Seite. Bei den akut polymorph psychotischen Patienten fanden sich rechts Volumina von 292,42 und links von 289,56 (Abb. 4.3). Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede bei der Betrachtung des gesamten linken und rechten Hippocampus gefunden werden (Tabelle 4.8).

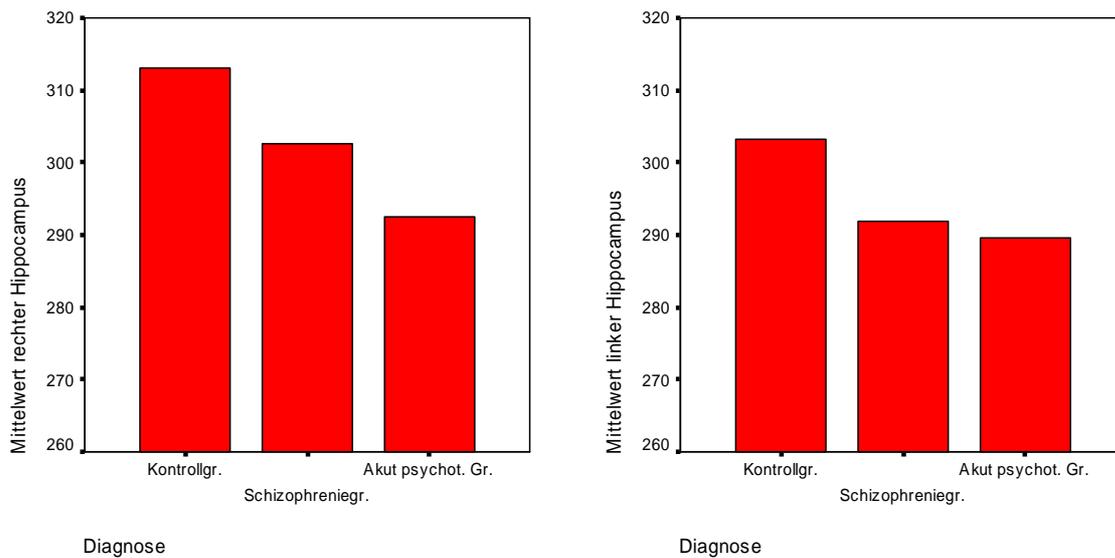


Abbildung 4.3, Hippocampusgesamt volumen im Gruppenvergleich

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Schizophreniegr.	
Anzahl	17	20	
rechter Hippocampus	313,09 (29,74)	302,53 (37,10)	0,352
linker Hippocampus	303,19 (28,92)	291,96 (36,80)	0,290

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Akut psychot. Gr..	
Anzahl	17	14	
rechter Hippocampus	313,09 (29,74)	292,42 (34,26)	0,099
linker Hippocampus	303,19 (28,92)	289,56 (27,02)	0,241

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Schizophreniegr.	Akut psychot. Gr.	
Anzahl	20	14	
rechter Hippocampus	302,53 (37,10)	292,42 (34,26)	0,398
linker Hippocampus	291,96 (36,80)	289,56 (27,02)	0,830

Tabelle 4.8, Hippocampusvolumen im Gruppenvergleich, T-Test für unabhängige Stichproben

Hippocampuskopf

Insgesamt zeigten sich Volumenmittelwerte des Hippocampuskopfes von 164,29 auf der rechten und 156,11 auf der linken Seite. In der Kontrollgruppe fanden sich rechts Werte von 167,42 und links von 156,85. Probanden mit einer Schizophrenie-Diagnose hatten rechtsseitige Volumina von 166,95 und linksseitige Volumina von 154,89. Bei den akut polymorph psychotischen Patienten maß der Hippocampuskopf rechts 156,71 und links 156,94 (Abb. 4.4). Signifikante Unterschiede der Mittelwerte konnten beim rechten und linken Hippocampuskopf nicht nachgewiesen werden (Tabelle 4.9).

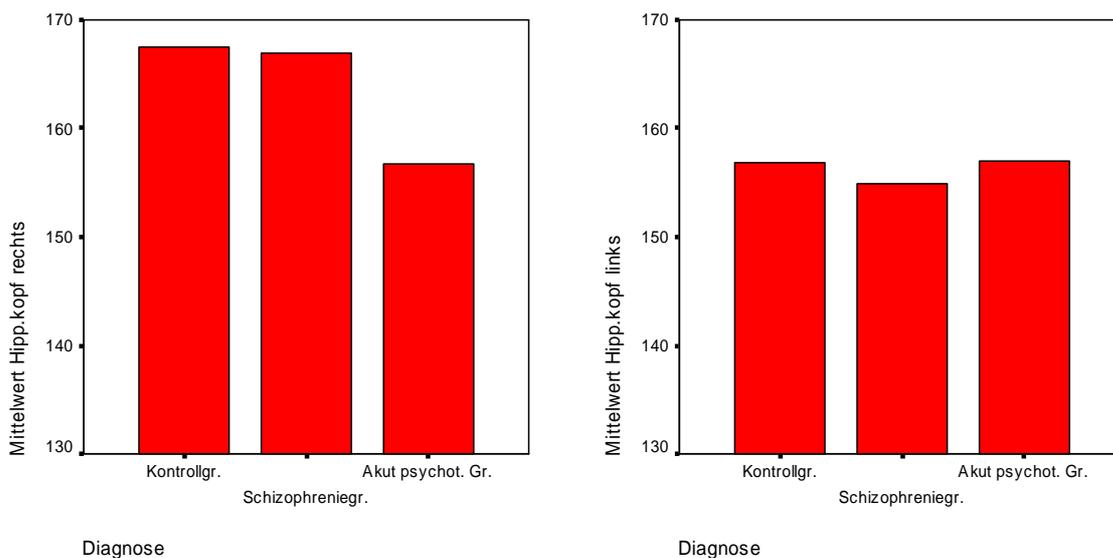


Abbildung 4.4, Hippocampuskopfvolumen im Gruppenvergleich

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Schizophreniegr.	
Anzahl	17	20	
Hipp.kopf rechts	167,42 (26,75)	166,95 (28,94)	0,961
Hipp.kopf links	156,85 (27,62)	154,89 (26,91)	0,824

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Akut psychot. Gr..	
Anzahl	17	14	
Hipp.kopf rechts	167,42 (26,75)	156,71 (31,55)	0,311
Hipp.kopf links	156,85 (27,62)	156,94 (24,46)	0,992

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Schizophreniegr.	Akut psychot. Gr..	
Anzahl	20	14	
Hipp.kopf rechts	166,95 (28,94)	156,71 (31,55)	0,316
Hipp.kopf links	154,89 (26,91)	156,94 (24,46)	0,826

Tabelle 4.9, Hippocampuskopfvolumen im Gruppenvergleich, T-Test bei unabhängigen Stichproben

Hippocampuskörper

Über die Gruppen hinweg ergaben sich im rechten Hippocampuskörper Volumina von 92,04, im linken Hippocampuskörper von 92,44. Die Kontrollgruppe zeigte rechtsseitig Mittelwerte von 96,47, linksseitig von 96,57. Der *Corpus hippocampi* in der Schizophreniegruppe maß im Mittel 89,80 auf der rechten und 91,46 auf der linken Seite. Bei den akut psychotischen Patienten zeigte sich rechtsseitig ein Mittelwert von 89,88, linksseitig von 88,82 (Abb. 4.5). Im Bereich des rechten Hippocampuskörpers bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Schizophreniegruppe, wobei letztere im Vergleich zur Kontrollgruppe ein geringeres Volumen im *Corpus hippocampi* aufwies ($p=0,040$). Ein signifikanter Volumenunterschied zeigte sich auch im direkten Vergleich der Kontrollgruppe mit der Gruppe der akut polymorph psychotischen Patienten im linken Hippocampuskörper ($p=0,031$). Im rechten Hippocampuskörper wurde lediglich eine statistische Tendenz ermittelt ($p=0,063$). Bei Patienten mit Schizophrenie und akut polymorpher psychotischer Störung konnten keine signifikanten Mittelwertunterschiede nachgewiesen werden (Tabelle 4.10).

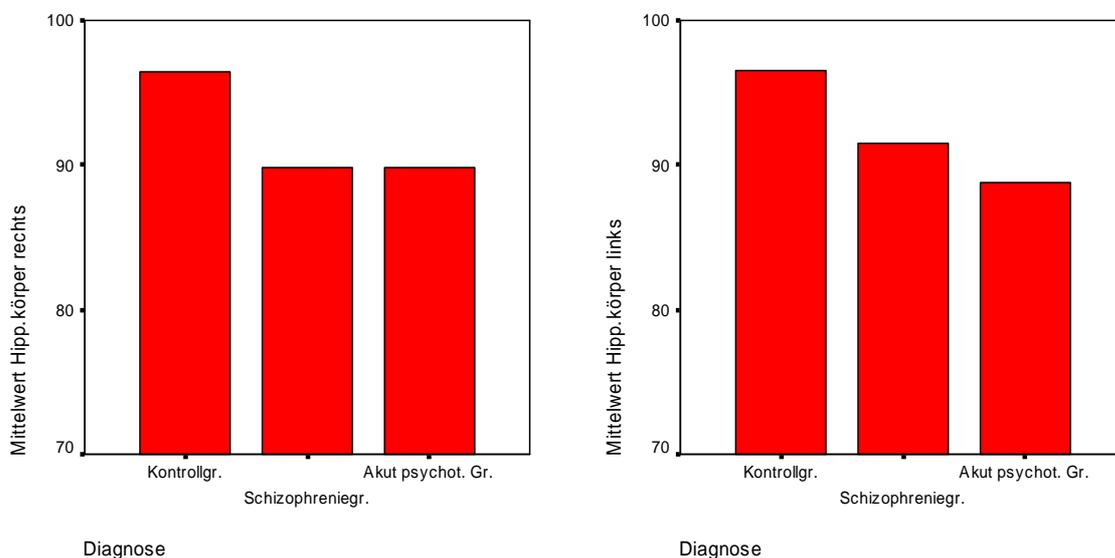


Abbildung 4.5, Hippocampuskörpervolumen im Gruppenvergleich

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Schizophreniegr.	
Anzahl	17	20	
Hipp.körper rechts	96,47 (10,71)	89,80 (10,57)	0,040
Hipp.körper links	96,57 (9,32)	91,46 (11,28)	0,116

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Akut psychot. Gr..	
Anzahl	17	14	
Hipp.körper rechts	96,47 (10,71)	89,88 (5,94)	0,063
Hipp.körper links	96,57 (9,32)	88,82 (7,34)	0,031

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Schizophreniegr.	Akut psychot. Gr..	
Anzahl	20	14	
Hipp.körper rechts	89,80 (10,57)	89,88 (5,94)	0,981
Hipp.körper links	91,46 (11,28)	88,82 (7,34)	0,439

Tabelle 4.10, Hippocampuskörpervolumen im Gruppenvergleich, T-Test bei unabhängigen Stichproben

Hippocampusschwanz

Gruppenübergreifend zeigten sich mittlere Volumina im Hippocampusschwanz von 46,94 auf der rechten und von 46,50 auf der linken Seite. Die *Cauda hippocampi* maß in der Kontrollgruppe rechtsseitig 49,21, linksseitig 49,76. In der Schizophreniegruppe ergaben sich Mittelwerte rechts von 45,79 und links von 45,61. Bei den akut polymorph psychotischen Patienten lagen die Werte bei 45,83 auf der rechten und 43,80 auf der linken Seite (Abb. 4.6). Signifikante Volumenminderungen im linken Hippocampusschwanz wurden bei den akut polymorph psychotischen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,019$) nachgewiesen. Sowohl beim Vergleich der anderen Gruppen als auch im Bereich des rechten Hippocampusschwanzes konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 4.11).

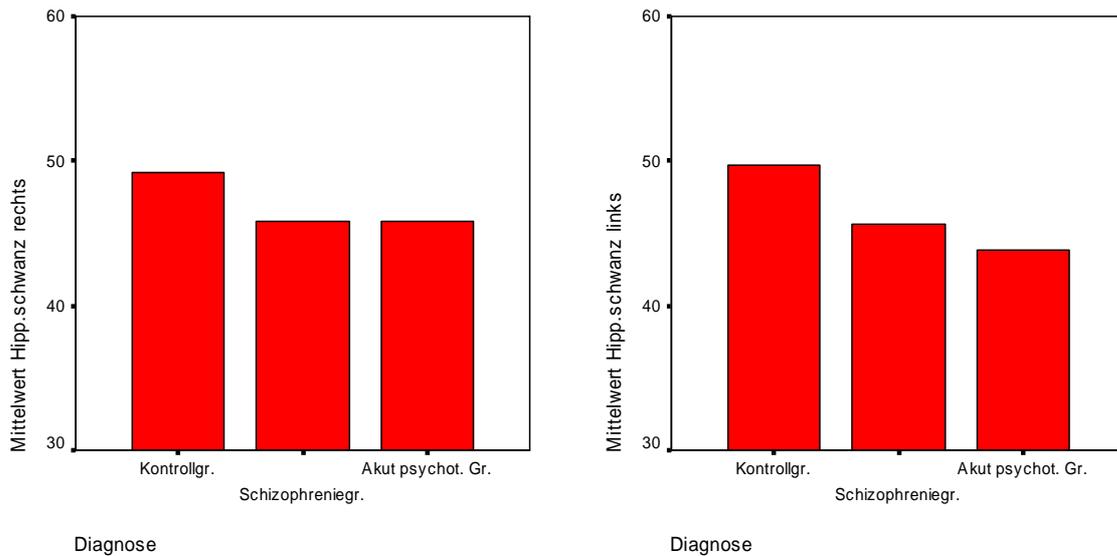


Abbildung 4.6, Hippocampusschwanzvolumen im Gruppenvergleich

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Schizophreniegr.	
Anzahl	17	20	
Hipp.schwanz rechts	49,21 (7,28)	45,79 (6,70)	0,128
Hipp.schwanz links	49,76 (6,37)	45,61 (7,96)	0,071

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Akut psychot. Gr..	
Anzahl	17	14	
Hipp.schwanz rechts	49,21 (7,28)	45,83 (5,80)	0,168
Hipp.schwanz links	49,76 (6,37)	43,80 (5,35)	0,019

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Schizophreniegr.	Akut psychot. Gr..	
Anzahl	20	14	
Hipp.schwanz rechts	45,79 (6,70)	45,83 (5,80)	0,985
Hipp.schwanz links	45,61 (7,96)	43,80 (5,35)	0,450

Tabelle 4.11, Hippocampusschwanzvolumen im Gruppenvergleich, T-Test bei unabhängigen Stichproben

4.5 Hippocampusvolumina im Seitenvergleich

Hippocampus gesamt

Im Seitenvergleich war über alle drei Gruppen der linke Hippocampus signifikant kleiner als der rechte Hippocampus ($p < 0,0005$, Abb. 4.7, Tabelle 4.12).

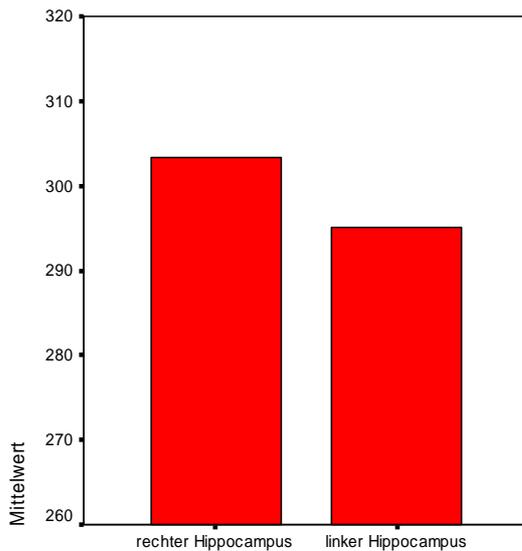


Abbildung 4.7, Hippocampusgesamt volumen im Seitenvergleich

	rechter Hippocampus	linker Hippocampus	T-Wert	p-Wert
Anzahl	51	51		
Mittelwert (Standardabweichung)	303,27 (34,31)	295,04 (31,73)	4,156	< 0,0005

Tabelle 4.12, Hippocampusvolumen im Seitenvergleich, T-Test bei gepaarten Stichproben

Hippocampuskopf

Die Unterteilung des Hippocampus zeigte, dass im Rechts-Links-Vergleich der signifikante Volumenunterschied vor allem auf den Hippocampuskopf zurückzuführen war ($p < 0,0005$, Abb. 4.8, Tabelle 4.13).

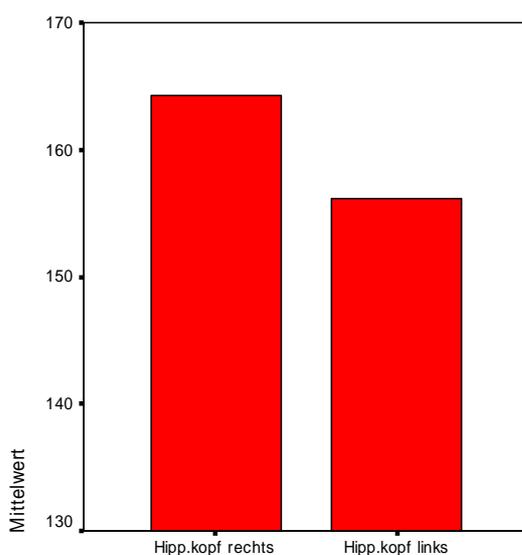


Abbildung 4.8, Hippocampuskopfvolumen im Seitenvergleich

	Hipp.kopf rechts	Hipp.kopf links	T-Wert	p-Wert
Anzahl	51	51		
Mittelwert (Standardabweichung)	164,29 (28,78)	156,11 (26,00)	3,820	< 0,0005

Tabelle 4.13, Hippocampuskopfvolumen im Seitenvergleich, T-Test bei gepaarten Stichproben

Hippocampuskörper

Der Rechts-Links-Vergleich des Hippocampuskörpers ergab keine signifikanten Volumenunterschiede (Tabelle 4.14).

	Hipp.körper rechts	Hipp.körper links	T-Wert	p-Wert
Anzahl	51	51		
Mittelwert (Standardabweichung)	92,04 (9,92)	92,44 (10,00)	-0,472	0,639

Tabelle 4.14, Hippocampuskörpervolumen im Seitenvergleich, T-Test bei gepaarten Stichproben

Hippocampusschwanz

Der Rechts-Links-Vergleich des Hippocampusschwanzes ergab ebenfalls keine signifikanten Volumenunterschiede (Tabelle 4.15).

	Hipp.schwanz rechts	Hipp.schwanz links	T-Wert	p-Wert
Anzahl	51	51		
Mittelwert (Standardabweichung)	46,94 (6,75)	46,50 (7,11)	0,631	0,531

Tabelle 4.15, Hippocampusschwanzvolumen im Seitenvergleich, T-Test bei gepaarten Stichproben

4.6 Kovarianzanalysen

In einer multivariaten Varianzanalyse wurde das Alter als Kovariate mit einbezogen und dessen Einfluss auf die Gruppenunterschiede untersucht. Dabei konnten die Befunde der einfaktoriellen ANOVA und der T-Tests bestätigt werden. Es zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede in beiden Hippocampuskörpern ($p=0,018$ (rechts), $p=0,038$ (links)), sowie im linken Hippocampusschwanz ($p=0,013$, Tabelle 4.16). Die

übrigen Hippocampusvolumina zeigten in der Kovarianzanalyse keine signifikanten Unterschiede. Die zuvor nachgewiesenen Gruppenunterschiede beim intracraniellen Volumen konnten hier nicht mehr bestätigt werden.

	F-Wert	p-Wert
Hipp.körper rechts	4,383	0,018
Hipp.körper links	3,510	0,038
Hipp.schwanz links	4,819	0,013

Tabelle 4.16, Einfluss des Alters, Kovarianzanalyse

Im direkten Gruppenvergleich untereinander und nach Anpassung des Konfidenzintervalls mittels Bonferroni-Korrektur lagen die signifikanten Unterschiede des rechten Hippocampuskörpers zwischen Kontroll- und Schizophreniegruppe ($p=0,031$), die des linken Hippocampuskörpers zwischen Kontrollgruppe und akut polymorph psychotischer Gruppe ($p=0,043$) und die des linken Hippocampusschwanzes ebenfalls zwischen Kontrollgruppe und akut polymorph psychotischer Gruppe ($p=0,015$). Die übrigen Gruppenvergleiche konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen (Tabelle 4.17).

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Schizophreniegr.	
Anzahl	17	20	
Hipp.körper rechts	96,47 (10,71)	89,80 (10,57)	0,031
Hipp.körper links	96,57 (9,32)	91,46 (11,28)	0,180
Hipp.schwanz links	49,76 (6,37)	45,61 (7,96)	0,073

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Kontrollgr.	Akut psychot. Gr..	
Anzahl	17	14	
Hipp.körper rechts	96,47 (10,71)	89,88 (5,94)	0,053
Hipp.körper links	96,57 (9,32)	88,82 (7,34)	0,043
Hipp.schwanz links	49,76 (6,37)	43,80 (5,35)	0,015

	Mittelwerte (Standardabweichung)		p-Wert
	Schizophreniegr.	Akut psychot. Gr..	
Anzahl	20	14	
Hipp.körper rechts	89,80 (10,57)	89,88 (5,94)	1,000
Hipp.körper links	91,46 (11,28)	88,82 (7,34)	1,000
Hipp.schwanz links	45,61 (7,96)	43,80 (5,35)	1,000

Tabelle 4.17, Hippocampusteilvolumina im Gruppenvergleich, Bonferroni-Korrektur nach Kovarianzanalyse

4.7 Reliabilität der Hippocampusmessungen

Die Reliabilitätsberechnungen erfolgten mit Hilfe des *Intraclass Correlation Coefficient (ICC, two way mixed effect model, fixed raters)*.

Die Intrarater-Reliabilität ergab für die Segmentierung des rechten Hippocampus 0,944 und für den linken Hippocampus 0,921.

Die Interrater-Reliabilität lag für beide Hippocampi zwischen 0,969 und 0,973.

5 Diskussion

5.1 Methodik

Die Stichprobe umfasste 51 Personen, darunter 20 Patienten mit Schizophrenie, 14 mit akuter polymorpher psychotischer Störung und 17 gesunde Kontrollpersonen. Im Vergleich mit anderen Untersuchungen (Velakoulis et al. 2006) handelt es sich hier um eine eher kleinere Fallzahl. Weitere Untersuchungen zur Bestätigung der Ergebnisse sind deshalb nötig.

Hinsichtlich der technischen Parameter von MRT-Untersuchungen zur Darstellung volumetrischer Veränderungen gibt es in der Literatur deutliche Unterschiede. Die Schichtdicke der Datensätze reicht von 5 mm, vorwiegend bei älteren Studien, bis zu inzwischen 1 mm, welche an den heutigen MRT-Scannern erreicht werden können. In der vorliegenden Arbeit wurde mit einer Voxelgröße (Voxel = *volumetric pixel*, dreidimensionaler Bildpunkt) von 1 x 1 x 1 mm eine sehr hohe Auflösung zur Bilddarstellung genutzt. Da durch diese dünne Schichtdicke eine höhere Anzahl von Schichten vorhanden ist, in welchen manuell gemessen wird, ist diese Methode deutlich zeitaufwändiger im Vergleich zur Analyse von 5 mm-Schichten. Aufgrund der höheren Auflösung und dadurch auch höheren anatomischen Sicherheit führt dies jedoch zu einer deutlich präziseren Abgrenzung des Hippocampus (Geuze et al. 2005).

Auch bei der Bearbeitung der akquirierten Datensätze unterscheiden sich die verwendeten Methoden. Bei der hier durchgeführten Untersuchung entschieden wir uns für eine regionen-orientierte Methode zur Bestimmung der Volumina (sog. *Region of Interest*-(ROI)-based Volumetry). Im Vergleich zur voxelbasierten Morphometrie müssen Vor- und Nachteile dieser Methode berücksichtigt werden. Bei der voxelbasierten Morphometrie handelt es sich um ein vollautomatisiertes Verfahren, welches den Grauwert jedes Voxels analysiert und denselben mit Grauwerten einer entsprechenden Personengruppe vergleicht. Viele Autoren (Kubicki et al. 2002, Job et al. 2002, Park et al. 2004) nutzten dieses Verfahren zur Ermittlung von Veränderungen der Gehirnstruktur. Dabei sehen Geuze et al. (2005) und Giuliani et al. (2005) die zeitsparende voxelbasierte Morphometrie nicht als äquivalenten Ersatz für die manuelle, in dieser Arbeit genutzte Vermessungsmethodik. Sie empfehlen die

voxelbasierte Morphometrie zur Hypothesenfindung hinsichtlich der Identifizierung von betroffenen Hirnarealen zu verwenden. Die exaktere Differenzierung der dort ermittelten Areale sollte dann durch die manuelle *Region of Interest*-(ROI)-basierte Methode erfolgen.

Geuze et al. (2005) untersuchten volumetrische Studien des Hippocampus in Bezug auf die verwendeten Softwarelösungen. Das am häufigsten genutzte Programm ist ANALYZE (ca. 20%). Die Anwendungen MEASURE, NIH Image, DISPLAY und BRAINS sind deutlich seltener (<5%) beschrieben. Eine Vielzahl von Autoren berichten jedoch in der Literatur nicht über die verwendete Software. Als wichtige Anforderungen an die ausgewählten Programme beschreiben Geuze et al. die gleichzeitige Visualisierung des Gehirns in allen drei Ebenen, um einen direkten Vergleich der Schichten anatomisch zu ermöglichen. Weiterhin empfehlen die Autoren eine Kippung der axialen Schnittebene auf die Längsachse des Hippocampus. Dies ermöglicht eine präzisere Abgrenzung des Hippocampus und vor allem eine verbesserte Darstellung der anatomischen Begrenzung zwischen Hippocampus und der Amygdala. In der vorliegenden Arbeit wurde anhand oben stehender Empfehlungen vorgegangen. Die Datensätze wurden entlang der Hippocampuslängsachse gekippt. Die volumetrischen Messungen erfolgten mit dem Programm BrainSuite2, welches die simultane Betrachtung des Gehirns in allen drei Ebenen und ein benutzerfreundliches Tracing (= manuelles Vermessen der Bilder) ermöglicht.

Die manuelle Segmentierung erfolgte weitestgehend anhand des Protokolls von Jack et al. (1995) unter Einbeziehung eines Atlas, der speziell die makroskopische Anatomie des Hippocampus beschreibt und abbildet (Duvernoy 1998). Auf eine Zuhilfenahme von externen anatomischen Strukturen wurde versucht zu verzichten, weil die Lage der Nachbarregionen zum Hippocampus interindividuell variabel ist und laut Geuze et al. die Zuhilfenahme eine weitere Fehlermöglichkeit darstellen kann. In der Literatur werden die Protokolle von Jack et al. (1995) und Watson et al. (1992) am häufigsten beschrieben. Um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen, wurden diese Protokolle zur Segmentierung herangezogen und für die Verwendung mit den hier akquirierten Datensätzen adaptiert.

Das intracranielle Volumen (ICV) wurde in derjenigen coronaren Schicht gemessen, welche sich genau auf Höhe der *Commissura anterior* befindet und zur Korrektur (Normalisierung) der volumetrischen Rohwerte verwendet (Laakso et al. 2001, Kalus et al. 2004). Die Korrektur der Rohwerte mit dem ICV reduziert die Reliabilität der

Vermessungen, führt jedoch zur höheren Validität, indem es irrelevante Varianzen vermindert und z.B. suspekta bilaterale Volumenverminderungen des Hippocampus aufzeigen kann, welche anhand der Rohdaten evtl. nicht entdeckt werden können (Free et al. 1995, Mathalon et al. 1993). Die vergleichbaren volumetrischen Studien unterscheiden sich jedoch deutlich in der methodischen Ermittlung des ICV. Velakoulis et al. (2006) segmentierten das ICV in einer sagittalen Schicht manuell. Sachdev et al. (2000) nutzten die supratentoriellen axialen Schichten zur Bestimmung, rechneten aber die venösen Sinus nicht in das ICV ein. Daneben existieren auch verschiedene automatische Algorithmen zur ICV-Bestimmung, die z.B. bei Peques et al. (2003) angewendet wurden. Diese Schritte beinhalten unter anderem eine automatische virtuelle Entfernung des Schädels und eine Zuordnung jedes Voxels entweder zur grauen Substanz, zur weißen Substanz und oder zum Liquor. Es muss jedoch oft manuell nachkorrigiert werden, da die automatischen Berechnungen insbesondere in den anatomischen Übergängen zum Schädelknochen Fehler aufweisen. Durch die größere Datenmenge bei der dreidimensionalen ICV-Bestimmung ist nachzuvollziehen, dass einzelne anatomisch fehlerhafte Segmentierungen sich summieren können. In dieser Arbeit wurde das ICV in einer einzelnen Schicht je Gehirn bestimmt, nachdem automatische Segmentierungsalgorithmen mit BrainSuite2 keine befriedigenden Ergebnisse erbrachten. Ein Vorteil der hier angewendeten Methode ist, dass die anatomische Fehlerwahrscheinlichkeit durch die manuelle Segmentierung von nur einer Schicht als geringer anzusehen ist als ein, wie oben beschriebener, automatischer Prozess, der das gesamte ICV mit einbezieht. Niemann et al. (2000) verzichteten in ihrer Arbeit auf die Korrektur der Rohwerte. Nach Autorenmeinung kann es durch die Korrektur, bei Fehlen einer einheitlichen Segmentierungsmethode, zu einer Maskierung von speziellen Pathologien kommen. Aufgrund der methodischen Vielfalt wäre es insgesamt von Vorteil, wenn hier eine Standardmethode geschaffen wird, die entweder manuell oder automatisch das ICV berechnet bzw. abschätzt.

5.2 Reliabilität

Die vorliegende Arbeit zeichnet sich durch eine gute Intrarater-Reliabilität aus. Die Werte einer erneuten Segmentierung der Hippocampi von zehn zufällig ausgewählten Probanden nach einem längeren Zeitfenster durch denselben Untersucher stimmten mit

den zuerst gemessenen Daten weitgehend überein. Dieses spricht für ein konsistentes und replizierbares Segmentierungsprotokoll. Die Intrarater-Reliabilität ergab für den rechten Hippocampus 0,94, für den linken Hippocampus 0,92. Ähnliche Werte erzielten Laakso et al. (2001) mit 0,95, Pegues et al. (2003) mit 0,98, Wood et al. (2001) mit 0,96 und Velakoulis et al. (1999) mit 0,85.

Die Interrater-Reliabilitätswerte von 0,97 sind, verglichen mit denen anderer Studien, durchaus sehr gut (z. B. bei Szeszko et al. (2002) mit 0,96, Pegues et al. (2003) von 0,93 - 0,95 und Laakso et al. (2001) mit 0,90).

21% der von Geuze et al. (2005) verglichenen Studien geben jedoch überhaupt keine Reliabilitätswerte an.

5.3 Statistische Auswertung

Zur Darstellung der Gruppenunterschiede wurde als bewährtes Verfahren eine multivariate Varianzanalyse durchgeführt, die den Einfluss des Alters auf die Hippocampusvolumina berücksichtigt, da ein Einfluss dieser Variable aus der Literatur bekannt ist (Schuff et al. 1999). Ähnliche Modelle nutzen auch Mendes (2007), Kalus et al. (2004), Whitworth et al. (2005) und Niemann et al. (2000). Sachdev et al. (2000) rechneten mit mehreren Kovariaten, neben dem Alter z.B. auch mit der Anzahl der Ausbildungsjahre der Teilnehmer. Pruessner et al. (2000) nutzten eine Varianzanalyse, die zwei andere Faktoren (Geschlecht und Hemisphäre) einbezieht, jedoch ohne Berücksichtigung des Alters. Pegues et al. (2003) werteten die Daten in einem gemischten Modell aus und betrachteten jedes gemessene Volumen separat, um interhemisphärische Unterschiede in die Berechnung mit einfließen zu lassen.

Viele Autoren rechneten das intracranielle Volumen (ICV) als Kovariate in die Kovarianzanalyse mit ein, z.B. Velakoulis et al. (1999). In dieser Arbeit wurde jedoch darauf bewusst verzichtet, da das ICV hier für die Korrektur der Hippocampusvolumina genutzt wurde und dadurch bereits als Korrektiv in den Hippocampusvolumina rechnerisch vertreten ist.

5.4 Volumina im Vergleich zu Geschlecht und Händigkeit

Es zeigte sich in Bezug auf das Volumen des gesamten Hippocampus kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen, wobei Frauen allerdings einen signifikant größeren rechten Hippocampuskörper aufwiesen. Die Untersuchung der Händigkeit erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

In der Literatur sind wenige Daten in Bezug auf Händigkeit und Geschlecht veröffentlicht. Mendes (2007) fand keine signifikanten Volumenunterschiede bei der Händigkeit, jedoch im Bereich des rechten Hippocampuskopfes ein größeres Volumen bei Männern. Ebenso ermittelten Free et al. (1995) größere Hippocampi bei Männern. Passend zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wiesen Filipek et al. (1994) größere Hippocampusvolumina bei Frauen nach. Pruessner et al. (2000) fanden keine signifikanten Geschlechtsunterschiede, untersuchten aber nicht die Händigkeit im Volumenvergleich.

Da Männer und Frauen in der aktuellen Arbeit ausgewogen verteilt waren, sind die Ergebnisse durchaus repräsentativ einzuordnen.

Bei insgesamt 51 Probanden waren nur 4 Linkshänder untersucht worden. Somit sind, bei ausgesprochen heterogener Verteilung, die Ergebnisse in Bezug zur Händigkeit nicht als repräsentativ zu werten.

5.5 Korrelation der Hippocampusvolumina mit der Psychopathologie

Im Vergleich der Hippocampusvolumina zur Psychopathologie der Patienten, welche mit Hilfe der PANSS erhoben wurde, konnten keine signifikanten Ergebnisse betreffend der Positivsymptomatik, Negativsymptomatik, generellen Psychopathologie und dem Aggressionsrisiko aufgezeigt werden. Einzelne Items korrelierten jedoch positiv (Größenideen P5), andere negativ (Misstrauen/Verfolgungsideen P6, Schuldgefühle G3, Ärger S1) mit den Hippocampusvolumina bzw. -teilmolumina. Diese einzelnen Items lassen jedoch keine Systematik in Hinblick auf Symptomgruppen oder Symptomschwere in Beziehung zu den ermittelten Volumina erkennen. Ein Volumenverlust, der mit der Schwere der gesamthaften psychopathologischen Symptomatik korreliert - wie es z.B. Bogerts et al. (1993) und Flaum et al. (1995) beschreiben - ist hier nicht nachgewiesen worden.

5.6 Gruppenvergleich der Volumina

5.6.1 Intracranielles Volumen

Das intracranielle Volumen (ICV) wurde repräsentativ in einer coronaren Schicht auf Höhe der Commissura anterior manuell ermittelt (Kalus et al. 2004) und diente zur Schätzung des gesamten ICV. Hier wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen nachgewiesen. Im paarweisen Vergleich zeigten die akut polymorph psychotischen Patienten signifikant größere Volumina als die Schizophreniegruppe. In der Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung des Alters waren diese Unterschiede nicht mehr nachweisbar, somit ist ein Alterseffekt hier anzunehmen.

Einige Autoren untersuchten das ICV (Velakoulis et al. 2006, Sachdev et al. 2000), andere das Gesamtgehirnvolumen (Whitworth 2005, Velakoulis 1999). Bei dieser Arbeit wurde das ICV verwendet, weil anzunehmen ist, dass dieses nach dem knöchernen Verschluss des Schädels an den Suturen im Erwachsenenalter überwiegend größenkonstant bleibt, im Gegensatz zum Gesamthirnvolumen, welches sich, insbesondere im Alter oder bei neuropsychiatrischen Erkrankungen, durch atrophische Prozesse verändern kann. Das wäre in Hinblick auf die Korrektur der Rohdaten als Fehlermöglichkeit anzunehmen.

In einem Review zeigten Shenton et al. (2001), dass nur 22% der untersuchten Studien einen signifikanten Unterschied des Gesamtgehirnvolumens bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden nachwiesen, die Mehrheit von 78% beschrieben keine signifikanten Befunde. Bei der Untersuchung des ICV zeigten z.B. Velakoulis et al. (2006) und Sachdev et al. (2000) ebenfalls keine Unterschiede. Kalus et al. (2004) ermittelten, bei mit dieser Arbeit identischer Bestimmungsmethode, signifikant kleinere ICV bei schizophrenen Patienten.

5.6.2 Hippocampusvolumina

Patienten mit akuter polymorpher psychotischer Störung

Im Gruppenvergleich zeigte sich bei den Patienten mit einer akuten polymorphen psychotischen Störung eine Volumenverminderung des linken Hippocampuskörpers (8,0%) und -schwanzes (12,0%) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Vergleich zur Schizophreniegruppe konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen

werden. Die Volumina der gesamten Hippocampi beidseits waren im Gruppenvergleich ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

Volumetrische Voruntersuchungen von Patienten mit akuten polymorph psychotischen Störungen waren zum Zeitpunkt der eigenen Untersuchung in der gängigen Literatur nicht zu finden. Jedoch untersuchten viele Autoren einerseits Hochrisikopatienten für eine schizophrene Erkrankung andererseits Patienten mit Prodromalsymptomen einer Schizophrenie sowie Patienten mit der ersten Episode einer Schizophrenie. Lawrie et al. (1999) konnten bei Hochrisikopatienten einen Volumenverlust im linken Amygdala-Hippocampus-Komplex nachweisen. Bei Patienten mit einer ersten Episode bei Schizophrenie war dieser Volumenverlust ebenfalls nachweisbar, diesmal jedoch ausgeprägter als bei den Hochrisikopatienten. Velakoulis et al. (2006) ermittelten in einer Studie mit knapp 500 Patienten bei Hochrisikopatienten keinen signifikanten Volumenunterschied, bei den Patienten der ersten Episode jedoch einen signifikant kleineren linken Hippocampus, wie es auch Kubicki et al. (2002) aufzeigen konnten. Niemann et al. (2000) und Laakso et al. (2001) konnten bei Patienten mit psychotischer Erstmanifestation keine signifikanten Volumenunterschiede nachweisen.

Die akuten vorübergehenden psychotischen Störungen lassen sich weder als Subgruppe der Schizophrenie einordnen noch im Rahmen der bipolaren Störungen klassifizieren. Zur Ergebnisdiskussion können die Patienten mit akuter psychotischer Störung am ehesten mit Hochrisikopatienten bzw. Patienten mit der ersten Episode einer Schizophrenie verglichen werden. Auch wenn die Prognose der „zykloiden Psychosen“ (Leonhard 1961) deutlich besser ist im Vergleich zur manifesten Schizophrenie (Marneros et al. 2003), sind dennoch diese Patienten möglicherweise als Risikopatienten für die Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung zu betrachten (Suda et al. 2005). Unter dieser Annahme decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit - die Volumenverminderung im linken Hippocampuskörper und -schwanz - mit den Arbeiten von Velakoulis et al. (2006), Lawrie et al. (1999) und Kubicki et al. (2002). Des Weiteren sind diese Ergebnisse zum Teil vereinbar mit der Theorie von Velakoulis et al. (2000), welche den einseitig volumengeminderten Hippocampus links als eine mögliche morphologische Vulnerabilität sieht, in dessen Folge sich später eine Schizophrenie manifestieren kann. Interessanterweise konnten Velakoulis et al. (2006) in einer Patientensubgruppe mit der Diagnose „akute schizophrenieforme Störung“ keine Hippocampusveränderungen nachweisen. Diese Diagnose ist durch eine Dauer der psychotischen Symptome von maximal sechs Monaten definiert, die Patienten können

aber im Verlauf eine chronische Schizophrenie entwickeln. Dennoch muss erwähnt sein, dass die Methoden sich sehr unterscheiden. Kubicki et al. (2002) nutzten eine voxelbasierte Volumenermittlung, Velakoulis et al. (2006) ermittelten das intracranielle Volumen auf andere Weise und Lawrie et al. (1999) segmentierten den Hippocampus einschließlich den Amygdalakernen.

Problematisch bei dieser Diagnosegruppe ist die unzureichende diagnostische Stabilität. So behielten im Verlauf von sechs Jahren nur 39% der von Castagnini et al. (2008) untersuchten Patienten die Diagnose einer akuten vorübergehenden psychotischen Störung. Die übrigen Patienten erhielten im Verlauf andere Diagnosen, überwiegend aus den Kategorien der Schizophrenie, der schizotypen und wahnhaften Störungen sowie der affektiven Störungen.

Patienten mit Schizophrenie

Die Schizophreniegruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe im Bereich des *Corpus hippocampi* rechts ein signifikant geringeres Volumen. Die Hippocampusgesamtvolumina beidseits waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich, der Mittelwert der Volumina bei den schizophrenen Patienten war aber kleiner als bei den gesunden Probanden.

Die überwiegende Anzahl der früheren Studien zeigt bei Patienten mit chronischer Schizophrenie bilaterale Volumenverminderungen der Hippocampi (Geuze et al. 2005, Nelson et al. 1998, Steen et al. 2006, Wright et al. 2000). Dies konnte in dieser Arbeit nicht im Signifikanzniveau bestätigt werden. Die selektive Volumenverminderung im rechten *Corpus hippocampi* lässt sich nur eingeschränkt mit der Literatur vergleichen, da in den meisten Arbeiten nur der anteriore und posteriore Hippocampus unterschieden werden. In dieser Arbeit erfolgte eine Teilung des Hippocampus in drei Abschnitte, wobei im Studienvergleich der Hippocampuskopf am ehesten dem anterioren, *Corpus* und *Cauda* dem posterioren Segment zuzuordnen sind. Außerdem werden in den Arbeiten unterschiedliche Begrenzungen zwischen vorderem und hinterem Hippocampus definiert. So nutzten Szeszko et al. (2002) und Bilder et al. (1995) extrahippocampale Strukturen (die *Corpora mammaria*), um die anatomische Grenze zu markieren. Da Szeszko et al. (2002) den MR-Datensatz entlang der Längsachse des Hippocampus ausrichteten, in der Arbeit von Bilder et al. (1995) dies aber nicht beschrieben ist, können sich die extraanatomischen Strukturen zum

Hippocampus deutlich verschoben und somit methodenbedingt zu unterschiedlichen Einzelvolumina führen.

Szeszko et al. (2002), Bilder et al. (1995) und Narr et al. (2004) konnten die Volumenverluste überwiegend im vorderen Hippocampusanteil nachweisen. Passend zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist der Volumenverlust bei Velakoulis et al. (2001) eher in den posterioren 2/3 des Hippocampus angesiedelt, wobei hauptsächlich in dem Areal unmittelbar posterior des Hippocampuskopfes eine selektive Volumenverminderung beschrieben wurde. Dieses Areal würde anatomisch am ehesten in den Bereich des hier segmentierten *Corpus hippocampi* fallen. Einige Autoren, z.B. Becker et al. (1996) konnten die Volumenverluste ebenfalls im hinteren Hippocampusanteil beschreiben.

Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen

Im Vergleich der akuten polymorphen psychotischen Patienten zur Schizophreniegruppe konnten keine signifikanten Volumenunterschiede nachgewiesen werden, wobei überraschenderweise die Hippocampi der akut polymorph psychotischen Gruppe im Mittelwertvergleich kleiner waren, jedoch ohne statistische Signifikanz. Da die Mittelwerte der intracraniellen Volumina in dieser Gruppe im Vergleich recht hoch waren, ist dieser Effekt möglicherweise der Korrektur der Rohwerte geschuldet.

Durch die fehlenden signifikanten Unterschiede der Hippocampusvolumina innerhalb dieser beiden Gruppen, ist ein möglicher volumetrischer Unterschied zwischen den Krankheitsgruppen leider nicht nachgewiesen worden. Ein sinnvoller Ansatz wäre hier sicher eine Verlaufsbeobachtung der vorübergehend psychotischen Patienten, um die Patienten zu ermitteln, bei denen sich im Verlauf evtl. eine Schizophrenie manifestiert.

5.7 Seitenvergleich der Volumina

Der Seitenvergleich der Hippocampusvolumina wurde gruppenübergreifend durchgeführt. Es wurde ein signifikant größerer Hippocampus rechts nachgewiesen (2,7%). Nach der speziellen Untersuchung der einzelnen Hippocampussubregionen stellte sich heraus, dass der signifikante Volumenunterschied im Hippocampuskopf zu finden ist. In den übrigen Anteilen wurden keine Unterschiede festgestellt.

Ähnliche Befunde ermittelten auch Sachdev et al. (2000), Mendes (2007) und Niemann et al. (2000), wobei Mendes (2007) den Volumenunterschied ebenfalls speziell im Hippocampuskopf lokalisieren konnte. Szabo et al. (2001) konnten signifikant größere Hippocampi bei Rechtshändern nachweisen. Diese Gruppe war in der vorliegenden Arbeit in der deutlichen Überzahl vorhanden, was die Annahme eines größeren rechten Hippocampus bei Rechtshändern bestätigt. Keine Seitenunterschiede fanden z.B. Whitworth et al. (2005).

5.8 Zusammenfassende Diskussion

Möglicherweise vorhandene Volumenverminderungen des Hippocampus bei Schizophrenie sind gering und wurden nicht in allen Studien nachgewiesen (Nelson et al. 1998, Wright et al. 2000). Sie sind insbesondere nicht zu vergleichen mit dem Substanzverlust z.B. bei Morbus Alzheimer (Geuze et al. 2005) und betreffen überwiegend beide Hippocampi, wobei einige Autoren im frühen Krankheitsstadium eine Betonung der linken Seite aufzeigen konnten (Velakoulis et al. 2006). Weiterhin sind die Volumenminderungen auch bei Hochrisikopatienten für die Entwicklung einer Schizophrenie nachgewiesen worden (Keshavan et al. 2002). Seidmann et al. (1999) haben sogar bei gesunden Verwandten ersten Grades von an Schizophrenie erkrankten Patienten bilaterale Volumenminderungen im Amygdala-Hippocampus-Komplex aufgezeigt.

Es ist noch unklar, in welchem Hippocampusabschnitt der Substanzverlust auftritt. In der vorliegenden Arbeit fanden sich Volumenverminderungen im Corpus-Cauda-Bereich. Diese Befunde decken sich mit einer Arbeit von Becker et al. (1996). Viele Autoren lokalisierten den Volumenverlust aber im anterioren Hippocampus (Peques et al. 2003, Bilder et al. 1995). Bilder et al. (1995) und Szeszko et al. (2002) konnten weiterhin ein vermindertes Volumen im Hippocampuskopf mit motorischen Defiziten bei Schizophrenie in Verbindung bringen. Hackert et al. (2002) postulieren einen Zusammenhang zwischen der Größe des Hippocampuskopfes und Fähigkeiten des verbalen Gedächtnisses. Andererseits beschreiben Bannerman et al. (2004), dass eher posteriore Hippocampusanteile bei Gedächtnisprozessen eine Rolle spielen, anteriore Regionen z.B. im Rahmen von Angstverhalten beteiligt sind.

Diese Ergebnisse sprechen für eine funktionelle Unterteilung des Hippocampus. Um diese zu berücksichtigen ist eine separate Betrachtung der Hippocampussubregionen bei klinischen Studien zu empfehlen. Damit diese subtilen Veränderungen oberhalb der Nachweisgrenze liegen, sind spezielle Softwareanwendungen von Vorteil, welche die Form und Oberfläche der gemessenen Volumendaten analysieren. Velakoulis et al. (2001) führten eine zweidimensionale Formanalyse durch, bei der der Volumenverlust posterior vom Hippocampuskopf nachgewiesen wurde. Die Autoren vermuteten einen pathophysiologischen Zusammenhang, da an dieser Stelle die Leitungsbahnen zum orbitalen und medialen präfrontalen Cortex verlaufen. Weitere Studien konnten statistisch signifikante Oberflächenasymmetrien bei schizophrenen Patienten finden (Wang et al. 2001, Csernansky et al. 1998). Ein dreidimensionales semiautomatisches Segmentierungsmodell beschreiben Shen et al. (2002). Bei diesem werden durch den Untersucher zusätzlich manuell anatomische Grenzen definiert und individuelle Formvariationen bei Gesunden berücksichtigt. Shenton et al. (2002) wiesen durch eine kombinierte Volumen- und Formanalyse eine verbesserte Gruppendifferenzierung zwischen Gesunden und Kranken nach.

Für eine genauere Lokalisation des Volumenverlustes innerhalb der Subregionen ist weiterhin die Korrelation mit der Psychopathologie notwendig, damit Hinweise auf mögliche Funktionsdefizite in einzelnen Arealen ermittelt werden können (Heckers 2001, Harrison 1999). So konnten Szeszko et al. (2002) und Bilder et al. (1995) motorische Defizite in der Psychopathologie mit Volumenminderungen im anterioren Hippocampus korrelieren. Weiterführende Studien, die psychopathologische Korrelationen einzelner Hippocampussubregionen untersuchen, können somit in Zukunft möglicherweise zur Spezifikation von Subtypen der Schizophrenie beitragen. Mit einer Vereinheitlichung der Methodik, insbesondere bei Datenakquirierung, Segmentierungsprotokollen, Korrektur der Rohdaten und statistischer Auswertung sowie zusätzlicher Analyse von hippocampalen Formveränderungen, können subtile fokale Volumenunterschiede *in vivo* sicherer nachgewiesen werden.

Weitere Möglichkeiten bestehen in der Verlaufsbeobachtung des Hippocampus bei Schizophrenie, welche die Volumenverluste zeitlich einordnen kann. Um die Dynamik des Volumenverlustes nachzuweisen wurde von einigen Autoren in longitudinalen Studien der Hippocampus mehrzeitig untersucht. Hier ist die Studienlage jedoch widersprüchlich. So konnten DeLisi et al. (1995) im Krankheitsverlauf einen progredienten Volumenverlust im Amygdala-Hippocampus-Komplex nachweisen, Wood

et al. (2001) ermittelten hingegen keine signifikante Progression. In einer longitudinalen Studie von Whitworth et al. (2005) konnte in einem Zeitraum von vier Jahren keine signifikant zunehmende Volumenverminderung im Amygdala-Hippocampus-Komplex sowohl bei Patienten mit der ersten Episode als auch bei Patienten mit chronischer Schizophrenie nachgewiesen werden. Die Dynamik der oft sehr subtilen Volumenunterschiede im Hippocampus wird sich wohl erst im Rahmen von longitudinalen Untersuchungen, die ein Zeitintervall von mehreren Jahren ermöglichen, darstellen lassen.

Wenn also schon bei Patienten mit der ersten psychotischen Episode und Hochrisikopatienten ein Volumenverlust im Hippocampus nachzuweisen ist, so ist es plausibel, diese Läsion als einen möglichen Risikofaktor für das Entstehen der Schizophrenie zu betrachten, da sie schon *vor* einer möglichen Krankheitsmanifestation vorhanden ist. Durch die zwar geringe, jedoch in zahlreichen Studien nachgewiesene Progression des Volumenverlustes während der Erkrankung ist allerdings eine zusätzliche degenerative Komponente anzunehmen. Dass diese evtl. durch die (medikamentöse) Therapie zustande kommt oder auch Teil von äußeren Einwirkungen im Rahmen der Erkrankung ist, z.B. sich verändernden Lebensumständen im chronischen Krankheitsverlauf, lässt sich nicht sicher ausschließen. Wann aber ist der Volumenverlust entstanden? Die volumetrischen Befunde sprechen für ein Bestehen der Läsion schon vor Beginn der ersten Symptome. Das wäre auch vereinbar mit der Theorie, dass eine (frühkindliche) Störung der Gehirnentwicklung vorliegt, wie Weinberger (1987) sie vertritt. Dass diese Läsion einerseits vor Erkrankungsbeginn andererseits bei erstgradig Verwandten nachweisbar ist, lässt sich gut mit der genetischen Komponente in der Ätiologie der Schizophrenie vereinbaren. Das kann in Zukunft ein denkbarer Ansatz für die Gestaltung einer Früherkennungsmaßnahme sein. Ein Problem der Hippocampusvolumetrie ist die fehlende Spezifität für die Schizophrenie. Volumenverminderungen des Hippocampus werden unter anderen auch bei der Temporallappenepilepsie, beim Morbus Alzheimer, bei der posttraumatischen Belastungsstörung und beim Morbus Parkinson gefunden (Geuze et al. 2005). Das lässt vermuten, dass verschiedene Erkrankungen aus dem neurologisch-psychiatrischen Formenkreis in bestimmter Weise den Hippocampus ebenfalls betreffen und dadurch eine evtl. Früherkennung der Schizophrenie durch die Hippocampusvolumetrie erschweren.

5.9 Beantwortung der Hypothesen und weiterer Ausblick

Die nachgewiesene linksseitige Läsion im posterioren Hippocampus bei akuten polymorph psychotischen Patienten zeigt, dass bei dieser Diagnosegruppe eine pathophysiologische Affektion des Hippocampus anzunehmen ist. Ob diese Läsion schon vorher vorhanden war und wie sich diese ggf. im Verlauf darstellt, lässt sich durch die vorliegende Arbeit nicht beantworten. Hier sollten weitere longitudinale Studien die Dynamik dieser Veränderungen untersuchen. Dabei wäre eine Evaluierung der Diagnose im Verlauf von Vorteil um ggf. sich manifestierende Schizophrenien bei diesen Patienten zu berücksichtigen.

Die allein rechtsseitig nachgewiesene Läsion im Hippocampuskörper bei Patienten mit Schizophrenie lässt sich mit der aktuellen Studienlage weniger vereinbaren, da in den meisten Fällen eine bilaterale Beteiligung beschrieben ist. Die geringe Fallzahl ist als ein möglicher Grund für die hier nicht ermittelten linksseitigen Unterschiede zu nennen. Ein Zusammenhang zwischen psychopathologischen Symptomgruppen und lokalen Hippocampusveränderungen kann anhand dieser Arbeit nicht beschrieben werden. Es ergaben sich jedoch Beziehungen zwischen einzelnen PANSS-Werten und Teilvolumina.

In der neueren Literatur finden sich auch interessante Befunde, welche mit der funktionellen MR-Bildgebung und neuropathologischen Untersuchungen ermittelt wurden. So konnten Benetti et al. (2009) eine gestörte Konnektivität zwischen dem rechten posterioren Hippocampus und frontalen Arealen bei schizophrenen Patienten (erste Episode) und Hochrisikopatienten für die Entwicklung einer Schizophrenie aufzeigen. Schmitt et al. (2009) konnten eine verminderte Zahl von Oligodendrozyten, speziell in posterioren Hippocampusanteilen nachweisen. Diese neueren Befunde lassen sich gut mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vereinbaren und sprechen für eine pathophysiologische Beteiligung von insbesondere posterioren Hippocampusarealen.

Widersprüchlich sind jedoch weiterhin die Ergebnisse in Bezug auf die Seitenlokalisation der Pathologien. Rametti et al. (2007) lokalisierten Dichteminderungen bei chronisch schizophrenen Patienten mit Hilfe der voxelbasierten Morphometrie überwiegend linkshemisphärisch in der grauen Substanz der posterioren

Hippocampusanteile. Weiss et al. (2005) vermuten eher einen diffusen hippocampalen Volumenverlust bei Schizophrenie, da sie weder eine Seitenbetonung noch eine Differenzierung zwischen anterioren und posterioren Arealen aufzeigen konnten.

Die Differenzierung zwischen vorübergehend psychotischen Patienten von Patienten mit Schizophrenie ist für den klinischen Alltag von großer Bedeutung. Da sich vor allem Therapie und Prognose bei den beiden Gruppen deutlich unterscheiden, ist eine frühe sichere Diagnosestellung entscheidend. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten signifikante Unterschiede in der Lokalisation und Amplitude von P300-Potentialen (Strik et al. 1993). Dieses legt nahe, dass pathophysiologische und möglicherweise auch ätiologische Unterschiede bei diesen Erkrankungen bestehen. So werden durch die Ergebnisse von Familienstudien bei zykliden Psychosen eher Umweltfaktoren, bei unsystematischen Schizophrenien eher genetische Faktoren im Rahmen ätiologischer Fragestellungen diskutiert (Beckmann und Franzek 2000), jedoch unter der Voraussetzung, dass Leonhards Klassifikation (1961) diagnostisch angewendet wird. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patientengruppen nach ICD-10-Kriterien eingestuft. Die fehlenden volumetrischen Gruppenunterschiede könnten somit auch der diagnostischen Einordnung nach der ICD-10 geschuldet sein. Eine Berücksichtigung von Leonhards Klassifikation schizophrener Psychosen in der Neuauflage der ICD wird dementsprechend diskutiert (Marneros et al. 2003).

Außerdem ist anzunehmen, dass vor allem die Subtilität der Volumenunterschiede eine Differenzierung von Schizophreniepatienten und Patienten mit akuter polymorpher psychotischer Störung erschwert. Weitere Studien mit Patienten dieser Diagnosegruppen sind hier notwendig, um die aufgezeigten Veränderungen im Hippocampus näher zu konkretisieren und weitere Rückschlüsse auf ihre mögliche funktionelle Bedeutung zu ziehen.

Die Hippocampusvolumetrie ist nur eine einzelne Methode, die mögliche ätiologische oder pathophysiologische Aspekte von psychotischen Störungen nachweisen kann. Weitere Methoden, wie das DiffusionTensorimaging, die funktionelle MRT, die MR-Spektroskopie, PET und SPECT–Untersuchungen sowie die Korrelation der damit gewonnenen Befunde mit neuropathologischen Daten, werden in Zukunft dabei helfen, die morphologischen und funktionellen Befunde zu analysieren, um schizophrene Psychosen noch besser zu verstehen.

6 Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten eröffnete sich mit der craniellen MRT-Bildgebung ein Verfahren, hirmorphologische Veränderungen im lebenden Probanden zu erforschen. In vorausgegangenen MR-volumetrischen Untersuchungen des medialen Temporallappens konnten bei schizophrenen Patienten Volumenverminderungen des Hippocampus nachgewiesen werden. Der Schizophrenie ähnliche Symptome können auch Patienten mit der Diagnose einer akuten polymorphen psychotischen Störung aufzeigen. Jedoch unterscheiden sich Patienten dieser Diagnosegruppe sowohl in der Erkrankungsdauer als auch in der Prognose erheblich von schizophrenen Patienten. Bislang gibt es keine Hinweise auf ein hirmorphologisches Korrelat dieser Erkrankung. Es wurden 51 Personen kernspintomographisch mit einer 3D-MPRAGE Sequenz untersucht; 20 Patienten mit Schizophrenie, 14 Patienten mit akuter polymorpher psychotischer Störung und 17 gesunde Kontrollpersonen. Es erfolgte die manuelle Segmentierung beider Hippocampi sowie deren Unterteilung in eine Kopf-, Körper- und Schwanzregion.

Für das hippocampale Gesamtvolumen konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede ermittelt werden. Es zeigten sich jedoch lokale Volumenverminderungen im linken Hippocampuskörper und -schwanz bei den akuten polymorph psychotischen Patienten. In der Schizophreniegruppe wurden kleinere Volumina im rechten Hippocampuskörper gemessen. Nebenbefundlich erwiesen sich die Mittelwerte des rechten Hippocampus - unabhängig von der Diagnose - signifikant größer als die des linken.

Die Ergebnisse sprechen gegen ein größeres hippocampales Volumendefizit im Rahmen von Schizophrenien oder akuten polymorphen psychotischen Störungen. Lokale Volumenunterschiede geben aber Hinweise auf eine pathophysiologische Beteiligung von posterioren Hippocampusanteilen sowohl bei vorübergehenden psychotischen Störungen als auch bei schizophrenen Psychosen, wobei sich die beiden Störungen hinsichtlich des Alterationsmusters unterscheiden.

7 Literaturverzeichnis

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, 1994. (Accessed July 4, 2008, at <http://www.behavenet.com/capsules/disorders/dsm4TRclassification.htm>.)

Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, et al. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999;46:908-20.

Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie. Das AMDP - System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. 8. überarbeitete Auflage Göttingen: Hogrefe, 2007.

Armstrong GD. The intraclass correlation as a measure of interrater reliability of subjective judgments. *Nurs Res* 1981;30:314-5.

Baaré WF, van Oel CJ, Hulshoff Pol HE, et al. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:33-40.

Bannerman DM, Rawlins JN, McHugh SB, et al. Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:273-83.

Becker T, Elmer K, Schneider F, et al. Confirmation of reduced temporal limbic structure volume on magnetic resonance imaging in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996;67:135-43.

Beckmann H, Franzek E. The genetic heterogeneity of "schizophrenia". *World J Biol Psychiatry* 2000;1:35-41.

Beckmann H, Fritze J, Lanczik M. Prognostic validity of the cycloid psychoses. A prospective follow-up study. *Psychopathology* 1990;23:205-11.

Benes FM, McSparren J, Bird ED, et al. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:996-1001.

Benetti S, Mechelli A, Picchioni M, et al. Functional integration between the posterior hippocampus and prefrontal cortex is impaired in both first episode schizophrenia and the at risk mental state. *Brain* 2009;132:2426-36.

Bilder RM, Bogerts B, Ashtari M, et al. Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 1995 ;17:47-58.

Bilder RM, Mukherjee S, Rieder RO, et al. Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophr Bull* 1985;11:409-19.

Bleuler M, Bleuler R. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler. *Br J Psychiatry* 1986;149:661-2.

Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, et al. Hippocampus-Amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993;33:236-46.

Braus DF. Schizophrenie: Bildgebung – Neurobiologie – Pharmakotherapie. 1. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Schattauer, 2005.

Brebion G, Amador X, Smith M, et al. Depression, psychomotor retardation, negative symptoms, and memory in schizophrenia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:177-83.

Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:200-2.

Brown R, Colter N, Corsellis JA, et al. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:36-42.

Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, et al. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modelling study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:67-74.

Castagnini A, Bertelsen A, Berrios GE. Incidence and diagnostic stability of ICD-10 acute and transient psychotic disorders. *Compr Psychiatry* 2008;49:255-61.

Choi JS, Kang DH, Kim JJ, et al. Decreased caudal anterior cingulate gyrus volume and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;139:239-47.

Convit A, McHugh P, Wolf OT, et al. MRI volume of the amygdala : a reliable method allowing separation from the hippocampal formation. *Psychiatry Res* 1999;90:113-23.

Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 1985;11:471-86.

Csernansky JG, Joshi S, Wang L, et al. Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:11406-11.

Das MK, Kulhara PL, Verma SK. Life events preceding relapse of schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 1997;43:56-63.

Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-86.

DeLisi LE, Tew W, Xie S, et al. A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1995;38:349-60.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.). S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. *Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 2005.*

Dilling H (WHO). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10. 4. Aufl. Bern: Huber, 2006.

DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99), 2004. (Accessed June 24, 2008, at <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2005/fr-icd.htm?gf20.htm>.)

Duvernoy HM. The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI. 2. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 1998.

Ehlis AC, Zielasek J, Herrmann MJ, et al. Evidence for unaltered brain electrical topography during prefrontal response control in cycloid psychoses. *Int J Psychophysiol* 2005;55:165-78.

Falkai P, Bogerts B. Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1986;236:154-61.

Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, et al. The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cereb Cortex* 1994;4:344-60.

Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW 2nd, et al. Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 1995;29:261-76.

Franzek E, Becker T, Hofmann E, et al. Is computerized tomography ventricular abnormality related to cycloid psychosis? *Biol Psychiatry* 1996;40:1255-66.

Free SL, Bergin PS, Fish DR, et al. Methods for normalization of hippocampal volumes measured with MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:637-43.

Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. Review of methodologies currently employed. *Mol Psychiatry* 2005;10:147-59.

Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2005;10:160-84.

Giedd JN, Jeffries NO, Blumenthal J, et al. Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence. *Biol Psychiatry* 1999;46:892-8.

Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, et al. Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;74:135-47.

Gleixner C, Müller M, Wirth SB. Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis – 2004/2005. 4. ed. *Breisach am Rhein: Med. Verl.- und Informationsdienste* 2004:303-24.

Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1367-77.

Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. *National Institutes of Mental Health, Rockville: MD, 1976.*

Hackert VH, den Heijer T, Oudkerk M, et al. Hippocampal head size associated with verbal memory performance in nondemented elderly. *Neuroimage* 2002;17:1365-72.

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

Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005;10:40-68.

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

Heckers S, Heinsen H, Heinsen Y, et al. Cortex, white matter, and basal ganglia in schizophrenia: a volumetric postmortem study. *Biol Psychiatry* 1991;29:556-66.

Heckers S, Heinsen H, Heinsen YC, et al. Limbic structures and lateral ventricle in schizophrenia. A quantitative postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1016-22.

Jabs BE, Berg D, Merschdorf U, et al. Differences in substantia nigra echogenicity of nosological subtypes within the schizophrenic spectrum. A preliminary transcranial ultrasound study. *Neuropsychobiology* 2001;44:183-6.

Jabs BE, Pfuhlmann B, Bartsch AJ, et al. Cycloid psychoses -- from clinical concepts to biological foundations. *J Neural Transm* 2002;109:907-19.

Jack CR, Theodore WH, Cook M, et al. MRI-based hippocampal volumetrics: data acquisition, normal ranges, and optimal protocol. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1057-64.

Jacobsen LK, Giedd JN, Castellanos FX, et al. Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155:678-85.

Jäger M, Riedel M, Möller HJ. Akute vorübergehende psychotische Störungen (ICD-10: F23). Empirische Befunde und Implikationen für die Therapie. *Nervenarzt* 2007;78:745-6,749-52.

Job DE, Whalley HC, McConnell S, et al. Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2002;17:880-9.

Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976;2:924-6.

Kalus P, Buri C, Slotboom J, et al. Volumetry and diffusion tensor imaging of hippocampal subregions in schizophrenia. *Neuroreport* 2004;15:867-71.

Kalus P, Falkai P, Heinz A. Strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen bei schizophrenen Psychosen. *Nervenarzt* 2008;79:275-87.

Kay S, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.

Kendler KS, Gardner CO. The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med* 1997;27:411-19.

Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK. Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:456-68.

Keshavan MS, Dick E, Mankowski I, et al. Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;58:173-83.

King S. Is expressed emotion cause or effect in the mothers of schizophrenic young adults? *Schizophr Res* 2000;45:65-78.

Klosterkötter J. Indizierte Prävention schizophrener Erkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2008;105:532-9.

Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 6. Aufl. Leipzig: Barth, 1899.

Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage* 2002;17:1711-9.

Laakso MP, Tiihonen J, Syvälahti E, et al. A morphometric MRI study of the hippocampus in first-episode, neuroleptic-naïve schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;50:3-7.

Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, et al. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 1999;353:30-3.

Leonhard K. Cycloid psychoses - endogenous psychoses which are neither schizophrenic nor manic-depressive. *J Ment Sci* 1961;107:633-48.

Levitt JJ, McCarley RW, Nestor PG, et al. Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1105-7.

Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, et al. Correction for Head Size in Brain-Imaging Measurements. *Psychiatry Res* 1993;50:121-39.

Marnaros A. Beyond the Kraepelinian dichotomy: acute and transient psychotic disorders and the necessity for clinical differentiation. *Br J Psychiatry* 2006;189:1-2.

Marnaros A, Pillmann F, Haring A, et al. Features of acute and transient psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:167-74.

Marnaros A, Pillmann F, Haring A, et al. Is the psychopathology of acute and transient psychotic disorder different from schizophrenic and schizoaffective disorders? *Eur Psychiatry* 2005;20:315-20.

Marnaros A, Pillmann F, Haring A, et al. What is schizophrenic in acute and transient psychotic disorder? *Schizophr Bull* 2003;29:311-23.

Matsumoto H, Simmons A, Williams S, et al. Structural magnetic imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:824-31.

McCarley, RW, Wible, CG, Frumin, M, et al. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1099-1119.

Mendes U. Volumetrische Vergleichsuntersuchung von Amygdalae und Hippocampi bei schizophrenen Prodromalpatienten, Patienten mit schizophrener Ersterkrankung und Gesunden. *Dissertation, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2007.*

Müller TJ, Kalus P, Strik WK. The neurophysiological meaning of auditory P300 in subtypes of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2001;2:9-17.

Narr KL, Thompson PM, Szeszko P, et al. Regional specificity of hippocampal volume reductions in first-episode schizophrenia. *Neuroimage* 2004;21:1563-75.

Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, et al. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:433-40.

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

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.

Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatry Rating Scale. *Psychological Reports* 1962;10:799-812.

Pantel J, O'Leary DS, Cretsingher K, et al. A new method for the in vivo volumetric measurement of the human hippocampus with high neuroanatomical accuracy. *Hippocampus* 2000;10:752-8.

Park HJ, Levitt J, Shenton ME, et al. An MRI study of spatial probability brain map differences between first-episode schizophrenia and normal controls. *Neuroimage* 2004;22:1231-46.

Pegues MP, Rogers LJ, Amend D, et al. Anterior hippocampal volume reduction in male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;60:105-15.

Penington NJ, Fox AP. Effects of LSD on Ca⁺⁺ currents in central 5-HT-containing neurons: 5-HT_{1A} receptors may play a role in hallucinogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:1160-5.

Pillmann F, Marneros A. Longitudinal follow-up in acute and transient psychotic disorders and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005;187:286-7.

Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M, et al. Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci* 2001;21:194-200.

Pruessner JC, Li LM, Serles W, et al. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 2000;10:433-42.

Rametti G, Segarra N, Junqué C, et al. Left posterior hippocampal density reduction using VBM and stereological MRI procedures in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;96:62-71.

Rossi A, Stratta P, Mancini F, et al. Magnetic resonance imaging findings of amygdala-anterior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994;52:43-53.

Sachdev P, Brodaty H, Cheang D, et al. Hippocampus and amygdala volumes in elderly schizophrenic patients as assessed by magnetic resonance imaging. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:105-12.

Schmitt A, Steyskal C, Bernstein HG, et al. Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol* 2009;117:395-407.

Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. 15. Auflage Stuttgart - New York: Thieme, 2007.

Schuff N, Amend DL, Knowlton R, et al. Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Neurobiol Aging* 1999;20:279-85.

Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, et al. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry* 1999;46:941-54.

Shen D, Moffat S, Resnick SM, et al. Measuring size and shape of the hippocampus in MR images using a deformable shape model. *Neuroimage* 2002;15:422-34.

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49:1-52.

Shenton ME, Gerig G, McCarley RW, et al. Amygdala-hippocampal shape differences in schizophrenia: the application of 3D shape models to volumetric MR data. *Psychiatry Res* 2002;115:15-35.

Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992;327:604-12.

Singh SP, Burns T, Amin S, et al. Acute and transient psychotic disorders: precursors, epidemiology, course and outcome. *Br J Psychiatry* 2004;185:452-9.

Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 1976;133:197-202.

Steen RG, Mull C, McClure R, et al. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 2006;188:510-8.

Strik WK, Fallgatter AJ, Stoeber G, et al. Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:67-72.

Suda K, Hayashi N, Hiraga M. Predicting features of later development of schizophrenia among patients with acute and transient psychotic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:146-50.

Suddath RL, Casanova MF, Goldberg TE, et al. Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 1989;146:464-72.

Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, et al. Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2002;159:1232-5.

Szabo CA, Xiong J, Lancaster JL, et al. Amygdalar and hippocampal volumetry in control participants: differences regarding handedness. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1342-5.

Szeszko PR, Strous RD, Goldman RS, et al. Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:217-26.

Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, et al. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:133-41.

Velakoulis D, Stuart GW, Wood SJ, et al. Selective bilateral hippocampal volume loss in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:531-9.

Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD, et al. Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34 Suppl:113-26.

Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:139-49.

Wang L, Joshi SC, Miller MI, et al. Statistical analysis of hippocampal asymmetry in schizophrenia. *Neuroimage* 2001;14:531-45.

Warkentin S, Nilsson A, Karlson S, et al. Cycloid psychosis: regional cerebral blood flow correlates of a psychotic episode. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:23-9.

Watson C, Andermann F, Gloor P, et al. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992;42:1743-50.

Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.

Weinberger DR, Berman KF, Chase TN. Mesocortical dopaminergic function and human cognition. *Ann N Y Acad Sci* 1988;537:330-8.

Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:553-8.

Weiss AP, Dewitt I, Goff D, et al. Anterior and posterior hippocampal volumes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;73:103-12.

Whitworth AB, Kemmler G, Honeder M, et al. Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2005;140:225-37.

Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, et al. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;52:37-46.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.

Yoshida T, McCarley RW, Nakamura M, et al. A prospective longitudinal volumetric MRI study of superior temporal gyrus gray matter and amygdala-hippocampal complex in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;113:84-94.

Zipursky RB, Marsh L, Lim KO, et al. Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;35:501-16.

Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;86:103-26.

8 Danksagung

Herrn PD Dr. Peter Kalus danke ich für die freundliche Betreuung dieser Arbeit und insbesondere seine Bereitschaft, bei Problemen und Fragen jeder Art kurzfristig zur Verfügung zu stehen.

Frau Dr. Astrid Knobel half mir sehr bei der Koordinierung der Abläufe und stand mir immer mit wertvollen Ratschlägen zur Seite. Vielen herzlichen Dank dafür.

Weiterhin bin ich Herrn Prof. Dr. G. Schroth und Herrn Dipl.-Physiker Claus Kiefer vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Universität Bern/Schweiz für die Hilfe bei der Gewinnung der MRT-Datensätze und für die Befundung der MR-Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. Dr. W. K. Strik und den anderen Ärzten von der Psychiatrischen Universitätsklinik Waldau der Universität Bern danke ich für Ihre Unterstützung bei den Untersuchungen der Probanden.

Für die konstruktiven Anmerkungen von Herrn Prof. Dr. Jürgen Gallinat möchte ich mich an dieser Stelle ebenfalls herzlich bedanken.

Weiterhin danke ich Frau Dipl.-Psych. Yehonala Gudlowski für die Hilfestellung bei aufkommenden Fragen bezüglich der statistischen Auswertung.

Herrn Dr. Robert Tackmann danke ich für die Unterstützung bei der Auswahl einer passenden Software für die volumetrischen Messungen sowie für seine Einführung in die Funktionen von BrainSuite2.

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

„Ich, Leonhard Böhme, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „MR-Volumetrie des Hippocampus bei schizophrenen Patienten, Patienten mit akuter polymorpher psychotischer Störung und Gesunden“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 15.03.2010

Unterschrift