

**Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters**

**Hirnstrukturelle Veränderungen bei schizophrenen  
Jugendlichen gemessen mit der Magnetresonanztomographie**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Tetyana Goncharova  
aus Winniza, Ukraine

Frankfurt am Main, 2009

Dekan: Herr Prof. Dr. J. M. Pfeilschifter  
Referent: Herr Prof. Dr. F. Poustka  
Korreferent: Herr Prof. Dr. K. Maurer

Termin der Disputation: 14. Januar 2011

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Inhaltsverzeichnis .....  | 2  |
| Abkürzungen .....   | 4  |
| Tabellenverzeichnis.....  | 5  |
| Abbildungsverzeichnis.....  | 5  |
| 1 Einleitung .....  | 6  |
| 2 Theoretische Grundlagen und Forschungsstand .....   | 7  |
| 2.1. Schizophrene Psychosen .....   | 7  |
| 2.1.1 Definition.....   | 7  |
| 2.1.2 Historische Entwicklung.....  | 7  |
| 2.1.3 Epidemiologie .....   | 8  |
| 2.1.4 Symptomatik, klinische Erscheinungsbilder und diagnostische<br>Merkmale .....                       | 9  |
| 2.1.5 Verlauf und Prognose.....   | 11 |
| 2.1.6 Ätiologie und Pathogenese .....   | 13 |
| 2.1.6.1 <i>Genetische Grundlagen</i> .....  | 14 |
| 2.1.6.2 <i>Neurochemische Grundlagen</i> .....  | 15 |
| 2.1.6.3 <i>Neuropathologische Grundlagen</i> .....  | 16 |
| 2.1.6.4 <i>Hirnentwicklungsstörung oder degenerativer Prozess?</i> .....                                  | 16 |
| 2.1.7 Gehirnmorphologie untersucht mittels MRT-Technologie.....   | 17 |
| 2.1.8 Weiße Substanz, Graue Substanz und zerebrospinale<br>Flüssigkeit.....                               | 21 |
| 2.2 Hippocampus .....   | 22 |
| 2.2.1 Hippocampus und seine Funktionen.....   | 22 |
| 2.2.2 Neuroanatomie und Pathophysiologie .....  | 23 |
| 2.2.3 Neuropathologische Befunde .....  | 24 |
| 2.2.4 Hippocampale Deformationen gemessen mit MRT .....   | 25 |
| 2.3 Kognitive Störungen bei Schizophrenie.....  | 27 |
| 3 Methodik.....   | 30 |
| 3.1 Untersuchungsteilnehmer.....  | 30 |
| 3.2 Untersuchungsmaterial.....  | 33 |
| 3.2.1 Psychopathologie .....  | 33 |
| 3.2.1.1 <i>Structured Clinical Interview – Positive and Negative<br/>      Syndrome Scale PANSS</i> ..... | 34 |
| 3.2.1.2 <i>Scale for the Assessment of negative and positive<br/>      Symptomes (SANS/SAPS)</i> .....    | 34 |
| 3.2.2 Intelligenz Testung .....   | 34 |
| 3.2.2.1 <i>Progressive Matrizentests von Raven (SPM/CPM)</i> .....  | 35 |
| 3.2.2.2 <i>Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-III)</i> .....                              | 35 |
| 3.2.2.3 <i>Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)</i> .....                                      | 36 |
| 3.2.3 Exekutive Funktionen .....  | 37 |
| 3.2.3.1 <i>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</i> .....   | 37 |
| 3.2.3.2 <i>Trail Making Test (TMT)</i> .....  | 38 |
| 3.3 Untersuchungsablauf.....  | 38 |
| 3.4 Parameter der MRT-Untersuchung .....  | 39 |
| 3.5 Auswertung der MRT-Aufnahmen .....  | 40 |
| 3.5.1 Messung des Gesamthirnvolumens, weißen und grauen<br>Substanzen .....                               | 40 |
| 3.5.2 Morphometrie des Hippocampus .....  | 41 |
| 3.6 Statistische Auswertung der Daten .....   | 42 |

|       |  |                                     |
|-------|--|-------------------------------------|
| 4     | Fragestellung und Hypothesen .....   | 44                                  |
| 4.1   | Ableitung der Fragestellung.....   | 44                                  |
| 4.2   | Hypothesen.....  | 45                                  |
| 5     | Ergebnisse .....   | 47                                  |
| 5.1   | Demographische Daten .....   | 47                                  |
| 5.2   | Strukturelle MRT Daten .....   | 48                                  |
| 5.2.1 | Reliabilitätsanalyse zur Überprüfung des Hippocampus<br>Volumens.....  | 48                                  |
| 5.2.2 | Gesamthirnvolumen .....  | 48                                  |
| 5.2.3 | Volumina der Hippocampi .....  | 49                                  |
| 5.2.4 | Volumen der weißen Substanz, der grauen Substanz und<br>CSF .....  | 51                                  |
| 5.3   | Ergebnisse der neuropsychologischen Verfahren.....   | 53                                  |
| 5.4   | Korrelationen zwischen der Volumetrie und der kognitiven<br>Defiziten, Psychopathologie und den biographischen Daten.....                    | 54                                  |
| 5.4.1 | Zusammenhang zwischen Volumetrie und neuropsychologischen<br>Funktionstüchtigkeit. ....  | 54                                  |
| 5.4.2 | Zusammenhang zwischen Volumetrie und Psychopathologie ....   | 55                                  |
| 5.4.3 | Biographische Daten .....  | 55                                  |
| 6     | Diskussion.....  | 57                                  |
| 6.1   | Diskussion zu Studiendesign, Datenerhebung und Methodik.....   | 57                                  |
| 6.2   | Diskussion der Ergebnisse .....  | 59                                  |
| 6.2.1 | Gesamthirnvolumen .....  | 60                                  |
| 6.2.2 | Hippocampus.....   | 61                                  |
| 6.2.3 | Weiße Substanz, Graue Substanz und CSF.....  | 65                                  |
| 6.3   | Korrelative Analysen.....  | 68                                  |
| 6.3.1 | Korrelative Analyse der Volumina der Hippocampi mit<br>neuropsychologischen Daten.....   | 69                                  |
| 6.3.2 | Korrelative Analyse der Volumina der Hippocampi mit<br>Psychopathologie.....   | 71                                  |
| 6.4   | Beurteilung der Einflussgrößen .....   | 72                                  |
| 6.4.1 | Einfluss des Geschlechts auf die morphometrischen Befunde....  | 72                                  |
| 6.4.2 | Einfluss des Alters bei Erkrankungsbeginn, des Alters bei der<br>Untersuchung und Erkrankungsdauer auf die morphometrischen<br>Befunde ..... | 73                                  |
| 7     | Zusammenfassung deutsch/englisch .....   | 76                                  |
| 7.1   | Zusammenfassung .....  | 76                                  |
| 7.2   | Abstract.....  | 77                                  |
| 8     | Literaturverzeichnis.....  | 79                                  |
| 9     | Danksagung .....   | 97                                  |
| 10    | Schriftliche Erklärung .....   | 99                                  |
| 11    | Cirriculum vitae.....  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |

## Abkürzungen

|          |  |
|----------|--|
| AC       | Commissura anterior                        |
| CSF      | zerebrospinale Flüssigkeit                 |
| GS       | graue Substanz                             |
| ICC      | Intraclass Correlation Coefficient         |
| ICV      | Gesamthirnvolumen                          |
| li       | links                                      |
| M        | Mittelwert                                 |
| MRT      | Magnetresonanztomographie                  |
| MWT-B    | Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest    |
| N        | Anzahl der Probanden                       |
| p        | Signifikanzwert, Irrtumswahrscheinlichkeit |
| PANSS    | Positive and Negative Syndrome Scale       |
| PC       | Commissura posterior                       |
| r        | Korrelations-Koeffizient                   |
| re       | rechts                                     |
| SD       | Standardabweichung                         |
| SPM      | Progressive Matrizentests von Raven        |
| t        | T-Wert für unabhängige Gruppen             |
| TMT-A    | Trail Making Test-A                        |
| TMT-B    | Trail Making Test-B                        |
| WCST     | Wisconsin Card Sorting Test                |
| WS       | weiße Substanz                             |
| $\chi^2$ | Chi <sup>2</sup> Test                      |

## **Tabellenverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10.....  | 10 |
| Tabelle 2: Einschlusskriterien .....   | 31 |
| Tabelle 3: Stichprobenbeschreibung: Bildung .....  | 32 |
| Tabelle 4: Stichprobenbeschreibung: Soziodemographische Schicht.....   | 33 |
| Tabelle 5: Stichprobe .....  | 47 |
| Tabelle 6: Interraterreliabilität der volumetrischen Daten .....   | 48 |
| Tabelle 7: Gesamthirnvolumen getrennt nach Gruppe und Geschlecht.....  | 48 |
| Tabelle 8: Bereinigte Volumina der Hippocampi.....   | 49 |
| Tabelle 9: Volumina der grauen und weißen Substanzen und der CSF .....   | 51 |
| Tabelle 10: Ergebnisse des neuropsychologischen Tests.....   | 53 |
| Tabelle 11: Korrelationen mit dem testpsychologischen Befund.....  | 55 |
| Tabelle 12: Spearman - Korrelation zu den PANSS-Symptomen .....  | 55 |
| Tabelle 13: Pearson-Korrelationen zwischen Alter bei Untersuchung, Alter bei<br>Erkrankungsbeginn, Dauer der Erkrankung und Hippocampivolumina ..... | 56 |

## **Abbildungsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Volumen des rechten Hippocampus getrennt nach Gruppe und<br>Geschlecht ..... | 50 |
| Abbildung 2: Volumen des linken Hippocampus getrennt nach Gruppe und<br>Geschlecht .....  | 51 |
| Abbildung 3: Volumina der grauen Substanz, der weißen.....                                | 52 |

## 1 Einleitung

Schizophrenie stellt eine Gruppe psychischer Störungen dar, die durch wechselhaft ausgeprägte Symptomatik und Beeinträchtigungen des Funktionsniveaus, Verhaltens und Befindens, bis zu gravierenden Störungen psychischer Funktionen, gekennzeichnet ist. Die neurobiologische Forschung postuliert hirnganische Grundlagen für die Entstehung einer Schizophrenie. Neurowissenschaftlich begründet man zwei Hypothesen der Entstehung der Krankheit, die neuroembryologische und die neurodegenerative Hypothese. Die erste Hypothese geht davon aus, dass eine genetisch determinierte Entwicklungsstörung des Gehirns die Ursache der Schizophrenie sein kann. Die andere stützt sich auf die in der letzten Zeit beschriebenen Hirnveränderungen, die im Verlaufe der Erkrankung zunehmen und damit möglicherweise den Verlauf der Erkrankung mitbestimmen können. Zahlreiche Studien zeigen eine Beteiligung mehrerer Hirnstrukturen bei der Schizophrenie. Auch wenn sich seit den 70-er Jahren in der Schizophrenieforschung Hinweise auf gehirnmorphologische Veränderungen häufen, sind bislang weder einheitliche strukturelle Befunde noch einheitliche Zusammenhänge zu kognitiven Defiziten erfasst worden. Außerdem fehlen umfassende Untersuchungen an jugendlichen Patienten. Aus diesem Hintergrund befasst sich die vorliegende Studie mit der Untersuchung zum einen von gehirnmorphologischen Veränderungen bei jugendlichen Schizophrenen und zum anderen von Korrelationen bestimmter neuropsychologischer Merkmale.

Zur Einführung wird daher das Störungsbild der Schizophrenie mit den wichtigsten biologischen, genetischen und neuropsychologischen Forschungsbefunden dargestellt.

## **2 Theoretische Grundlagen und Forschungsstand**

### **2.1. Schizophrene Psychosen**

#### **2.1.1 Definition**

Schizophrene Psychosen sind psychische Erkrankungen, die durch grundlegende und charakteristische Störungen des Denkens und der Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affektivität gekennzeichnet sind und durch die im Laufe der Zeit auch mögliche kognitive Defizite folgen können. Schizophrene Psychosen können in ihrer syndromatischen Erscheinungsform und ihrem Syndromverlauf variieren (ICD-10). Schizophrene Psychosen des Kindes- und Jugendalters werden grundsätzlich mit schizophrenen Psychosen des Erwachsenenalters verglichen und nach den gleichen Kriterien definiert und beschrieben (Asarnow et al. 1994; McClellan u. Werry, 1992). Anhand des zeitlichen Verlaufstypus unterscheidet man sehr früh auftretende Schizophrenien, die vor dem 13. Lebensjahr beginnen, Very-Early-Onset Schizophrenie, von den frühen Schizophrenien, die zwischen dem 13. und 18. Lebensjahr beginnen, Early-Onset Schizophrenie (Werry, 1992). Schizophrenien, die sich vor dem 21. Lebensjahr manifestieren, werden oft als adoleszente Psychosen bezeichnet.

#### **2.1.2 Historische Entwicklung**

Der Begriff „Schizophrenie“ wurde 1911 vom schweizerischen Psychiater Eugen Bleuler eingeführt. Damit wurde ein grundlegender Wandel im Verständnis der Störung ausgelöst, denn bis dahin wurde die Diagnose „Dementia Praecox“, vorzeitige Demenz, von Emil Kraepelin (1896) verwendet. Der Begriff „vorzeitig“ in dieser Bezeichnung verweist auf die früher übliche Annahme, dass Schizophrenie normalerweise bereits während oder nach der Pubertät einsetzt und dass es sich um eine unaufhaltsam das Gehirn zerstörende Erkrankung handeln müsse. Eine Aufspaltung des „Geistes“, des Bewusstseins oder der Gesamtpersönlichkeit, eine mangelnde Einheit des Denkens, Fühlens und Wollens, eine elementare Schwäche der Integration, der Triebe und Gefühle wie des Denkens veranlasste Eugen Bleuler die

Bezeichnung Schizophrenie zu wählen (Huber, 1999). Im weiteren Verlauf stellte K. Schneider in seinem Buch „Lehre von den Symptomen ersten und zweiten Ranges“ einen ersten Versuch zur Operationalisierung der Diagnostik der Erkrankung dar (Schneider, 1946).

Emil Kraepelin und Eugen Bleuler vertraten schon früh die Hypothese einer hirnrorganischen Veränderung, die der schizophrenen Erkrankung ursächlich zu Grunde läge (Bleuler, 1911; Kraepelin, 1919). Erste neuropathologische Arbeiten zu diesem Thema stammen von Alois Alzheimer (Alzheimer, 1897). Seine beschriebenen histopathologischen Veränderungen im Neokortex schizophrener Patienten konnten zwar nie repliziert werden, zogen aber eine Vielzahl von weiteren Untersuchungen zu diesem Thema nach sich. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren oft widersprüchlich und ließen sich selten reproduzieren, so dass die Meinungen und Theorien über die möglichen Ursachen der schizophrenen Erkrankungen weit auseinander gingen. In den 60iger Jahren reduzierte sich jedoch das wissenschaftliche Interesse an einer organisch orientierten Schizophrenieforschung. Es lag einerseits an den widersprüchlichen Ergebnissen der vorherigen Forschung, andererseits an der großen Popularität der Psychoanalyse. Dazu kam die Anti-Psychiatriebewegung, die in den 60iger Jahren einsetzte. Erst mit der Einführung der Computertomographie als bildgebendes Verfahren belebte sich wieder das Interesse an den organischen Ursachen der Schizophrenie.

### **2.1.3 Epidemiologie**

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung, die in allen Populationen aufgefunden wird. Genaue Zahlen für die Häufigkeit sind aufgrund latenter Schizophrenien nicht zu bekommen. Die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens an einer Schizophrenie zu erkranken (Life-Time-Risiko) liegt in der Bevölkerung bei etwa 1%. Die Prävalenz beträgt 0,3% bis 0,6%. Die Inzidenz wird mit 15-50 Neuerkrankungen jährlich auf 100.000 Personen angegeben. Dies sind Befunde, die unabhängig von geografischen oder kulturellen Unterschieden festgestellt wurden (Huber, 1999). Die Zahlen für die Häufigkeit der Schizophrenie sind nicht einheitlich im Bezug auf das Alter, das Geschlecht oder die ethnische Zugehörigkeit (Kirkbride et al. 2006). Schizophrenie kann

sich in jedem Lebensalter erstmals manifestieren, 80% der Patienten erkranken jedoch bereits vor dem 40. Lebensjahr (Huber, 1999). Frauen erkranken signifikant später als Männer, wobei das durchschnittliche Ersterkrankungsalter für Frauen zwischen 25 und 35 Jahren und für Männer zwischen 15 und 25 Jahren liegt (Olbrich et al. 2000). Dabei erkrankt die Mehrzahl der Frauen (53%) nach und die Mehrzahl der Männer (70%) vor dem 30. Lebensjahr (Huber, 1999).

Vor dem 10. Lebensjahr tritt Schizophrenie extrem selten auf. Ein Beginn mit der adoleszenten Entwicklung ist allerdings nicht selten. Zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr beginnen etwa 15% aller schizophrenen Psychosen (Angst, 1988). Die Häufigkeit einer schizophrenen Psychose im Alter von 13 Lebensjahren betrifft 0,9 pro 10.000 19-jähriger, im Alter von 16 Lebensjahren 11,5 pro 10.000 19-jähriger und im Alter von 18 Lebensjahren 17,6 pro 10.000 19-jähriger (Gillberg et al. 1986).

Männer und Frauen erkranken mit ungefähr gleicher Häufigkeit (Huber, 1999), wobei in der Regel mehr Jungen als Mädchen erkranken, wenn es sich um Early-Onset Schizophrenie handelt (Werry, 1992).

#### **2.1.4 Symptomatik, klinische Erscheinungsbilder und diagnostische Merkmale**

Die Diagnose einer Schizophrenie gründet sich auch heute noch fast ausschließlich auf psychopathologischen Symptomen (Huber, 1999). Eine weitverbreitete Gruppierung der diagnostischen Merkmale besteht in der Unterscheidung positiver oder florider und negativer oder defizitärer Symptome (Andreasen, 1987; Kay, 1990). Positive Symptome umfassen formale und inhaltliche Denkstörungen (Wahn), Wahrnehmungsstörungen (Halluzinationen), Affektstörungen, Störungen des Selbstbildes und psychomotorische Erregung. Negative Symptome sind vorrangig durch affektive Verflachung, Antriebsarmut, Anhedonie, sprachliche Verarmung und sozialen Rückzug gekennzeichnet (Hahlweg u. Dose, 1998). Zusätzlich kann katatonisches Verhalten in Form motorischer Erstarrung, bizarrer Körperhaltungen und wächserner Biegsamkeit in Erscheinung treten. Bei Kindern sind jedoch hebephrene Verläufe am

häufigsten, paranoide dagegen treten im Erwachsenenalter häufiger auf (Hollis, 2000).

Die Unterscheidung positiver und negativer Symptome meint möglicherweise eher zwei Dimensionen der Erkrankung mit unterschiedlichen Korrelaten und Prognosen als unabhängige Symptome (Kay, 1990), wobei allgemein negative Symptome weniger mit familiärer Belastung und einem günstigen Verlauf in Verbindung gebracht werden.

Derzeit existieren mehrere Systeme zur Diagnosenstellung. Die beiden gängigsten sind das Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes und Jugendalters nach ICD-10 der World Health Organisation und das „Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Fourth Edition“, DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Im Vergleich zur ICD-10 weist das Diagnosensystem DSM-IV eine strengere Operationalisierung, ein strengeres Zeitkriterium sowie die Bedingung auf, dass auf sozialer Ebene krankheitsbedingte Beeinträchtigungen vorhanden sind. Die diagnostischen Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10 zeigt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10**

|    |  |
|----|--|
| 1. | Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug und Gedankenausbreitung.   |
| 2. | Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmung.   |
| 3. | Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten reden oder andere Stimmen, die aus einem Teil des Körpers kommen.  |
| 4. | Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer bizarrer Wahn, wie der, übermenschliche Kräfte und Fähigkeiten zu besitzen (z.B. das Wetter kontrollieren zu können oder mit Außerirdischen in Verbindung zu stehen).                            |
| 5. | Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich über Wochen oder Monate auftretend, begleitet entweder von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung oder begleitet von anhaltenden überwertigen Ideen. |
| 6. | Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, was   |

zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt.

7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien oder wächserne Biagsamkeit, Negativismus, Mutismus, Stupor.
8. „Negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte, zumeist mit sozialem Rückzug und verminderter sozialer Leistungsfähigkeit.
9. Eine eindeutige und durchgängige Veränderung bestimmter umfassender Aspekte des Verhaltens der betreffenden Person, die sich in Ziellosigkeit, Trägheit, einer in sich selbst verlorenen Haltung und sozialem Rückzug manifestiert.

Abhängig vom Syndrom unterscheidet die ICD-10, WHO zwischen Paranoider Schizophrenie (F20.0), bei der Wahn, Ich-Störungen und Halluzinationen im Vordergrund stehen, Hebephrener Schizophrenie (F20.1) mit vorwiegend Denk-, Kontakt-, und Affektstörungen sowie Katatoner Schizophrenie (F20.2) mit psychomotorischer Symptomatik. Als weitere Formen werden Simplex Schizophrenie (F20.6), bei der produktive Symptome fehlen und sich negative Symptome mit vorrangigem Antriebsdefizit schleichend entwickeln sowie undifferenzierte Schizophrenie (F20.3) klassifiziert. Bestehen nach früherer akuter psychotischer Episode negative Symptome fort, spricht man von einem schizophrenen Residuum (F20.5).

Nicht selten stellt sich die Symptomatik im Kindes- und Jugendalter wesentlich unspezifischer dar, so dass zunächst oftmals andere Störungsbilder vermutet werden, wie zum Beispiel ein Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom oder aggressives Verhalten mit Schulschwierigkeiten (Schaeffer u. Ross, 2002). Die häufigsten Symptome sind affektive Schwankungen, Negativsymptome, desorganisiertes Denken und sprachliche Defizite (Werry, 1992) während Produktivsymptome wie zum Beispiel Wahn relativ selten vorkommen (Volkmar et al. 1988).

### **2.1.5 Verlauf und Prognose**

Schizophrenie ist eine phasische Störung, aber nicht alle Patienten durchleben den charakteristischen Verlauf (Carpenter u. Kirkpatrick, 1988). Der Verlauf

einer Schizophrenie ist sehr variabel und reicht von einer vollständigen Remission bis zu schweren chronischen Verläufen. Prodromi treten mit deutlichen Veränderungen des Verhaltens in einer variablen Zeitspanne von einer Woche oder wenigen Tagen bis hin zu Monaten auf. Charakteristische Prodromalsymptome sind sozialer Rückzug, Interessenverlust, Fernbleiben von der Arbeit oder Schule, Reizbarkeit und Überempfindlichkeit (ICD-10, WHO). Während der aktiven Phase stehen deutlich psychotische, meist positive Symptome im Vordergrund, die ein bis sechs Monate, manchmal auch bis zu einem Jahr andauern (Werry, 1992), aber durch antipsychotische Medikamente abgeschwächt und gelegentlich verkürzt werden können. In der Erholungsphase vermindern sich die psychotischen Symptome über einen Verlauf von meist mehreren Monaten, dafür treten gewöhnlich andere Beeinträchtigungen, wie Unaufmerksamkeit oder kognitive Störungen in den Vordergrund. Nicht selten erleiden die Patienten auch eine postschizophrene Depression (F20.4). So weisen ungefähr ein Drittel der schizophrenen Patienten nach abgelaufenen Akutsymptomatik leichte, mittelschwere oder sogar schwere Restzustände auf (an der Heiden u. Häfner, 2000).

Im ICD-10 kann der Verlauf mit Hilfe der fünften Stelle als kontinuierlich, episodisch, mit zunehmendem Residuum, episodisch, mit stabilem Residuum, episodisch remittierend, unvollständige Remission oder als vollständige Remission kodiert werden (Hahlweg, 1998).

Der Beginn der Schizophrenie ist in etwa nur einem Drittel der Fälle relativ akut. Ein chronischer Beginn wird in zwei Dritteln der Fälle beschrieben. Nach Ausbruch einer psychotischen Episode verlaufen etwa ein Drittel der Fälle chronisch und etwa zwei Drittel schubförmig (Arolt et al. 2006). Dauer sich entwickelnden, aber noch nicht behandelnden Symptomen beträgt im Durchschnitt bis zu zwölf Monate. In der Literatur wird diskutiert, ob dieser Zeitraum positiv mit einem ungünstigen weiteren Krankheitsverlauf korreliert (McGorry et al. 1996; Bottlender et al. 2000) oder nicht (Craig et al. 2000).

Verglichen mit den Schizophrenien des Erwachsenenalters, ist die Prognose der kindlichen und jugendlichen Schizophrenien deutlich schlechter einzuschätzen. Langzeitstudien berichten von 8% bis 20% Vollremissionen bei Patienten (Fleischhacker et al. 2005; Röpcke et al. 2005). Die Mannheimer Nachuntersuchung zeigte nach 7,2 Jahren, dass 44% der Patienten eine

Behinderung der Arbeitsfähigkeit hatten (Schmidt et al. 1995). Nach Angaben von Jarbin et al. (2003) lebten 42% ohne soziale Kontakte. Eine weitere Nachuntersuchung von Reichert et al. (2008) zeigte nach 13,4 Jahren, dass 22,2% der Patienten akute Symptomatik aufwiesen, 30,8% gaben depressive Symptome an und 37,0% berichteten über Suizidversuche oder ernsthafte Überlegungen, diese zu machen. Die gleiche Studie zeigte, dass im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung der Anteil der untersuchten Patienten ohne Schulabschluss um 18,5% höher lag.

### **2.1.6 Ätiologie und Pathogenese**

Trotz über hundert jähriger Forschung bleibt die Ätiologie der Schizophrenie unklar. Bei der Schizophrenie wird heute von einer komplexen multifaktoriellen Genese der Erkrankung ausgegangen, d.h. es müssen hereditäre, somatische, perinatale und psychodynamische Teilfaktoren berücksichtigt werden (Huber, 1999). So wird von einer zweifach höheren Rate an einer Schizophrenie zu erkranken, berichtet, wenn Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen vorliegen (Geddes u. Lawrie, 1995). Außerdem wurden Umwelt und psychosoziale Faktoren wiederholt als pathogenetische Faktoren diskutiert. Indirekte Hinweise ergeben sich aus dem Befund, dass schizophrene Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger in den kalten und zu viralen Infekten disponierenden Wintermonaten geboren werden (Torrey u. Bowler, 1990). Huber beschreibt eine erhöhte Rezidivneigung bei Schizophrenen aus Familien mit „high expressed emotions“, d.h. mit emotionalem Überengagement und erhöhtem Kritikverhalten. Auch die Beteiligung des endokrinen Systems mit unter anderem den Hormonen des vorderen Hypophysenlappens und den Geschlechtshormonen könnte ätiologisch und pathogenetisch bedeutsam sein (Arolt et al. 2006). Das am besten akzeptierte ätiopathogenetische Modell der Schizophrenie ist zurzeit das „Vulnerabilitäts–Stressmodell“, das von einer permanent vorhandenen Vulnerabilität im Sinne einer Disposition für die Manifestation einer Schizophrenie ausgeht.

### **2.1.6.1 Genetische Grundlagen**

Die bislang durchgeführten Familien- und Zwillingsstudien bestätigen die große Bedeutung genetischer Einflüsse auf die Entwicklung schizophrener Erkrankungen. Die Erkrankung eines erstgradigen Verwandten mit einer schizophrenen Störung ist bislang der am konstantesten belegte Risikofaktor, Schizophrenie im Laufe des Lebens zu entwickeln. Das Risiko liegt bei erstgradigen Verwandten bei ca. 5-15%, bei zweitgradigen Verwandten bei ca. 2-5% und bei drittgradigen Verwandten bei ca. 2% (Gottesman, 1991). Als protektiver Faktor kann andererseits eine intakte Kommunikationsstruktur bzw. ein positives Beziehungsklima innerhalb der Familie gelten, wie insbesondere die finnische Adoptionsstudie belegt, zuletzt aus der Langzeitperspektive (Tienari et al. 2004).

Die genetische Disposition wird aus dem Vergleich der Konkordanzraten mono- und dizygoter Zwillinge deutlich. So liegt die Konkordanzrate dizygoter Zwillinge bei etwa 12-15%, bei monozygoten Zwillingen bereits bei etwa 50-60% (Huber, 1999; Olbrich et al. 2000). Für eine genetische Disposition spricht auch der Befund, dass getrennt aufgewachsene monozygote Zwillinge ebenso häufig konkordant an Schizophrenie erkrankten wie zusammen aufgewachsene (Huber, 1999).

Obwohl die Erblichkeit der Erkrankung als gesichert gilt, ist der Vererbungsmodus weiterhin unklar, man geht jedoch von einem polygenen Vererbungsmodus aus. In den durchgeführten Kopplungsanalysen wurden jeweils affizierte Patienten mit gesunden Familienangehörigen und unabhängigen Kontrollpersonen verglichen (Olbrich, 2000).

Derzeit stehen insgesamt sieben Regionen, die Chromosomenabschnitte 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 18p und 22q zur Diskussion, mögliche Risikogene für schizophrene Erkrankungen zu enthalten (Maier et al. 1999). Außerdem gehören Dysbindin –Gen, das Neuregulin-1-Gen und das G72/DAOA- Gen dazu, die die Proteine von der Hirnentwicklung bis hin zur Aufrechterhaltung der glutamatergen Synapse im reifen Gehirn kodieren (Falkai u. Maier, 2006). Das Neuregulin-1-Gen ist auch an der neuronalen Migration, der Aufrechterhaltung der Integrität der Myelinscheiden sowie Aufrechterhaltung synaptischer Prozesse beteiligt (Harrison u. Law, 2006). Darüber hinaus verfügt Neuregulin-

1-Gen über multiple Isoforme, die an spezifischen neuronalen Vorgängen teilnehmen (Harrison u. Law, 2006).

Da allerdings ca. 80% der Schizophrenien sporadisch auftreten, d.h. ohne weitere Erkrankungsfälle in der Familie, ist von weiteren Entstehungsbedingungen für diese Erkrankung auszugehen (Olbrich et al. 2000).

### **2.1.6.2      *Neurochemische Grundlagen***

Aus biochemischer Sicht wird als wichtiges Korrelat akuter schizophrener Psychosen eine Imbalance neuroendokriner Transmittersysteme diskutiert, die beispielsweise bei unbehandelten Schizophrenen berichtet wurden (Rao et al. 1990). Am bekanntesten ist die Dopaminhypothese der Schizophrenie, wobei prä- und postsynaptische Regulationsstörungen des Dopaminstoffwechsels mit resultierender Überaktivität zentralnervöser dopaminerger Strukturen im mesolimbischen System angenommen werden. Die Hypothese wird im Wesentlichen durch die antidopaminerge Wirkweise der Neuroleptika, durch eine erhöhte Plasmakonzentration der Homovanillinmandelsäure und des Dopamin-Hauptmetaboliten gestützt (Olbrich et al. 2000). Neben der Dopaminhypothese wird auch das gabaerge Defizit bei den erstgradigen Angehörigen von Patienten mit einer Schizophrenie, die in der Regel einen intermediären Phänotyp aufweisen (Zobel u. Maier, 2004), diskutiert. Eine andere Hypothese beschreibt eine funktionelle Beeinträchtigung des glutamatergen Transmittersystems und insbesondere ihrer zentralen Bestandteile, wie der NMDA-Rezeptoren (Falkai, 2008).

Diese drei Systeme stehen in einer Verbindung, indem das dopaminerge System über das glutamaterge System aktiviert und über die Zwischenschaltung des gabaergen Systems die neuronale Netzwerke inhibiert (Falkai, 2008).

### **2.1.6.3      *Neuropathologische Grundlagen***

Die neuropathologische Forschung postuliert hirnorganische Grundlagen für die Entstehung einer Schizophrenie. In den letzten Jahren konnte in post-mortem Untersuchungen belegt werden, dass morphologische Veränderungen für die Pathophysiologie schizophrener Psychosen bedeutend sind (Falkai et al. 2001). Histopathologische Befunde wurden für mehrere Areale berichtet. So wurden eine Heterotopie und abnormale Anordnung der Prä-Alphazellen des entorhinalen Kortex (Falkai et al. 2000) und zytoarchitektonische Anomalien in der parahippocampalen Regio entorhinalis als möglicher Ausdruck von neuronalen Migrationsstörungen in der Ontogenese beschrieben (Falkai et al. 1988; Beckmann und Jakob. 1994). Die Migrationsstörung könnte genetische oder umweltbedingte Ursachen haben oder gerade die Interaktion zwischen den beiden, wobei virale Infektionen während der Schwangerschaft einen großen Einfluss zu haben scheinen (Jakob u. Beckmann, 1994). Weitere post-mortem Untersuchungen zeigen eine Zunahme der Zelldichte bei reduziertem Volumen, was am ehesten auf eine Verminderung des Neurolips hinweist (Selemon et al. 1998). Obwohl Cullen et al. (2006) keine Veränderungen der Neuronendichte feststellen konnten, fanden sie Hinweise auf den Verlust der Asymmetrie auf dem Zelniveau. Insgesamt scheint es sich nach neueren Ergebnissen nicht um degenerative Prozesse im Sinne einer vermehrten Astroglie zu handeln (Falkai et al. 1999), sondern vielmehr um eine Aktivierung der Mikroglia (Bayer et al. 1999). Solche postmortalen Veränderungen sind allerdings bei der Vielfalt der Symptomatik der schizophrenen Kranken nicht spezifisch (Olbrich, 2000).

### **2.1.6.4      *Hirnentwicklungsstörung oder degenerativer Prozess?***

Neue Erklärungsansätze von neuroanatomischen Befunden weisen auf die Möglichkeit einer gestörten Hirnentwicklung und einen Verlust nichtneuronaler Elemente, des Neuropils, als Korrelat hirnatrophischer Veränderungen hin (Falkai u. Maier, 2006). Die Entwicklungsstörungshypothese besagt, dass bereits prä- und perinatale Veränderungen der Kortikogenese und der sich entwickelnden neuronalen Bahnsysteme später für den Ausbruch der

Erkrankung wichtig sind (Kalus, 2008). Prospektive Untersuchungen zeigen, dass Kinder, die später eine Schizophrenie entwickeln, sich bezüglich der Entwicklungsmeilensteine wie Sprachentwicklung, motorische Entwicklung und Sauberkeitsentwicklung, von gesunden Kindern unterscheiden (Isohanni et al. 2001). Auch die Befunde der post-mortem Untersuchungen werden als Hinweise auf eine gestörte Hirnentwicklung interpretiert, wie zum Beispiel eine von Jakob u. Beckmann, 1986 beschriebene Störung der Migration der Prä-Alphazellen in der Regio entorhinalis, die bei den gesunden Probanden bereits am Ende des zweiten Trimenons in utero abgeschlossen wird.

Die neurodegenerative Hypothese setzt den Zusammenhang zwischen Hirnveränderungen, die sich im Laufe der Erkrankung vermehren und somit auf den Verlauf der Erkrankung einen Einfluss nehmen können, voraus (Falkai et al. 2001). Obwohl viele Studien keine Hinweise auf degenerative Prozesse wie zum Beispiel Verlust von Neuronen (Vogelely et al. 2003) oder Nachweise von entzündlichen Abräumungsprozessen bei einer Erhöhung von Astrozyten (Falkai et al. 1999) zeigen, sprechen neuere Untersuchungen doch dafür. In neuropathologischen Untersuchungen wurde eine Schrumpfung der Neurone mit Verringerung von Dendriten und Synapsen sowie eine Rarifizierung der Glia beschrieben (Harrison, 1999). Reif et al. (2007) weisen auf die Beeinträchtigung der Neurogenese hin. Andere Untersuchungen zeigen eine Störung der Synaptogenese, wobei verschiedene synaptische Proteine eine niedrige Immunoaktivität im Striatum und höhere im Hippocampus zeigen (Barr et al. 2004).

### **2.1.7 Gehirnmorphologie untersucht mittels MRT-Technologie**

Nach dem 1. internationalen Kongress für Neuropathologie in Rom im Jahr 1952 bis zur Einführung der Computertomographie in den 70-er Jahren herrschte die Meinung, dass hirnanatomische Veränderungen bei schizophrenen Psychosen nicht nachweisbar seien, während tiefenpsychologische und transmittertechnische Erklärungsversuche an Bedeutung gewonnen haben. Erst nachdem im Jahr 1976 Johnstone und Mitarbeiter eine Vergrößerung der Seitenventrikel bei schizophrenen Patienten darstellen konnten (Johnstone et al. 1976), wuchs das Interesse an der

Hirnstruktur Schizophrener. Interessanterweise bestätigte diese Untersuchung alte pneumenzephalographische Befunde, die Jacobi bereits 1927 erhoben hatte, welche jedoch in Vergessenheit geraten waren (Jacobi u. Winkler, 1927). Eine methodische Weiterentwicklung begann mit den ersten MRT-Untersuchungen und wurde von Smith im Jahr 1984 durchgeführt. Seitdem gibt es mehrere Hundert Arbeiten zu volumetrischen Veränderungen bei schizophrenen Patienten (Arolt et al. 2006). Die moderne technische Entwicklung mit Einführung der MRT-Technik bei der Untersuchung schizophrener Erkrankungen ermöglicht zunehmend besser zerebrale Strukturveränderungen exakter darzustellen und zu spezifischen psychopathologischen Merkmalen schizophrener Störungen in Beziehung zu bringen.

MRT Befunde bei jugendlichen Patienten mit einer Schizophrenie zeigten im Vergleich mit erwachsenen Schizophrenen viele Ähnlichkeiten, wobei sich strukturelle Veränderungen bei Patienten mit einem Erkrankungsbeginn im Jugendalter ausgeprägter zeigen, als solche mit einem Beginn im Erwachsenenalter (Mehler u. Warnke, 2002). Insbesondere ein geringeres Hirnvolumen und ein vergrößertes Ventrikelvolumen der Seitenventrikel sind die konstantesten Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen. Ferner wurden sowohl volumetrische Veränderungen im Temporal- und Frontalkortex, im Bereich der Basalganglien und im limbischen System, als auch Abweichungen im Temporallappen und des Thalamus beschrieben (Mehler u. Warnke, 2002).

Shenton und Mitarbeiter verglichen hierzu im Rahmen einer Metaanalyse 193 MRT-Studien, die in der Zeit von 1988 bis 2000 die Gehirnmorphologie von erwachsenen Schizophrenen zum Thema hatten (Shenton et al. 2001).

So beschreibt Shenton in seiner Arbeit, dass 22% der insgesamt 50 zusammengefassten Untersuchungen Unterschiede der Gesamthirnvolumina zwischen Patienten und gesunden Probanden gefunden haben. Das bestätigt Untersuchungsbefunde, die an Patienten mit Childhood-Onset Schizophrenie durchgeführt wurden. Kumra et al. (2000) berichten über die Reduktion der Gesamthirnvolumina bei 44 schizophrenen jugendlichen Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Auch Frazier et al. (1996) zeigen gleiche Befunde, wobei das Gesamthirnvolumen bei 21 untersuchten Patienten um 9,2% kleiner ist, als bei der gematchten Kontrollgruppe.

Eine Erweiterung des Ventrikelsystems bei schizophrenen Patienten gehört ebenfalls zu den kontinuierlichsten Befunden. In 80% von 55 zusammengefassten Untersuchungen wurde eine Ventrikelvergrößerung beschrieben (Shenton et al. 2001). Diese kann sowohl durch den Verlust der umgebenden Substanz verursacht sein, als auch auf eine zerebrale Entwicklungsstörung hinweisen. Das bestätigen die Befunde einer weiteren Metaanalyse, die sowohl für die lateralen als auch für den III. Ventrikel eine Volumenvergrößerung gezeigt haben (Raz u. Raz, 1990). Auch die Verlaufsuntersuchungen zeigen eine konstante Zunahme des Volumens des Lateralventrikels (Saijo et al. 2001). Schizophrene Jugendliche weisen die gleichen Befunde auf. Eine konstant progressive und signifikante Vergrößerung der Seitenventrikel wurde bei ihnen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beschrieben (Rapoport et al. 1997).

Untersuchungen des Kortex zeigen bei Patienten eine Volumenveränderung des Temporallappens. So beschreibt Shenton et al. (2001), dass 61% von 51 Studien eine Volumenreduktion nachweisen. Dabei werden Gyrus temporalis superior, medialis und inferior untersucht. Von den 15 in der Übersicht von Shenton et al. (2001) eingeschlossenen Studien zeigten 10 eine Volumenreduktion von Gyrus temporalis superior. In den 12 Studien, die sich nur auf die graue Substanz konzentriert haben, waren es alle. Die Untersuchung von Nestor et al. (2007) stellt den Zusammenhang zwischen reduziertem Volumen des linken Gyrus temporalis superior und den positiven Symptomen mit exekutiven Defiziten her. Auch die Reduktion des Volumens des Frontallappens konnte nachgewiesen werden. Davidson und Heinrichs (2003) zeigen in ihrer Metaanalyse eine Hypofrontalität mit einer prozentualen Reduktion des Frontallappens im Vergleich zu dem bei Normalprobanden an. Bei schizophrenen Jugendlichen zeigen sich jedoch widersprüchliche Ergebnisse. So konnten Levitt et al. (2001) keine Unterschiede des Volumens des Mediallappens im Vergleich zu der Kontrollgruppe nachweisen, während Jacobsen et al. (1998) eine signifikante Volumenveränderung des Temporallappens zeigten.

Über eine Volumenreduktion des Amygdala-Hippocampus-Komplexes, der ein Bestandteil des medialen Temporallappens ist, wurde in 74% der 49 erfassten Untersuchungen berichtet (Shenton et al. 2001). Dieser Befund bestätigt ältere

Untersuchungen, die in einer Metaanalyse von Wright et al. (2000), die 1588 Patienten einschloss, beschrieben wurden. Hierbei zeigten sich folgende Volumenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen: 94% Amygdala beidseits, 94% links und 95% rechts, 93% links und 95% rechts für den Gyrus parahippocampalis. Schizophrene Jugendliche weisen eine signifikant größere Amygdala als die Kontrollpersonen auf (Levitt et al. 2001).

Die Untersuchungen an subkortikalen Arealen zeigten Veränderungen in Thalamus, Basalganglien und Corpus callosum. Obwohl post mortem Untersuchungen des Thalamus, der die Afferenzen aus vielen kortikalen Arealen, dem Hirnstamm und dem limbischen System bekommt und dabei wichtige Verbindungen herstellt, unterschiedliche Ergebnisse zeigten (Cullen et al. 2003; Danos et al. 2003), können die MR-volumetrischen Arbeiten eine deutliche Volumenreduktion nachweisen (Brickman et al. 2004; Harms et al. 2007). Die Ergebnisse bei jugendlichen Patienten zeigen, dass die Thalami der Patienten im Vergleich zu den Kontrollen durchschnittlich um 17,2% kleiner sind (Frazier et al. 1996). Auch in verschiedenen anderen Studien konnte eine beidseitige Volumenreduktion des Thalamus bei jugendlichen schizophrenen Patienten gezeigt werden (Jacobsen u. Rapoport. 1998; Kumra et al. 2000).

Die Veränderung der Basalganglien, die eine große Rolle in der Feinabstimmung von Motorik, Sensorik und Kognition spielen und die bei schizophrenen Patienten in der Regel mit der Wirkung von Neuroleptika zusammengebracht werden, zeigen eine Größenzunahme (Arolt et al. 2006). Dies konnte in 14 von 25 von Shenton et al. (2001) eingeschlossenen Studien nachgewiesen werden. In der letztgenannten Metaanalyse wurde auch eine signifikante Volumenreduktion des Corpus callosum bei schizophrenen Patienten bestätigt. Der Corpus callosum spielt bei der interhemisphärischen Konnektivität eine wichtige Rolle.

Neueste Studien untersuchen den Zusammenhang zwischen Psychopathologie und kognitiven Defiziten in der Schizophrenie sowie Volumenveränderungen anderer Hirnareale. Falkai et al. (2007) beschreiben in ihrer Untersuchung an 48 Patienten eine Erhöhung des Gyrfikationsindex im Frontallappen, die auf eine mögliche endophenotypische Disposition hinweisen kann. Nakamura et al. (2008) geben in ihrer Studie eine Veränderung der Strukturen des

orbitofrontalen Kortex an, wobei 11% der untersuchten Patienten einen bilateral kleineren mittleren Gyrus orbitalis zeigen.

### **2.1.8 Weiße Substanz, Graue Substanz und zerebrospinale Flüssigkeit**

Eine Reduktion der grauen Substanz stellt einen der sichersten und oft replizierten Befunde der kernspintomographischen Studien bei erwachsenen Patienten dar (Sanfilipo et al. 2000; Anderson et al. 2002; Kasai et al. 2003; Gotgay, 2008). In neueren Untersuchungen wurde eine Reduktion der grauen Substanz in frontotemporalen und occipitalen Arealen gezeigt, die in einen Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung gebracht werden konnte (Mitelman et al. 2003). Patienten mit einem schwereren Verlauf zeigten ein niedrigeres temporales und occipitales und im geringeren Maß parietales Volumen der grauen Substanz und ein bilateral erhöhtes Volumen der weißen Substanz, vor allem in frontalen, parietalen und isoliert temporalen Arealen, jedoch mit Volumenreduktion in dem Gyrus cingulate anterior (Mitelman et al. 2007). Die physiologische Zunahme der weißen Substanz, die bei gesunden Menschen bis ins mittlere Lebensalter nachzuweisen ist, ist bei an Schizophrenie erkrankten Patienten verringert (Bartzokis et al. 2003). Obwohl in manchen Untersuchungen eine partielle Volumenreduktion der weißen Substanz nachgewiesen werden konnte (Hulshoff et al. 2002; Ho et al. 2003), zeigten die meisten Studien, die das Volumen der weißen Substanz untersuchten, ein unverändertes Volumen im Vergleich zu den Kontrollprobanden (Sullivan et al. 1998; Lim et al. 1996; Sanfilipo et al. 2000). Auch bei Patienten mit Childhood-Onset Schizophrenie konnte eine signifikant höhere Rate der Volumenreduktion der grauen Substanz gezeigt werden (Rapoport et al. 1999, Sporn et al. 2003; Moreno et al. 2005). Das Volumen der weißen Substanz unterscheidet sich in der Regel bei jugendlichen Schizophrenen nicht signifikant von gesunden Kontrollpersonen (Rapoport et al. 1999; Moreno et al. 2005). Die meisten Studien, die die Volumetrie der Liquorräume untersuchten, zeigten ein signifikant größeres Volumen der CSF sowohl bei erwachsenen (Zipursky et al. 1994; Ho et al. 2003) als auch jugendlichen Patienten (Sowell et al. 2000, Reig et al. 2008).

## **2.2 Hippocampus**

### **2.2.1 Hippocampus und seine Funktionen**

Der Hippocampus zählt neben dem Gyrus cinguli und dem Gyrus parahippocampalis, dem Corpus amygdaloideum und dem Corpus mamilare, den Nuclei anterioventralis des Thalamus und dem Fornix zu dem limbischen System (Roth u. Dicke, 2006), das evolutionär mit der Verbesserung der Lernfähigkeit sowie der Gedächtnisfunktionen und der Vielfalt des emotionalen Erlebens zusammenhängt. Der Hippocampus nimmt in diesem System eine Schlüsselrolle ein.

Der Hippocampus ist ein Organisator von Lern- und Gedächtnisfunktionen, insbesondere assoziativer Inhalte (Wallenstein et al. 1998), wobei neuere Untersuchungen zeigen, dass er eine begrenztere Rolle in der Gedächtniskodierung hat, als bis jetzt vermutet wurde (Rugg, 1998). Innerhalb des Hippocampus besteht entlang seiner dorsoventralen Achse eine funktionelle Aufgabenteilung (Moser et al. 1998). Die Reaktion auf neue Reize erfolgt stärker in den anterioren Anteilen, wohingegen der posteriore Hippocampus vertraute Reize mit Relevanz für das Verhalten verarbeitet (Strange et al. 1999).

So wird der Hippocampus vor allem mit der räumlichen Informationsverarbeitung assoziiert, was durch Arbeiten mittels funktioneller Bildgebung an Normalprobanden (Maguire, 2006) gezeigt wird. Sowohl zahlreiche Tierstudien (Jarrard, 1993; Rawlins, 1999) als auch Untersuchungen an hirngeschädigten Patienten (Abrahams et al. 1997; Bohbot, 1998) zeigen gleiche Befunde. Ferner gibt es Studien, die eine Beteiligung des Hippocampus an Neuigkeitsanalysen (Tulving et al. 1996), Kurzzeitgedächtnis (Cowey, 1996), Zeitdauer (Jackson, 1998), Etablieren semantischer Assoziationen (Henke, 1999) sowie auch an der Furchtverarbeitung (McNish, 1997) untersuchen.

Dem Hippocampus kommt in der Schizophrenieforschung eine besondere Beachtung zu, da dort ein Großteil der sensorischen Informationen, die, nachdem sie primären und sekundären Assoziationskortex des Frontallappens durchlaufen haben, hier konvergieren und einer weiteren Verarbeitung zugeführt werden (Braak et al. 1996).

## 2.2.2 Neuroanatomie und Pathophysiologie

Der bilateral angelegte Hippocampus ist ein Teil der periarchikortikalen Rindregionen und befindet sich im Temporallappen, wo er die mediale Wand des Seitenventrikels bildet. Mit seinem Endstück bildet er dort eine tatzenähnliche Struktur, den Pes Hippocampi. Lateral grenzt der Hippocampus im Gyrus parahippocampalis an das periarchikortikale Gebiet des Praesubiculum an, das lateral von der Area entorhinalis und weiter okzipital vom Isokortex des Gyrus parahippocampalis umgeben wird. An seiner ventrikulären Seite ist der Hippocampus vom Alveus bedeckt. Der Alveus setzt sich in die Fimbria Hippocampi fort, die in den Fornix übergeht. Der Fornix verbindet den Hippocampus mit dem Corpus mamillare und zahlreichen kortikalen und subkortikalen Gebieten.

Anatomisch wird der Hippocampus in drei Regionen unterteilt: Gyrus dentatus, Cornu ammonis und Subiculum. Diese drei Teile erfüllen ähnliche Funktionen, die vor allem bei der Konnektivität und Übertragung von Efferenzen und Afferenzen eine wichtige Rolle spielen. Allerdings unterscheiden sie sich in der Architektur und Verschaltung in weitere Subregionen, wobei die dreischichtige Rindgliederung des Cornu Ammonis bis auf eine Schichtgröße gleich ist wie die des Subiculums.

Der Hippocampus ist außerdem die Sammelstelle sowohl z.B. der cholinergen und GABAergen Efferenzen als auch der glutamatergen Afferenzen, die bei molekularen Mechanismen des Lernens eine große Rolle spielen. Dabei nimmt er an der Bildung des sogenannten Modellsystems für Langzeitpotenzierung teil. Innerhalb dieses Systems ergibt sich ein glutamaterges System mit synaptischen Umschaltungen vom Tractus perforans auf die Körnerzellen der Fascia dentata und von den Moosfasern auf Neurone im Hilus und die Pyramidenzellen der CA3-Region.

Nahezu alle Efferenzen des Hippocampus verlaufen im Fornix. Dieser endet mit dem Hauptteil der Fasern in den Corpora mamillaria und gibt auf dem Weg Faserzüge an das Septum, den Corpus amygdaloideum und den Hypothalamus ab. Von den Corpora mamillaria führt Papez' bekannter Neuronenkreis über den Fasciculus mamillothalamicus in den Nucleus anterior des Thalamus, welcher als spezifischer Thalamuskern für limbische Kortextbereiche in den

Gyrus cinguli projiziert. Letzterer sendet wiederum Fasern zurück an den Hippocampus.

Afferenzen erhält der Hippocampus vom Riechhirn, dem Corpus amygdaloideum und dem Neokortex über die im Gyrus parahippocampalis gelegene Regio entorhinalis. Auch der Thalamus, der Gyrus cinguli und das Septum projizieren zum Hippocampus (Roth u. Dicke, 2006; Zilles, 2006).

### **2.2.3 Neuropathologische Befunde**

Aus histopathologischen Untersuchungen gehen deutliche Hinweise hervor, dass Strukturen im limbischen System und insbesondere im Hippocampus bei schizophrenen Patienten verändert sind. Die Befunde sind jedoch kontrovers. Während ein Teil der post mortem Studien keine Unterschiede in der Dichte, Größe und Ausrichtung hippocampaler Neurone fanden (Highley et al. 2003; Walker et al. 2002), ergaben andere Studien Hinweise auf eine verminderte Zahl hippocampaler Neurone und ein vermindertes neuronales Volumen (Heckers u. Konradi, 2002; Benes, 1991). So zeigten frühere Untersuchungen eine signifikant verminderte Größe der hippocampalen Neurone (Falkai u. Bogerts, 1986; Benes et al. 1991). Neben Zellzahlminderungen fanden sich im Hippocampus ektope und fehlorientierte Neurone, besonders an den Übergängen der verschiedenen Subfelder sowie Veränderungen in der Anordnung von Pyramidenzellen (Kovelman u. Scheibel, 1984). Veränderungen der Neuronendichte wurden von Zaidel et al. (1997) beschrieben. Eine bilaterale Desorientierung und vermehrte Variabilität der Neuronenausrichtung zeigte sich in den hippocampalen Pyramidenzellen im Übergang der CA1 in die CA2 und der CA2 in die CA3 Felder (Conrad, 1991). Weitere Studien zeigen Störungen im Bereich der Synapsen des Hippocampus, die sich in der verminderten Expression von Genabschnitten zeigen, die für präsynaptische Proteine codieren, wie beispielsweise Synaptophysin und rab3a (Davidsson et al. 1999). Nachdem Kempermann et al. im Jahr 1997 das Wachstum neuer Neurone im Hippocampus von Mäusen zeigen konnten, wiesen ein Jahr später Eriksson und Arbeitsgruppe auf die Fähigkeit des Hippocampus beim Menschen zur Neurogenese hin. Nottebohm (2002) beschreibt, dass die Funktion der nachgewachsenen Neurone besonders beim Lernen wichtig ist,

wobei diese besser und schneller lernen, als die alten Neuronen. Reif et al. (2007) beschreibt die Beeinträchtigung der Neurogenese des Hippocampus und zeigt dabei eine umschriebene Beteiligung psychotischer Syndrome und hier insbesondere der Schizophrenie.

#### **2.2.4 Hippocampale Deformationen gemessen mit MRT**

Magnetresonanztomographische Untersuchungen eignen sich aufgrund des Fehlens von Knochenartefakten hervorragend zur Darstellung hippocampaler Atrophien. Viele Ergebnisse, die in den letzten Jahren neuropathologisch oder auch mit Hilfe der kranialen Computertomographie gesammelt wurden, wurden auch mit Hilfe magnetresonanztomographischer Untersuchungen bestätigt. Obwohl die Rolle des Hippocampus in der Pathophysiologie der Schizophrenie erst im Jahr 1963 beschrieben wurde und die ersten morphometrischen Untersuchungen im Jahr 1985 von Bogerts und Kollegen publiziert wurden, gibt es seitdem viele Studien, die die strukturelle und funktionelle Rolle des Hippocampus bei Schizophrenie untersuchten (Heckers, 2001). Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch nicht eindeutig und werden weiterhin kontrovers diskutiert. Außerdem sind morphometrische Veränderungen oft schwer von physiologischen Veränderungen des Hippocampus zu unterscheiden (Csernansky et al. 2002).

In verschiedenen Studien konnte eine Volumenreduktion der Hippocampi gezeigt werden (Marsh et al. 1994; Flaum et al. 1995; Becker et al. 1996; Woodruff et al. 1997; Stefanis et al. 1999; Copolov et al. 2000; Pegues et al. 2003). Obwohl Verminderungen des Hippocampusvolumens in der Literatur zu häufig replizierten Befunden zählen, fanden auch mehrere Studien entweder keine oder keine signifikanten Unterschiede zwischen Erkrankten und Kontrollen (Colombo et al. 1993; Zipursky et al. 1994; Cahn et al. 2002; Kasai et al. 2003; Tanskanen et al. 2005). Auch Befunde, die eine signifikante Volumenreduktion der Hippocampi nachweisen, sind oft nicht gleich. So zeigten Copolov et al. (2000) eine bilaterale Reduktion des Hippocampusvolumens bei Patienten mit einer Erstmanifestation der Erkrankung. Velakoulis et al. (1999) konnten in der Gruppe der Schizophrenen mit einer Erstmanifestation eine Volumenreduktion nur im linken Hippocampus nachweisen. Becker et al. (1996)

stellten Volumenveränderungen im posterioren Teil des Hippocampus fest, Pegues et al. (2003) dagegen nur im anterioren.

Fukuzako et al. (1997) zeigten eine Korrelation zwischen dem reduzierten Volumen und der Ausprägung psychopathologischer Symptome, insbesondere formaler Denkstörungen, zusammen mit einem Verlust der normalen Asymmetrie, die wiederum positiv mit dem Ersterkrankungsalter der schizophrenen Patienten korrelierte. Tepest et al. (2003) ergänzten diesen Befund durch eine weitere Studie mit einem Schwerpunkt der Untersuchung von Familienangehörigen, wobei sowohl reduzierte Volumina der Hippocampi, als auch Hinweise auf eine genetische Disposition des hippocampalen Volumens gefunden wurden.

Die Studie von Csernansky et al. 2002 konnte keine Volumenunterschiede feststellen, dafür aber Unterschiede in der Form des Hippocampus sowie Rechts-Links-Asymmetrie zwischen Patienten und Kontrollen, wobei die Ausprägung dieser Veränderungen nicht mit dem Verlauf und der Dauer der Erkrankung korrelierte. Zwei weitere Studien berichteten sowohl bei Patienten, als auch bei gesunden Probanden, dass der rechte Hippocampus größer als der linke ist (Niemann et al. 2000; Tanskanen et al. 2005).

Kürzlich erschien jedoch eine Studie, die über einen Zusammenhang zwischen dem Verlauf einer Schizophrenie und dem Bild der strukturellen Veränderungen berichtete (Velakoulis et al. 2006). Diese Studie untersuchte 89 Patienten mit einer chronischen Schizophrenie, 162 mit einer Erstmanifestation und 135 Probanden aus einer Hochrisiko-Gruppe, und zeigte, dass die Patienten mit einem chronischen Verlauf im Vergleich zu den gesunden Probanden eine bilaterale Volumenreduktion des Hippocampus aufwiesen, die Patienten mit der Erstmanifestation eine Volumenreduktion nur im linken Hippocampus und die Probanden aus einer Hochrisiko-Gruppe keine Veränderungen aufwiesen, unabhängig davon, ob sie später eine Schizophrenie entwickelten oder nicht.

Studien an jugendlichen Schizophrenen kommen hier auch zu heterogenen Ergebnissen. Beispielsweise konnten Nugent et al. (2007) in ihrer Arbeit an 29 Jugendlichen mit einer Schizophrenie im Durchschnittsalter von 14,6 Jahren bilateral signifikant kleinere Hippocampi zeigen. Giedd et al. (1999) untersuchten 42 schizophrene jugendliche Patienten im Durchschnittsalter von 14,4 Jahren und 74 gesunde Jugendliche im Durchschnittsalter von 13,8 Jahren

und konnten keine signifikante Volumenreduktion bei der Erstuntersuchung feststellen. Erst im Krankheitsverlauf zeigten die Patienten eine signifikante hippocampale Volumenreduktion. Diese Ergebnisse konnten auch von anderen Arbeitsgruppen partiell gezeigt werden (Jacobsen et al. 1998; Giedd et al. 1999). Jacobsen et al. (1998) zeigten in der zwei Jahre später durchgeführten Nachuntersuchung, dass sich das Volumen des linken Hippocampus bei schizophrenen Patienten um 14,3% reduzierte. Matsumoto et al. 2001 berichteten, dass hippocampale Volumenveränderungen erst mit dem Verlauf der Krankheit und nicht vor dem Beginn der Erkrankung auftreten. In ihrer Studie untersuchten sie 40 kürzlich an Schizophrenie erkrankte jugendliche Patienten und konnten dabei keine Volumenveränderungen des Hippocampus feststellen (Matsumoto et al. 2001). Zu gleichen Ergebnissen kam die Studie von Levitt et al. (2001), die 13 schizophrenen Jugendlichen im Durchschnittsalter von 14,2 Jahren untersuchten und keine Veränderung des Hippocampusvolumens im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigte.

### **2.3 Kognitive Störungen bei Schizophrenie**

Zu den kognitiven Störungen gehören bei schizophrenen Patienten überwiegend Defizite in der Informationsaufnahme und Informationsverarbeitung sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit, wobei sie starke inter- und intraindividuelle Unterschiede zeigen (Özgürdal u. Juckel, 2008). Im Verlaufe der Erkrankung haben diese defizitären kognitiven Funktionen neben anderen Faktoren, wie zum Beispiel Bildungsmöglichkeiten, klinisch ungünstige Einflüsse sowohl auf die psychosoziale Funktionsfähigkeit, als auch auf die psychosoziale Rehabilitation (Green, 2004). So haben die Beeinträchtigungen in Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und verbalem Gedächtnis bei Patienten mit Early-Onset Schizophrenie einen ausgeprägt ungünstigen Einfluss auf die soziale Kommunikation und Interaktion und zeigen sich im Verlaufe der Erkrankung als stabil (Cervellione et al. 2007). Hoff et al. (2005) postulieren, dass die meisten kognitiven Defizite bei dem Ausbruch der Erkrankung entstehen.

Neben der Beeinträchtigung der visuellen und auditiven Aufmerksamkeit, der Sprache, der verbalen, nonverbalen und visuellen Gedächtnisfunktionen steht

bei schizophrenen Patienten außerdem die Störung der exekutiven Funktionen im Vordergrund (Heinrichs u. Zakzanis, 1998). Bei einem Aufmerksamkeitsdefizit kann es sich sowohl um die selektive als auch um die Daueraufmerksamkeit handeln, das insbesondere bei den an Schizophrenie erkrankten Kindern und Jugendlichen ausgeprägt sein kann. Speziell das Ausmaß präorbider Aufmerksamkeitsdefizite im Kindes- und Jugendalter korreliert mit späteren Einschränkungen bei sozialen und kognitiven Fähigkeiten schizophrener Patienten (Silverstein et al. 2002). Hill et al. (2004) zeigten, dass die Beeinträchtigungen im Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis und insbesondere im verbalen Gedächtnis bereits beim Ausbruch der Erkrankung und vor der Behandlung mit antipsychotischer Medikation vorliegen. In ihrer Untersuchung beschrieben Yeo et al. (1997) eine Beeinträchtigung im verbalen Gedächtnis bei Kindern und Jugendlichen mit einer Schizophrenie, wobei Karatekin u. Asarnow (1998) beim Vergleich von Gedächtnisfunktionen zwischen Patienten mit einer Schizophrenie und Patienten mit ADHS keine Unterschiede feststellen konnten.

Weiterhin resultieren kognitive Defizite in einer Störung der exekutiven Funktionen, die sich durch zunehmende Schwierigkeiten bei der Handlungsplanung und Handlungsausführung zeigen und in 40% bis 95% der erkrankten Patienten vorkommen können (Velligan, 1999). Patienten mit Schizophrenie zeigen im Wisconsin Card Sorting Test, der für die Messung exekutiver Funktionen konzipiert wurde, eine geringere Fähigkeit zum Generieren und Lernen von Regeln als gesunde Probanden. Die Fähigkeit der Patienten zur Konzeptbildung unterscheidet sich jedoch sehr stark (Kurtz u. Wexler, 2006). Auch die Krankheitseinsicht von Patienten, ihre Compliance und ihre Prognose korreliert nach Ergebnissen mehrerer Studien bei schizophrenen Patienten mit der Testleistung in WCST (Özgürdal u. Juckel, 2008). Darüber hinaus zeigten Rhinewine et al. (2005) in ihrer Untersuchung an Kindern und Jugendlichen mit einer Schizophrenie signifikante Auffälligkeiten im Bereich der exekutiven Funktionen. Auch hier konnten Silverstein et al. (2002) eine ungünstige Prognose der Erkrankung im Hinblick auf soziale Readaptation und kognitive Rehabilitation bei Patienten mit präorbiden Defiziten exekutiver Funktionen zeigen. In einem weiteren Test, dem Trail Making Test, der ebenfalls zur Messung der exekutiven Funktionen eingesetzt wird, wiesen

Patienten mit einer Schizophrenie deutlich höhere kognitive Defizite als Patienten mit einer Depression oder gesunde Probanden auf (Mahurin et al. 2006).

Rhinewine et al. (2005) beschreiben, dass schizophrene jugendliche Patienten ein breites Spektrum kognitiver Beeinträchtigungen aufweisen, ohne dabei bestimmte Anhaltspunkte für ein dominantes und somit ätiopathogenetisch oder psychopathologisch zentrales Defizit zu zeigen. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Heinrichs u. Zakzanis (1998) in ihrer Metaanalyse, die 204 Studien verglichen haben, in denen standardisierte neuropsychologische Testverfahren bei insgesamt 7420 schizophrenen Patienten und 5865 gesunden Probanden eingesetzt wurden.

Bereits seit mehreren Jahrzehnten wurde versucht ein Verständnis für die Entstehung der kognitiven Funktionen zu erarbeiten, um deren Grundlagen zu verstehen. So wurden Kognitionen in der Mitte des 19. Jahrhunderts als biologisches Substrat mit dem Gehirn in Verbindung gebracht. Die Studien, die zu diesem Zeitpunkt durchgeführt werden konnten, basierten sich entweder auf Stimulationsexperimente oder klinischen Beobachtungen zwischen der Lokalisation von Hirnschädigungen und Verhaltensstörungen (Gauggel, 2008). Erst mit Einführung bildgebender Verfahren wurde es möglich eine methodisch bessere Erforschung der Lokalisation kognitiver Prozesse durchzuführen. Die Befunde sind jedoch weiterhin uneinheitlich und kontrovers. So untersuchten manche Autoren den Verlauf kognitiver Beeinträchtigungen bei Erstmanifestation der Schizophrenie sowie den Zusammenhang mit morphologischen Auffälligkeiten und konnten oft keinen Zusammenhang zwischen Veränderungen in der Gehirnmorphologie und kognitiven Leistungsparametern feststellen (Hoff et al. 1992, DeLisi et al. 1991). Andere Studien zeigten dagegen signifikante Korrelationen zwischen der Morphologie des Hippocampus und den kognitiven Funktionen (Bilder et al. 1995; Szesko et al. 2002).

Auch Kognitive Defizite werden oft nicht als spezifisch für die Schizophrenie angesehen und ihre Ausprägung wird als sehr unterschiedlich eingeschätzt. Sie können in allen Erkrankungsphasen auftreten, ohne sich in den meisten Fällen im Laufe der Erkrankung zu verschlechtern. Die Ursachen für die hohe Variabilität von kognitiven Defiziten sind bis heute nicht klar ((Hoff et al. 1999)).

### **3 Methodik**

#### **3.1 Untersuchungsteilnehmer**

Die Stichprobe setzte sich aus 60 Jugendlichen, davon 26 Patienten der Diagnose einer schizophrenen oder schizoaffektiven Störung nach ICD-10-Klassifikation (F20.x oder F25), sowie 34 gesunden Probanden. In der Patientengruppe hatten 18 Patienten eine paranoide Schizophrenie (F20.0), 3 Patienten eine hebephrene Schizophrenie (F20.1) und 5 Patienten eine schizoaffektive Störung (F25). Von 34 gesunden Jugendlichen wurden 26 Jugendliche, die aufgrund vom Geschlecht, Alter, Händigkeit und Schulform als Matching-Partner geeignet waren, für die Auswertung und die Darstellung der Ergebnisse herangezogen. Letztendlich setzte sich die Stichprobe aufgrund der Matching-Kriterien aus 52 Jugendlichen zusammen.

Die schizophrenen Patienten wurden im Zeitraum von August 1998 bis Ende des Jahres 2004 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main untersucht. Alle gesunden Probanden und Patienten, die seit Mitte des Jahres 2003 in die Studie aufgenommen wurden, wurden durch die Autorin untersucht. Die Daten der Patienten, die bis zum Jahr 2003 untersucht wurden, lagen bereits vor. Bei allen Patienten wurde die Erstdiagnose nach ICD-10 Kriterien während einer stationären Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main oder der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters in Riedstadt gestellt. Zusätzlich kamen zur weiteren psychopathologischen Beurteilung die Summenscores SAPS, SANS und PANSS. Darüber hinaus wurde bei allen Patienten die genaue Diagnose, Erkrankungsdauer sowie Medikation dokumentiert. Außerdem wurden soziodemographische Basisdaten erhoben. Der Kontakt zu den Probanden der Kontrollgruppe wurde vorwiegend über Schulen hergestellt. Jeder Patient, gesunde Proband und deren Eltern wurden vor Beginn der Untersuchung ausführlich schriftlich und mündlich über die Studieninhalte, den Ablauf, die Ziele und Risiken der Untersuchung aufgeklärt. Freiwilligkeit und Anonymisierung der Daten wurden zugesichert. Im Fall der Minderjährigkeit des

Patienten oder Probanden mussten die Eltern bzw. der gesetzliche Vormund ebenfalls ihr schriftliches Einverständnis geben. Das Projekt ist von der zuständigen Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin für unbedenklich befunden worden.

Um die Einflüsse der Störvariablen Geschlecht, Alter, Händigkeit und Schulform auf die Größe des Hippocampus kontrollieren zu können, wurden die Stichproben parallelisiert (Bortz, 2005). Die Datenerhebung der Kontrollgruppe gesunder Probanden erfolgte erst nach Zuordnung der entscheidenden Matching-Kriterien, die in dieser Studie Geschlecht, Alter, Händigkeit und Schulform waren. Es wurde zunächst versucht Paare aus jeweils einem Jugendlichen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu bilden, die in Geschlecht, Schulform und Händigkeit übereinstimmten und sich im Alter maximal um 3 Monate unterschieden. Zusätzlich wurde darauf geachtet, gleichzeitig Matching-Paare nach IQ zu bilden. Aus organisatorischen Gründen war es nicht immer möglich, diese strengen Matching-Kriterien zu realisieren, so dass wir uns im Rahmen dieser Untersuchung für das Gruppen-Matching entschieden haben.

Um als Proband in der Studie teilnehmen zu können, mussten die Jugendlichen folgende Einschlusskriterien erfüllen (siehe Tabelle 2):

**Tabelle 2: Einschlusskriterien**

| <b>Kriterium</b>                         | <b>Patientengruppe</b> | <b>Kontrollgruppe</b> |
|--|------------------------|-----------------------|
| <b>Alter</b>                             | 13;0-21;0              | 13;0-21;0             |
| <b>Diagnose gemäß ICD-10</b>             | F20; F25               | Keine Diagnose        |
| <b>Kognitive Leistungsfähigkeit (IQ)</b> | >= 70                  | >= 70                 |

Alle Probanden der Studie mussten 13,0 bis 21,0 Jahre alt sein und im SPM einen Intelligenzquotienten von größer 70 aufweisen. Ausgeschlossen wurden alle Patienten bei denen es sich um eine psychotische Episode im Rahmen einer anderen Störung handelte. Weiterhin wurden alle gesunden Probanden, die jemals selbst in psychiatrischer Behandlung waren, alle gesunden Probanden, bei denen eine psychiatrische Erkrankung in der Familie bekannt ist, alle gesunden Probanden mit einem fortgesetzten Drogenkonsum sowie alle Patienten und gesunden Probanden mit einer festen Zahnsperre oder anderen Metallimplantaten im Körper aus der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten und gesunden Probanden wurden magnetresonanztomographisch und testpsychologisch untersucht. Alle Patienten hatten eine Early-Onset Schizophrenie, wurden aber außerhalb einer akuten produktiven psychotischen Episode untersucht. Von den 26 Patienten wurden 17 während der Erstmanifestation der Erkrankung untersucht, 7 Patienten hatten die zweite Episode und 2 bereits mehrere Krankheitsepisoden durchlebt. Das Durchschnittsalter der Patienten beim Ausbruch einer Schizophrenie betrug 15,8 Jahre. Bis zum Zeitpunkt der Studie betrug die Durchschnittsdauer der Erkrankung 7,5 Monate. Die Stichprobe der schizophrenen Patienten und der gesunden Jugendlichen setzte sich jeweils aus 16 männlichen und 10 weiblichen Probanden zusammen. In der Patientengruppe waren 15 Jugendliche rechtshändig, 8 linkshändig und einer beidhändig; in der Kontrollgruppe waren 20 rechtshändig und 6 linkshändig. Von zwei Patienten liegen keine Angaben vor. Der Altersbereich der schizophrenen Patienten lag zwischen 15,08 und 19,00 Jahren, mit einem Altersdurchschnitt von 16,9 Jahren (SD=1.00). Bei den gesunden Probanden zeigte sich eine Altersspanne zwischen 14,11 und 18,11 Jahren, wobei das Durchschnittsalter hier 16,6 Jahre (SD=1.06) betrug. Das Intelligenzniveau lag bei den Patienten zwischen 71 und 121 IQ Punkten und bei den gesunden Probanden zwischen 70 und 124 IQ Punkten.

Die Verteilung der Schulbildung findet sich in der Tabelle 3. Da alle Probanden, die eine Berufsschule besuchten, einen Hauptschulabschluss anstrebten, wurden diese zwei Schulformen aus Gründen der Praktikabilität zusammengefasst.

**Tabelle 3: Stichprobenbeschreibung: Bildung**

|                        | Schulzweig |            |             | Gesamt |
|------------------------|------------|------------|-------------|--------|
|                        | Gymnasium  | Realschule | Hauptschule |        |
| <b>Patientengruppe</b> | 10         | 7          | 9           | 26     |
| <b>Kontrollgruppe</b>  | 11         | 9          | 6           | 26     |
| <b>Gesamt</b>          | 21         | 16         | 15          | 52     |

Die soziodemographischen Basisdaten der Eltern finden sich in Tabelle 4. Leitende Angestellte, Beamte im höheren und gehobenen Dienst, Großunternehmer, höher qualifizierte Angestellte, mittelständige Unternehmer und selbstständige Unternehmer sind in die Gruppe der höheren beruflichen

Schicht zusammengefasst; mittlere Angestellte, Beamte im einfachen Dienst, Kleinunternehmer, Facharbeiter und Handwerker in der Gruppe der mittleren beruflichen Schicht und Personen mit angelernten und ungelernten Berufen in die Gruppe der unteren beruflichen Schicht. Die Eltern eines Patienten waren arbeitslos.

**Tabelle 4: Stichprobenbeschreibung: Soziodemographische Schicht**

|                        | Eltern         |                  | Berufsschicht  |            | Gesamt |
|------------------------|----------------|------------------|----------------|------------|--------|
|                        | Höhere Schicht | Mittlere Schicht | Untere Schicht | Arbeitslos |        |
| <b>Patientengruppe</b> | 8              | 10               | 6              | 1          | 25     |
| <b>Kontrollgruppe</b>  | 7              | 13               | 3              | 0          | 23     |
| <b>Gesamt</b>          | 15             | 23               | 9              | 1          | 48     |

Bis auf zwei Jugendliche wurden alle Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung medikamentös behandelt. Bei einem Patienten musste die medikamentöse Therapie zwei Monate vor der Untersuchung aufgrund unerwünschter Effekte und Nebenwirkungen im Blutbild abgesetzt werden. 18 Patienten erhielten atypische Neuroleptika, 3 Patienten bekamen typische Neuroleptika und 3 Patienten die Kombination von beiden.

### 3.2 Untersuchungsmaterial

Im Folgenden werden die Untersuchungsinstrumente dargestellt, mit denen die Probanden der Experimental- und Kontrollgruppe untersucht wurden.

#### 3.2.1 Psychopathologie

Die Beurteilung der psychopathologischen Symptomatik erfolgte mittels des Structured Clinical Interview – Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS-Bewertungsskala). Ein Teil der Patienten wurde mittels Scale for the Assessment of negative and positive Symptoms (SANS/SAPS) untersucht.

### **3.2.1.1 Structured Clinical Interview – Positive and Negative Syndrome Scale PANSS**

„Structured Clinical Interview – Positive and Negative Syndrom Scale“ stellt eine standardisierte Beurteilung von Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und Allgemein Psychopathologie dar. Diese Skala wurde für die Messung der Wirksamkeit der Antipsychotika etabliert und wird innerhalb von Studien verwendet (Kay et al. 1987). Sie besteht aus insgesamt 30 Symptomkomplexen. Jedes Symptom wird nach seinem Schweregrad von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem) bewertet. Für die gesamte PANSS ergibt sich damit ein Summenscore mit einem theoretischen Minimum von 30 und einem theoretischen Maximum von 210 Punkten. Die 30 Items der Gesamt-PANSS sind untergliedert in 7 Items zur Bewertung der Positivsymptomatik, 7 Items für die Beurteilung der Negativsymptomatik und 16 Items zur Bewertung der Allgemeinpsychopathologie.

### **3.2.1.2 Scale for the Assessment of negative and positive Symptomes (SANS/SAPS)**

„Scale for the Assessment of negative Symptoms“ (Andreasen, 1983) stellt eine standardisierte Beurteilung von Negativsymptomatik dar und besteht aus 25 Items, die in fünf Bereiche zusammengefasst werden: 1. Affektverflachung und Affektstarrheit, 2. Alogie, 3. Abulie und Apathie, 4. Anhedonie und sozialer Rückzug, 5. Aufmerksamkeit.

„Scale for the Assessment of positive Symptoms“ (Andreasen, 1984) dient zur Beurteilung von Positivsymptomatik und besteht aus 25 Items verteilt auf vier Bereiche: 1. Halluzinationen, 2. Wahn, 3. bizarres Verhalten und 4. positive formale Denkstörungen.

### **3.2.2 Intelligenz Testung**

Untersuchungen aller gesunden Probanden und aller Patienten hinsichtlich ihres nichtverbalen IQs erfolgten seit Mitte des Jahres 2003 mittels Raven

Standard Progressive Matrices (SPM). Für drei weitere Patienten, die im Zeitraum von 1998 bis 2003 untersucht wurden, wurde diese Methode ebenfalls angewandt. Bei drei Patienten wurde die Intelligenzdiagnostik mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-III) durchgeführt und bei wiederum dreien liegen keine Intelligenzdaten vor.

### **3.2.2.1 Progressive Matrizentests von Raven (SPM/CPM)**

Die Erfassung der abstrakt-logischen Intelligenz erfolgte mit Ravens Progressiven Matrizen, einem Messinstrument des induktiven Schlussfolgerns (Spreeen u. Strauss, 1988). Der Test fordert die Ableitung einer Regel aus einer Reihe von Elementen, der zufolge ein weiteres Element in die Gruppe einzufügen ist. Die Aufgaben werden progressiv schwieriger und sind geeignet, die allgemeine intellektuelle Fähigkeit eines Probanden zu erfassen, da die Ergebnisse in IQ und Prozentrangwerte transformiert werden können. Es wurde die Version der Progressiven Matrizen (SPM; Raven, 1938/1996) eingesetzt. Die SPM besteht aus 60 Items, die in fünf Gruppen zu 12 Items unterteilt sind (A bis E). Bei jedem Item muss ein unvollständiges Muster ergänzt werden, zu dem aus sechs bis acht Teilmustern das korrekte ausgewählt werden muss. Jede der fünf Gruppen beinhaltet unterschiedliche Prinzipien der Matrixorganisation, wobei sich innerhalb jeder Gruppe der Schwierigkeitsgrad steigert. Der Progressive Matrizentest wird ohne Zeitbegrenzung durchgeführt, wobei sich in der Regel eine Bearbeitungszeit von 45 Minuten als ausreichend erweist.

### **3.2.2.2 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-III)**

Bei der Version des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder -III handelt es sich um die deutschsprachige Adaption der WISC-III (Wechsler, 1991), die in sehr enger Anlehnung an die amerikanische Originalversion entwickelt wurde. Der HAWIK-III dient zur Abklärung der Kognitiven Entwicklung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6;0 bis 16;11 Jahren. Er besteht aus verschiedenen Untertests, die unterschiedliche Aspekte der Intelligenz erfassen. Die

Testleistung wird in drei Gesamtleistungswerten zusammengefasst, dem Verbal-IQ, dem Handlungs-IQ und dem Gesamt-IQ. Der Verbalteil besteht aus 6 Untertests: „Allgemeines Wissen“, „Gemeinsamkeiten finden“, „Rechnerisches Denken“, „Wortschatz-Test“, „Allgemeines Verständnis“ und „Zahlen nachsprechen“; der Handlungsteil aus 7: „Bilder ergänzen“, „Zahlen-Symbol-Test“, „Bilder ordnen“, „Mosaik-Test“, „Figuren legen“, „Symbolsuche“ und „Labyrinth-Test“. Durch eine hinreichend große Anzahl von Untertests deckt Wechsler die Bereiche ab, die sich als wichtige Aspekte der kognitiven Funktionen erwiesen haben und die in einer angemessenen Zeitspanne klinisch relevante Informationen über das kognitive Niveau eines Menschen liefern (Tewes, 1999). Die Testsdauer beträgt etwa 90 Minuten.

### **3.2.2.3 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)**

Beim MWT-B handelt es sich um ein Verfahren zur Erfassung der prämorbidem Intelligenz, d.h. wie hoch das Intelligenzniveau einer Person vor ihrer Erkrankung war. Aus der Diskrepanz zum gegenwärtigen aktuellen IQ lässt sich dann das Vorliegen und gegebenenfalls die Ausprägung einer Hirnfunktionsstörung oder -schädigung erschließen. Der Test wurde von Siegfried Lehrl konstruiert und im Jahr 1971 veröffentlicht. Der MWT spricht im Wesentlichen nur zwei psychische Funktionsgefüge an, Bekanntes wiederzuerkennen und Bekanntes von Unbekanntem zu unterscheiden. Der Test besteht aus 37 in der Schwierigkeit steigenden Wortzeilen, die jeweils aus 5 Wörtern bestehen. Ein umgangs-, bildungs- oder wissenschaftlich bekanntes Wort ist in einer Zeile unter vier anderen sinnlosen Wörtern gestellt. Der Testperson wird die Aufgabe gestellt, die „richtigen“ Wörter herauszufinden. Dabei sind die Anforderungen an die fluide Intelligenz bzw. aktuelle geistige Funktionstüchtigkeit verhältnismäßig gering. Wegen der Auswahl eines Wortes unter mehreren einer Zeile wurde diese Testart „Mehrfachwahl-Wortschatz-Test“ genannt. Die bei der Auswertung zusammengezählten „richtigen“ Wörter ergeben die Gesamtpunktzahl, die auch als Rohpunktzahl bezeichnet wird. Diese kann dann in den IQ transformiert werden. Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest wird ohne Zeitbegrenzung durchgeführt, wobei sich in der Regel eine Bearbeitungszeit von 20 min als ausreichend erweist.

### **3.2.3 Exekutive Funktionen**

#### **3.2.3.1 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)**

Der WCST ist ein Kartensortieretest. Er wurde von Grant und Berg (1948) zur Erfassung von Abstraktionsvermögen, kognitiver Flexibilität sowie der Nutzung von Feedback-Informationen konzipiert. Der Test wird als neuropsychologischer Index für präfrontale kortikale Funktionen herangezogen und als Messinstrument zur Erfassung exekutiver Funktionen eingesetzt (Heaton et al, 1993). Normen liegen für Menschen von 6,5 bis 89 Jahren vor. Untersucht wird im Einzelnen die Fähigkeit zur Nutzung von Rückmeldungen, strategisches Planen, organisierte Suchprozesse, zielgerichtetes Verhalten sowie Impulskontrolle beim Antwortverhalten. Die ursprüngliche, manuelle Testversion besteht aus 4 Stimuluskarten, die vor dem Probanden angeordnet werden. Die Karten weisen verschiedenfarbige Muster auf. Auf der ersten Karte ist ein rotes Dreieck, auf der zweiten zwei grüne Sterne, auf der dritten drei gelbe Kreuze und auf der vierten vier blaue Kreise abgebildet. Der Proband erhält zwei Stapel mit je 64 Antwortkarten, muss diese gemäß einem "Trial-and-Error"-Prinzip nach einem von drei möglichen Kriterien den Stimuluskarten zuordnen. Die Zuordnung erfolgt entweder nach Farbe (rot, grün, gelb, blau), Anzahl (eins, zwei, drei, vier) oder Form (Dreieck, Stern, Kreuz, Kreis). Der Proband erhält vom Testleiter ein Feedback, ob die Zuordnung nach dem richtigen Kriterium erfolgt ist. Nach zehn konsekutiv richtig zugeordneten Karten wechselt das Prinzip.

Bei der computerisierten Version des Tests beschränkt sich die Interaktion mit dem Testleiter auf die Instruktion. Die Stimuluskarten sind auf einer Leiste angeordnet, wobei die Antwortkarten über den Bildschirm präsentiert werden. Vor Beginn des eigentlichen Tests erfolgt zunächst ein Probelauf. Ein Algorithmus bestimmt in Abhängigkeit der Testleistung des Versuchsteilnehmers die Anzahl der Antwortkarten, welche sich mit zunehmender Testleistung verringert. Die Durchführung der computerisierten Version des WCST benötigt etwa 15 min. Zielvariablen sind die Anzahl richtiger Antworten, Perseverationsfehler, nicht perseverativer Fehler und komplettierter Sequenzen. Komplettierte Sequenzen beziehen sich auf die Anzahl der abgeschlossenen Regeln, bei denen eine

richtige Zuordnung zum Kriterium erfolgt ist. Perseverationsfehler erfassen das Beharren am vormals gültigen Prinzip, das Unvermögen, nach dem Erlernen einer Regel eine neue Regel zu erfassen, diese anzuwenden und die alte gelernte Regel nicht mehr zu berücksichtigen. Die Testleistung ist dann als schlecht einzustufen, wenn viele Fehler gemacht wurden, die Anzahl kompletierter Sequenzen gering ist und/oder bei einer großen Zahl Perseverationsfehler.

### **3.2.3.2 Trail Making Test (TMT)**

Der Trail Making Test war Teil der Army Individual Test Battery (1944) und soll Aufmerksamkeit, sequentielles Handeln, visuo-motorische Fähigkeiten sowie mentale Flexibilität messen. Es handelt sich um einen Papier und Bleistift-Test, der das richtige Verbinden 16 umkreister Zielitems erfordert, die über ein Blatt verteilt sind. Bei Teil A handelt es sich bei den Zielitems um Zahlen, bei Teil B wechseln sich Zahlen und Buchstaben ab, die alternierend zu verbinden sind (1-A-2-B etc.). Eine möglichst intakte selektive Aufmerksamkeit, eine hohe visuelle Explorationsgeschwindigkeit, Zugriff auf das deklarative Langzeitgedächtnis, feinmotorisches Geschick und eine präzise Hand-Auge-Koordination sind für eine optimale Bewältigung der beiden Versionen notwendig. Da insbesondere Teil B des TMT hoch mit anderen Tests der Exekutiven Funktionen korreliert und erhöhte Anforderungen an die kognitive Flexibilität stellt, wird er ebenfalls als Messinstrument für exekutive Funktionen betrachtet (Gauggel, 2008). Teil B wird als gutes Instrument zur Messung kognitiver Umstellungsfähigkeiten betrachtet, wobei die Anwendung von Teil A als einer Kovariate zu Teil B eine Berücksichtigung der psychomotorischen Geschwindigkeit ermöglicht (Spreeen u. Strauss, 1998). Das Leistungsmaß ist die Bearbeitungszeit. Die Durchführung des TMT dauert ca. 10 min.

## **3.3 Untersuchungsablauf**

Die Diagnostik der Patienten erfolgte sowohl in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Johann Wolfgang Goethe-

Universität Frankfurt am Main, als auch in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Psychosomatik und Psychotherapie Riedstadt. Die magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurden im Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main durchgeführt. Die neuropsychologische Testdurchführung erfolgte in den Räumlichkeiten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Die MRT-Scans der untersuchten Patienten wurden an der Klinik der Kinder- und Jugend Psychiatrie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main auf magneto-optischen Medien gespeichert und ausgewertet. Die Datenerhebung, die testpsychologische Untersuchung der Kontrollgruppe und der Patienten, die seit dem Jahr 2003 untersucht wurden, sowie alle Auswertungen wurden von der Autorin durchgeführt. Die testpsychologischen Verfahren der Intelligenz-, Sprach- und neuropsychologischen Diagnostik, wurden in enger zeitlicher Nähe zu den magnetresonanztomographischen Untersuchungen durchgeführt, wobei schizophrene Patienten nicht in der Akutphase, sondern erst nach erfolgreicher medikamentöser Einstellung untersucht wurden. Die Durchführung der MRT-Untersuchungen nahmen ca. vierzig Minuten, die neuropsychologischen Testverfahren ungefähr zweieinhalb Stunden in Anspruch. Die Durchführung der volumetrischen Messungen nahm ca. 3 Stunden pro Proband und die Auswertung der neuropsychologischen Tests eine Stunde in Anspruch.

### **3.4 Parameter der MRT-Untersuchung**

Alle MRT-Aufnahmen wurden mit einem 1.5 Tesla Siemens Magnetom Vision (Siemens, Erlangen, Germany) erstellt. Es wurde eine initiale 1mm Sagittalserie zur Schnittorientierung durch Identifizierung der Linie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior (AC-PC-Linie) angefertigt. Die T1FLASH (Fast Low Angle Shot) gewichteten Aufnahmen wurden danach mit einer Sequenz erstellt, die durch eine Echozeit von 60ms gekennzeichnet war. Die 3D- Datenätze bestanden aus 256 Koronalschnitten und 180 Sagittalschnitten mit einer Schichtdicke von 1,0 mm und einem „field of view“ von 220x220mm<sup>2</sup>.

Die geometrische Auflösung der Aufnahmen betrug 256 mal 256 Pixel einer Farbtiefe von 16 bit.

### **3.5 Auswertung der MRT-Aufnahmen**

Die MRT-Scans der untersuchten Patienten wurden an der Klinik der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main auf magneto-optischen Medien gespeichert. Zur weiteren Analyse wurden die Daten an einem Personalcomputer weiterverarbeitet. Dabei wurden die Bildanalyseprogramme „Statistical Parametrical Mapping“ (SPM2, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) und „Analyze 6,0“ (Mayo Foundation, Biomedical Imaging Resource, Rochester, MN, 2004) angewandt (Robb et al, 1989). Das Programm „Analyze 6,0“ wurde genutzt, um die ‚Region of Interest‘ (ROI), d.h. in unserer Untersuchung, den Hippocampus, manuell zu segmentieren und das Volumen zu ermitteln (Rob u. Barillot, 1989). Zuvor wurden die Daten mit der Hilfe des Tools, Raw Data Import von Analyze in dreidimensionale Datensätze umgewandelt. Die erzeugten Volumendatensätze können dann in Analyze geladen werden, so dass digitalisierte Hirnschnitte in sagittaler, koronaler oder transversaler Ansicht dargestellt werden können. Für die vorliegende Studie wurde sowohl die sagittale als auch die koronare Schnittführung bei der Datenvermessung verwendet.

Das Programm „SPM“ (Statistical Parametric Mapping) wurde genutzt, um das Gesamthirnvolumen, graue Substanz und weiße Substanzen und die zerebrospinale Flüssigkeit zu segmentieren und deren Volumina zu messen.

#### **3.5.1 Messung des Gesamthirnvolumens, weißen und grauen Substanzen**

Um das intracranielle Volumen bestimmen zu können und die automatisierte Segmentierung in GM, WM und CSF ermöglichen zu können, wurden alle Datensätze zunächst manuell vorbereitet. Die dafür notwendige neue Orientierung der MRT- Scans mit der Berücksichtigung der mittleren sagittalen Ebene wurde durch manuelle Identifizierung von Commissura anterior und Commissura posterior erreicht. In der sagittalen Ansicht sollten AC und PC

möglichst exakt auf einer horizontalen Verbindungslinie zu liegen kommen. In der koronaren und axialen Ansicht sollte der midsagittale Liquorraum, der die beiden Hirnhemisphären voneinander trennt, möglichst exakt vertikal verlaufen. Abweichung von der geforderten Lage wurde gegebenenfalls durch Drehung der Hirndaten um die entsprechenden Raumachsen erreicht. Die Anfertigung neuer Scansorientierung ist notwendig, um die einzelnen Datensätze in einem standardisierten Koordinatensystem verwenden zu können. SPM verwendet ein sogenanntes Template (MNI=Montreal Neurological Institute Template), welches aus der Mittlung von 152 Hirndatensätzen gewonnen wurde, um neben den Grauwertinformationen anatomische Informationen zur Segmentierung von Hirn und „Nicht-Hirn-Strukturen“ wie der Dura oder der Schädelknochen, zu ermöglichen und in einem zweiten Schritt die Unterteilung in GM, WM und CSF. Die Volumina der o.g. Substrukturen konnten mit Hilfe eines Matlab-Skripts (Matlab 6.5, The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ermittelt und die Werte in Millilitern ausgegeben werden. Die Daten wurden dann in eine Excel<sup>®</sup>-Datei (Microsoft Corporation, 2000) übertragen.

### **3.5.2 Morphometrie des Hippocampus**

Die volumetrischen Messungen von Hippocampus wurden zunächst an sagittalen Schnitten vorgenommen, wobei die relevanten Regionen in beiden Hemisphären separat gemessen wurden. Die Anzahl von sagittalen Schnitten betrug im Durchschnitt 15. Dabei war manuelles Umranden des Hippocampus erforderlich, um die kleinsten Unterschiede zwischen den umgebenden Strukturen, wie z.B. Mandelkern, genau abzugrenzen. Der Hippocampus wurde einschließlich der Subiculum von den umgebenden Strukturen abgegrenzt. Dabei wurde die Grenze zwischen Subiculum und Gyrus parahippocampalis als die mittlere Ausdehnung der Verbindung dieser beiden Strukturen definiert. Auf den sagittalen Schnitten erfolgte die Abgrenzung an den Seiten von dem Unterhorn lateralen Ventrikels, weißen und grauen Substanzen. Eine weitere Grenze war die zerebrospinale Flüssigkeit. An den Stellen, an denen die zerebrospinale Flüssigkeit erkennbar war, wurde diese ausgeschlossen und die Abgrenzung am Rand des Hippocampusgewebes gezogen. Der vordere Teil des Hippocampus wurde vom hinteren Teil des Corpus amygdaloideum,

dem Mandelkern und das hintere Teil wurde von Fornix und dem lateralen Ventrikel abgegrenzt (Haller et al, 1997). Anschließend wurden die eingezeichneten ROI's in den koronalen Schichten angeschaut. Die Zahl der Schnitte auf denen der Hippocampus sichtbar war, betrug im Durchschnitt 40. In der koronaren Ansicht konnte der Verlauf der ROI's Plausibilität geprüft werden. Abweichungen in der Abfolge der sagittal eingezeichneten Abgrenzungen konnten einfach identifiziert und ggf. wiederum in sagittaler Ansicht korrigiert werden.

Die Berechnung des Volumens der einzelnen Schnitte fand automatisch im Programm Analyze statt und erfolgte in mm<sup>3</sup>. Die ermittelten Volumina wurden in eine Excel<sup>®</sup>- Datei (Microsoft Corporation, 2000) übertragen. Das jeweilige hippocampale Gesamtvolumen ergab sich durch Multiplikation mit der Zahl der vermessenen Schnitte.

### **3.6 Statistische Auswertung der Daten**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 15.0 für Windows (Statistical Package for Social Sciences) (SPSS, Version 15.0).

Im ersten Schritt wurden die soziodemographischen Daten (Alter, Geschlecht, Händigkeit, Intelligenzniveau, Schulform und soziodemographischer Status) deskriptivstatistisch analysiert.

Als nächstes wurde mittels T-Test untersucht, inwieweit sich die Gruppen hinsichtlich des Alters und des Intelligenzniveaus unterscheiden. Mögliche Unterschiede bezüglich Geschlecht, Händigkeit, Schulbildung sowie soziodemographischer Basisdaten wurden anhand von  $\chi^2$ -Tests (Chi-Quadrat-Tests) überprüft.

Anschließend erfolgte mittels univariater Varianzanalysen (ANOVA) und univariater Kovarianzanalysen (ANCOVAs) die hypothesenbezogene inferenzstatistische Auswertung. Hierbei wurde der Einfluss von unabhängigen Variablen Gruppe (Patienten/gesunde Kontrollen) und Geschlecht auf das Gesamthirnvolumen untersucht.

Die Untersuchung der morphometrischen Daten der Hippocampi erfolgte in zwei Schritten. Im ersten Schritt wurde anhand univariater Varianzanalysen der

Einfluss der unabhängigen Faktoren Gruppe (Patienten/gesunde Kontrollen) und Geschlecht auf das Volumen des rechten und des linken Hippocampus geprüft. Da hierbei die Hippocampivolumina ohne Kovariaten untersucht wurden, wird dieses Volumen in unserer Studie als absolutes Volumen bezeichnet. In einem zweiten Schritt wurde das Gesamthirnvolumen sowie die kognitive Leistungsfähigkeit als Kovariate berücksichtigt, um deren Einfluss auf das Volumen der Hippocampi zu untersuchen. In Abgrenzung zur ersten Analyse, die Auskunft über das absolute Volumen ermöglicht (in Anlehnung an Matsumoto et al. 2001), werden diese Ergebnisse als bereinigte Volumina bezeichnet. Das gleiche Verfahren wurde angewendet, um die bereinigten Volumina der weißen Substanz, grauen Substanz und zerebrospinalen Flüssigkeit zu berechnen.

Die morphometrischen Daten der Hippocampi wurden mit den Ergebnissen eines Interraters verglichen. Zur Überprüfung der Übereinstimmung wurde der Intraclass Correlation Coefficient (ICC) berechnet.

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, inwieweit sich die Gruppen hinsichtlich neuropsychologischer Faktoren (TMT-A, TMT-B, MWT-B, WCST) unterscheiden. Auch hier wurde bei der univariaten Varianzanalyse die kognitive Leistungsfähigkeit als Kovariate berücksichtigt.

Zuletzt sollte anhand von Korrelationsanalysen überprüft werden, inwieweit Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Leistungen, der Psychopathologie und Volumen der Hippocampi bestehen. Ebenso wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn, Dauer der Erkrankung und Hippocampivolumina analysiert. Die o.g. Variablen wurden zunächst mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Lag keine Normalverteilung vor, wurde statt Pearson- eine Spearman- Korrelation gerechnet.

Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0.05$ . Bei einem  $p < 0.1$  wurden die Ergebnisse als tendenzielle Effekte bzw. Trend interpretiert. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in ml angegeben.

## 4 Fragestellung und Hypothesen

### 4.1 Ableitung der Fragestellung

Schizophrene Psychosen treten im Kindes- und Jugendalter deutlich seltener als im Erwachsenenalter auf und sind durch ein differierendes Symptombild, eine ungünstige Prognose sowie deutlichere hirnstrukturelle Veränderungen gekennzeichnet.

In mehreren Studien konnten gehirnmorphologische Veränderungen bei den schizophrenen Patienten nachgewiesen werden. Die MRT-Studien stellen neben den genetischen, neuropathologischen und mikrobiologischen Untersuchungen einen möglichen weiteren wichtigen Baustein in der Pathologie der Schizophrenie dar, wobei es immer noch kontrovers diskutiert wird, ob diese neuroanatomischen Veränderung vor dem Ausbruch der Symptomatik auftreten oder im Laufe der Erkrankung progredieren. Im Großteil der bisher durchgeführten Studien wurden die Daten von an Schizophrenie erkrankten Erwachsenen publiziert. Die Studien an den jugendlichen Patienten sind selten, haben in der Regel kleine Stichprobengrößen, können aber bestätigen, dass auch diese Patienten ähnliche morphometrische Veränderungen aufweisen.

Obwohl viele Studien an den jugendlichen Patienten keine Volumenminderung der Hippocampi feststellen konnten (Levitt et al. 2001, Matsumoto et al. 2001), zeigten andere Arbeiten deutliche Volumenunterschiede (Nugent et al. 2007). In der Literatur wird angenommen, dass eine Reduktion des Volumens der Hippocampi bei Schizophrenie während der adoleszenten Phase oder während des Übergangs zu einer akuten Phase auftritt (Velakoulis et al. 2000). Auch die Volumenveränderungen anderer Hirnstrukturen (GS, CSF) zeigen sich bereits bei jugendlichen Schizophrenen (Rapoport et al. 1999; Sowell et al. 2000; Moreno et al. 2005).

Die Mehrheit der schizophrenen Patienten weist kognitive Defizite auf. Diese Defizite können in allen Erkrankungsphasen auftreten und sind unterschiedlich ausgeprägt. Die Bedeutung des Gehirns für kognitive Prozesse wurde durch die klinische Beobachtungen offenbar. Mit Einführung der bildgebenden Verfahren erweiterten sich die methodischen Möglichkeiten, die präzisere Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen Kognition und Hirnstruktur erlaubten. In Anlehnung an die wissenschaftlichen Arbeiten zum Hippocampus (wie in

Kapitel 2.2 beschrieben) wird postuliert, dass der Hippocampus bei den kognitiven Funktionen und insbesondere bei der Organisation von Lern- und Gedächtnisfunktionen eine Rolle spielt. Bilder et al. (1995) und Szesko et al. (2002) konnten einen Zusammenhang zwischen den exekutiven Funktionen und dem Volumen des Hippocampus nachweisen.

Vor diesem Hintergrund ist das Ziel der vorliegenden Studie, die gehirnmorphologischen Veränderungen bei den jugendlichen Patienten mit einer Early-Onset Schizophrenie zu untersuchen und die Daten mit den Daten der gemachten gesunden Probanden zu vergleichen. Unser Hauptinteresse gilt dabei dem Hippocampus, dessen Größe wir in vivo bei den schizophrenen Patienten und gesunden Probanden durch quantitative MRT Volumetrie bestimmen. Außerdem sollen Volumina der weißen Substanz, der grauen Substanz und CSF in beiden Gruppen verglichen werden. Zuletzt soll geprüft werden, inwieweit die kognitiven Funktionen (kognitives Tempo, kognitive Umstellfähigkeit und Vigilanz, verbale Intelligenz und exekutive Funktionen) bei schizophrenen Jugendlichen beeinträchtigt sind, und ob diese kognitiven Funktionen mit dem Volumen der Hippocampi assoziiert sind.

Darüber hinaus wollen wir die Einflüsse von Psychopathologie, Geschlecht, Alter, Ersterkrankungsalter und Erkrankungsdauer auf die Morphologie des Hippocampus untersuchen.

## **4.2 Hypothesen**

Aus der Zielsetzung der vorliegenden Arbeit lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

### Hypothese 1

Die erste Hypothese postuliert, dass Patienten mit einer Early-Onset Schizophrenie in beiden Hemisphären kleinere Hippocampi als die gesunden Kontrollprobanden aufweisen. Außerdem weisen jugendliche Patienten ein geringeres Volumen der grauen Substanz, ein höheres Volumen der CSF und ein unverändertes Volumen der weißen Substanz im Vergleich zu der Kontrollgruppe auf.

## Hypothese 2

Die zweite Hypothese besagt, dass schizophrene jugendliche Patienten ein niedrigeres Funktionsniveau in den kognitiven Funktionen im Vergleich zu den gesunden Probanden aufweisen und dass diese neuropsychologische Funktionstüchtigkeit mit dem Volumen der Hippocampi zusammenhängt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten wurden deskriptivstatistisch berechnet und finden sich in der Tabelle 5.

**Tabelle 5: Stichprobe**

|   | <b>Patientengruppe</b><br>N=26                   | <b>Kontrollgruppe</b><br>N=26    | <b>Prüfgröße</b>     |
|---|--|----------------------------------|----------------------|
| <b>Alter M (SD)</b>                             | 16.9 (1.00)                                      | 16.6 (1.06)                      | t = 1.09 n.s.        |
| <b>Geschlecht</b>                               | 16 Jungen<br>10 Mädchen                          | 16 Jungen<br>10 Mädchen          | $\chi^2 = 1.00$ n.s. |
| <b>Händigkeit</b>                               | 15 rechtshändig<br>8 linkshändig<br>1 beidhändig | 20 rechtshändig<br>6 linkshändig | $\chi^2 = 1.92$ n.s. |
| <b>Intelligenz* M (SD)</b><br>*Raven SPM, HAWIK | 98.74 (12.31)                                    | 106.79 (13.18)                   | t = -2.27 s.         |

Der durchgeführte T-Test für unabhängige Stichproben zeigt, dass sich die Gruppen hinsichtlich ihres Alters ( $t=1.09$ ;  $p=.28$ ) nicht signifikant unterscheiden. Der kognitive Leistungsniveau schizophrener Patienten weicht signifikant von der Kontrollgruppe ab ( $t=-2.27$ ,  $p=.03$ ). Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Geschlechter ( $\chi^2=.00$ ;  $p=1.00$ ) und der Händigkeit ( $\chi^2=1.92$ ;  $p=.38$ ) (siehe Tab. 5). Hinsichtlich der Schulbildung ( $\chi^2=1.30$ ;  $p=.73$ ) unterscheiden sich die beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant. Hinsichtlich der soziodemographischen Basisdaten der Eltern gibt es ein statistisches Trend ( $\chi^2=2.38$ ;  $p=.05$ ).

Bei der Berücksichtigung der Händigkeit als Kovariate zeigen die Ergebnisse in beiden Gruppen keine signifikanten Effekte weder hinsichtlich des rechten Hippocampus ( $F(1,51)=1.11$ ;  $p=.30$ ;  $\eta^2=.02$ ) noch des linken Hippocampus ( $F(1,51)=.29$ ;  $p=.10$ ;  $\eta^2=.06$ ).

## 5.2 Strukturelle MRT Daten

### 5.2.1 Reliabilitätsanalyse zur Überprüfung des Hippocampus Volumens

In dieser Studie wurde die Interraterreliabilität ermittelt, die Herr Dr. R. Tepest, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln, durchgeführt hat. Diese Messung, die an 12 Gehirnen durchgeführt wurde, zeigte im Durchschnitt etwas größere Hippocampi sowohl für die Patienten als auch für die gesunden Probanden, dass sich in der Pearson-Korrelation abbildet: Hippocampus rechts:  $r=0.955$ ,  $p=0.000001$ ; Hippocampus links  $r=0.940$ ,  $p=0.000006$ . Die Reliabilitätsanalyse zeigte jedoch zwischen den Daten der beider Rater sehr hohe Korrelation: rechts:  $ICC=0.977$ ; links  $ICC=0.968$ . Die Ergebnisse sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6: Interraterreliabilität der volumetrischen Daten**

|                           | N  | r     | p    | ICC   |
|---------------------------|----|-------|------|-------|
| <b>Hippocampus rechts</b> | 12 | 0.955 | 0.00 | 0.977 |
| <b>Hippocampus links</b>  | 12 | 0.940 | 0.00 | 0.968 |

### 5.2.2 Gesamthirnvolumen

Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamthirnvolumens ( $F(1,51) = .11$ ;  $p=.74$ ;  $\eta^2 = .00$ ). Unabhängig von der Diagnosegruppe ergeben sich für Frauen signifikant kleinere Gesamthirnvolumina als für Männer ( $F(1,51) = 26.35$ ;  $p=.00$ ;  $\eta^2 = .36$ ). Die Interaktion zwischen beiden Faktoren Geschlecht und Gruppe zeigt keine statistisch signifikanten Volumenunterschiede ( $F(1,51) = 1.34$ ;  $p=.25$ ;  $\eta^2 = .03$ ).

**Tabelle 7: Gesamthirnvolumen getrennt nach Gruppe und Geschlecht**

|                 | Patientengruppe |         |        | Kontrollgruppe |         |        | Signifikanz |     |
|-----------------|-----------------|---------|--------|----------------|---------|--------|-------------|-----|
|                 | N               | M       | SD     | N              | M       | SD     | F           | P   |
| <b>männlich</b> | 16              | 1827.25 | 164.73 | 16             | 1890.31 | 154.66 |             |     |
| <b>weiblich</b> | 10              | 1645.70 | 170.09 | 10             | 1607.90 | 103.41 | 26.35       | .00 |
| <b>Gesamt</b>   | 26              | 1757.42 | 186.56 | 26             | 1781.69 | 194.51 | .11         | .74 |

### 5.2.3 Volumina der Hippocampi

Die Patienten mit einer Schizophrenie zeigen ein signifikant kleineres absolutes Volumen des rechten Hippocampus als gesunde Probanden ( $F(1,51) = 4.36$ ;  $p = .04$ ;  $\eta^2 = .08$ ). Der Faktor Geschlecht zeigt eine statistische Tendenz ( $F(1,51) = 3.79$ ;  $p = .06$ ;  $\eta^2 = .07$ ). Die Interaktion zwischen beiden Faktoren Geschlecht und Gruppe ist statistisch nicht signifikant ( $F(1,51) = .80$ ;  $p = .38$ ;  $\eta^2 = .02$ ).

Die Auswertung des absoluten Volumens des linken Hippocampus zeigt bei den schizophrenen Jugendlichen eine tendenzielle Volumenreduktion ( $F(1,51) = 3.30$ ;  $p = .08$ ;  $\eta^2 = .06$ ). Der Faktor Geschlecht ( $F(1,51) = 2.84$ ;  $p = .10$ ;  $\eta^2 = .06$ ) und die Interaktion zwischen beiden Faktoren Geschlecht und Gruppe sind statistisch nicht signifikant ( $F(1,51) = 1.0$ ;  $p = .76$ ;  $\eta^2 = .00$ ).

Weiter wurde geprüft, inwieweit sich Volumina der Hippocampi in beiden Gruppen unterscheiden, wenn das Gehirnvolumen und das kognitive Leistungsniveau als Kovariate berücksichtigt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

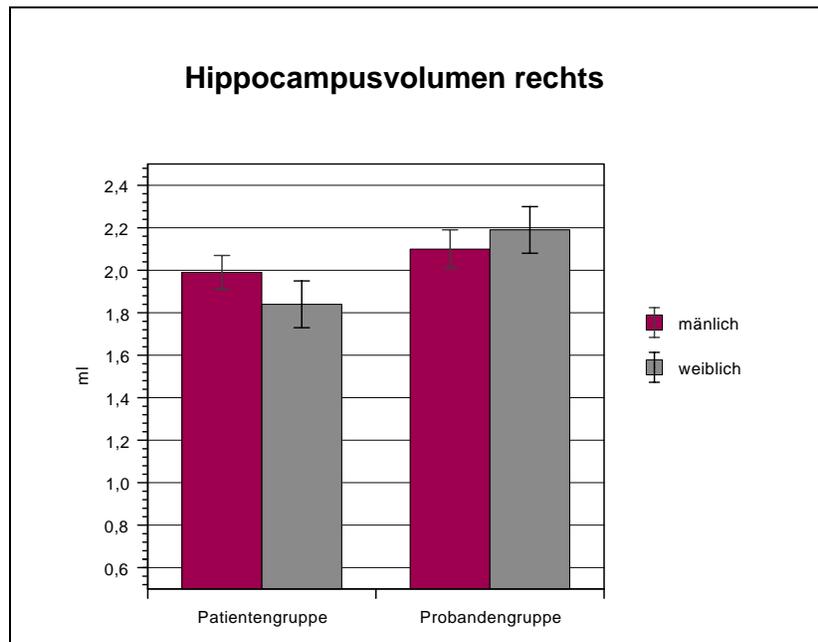
**Tabelle 8: Bereinigte Volumina der Hippocampi**

|                           | Deskriptivstatistik |     |                |     | Inferenzstatistik:<br>Haupteffekt Größe |             |
|---------------------------|---------------------|-----|----------------|-----|---|-------------|
|                           | Patientengruppe     |     | Kontrollgruppe |     | Prüfgröße                               | Signifikanz |
|                           | M                   | SD  | M              | SD  |   |             |
| <b>Hippocampus rechts</b> | 1.94                | .35 | 2.12           | .34 | 6.66                                    | .01         |
| <b>Hippocampus links</b>  | 1.81                | .33 | 1.98           | .34 | 4.16                                    | .047        |

Die Auswertung des Einflusses des Faktors Gruppe auf das Volumen vom rechten Hippocampus zeigt, dass Patienten signifikant kleinere Hippocampi als die gesunden Probanden aufweisen ( $F(1,51) = 6.66$ ;  $p = .01$ ;  $\eta^2 = .13$ ). Der Faktor Geschlecht zeigt keine statistische Signifikanz ( $F(1,51) = .06$ ;  $p = .80$ ;  $\eta^2 = .00$ ). Die Interaktion zwischen beiden Faktoren Geschlecht und Gruppe ist ebenfalls statistisch nicht signifikant ( $F(1,51) = 1.80$ ;  $p = .19$ ;  $\eta^2 = .04$ ). Zudem hat sich gezeigt, dass die Kovariate Gesamthirnvolumen einen signifikanten Beitrag zur

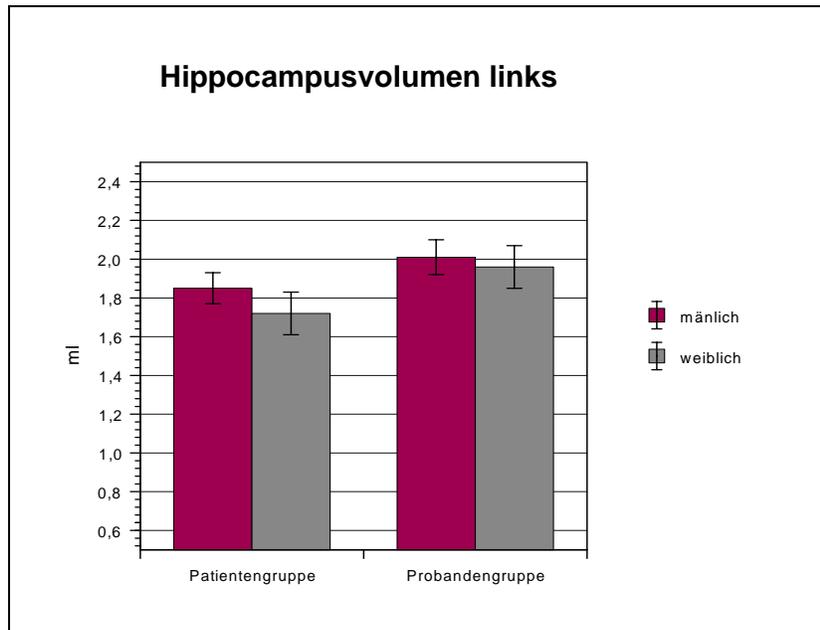
Varianzaufklärung leistet ( $F(1,51)=8.89$ ;  $p=.01$ ;  $\eta^2=.16$ ). Abbildung 1 zeigt die Volumina des rechten Hippocampus in den Patienten- und Probandengruppen.

**Abbildung 1: Volumen des rechten Hippocampus getrennt nach Gruppe und Geschlecht**



Bei der Analyse des linken Hippocampus zeigen die Ergebnisse der ANCOVA, dass der Faktor Gruppe eine statistische Tendenz erreicht ( $F(1,51)=4.16$ ;  $p=.05$ ;  $\eta^2=.08$ ), dies weist darauf hin, dass die Patienten kleinere Hippocampi in der linken Hemisphäre aufweisen. Die Faktoren Geschlecht ( $F(1,51)=.58$ ;  $p=.45$ ;  $\eta^2=.01$ ) und die Interaktion zwischen Geschlecht und Gruppe ( $F(1,51)=.21$ ;  $p=.65$ ;  $\eta^2=.00$ ) zeigen weder signifikante Werte noch tendenzielle Effekte. Abbildung 2 zeigt die Volumina des linken Hippocampus in den Patienten- und Probandengruppen.

**Abbildung 2: Volumen des linken Hippocampus getrennt nach Gruppe und Geschlecht**



#### 5.2.4 Volumen der weißen Substanz, der grauen Substanz und CSF

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der univariaten Kovarianzanalysen (ANCOVA) aufgeführt. Hier werden die Einflüsse der Faktoren Gruppe (Kontrollgruppe/Patientengruppe), Geschlecht und deren Interaktion sowie des Gesamthirnvolumens und Intelligenzniveau als Kovariaten auf die Morphologie der weißen und grauen Substanzen sowie CSF geprüft.

**Tabelle 9: Volumina der grauen und weißen Substanzen und der CSF**

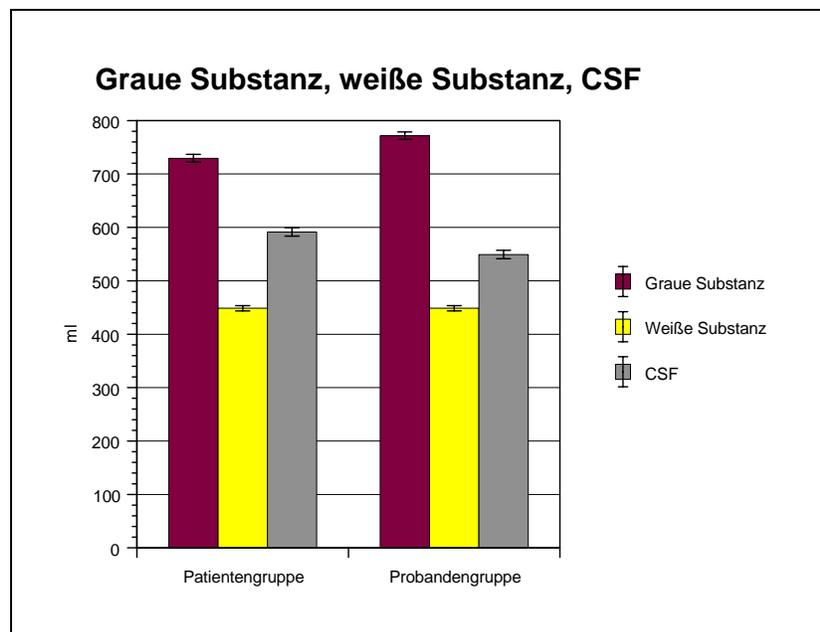
|                       | Haupteffekt Gruppe |       |                |        |           |             |
|-----------------------|--------------------|-------|----------------|--------|-----------|-------------|
|                       | Patientengruppe    |       | Kontrollgruppe |        | Prüfgröße | Signifikanz |
|                       | M                  | SD    | M              | SD     | F         | P           |
| <b>Graue Substanz</b> | 727.88             | 82.49 | 773.15         | 62.33  | 17.16     | .00         |
| <b>Weiße Substanz</b> | 444.69             | 51.13 | 449.35         | 49.09  | .00       | 1.00        |
| <b>CSF</b>            | 584.88             | 71.78 | 559.12         | 105.85 | 13.94     | .00         |

Die Auswertung der Volumina der grauen Substanz ergibt signifikante Werte bezüglich des Faktors Gruppe ( $F(1,51)=17.16$ ;  $p=.00$ ;  $\eta^2=.27$ ) und der Interaktion zwischen beiden Faktoren Geschlecht und Gruppe ( $F(1,51)=4.45$ ;  $p=.04$ ;  $\eta^2=.09$ ). Der Faktor Geschlecht ( $F(1,51)=.01$ ;  $p=.94$ ;  $\eta^2=.00$ ) ist statistisch nicht von Bedeutung. Die Kovariate Gesamthirnvolumen leistet einen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung ( $F(1,51) =116.31$ ;  $p=.00$ ;  $\eta^2 =.72$ ).

Bei der Analyse der weißen Substanz zeigen die Ergebnisse der ANCOVA, dass alle Faktoren, Geschlecht ( $F(1,51)=2.33$ ;  $p=.13$ ;  $\eta^2=.05$ ), Gruppe ( $F(1,51)=.00$ ;  $p=1.00$ ;  $\eta^2=.00$ ), und die Interaktion zwischen Geschlecht und Gruppe ( $F(1,51)=.01$ ;  $p=.93$ ;  $\eta^2=.00$ ) statistisch nicht signifikant sind. Die Kovariate Gesamthirnvolumen leistet auch hier einen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung ( $F(1,51)=130.81$ ;  $p=.00$ ;  $\eta^2 =.74$ ).

Die Volumina der grauen Substanz, der weißen Substanz und der CSF sind in der Abbildung 3 als Balkendiagramme dargestellt.

**Abbildung 3: Volumina der grauen Substanz, der weißen Substanz und CSF**



Die Patienten mit einer Schizophrenie zeigen einen signifikant größeren CSF Volumen als die gesunden Probanden ( $F(1,51) = 13.94$ ;  $p = .00$ ;  $\eta^2 = .23$ ). Die Interaktion zwischen beiden Faktoren Geschlecht und Gruppe zeigt eine statistische Tendenz ( $F(1,51) = 3.81$ ;  $p = .06$ ;  $\eta^2 = .08$ ) festzustellen. Der Faktor Geschlecht ist statistisch nicht signifikant ( $F(1,51) = 1.01$ ;  $p = .32$ ;  $\eta^2 = .02$ ). Die Kovariate Gesamthirnvolumen leistet hier einen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung ( $F(1,51) = 122.54$ ;  $p = .00$ ;  $\eta^2 = .73$ ).

### 5.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Verfahren

Zunächst werden die Ergebnisse der testpsychologischen Untersuchungen dargestellt. Diese finden sich in der Tabelle 10. Dargestellt sind die Ergebnisse für den Haupteffekt Gruppe.

**Tabelle 10: Ergebnisse des neuropsychologischen Tests**

|                | Deskriptivstatistik |       |       |                |       |       | Haupteffekt Gruppe |             |
|----------------|---------------------|-------|-------|----------------|-------|-------|--------------------|-------------|
|                | Patientengruppe     |       |       | Kontrollgruppe |       |       | Prüfgröße          | Signifikanz |
|                | N                   | M     | SD    | N              | M     | SD    | F                  | P           |
| <b>TMT – A</b> | 19                  | 25.47 | 12.86 | 26             | 25.31 | 8.41  | .03                | .87         |
| <b>TMT – B</b> | 19                  | 61.89 | 29.26 | 26             | 60.58 | 16.52 | .48                | .49         |
| <b>MWT</b>     | 15                  | 91.67 | 12.56 | 26             | 92.65 | 8.08  | .03                | .86         |
| <b>WCST</b>    | 16                  | 57.63 | 35.18 | 26             | 30.69 | 27.36 | 4.48               | .04         |

Bei der Analyse des testpsychologischen Verfahrens *Trail Making Test A (TMT-A)* zeigen die Ergebnisse der ANCOVA, dass alle drei Faktoren Gruppe ( $F(1,44) = .03$ ;  $p = .87$ ;  $\eta^2 = .00$ ), Geschlecht ( $F(1,44) = .20$ ;  $p = .66$ ;  $\eta^2 = .01$ ) und die Interaktion zwischen Geschlecht und Gruppe ( $F(1,44) = .17$ ;  $p = .68$ ;  $\eta^2 = .00$ ) statistisch nicht signifikant sind.

Die Auswertung des testpsychologischen Verfahrens *Trail Making Test B (TMT-B)* ergab ebenfalls keine signifikanten Werte bezüglich des Faktors Gruppe ( $F(1,44) = .48$ ;  $p = .49$ ;  $\eta^2 = .01$ ), des Faktors Geschlecht ( $F(1,44) = 1.34$ ;  $p = .26$ ;  $\eta^2 = .03$ ) und der Interaktion zwischen beiden Faktoren ( $F(1,44) = 3.04$ ;  $p = .09$ ;  $\eta^2 = .07$ ).

Auch bei der Analyse des testpsychologischen Verfahrens *Mehrfach Wortschatz Intelligenztest – B (MWT-B)* zeigen die Ergebnisse der ANCOVA, dass der Faktor Gruppe ( $F(1,40)=.03$ ;  $p=.86$ ;  $\eta^2=.00$ ), Geschlecht ( $F(1,40)=.28$ ;  $p=.60$ ;  $\eta^2=.01$ ) als auch die Interaktion zwischen Geschlecht und Gruppe ( $F(1,40)=.13$ ;  $p=.72$ ;  $\eta^2=.00$ ) nicht von statistischer Bedeutung sind.

Die Auswertung des testpsychologischen Verfahrens *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)* zeigt, dass der Faktor Gruppe von statistischer Bedeutung ist ( $F(1,41)=4.48$ ;  $p=.04$ ;  $\eta^2=.11$ ), das heißt, dass Patienten mehr Perseverationsfehler als gesunden Probanden machen. Der Faktor Geschlecht ( $F(1,41)=2.36$ ;  $p=.13$ ;  $\eta^2=.06$ ), als auch die Interaktion zwischen beiden Faktoren ( $F(1,41)=2.03$ ;  $p=.16$ ;  $\eta^2=.05$ ) sind statistisch nicht signifikant.

#### **5.4 Korrelationen zwischen der Volumetrie und der kognitiven Defiziten, Psychopathologie und den biographischen Daten**

Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests zeigen, dass die Werte der TMT-A, TMT-B und MWT-B Tests hinreichend normalverteilt sind, während die Werte des WCS- Tests sowie alle Werte des PANSS - Interviews signifikante Abweichungen von der Normalverteilung zeigen.

##### **5.4.1 Zusammenhang zwischen Volumetrie und neuropsychologischen Funktionstüchtigkeit.**

Die Ergebnisse der Korrelationsberechnung zwischen Volumetrie und neuropsychologischen Funktionstüchtigkeit finden sich in der Tabelle 11.

Die Korrelationsberechnung zwischen Volumen der beiden Hippocampi mit den kognitiven Funktionen, den exekutiven Funktionen und der verbalen Intelligenz zeigt keine signifikanten Zusammenhänge.

**Tabelle 11: Korrelationen mit dem testpsychologischen Befund**

|                           | Testpsychologische Befunde |      |     |       |      |     |     |      |     |      |      |     |
|---------------------------|----------------------------|------|-----|-------|------|-----|-----|------|-----|------|------|-----|
|                           | TMT-A                      |      |     | TMT-B |      |     | MWT |      |     | WCST |      |     |
|                           | N                          | r    | P   | N     | r    | P   | N   | r    | P   | N    | r    | P   |
| <b>Hippocampus rechts</b> | 45                         | -.14 | .35 | 45    | -.18 | .24 | 41  | -.05 | .75 | 42   | -.09 | .56 |
| <b>Hippocampus links</b>  | 45                         | -.07 | .63 | 45    | -.05 | .75 | 41  | -.18 | .27 | 42   | .06  | .68 |

#### 5.4.2 Zusammenhang zwischen Volumetrie und Psychopathologie

In Tabelle 12 sind die Spearman-Korrelationen der morphometrischen Daten des Volumens der Hippocampi sowie zu den positiven, negativen und Gesamtsymptomen als auch für die Gesamt-Scores aufgeführt. Es findet sich eine signifikant negative Korrelationen zwischen den negativen Symptomen und dem Volumen des rechten Hippocampus.

**Tabelle 12: Spearman - Korrelation zu den PANSS-Symptomen**

|                           | PANSS |             |     |             |     |             |     |           |     |
|---------------------------|-------|-------------|-----|-------------|-----|-------------|-----|-----------|-----|
|                           | N     | Total Score |     | Positive S. |     | Negative S. |     | Gesamt S. |     |
|                           |       | r           | P   | r           | P   | r           | P   | r         | P   |
| <b>Hippocampus rechts</b> | 41    | -.14        | .38 | -.17        | .29 | -.38*       | .01 | -.16      | .31 |
| <b>Hippocampus links</b>  | 41    | -.03        | .84 | -.06        | .71 | -.10        | .52 | -.03      | .85 |

\* Die Korrelation ist signifikant

#### 5.4.3 Biographische Daten

Die Korrelationen zwischen der Volumina der Hippocampi und den biographischen Daten finden sich in der Tabelle 13.

Für die gesamte Stichprobe zeigt sich keine signifikante Korrelationen weder zwischen dem rechten als auch dem linken Volumen der Hippocampi, noch dem Alter bei der Erstellung der kernspintomographischen Aufnahmen, dem

Alter bei der Erkrankungsbeginn, der Erkrankungsdauer und den Krankheitsepisoden.

**Tabelle 13: Pearson-Korrelationen zwischen Alter bei Untersuchung, Alter bei Erkrankungsbeginn, Dauer der Erkrankung und Hippocampivolumina**

|                           | N  | Alter bei der Erkrankungsbeginn |     | Alter bei der Untersuchung |     | Dauer der Erkrankung |     |
|---------------------------|----|---------------------------------|-----|----------------------------|-----|----------------------|-----|
|                           |    | r                               | P   | r                          | P   | r                    | P   |
| <b>Hippocampus rechts</b> | 26 | -.14                            | .50 | -.16                       | .27 | -.14                 | .50 |
| <b>Hippocampus links</b>  | 26 | -.09                            | .66 | -.09                       | .55 | -.04                 | .86 |

## **6 Diskussion**

Nun folgen eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse sowie deren Bewertung vor dem zugrunde gelegten theoretischen Hintergrund. Im Anschluss wird die gesamte Untersuchung kritisch betrachtet und abschließend ein Ausblick auf künftig durchzuführende Studien gegeben.

Anliegen dieser Forschungsarbeit war es, spezifische gehirnmorphologische Veränderungen von schizophrenen Jugendlichen mittels Magnetresonanztomographie zu erfassen und hinsichtlich kognitiver Zusammenhänge zu untersuchen. Es wurde untersucht, ob die gehirnmorphologischen Veränderungen und insbesondere das Volumen des Hippocampus in beiden Hemisphären und das Volumen von CSF, weißen und grauen Substanzen bei jugendlichen schizophrenen Patienten nachzuweisen sind, ob die jugendlichen Patienten kognitive Defizite aufweisen und ob diese Defizite mit den morphologischen Veränderungen der Hippocampi korrelieren.

Nachfolgend wird auf die Fragestellung der Arbeit eingegangen und die Ergebnisse diskutiert. Vorangestellt ist eine kritische Betrachtung der Datenerhebung und der Methoden.

### **6.1 Diskussion zu Studiendesign, Datenerhebung und Methodik**

Für die vorliegende Studie wurden 60 Kinder und Jugendliche rekrutiert, die sich in ambulanter oder stationärer psychiatrischer Behandlung befanden. Alle Patienten erfüllten die Diagnosekriterien einer Schizophrenie nach ICD-10 der WHO (Remschmidt, Schmidt & Poustka, 2001).

Als Stärke der vorliegenden Studie ist die Parallelisierung der Stichprobe hinsichtlich Alter, Geschlecht, Händigkeit und Schulform zu nennen. Dadurch konnte ein möglicher Einfluss dieser Faktoren ausgeschlossen werden.

Als Schwäche der Studie ist die fehlende Parallelisierung der Stichprobe bezüglich der Intelligenz zu nennen, da diese erwiesenermaßen einen Einfluss auf die Gehirngröße haben kann (Andreasen et al. 1993). Es war schwer, die gleichen kognitiven Fähigkeiten zwischen den Gruppen zu erreichen. Somit konnte deren Einfluss als möglicher Störfaktor auf die morphologischen Daten nicht ausgeschlossen werden. Ein weiteres methodisches Defizit ist die

fehlende Erhebung von Körpergröße, Gewicht und Kopfumfang. Das sind die Faktoren, die insbesondere bei jugendlichen Probanden die Gehirngröße beeinflussen.

Als negativer Aspekt der Stichprobenauswahl ist außerdem die relativ kleine Stichprobengröße zu nennen, zumal die Merkmalausprägung der zu messenden Volumenveränderungen und kognitiven Funktionen bei schizophrenen Patienten einer großen Variabilität unterliegen. Dies schränkt die Repräsentativität der Ergebnisse ein. Um die Verlässlichkeit der Ergebnisse sicherzustellen, wären Untersuchungen mit größeren Stichproben notwendig. Eine größere Stichprobe würde außerdem die Untersuchung von Alterseffekten ermöglichen. Ferner untersuchten wir Patienten, die bereits medikamentös behandelt wurden und die sich in einer Remissionsphase befanden. So wäre es notwendig, in der Zukunft, Patienten mit vielfältiger und ausgeprägter Symptomatik zu untersuchen, um die Rolle der Symptomatik und ihren möglichen Einfluss auf die Morphologie besser zu verstehen.

Die in dieser Arbeit verwendete MR-Volumetrie stellt ein Verfahren zur quantitativen Beschreibung von Hirnregionen dar, die mittels Magnetresonanztomographie gezeigt werden. Dabei stellen die geringeren Nebenwirkungen der Magnetresonanstechnologie, ihre hohe Auflösung, der gute Gewebekontrast, die dreidimensionale Darstellung und die Möglichkeit zur in-vivo Diagnostik in großen Gruppen, die wesentlichen Vorteile dieser Methode dar (Caviness et al. 1999).

Die in dieser Arbeit verwendete Darstellung der Gehirnstrukturen mittels T1-Kontrast in 1mm dicken kontinuierlichen Schichten erlaubte eine präzise Abgrenzung der untersuchten Strukturen von dem umliegenden Gewebe, die verwendete Feldstärke von 1,5 Tesla bedingte ein optimales Signal/Rausch-Verhältnis für T1-basierte Bildgebung, was einen wesentlichen Einfluss auf die Abbildungsqualität hat. Die T1 gewichtete Aufnahmen eignen sich gut zur anatomischen Darstellung von Organstrukturen. Die Segmentierung der ‚Region of Interest‘, den Hippocampus, erfolgte durch manuelle Umrandung seiner Strukturen nach standardisierten Messvorschriften, um die Vergleichbarkeit zu anderen Studien zu gewährleisten. Die Überprüfung der Rohdaten zeigte hinreichende Interraterreliabilität, die in unserer Studie zwischen 0.96 und 0.97 lagen. Die technischen Voraussetzungen für die

Bilddatenanalyse können daher nahezu als optimal bezeichnet werden. Trotzdem wird die Genauigkeit der Messung durch Teilvolumeneffekte und Isosignalintensitäten der anatomischen Strukturen grundsätzlich begrenzt. Teilvolumeneffekte entstehen, wenn mehrere Materialien in einem Volumenelement, auch Voxel genannt, enthalten sind. Dies führt zu Unsicherheiten, den Rand dieser Struktur zu bestimmen. Die Größe eines Voxel betrug bei unserer Auflösung beispielsweise  $1\text{mm}^3$ . Ein weiteres Phänomen, welches Einfluss auf die Messung hat, ist das der Isosignalintensität. Eine Struktur kann nur dann genau erfasst werden, wenn sie sich klar von dem umliegenden Gewebe abgrenzt. Bei ähnlichen T1-Zeiten fällt das zunehmend schwer. Dies ist beispielsweise bei der Abgrenzung des Hippocampus gegen die Amygdala der Fall, so dass die Vermessung dieser Struktur maßgeblich von der Erfahrung des Bewerter und der Qualität der Messvorschrift abhängt (Lawrie und Abukmeil, 1998).

## **6.2 Diskussion der Ergebnisse**

### ***Hypothese 1***

Hypothese 1 lautet: die Patienten mit einer Early-Onset Schizophrenie weisen in beiden Hemisphären kleinere Hippocampi als die gesunden Kontrollprobanden auf. Das Volumen der grauen Substanz ist bei den Patienten reduziert, das Volumen der zerebrospinalen Flüssigkeit erhöht und der weißen Substanz unverändert im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Die Hypothese ist bestätigt. Das Volumen der Hippocampi war bei den schizophrenen jugendlichen Patienten rechts signifikant kleiner als bei den gesunden Probanden und es zeigte sich links eine tendenzielle Volumenreduktion bei Patienten. Das Volumen der grauen Substanz war bei den jugendlichen Patienten signifikant kleiner als bei der gesunden Kontrollgruppe und das Volumen der weißen Substanz zeigte eine tendenzielle Volumenreduktion in Bezug auf das Geschlecht. Die Erweiterung der Liquorräume zeigte sich bei den schizophrenen Patienten durch ein signifikant größeres Volumen der CSF im Vergleich zu den gesunden Probanden.

### 6.2.1 Gesamthirnvolumen

Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamthirnvolumens. Ähnliche Ergebnisse zeigten James et al. (2002) in ihrer Untersuchung mit 16 an einer Early-Onset Schizophrenie erkrankten Jugendlichen.

Im Gegensatz hierzu fanden sich in einer Metaanalyse von Ward et al. (1996) unter Einschluss von 27 Studien mit erwachsenen Patienten sowie in einer Metaanalyse von longitudinalen Studien mit Patienten mit einer Early-Onset Schizophrenie von Arango et al. (2008) eine signifikante Reduktion des Gesamthirnvolumens bei schizophrenen Probanden. Kumra et al. (2000) konnten in ihrer Studie ebenfalls eine Reduktion des Gesamthirnvolumens von 4,2% bei an Schizophrenie erkrankten Jugendlichen im Durchschnittsalter von 14,4 Jahren nachweisen.

Die Ergebnisse einer weiteren Metaanalyse von Sowell et al. (2000), die mehrere Studien der NIMH- (National Institute of Mental Health), UCLA- (University of California, Los Angeles) und UNM- (University of Mexico) Arbeitsgruppen miteingeschlossen haben, waren signifikant unterschiedlich. Nur die NIMH- Arbeitsgruppe konnte eine Volumenreduktion des Gesamthirnvolumens um 9% nachweisen. Die beiden anderen Gruppen zeigten keine Volumenunterschiede zwischen den Patienten mit einer Early-Onset Schizophrenie und den gesunden Probanden.

Die Ergebnisse dieser Studien sind mit unserer Studie schwer vergleichbar, da wir Körpergröße, Gewicht und Kopfumfang nicht erhoben haben und somit keine Korrelationen untersucht werden konnten. Das Gesamthirnvolumen wurde daher in der vorliegenden Studie als Kovariate für die Berechnung der Volumina der Hippocampi, der grauen und weißen Substanzen und der CSF verwendet.

Unabhängig von der Diagnosegruppe ergaben sich für Frauen allerdings signifikant kleinere Gesamthirnvolumina als bei Männern. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer Studien, in denen Männer signifikant größere Gesamthirnvolumina als Frauen aufwiesen (Nopoulos et al. 2000; Lenroot et al. 2007), was möglicherweise durch unterschiedliche Einflüsse der Geschlechtshormone während des Wachstums bedingt ist (Nopoulos et al. 2000).

## 6.2.2 Hippocampus

Der Vergleich der regionalen Hirnvolumina zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollen zeigte im Bereich der Hippocampi deutliche Volumenunterschiede. Das Volumen der Hippocampi war bei den schizophrenen jugendlichen Patienten rechts signifikant kleiner als bei den gesunden Probanden. Es zeigte sich bei Patienten eine tendenzielle Volumenreduktion des linken Hippocampus.

Die Annahme, dass Patienten kleinere Hippocampi aufweisen, beruht auf den Ergebnissen mehrerer Studien von Fukuzako et al. (1997), Velakoulis et al. (1999), Copolov et al. (2000), Seidman et al. (2002), Sim et al. (2005), Weiss et al. (2005) und Velakoulis et al. (2006). Die Mehrheit dieser Studien wurde jedoch an erwachsenen Patienten durchgeführt. In einer Metaanalyse von Nelson et al. (1998) unter Einschluss von 18 relevanten Studien mit insgesamt 522 an Schizophrenie erkrankten Patienten und 426 gesunden Kontrollpersonen fand sich eine signifikante bilaterale Reduktion des Hippocampus von 4% bei den schizophrenen Probanden. Eine weitere Metaanalyse von Steen et al. (2006) bestätigte diesen Befund und zeigte sogar eine bilaterale Reduktion des Hippocampus von 8%. In diese Metaanalyse wurden 10 relevante Studien mit insgesamt 300 schizophrenen Patienten und 287 Kontrollpersonen eingeschlossen. Die Volumenreduktion der Hippocampi ist gegenwärtig einer der sichersten, sich oft wiederholenden Befunde und konnte bereits mehrmals bei der Erstmanifestation der Erkrankung nachgewiesen werden (Narr et al. 2004).

Die bisherigen Studien und Überblicksarbeiten zur Gehirnvolumetrie bei erwachsenen Schizophrenen ergeben trotzdem eine heterogene Befundlage. Während einige Studien Volumenreduktionen der Hippocampi feststellen konnten (Bogerts et al. 1990; DeLisi et al. 1995, Copolov et al. 2000; Anderson et al. 2002, Seidman et al. 2002; Narr et al. 2004; Weiss et al. 2005), konnten diese Veränderungen in anderen Studien nicht nachgewiesen werden (Zipursky 1994, Sanfilippo et al. 2000, Kasai et al. 2003, Cahn et al. 2002, Tanskanen et al. 2005). Diese unterschiedlichen Studienergebnisse sind vor allem durch die verschiedenen Messstandards zu erklären. So variieren zum Beispiel die MRT-Schichtdicken von 1,3mm bis zu 5mm. Die verwendeten Messvorschriften für den Hippocampus sind im Detail oft nicht gleich und das Durchschnittsalter und

die Größe der Testgruppen und deren Matching zeigen regelmäßig große Unterschiede. Außerdem führen verschiedene Gruppenzusammensetzungen und die Parallelisierung zwischen Patienten und gesunden Probanden zu den erheblichen Gruppeneffekten (Nugent, 2007). So wurden zum Beispiel in der Studie von Sim et al. (2006) ausschließlich männliche Probanden gemessen oder in der Studie von DeLisi et al. (1991) Kontrollpersonen mit neurologischen Störungen. Ein weiterer methodischer Unterschied ist die Anwendung unterschiedlicher Software für die Auswertung der morphologischen Daten, wie zum Beispiel „SUN Sparc Station“, „MulitiTracer“ oder „Analyze“. Den oben erwähnten Studien ist gemein, dass diese erwachsene Patienten mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren und älter untersuchten. Viele der Patienten haben einen mehrjährigen Krankheitsverlauf durchlebt.

In einer Vielzahl von Volumetriestudien zeigt sich, dass die Volumenminderungen der Hippocampi bereits bei der Erstmanifestation oder in den frühen Phasen der Erkrankung präsent sind (Velakoulis et al. 1999; Copolov et al. 2000; Szeszko et al. 2002; Narr et al. 2004; Velakoulis et al. 2006). Die volumetrischen Veränderungen der Hippocampi, die bereits bei Ausbruch der Erkrankung vorhanden sind, sprechen für eine entwicklungsbiologische Hypothese, die besagt, dass entwicklungsbedingte, hirnstrukturell erfassbare Gehirnveränderungen für den späteren Erwerb einer Schizophrenie prädestinieren (Heckers, 2001). Diese Hypothese ist mit den Ergebnissen der Untersuchungen, die an jugendlichen schizophrenen Patienten, Personen bei denen das Gehirn noch Reifungsprozessen unterworfen ist, durchgeführt wurden, übereinstimmend. So zeigten Nugent et al. (2007) in ihrer Arbeit, dass auch Jugendliche mit einer Schizophrenie bilateral signifikant kleinere Hippocampi aufweisen.

Von diesem Hintergrund deutet auch das Ergebnis unserer Arbeit auf die Hypothese der gestörten Hirnentwicklung. Es ist trotzdem kontrovers, ob diese Veränderungen bereits vor dem Ausbruch der psychotischen Symptome vorhanden waren oder nicht, vor allem unter Berücksichtigung, dass bei der Schizophrenie die psychotische Erstmanifestation mit dem eigentlichen Beginn der Erkrankung nicht identisch ist. Einige Studien postulieren, dass die volumetrischen Veränderungen der Hippocampi während des Übergangs zu einer symptomatischen Phase bzw. zu einer akuten Phase auftreten (Velakoulis

et al. 2000, Lawrie et al. 2008). Andere Studien weisen auf eine genetische Disposition des hippocampalen Volumens und zeigen eine Volumenreduktion der Hippocampi bereits bei den gesunden Verwandten schizophrener Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen (Tepest et al. 2003). Um die Hypothese der gestörten Hirnentwicklung besser zu erläutern, muss eine Reihe weiterer Untersuchungen durchgeführt werden, wie Familienstudien oder Studien an Probanden mit Prodromalsymptomatik. Auch prospektive Untersuchungen bezüglich prä-morbider Persönlichkeitsstörungen und somatischer Symptome, wie unter anderem gestörte Entwicklungsmeilensteine im Sinne einer Sprachentwicklung, motorischer Entwicklung oder sozialer Ängstlichkeit können einen Beitrag zur Klärung dieser Frage leisten (Stevens, 1997; Isohanni et al. 2001).

Die Mehrheit der Studien, die an jugendlichen Patienten durchgeführt wurden, zeigt jedoch oft keine Volumenveränderungen der Hippocampi (Kumra et al. 2000, Levitt et al. 2001, Matsumoto et al. 2001). Levitt et al. (2001) untersuchten jugendliche Patienten im Durchschnittsalter von 14,2 Jahren und stellten dabei fest, dass Hippocampi keine Volumenunterschiede aufwiesen. Auch Matsumoto et al. (2001) konnten in ihrer Studie nach der Korrektur hinsichtlich des Gesamthirnvolumens keine signifikante hippocampale Volumenminderung bei 40 Patienten im Durchschnittsalter von 15,5 Jahren nachweisen. Einige der Forschergruppen berichten über Volumenreduktionen der Hippocampi bei jugendlichen Patienten erst im Verlaufe der Erkrankung (Jacobsen et al. 1998, Giedd et al. 1999) und unterstützen somit eine neurodegenerative Hypothese der Schizophrenie. So untersuchten Giedd et al. (1999) 42 schizophrene jugendliche Patienten im Durchschnittsalter von 14,4 Jahren und 74 gesunde Jugendliche im Durchschnittsalter von 13,8 Jahren auf progressive Volumenveränderungen im Krankheitsverlauf, indem sie diese jeweils im Abstand von 2 Jahren insgesamt drei Mal einer MRT-Untersuchung unterzogen. Dabei zeigten die Patienten im Verlaufe eine signifikante hippocampale Volumenreduktion, wobei diese bei der Erstuntersuchung nicht vorhanden war. Auch Jacobsen et al. (1998) stellten erst in ihrer Nachuntersuchung, die in einem 2-jährigen Intervall stattgefunden hat, eine deutliche Volumenminderung der Hippocampi fest. Nugent et al. (2007) fanden dagegen bei 29 jugendlichen Schizophrenen im Vergleich zu gleich alten

gesunden Kontrollen bereits verkleinerte Hippocampi bei der ersten psychotischen Episode, die sich bei den Nachuntersuchungen zwischen dem 9. und 26. Lebensjahr als konstant bleibend erwiesen. Auch Volumenminderungen bei erwachsenen Patienten schienen in mehreren Studien nicht fortschreitend zu sein, so jedenfalls zeigten dies longitudinale Studien an diesen Patienten (DeLisi et al. 1997, Wood et al. 2001). Velakoulis und Arbeitsgruppe postulieren in ihrer Untersuchung, dass die morphometrischen Veränderungen während der Entwicklung der Schizophrenie entstehen und später von der Phase der Erkrankung abhängen. So sind die Volumenveränderungen der Hippocampi bei chronisch schizophrenen Patienten ausgeprägter und lassen sich auch im Laufe der Erkrankung, jedoch in einem begrenzten Zeitraum, nachweisen (zeigen sich oft keine Zusammenhänge von Volumenminderungen der Hippocampi und Krankheitsdauer (Velakoulis et al. 1999, Sim et al. 2006), was auch die Annahme stützt, dass sich dieser Prozess in einer begrenzten Periode fortsetzt. So zeigte die Bonner Schizophrenie-Langzeitstudie, dass die Erkrankung nur 5 bis 10 Jahre lang progredient verläuft (zitiert nach Gross u. Huber, 2008). Diese Befunde sprechen dafür, dass Schizophrenie keine kontinuierlich fortschreitende Erkrankung im Sinne eines primären neurodegenerativen Prozesses ist, sondern in begrenzten Zeiträumen abläuft, wobei einige Studien darauf hinweisen, dass die Volumenveränderungen der Hippocampi erst im adoleszenten Alter auftreten (DeLisi, 1997; Giedd et al. 1999). Dies wird auch durch die vorliegenden Ergebnisse unserer Studie unterstützt.

Inwieweit hippocampale Veränderungen für Schizophrenie spezifisch sind und inwieweit diese für Ätiologie und Pathogenese eine Rolle spielen, bleibt noch unklar. Volumenminderungen der Hippocampi zeigen sich außerdem bei erwachsenen Patienten mit Alzheimer (Scheltens et al. 2002) oder bei PTSD Patienten (Bremmer et al. 1995). Weiterhin bleibt unklar, ob die volumetrischen Veränderungen der Hippocampi mit der Gehirnentwicklung, die immer noch in der Adoleszenz stattfindet, mit dem schizophrenen Prozess oder mit einem anderen Mechanismus zusammenhängen. So wiesen einige Studien darauf hin, dass Geburtskomplikationen (Stefanis et al. 1999) oder genetische Prädisposition (Lawrie et al. 2008) einen Einfluss auf die Morphologie der Hippocampi haben können. Außerdem wird psychosozialer Stress (McEwen,

2001) und der Einfluss von Glykokortikoiden (Sapolsky, 1994) als Ursache von Störungen auf dem Neurotransmitterniveau diskutiert. Es gibt keine Studien, die bei allen Patienten mit einer Schizophrenie gleiche Abweichungen von der Kontrollgruppe zeigen (Stevens, 1997). Die widersprüchlichen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Volumenminderungen der Hippocampi nicht unbedingt für eine jugendliche Schizophrenie typisch sind und deshalb auch nicht zwangsläufig vorhanden sein müssen, um eine schizophrene Symptomatik hervorzurufen. Vielmehr ist Schizophrenie eine phasische Krankheit mit bestimmten Zeitabläufen.

Neuere Untersuchungen differenzieren zwischen anterioren, mittleren und posterioren Hippocampusregionen Regionen, die unterschiedliche Reizverarbeitung zeigen und somit auch unterschiedliche Funktionen aufweisen. So stellten Nugent et al. (2007) im Laufe der Erkrankung die Reduktion des Volumens in den anterioren und posterioren Regionen fest, während gleichzeitig die mittlere Region im Volumen zunahm. Dabei blieb das Gesamtvolumen der Hippocampi unverändert. Die Ergebnisse in diesem Feld können bei Weitem nicht als erschöpfend bezeichnet werden und benötigen daher differenziertere Untersuchungen mit größeren Stichproben.

Abschließend ist zu sagen, dass allein hirnvolumetrische Untersuchungen zur Klärung dieser Fragen wenig geeignet erscheinen. Antworten zur Pathogenese der Schizophrenie sind außerdem verstärkt auf mikroskopischer und molekularer Ebene zu suchen.

### **6.2.3 Weiße Substanz, Graue Substanz und CSF**

Das Volumen der grauen Substanz war bei den jugendlichen Patienten signifikant kleiner als bei der gesunden Kontrollgruppe und das Volumen der weißen Substanz zeigte weder signifikante noch tendenzielle Volumenunterschiede. Die Erweiterung der Liquorräume zeigte sich bei den schizophrenen Patienten durch ein signifikant größeres Volumen der CSF im Vergleich zu den gesunden Probanden. Ähnliche Ergebnisse konnten in mehreren Studien an jugendlichen Patienten mit einer Schizophrenie gezeigt werden (Rapoport et al. 1999; Sowell et al. 2000; Aragano et al. 2008).

Auch hier wurde die Mehrheit der Studien an erwachsenen Schizophrenen durchgeführt. Die meisten Arbeiten, die das Volumen der grauen Substanz untersuchten, wiesen signifikant verringerte graue Substanz auf (Lawrie et al. 1998; Sanfilipo et al. 2000; Anderson et al. 2002, Kasai et al. 2003). Die Untersuchungen der Liquorräume fanden eine Volumenerweiterung der zerebrospinalen Flüssigkeit (Zipursky et al. 1994; Ho et al. 2003). Studien zur weißen Substanz zeigten in der Regel ein unverändertes Volumen im Vergleich zu den Kontrollprobanden (Lim et al. 1996; Sullivan et al. 1998; Sanfilipo et al. 2000), obwohl in manchen Untersuchungen eine partielle Volumenreduktion nachgewiesen werden konnte (Hulshoff et al. 2002; Ho et al. 2003). Dabei zeigten magnetresonanzspektroskopische Studien an erwachsenen schizophrenen Patienten eine reduzierte Signalstärke des neuronalen Markers, N-acetylaspartate, ohne eine Reduktion des Gesamtvolumens der weißen Substanz aufzuweisen. Die reduzierte Signalstärke kommt durch eine Störung der neuronalen Verbindungen zustande, wodurch das Funktionsniveau beeinträchtigt wird (Lim et al. 1998).

Die bisherigen Studien und Übersichtsarbeiten zur Volumetrie der grauen und der weißen Substanzen an jugendlichen Patienten sind mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar. Sowell et al. (2000) berichten in ihrer Metaanalyse, dass in den Studien der NIMH- (National Institute of Mental Health) und UCLA- (University of California, Los Angeles) Forschungsgruppen keine Veränderungen in der weißen Substanz und eine Reduktion der grauen Substanz bei schizophrenen Patienten nachgewiesen werden konnten. Moreno et al. (2005) untersuchten 23 an Schizophrenie erkrankte Jugendliche im Durchschnittsalter von 15,8 Jahren und 37 gesunde Probanden im Durchschnittsalter von 15,3 Jahren und zeigten eine Volumenreduktion der grauen Substanz. Dabei konnten sie keine signifikanten Veränderungen des Volumens der weißen Substanz finden. Rapoport et al. (1999) zeigten ähnliche Befunde. Gogtay, 2008 bezeichnet die Veränderungen in der grauen Substanz als robust und Gogate et al. (2001) findet diese Veränderungen bei jugendlichen Patienten ausgeprägter als bei erwachsenen Schizophrenen. Gogtay, 2008 bringt außerdem die Reduktion der grauen Substanz in Verbindung mit genetischen Einflüssen. Dabei weisen Lenroot et al. (2007) darauf hin, dass weiße und graue Substanzen ihre physiologische Entwicklung

in der Adoleszenz noch nicht abgeschlossen haben. Der Gipfel der Entwicklung der grauen Substanz in frontalen Regionen beträgt bei Jungen 12,1 Jahre und bei Mädchen 11,0 Jahre, während dieser in den temporalen Regionen bei 16,2 Jahren bei den Jungen und 16,7 Jahren bei den Mädchen liegt. Danach findet eine physiologische Volumenreduktion der grauen Substanz statt. Die Volumenzunahme der weißen Substanz erfolgt dagegen bei beiden Geschlechtern innerhalb von 24 Jahren. In der vorliegenden Studie wurden Jugendliche mit einem Durchschnittsalter von 16,9 Jahren bei Patienten und 16,6 Jahren bei gesunden Probanden untersucht, das heißt in der Zeit der physiologischen Volumenreduktion der grauen Substanz und physiologischen Zunahme der weißen Substanz. Da die Jungenanzahl in beiden Gruppen größer als die der Anzahl der Mädchen ist, können wir daraus schließen, dass sich die beiden Gruppen in ungefähr gleichen Phasen der physiologischen Entwicklung der grauen Substanz befanden und somit vergleichbar sind. Die Ergebnisse sowohl der oben genannten Studien als auch unserer Studie besagen, dass die Veränderungen der grauen Substanz bereits beim der Ausbruch der Erkrankung bei den jugendlichen Patienten nachweisbar sind.

James et al. (2002) untersuchten 16 Adoleszente mit einer Schizophrenie auf progressive Veränderungen der grauen Substanz und stellten fest, dass trotz reduzierter grauer Substanz bei der Erstuntersuchung, jugendliche Patienten keine Progression der Volumenminderung im Verlaufe der Erkrankung nach zwei bis drei Jahren zeigten. Rapoport et al. (1999) ermittelten dagegen in ihrer Longitudinalstudie gegenteilige Ergebnisse. Sie verglichen morphometrische Befunde von 15 an Early-Onset Schizophrenie erkrankten Jugendlichen im Durchschnittsalter von 13,9 Jahren mit 34 gesunden Probanden im Durchschnittsalter von 12,8 Jahren und stellten eine Reduktion der grauen Substanz in frontalen Regionen um 10,9%, in parietalen Regionen um 8,5% und in temporalen Regionen um 7% fest. Das Volumen der weißen Substanz zeigte sich in beiden Untersuchungsgruppen unverändert.

In einer neueren Untersuchung wurde eine Reduktion der grauen Substanz bei jugendlichen männlichen Patienten im Durchschnittsalter von 15,7 Jahren in frontalen und parietalen Arealen gezeigt, und eine Volumenreduktion der grauen Substanz in allen Arealen nach einem zweijährigen Intervall (Reig et al. 2008). Außerdem zeigte die gleiche Studie eine Erhöhung der zerebrospinalen

Flüßigkeit sowohl bei der ersten Untersuchung, als auch eine progrediente Erhöhung nach 2 Jahren. Die Ergebnisse anderer Studien zeigen, dass sich die jugendlichen Patienten bezüglich CSF signifikant von den gesunden Probanden unterscheiden und ein erhöhtes CSF Volumen zeigen (Sowell et al. 2000, Moreno et al. 2005).

Diese Ergebnisse stützen zum einen die Hypothese einer früh angelegten Hirnentwicklungsstörung und zum anderen deuten sie auf einen neurodegenerativen Prozess hin. Dafür spricht die signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz, die trotz der physiologischen Entwicklungsphasen in der Adoleszenz bei den Patienten ausgeprägter ist als bei den gesunden Probanden. Die fehlenden Veränderungen der weißen Substanz deuten auf die noch nicht vollendete Markscheidenbildung hin, die bei Menschen erst in der dritten Lebensdekade abgeschlossen ist. Eventuell ist außerdem die in der Adoleszenz stattfindende maximale Ausdifferenzierung aufgrund früher Entwicklungsstörungen beeinträchtigt (Falkai et al. 1999). Auch hier sind die methodischen Defizite der unterschiedlichen Ergebnisse zu berücksichtigen. Diese wurden bereits im vorangegangenen Abschnitt beschrieben. Aufgrund der geringen Stichprobengröße der vorliegenden Arbeit bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen, um differenziertere Befund zu erheben.

### **6.3 Korrelative Analysen**

#### ***Hypothese 2***

In der zweiten Hypothese wird postuliert, dass schizophrene jugendliche Patienten ein niedrigeres Funktionsniveau in den kognitiven Funktionen (TMT-A, TMT-B, MWT-B, WCST) im Vergleich zu den gesunden Probanden aufweisen. Außerdem hängt die neuropsychologische Funktionstüchtigkeit mit dem Volumen der Hippocampi zusammen.

Die Hypothese 2 wurde teilweise bestätigt. Die Patienten weisen im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden ein niedrigeres Funktionsniveau in den kognitiven Funktionen im WCST auf. In anderen Testsverfahren (TMT-A, TMT-B, MWT-B) konnten wir keine Gruppenunterschiede finden. Darüber hinaus

konnten wir keine Korrelationen zwischen dem Hippocampusvolumen und den Ergebnissen der neurokognitiven Untersuchungen feststellen.

### **6.3.1 Korrelative Analyse der Volumina der Hippocampi mit neuropsychologischen Daten**

Schizophrene jugendliche Patienten machten mehr Perseverationsfehler als gesunde Probanden und zeigten somit in der ANCOVA einen signifikanten Effekt im WCST. Die Auswertung der TMT-A, TMT-B und MWT-B Testverfahren zeigte in beiden Untersuchungsgruppen weder signifikante noch tendenzielle Unterschiede.

Die Ergebnisse unserer Studie korrelieren mit den Ergebnissen anderer Studien mit jugendlichen schizophrenen Patienten, die ebenfalls ein niedriges Funktionsniveau im Bereich der exekutiven Funktionen nachweisen konnten (Ueland et al. 2004, Rhinewine et al. 2005). Auch andere Autoren zeigten im Wisconsin Card Sorting Test (WCST) die Beeinträchtigungen der Abstraktionsfähigkeit, Problemlösestrategien, Daueraufmerksamkeit und geistiger Flexibilität, indem schizophrene Patienten mehr Wiederholungsfehler produzierten als gesunde Vergleichspersonen (Kenny et al. 1997; Oie u. Rund, 1999). Diese Ergebnisse besagen, dass schizophrene Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden über weniger Problemlösungsstrategien verfügen und somit auch weniger Flexibilität aufweisen.

Entgegen der Erwartung konnten wir keine kognitiven Defizite im TMT-A und TMT-B und keine Defizite im MWT-B Test nachweisen. Andere Studien zeigten dagegen, dass schizophrene Patienten ein niedriges kognitives Tempo und schlechtere kognitive Umstellfähigkeit, die mit dem Testverfahren TMT-A und TMT-B erfasst wurde, aufweisen (Oie u. Rund 1999, Cervellione et al. 2007). Rollnik et al. (2002) zeigten außerdem bei an Schizophrenie erkrankten Patienten deutliche Defizite im MWT-B Test, wobei Ohlmeier et al. (2007) nachweisen konnte, dass diese sich nach der medikamentösen Behandlung besserten. Unser Misserfolg die kognitiven Defizite in den o.g. Tests zu zeigen, kann zum einen an einer geringeren Stichprobengröße und zum anderen an unterschiedlichen Ausprägungen der kognitiven Funktionen liegen. Außerdem untersuchten wir Patienten, die bereits medikamentös behandelt wurden und

Patienten, die unterschiedliche Erkrankungsphasen durchlebten. Dadurch ist die unterschiedliche Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen nicht auszuschließen.

Obwohl die volumetrischen Veränderungen der Hippocampi bei den Patienten mit einer Schizophrenie zu den sichersten Befunden gehören, haben nur noch wenige Studien neuropsychologische Korrelationen untersucht. Die meisten dieser Untersuchungen sowie auch die vorliegende Studie konnten keine Zusammenhänge feststellen (Hoff et al. 1992, DeLisi et al. 1991). Eine mögliche Ursache die fehlenden Korrelationen zwischen dem hippocampalen Volumen und den neurokognitiven Funktionen zu zeigen, kann daran liegen, dass die o.g. Studien das Gesamthippocampusvolumen untersucht haben und somit unterschiedliche Funktionen des vorderen und des hinteren Hippocampus nicht berücksichtigt haben.

Szesko et al. (2002) untersuchten Patienten mit einer Erstmanifestation der Erkrankung auf mögliche Zusammenhänge zwischen der Morphologie des vorderen und des hinteren Hippocampus und den kognitiven Funktionen. Dabei zeigte sich nur bei männlichen Patienten eine signifikante Korrelation der exekutiven Funktionen, die unter anderem mit WCST und TMT untersucht worden, mit dem vorderen Teil des Hippocampus. Der hintere Hippocampus korrelierte mit keinen neuropsychologischen Funktionen. Auch Bilder et al. (1995) konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem reduzierten Volumen des vorderen Hippocampus und den exekutiven Funktionen zeigen. Diese Studien konnten allerdings auch signifikante Korrelationen zu anderen neurokognitiven Funktionen wie zum Beispiel logisches Denken oder motorische Funktionen zeigen (Goldberg et al. 1994; Bilder et al. 1995; Szesko et al. 2002).

Diese unterschiedlichen Studienergebnisse sind vor allem durch die verschiedenen Messstandards und unterschiedlichen Gruppenzusammensetzungen, die zu den erheblichen Gruppendefekten führen können, zu erklären. Als zusätzliche Erschwernis unserer Studie kommt die fehlende Unterteilung des vorderen und des hinteren Hippocampus hinzu.

Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen den kognitiven Beeinträchtigungen und dem Hippocampusvolumen ist nach wie vor durch eine inkonsistente Befundlage geprägt. Weiterhin bleibt unklar, inwieweit nur der

Hippocampus ein biologisches Substrat der kognitiven Prozesse darstellt oder inwieweit sich auch andere Hirnstrukturen wie z.B. Gyrus parahippocampalis dabei eine Rolle spielen (Nestor et al. 1993). Der zukünftige Studienschwerpunkt soll außerdem auf das breite Spektrum der kognitiven Defizite und eine Differenzierung des Hippocampus gelegt werden.

### **6.3.2 Korrelative Analyse der Volumina der Hippocampi mit Psychopathologie**

Bezüglich der PANS-Skala fanden sich bei den untersuchten schizophrenen Patienten signifikant negative Korrelationen zwischen den negativ Symptomen und dem Volumen des rechten Hippocampus.

Unsere Ergebnisse sind mit den Ergebnissen der Untersuchungen, die ebenfalls eine negative Korrelation zur den negativ Symptomen zeigen, ähnlich (Jacobsen et al. 1998; Matsumoto et al. 2001).

Viele Studien unterstützen allerdings einen Zusammenhang von positiv Symptomatik und dem Hippocampusvolumen (Bogerts, 1997; Giedd et al. 1999, Sim et al. 2006). So beschreibt Bogerts et al. (1997) eine signifikante Korrelation zwischen Positivsymptomatik und einem besonders links verminderten Volumen der Hippocampi bei schizophrenen Patienten, während sich bezüglich der Negativsymptome keine signifikanten Korrelationen zu den morphometrischen Daten fanden. Giedd et al. (1999) zeigten erst in ihrer Nachuntersuchung, dass jugendliche Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen den positiven Symptomen auf der SAPS Scala und dem Volumen des Hippocampus aufwiesen. Im Gegensatz dazu konnte in der Untersuchung von Jacobsen et al. (1998) der Zusammenhang von negativ Symptomatik und dem Volumen der Hippocampi gezeigt werden. Auch Matsumoto et al. (2001) beschrieben eine negative Korrelation zwischen Negativsymptomen von PANSS und dem Volumen der Hippocampi bei jugendlichen Patienten. Die Befundlage stellt sich also hier als heterogen dar. Dies mag mit der Tatsache zusammenhängen, dass psychopathologische Symptome eine mit der Zeit instabile und fluktuierende Variable darstellen. Hier sollte auch wiederum auf die Besonderheit der jugendlichen Patienten hingewiesen werden, deren Hirnvolumina der noch stattfindenden

Gehirnentwicklung unterstehen. So gibt es Studien, die gar keinen Zusammenhang nachweisen konnten (Kumra et al. 2000). Die variierenden Ergebnisse sind möglicherweise auch darauf zurückzuführen, dass die klinische Remission mit der Reduktion der positiv Symptomatik assoziiert ist, in der Zeit als die negativ Symptome relativ unverändert bleiben. Das Ergebnis unserer Arbeit deutet darauf hin, dass die negative Symptomatik von der Größe der Hippocampi abhängt. Dieses Ergebnis wird auch durch die Ergebnisse von Tierstudien unterstützt. So zeigen zum Beispiel Bachevalier et al. (1999), dass hippocampale Läsionen zum Auftreten von mit den Negativsymptomen vergleichbaren Verhaltensauffälligkeiten, verantwortlich sind. Unser Misserfolg, zu zeigen, dass es Korrelationen zwischen den morphologischen Veränderungen und der Positivsymptomatik gibt, kann daran liegen, dass wir eine kleine Stichprobengröße haben und Patienten in einer Remissionsphase untersuchten. Außerdem sind auch möglicherweise die Effekte der medikamentösen Behandlung mit typischen oder atypischen Neuroleptika, auf die nicht alle Patienten im gleichen Maße ansprechen, zu berücksichtigen.

## **6.4 Beurteilung der Einflussgrößen**

### **6.4.1 Einfluss des Geschlechts auf die morphometrischen Befunde**

Das Interesse an der Gehirnmorphologie, zwischen männlichen und weiblichen Probanden zu vergleichen, ist durch auffällige klinische Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu erklären. So erkrankten männliche Patienten deutlich früher als weibliche (Berger, 2000), haben einen deutlich schwereren Krankheitsverlauf mit einer schlechteren Therapieansprechbarkeit (Seeman, 1986) und bilden eine ausgeprägtere negativ Symptomatik aus (Castle u. Murray, 1991).

In der vorliegenden Studie fand sich in der ANCOVA kein signifikanter Geschlechtseinfluss auf das Volumen der Hippocampi, was sich in der univariaten Analyse sowohl für die rechte als auch für die linke Seite zeigte. Es ergaben sich keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen Diagnose und Geschlecht auf die morphometrischen Befunde der Hippocampi.

Matsumoto et al (2001) mit insgesamt 40 adoleszenten Probanden und Bryant et al. (1999) mit insgesamt 59 Teilnehmern konnten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts und der Interaktion zwischen Diagnose und Geschlecht auf die morphometrischen Befunde des Hippocampus nachweisen, jedoch zeigten Razi et al. (1999), dass durchaus Geschlechtseinflüsse auf den Hippocampus bestehen können. Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien lassen sich vermutlich durch ein unausgewogenes Geschlechterverhältnis in der Gesamtstichprobe und durch die kleinen Fallzahlen erklären. Dies stellt auch mit ein Problem dieser Studien dar.

#### **6.4.2 Einfluss des Alters bei Erkrankungsbeginn, des Alters bei der Untersuchung und Erkrankungsdauer auf die morphometrischen Befunde**

Für die gesamte Untersuchungsgruppe fanden sich keine Korrelationen sowohl zwischen dem linken als auch dem rechten Hippocampus und der Erkrankungsdauer. Es fanden sich ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge bei der Untersuchung des Alters bei Erkrankungsbeginn, des Alters bei Erstellen der kernspintomographischen Aufnahmen und den Volumina der Hippocampi.

Korrelationen von Erkrankungsdauer und Hirnvolumina nehmen neben Longitudinalstudien einen wichtigen Platz bei der Klärung der Frage ein, ob die morphologischen Gehirnveränderungen bei schizophrenen Patienten progredienter oder eher statischer Natur sind. Unser Befund deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer Studien, in denen sich ebenfalls keine signifikanten Korrelationen zur Erkrankungsdauer ergaben (Whitworth et al. 1998, Csernansky et al. 2002, Sim et al. 2006). Obwohl die meisten Longitudinalstudien mit adoleszenten Schizophrenen zwar durchaus fortschreitende Volumenminderungen der Hippocampi zeigen, folgen diese jedoch keinem linearen Verlauf und scheinen vor allem auf diesen besonderen Abschnitt begrenzt zu sein (Jacobsen et al. 1998, Giedd et al. 1999). So zeigten Velakoulis et al. (1999) bei erwachsenen Patienten mit einem chronischen Verlauf eine Korrelation zur Dauer der Erkrankung, wobei diese bei Patienten mit einer Erstmanifestation nicht nachgewiesen werden konnte. Vor diesem

Hintergrund stützen unsere Ergebnisse die Annahme, dass die volumetrischen Veränderungen der Hippocampi im Sinne einer früh angelegten Veränderung interpretiert werden können, wenn auch ein fortschreitender Volumenverlust der Hippocampi sowohl in den kernspintomographischen Untersuchungen (Jacobsen et al. 1998, Giedd et al. 1999) als auch in den neuropathophysiologischen Studien (Heckers u. Konradi, 2002) nachgewiesen werden konnte. Diese fortschreitenden Veränderungen scheinen aus unserer Sicht in bestimmten Zeiträumen abzulaufen und von der Phase der Erkrankung abhängig zu sein. Da die meisten von uns untersuchten Patienten die Erstmanifestation der Erkrankung durchlebten und die Erkrankungsdauer in unserer Studie im Vergleich zu den anderen Studien relativ kurz war, sind unsere Ergebnisse unter Vorbehalt zu interpretieren. Um eine genauere Aussage machen zu können, muss eine differenzierte Gruppeneinteilung durchgeführt werden, die aufgrund der kleinen Fallzahlen unserer Studie nicht möglich war.

Bezüglich des Alters bei der Untersuchung sind die Befunde ebenfalls heterogen. So zeigten Velakoulis et al. (1999) einen Zusammenhang zwischen dem reduzierten Volumen des rechten Hippocampus und dem Alter bei der Untersuchung, das sich nur bei den chronisch erkrankten Patienten nachweisen ließ. Patienten mit einer Erstmanifestation der Erkrankung zeigten in dieser Studie keine Korrelationen. Auch Giedd et al. 1999 konnten in ihrer Longitudinalstudie eine positive Korrelation zwischen dem Alter und dem Hippocampusvolumen mit der Progression der Erkrankung zeigen. Diese Ergebnisse lassen einen neurodegenerativen Prozess im Verlaufe der Erkrankung annehmen, der sich wiederum nicht in allen Patientengruppen findet und somit auf keinen kontinuierlichen Prozess hinweist. Dennoch stimmen unsere Ergebnisse mit den Ergebnissen der Untersuchungen überein, die ebenfalls keine signifikante Korrelation zum Alter fanden (Bogerts et al. 1993; Razi et al. 1999). Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich vermutlich außerdem auf unterschiedliche Fallzahlen und Untersuchungsmethoden mit heterogenen Altersstufen der untersuchten Probanden zurückführen. Auch in unserer Studie können fehlende Korrelationen damit zusammenhängen, dass wir eine kleine Gruppe Patienten mit unterschiedlichen Altersstufen untersuchten.

Entgegen unserer Annahme einen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Erkrankungsbeginn und den Volumina der Hippocampi zu finden, zeigen unsere Ergebnisse keine Korrelationen. Gleiche Ergebnisse zeigen sich allerdings in mehreren weiteren Studien, die ebenfalls bezüglich der morphometrischen Daten der Hippocampi keine signifikante Korrelation zum Alter bei Erkrankungsbeginn feststellen konnten (Whitworth et al. 1998; Kumra et al. 2000 und Tanskanen et al. 2005). Mögliche Ursache einer fehlenden Korrelation, kann auf die niedrige Fallzahl und die unterschiedlichen Altersstufen der untersuchten Patienten zurückzuführen sein. Große Stichproben sind notwendig, um auch in speziellen Untergruppen noch repräsentative Probandenzahlen zu erreichen.

## 7 Zusammenfassung deutsch/englisch

### 7.1 Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Schizophrenie ist eine psychische Erkrankung, die mit den strukturellen und funktionellen Veränderungen in Gehirn zusammen hängt. Die Mehrheit der kernspintomographischen Studien konnte hippocampale Veränderungen bei den schizophrenen Patienten finden, obgleich diese Veränderungen nicht immer bei der Early-Onset Schizophrenie repliziert werden konnten. Frühere Studien weisen jedoch darauf hin, dass Volumenreduktion der Hippocampi entweder während der Adoleszenz oder während des Übergangs zu einer akuten Phase auftritt. Außerdem bleibt das funktionelle Korrelat hippocampaler Struktur unklar. Das Ziel unserer Arbeit besteht darin, zu überprüfen, ob strukturelle Veränderungen bereits bei den Patienten mit einer Early-Onset Schizophrenie nachzuweisen sind und ob ein Zusammenhang zwischen dem Volumen der Hippocampi und den neurokognitiven Funktionen und der Psychopathologie besteht.

**Methode:** Mittels Magnetresonanztomographie wurden die Volumina des rechten und des linken Hippocampus, der grauen und weißen Substanz sowie der zerebrospinalen Flüssigkeit bei 26 Patienten mit einer Early-Onset Schizophrenie und 26 gematchten gesunden Probanden untersucht. Es wurden 1mm dicke MRT Schnitte angefertigt. Die neurokognitive Funktionstüchtigkeit wurde in beiden Gruppen mit Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Trail Making Test-A (TMT-A), Trail Making Test-B (TMT-B) und Mehrfach Wortschatz Intelligenztest-B (MWT-B) verglichen. Die Beurteilung der psychopathologischen Symptomatik erfolgte mit dem Structured Clinical Interview: Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS). Zudem wurde mittels Korrelationsanalysen berechnet, inwieweit eine Übereinstimmung zwischen neurokognitivem Funktionsniveau, der Psychopathologie und Volumengröße von Hippocampi gegeben ist.

**Ergebnisse:** Jugendliche mit einer Early-Onset Schizophrenie wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant kleinere Hippocampi rechts auf und zeigten eine tendenzielle Verkleinerung der Hippocampi links. Das Volumen der grauen Substanz war bei Patienten ebenfalls signifikant reduziert und das CSF Volumen signifikant erhöht. Das Volumen der weißen

Substanz zeigte in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei Patienten zeigte sich eine signifikant bedeutsame höhere Perseverationsrate (WSCT) im Vergleich zu gesunden Probanden. Es fand sich eine signifikant negative Korrelation zwischen den negativen Symptomen und dem Volumen des rechten Hippocampus. Die Volumengröße der Hippocampi korrelierte jedoch nicht mit dem neuropsychologischen Funktionsniveau, dem Alter bei der Untersuchung, dem Alter bei Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer.

**Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass hirnstrukturelle Veränderungen bereits bei den Patienten mit einer Early-Onset Schizophrenie nachweisbar sind. Sie unterstützen somit die Hypothese der gestörten Hirnentwicklung.

## 7.2 Abstract

**Background:** Schizophrenia is a psychiatric disease associated with structural and functional brain abnormalities. Major anatomic brain imaging studies have generally shown loss in total hippocampal volume by schizophrenic patients, although these changes could not always be replicated by early onset schizophrenia. Earlier studies indicate that hippocampal volume reductions may take place either during adolescence or by the time of transition to acute psychotic episode. Furthermore the functional correlate of hippocampal structure remains unknown. The objective of this study is to investigate whether patients with early onset schizophrenia have already structural changes and whether hippocampal volume is associated with neurocognitive functions or psychopathology.

**Method:** The volumes of the left and right hippocampus, the gray matter, the white matter and the cerebrospinal fluid were examined using magnetic resonance imaging in 26 patients with early onset schizophrenia and 26 members of a matched, normal control group. 1mm thick slices were used. The neurocognitive functions were compared in both groups with Wisconsin Card Sorting Test (WSCT), Trail Making Test-A (TMT-A), Trail Making Test-B (TMT-B) and Multiple Choice Word Fluency Test (MWT-B). The psychopathology was rated using Structured Clinical Interview: Positive and Negative Syndrom Scale

(PANSS). Furthermore we examined the neuropsychological and psychopathological correlates of hippocampal volume.

**Results:** Compared with healthy control subjects, adolescents with early-onset schizophrenia had a significant volume reduction of the right hippocampus and results revealed a trend towards a volume reduction of the left hippocampus. Patients also showed a significantly reduced volume of the gray matter and a significantly larger volume of cerebrospinal fluid. No group differences were observed in white matter volume. We found a significant higher perseveration rate (WCST) in patients compared to healthy control subjects. The volume of the right hippocampus was negatively correlated with negative symptoms. There was no correlation between the neuropsychological functions and the hippocampal volume. We also found no effect of age, duration of illness and age at onset.

**Conclusion:** Our results show that brain volumetric changes are already seen by early onset schizophrenia. The results support the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia.

## 8 Literaturverzeichnis

- Abrahams S, Pikerling A, Polkey CE, Morris RG (1997) Spatial memory deficits with unilateral damage to the right hippocampal formation. *Neuropsychologia*. 35(3): 11-24
- Alzheimer A (1897) Beiträge zur pathologischen Anatomie der Hirnrinde und zur anatomischen Grundlage einiger Psychosen. *Mtschr Psychiat Neurol*. 2:82-120
- an der Heiden W, Häfner H (2000) The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 250(6):292-303
- Anderson JE, Wible CG, McCarley RW, Jakab M, Kasai K, Shenton ME (2002) An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 58(2-3):123-134
- Andreasen NC (1983) The Scale for the Assessment of negative Symptoms (SANS) Iowa: University of Iowa
- Andreasen NC (1984) The Scale for the Assessment of positive Symptoms (SAPS) Iowa: University of Iowa
- Andreasen NC (1987) The diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 13(1): 25-34
- Andreasen NC, Flaum M, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Alliger R, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WT (1993) Intelligence and brain structure in normal individuals. *Am J Psychiatry*. 150(1):130-134
- Angst J (1988) European long-term follow up studies of schizophrenia *Schizophr Bull*. 14(4):501-513
- Arango C, Moreno C, Martinez S, Parellada M, Desco M, Moreno D, Fraguas D, Gogtay N, James A, Rapoport J (2008) Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. *Schizophr Bull*. 34(2):341-353
- Arolt V, Ohrmann P, Rothermundt M (2006) Schizophrenie und verwandte Störungen- Neurobiologie. In Förstl H, Hautzinger M, Roth G (Hrsg.), *Neurobiologie Psychischer Störungen*. (S.346-379). Springer-Verlag
- Asarnow JR, Tompson MC, Goldstein MJ (1994) Childhood-onset schizophrenia: a followup study. *Schizophr Bull*. 20 (4):599-617
- Bachevalier J, Alvarado MC, Malkova L (1999) Memory and socioemotional behavior in monkeys after hippocampal damage incurred in infancy or in adulthood. *Biol Psychiatry*. 46(3):329-339
- Barr AM, Young CE, Sawada K, Trimble WS, Phillips AG, Honer WG (2004) Abnormalities of presynaptic protein CDCrel-1 in striatum of rats reared

in social isolation: relevance to neural connectivity in schizophrenia Eur J Neurosci. 20(1):303-307

- Bartzokis G, Nuechterlein KH, Lu PH, Gitlin M, Rogers S, Mintz J (2003) Dysregulated brain development in adult men with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 53:412-421
- Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P (1999) Evidence for activation of microglia in Patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett*. 271(2):126-8
- Becker T, Elmer K, Schneider F, Schneider M, Grodd W, Bartels M, Heckers S, Beckmann H (1996) Confirmation of reduced temporal limbic structure volume on magnetic resonance imaging in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 67(2):135-143
- Beckmann H, Jakob H (1994) Prenatal developmental disorders of brain structures in schizophrenic psychoses. *Nervenarzt*. 65(7):454-463
- Benes FM, Sorensen I, Bird ED (1991) Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*. 17(4):597-608
- Bilder RM, Bogerts B, Ashtari M, Wu H, Alvir JM, Jody D, Reiter G, Bell G, Liberman JA (1995) Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 17(1):47-58
- Bleuler E (1911) Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg G, Hrsg. *Handbuch der Psychiatrie* Teil 4. Aufl. Leipzig: Deuticke. p.230
- Bogerts B (1997) The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophr Bull*. 23(3):423-435
- Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA (1990) Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 35(1):1-13
- Bogerts B, Liberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, Johns C, Masiar S (1993) Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 33(4):236-246
- Bohbot VD, Kalina M, Stepankova K, Spackova N, Petrides M, Nadel L (1998) Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia*. 36(11):1217-1238
- Bortz J (2005) *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* (6. Aufl.) Berlin: Springer

- Bottlender R, Strauss A, Moller HJ (2000) Impact of duration of symptoms prior to first hospitalisation on acute outcome in 998 schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 44(2):145-150
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, Bohl J (1996) Funktional anatomy of human hippocampal formation and related structure. *J Child Neurol.* 11(4):265-275
- Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, Delaney RC, McCarthy G, Charney DS, Innis RB (1995) MRI-based measurement of hippocampal volumen in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 152(7):973-981
- Brickman AM, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Byne W, Newmark RE, Brand J, Ahmed S, Mitelman SA, Hazlett EA (2004) Thalamus size and outcome in schizophrenia. *Schizophr Res.* 71(2-3):473-484
- Bryant NL, Buchanan RW, Vldar K, Breier A, Rothman M (1999) Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry.* 156(4):603-609
- Cahn W, Hulshoff Pol HE, Bongers M, Schnack HG, Mandl RC, Van Haren NE, Durston S, Koning H, Van Der Linden JA, Kahn RS (2002) Brain morphology in antipsychotic-naïve schizophrenia: a study of multiple brain structures. *Br J Psychiatry Suppl.* 43:s66-72
- Carpenter WT Jr, Kirkpatrick B (1988) The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 14(4):645-652
- Castel DJ, Murray RM (1991) The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med.* 21(3):565-575
- Caviness VS Jr, Lange NT, Makris N, Herbert MR, Kennedy DN (1999) MRI-based brain volumetrics: emergence of a developmental brain science. *Brain Dev.* 21(5):289-295
- Cervellione KL, Burdick KE, Cottone JG, Rhinewine JP, Kumra S (2007) Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 46(7):867-878
- Colombo C, Abbruzzese M, Livian S, Scotti G, Locatelli M, Bonfanti A, Scarone S (1993) Memory functions and temporal-limbic morphology in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 50(1): 45-56
- Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Schneibel AB (1991) Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry.* 48(5):413-417

- Copolov D, Velakoulis D, McGorry P, Carina Mallard, Yung A, Rees S, Jackson G, Rehn A, Brewer W, Pantelis C (2000) Neurobiological findings in early phase schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* 31(2-3):157-165
- Cowey CM, Green S (1996) The hippocampus: A “working memory” structure? The effect of hippocampal sclerosis on working memory? *Memory.* 4(1):19-30
- Craig TJ, Bromet EL, Fenning S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N (2000) Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first- admission series? *Am J Psychiatry.* 157(1):60-66
- Csernansky JG, Wang L, Jones D, Rastogi-Cruz D, Posener JA, Heydebrand G, Miller JP, Miller MI (2002) Hippocampal deformities in schizophrenia characterized by high dimensional brain mapping. *Am J Psychiatry.* 159: 2000-2006
- Cullen TJ, Walker MA, Eastwood SL, Esiri MM, Harrison PJ, Crow TJ (2006) Anomalies of asymmetry of pyramidal cell density and structure in dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 188:26-31
- Cullen TJ, Walker MA, Parkinson N, Craven R, Crow TJ, Esiri MM, Harrison PJ (2003) A post mortem study of the mediodorsal nucleus of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res.* 60(2-3):157-166
- Danos P, Baumann B, Krämer A, Bernstein HG, Stauch R, Krell D, Falkai P, Bogerts B (2003) Volumes of association thalamic nuclei in schizophrenia: a post mortem study. *Schizophr Res.* 60(2-3):141-155
- Davidson LL, Heinrichs RW (2003) Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 122(2):69-87
- Davidsson P, Gottfries J, Bogdanovic N, Ekman R, Karlsson I, Gottfries CG, Blennow K (1999) The synaptic-vesicle-specific proteins rab3a and synaptophysin are reduced in thalamus and related cortical brain regions in schizophrenic brains. *Schizophr Res.* 40(1):23-29
- DeLisi LE (1997) Is schizophrenia a lifetime disorder of brain plasticity growth and aging? *Schizophr Res.* 23(2):119-129
- DeLisi LE, Hoff AL, Schwartz JE, Shields GW, Halthore SN, Gupta SM, Henn FA, Anand AK (1991) Brain morphology in first-episode schizophrenic like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 29(2):159-175
- DeLisi LE, Tew W, Xie S, Hoff A, Sakuma M, Kushner M, Lee G, Shedlack K, Smith A, Grimson R (1995) A prospective follow-up study of brain

morphology and Cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry*. 38(6):349-360

- DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R (1997) Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 74(3):129-140
- Falkai P (2008) Diagnose, Ätiologie und Neuropathophysiologie der Schizophrenie. In Kircher T, Gauggel S (Hrsg.) *Neuropsychologie der Schizophrenie. Symptome Kognition, Gehirn* (S.37-43). Springer-Verlag
- Falkai P, Bogerts B (1986) Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psych Neurol Sci*. 236:154-161
- Falkai P, Bogerts B, Rozumek M (1988) Limbic pathology in schizophrenia: The entorhinal region - a morphometric study. *Biol Psychiatry*. 24(5):515-521
- Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA (1999) No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 25(1):48-53
- Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer WG (2000) Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry*. 47(11):937-943
- Falkai P, Vogeley K, Maier W (2001) Structural brain changes in patients with schizophrenic psychoses. From focal pathology to network disorder. *Nervenarzt*. 72(5):331-341
- Falkai P, Maier W (2006) Fortschritte in der neurobiologischen Erforschung der Schizophrenie. *Nervenarzt* 77(Suppl 03): 65-76
- Falkai P, Honer WG, Kamer T, Dustert S, Vogeley K, Schneider-Axmann T, Dani I, Wagner M, Rietschel M, Müller DJ, Schulze TG, Gaebel W, Cordes J, Schönell H, Schild HH, Block W, Träber F, Steinmetz H, Maier W, Tepest R (2007) Disturbed frontal gyrification within families affected with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 41(10):805-813
- Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW 2<sup>nd</sup>, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC (1995) Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res*. 29(4):261-276
- Fleischhaker S, Schulz E, Tepper K, Martin M, Hennighausen K, Remschmidt H (2005) Long-term course of adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull*. 31(3):769-780
- Frazier JA, Giedd JN, Hamburger SD, Albus KE, Kaysen D, Vaituzis AC, Rajapakse JC, Lenane MC, McKenna K, Jacobsen LK, Gordon CT, Breier A, Rapoport JL (1996) Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 53(7):617-624

- Fukuzako H, Yamada K, Kodama S, Yonezawa T, Fukuzako T, Takenouchi K et al (1997) Hippocampal volume asymmetry and age at illness onset in males with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 247(5):248-251
- Gauggel S (2008) Was ist Kognition? Grundlagen und Methoden. In Kircher T, Gauggel S (Hrsg.) *Neuropsychologie der Schizophrenie. Symptome Kognition, Gehirn* (S.13-18). Springer-Verlag
- Geddes JR, Lawrie SM (1995) Obstetric complications and schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 167(6):786-793
- Giedd JN, Jeffries NO, Blumenthal J, Castellanos FX, Vaituzis AC, Fernandez T, Hamburger SD, Liu H, Nelson J, Bedwell J, Tran L, Lenane M, Nicolson R, Rapoport JL (1999) Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence. *Biol Psychiatry.* 46(7):892-898
- Gillberg C, Wahlström J, Forsman A, Hellgren L, Gillberg IC (1986) Teenage psychosis: epidemiology, classification and reduced optimality in the pre-, peri- and neonatal periods. *J. Child Psychol Psychiat.* 27(1): 87-98
- Gogtay N (2008) Cortical brain development in Schizophrenia: Insights from neuroimaging studies in childhood-onset Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 34(1):30-36
- Goldberg TE, Torrey EF, Berman KF, Weinberger DR (1994) Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res.* 55(1);51-61
- Gottesman II. (1991) *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madnes.* New York: Freemann
- Green MF, Kern RS, Heaton RK (2004) Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res.* 72(1):41-51
- Gross G, Huber G (2008) Schizophrenie- Hirnentwicklungsstörung oder degenerativer Prozess? *Fortschr Neurol Psychiat.* 76(1):57-62
- Hahlweg K, Dose M (1998) Schizophrenie. In Schulte D, Grawe K, Hahlweg K, Vaitl D (Hrsg.), *Fortschritte der Psychotherapie. Manuale für die Praxis* (S. 1-25) Göttingen Bern Toronto Seattle Hogrefe-Verlag für Psychologie
- Haller JW, Banerjee A, Christensen GE, Gado M, Joshi S, Miller MI, Sheline Y, Vannier MW, Csernansky JG (1997) Three-dimensional hippocampal MR morphometry with high-dimensional transformation of a neuroanatomic atlas. *Radiology.* 202(2): 504-510

- Harms MP, Wang L, Mamah D, Barch DM, Thompson PA, Csernansky JG (2007) Thalamic shape abnormalities in individuals with schizophrenia and their nonpsychotic siblings. *J Neurosci.* 27(50):13835-13842
- Harrison PJ (1999) The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain.* 122(Pt 4):593-624
- Harrison PJ, Law AJ (2006) Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry.* 60(2):132-140
- Heaton RK, Chelune CJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G (1993) Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Manual Revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources
- Heckers S (2001) Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus.* 11(5):520-528
- Heckers S, Konradi C (2002) Hippocampal Neurons in schizophrenia. *J Neural Transm.* 109(5-6):891-905
- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 12(3):426-445
- Henke K, Weber B, Kneifel S, Wieser HG, Buck A (1999) Human hippocampus associates information in memory. *Proc Natl Acad Sci USA.* 96(10):5884-5889
- Highley JR, Walker MA, McDonald B, Crow TJ, Esiri MM (2003) Size of hippocampal pyramidal neurons in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 183:414-417
- Hill SK, Beers SR, Kmiec JA, Keshavan MS, Sweeney JA (2004) Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 68(2-3):127-36
- Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, McCarley RW (2000) Hippocampal and superior temporal gyrus volume at first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57, (618-619)
- Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M (2003) Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 60(6):585-594
- Hoff AL, Riordan H, O'Donnell D, Stritzke P, Neale C, Baccio A, Anand AK, DeLisi LE (1992) Anomalous lateral sulcus asymmetry and cognitive function in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull.* 18(2):257-272
- Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE (1999) Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 156(9):1336-1341

- Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE (2005) Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res.* 78(1):27-34
- Hollis C (2000) Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *Am J Psychiatry.* 157(10):1652-1659
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertens MG, van Haren NE, van der Tweel I, Saal WG, Baare WF, Kahn RS (2002) Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 159(2):244-250
- Isohanni M, Jones PB, Moilanen K, Rantakallio P, Veijola J, Oja H, Koiranen M, Jokelainen J, Croudace T, Järvelin M (2001) Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31-year follow-up of the northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res.* 52(1-2):1-19
- Jackson PA, Kesner RP, Amann K (1998) Memory for duration: Role of hippocampus and medial prefrontal cortex. *Neurobiol Learn and Mem.* 70:328-348
- Jacobi W, Winkler H (1927) Encephalographische Studien an chronisch schizophrenen Patienten. *Arch Psychiatry Nervenkrankheiten*, 81: 299-332
- Jacobsen LK, Giedd JN, Castellanos FX, Vaituzis AC, Hamburger SD, Kumra S, Lenane MC, Rapoport JL (1998) Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 155(5):678-68
- Jacobsen LK, Rapoport JL (1998) Research update: childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research. *J Child Psychol Psychiatry.* 39(1):101-113
- Jakob H, Beckmann H (1986) Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm.* 65(3-4): 303-326
- Jakob H, Beckmann H (1994) Circumscribed malformation and cell alterations in the entorhinal cortex of schizophrenics. Pathogenetic and clinical aspects. *J Neural Transm Gen Sect.* 98(2):83-106
- James AC, Javaloyes A, James S, Smith DM (2002) Evidence for non-progressive changes in adolescent-onset schizophrenia: follow-up magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry.* 180:329-344
- Jarbin H, Ott Y, Von Knorring AL (2003) Adult outcome of social function in adolescent-onset schizophrenia and affective psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 42(2):176-183

- Jarrard LE (1993) On the role of hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav Neural Biol.* 60(1):9–26
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L (1976) Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2:924-926
- Kalus P, Falkai P, Heinz A (2008) Structural and functional brain changes in schizophrenic disorders: Indications of early neuronal developmental disturbances? *Nervenarzt.* 79(3):275-287
- Karatekin C, Asarnow RF (1998) Working memory in childhood-onset schizophrenia and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 80(2):165-176
- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (2003) Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 160(1):154-164
- Kay SR (1990) Significance of the positive-negative distinction in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 16(4):635-652
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13(2):261-276
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH (1997) More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature.* 386(6624):493-495
- Kenny JT, Friedman L, Findling RL, Swales TP, Strauss ME, Jesberger JA, Schulz SC (1997) Cognitive impairment in adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 154(11):1613-1615
- Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J, Lloyd T, Holloway J, Hutchinson G, Leff JP, Mallett RM, Harrison GL, Murray RM, Jones PB (2006) Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry.* 63(3):250-258
- Kovelman JA, Scheibel AB (1984) A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 19(12):1601-1621
- Kraepelin E (1919) *Dementia praecox.* Aufl. New York: Barclay&Barclay, Churchill Livingstone Inc
- Kumra S, Giedd JN, Vaituzis AC, Jacobsen LK, McKenna K, Bedwell J, Hamburger S, Nelson JE, Lenane M, Rapoport JL (2000) Childhood-onset psychotic disorders: magnetic resonance imaging of volumetric differences in brain structure. *Am J Psychiatry.* 157(9):1467-1474

- Kurtz MM, Wexler BE (2006) Differences in performance and learning proficiency on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: do they reflect distinct neurocognitive subtypes with distinct functional profiles? *Schizophr Res.* 81(2-3):167-171
- Lawrie SM, Abukmeil SS (1998) Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry.* 172:110-120
- Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J, Owens DG, Johnstone EC (2008) Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophr Bull.* 34(2):330-340
- Lehrl S (2005) Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Balingen: Spitta Verlag, 5. Aufl
- Lenroot RK, Gotgay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS, Blumenthal JD, Lerch J, Zijdenbos AP, Evans AC, Thompson PM, Giedd JN (2007) Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage.* 36(4):1065-1073
- Levitt JG, Blanton RE, Caplan R, Asarnov R, Gutrie D, Toga AW, Capetillo-Cunliffe L, McCracken JT (2001) Medial temporal lobe in childhood-onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* 108(1):17-27
- Lewis SW (1990) Computerised tomography in schizophrenia 15 years on. *Br J Psychiatry Suppl* 16-24
- Lim KO, Adalsteinsson E, Spielman D, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A (1998) Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cortical gray and white matter in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 55(4):346-352
- Lim KO, Harris D, Beal M, Hoff AL, Minn K, Csernansky JG, Faustman WO, Marsh L, Sullivan EV, Pfefferbaum A (1996) Gray matter deficits in young onset schizophrenia are independent of age of onset. *Biol Psychiatry.* 40(1):4-13
- Maguire EA, Woollett K, Spiers HJ (2006) London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus.* 16(12):1091-1101
- Mahurin RK, Velligan DI, Hazleton B, Mark Davis J, Eckert S, Miller AI (2006) Trail making test errors and executive function in schizophrenia and depression. *Clin Neuropsychol.* 20(2):271-288
- Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S. Genetik schizophrener Störungen. *Neuere Konzepte und Befunde* (1999) *Nervenarzt.* 70(11):995-969

- Marsh L, Suddath RL, Higgins N, Weinberger DR (1994) Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. *Schizophr Res.* 11(3): 225-238
- Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Pipe R, Murray R, Frangou S (2001) Structural magnetic imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 49(10):824-831
- Mayo Medical Ventures (1997) Analyze®. Rochester: Mayo Foundation, Biomedical Imaging Resource
- McClellan JM, Werry JS (1992) Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 15(1):131-148
- McEwen BS (2001) Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann NY Acad Sci.* 933:265-277
- McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ (1996) EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull.* 22(2):305-326
- McNish KA, Gewirtz JC, Davis M (1997) Evidence of contextual fear after lesion of the hippocampus: A disruption of freezing but not fear-potentiated startle. *J Neurosci.* 17(23):9353-9360
- Mehler C, Warnke A (2002) Structural brain abnormalities specific to childhood-onset schizophrenia identified by neuroimaging techniques. *J Neural Transm.* 109(2):219-234
- Microsoft Corporation. Excel 2000. Microsoft Corporation, 2000
- Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS (2003) MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann's area of the cortex in patients with schizophrenia with good and poor outcomes. *Am J Psychiatry* 160: 2154-2168
- Mitelman SA, Brickman AM, Shihabuddin L, Newmark RE, Hazlett EA, Haznedar MM, Buchsbaum MS (2007) A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia. *Neuroimage.* 37(2):449-462
- Moreno D, Burdalo M, Reig S, Parellada M, Zabala A, Desco M, Baca-Baldomero E, Arango C (2005) Structural neuroimaging in adolescents with a first psychotic episode. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 44(11):1151-1157
- Moser MB, Moser EI (1998) Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus.* 8(6):608-619
- Nakamura M, Nestor PG, Levitt JJ, Cohen AS, Kawashima T, Shenton ME, McCarley RW (2008) Orbitofrontal volume deficit in schizophrenia and thought disorder. *Brain.* 131(Pt 1):180-195

- Narr KL, Thmpson PM, Szeszko P, Robinson D, Jang S, Woods R, Kim S, Hayashi KM, Asunccion D, Toga AW, Bilder RM (2004) Regional specificity of hippocampal volume reductions in first-episode schizophrenia. *Neuroimage*. 21(4):1563-1575
- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ (1998) Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*. 55(5): 433-440
- Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW, Haimson J, Smith RS, O'Donnell B, Kimble M, Kikinis R, Jolesz FA (1993) Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 150(12):1849-1855
- Nestor PG, Onitsuka T, Gurrera RJ, Niznikiewicz M, Frumin M, Shenton ME, McCarley RW (2007) Dissociable contributions of MRI volume reductions of superior temporal and fusiform gyri to symptoms and neuropsychology in schizophrenia. *Schizophr Res*. 91(1-3):103-106
- Niemann K, Hammers A, Coenen VA, Thron A, Klosterkötter J (2000) Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Res*. 99(2):93-110
- Nopoulos P, Flaum M, O'Leary D, Andreasen NC (2000) Sexual dimorphism in the human brain: Evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*. 98(1):1-13
- Nottebohm F (2002) Why are some neurons replaced in adult brain? *J Neuroscience*. 22(3):624-628
- Nugent TF 3<sup>rd</sup>, Herman DH, Ordonez A, Greenstein D, Hayashi KM, Levane M, Clasen L, Jung D, Toga AW, Giedd JN, Rappoport JL, Thompson PM, Gotgay N (2007) Dynamic mapping of hippocampal development in childhood onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 90(1-3):62-70
- Ohlmeier MD, Jahn K, Wilhelm-Gossling C, Godecke-Koch T, Hoffman J, Seifert J, Emrich HM, Schneider U (2007) Perazine and carbamazepine in comparison to olanzapine in schizophrenia.
- Oie M, Rund BR (1999) Neuropsychological deficits in adolescent-onset schizophrenia compared with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 156(8):1216-1222
- Olbrich HM, Fritze J, Lanczik MH, Vauth R (2000) Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In Berger M, Stieglitz RD (Hrsg.), *Psychiatrie und Psychotherapie*. (S.406-449). München-Jena: Urban&Fischer-Verlag

- Özgürdal S, Juckel G (2008) Verlauf kognitiver Störungen bei Schizophrenien. In Kircher T, Gauggel S (Hrsg.) Neuropsychologie der Schizophrenie. Symptome Kognition, Gehirn (S.59-68). Springer-Verlag
- Pegues MP, Rogers LJ, Amend D, Vinogradov S, Deicken RF (2003) Anterior hippocampal volume reduction in male patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 60(2-3):105-115
- Rao ML, Gross G, Strebel B, Bräunig P, Huber G, Klosterkötter J (1990) Serum amino acids, central monoamines and hormones in drug-naive, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Res.* 34(4):243-57
- Rapoport JL, Giedd J, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, Nelson J, Hamburger S (1997) Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Arch Gen Psychiatry.* 54(10):897-903
- Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolson R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A, Paus T, Evans A (1999) Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 56(7):649-654
- Rawlins JNP (1999) A place for space and smells. *Nature.* 397:561-563
- Raz S, Raz N (1990) Structural brain abnormalities in the major psychoses a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychol Bull.* 108(1):93-108
- Razi K, Greene KP, Sakuma M, Ge S, Kushner M, DeLisi LE (1999) Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 174:512-519
- Reichert A, Kreiker S, Mehler-Wex C, Warnke A (2008) The psychopathological and psychosocial outcome of early-onset schizophrenia: preliminary data of a 13-year follow-up. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2(1):6
- Reif A, Schmitt A, Fritzen S, Lesch KP (2007) Neurogenesis and schizophrenia: dividing neurons in a divided mind? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 257(5): 290-299
- Reig S, Moreno C, Moreno D, Burdalo M, Janssen J, Parellada M, Zabala A, Desco M, Arango C (2008) Progression of Brain Volume Changes in Adolescent-Onset Psychosis. *Schizophr Bull.* Jan 24
- Rhinewine JP, Lencz T, Thadan EP, Cervellione KL, Burdick KE, Henderson I, Bhaskar S, Keehlisen L, Kane J, Kohn N, Fisch GB, Bilder RM, Kumra S (2005) Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia : clinical correlates. *Biol Psychiatry.* 58(9):705-712

- Robb RA, Barillot C (1989) Interactive display and analysis of 3-D medical images. *IEEE Trans Med Imaging*. 8(3):217-226
- Robb RA, Hanson DP, Karwoski RA, Larson AG, Workman EL, Stacy MC (1989) Analyze: a comprehensive, operator-interactive software package for multidimensional medical image display and analysis. *Comput Med Imaging Graph*. 13(6):433-454
- Rollnick JD, Borsutzky M, Huber TJ, Mogk H, Seifert J, Emrich HM, Schneider U (2002) Short-term cognitive improvement in schizophrenics treated with typical and atypical neuroleptics. *Neuropsychobiology*. 45(2):74-80
- Röpcke B, Eggers C (2005) Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 14(6):341-350
- Roth G, Dicke U. (2006) Funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems. In Förstl H, Hautzinger M, Roth G (Hrsg.), *Neurobiologie Psychischer Störungen*. (S.47-50). Springer-Verlag
- Rugg MD (1998) Memories are made of this. *Neuroscience*. 281:1151-1152
- Saijo T, Abe T, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Suhara T, Shuno T, Asai K, Okubo Y (2001) Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 55(1):41-47
- Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Feiner D, Rotrosen J, Wolkin A (2000) Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psych*. 57(5):471-480
- Sapolsky RM (1994) The physiological relevance of glucocorticoid endangerment of the hippocampus. *Ann N Y Acad Sci*. 746:294-304
- Schaeffer JL, Ross RG (2002) Childhood-onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 41(5):538-545
- Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C (2002) Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol*. 1(1):13-21
- Schmidt MH, Blanz B, Dippe A, Koppe T, Lay B (1995) Course of patients diagnosed as having schizophrenia during first episode occurring under age 18 years. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 245(2):93-100
- Schneider K (1946) *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart-New York: Thieme
- Seeman MV (1986) Current outcome in schizophrenia: women vs men. *Acta Psychiatr Scand* 73(6):609-617

- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Kremen WS, Horton NJ, Makris N, Toomey R, Kennedy D, Caviness VS, Tsuang MT (2002) Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 59(9):839-849
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1998) Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol*. 392(3):402-412
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 49(1-2):1-52
- Silverstein ML, Mavrolefteros G, Close D (2002) Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 28(1):157-165
- Sim K, DeWitt I, Ditman T, Zalesak M, Greenhouse I, Goff D, Weiss AP, Heckers S (2006) Hippocampal and parahippocampal volumes in schizophrenia: a structural MRI study. *Schizophr Bull* 32(2):332-340
- Smith GN, Lang DJ, Kopala LC, Lapointe JS, Falkai P, Honer WG (2003) Developmental abnormalities of the hippocampus in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 53(7):555-561
- Sowell ER, Toga AW, Asarnow R (2000) Brain abnormalities observed in childhood-onset schizophrenia: a review of the structural magnetic resonance imaging literature. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 6(3):180-185
- Sporn AL, Geenstein DK, Gotgay N, Jeffries NO, Lenane M, Gochman P, Clasen LS, Blumenthal J, Giedd JN, Rapoport JL (2003) Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 160(12):2181-2189
- Spreen O, Strauss E (1998) *A Compendium of neuropsychological Tests*. Oxford: University Press
- Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA (2006) Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 188:510-518
- Stefanis N, Frangou S, Yakeley J, Sharma T, O'Connell P, Morgan K, Sigmudsson T, Taylor M, Murray R (1999) Hippocampal volume reduction in schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications. *Biol Psychiatry*. 46(5):697-702
- Stevens JR (1997) Anatomy of schizophrenia revisited. *Schizophr Bull*. 23(3):373-383

- Strange BA, Fletcher PC, Henson RN, Friston KJ, Dolan RJ (1999) Segregating the functions of human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96(7):4034-4039
- Sullivan EV, Lim KO, Mathalon D, Marsh L, Beal DM, Harris D, Hoff AL, Fausman WO, Pfefferbaum A (1998) A profile of cortical gray matter volume deficits characteristic of schizophrenia. *Cereb Cortex*. 8(2):117-124
- Szesko PR, Strous RD, Goldman RS, Ashtari M, Knuth KH, Lieberman JA, Bilder RM (2002) Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 159(2):217-226
- Tanskanen P, Veijola JM, Piippo UK, Haapea M, Miettunen JA, Pyhtinen J, Bullmore ET, Jones PB, Isohanni MK (2005) Hippocampus and amygdala volumes in schizophrenia and other psychoses in the Northern Finland 1966 birth cohort. *Schizophr Res*. 75(2-3):283-294
- Tepest R, Wang L, Miller MI, Falkai P, Csernansky JG (2003) Hippocampal deformities in the unaffected siblings of schizophrenia subjects. *Biol Psychiatry*. 54(11):1234-1240
- Tewes U, Rossmann P, Schallberger U (1999) Manual für Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder. Hans Huber. The Psychological Corporation
- Tienari P, Wynne LC, Sorri A et al (2004) Genotype- environment interaction in schizophrenia- spectrum disorder: Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry*. 184:216-222
- Torrey EF, Bowler AE (1990) The seasonality of schizophrenic birth: a reply to Marc S. Lewis. *Schizophr Bull*. 16(1):1-3; discussion 17-28
- Tulving E, Markowitsch HJ, Craik FIM, Habib R, Houle S (1996) Novelty and familiarity activations in PET studies of memory and retrieval. *Cerebr Cortex*. 6:71-79
- Ueland T, Oie M, Inge Landro N, Rund BR (2004) Cognitive functioning in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 126(3): 229-239
- Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V, Singh B, Copolov D (1999) Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 56(2):133-141
- Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C (2000) Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatr*. 34Suppl:113-126

- Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, Smith D, Brewer W, Proffitt T, Desmond P, Pantelis C (2006) 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*. 63(2):139-149
- Velligan DI, Bow-Thomas CC (1999) Executive function in schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 4(1):24-33
- Vogeley K, Tepest R, Schneider-Axmann T, Hütte H, Zilles K, Honer WG, Falkai P (2003) Automated image analysis of disturbed cytoarchitecture in Brodmann area 10 in schizophrenia. *Schizophr Res*. 62(1-2):133-140
- Volkmar FR, Cohen DJ, Hoshino Y, Rende RD, Paul R (1988) Phenomenology and classification of the childhood psychoses. *Psychological Med*. 18(1):191-201
- Walker MA, Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Roberts HC, Evans SP, Crow TJ (2002) Estimated neuronal populations and volumes of the hippocampus and its subfields in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 159(5):821-828
- Wallenstein GV, Eichenbaum H, Hasselmo ME (1998) The hippocampus as an associator of discontinuous events. *Trends Neurosci*. 21(8):317-323
- Ward KE, Friedman L, Wise A, Schulz SC (1996) Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res*. 22(3):197-213
- Wechsler D (1991) *Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children – Third edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation
- Weiss AP, Dewitt I, Goff D, Ditman T, Heckers S (2005) Anterior and posterior hippocampal volumes in schizophrenia. *Schizophr Res*. 73(1):103-112
- Werry JS (1992) Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord*. 22(4):601-624
- Whitworth AB, Honeder M, Kremser C, Kemmler G, Felber S, Hausmann A, Wanko C, Wechdorn H, Aichner F, Stuppaeck CH, Fleischhacker WW (1998) Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 31(2-3):73-81
- Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, Bond D, Stuart GW, McGorry PD, Brewer WJ, Bridle N, Eritaia J, Desmond P, Singh B, Copolov D, Pantelis C (2001) A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychoses and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 52(1-2):37-46
- Woodruff PW, Wright IC, Shuriquie N, Russouw H, Rusch T, Howard RJ, Graves M, Bullmore ET, Murray RM (1997) Structural brain abnormalities in male schizophrenics reflect fronto-temporal dissociation. *Psychol Med* 27(6):1257-1266

- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 157(1):16-25
- Yeo RA, Hodde-Vargas J, Hendren RL, Vargas LA, Brooks WM, Ford CC, Gangestad SW, Hart BL (1997) Brain abnormalities in schizophrenia-spectrum children: implications for a neurodevelopmental perspective. *Psychiatry Res*. 76(1):1-13
- Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ (1997) The hippocampus in schizophrenia: lateralized increase in neuronal density and altered cytoarchitectural asymmetry. *Psychol Med*. 27(3):703-713
- Zilles K (2006) Architektur und funktionelle Neuroanatomie der Hirnrinde des Menschen. In Förstl H, Hautzinger M, Roth G (Hrsg.), *Neurobiologie Psychischer Störungen*. (S.119-123). Springer-Verlag
- Zipursky RB, Marsh L, Lim KO, DeMent S, Shear PK, Sullivan EV, Murphy GM, Csernansky JG, Pfefferbaum A (1994) Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 35(8): 501-516
- Zobel A, Maier W (2004) Endophenotype – a new concept for biological characterization of psychiatric disorders. *Nervenarzt*. 75(3):205-214

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Entwicklung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Fritz Poustka, der dieses Forschungsprojekt unterstützt und durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln überhaupt erst ermöglicht hat. Herr Prof. Dr. Poustka hat durch seine Art der Betreuung und Leitung, durch die Schaffung eines sehr kompetenten Forschungsumfeldes, einer hervorragenden Arbeitsatmosphäre sowie individueller Freiräume maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Ein großes Dankeschön geht an Dr. Fabian Härtling und Frau PD. Dr. Christina Stadler, die mich in allen Phasen der Arbeit betreut, engagiert unterstützt und bei vielen Fragen kompetent und geduldig beraten haben. Weiterhin bedanke ich mich sehr herzlich beim Herrn Dr. Ralf Tepest für die Hilfe bei der Einarbeitung in das Bildanalyseprogramm 'Analyse' und 'SPM' und die Durchführung der Reliabilitätsanalyse. Herr Dr. R. Tepest möchte ich an dieser Stelle besonders für seine stete Hilfsbereitschaft und seine fachlichen Ratschläge und Ideen danken. Ein Dank geht an die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters in Riedstadt, die diese Studie mit weiteren Probanden aus ihrem stationären Bereich unterstützt hat und der Klinik für Psychiatrie am Klinikum der J. W. Goethe-Universität, für die Zusammenarbeit bei der Durchführung der kernspintomographischen Aufnahmen.

Auch an den Schulleitern und Lehrern wird ein großer Dank für die Unterstützung bei der Rekrutierung der zahlreichen Jugendlichen der Kontrollgruppe in den Schulen ausgesprochen. Der größte Dank geht an die Jugendlichen, die bereit waren, an der vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen und ohne deren Mitarbeit diese Dissertation nicht zustande gekommen wäre.

Ich bedanke mich herzlichst bei meinen Diskussionspartnern und Korrekturlesern, die mich vor allem in der Abschlussphase sehr unterstützt und ermutigt haben.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an meine Eltern, die mich durch Höhen und Tiefen der Doktorarbeitphase begleitet haben und immer wieder Verständnis für diese besondere Phase gezeigt haben.

Danke!

## 10 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Hirnstrukturelle Veränderungen bei schizophrenen Jugendlichen gemessen mit der Magnetresonanztomographie“

in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. F. Poustka (emeritiert) und mit Unterstützung durch Dr. F. Härtling, PD Dr. phil. C. Stadler und Dr. R. Tepest (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Köln) ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, 16. Juli 2009

Tetyana Goncharova